

ANTIOQUIA MEDICA

VOLUMEN 10

MEDELLIN, MARZO DE 1960

Nº 2.

Continuación del "BOLETIN CLINICO" y de "ANALES DE LA ACADEMIA DE MEDICINA"
Tarifa Postal reducida—Licencia Nº 1.896 del Ministerio de Correos y Telégrafos.
Organo de la Facultad de Medicina y de la Academia de Medicina.

Editada en la Imprenta Universidad de Antioquia.

DIRECTORES:

Dr. Alfonso Aguirre C.
Decano de la Facultad

Dr. Oriol Arango Mejía
Presidente de la Academia

REDACTORES:

Dr. Héctor Abad G.
Dr. Joaquín Aristizábal
Dr. Marcos Barrientos

Dr. Alfredo Correa Henao
Dr. Antonio Escobar E.
Dr. Fernando Toro M.

ADMINISTRACION:

Margarita Hernández B.

"ANTIOQUIA MEDICA" solicita el intercambio con revistas nacionales y extranjeras. Admite y agradece colaboración científica-médica o que se relacione con los intereses de la profesión.

DIRECCION:

"ANTIOQUIA MEDICA".

Facultad de Medicina de la U. de A.
Medellín — Colombia, S. A.
Apartado 20-38.

"Antioquia Médica" publica 10 números anualmente.

CIRCULACION:

Cada número consta de 1.600 ejemplares.

Para el país, 960

Para el exterior, 450

SUMARIO

TRABAJOS ORIGINALES

- Observaciones Clínicas y Experimentales sobre la Intoxicación por Amonio: su Tratamiento con el Aminoácido L'Arginina. (Tesis de Grado Laureada). — **Dr. J. Marcos Duque G.** 37
- La Hipotermia y sus Aplicaciones a la Cirugía. — **Dr. Alberto Villegas H.** 99
- Consideraciones sobre la Miomectomía y su porvenir Obstétrico y Ginecológico. — **Dr. Jorge Restrepo Salazar** 114

ACTIVIDADES DE LA FACULTAD

- Aviso importante para los Médicos egresados de 1950 en adelante de la Facultad de Medicina de la U. de A. 118

NOTICIAS

- El II Simposio colombiano de Psicoprofilaxia Obstétrica 119

ANTIOQUIA MEDICA

ORGANO

DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA.
DE LA ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN.

VOLUMEN 10

— MEDELLIN, MARZO DE 1960 —

Nº 2.

TRABAJOS ORIGINALES

OBSERVACIONES CLINICAS Y EXPERIMENTALES SOBRE LA INTOXICACION POR AMONIO: SU TRATAMIENTO CON EL AMINOACIDO L-ARGININA

Dr. J. Marcos Duque Gaviria
Tesis Laureada

Medellin, Diciembre de 1958.

Rector de la Universidad de Antioquia

Dr. José M. Mora Vásquez.

Decano de la Facultad de Medicina.

Dr. Ignacio Vélez Escobar.

Presidente de Tesis

Dr. Antonio Ramírez.

DEDICO:

A la memoria de mi Padre.

A mi Madre y hermanas.

A mis tíos

A mis compañeros.

Trabajo Clínico y Experimental presentado como Tesis de Grado para optar al título
de Doctor en Medicina y Cirugía.

INDICE DE MATERIAS

PARTE PRIMERA

INTRODUCCION	40
HISTORIA	40
COMA HEPATICO	
Concepto	43
Etiopatogenia	43
Metabolismo del amonio	44
Sintomatología	46
Cambios Bioquímicos	48
Cambios Electroencefalográficos	40
Comentario	52

SEGUNDA PARTE.

TECNICA DE LABORATORIO

Historia	54
Fundamento de la Técnica	55
Instrumental	56
Reactivos	56
Técnica	56

RESULTADOS ENCONTRADOS

Valores normales	57
Valores en cirróticos	58
Valores en el coma hepático	58
Valores en la hepatitis	59
Valores en la ictericia obstructiva	59
Valores en la anastomosis porto-cava y es- pleno-renal	59

TERCERA PARTE

OBSERVACIONES EXPERIMENTALES

Material y métodos	59
Técnica de la anastomosis portocava	60
Permeabilidad de la anastomosis	61

RESULTADOS

Intoxicación con sangre vía oral	63
Intoxicación con metionina	64
Intoxicación con cloruro de amonio	67
Comentarios	69

CUARTA PARTE

ESTUDIO CLINICO.

Material y métodos	70
Casos clínicos	70
Comentarios	87
Resumen	90

BIBLIOGRAFIA	90
--------------------	----

PARTE PRIMERA

INTRODUCCION

En el afán de encontrar una terapia más racional y efectiva en el tratamiento del coma hepático me propuse realizar este trabajo.

Está basado en las observaciones que desde el siglo pasado fueron hechas por Hahn y Col. en perros sometidos a anastomosis porto-cava y que posteriormente dieron base a que se considerara a la alteración del metabolismo proteico. concretamente a la elevación del amonio sanguíneo, como el responsable del síndrome reuro-psiquiátrico del coma hepático.—Igualmente está basado en las recientes observaciones de Greenstein sobre el papel que desempeña el aminoácido L-Arginina como integrante del ciclo de krebs en la conversión del amonio hacia urea y la consiguiente disminución de dicho metabolito en el torrente circulatorio.

El trabajo comprende dos aspectos: - uno experimental y otro clínico que incluye el desarrollo de la técnica de dosificación del amonio.— En el primero era necesario practicar anastomosis porto-cavas en perros para luego intoxicarlos con sustancias nitrogenadas que elevaran los niveles sanguíneos del amonio y en esta forma valorar el papel de la droga en estudio.

En la parte clínica se estudiaron los pacientes que durante su estadía en el Hospital presentaron el síndrome de intoxicación por amonio, recibiendo la mayoría de éstos como tratamiento fundamental el aminoácido L-Arginina en el empeño por disminuir las concentraciones sanguíneas del amonio y en esta forma mejorar su estado clínico.

En cuanto al trabajo del laboratorio se empleó la técnica descrita por Seligson para la dosificación del amonio, obteniendo valores básicos en normales y en las distintas hepatopatías.

HISTORIA

En 1880, Hahn, en el laboratorio de Pawlow (1) notó el efecto que sobre el sistema nervioso producía la alimentación rica en carne a perros que previamente habían sido sometidos quirúrgicamente a fístula de Eck.—Algunos de estos animales después de un tiempo presentaban periodos de depresión, letargia, pérdida del interés en el juego, se volvían indiferentes, no atendían a las llamadas de su amo, la marcha se hacía atáxica, chocaban contra los obstáculos, perdían el apetito y rechazaban la carne en su alimentación.—En ocasiones aparecían convulsiones, co-

ma, y muchas veces la muerte.—Todos éstos síntomas desaparecían con la supresión de la carne.

Después de esta primera observación aparecieron informes esporádicos en relación con el tema, muchos de ellos discordantes, lo que dió origen a gran número de controversias.

En 1934, Monguio y Krause (2) demostraron en perros con fistula de Eck que los niveles sanguíneos de amonio se elevaban cuando se les daban dietas ricas en proteínas o se les adicionaban sales amoniacaes. Esta misma clase de alimentación en perros normales no producía tales alteraciones, de donde se concluyó que la "intoxicación por carne" era de origen amoniacal.

La importancia del amonio en las enfermedades del hígado había sido considerada varios años atrás.

En 1927, Burchi (3), tomando pacientes normales y cirróticos les administraba cloruro—amonio y observó que en los primeros no había ninguna modificación; en cambio los segundos presentaban trastornos neurológicos, concomitantes con la elevación del amonio sanguíneo.

Kirk, en 1936 (4) observó el efecto de las sales de amonio en personas normales, con cirrosis, hepatitis, e ictericia obstructiva.—Notó cómo los únicos que presentaban alzas significativas del amonio eran los cirróticos, de donde concluyó que esa alza no se debía a la insuficiencia del órgano en sí misma, pues esa insuficiencia era mayor en la hepatitis, sino al paso directo a la circulación sistemática a través de los canales anastomóticos de los productos amonioacaes absorbidos en el intestino.—Además encontró elevaciones del amonio en sangre obtenida de la circulación colateral de la pared abdominal en pacientes con cirrosis, confirmando así indirectamente, en el hombre, las observaciones hechas en animales por Folin y Denis (5) que demostraban que la sangre portal contiene normalmente mayores concentraciones de amonio—Traeger y Col. (6) encontraron que esta sangre de la porta presenta en animales normales y en ayunas niveles de amonio tres veces más altos que los encontrados en la sangre periférica.—Estas concentraciones disminuían considerablemente al interrumpir la circulación de la vena mesentérica inferior.

Por algunos años se perdió el interés por esta fase de la enfermedad hepática hasta que aparecieron en la literatura tres informes significativos.

En 1949, Gaustad (7) describió un síndrome de "Hepatargia transitoria" en el cual se presentaba un coma reversible en pacientes con cirrosis después de hemorragias gastrointestinales o la ingestión de una dieta hiperproteica.

En 1952, varios autores, entre ellos Gabuzda, Phillips, y Davidson (8) y Phillips y col. (9) en Norteamérica y Sthal y col. (10) (11) en Francia llamaron la atención sobre el peligro de la ingestión de sustancias nitrogenadas por pacientes con enfermedad hepática y describieron el síndrome de coma hepático inminente en pacientes cirróticos a quienes se administraba esta clase de sustancia.—Estos autores observaron que en ciertos pacientes con cirrosis la ingestión de sustancias nitrogenadas producía síntomas de variada severidad similares a los pródromos del coma hepático.

Al año siguiente, Mac Dermont y Adams (12) describieron el caso de un paciente a quien se había practicado una anastomosis proto-cava y cuyas pruebas de funcionamiento hepático eran normales; después de algunos días presentó estupor recurrente que seguía a la ingestión de proteínas, urea y sales de amonio.

En esta forma se comprobó lo que con mucha anticipación había sugerido Esben Kirk, al afirmar que los trastornos de la conciencia en la enfermedad hepática no eran solamente debidos a disfunción hepatocelular sino a la presencia de canales colaterales entre la porta y la circulación sistemática que permiten el paso directo de sustancias nitrogenadas a la circulación general.

La importancia de estas derivaciones o circulación colateral en cirróticos fué recalcada de nuevo por Sherlock (13) quien denominó "Encefalopatía portal sistemática" al síndrome nervioso producido por la ingestión de proteínas.

En 1953, Walshe (14) empleó el ácido glutámico en el tratamiento del coma hepático teniendo como base el papel que desempeña esta sustancia en el metabolismo proteico, al unirse con el amonio para formar glutamina y en esta forma disminuir las concentraciones sanguíneas de éste.

Adams y Foley (15) y Bickford (16) tomaron electroencefalogramas a pacientes con enfermedad hepática y coma, encontrando modificaciones típicas y que son casi patognomónicas.

En 1956, Greenstein y asociados (17 - 18) demostraron que la arginina protegía las ratas contra la intoxicación por amonio inducida por la administración intra-peritoneal de aminoácidos y sales de amonio.

Najarian y Harpers (19) demostraron un efecto similar en perros cuyos niveles sanguíneos de amonio habían sido elevados previamente mediante el uso de soluciones de glicina por vía venosa.

Estos mismos autores (20) emplearon por primera vez la arginina en pacientes con variados grados de coma hepático con resultados muy promisorios.

COMA HEPATICO

Concepto.

Se designa como coma hepático a las alteraciones neuro-psiquiátricas y metabólicas que aparecen en pacientes con severa enfermedad hepática.

Ultimamente se ha sugerido (21) que existe un "Coma hepático exógeno" que es un síndrome inducido por la introducción de sustancias nitrogenadas dentro del intestino de pacientes con cirrosis o con circulación colateral portosistémica, natural o quirúrgica.—En estos casos se trata en realidad, de intoxicación por amonio, mientras que el "Coma hepático espontáneo" representa una descompensación hepatocelular progresiva, que constituye un trastorno metabólico mucho más complejo en el cual la intoxicación por amonio puede jugar un papel de importancia variable, junto con el desequilibrio fluido y electrolítico, la hipoglicemia, azotemia, septicemia, etc.

El hecho de que la intoxicación por amonio es probablemente uno de los factores más importantes en el desarrollo de este síndrome, está apoyado por los numerosos informes publicados al respecto (9-22-23-24-25-26), así como otros que indican cómo la reducción de esas altas concentraciones sanguíneas va seguida por marcada mejoría clínica del coma (27 - 28).

ETIOPATOGENIA.

Causas de elevación del amonio en sangre:

a). Intoxicación exógena por la ingestión de sales de amonio, Diamox, (29 - 30) liberando amonio del cerebro por inhibición directa de la función enzimática y también de los riñones hacia la vena renal (31).—Evacuación de ascitis, sedantes del tipo de los barbitúricos y opiáceos, (32) resinas de intercambio catiónico (33) úrea, metionina (34 - 35).

b). Cirrosis asociada con aumento de las sustancias nitrogenadas dentro del intestino como resultado de la ingestión de una dieta hiperproteica (36) (37) de una hemorragia gastrointestinal no solamente por la cantidad de nitrógeno de la sangre, sino también debido a la isquemia que reduce la función hepática durante el período de hipotensión (38).—Normalmente se difunde una pequeña cantidad de úrea en el tracto intestinal que también podría ser considerada como un factor más en el depósito nitrogenado (39).

también producido, aunque en menores cantidades, por la acción enzimática de desaminación dentro del cuerpo y a partir de la glutamina en los riñones (22-45). Este amonio absorbido pasa a la circulación porta, en donde las concentraciones son dos a tres veces superiores a las de la sangre periférica (6) y de ahí al hígado en donde se detoxica para formar úrea (ver Fig. No. 1), mediante el ciclo de la ortina-citrulina-argina o ciclo de Krebs-Hens-elit (13), que consta de las siguientes fases:

El anhídrido carbónico y el amonio en presencia de adenosin-trifosfato (ATP) reaccionan para formar carbamylfosfato.—Por un pro-

3 **FACTORES PRINCIPALES DEL COMA**

CASO	PROTEÍNAS	HEMORRAGIA	C/AMONIO	DEPRESORES	EVALUACION DE ASCITIS	DESCONOCIDO
1	X	—	—	—	—	—
2	—	—	—	—	X	—
3	—	—	—	—	X	—
4	—	—	X	—	—	—
5	—	X	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	X
7	—	—	—	—	—	X
8	—	—	—	X	—	—
9	—	X	—	X	—	—
10	—	—	—	—	X	—
11	—	—	—	—	—	X
12	—	—	—	X	—	—
13	—	—	—	—	—	X
14	—	—	—	—	—	X
15	—	X	—	—	—	—
16	—	—	—	X	—	—

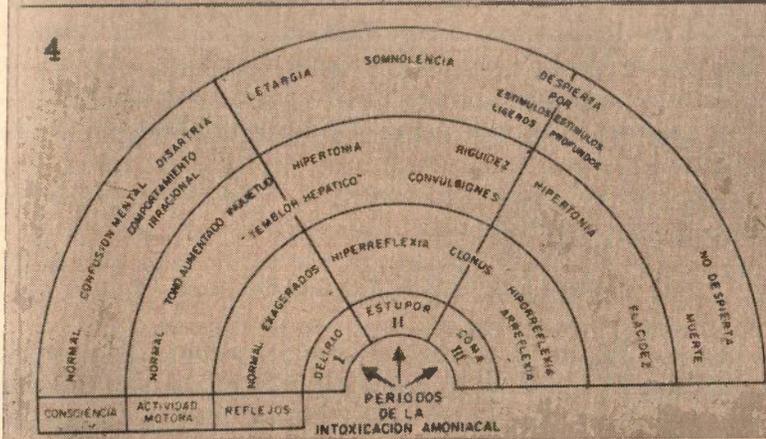


Fig. No 3 - Causas desencadenantes del síndrome.

Fig. No 4 - Representación de los periodos de la encefalopatía (tomado de Majarián, J. S., Surgery, 44. 11. 1958).

ceso de transcarbamylicación el grupo carbamylico es transferido al ácido aspártico para formar ácido carbamyl-aspártico, el cual a su vez dona el grupo carbamylico a la ornitina, formando citrulina y regenerando el ácido aspártico.—En la etapa siguiente el ácido arginosuccínico, compuesto que resulta de la condensación de citrulina y ácido aspártico se parte en arginina y ácido fumárico.—Finalmente, la arginina, bajo la acción de la arginasa, es convertida en el hígado en ornitina y úrea.—El ácido fumárico forma ácido oxaloacético que por transaminación regenera ácido aspártico que ha de ser utilizado en la formación de ácido arginosuccínico.—Las anteriores reacciones se reproducen en la Fig. No. 2.

Esta acción del hígado en condiciones normales es tan eficiente, que poco o ningún amonio pasa a la circulación general.—Fuera de esta vía de metabolismo, que es la principal, el amonio puede ser excretado como sal de amonio y también utilizado en la transaminación, por ejemplo, en el paso de ácido glutámico o glutamina.

Ya que el hígado es el sitio primario de detoxicación del amonio, se comprende fácilmente que un trastorno en la función hepática o la derivación de la sangre portal a la circulación general, o bien los dos factores asociados, permiten que el amonio se acumule en la sangre periférica.—Tal derivación de la sangre, valga la pena repetirlo, ocurre como consecuencia de la hipertensión portal asociada con cirrosis o como resultado de las anastomosis quirúrgicas realizadas para mejorar dicha hipertensión.

En el coma hepático uno de los hallazgos más consistentes es la intoxicación por amonio, que causa los trastornos neuropsiquiátricos, que en ocasiones pueden aparecer como primitivos (46-47-48) y hacer pensar al médico que se trata de un cuadro mental; sólo con cuidadosos estudios posteriores puede descubrirse la verdadera naturaleza del síndrome.

En nuestros casos tres presentaron manifestaciones neuro-psiquiátricas.

En cuanto a las causas precipitantes en nuestros casos fueron como sigue: — (ver Fig. No. 3).

SINTOMATOLOGIA.

Los períodos de la intoxicación por amonio han sido clasificados en relación al estado de conciencia, actividad motora y cambios en los reflejos osteo-tendinosos. En la figura No. 4 representamos los distintos períodos de la encefalopatía.

El comienzo del delirio que caracteriza el primer período puede ser tan insidioso que pasa desapercibido.—En veces puede ser rápido

en forma de una crisis aguda de excitación y llegar a estar desorientado en tiempo y espacio. No saben en qué mes ni en qué año viven, confunden el sitio donde se encuentran, la palabra se entorpece, la expresión verbal se hace lenta, alargando el enfermo algunas sílabas y otras veces suprimiéndolas.—Las reacciones se hacen lentas.—Las órdenes son mal comprendidas.—Los movimientos y la marcha se vuelven incoordinados, atáxicos.—La facies puede mostrar una expresión indiferente.—En este estado los reflejos están hiperactivos.

Uno de los hechos más frecuentes es la alteración de la conducta y comportamiento, con pérdida del control.—Así, uno de nuestros enfermos (caso No. 1) después de la ingestión de una dieta rica en proteínas presentaba crisis de excitación, hablaba incoherente, buscaba objetos sin ningún fin determinado y daba vueltas por todas las piezas de su casa.

Sin embargo, el comportamiento maniaco no se presenta en todos los casos y al contrario el comienzo puede manifestarse por apatía, indiferencia, somnolencia y poco a poco, en forma gradual se van sumergiendo en el estado comatoso.

En el periodo de delirio la actividad motora aumenta y está asociada con marcada inquietud, inestabilidad y con el desarrollo de características movimientos involuntarios.—Tales movimientos fueron descritos por Adams y Foley (15) y se han denominado como "flapping tremor" o temblor en aleteo de las manos, caracterizado por rápidos movimientos de flexión y extensión a nivel de las articulaciones metacarpo-falángicas y de las muñecas, acompañados por movimientos laterales de los dedos.—Se pone mayor en evidencia cuando el paciente sostiene sus brazos y manos en hiperextensión forzada con los dedos separados.—Este signo tan característico de la encefalopatía es precoz al comienzo del síndrome y también ocurre algunas veces en la uremia y ocasionalmente ha sido descrito en la acidosis respiratoria (49) y en casos de Cor pulmonar crónico.—El temblor muscular puede extenderse a los brazos, al cuello y aún generalizarse.—Este temblor desaparece al entrar en coma.

El segundo periodo denominado como estupor, está caracterizado por progresivo aumento de la somnolencia y letargo.—Estos pacientes duermen casi continuamente pero responden todavía a los estímulos dolorosos, aún los más insignificantes.—Conforme el síndrome progresa, sólo podrán ser despertados por grandes estímulos dolorosos.—La actividad motora se hace más aparente y los reflejos se hacen hiperactivos.

Algunas veces se presentan convulsiones pero son infrecuentes y cuando ocurren pueden ser causadas por hipoglicemia (50).

Por último viene el coma en forma gradual e insidiosa.—Ya no hay respuesta a los estímulos dolorosos, las pupilas aparecen midriáticas,

la respiración se hace más amplia, produciéndose un estado de hiperventilación que conduce a la alcalosis respiratoria y que está presente en la mayoría de los pacientes con coma hepático (51).—Esta alcalosis puede obrar significativamente aumentando la toxicidad del amonio y puede ser uno de los factores considerados para que haya tan pobre relación entre los niveles de amonio sanguíneo y los síntomas clínicos.—Además, ha sido comprobado que la administración oral de ácido clorhídrico (52) trae una mejoría más rápida aún en pacientes intoxicados severamente.—Igual puede decirse de la administración de anhídrido carbónico.

Otro de los hallazgos encontrados en los pacientes con coma hepático es el "fedor hepaticus". La sustancia responsable ha sido recientemente identificada como un methylmercaptano (53).—Se ha supuesto que deriva de la metionina y esto podría indicar una incapacidad del hígado para metabolizarlo. Además, últimamente se ha encontrado que en pacientes con enfermedad hepática puede presentarse un estado estuporoso después de la ingestión de metionina (54).—Se dice que estas sustancias "Olorosas" pueden ser responsables de algunos de los síntomas del coma hepático por el hecho de que la desaparición del "fedor" puede preceder a la desaparición del coma.

CAMBIOS BIOQUIMICOS.

El deterioro de la función hepática puede evaluarse en cierto modo por algunos hallazgos bioquímicos, pero éstos pueden encontrarse en los pacientes que sobreviven o que no están en coma.

En general se encuentran elevados los amino ácidos en la sangre, asociados con un aumento en la excreción urinaria de los mismos (53).

Paralelo con la elevación del amonio se elevan el piruvato y el alfa-ketoglutarato y tal vez esa elevación de los ketoácidos en el coma hepático representa un defecto en el metabolismo intermediario debido a la imperfecta utilización del amonio y a la falta de remoción de la sangre por un hígado alterado en su función (30).

La úrea está baja a menos que haya falla renal asociada.—El NNP del suero está casi siempre aumentado aunque la úrea no esté elevada debido al aumento de otras sustancias nitrogenadas no proteicas, particularmente los aminoácidos.—En algunas circunstancias el aumento de NNP es más alto que el de la úrea sanguínea y la relación NNP/UREA alta es considerada como signo de mal pronóstico (56).

Hay caída en el porcentaje de esterificación del colesterol seguida por disminución del colesterol total, fosfolípidos y lípidos totales (57).

El trastorno fluido y electrolítico es un problema casi universal, como puede manifestarse por los trastornos del metabolismo del sodio y del cloro en la acumulación de líquido ascítico que se observa tan frecuentemente en este grupo de pacientes.—La presencia de un sodio bajo es un hecho y puede ser en si misma una causa precipitante del coma (58).—Con frecuencia hay oliguria o anuria y pueden estar asociadas con hipercalemia, la cual en si misma puede ser una complicación fatal.

Es muy raro encontrar hipoglicemia por una parte debido a la terapéutica con soluciones dextrosadas y por otra por las reacciones pancreáticas y de stress.

CAMBIO S

ELECTROENCEFALOGRAFICOS.

El estudio electroencefalográfico en el coma hepático, fué introducido por Adams y Foley (15-59) y por Bickford (16).—Los trabajos de estos autores han mostrado la presencia de alteraciones bastante características que bien pueden ser específicas aunque no sean constantes en todos los pacientes en el mismo estado (60).

En general existe una correlación muy directa entre el cuadro clínico y el electroencefalograma, además del hecho fundamental de que estas alteraciones eléctricas pueden preceder a los síntomas y signos neurológicos.

Hemos practicado 7 electroencefalogramas en cuatro pacientes de nuestros 16 casos.—Se usó un electroencefalógrafo marca Grass, de ocho canales, de inscripción a tinta, colocando 22 electrodos en contacto con el cuero cabelludo, distribuidos en una forma homogénea y simétrica sobre toda la superficie del cráneo.

En un primer paciente (ver caso No. 1) realizamos un electroencefalograma en coma profundo y cuando tenía 500 mcgrms. de amonio en sangre.—Las ondas cerebrales que predominaron fueron lentas, sinusoidales, de 2-2.5 ciclos por segundo, bisincrónicas y generalizadas a toda la corteza.—En las regiones superiores se observó la aparición de complejos onda espiga, bisincrónicos, de 300 a 400 milisegundos de duración.—Los estímulos dolorosos y la fotoestimulación no modificaron el cuadro bioeléctrico (ver Fig No. 5).

En un segundo examen practicado 48 horas después, cuando el enfermo se encontraba en estupor y con 360 mcgrms. de amonio en sangre, se encuentran ondas lentas bisincrónicas, de 2, 5 a 3. 5 ciclos por segundo, localizados preferentemente en regiones posteriores.—En regiones anteriores los potenciales son de bajo voltaje, más rápidos y en forma es-

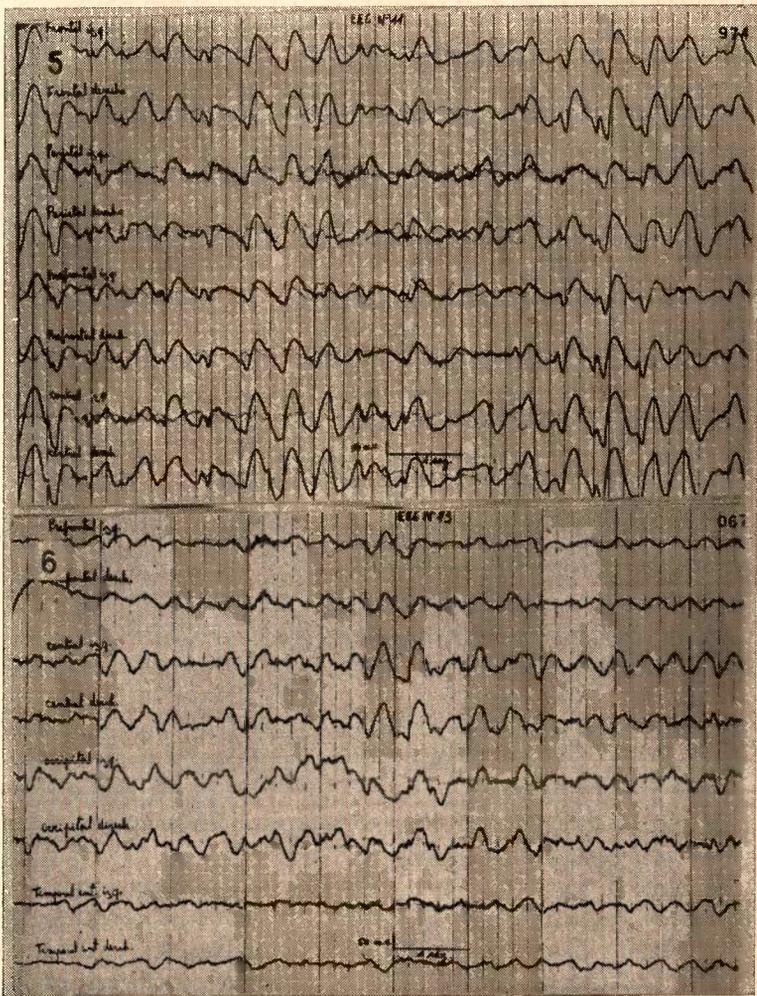


Fig. Nº 5 - Ondas delta bisincrónicas de dos ciclos por segundo generalizadas a toda la corteza. Obsérvese cómo en regiones frontales aparecen complejos bisincrónicos, onda espiga de 400 a 500 milisegundos. Paciente con 500 mcgrms. de amonio en sangre.

Fig. Nº 6 - Ondas lentas de 3-4 ciclos por segundo, bisincrónicas, generalizadas a toda la corteza. Amonio en sangre 360 mcgrms%.

porádica aparecen ondas lentas que se propagan desde las regiones posteriores.—Los estímulos dolorosos no modifican en nada los potenciales bioeléctricos.—Los complejos espiga onda han desaparecido por completo (ver Fig. No. 6).

Un tercer examen practicado 8 días después cuando el amonio en sangre era de 215 mcgrs. %, los potenciales se han normalizado por completo y aparece un ritmo de 10-11 ciclos por segundo, bisincrónico, de mayor amplitud en las regiones posteriores y con un bloqueo débil (ver Fig. No. 7).

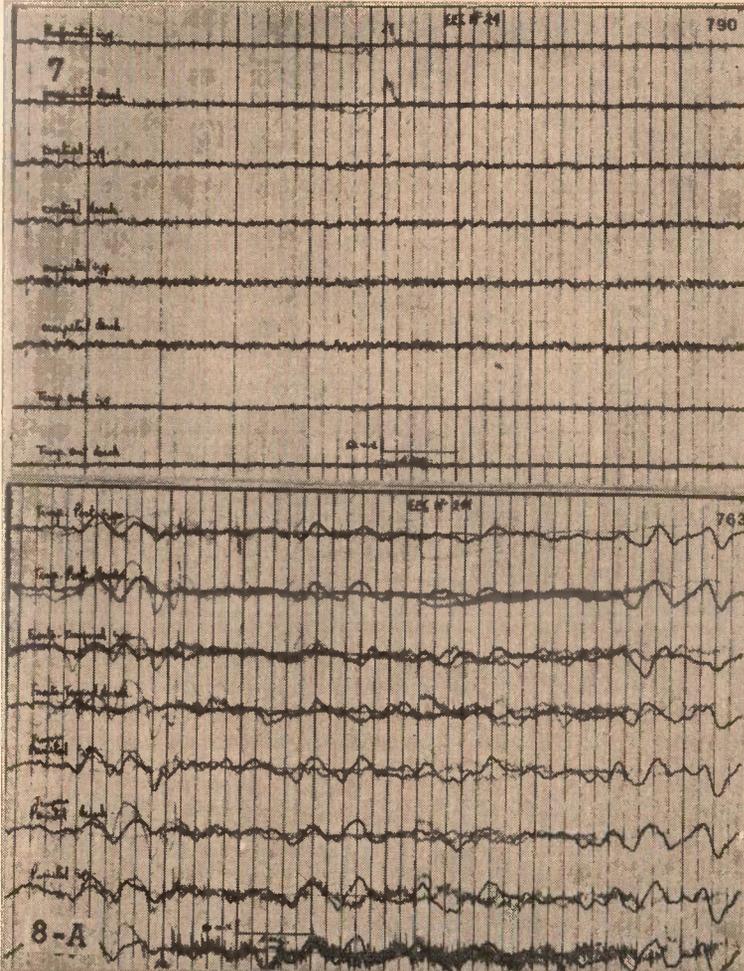


Fig. N° 7 - Ritmo alfa de 9 — 10 ciclos por segundo, de mayor amplitud en región occipital. Enfermo con 215 mcgrms. %.

Fig. N° 8-A. - Ondas delta de 2 ciclos por segundo, bisincrónicas generalizadas a toda la corteza. Paciente con 300 mcgrms. de amonio en sangre.

El segundo caso se trataba de una enferma con un hepatoma (ver caso No. 7). En el registro practicado en estupor y cuando el amonio sanguíneo era de 300 mcgrms. $\%$, se observó una bradiritmia generalizada a toda la corteza, bisincrónica, de 2 ciclos por segundo.—Los estímulos sensitivos no produjeron ninguna modificación de las ondas. En esta misma enferma se hizo un segundo examen cuatro días después, cuando el amonio era de 195 mcgrms. $\%$ y los potenciales continuaban semejantes a los del primer día.—El estado general y la conciencia también permanecían iguales.—En esta enferma se aplicó una solución de arginina y se registraron los potenciales eléctricos cada 20 minutos por espacio de dos horas sin obtenerse ninguna modificación.—El amonio en sangre tampoco se modificó durante todo este tiempo. (Ver Fig No. 8) A y B).

El tercer caso (ver caso No. 3) se trataba de una enferma con una cirrosis hepática avanzada. Se le practicó un electroencefalograma cuando tenía 300 mcgrms. $\%$ de amonio en sangre y en coma profundo.—En el registro se observó una bradiritmia generalizada, de 2-3 ciclos por segundo, bisincrónica y sin ninguna modificación con los estímulos sensitivos y sensoriales (ver Fig. No. 9). No fué posible practicar más exámenes debido a que la enferma murió una hora después.

En un cuarto caso se practicó un electroencefalograma cuando la paciente estaba en coma profundo y las concentraciones sanguíneas del amonio eran de 590 mcgrms. $\%$ (ver caso No. 16).—En este trazado se observa la desaparición de todo potencial con una línea de base plana sobre la cual aparece en forma esporádica algunos ritmos bajos de poco voltaje (ver Fig. No. 10). La enferma murió pocas horas después.

COMENTARIO.

Del estudio de los casos anteriores se puede deducir fácilmente que existe una relación entre las anomalías electroencefalográficas, el estado de conciencia y las concentraciones sanguíneas de amonio.—En todos los enfermos inconscientes se observa que las concentraciones de amonio en sangre están por encima de 250 mcgrs.—Sin embargo, en un caso la concentración era de 195 mcgrs. $\%$ y el estado de conciencia era de coma.—En todos los enfermos con más de 250 mcgrs. en sangre y en el caso en que existía 195 mcgrs. $\%$, pero que presentaba trastornos de la conciencia, el electroencefalograma era anormal, braditémico, con ondas lentas y regulares, de 2 a 3 ciclos por segundo.—Cuando las concentraciones de amonio fueron de 500 mcgrs. aparecieron los complejos espiga onda, bifrontales.—En el caso en que la concentración de amonio fue de 590 mcgrs. la bradiritmia se cambió por un ritmo plano, irregular, donde

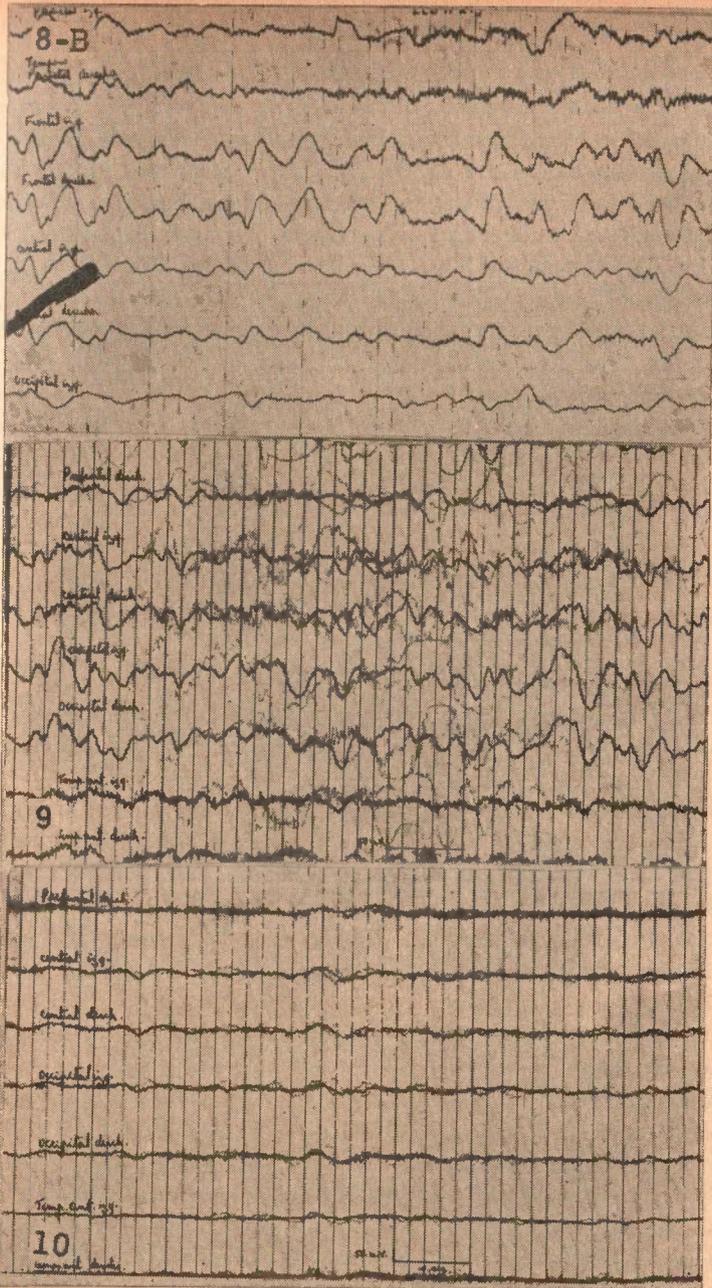


Fig. Nº 8-B - Ondas lentas bisincrónicas de 2 ciclos por segundo de mayor amplitud en regiones frontales. Paciente con 195 mcgrms.%.
 Fig. Nº 9 - Ondas lentas de 3 ciclos por segundo, bisincrónicas, generalizadas a toda la corteza, con mayor amplitud en región occipito-parietal. Amonio en sangre 300 mcgrms.%.
 Fig. Nº 10 - Aplanamiento cortical generalizado a todas las áreas. Amonio en sangre 590 mcgrms.%.

no era posible apreciar la frecuencia.—El único caso en que el electroencefalograma fue normal presentaba en sangre 215 mcgrs., con el enfermo consciente y el cual lentamente había llegado al estado de vigilia a medida que el amonio descendía desde 500 mcgrs. y de que el electroencefalograma aumentaba en frecuencia desde $2\frac{1}{2}$ ciclos hasta lo normal.

En conclusión, se observa una más estrecha relación entre el estado de conciencia y la producción de cambios en el electroencefalograma, que entre éstos cambios y las concentraciones de amonio.

Los niveles sanguíneos de amonio altos son capaces de producir trastornos en la conciencia mediante mecanismos biológicos a los cuales seguramente se agregan otras causas distintas a la única alza en las concentraciones de amonio.

SEGUNDA PARTE

TECNICA DE LABORATORIO

DOSIFICACION DEL -AMONIO EN SANGRE.

La técnica para la medición del amonio en sangre fué en un principio difícil y los resultados antes de estabilizar el procedimiento muy contradictorios.

En 1935, Conway (61) informó un método de microdifusión que evitaba todos los problemas de aireación y destilación.—Por esta técnica los valores normales están entre 40 y 70 mcgrms. por 100 c.c.

Posteriormente, Seligson (62 - 63) ideó una técnica más sencilla con la cual encontró valores más altos que los obtenidos por Conway.—Las concentraciones de tales valores fueron de 100 a 200 mcgrms. %.

No ha sido establecido con certeza si el amonio está presente normalmente en la sangre circulante o si se forma solamente después de la extracción de ésta.

En 1955, White y col. (4..) usando una modificación del método de Conway confirmaron que había un aumento rápido en la formación del amonio en los primeros minutos después de la extracción de la sangre.

Más recientemente, Calkins (64) hizo dosificaciones en diez pacientes normales, practicando el análisis a los 10-20-30-60 y 120 segundos después de extraída la muestra, concluyendo que normalmente existe una pequeña cantidad de amoniaco en la sangre circulante.—Igualmente llegó a la conclusión de que el amoniaco mantiene una concentración bastante constante desde que se extrae la sangre hasta los 20 minutos.

FUNDAMENTO DE LA TECNICA.

El amonio se desprende de la sangre o cualquier otro líquido que lo contenga en presencia de una solución alcalina fuerte.—Este gas es fijado por el ácido sulfúrico formando sulfato amonio.—Posteriormente se dosifica por nesslerización y electrofotometría.

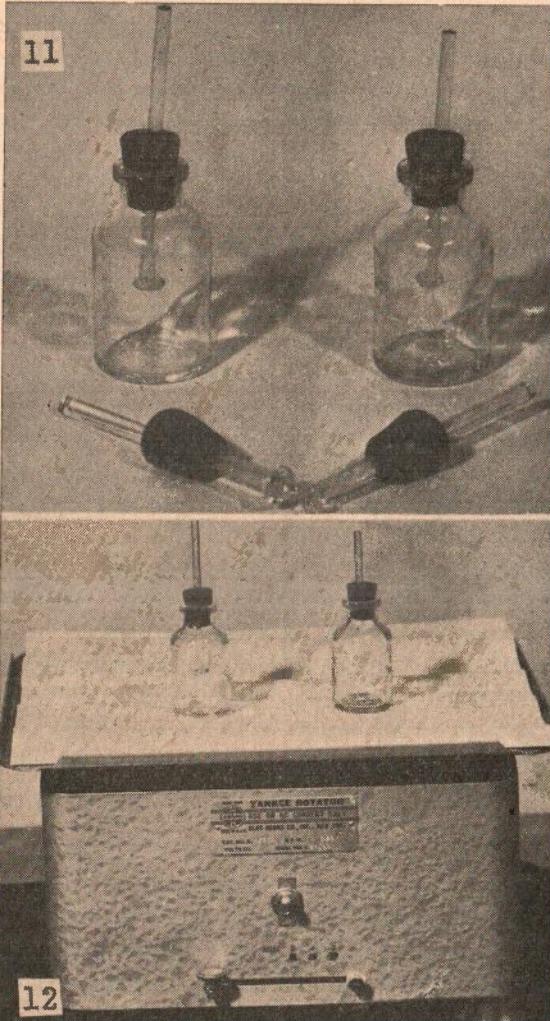


Fig. Nº 11 - Frascos y varillas.

Fig. Nº 12 - Rotador.

INSTRUMENTAL.

- a). Frasco de 50 cc. de capacidad y de 6 cm. de alto por 3 cm. de ancho.
- b). Varilla esmerilada con el fin de que al ser humedecida con el ácido sulfúrico lo retenga en su superficie y no elimine el exceso que puede dañar la reacción al caer al fondo del frasco.—Esta varilla presenta una dilatación ampular de unos 5 mm., y en su extremo superior perfora un tapón de caucho que adapta al frasco.—La distancia del extremo inferior de la varilla a la tapa es de unos 2.5 cms. (ver en la Fig. No. 11 los frascos y las varillas descritas).

REACTIVOS.

- a). Solución saturada de carbonato de potasio: disolver 100 gms. de carbonato de potasio en 100 cc. de agua destilada libre de amoníaco.
- b). Acido sulfúrico, solución normal.
- c). Agua libre de amoníaco, obtenida por ebullición de agua destilada durante 30 minutos.
- d). Reactivo de nessler, preparado así:
La solución madre una vez adicionada de la soda y del agua correspondiente se diluye en agua destilada empleando una parte de ella para 9 cc. de agua.
- e). Solución "standard" de sulfato de amonio que contiene 100 mcgrms. por 1 cc. de nitrógeno amoníaco (0.4716 de sulfato de amonio en 1000 cc. de agua destilada).
- f). Solución de trabajo de sulfato de amonio.—Diluir 1 cc. de la solución "standard" en 100 cc. de agua (cada centímetro cúbico contiene 1 microgramo de N. amoniacal).
- g). Oxalato de potasio al 20% como anticoagulante.

TECNICA.

- a). En el fondo de un frasco se deposita con pipeta volumétrica 1 cc. de sangre oxalatada obtenida por punción venosa y sin que transcurran más de 5 minutos desde la toma de la muestra.
- b). Se agrega luego 1 cc. de solución saturada de carbono de potasio e **inmediatamente** se tapa el frasco con el tapón de caucho con su varilla esmerilada previamente impregnada con solución de ácido sulfúrico.—Para esto se toma el tapón con la

varilla en la mano izquierda, de tal manera que quede el extremo dilatado hacia abajo; con una varilla lisa de vidrio humedecida en el ácido sulfúrico, se toca la parte esmerilada de manera que esta se humedezca también teniendo cuidado de que no se forme gota pendiente.—Esto se hace inmediatamente antes de iniciar el trabajo teniendo cuidado de que el tallo no toque el contenido del frasco.

- c). La preparación de "blank", se hace empleando el mismo proceso anterior; la sangre se reemplaza por agua destilada.
- d). Agitación durante 40 minutos en un aparato rotador, regulándolo de manera que se evite la posibilidad del contacto entre la varilla y el contenido.—Para este trabajo se ha empleado el agitador para el método serológico de Kline. (Ver Fig. No. 12).
- f). Depositar 5 cc. de reactivo de nessler diluido en un tubo el electrofotometro, adaptando el tapón con la varilla a este tubo, sacudiéndolo y dejándolo invertido durante 5 minutos.
- g). Lectura electrofotométrica en una longitud de onda de 400 micrones empleando el blank del agua para el ajuste al cero.

La calibración del colorímetro de Klett (que es el que se ha usado en este trabajo) se hace así: Se toma una serie de tubos con cantidades crecientes de la solución amoniaca de trabajo, diluyéndola de manera que contengan desde 1 mcgrms. por cc. hasta 16 mcgrms., e intercalando entre los primeros 6 tubos cifras intermedias así: 1 mcgrs.; 1.5 - 2.-2.5-3-3.5-4-4.5-5-5.5-6-7-8-9-10 12 - 14 - 16 - (La dilución de la solución de trabajo se hará de modo que se use 1 cc. de cada uno para la calibración; para el tubo primero que llevará 1 microgramo la dilución será al 1%; para el que lleva 5.5, será al 5.5% etc.

RESULTADOS ENCONTRADOS CON LA TECNICA

VALORES NORMALES.

Con el fin de establecer los niveles normales con el método usado se dosificó en 20 personas sin evidencia de enfermedad orgánica (10 estudiantes y 10 pacientes hospitalizados por lesiones dermatológicas).—Las edades comprendidas entre los 18 y los 70 años.—Las cifras encontradas oscilan entre 100 como mínimo y 200 como máximo con un valor medio de 160 mcgrs. %.

VALORES EN CIRROTICOS.

Se hicieron 56 dosificaciones en 28 cirróticos sin evidencia de encefalopatía, todos con síntomas y signos de cirrosis de Laenec (ascitis, circulación colateral, arañas vasculares y biopsia hepática).—Los valores de amonio en este grupo estuvieron comprendidos entre 150 y 220 mcgrs. y sólo unos pocos presentaron elevaciones por encima de estas concentraciones. Los resultados se resumen en la tabla No. 1 y en la Fig. No. 13.

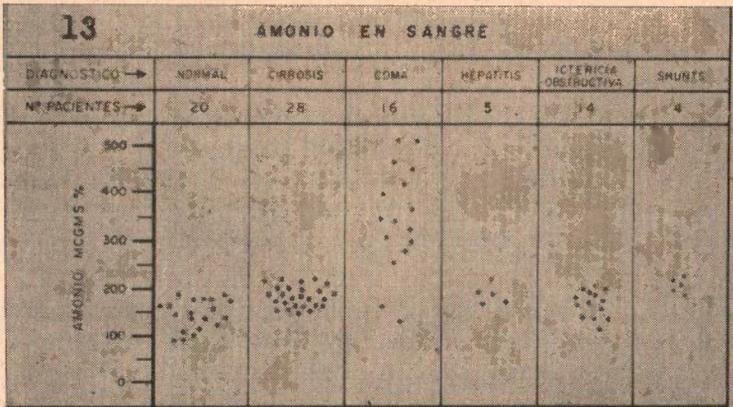


Fig. Nº 13 - Resumen de los resultados encontrados en las distintas hepatopatías.

VALORES EN EL COMA HEPATICO.

Se hicieron 48 dosificaciones en 16 pacientes con distintos grados de coma hepático.—Las edades estuvieron comprendidas entre los 18 y 58 años.—9 de ellos presentaban signos y síntomas de cirrosis (ascitis, circ. colat. arañas vasculares, alteraciones de las pruebas hepáticas) en un caso se trataba de un hepatoma, en 2 de colangitis ascendente con cirrosis biliar asociada, en 2 de hepatitis, y en 2 se había practicado una anastomosis esplenorrenal.—En todos los casos se encontró elevación significativa de los niveles de amonio, excepto en 2 casos, uno de ellos con hepatoma que presentaba valores normales durante su estado comatoso hasta su muerte y el otro enfermo tenía una colangitis con cirrosis biliar secundaria.—Se encontraron niveles desde 195 hasta 590 mcgrs.

**CONCENTRACIONES DE AMONIO SANGUINEO
EN PACIENTES SIN ENCELOPATIA**

TABLA No. 1

Paciente	Edad	Sexo	Mcgrms. % Amonio	Fecha	Signos Clinicos	Datos de Laboratorio
E. P.	38	F.	155	4-VII-57	Ascitis . . . circ. colateral, biop. hepática positiva.	Hanger Timol 7 U.
M. G.	43	M.	180	5-VII-57	Ascitis circ. colateral.	Hanger Timol 4 U.
E. T.	30	M.	170	20-VII-57	Ascitis biop. hepática positiva.	Hanger Timol 8 U.
T. H.	16	F.	200	5-VIII-57	Ascitis . . . circ. colateral, biop. hepática positiva.	Hanger Timol 5 U.
J. M.	60	M.	150	10-VIII-57	Ascitis . . varices esofágicas.	Hanger Timol 4 U.
J. R.	57	M.	160	4-VIII-57	Ascitis . . .	Hanger Timol 9 U.
E. R.	49	M.	220	10-X-57	Ascitis circ. colateral, biop. hepática positiva.	Hanger Timol 7, 2 U.
H. M.	32	M.	200	3-III-58	Ascitis varices esofágicas, biopsia. hepática positiva.	Hanger Timol 8, 5 U.
M. P.	23	M.	190	17-III-58	Ascitis . . . arañas vasculares, biop. hepática positiva.	Hanger Timol 5, 3 U.
L. M.	33	F.	180	7-IV-58	Ascitis	Hanger Timol 7 U.
A. T.	40	F.	170	1-V-58	Ascitis	Hanger Timol 6, 5 U.
E. R.	42	F.	195	20-V-58	Biop. hepática positiva	Timol 5, 6 U. Hanger
L. H.	33	M.	200	4-VI-58	Ascitis circ. colateral.	Hanger Timol 8 U.
R. B.	33	M.	210	6-VI-58	Biop. Hepática positiva.	Hanger Timol 3, 5 U.
J. M.	42	M.	115	89-IA-71	Ascitis . . . circ. colateral.	Hanger Timol 3 U.
J. R.	38	F.	170	20-VII-58	Ascitis biop. hepática positiva.	Hanger Timol 5 U.
T. D.	30	F.	100	20-VII-58	Biop. Hepática positiva, varices. esofágicas.	Hanger Timol 6 U.
M. M.	40	F.	130	1-VIII-58	Ascitis biop. hepática positiva.	Hanger Timol 9 U.
M. G.	57	M.	200	10-VIII-58	Ascitis circ. colateral Biop. hepática positiva.	Hanger Timol 6 U.
C. T.	40	F.	210	4-IX-58	Ascitis Biop. hepática positiva.	Hanger Timol 4, 7 U.
L. M.	50	F.	140	7-VII-57	Ascitis . . . circ. colateral, biop. hepática positiva.	Hanger Timol 2 U.

VALORES EN HEPATITIS.

Se hicieron 8 dosificaciones en 4 pacientes con hepatitis viral todos sin alteración de la conciencia excepto 2 que evolucionaron fatalmente y fueron incluidos en el grupo anterior.—La duración de la ictericia antes de la adeterminación del amonio fue desde 8 días hasta 4 semanas y los síntomas asociados fueron: — náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal, heces acólicas. — La bilirrubina fue de 2 a 20 mlgrs. ‰. El amonio en todos los casos estuvo comprendido entre 150 y 200 mcgrs.

VALORES EN LA ICTERICIA OBSTRUCTIVA

Se hicieron 28 dosificaciones en 14 pacientes con ictericia obstructiva. La bilirrubina fue de 2 a 18 mgrs.‰. Todos presentaron niveles de amonio comprendidos entre 100 y 200 mcgrs.‰.

VALORES EN ANASTOMOSIS PORTOCAVA Y ESPLENO — RENAL.

Se hicieron 10 dosificaciones en 5 pacientes con anastomosis y sin síntomas mentales todos presentaron valores comprendidos entre 100 y 200 mcgrs.

TERCERA PARTE

OBSERVACIONES EXPERIMENTALES

MATERIAL Y METODOS

Como procedimiento previo a la intoxicación por amonio fué preciso someter quirúrgicamente a anastomosis portocava a 12 perros cuyo peso osciló entre 7 y 14 Kls.

Se empleó la técnica descrita por Fischler y Schroder (65) en 1927) modificada por Marcowits (66) y que a continuación describimos:

La operación consiste en esencia en aproximar las paredes venosas de las venas porta y cava mediante una doble sutura, anterior y posterior de tal forma que se forme un espacio hermético.—Un hilo cortante colocado previamente a través de las paredes venosas pondrá en comunicación los dos vasos mediante movimientos de sierra hasta quedar en manos del cirujano.

La anestesia empleada fue el nembutal intravenoso, a la dosis de 30 Mgs. por Kg. de peso.—Debido al efecto depresor del barbitúrico em-

pleado fue necesaria la aplicación de oxígeno intermitentemente durante el curso de la intervención.

La incisión que empleamos fue en forma de L, invertida quedando la rama vertical paralela a la línea media abdominal, desde el apéndice xifoides hasta el pubis y la rama horizontal desde el extremo inferior de la incisión anterior hasta el flanco derecho.—Con una compresa se rechaza el duodeno y demás vísceras hacia la izquierda de la línea media quedando así al descubierto la vena porta y la cava.—Se disecciona la vena porta desde su entrada al hígado hasta unos 3 centímetros por debajo y

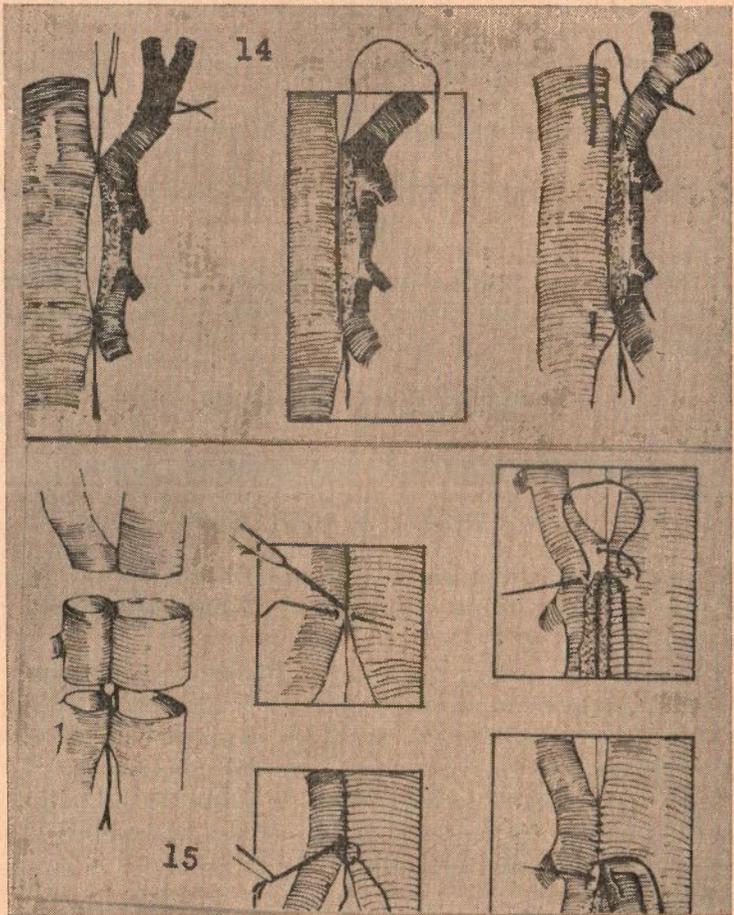


Fig. N° 14 - Detalles de la anastomosis porto-cava.
Fig. N° 15 - Detalles de la anastomosis porto-cava.

en su parte superior se coloca una ligadura sin anudar.—Un poco por debajo de ésta se hace una hilera de sutura continua con seda No. 4 o 5 ceros que une las paredes laterales de ambas venas procurando que quede lo más posterior (ver Fig. No. 14).

A continuación con aguja recta enhebrada con la seda cortante se pasa de abajo hacia arriba en sentido longitudinal a través de la vena porta en un trayecto que corresponderá al calibre de la anastomosis y luego igual procedimiento pero en sentido inverso en la vena cava (ver Fig. No. 15).

Los dos extremos del hilo cortante quedarán por fuera del sitio de la anastomosis.—Después de ésto se hace la sutura anterior teniendo la precaución de que tanto ésta como la sutura posterior no incluyan la seda cortante.



Fig. Nº 16 - Obsérvese la permeabilidad de la anastomosis 6 meses después de la intervención.

El cirujano ahora tracciona de uno y otro extremo de la seda cortante con movimientos de sierra hasta quedar con ésta en sus manos.— En este momento se procede a ligar la porta con el reparo que se había dejado inicialmente y entre dos ligaduras se secciona ésta.

Hemos sometido a este procedimiento a 12 perros y en todos pudo comprobarse la permeabilidad de la anastomosis (ver Fig. No. 16). El tiempo de sobrevida después de la intervención varió entre tres y 10 meses.

Se utilizaron 6 perros con anastomosis portocava y 4 normales como control (10).—Todos fueron alimentados con una dieta "regular" hasta 24 horas antes de cada Experimento y de ahí en adelante sólo fué permitida la ingestión de agua.

En cada experimento fueron estudiados simultáneamente un perro con fístula de Eck y 1 normal. El plan comprendía el estudio de tres grupos así:

Al primer grupo, con el fin de conseguir la intoxicación y consiguiente elevación del amonio sanguíneo se administró sangre intragástrica a la dosis de 30 cc. por kgmo. de peso.

A un segundo grupo se administró cloruro de amonio por vía rectal a la dosis de 0.8 mgm. de nitrógeno amoniaco por kg. de peso y por min. durante, 30 min.

En un tercer grupo se administró metionina por la vía venosa en uno y en otro por la vía intragástrica, a la dosis de 125 mg. de peso.

En subsecuentes experimentos con los mismos animales con fístulas y las mismas sustancias nitrogenadas, se avaluó el efecto protector de la arginina sobre la elevación del amonio inducida por la administración de las citadas sustancias.

Las soluciones de Arginina para la administración intravenosa se prepararon en la planta de sueros del Hospital de San Vicente, agregando 25 gms. de Clorhidrato de L-arginina a 400 cc. de agua destilada libre de pirogenos, seguida por esterilización en autoclave a 15 libras de presión durante 20 minutos.—Inmediatamente antes de la inyección se agregaron 100 cc. de dextrosa al 50% resultando así una sol. de 500 cc. de arginina al 5% en dextrosa al 10%.—La dosis empleada de arginina fue de 25 grs. por la vía intravenosa, gota a gota y se aplicó desde el comienzo del experimento prologándose por espacio de 2 horas.

Se tomaron muestras de sangre para la dosificación del amonio antes de cada estudio y luego a intervalos de 1 hora hasta 9 horas después.

Como anticoagulante se usó el oxalato de potasio y las determinaciones fueron hechas inmediatamente.

RESULTADOS.

Los perros normales presentaron siempre una concentración de amonio sanguíneo esencialmente igual a la encontrada en los sujetos normales.

Los perros con fístula de Eck tuvieron concentraciones normales de amonio pocos días después de haberse efectuado la anastomosis. Sin

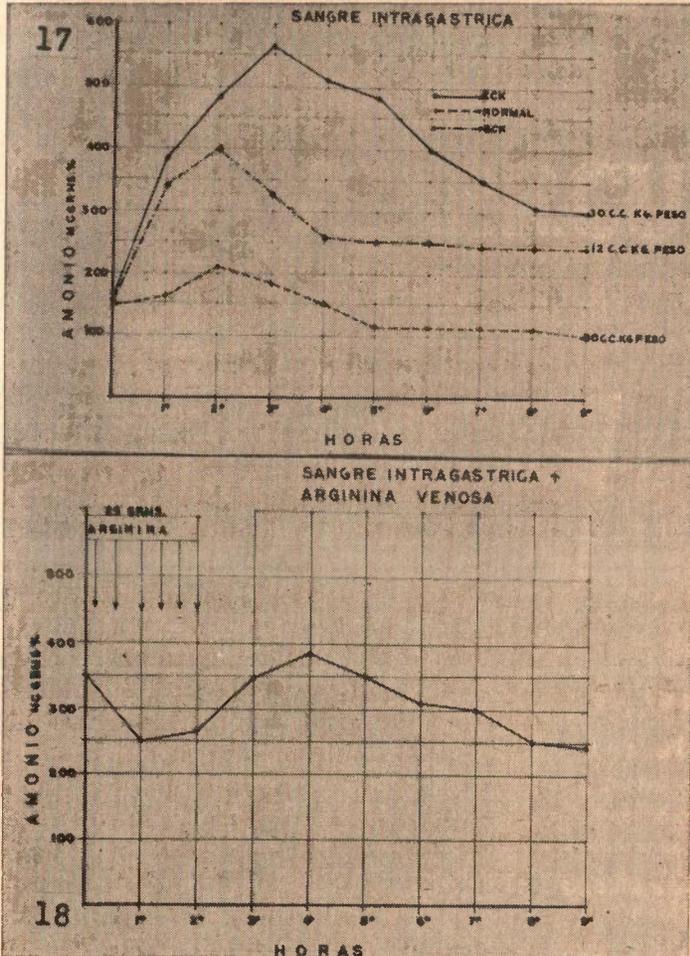


Fig. N° 17 - Administración de sangre intragástrica a perros con fístula de Eck y normales.
 Fig. N° 18 - Administración de sangre intragástrica más arginina por vía venosa a perro con fístula de Eck.

embargo, después de un período de 2 a 4 semanas se presentaron elevaciones esporádicas, variando de perro a perro y de día a día en el mismo perro, confirmando así las observaciones de Hahn (1), Baló (67) y Monguio (2).

PRIMER GRUPO.

ELEVACION DEL AMONIO SANGUINEO CON LA ADMINISTRACION DE SANGRE INTRAGASTRICA: EFECTO PROTECTOR DE LA ARGININA.

Se estudiaron 2 perros con fistula de Eck y 1 normal (ver Fig. No. 17).—Después de 24 horas de ayuno se les administró sangre humana a las dosis de 12 y 30 cc. por kg. de peso respectivamente.— Se empleó una sonda de Levine para la administración intragástrica de la sangre.—Como se aprecia en las Figs. 1 y 2 el nivel máximo de elevación del amonio sanguíneo en los 2 perros con fistula se alcanzó a las 3 horas de iniciado el experimento, para luego empezar a descender lentamente y al cabo de las 9 horas permanecer aún por encima de lo normal.— En contraste con éste, el perro control sólo exhibió una ligerísima elevación por encima de lo normal a las 2 horas.—Ninguno de los perros presentó náuseas, vómito u otro signo de intoxicación.

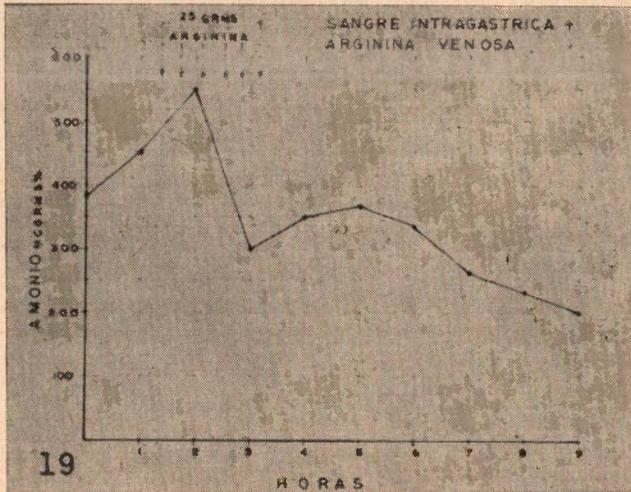


Fig. N° 19 - Administración de sangre intragástrica más arginina por vía venosa 2 horas después a perro con fistula de Eck.

Basados en estas observaciones preliminares se repitió el experimento con la adición simultánea de arginina a la dosis de 25 grs. disueltos en 500 cc. de dextrosa al 10% gota a gota durante 120 minutos, aplicada al comienzo del experimento en 1 perro y 2 horas después en otro perro.

En el primer caso (ver Fig No. 18) el amonio que se encontraba antes del experimento en 350 microgramos tuvo un ligero descenso en la primera hora para luego al terminar la infusión de arginina ascender y alcanzar niveles de 380 mcgrms. $\%$. Sólo 24 horas después presentó concentraciones normales.

En el segundo caso (ver Fig. No. 19) se aplicó la arginina en la segunda hora cuando los niveles de amonio se encontraban en 350 microgramos, notándose el inmediato descenso del amonio durante el tiempo de la infusión, para luego ascender ligeramente y descender a los límites normales al cabo de las 9 horas.

SEGUNDO GRUPO.

ELEVACION DEL AMONIO SANGUINEO CON METIONINA INTRAGASTRICA: EFECTO PROTECTOR DE LA ARGININA.

Como en el grupo anterior en éste se trabajó igualmente con 2 perros con fistula de Eck y uno normal como control.

Se administró metionina a la dosis de 125 mgms. por Kg. de peso en la siguiente forma:

En uno de los perros con fistula se utilizó la vía intragástrica y en el otro la vía intravenosa gota a gota durante 30 minutos.

Igual dosis fué aplicada a un perro normal como control por vía intragástrica.

Como se aprecia en la Fig. No. 20, en el perro que se empleó la vía digestiva se observó una elevación del amonio a la segunda hora para luego permanecer en niveles por encima de la normal después de las 7 horas.

Cuando se empleó la vía venosa sólo hubo una ligera modificación sobre las concentraciones de amonio. (Ver Fig. No. 21).

Igualmente cuando se empleó la vía intragástrica en el perro control, no se presentó ninguna alteración. (Ver Fig. No. 20.).

Cuando se asoció a la metionina intragástrica el aminoácido L-Ar-

ginina, a la dosis anteriormente empleada, fue aparente un significativo control en la elevación del amonio sanguíneo (Ver Fig. No. 22).

El perro normal no presentó ninguna modificación tanto en su estado neurológico como en las concentraciones de amonio (Ver Fig. anterior).

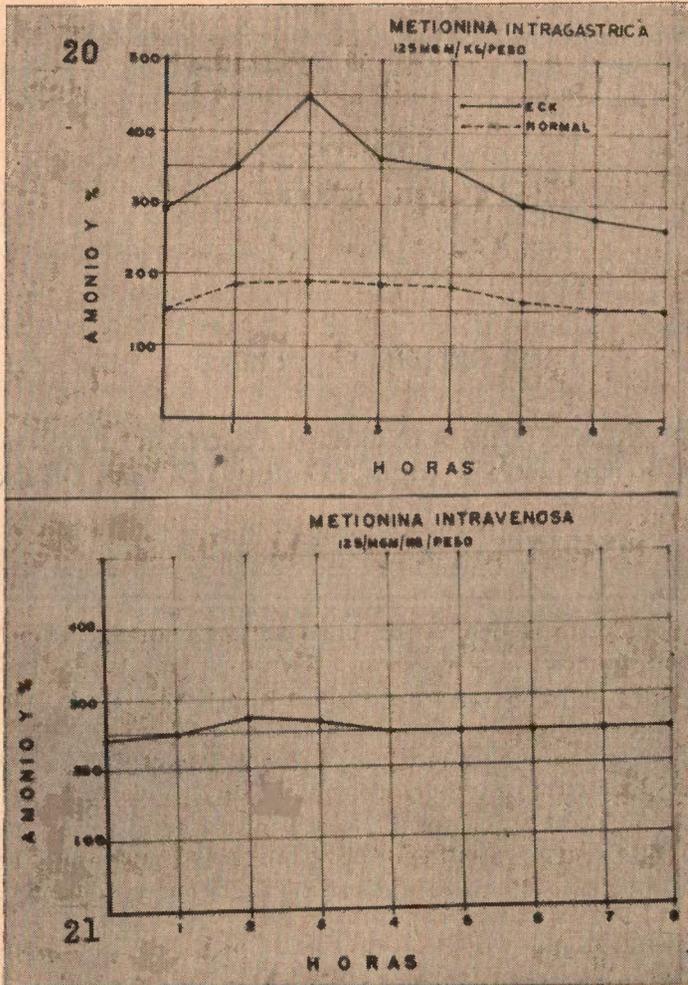


Fig. Nº 20 - Administración de metionina por vía oral a perro normal con fistula de Eck.
 Fig. Nº 21 - Administración de metionina por vía venosa a perro con fistula de Eck y normal.

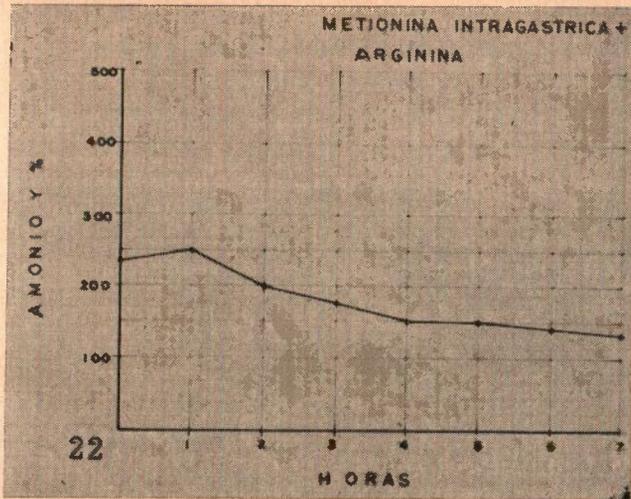


Fig. N° 22 - Administración de metionina por vía oral más arginina por vía venosa a perro con fistula de Eck.

GRUPO TERCERO.

ELEVACION DEL AMONIO SANGUINEO CON LA ADMINISTRACION INTRARECTAL DE CLORURO DE AMONIO EFECTO PROTECTOR LA ARGININA.

Se tomaron 2 perros, uno con fistula de Eck y otro normal: a cada uno se le administró por vía intrarectal una sol. de cloruro de amonio a la dosis de 0.8 mgm. de N. amoniacal por Kg. de peso/minuto durante 30 minutos.

El perro con fistula a los 15 minutos de iniciada la aplicación presentó somnolencia y vómito y al terminar la infusión se encontraba estupefado. 90 minutos después aparecen temblores fibrilares en las extremidades y rigidez de la nuca en hiperextensión.—En éste momento las concentraciones de amonio eran de 1.400 microgramos $\%$. para alcanzar un nivel máximo de 1.600 mcgrms. en la tercera hora y luego descender lentamente y llegar a los niveles normales 10 horas después.

(Ver Fig. No. 23).

Cuando se adicionó la arginina por vía intravenosa al cloruro de

amonio administrado previamente por la vía intrarectal en el perro con fistula de Eck, no se presentaron los síntomas anteriores a excepción de ligero estado de somnolencia y ataxia.—Las concentraciones de amonio sólo se elevaron hasta 850 mcgrms. como máximo un poco después de terminada la infusión de arginina para luego caer a lo normal 7 horas después. (Ver Fig. No. 24).

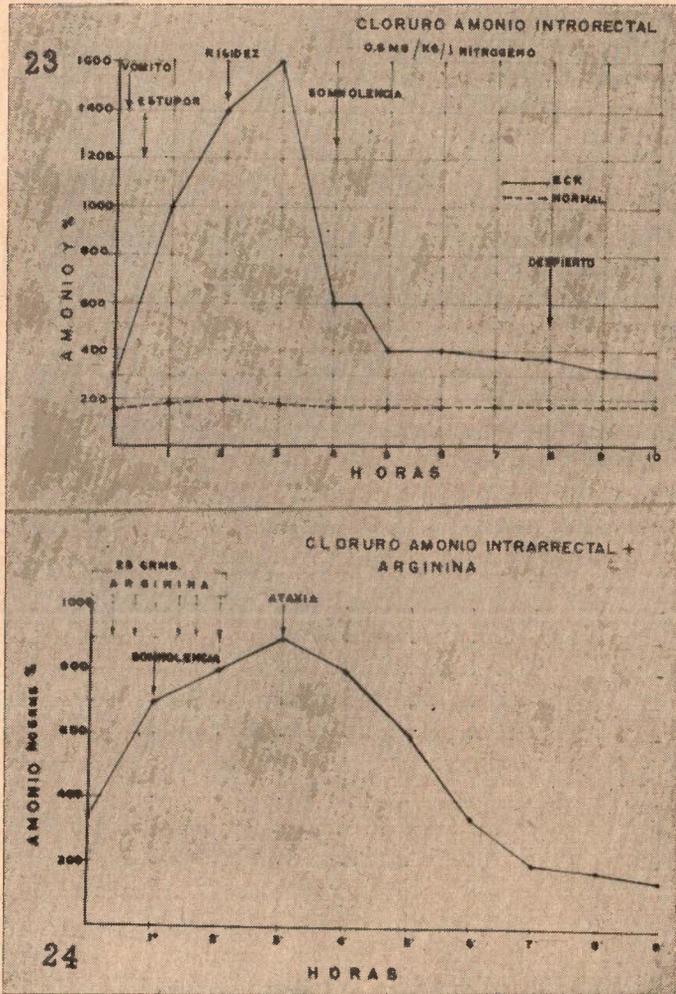


Fig. No. 23 - Administración de cloruro de amonio por la vía intrarectal a perro normal y con fistula de Eck.

Fig. No. 24 - Administración de cloruro de amonio por la vía intrarectal más arginina por la vía venosa a perro con fistula de Eck.

COMENTARIOS.

De estas investigaciones se comprueba el hecho de que la intoxicación por amonio es reproducible por medio de la introducción de sustancias nitrogenadas dentro del intestino, las cuales causan una elevación del amonio sanguíneo cuando la sangre portal pasa directamente a la circulación sistémica.

Están también de acuerdo con la hipótesis del origen intestinal del amonio, lo que pudo comprobarse mediante la administración de metionina intragástrica, que causó una elevación del amonio sanguíneo; no así cuando se administró por vía endovenosa.

Recientes trabajos demuestran que la metionina administrada repetidamente a pacientes con severa enfermedad hepática y con fines terapéuticos o como suplemento dietético, puede no solamente producir aumento en las concentraciones de amonio sino también inducir el síndrome de coma hepático inminente, tal vez por la acción desaminante de las bacterias intestinales.

Por consiguiente, bajo condiciones de excesiva ingestión de sustancias nitrogenadas de las cuales el amonio puede liberarse, la existencia de una fistula de Eck o cualquier otra derivación, puede facilitar la acumulación de niveles tóxicos de amonio en la sangre.

El aminoácido L-Arginina, por su papel integrante del ciclo de Krebs, al administrarse simultáneamente con las sustancias nitrogenadas empleadas para producir la elevación del amonio redujo significativamente los niveles sanguíneos de éste, eliminando así su potencial toxicidad.

En una de nuestras experiencias un animal con fistula de Eck desarrollo severos síntomas de "intoxicación por amonio" cuando las concentraciones de amonio sanguíneo estuvieron en 1.600 mcgrs. por la administración intrarrectal de una solución de cloruro de amonio.—Cuando se repitió el experimento simultáneamente con la administración de arginina por vía venosa. el animal sólo presentó ligeros síntomas de intoxicación y las concentraciones de amonio no alcanzaron los niveles anteriores.

La importancia práctica de estas observaciones está relacionada con la inmensa frecuencia con que se presentan estas derivaciones portales a la circulación sistémica, bien sean espontáneas como acontece en el curso natural de la cirrosis hepática, o en forma artificial como procedimiento quirúrgico para mejorar la hipertensión portal.

Por otra parte, el uso del aminoácido L-arginina puede ser de algún valor en el tratamiento de esta complicación.

Vale la pena consignar acá la importancia del amonio como prueba diagnóstica en las hemorragias del tracto digestivo alto, específicamente en el diagnóstico diferencial de la hemorragia por várices esofágica y las producidas por úlcera péptica u otra patología gastrointestinal, ya que en las primeras se produce una elevación del amonio sanguíneo y no así en las segundas en las cuales permanece en concentraciones normales (68).

CUARTA PARTE

ESTUDIO CLINICO

MATERIAL Y METODOS.

Los pacientes cuyas historias y datos de laboratorio anotamos a continuación, han sido estudiados desde el punto de vista de las relaciones de la enfermedad intra-hepática y derivaciones porto-sistémicas sobre el metabolismo del amonio.

En el tratamiento de la mayoría de estos pacientes hemos evaluado el efecto de la arginina sobre las concentraciones de amonio y el cuadro clínico.—La dosis usada fué 500 cc. de solución de arginina al 5% en dextrosa al 10%, administrada gota a gota por la vía venosa en un período de 2 horas.

Los casos han sido agrupados en las siguientes categorías de acuerdo con las causas desencadenantes del síndrome:

- a). Cirrosis hepática concomitante con un aumento de las sustancias nitrogenadas dentro del intestino ya sea como resultado de una dieta hiperproteica, ingestión de sales de amonio, sedantes, etc.
- b). Procedimientos de derivaciones quirúrgicas realizados para mejorar la hipertensión portal secundaria a obstrucción intra o extra hepática.
- c). Insuficiencia hepática aguda como resultado de hepatitis viral
- d). Ingestión de sales de amonio, sedantes, etc.

El síndrome clínico consistió en manifestaciones neuro-psiquiátricas y por consiguiente, la evaluación del paciente estuvo basada en los hallazgos neurológicos. en relación con las concentraciones sanguíneas de amonio y en los casos 1 – 4 – 6 y 12 en las alteraciones electroencefalográficas.

Caso No. 1.

Paciente: - F. S. Historia No. 51. 165
Masculino, 36 años, Agricultor

Ingresó por primera vez en Julio de 1956 por hematemesis y melenas secundarias a várices esofágicas, por lo cual hubo de ser intervenido 2 meses más tarde practicándosele una anastomosis espleno-renal.

Reingresa al Hospital en Agosto del 57 por edema de miembros inferiores y crecimiento del abdomen.

Pocos días después de la anastomosis presentó en su casa varios brotes de encefalopatía por amonio, consistentes en somnolencia, trastornos de la conducta, incoherencia, y en veces, periodos de excitación psicomotora.

A su segundo ingreso se encuentra el paciente en aceptables condiciones, onda ascítica positiva y ligero edema de miembros inferiores.—Sub-ictericia. — Tiempo de protrombina 13" (100 x $\frac{1}{2}$). — Hanger †††. timol 6. 7 u.

Inicialmente se le instituyó una dieta hiperproteica y a los 8 días presenta excitación psicomotora en las horas de la noche:— cantaba, hablaba incoherentemente, se orinaba en la sala. — Luego en forma insidiosa fue entrando en coma profundo que se prolongó por espacio de 3 días para regresar luego y sólo 7 días después recuperar sus completa lucidez mental.—Fue tratado durante este período con líquidos parenterales, enemias y antibióticos de amplio espectro.—En las Figs. Nos. 5-6 y 7 fueron representados los trazados electroencefalográficos en las distintas fases de la encefalopatía y su correlación con el estado de conciencia y las concentraciones de amonio sanguíneo.

COMENTARIO.

Este caso nos ilustra acerca de la alteración del metabolismo del amonio y el trastorno concomitante del sistema nervioso central en un paciente con anastomosis espleno renal, precipitado por la alimentación rica en proteína.—Además se establece la estrecha correlación entre el estado neurológico y las alteraciones electroencefalográficas.

Caso No. 2.

Paciente: - L. R. G. Historia: 80.265

Femenina, 51 años, Oficios domésticos

Ingresó por primera vez en Junio 3/57.

Desde la edad de los 18 años presenta dolores, cólicos en hipocondrio derecho, acompañados de ictericia y orinas hiperpigmentadas.—Estos episodios se han repetido pero con mayor frecuencia en los últimos 10 años.—Al examen físico se encuentra hepatomegalia, ascitis grado

cuatro, edema de miembros inferiores, arañas vasculares, ictericia. T. de protrombina 23,5% Bilirrubina 7.5 mgms.%. Hanger † † † †, timol 8 unidades.—Fosfatasas alcalina 16.5 U. Por punción abdominal se evacuan 7.5 litros de ascitis.—En los días siguientes a la punción presenta somnolencia, estupor.—Amoniosanguíneo 300 mcgrms %.—Después de una mejoría espontánea en la cual la paciente recupera la conciencia presenta una hematemesis con lo cual vuelve a entrar en estado de confusión que progresa hasta el coma y la muerte 4 días más tarde.—Amonio sanguíneo 450 mcgrms %.

COMENTARIO.

Este caso ilustra acerca del trastorno del metabolismo del amonio en un paciente con cirrosis del hígado, precipitado en un principio por la evacuación de gran cantidad de ascitis y posteriormente agravado por hemorragia gastrointestinal.—Las concentraciones de amonio se correlacionaron con el estado neurológico.

CASO No. 3

Paciente: - M. M. Historia: No. 71.686
Femenino, 40 años, Oficios domésticos.

Ingresa por segunda vez en Octubre 17/57. La primera hospitalización hace 7 meses por TBC ganglionar.

Consulta por ictericia y ascitis de 4 meses de evolución.—Paciente enflaquecida, anémica, ictérica, con ascitis.—Hepatomegalia Hanger † † † timol 14, u. Bipsia hepática:— cirrosis. — Se hace punción abdominal evacuándose 4.000 cc. Al día siguiente presenta apatía marcada y somnolencia. Amonio sanguíneo 250 mcgrs. %. El estado general sigue agravándose día a día, con acentuación de la somnolencia y el estupor que se prolonga hasta su muerte 8 días después.—Amonio sanguíneo 300 mcgrs.—En este momento se toma trazado encefalográfico revelando alteraciones que son compatibles con coma hepático como puede apreciarse en la Fig. No. 9.

COMENTARIO

Este caso igual que el número 2, nos muestra la aparición del coma hepático con elevación del amonio precipitado por la evacuación de

grandes cantidades de ascitis. Además nos muestra la correlación entre el estado neurológico, concentraciones de amonio y alteraciones electroencefalográficas.

Caso No. 4.

Paciente: - E. R. Historia No. 74.577
Masculino, 49 años, mestizo, agricultor.

Hace su tercera entrada al Hospital el 15 de Noviembre del 57 y sale en Enero 1/58.

Desde su primer ingreso se estableció un diagnóstico de cirrosis hepática por el cuadro clínico de ascitis, circulación colateral. Hanger. † † † timol 7.2 u. tiempo de protrombina 21 (33.5%) bromosulfaleina 23% de retención a los 45 min. y comprobado por la biopsia hepática.—Entre las medidas terapéuticas se había usado como diurético el cloruro de amonio durante 5 días al cabo de los cuales entra el paciente en estado de excitación, llorando por la aplicación de una inyección.—La enfermera relata que en la noche se levantó varias veces y paseó por toda la sala preguntando por la ubicación de su cama.—Al día siguiente se encuentra más obnubilado, estuporoso, y responde difícilmente a las preguntas.—En estas condiciones evoluciona durante 6 días, al final de los cuales se acentúan los síntomas neuropsiquiátricos.—El amonio sanguíneo varió durante este tiempo entre 300 y 380.—Se administró una solución de 25 grs. de arginina y 24 horas después recuperó la lucidez mental y los niveles de amonio sanguíneo cayeron a 200 mcgrs. 20 días después el paciente sale del Hospital continuando tratamiento ambulatorio para su cirrosis (ver Fig. No. 25).

COMENTARIO.

Este caso ilustra acerca de la alteración del metabolismo del amonio y los trastornos concomitantes del sistema nervioso central que pueden ocurrir con la administración de sales de amonio a pacientes cirróticos.—Se establece el valor de la arginina en el tratamiento de ese síndrome. (ver Fig. 25).

Caso No. 5.

Paciente: - E. J.
Masculino, 51 años

Historia No. 99.096
Agricultor.

Ingresa en Febrero 11/58 con antecedentes de agrieras y dolor epigástrico de varios años de evolución.—Desde hace 1½ mes ha presentado varios hematemesis y melenas.—Dos días después de su ingreso

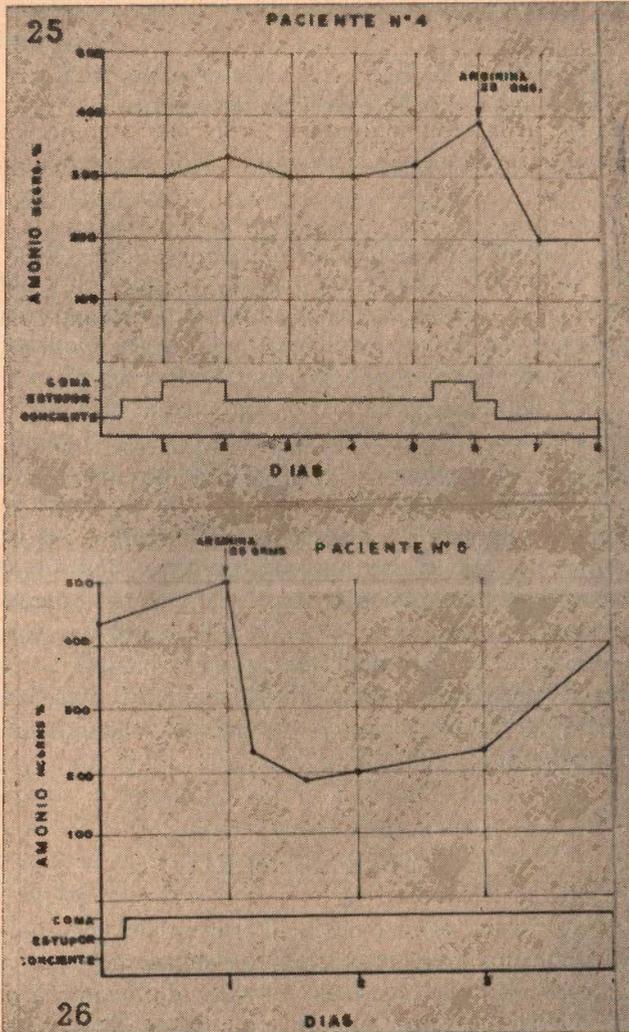


Fig. No. 25.
Fig. No. 26.

presenta nueva hematemesis con signos de colapso periférico seguidos por estado de confusión y desorientación.—En vista de lo incontrolable de la hemorragia se interviene después de 10 horas de colapso con una presión sistólica de 50 mmHg. y con el posible diagnóstico de úlcera sangrante.—Se encuentra un hígado cirrótico y várices esofágicas sangrantes por lo cual se procede a la ligadura submucosa.—Después del acto quirúrgico el paciente no recupera el conocimiento.—El amonio sanguíneo 24 horas después de la intervención se eleva a 510 mcgrs.—Se aplica una solución de 25 grms. de arginina en 500 de dextrosa al 10%, gota a gota.—El amonio sanguíneo cae rápidamente, 4 horas después de iniciada la sol. a 230 mcgrs, y 10 horas más tarde desciende hasta 190 mcgrs.—A pesar de la baja vertical del amonio no hubo ninguna correlación con el cuadro neurológico.—El paciente continuó en coma profundo hasta su muerte 2 días después.—La eliminación en las últimas 48 horas fue de 360 cc. y la úrea subió hasta 420 mgm.%.—El amonio antes de su muerte volvió a ascender hasta 400 mcgrs. (ver Fig No. 26).

COMENTARIO

Este caso es un ejemplo de intoxicación por amonio precipitado por hemorragia por várices esofágicas.—La sangre en los intestinos puede ser considerada comparable a la ingestión de grandes cantidades de proteínas o sustancias nitrogenadas.—Fue sorprendente el efecto de la arginina sobre el cuadro bioquímico, bajando rápidamente el amonio sanguíneo.—La falta de recuperación neurológica y de la correlación con los niveles de amonio podría explicarse por la insuficiencia renal sobre agregada, con azotemia, amén del posible daño neurológico secundario a la hipotensión prolongada en que permaneció este paciente.

Caso No. 6.

Paciente: P. G.
Femenina. 37 años,

Historia No. 101.037
Oficios domésticos

Ingresa por primera vez en Marzo 12/58. Muere en Abril 9/58.—Presenta una historia de cólicos en hipocondrio derecho, ictericia y orinas hiperpigmentadas. Desde hace un mes ictericia que se ha hecho progresivamente más intensa.—Hepatomegalia, bilirrubina 8.5 mgrs. Hanger † † † timol 11.5 u. tiempo de protrombina 16" (75.5%).—Es intervenida encontrándose cálculos en colédoco y vesícula.—Biopsia hepáti-

ca: colangitis.—20 días después la paciente presenta crisis de excitación psicomotora y estupor que se prolonga hasta llegar al coma profundo 3 días después.—Amonio sanguíneo 350 mcgrs. ‰. Urea 0.37 grs. ‰/‰. Se aplica 25 grs. de arginina en solución gota a gota y 4 horas después el amonio baja a 250 mcgrs.—La úrea asciende a 0.67 grs. —Tras ligera mejoría neurológica en la cual la paciente se queja y se sienta en la cama, vuelve a profundizarse para morir 20 horas después (Ver Fig No. 27).

COMENTARIO

Este caso nos ilustra acerca de la insuficiencia hepática tan grande que si bien la administración de arginina fue temporalmente efectiva en disminuir las concentraciones de amonio, la descompensación hepática llevó inmediatamente a la muerte.

Caso No. 7.

Paciente: C. H. Historia No. 100.881
Femenina, 50 años, Oficios domésticos

Ingresa por primera vez en Marzo 12/58.—Consulta por dolor en hipocondrio derecho, vómitos, anorexia, enflaquecimiento progresivo, anemia, ictericia, hepatomegalia nodular dura y dolora. Hanger, † † † timol 7 u. fosfatasas alcalinas 18. u. tiempo de protrombina 16" (75.5‰. Biopsia hepática: - hepatocarcinoma. —6 días después de su ingreso presenta apatía y somnolencia.—Amonio sanguíneo 300 mcgrs. ‰. Se toma electroencefalograma (Ver Fig. 8A).—Los síntomas anteriores se acetúan 2 días más tarde la paciente llega a estar estuporosa, desorientada en tiempo y espacio.—No responde a las preguntas.—Dosificación de amonio 200 mcgrs.—En este momento se aplica solución de 25 grs. de arginina por vía venosa durante 1½ horas y se toma electroencefalograma cada 20 minutos hasta el final de la ifusión.—Como puede verse en la Fig. No. 8-B el estado neurológico al igual que el trazado eléctrico no mostró ninguna modificación y las concentraciones de amonio permanecieron en niveles normales.—La paciente continuó en igual estado por espacio de 7 días hasta su muerte.—El amonio se mantuvo en niveles normales.

COMENTARIO

Este es un ejemplo de coma hepático causado por neoplasia del hígado.—El primer trazado electroencefalográfico estuvo de acuerdo

con el cuadro clínico y las concentraciones de amonio, pero en cambio el segundo trazado si bien se relacionó con el estado neurológico no concor-
dió con las concentraciones de amonio.—La arginina no modificó el cua-
dro clínico tal vez por encontrarse el amonio en niveles normales y por
ende atóxicos para el organismo.

Caso No. 8

Paciente: S. U. Historia No. 102.388
Masculino 58 años, mestizo, empleado.

Ingresa por primera vez al hospital en Marzo 27 /58 y sale en
Abril 8/58.—Consulta por episodios diarréicos de tipo disentérfirme.—
Además, dolor epigástrico, agrieras, y antecedentes de melenas.—Hepa-
tomegalia dolorosa, abdomen prominente, bromosulfaleína 20% de re-
tención a los 45 min. Hanger † † †, timol 4 u. — Mientras se comple-
mentan los estudios se inicia tratamiento para posible ulcus péptico a ba-
se de antiácidos y fenobarbital con belladona, 12 días después presenta
dolor tipo cólico en el hipocondrio derecho y después de un período de
excitación entra lentamente en estupor que se acentúa hasta llegar 24 ho-
ras más tarde al estado de coma.—En este momento las concentraciones
de amonio eran de 300 mcgrs.—En las horas de la mañana se aplica una
infusión de 25 grs. de arginina, por vía venosa gota a gota.—En las ho-
ras de la tarde el paciente responde a los estímulos dolorosos, quejándo-
se y tratando de decir algo.—Al día siguiente se encuentra consciente,
responde adecuadamente a las preguntas, está orientado en tiempo y es-
pacio.—El amonio sanguíneo es 100 mcgrs. % Dos días más tarde por in-
sistencia de los familiares el paciente sale del Hospital.—Se prescribe
dieta hipoproteica.—Según datos obtenidos 6 meses después el paciente
no ha vuelto a presentar esta crisis. (ver Fig No. 28).

COMENTARIO

Este caso se presenta como un ejemplo de cirrosis hepática que
había pasado desapercibida por los pocos signos físicos, considerándo-
se como ulceroso.—Sólo se llegó al diagnóstico de la insuficiencia hepá-
tica por el cuadro neuropsiquiátrico precipitado por la administración de
la droga sedante.—El uso del aminoácido arginina fue de gran valor te-
rapéutico en la mejoría clínica del paciente.

patomegalia dura nodular, circulación colateral tipo portocava.—Bromosulfaleína 14.5% de retención a los 45 min. Hanger † † timol 4.5 u.—Hace 15 años presentó ictericia acompañado de astenia y adinamia.—En los primeros días de su hospitalización presentó hemorragia por vârices erofágicas que respondió prontamente a la terapéutica transfusional.—Un mes más tarde se repiten los episodios de sangría y comienza con inestabilidad psicomora, obnubilación, responde a las preguntas en forma inadecuada.—Por su estado de excitación recibe medicación a base de atarâxicos; al día siguiente entra en coma.—La dosificación de amonio es de 320 mcgrs. %.—En la mañana se aplican 25 grs. de solución de arginina por vía endovenosa gota a gota y 8 horas después se encuentra un poco más despierto, y responde a los estímulos dolorosos.—Al día siguiente el estado es igual.—La dosificación del amonio 300 mcgrs.—Se aplica nueva dosis de arginina y 24 horas más tarde el paciente se encuentra más consciente, y responde a las preguntas aunque con lentitud; 12 horas después se halla completamente lúcido.—El amonio baja a 160 mcgrs.—En los días sucesivos se instauró la alimentación proteica en forma gradual de acuerdo con la tolerancia, permaneciendo en buenas condiciones hasta su salida.

COMENTARIO

Este caso igual al Caso No. 5, presentó un cuadro de intoxicación por amonio desencadenado por hemorragias repetidas y tal vez agravado por la administración de sedantes.—La arginina fue decisiva en la mejoría clínica y bioquímica del paciente. (ver Fig. No. 29).

Caso No. 10.

Paciente: A. J.

Historia No. 103.940

Femenina 30 años, Oficios Domésticos.

Ingresa por primera vez al Hospital en Abril 22/58.—Muere en Abril 27/58.—Presenta caquexia extrema con enorme cantidad de ascitis.—Circulación colateral.—“Arañas Vasculares”.—Hepatomegalia, anemia marcada y edema de miembros inferiores. — Hanger † † † timol 2.9 u.—Bromosulfaleína 30% de retención a los 45 min. Para mejorar la dinámica respiratoria se evacuan 7 litros de ascitis y 2 días después se extraen 6 litros más, quedando el abdomen flácido.—La paciente al día siguiente amanece francamente estuporosa y sólo se defiende de los estímulos dolorosos.—El amonio sanguíneo alcanza niveles de 440 mcgrs.

%. — Se administra una solución de arginina, 25 grs. vía endovenosa gota a gota y 6 horas más tarde la paciente se encuentra un poco más lúcida, pidiendo insistentemente “chocolate”.—En este momento las concentraciones de amonio bajan a 300 mcgrs. Al día siguiente está consciente, orientada y se queja de extrema adinamia.—El amonio se conserva en

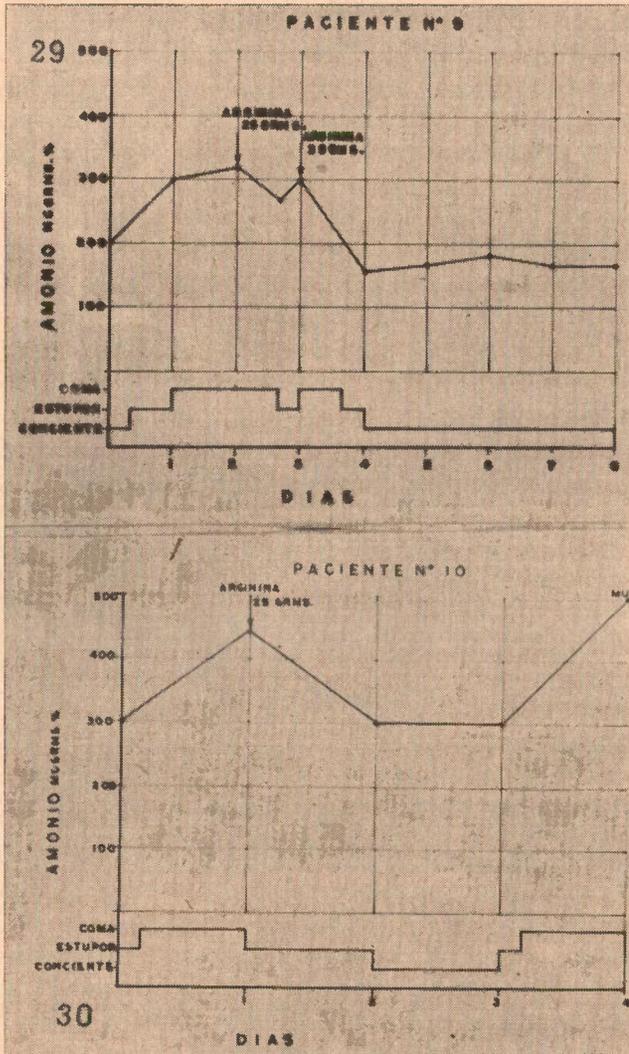


Fig. Nº 29.
Fig. Nº 30.

300 mcgrs. durante las 24 horas siguientes, para luego la enferma volver a entrar en coma y el amonio elevarse, alcanzando niveles de 500 mcgrs. % 12 horas más tarde la paciente muere.

COMENTARIO.

Este caso al igual que los No. 2 y 3 nos ilustra acerca de la anomalía en metabolismo del amonio precipitado por la evacuación de grandes cantidades de ascitis. La administración de arginina mejoró temporalmente el trastorno nervioso, pero dada la extrema emaciación de la paciente y lo avanzado de su cirrosis, ésta falleció. (ver Fig. No. 30).

Caso No. 11.

Paciente: P. P. Historia No. 78.658.
Masculino, 18 años Agricultor.

Ingresa en Mayo 18/57.—Muere en Junio 17/57. Es traído al Hospital por traumatismo craneano con pérdida transitoria del conocimiento. — 8 días más tarde presenta ictericia intensa y estado de excitación psicomotora con desorientación y confusión que se prolongan por 10 días.—Al examen neurológico no se encuentra nada anormal excepto el cuadro mental y ligeros temblores fibrilares de las extremidades.—El paciente entra en coma profundo.—Hepatomegalia, bilirrubina 3.8 mgrs. %. Hanger † † † † timol 1.1. u. Dosificación del amonio 500 mcgrs. — El paciente muere en coma hepático.

COMENTARIO.

Este caso ilustra sobre la alteración del metabolismo del amonio por insuficiencia hepática aguda.—En un principio los trastornos mentales dominaron el cuadro y fueron considerados como secuela del traumatismo, pero posteriormente se llegó a la verdadera naturaleza del síndrome.

Caso No. 12.

Paciente: L. R. R. Historia No. 109.386.
Masculino, 33 años, mestizo, Agricultor.

Fué admitido en el servicio de gastroenterología del Hospital en Junio 14 y salió en Julio 30 de 1958.—Presentaba una historia de ictericia a la edad de los 18 años y posteriormente desnutrición y conocida ci-

rrosis del hígado.—Ascitis grado † † † † circulación colateral edemas en miembros inferiores. — Hanger † † † † timol 8. u. Bromosulfaleina 27% de retención a los 45 min. — Inicialmente se instituyó una dieta "standard" para cirrosis.—A los pocos días y precipitado por la aplicación de una ampolla de morfina apareció un cuadro de encefalopatía por amonio consistente en estupor, automatismo, con marcada excitación psicomotora en las horas de la noche, tratando de salir repetidas veces de la sala con el propósito de dirigirse a su casa.—En este momento las concentraciones de amonio fueron de 350 mcgrs. ‰. Al día siguiente continúa estuporoso, responde adecuadamente a las preguntas aunque con lentitud.—En las horas de la noche nuevamente presenta excitación.—El amonio sanguíneo es 300 mcgrms. ‰⁰.—En este estado permaneció durante 4 días, con niveles de amonio oscilando entre 300 y 350.—La úrea sanguínea 0.27 ‰⁰.—Al preguntársele el nombre de sus hijos responde con extrema dificultad y al escribir su nombre lo hace en forma incompleta, superponiendo las letras, las cuales son de distintos tamaños. A las 12 meridiano se aplica solución de arginina 25 grs. en 500 de dextrosa al 10% gota a gota durante 2 horas; 8 horas más tarde se hace evidente la mejoría clínica.—El paciente se encuentra tranquilo sin los períodos de excitación y automatismo presentados en las 4 noches anteriores. Al día siguiente, está completamente consciente y dice sentirme mejor "como si hubiera despertado de un sueño".—Al escribir su nombre lo hace con extrema soltura y en forma completa.—La dosificación da una cifra de amonio de 210 mcgrs.—Urea sanguínea 0.38 ‰⁰.— En esta forma permaneció hasta su salida 10 días después y las concentraciones de amonio permanecieron igualmente alrededor de 200 mcgrs.—En la Fig. No. 31 puede verse la relación entre el estado de consciencia concentración de amonio, y cambios en la escritura, antes y después de la administración de la arginina.

COMENTARIO.

Este caso se presenta como un ejemplo del trastorno del metabolismo del amonio precipitado por la aplicación de un narcótico en un paciente con severa cirrosis del hígado.—El uso de la arginina fue de gran valor en la mejoría del cuadro clínico, así como en la disminución de los niveles de amonio que permanecieron normales hasta la salida del paciente. (Ver Fig. No. 31).

Caso No. 13.

Paciente : - L. F. Historia No. 8.808.
Femenino, 48 años, Oficios domésticos.

Ingresa al servicio de Media-Pensión en Junio 29/58.—Muere en Julio 10/58.—Paciente con antecedentes de cólicos hepáticos.—Desde hace 6 meses presenta crisis de colangitis ascendente.—Hepatomegalia esplenomegalia, ictericia.—Tiempo de protrombina 30.2' (14.5%) Hanger † † † †, timol 16.6 u. bilirrubina 3.35 mgrs. % — Biopsia hepática: fibrosis y obstrucción biliar.—Fue intervenida encontrándose coledocolitiasis 6 días después empieza con apatía, indiferencia, trastornos de la escritura, temblores musculares.—El amonio sanguíneo es de 128 mcgrs. %.—En este estado permanece durante 5 días para luego entrar en coma y morir.—El amonio sanguíneo permaneció hasta su muerte en niveles normales (ver Fig. No. 32).

COMENTARIO.

Este caso es presentado como un ejemplo de coma hepático sin ninguna elevación del amonio sanguíneo durante toda su evolución, lo que demuestra que si bien el amonio puede ser algunas veces la causa, en otros casos hay otras fuentes aún no bien conocidas.

Caso No. 14.

Paciente: - A. P. Historia No. 1.993.
Masculino, 45 años, Oficinista.

Ingresa al servicio de Media-Pensión en Julio 24/58. Muere en Julio 30/58.—Entra al Hospital con el diagnóstico de hepatitis viral y una historia de una semana de anorexia, náuseas, vómito e ictericia — Hepatomegalia dolorosa. Hangel † † † † timol 11.5 u. bilirrubina 10.95 mgrs. % — 3 días antes de su entrada al hospital el paciente empieza con cierto grado de somnolencia y estupor que se fueron acentuando hasta llegar al coma profundo 5 días después.—Fue tratado con vitamina K, ACTH, y soluciones glucosadas por la vía venosa.—El amonio sanguíneo fue de 450 mcgrs. %.—Se administraron 25 grs. de arginina en 500 de dextrosa al 10% vía venosa gota a gota.—Al día siguiente, sin ninguna modificación y el amonio sanguíneo sólo descendió a 430 msgrs. Se aplicó nueva dosis de arginina y 24 horas después no había presentando ninguna modificación clínica o bioquímica.—El paciente muere el día

siguiente en el mismo estado anterior.—En la autopsia se comprueba el diagnóstico de hepatitis aguda fulminante (ver Fig. No. 33).

COMENTARIO.

Este caso nos ilustra sobre el trastorno del metabolismo protéico sobre-agregado a intensa insuficiencia hepática, tan masiva que no dejó

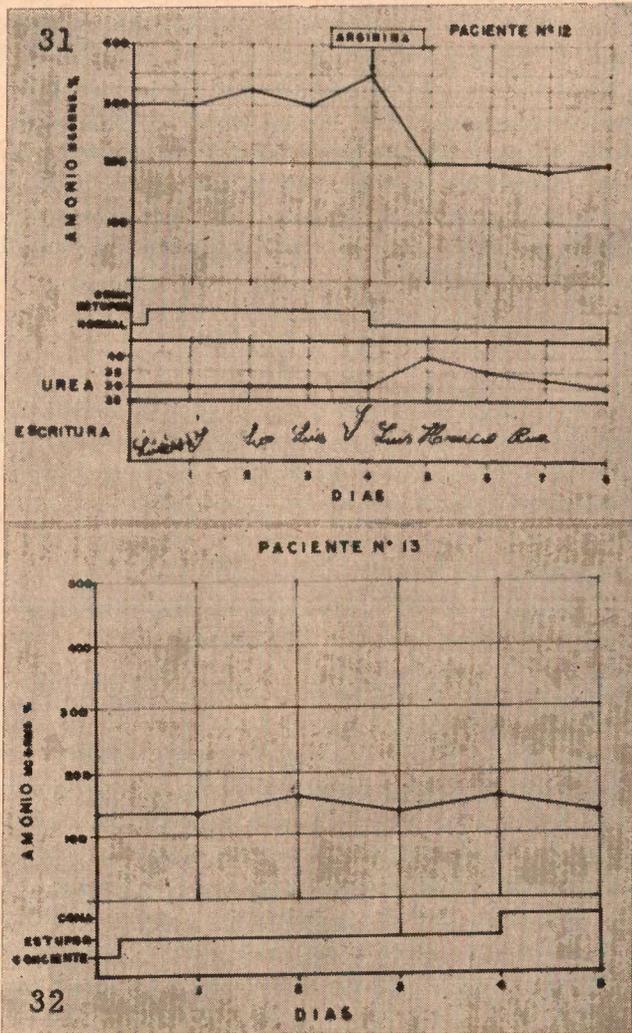


Fig. Nº 31.
Fig. Nº 32.

parenquima funcionante.—La administración de arginina fue inefectiva en disminuir al menos las concentraciones de amonio sanguíneo.—Esto se explica por el hecho de que la formación de úrea solo se cumple en el hígado mediante el ciclo de Krebs.—Otro factor aparte de la insuficiencia hepática masiva, puede ser la dilatación de los canales del sistema portal que sigue a la atrofia marcada del hígado.

Caso No. 15.

Paciente: - J. G. G. Historia No. (caso particular).
Masculino, 46 años. Comerciante.

Hace 18 meses fué sometido a una anastomosis portocava para mejorar la hipertensión portal con hemorragias repetidas por várices esofágicas, secundaria a cirrosis hepática. — Hanger † † timol 1.6 u. tiempo de protrombina 100%.— 15 días antes de su admisión a una de las clínicas particulares de la ciudad fue sometido a tratamiento antialcohólico y pocos días después de iniciado éste el paciente presenta estado de somnolencia y estupor y desorientación en tiempo y espacio.—Este episodio se prolongó por espacio de 6 días, mejorando espontáneamente y en forma transitoria durante 48 horas para recurrir luego presentando de nuevo estupor, incoherencia, desorientación.—En las horas de la noche se levantaba y se orinaba en la pieza.—Se dosifica el amonio sanguíneo y se encontró en 300 mcgrs. Se aplica una solución de arginina,— 25 grs. en 500 de dextrosa al 10%.— 24 horas después el amonio cae a 200 mcgrs. y el paciente mejora subjetiva y objetivamente, encontrándose más alerta.—En los días sucesivos las concentraciones de amonio se mantuvieron normales y el estado de conciencia del paciente permaneció lúcido.— 8 días después salió para su casa con dieta hipoproteica. (ver Fig. No. 34).

COMENTARIO.

Este paciente representa otro caso de estupor presentándose después de una anastomosis portocava para hipertensión portal.—Como factor desencadenante del síndrome pueden considerarse las distintas drogas sedantes empleadas en el tratamiento de su alcoholismo y quizás una incapacidad de metabolizar el amonio endógeno derivado del proceso de desaminación.—La aplicación de arginina fue definitiva en la mejoría neuropsiquiátrica del síndrome.

Caso No. 16.

Paciente: M. O. L. Historia No. 115.201.
 Femenina, 24 años, Oficios domésticos.

Ingresa por primera vez en Septiembre 1/58.—Muere 2 días más tarde.—Cuarenta y ocho horas antes de su admisión presenta hemate-

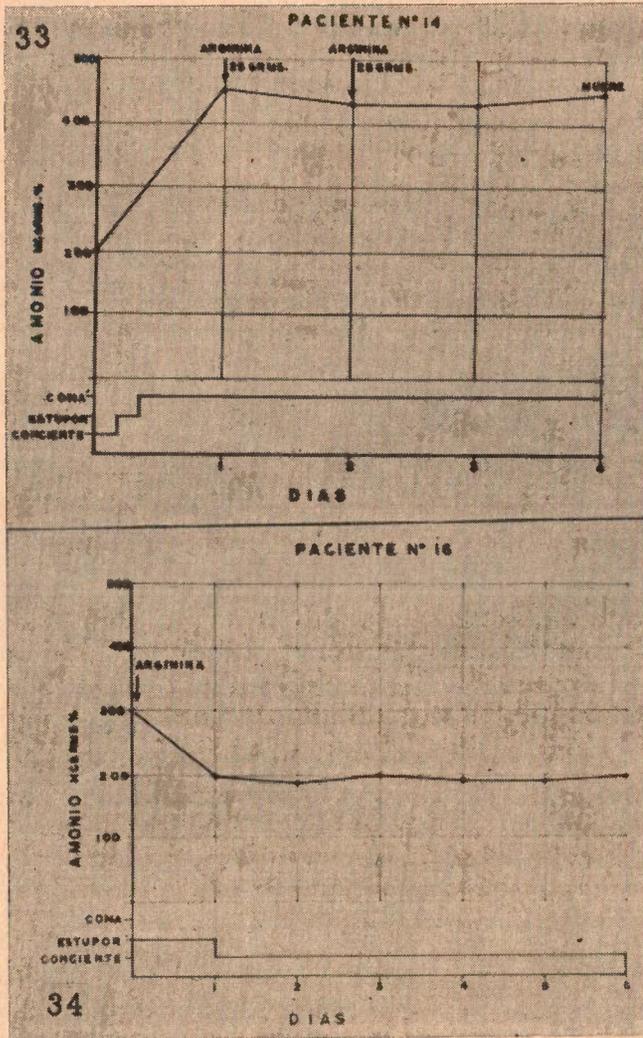


Fig. No 33.
 Fig. No 34.

mesis y melenas.—Llega al Hospital en estado de colapso periférico.—Se aplican transfusiones sanguíneas.—En vista de que la hemorragia persiste y con el diagnóstico de presunción de úlcera sangrante se piensa en intervenirla.—Pocas horas antes de la intervención presenta estado confusional con intensa excitación psico-motora lo que hace que se sospeche en vârices sangrantes por hipertensión portal.—Se coloca sonda de Sengstaken con lo cual se cohibe la hemorragia pero el estado confusional se acentúa y llega a estar desorientada para 4 horas más tarde entrar en coma profundo.—Amonio sanguíneo 590 mcgrms. ‰.—Se hace electroencefalograma (ver Fig. 10).—Bromosulfaleína 56.5‰ de retención a los 30 mts. — Rayos X de esôfagos: — Vârices esofágicas.—Se aplica una solución de arginina 25 gms. en 500 cc. de dextrosa al 10‰ gota a gota por la vía venosa.—Ocho horas más tarde la paciente mueve insistentemente sus miembros superiores quejándose continuamente.—Dosificación de amonio 400 mcgrs. — Una hora después la paciente muere.

COMENTARIO.

Este caso nos muestra el trastorno del metabolismo del amonio desencadenado por la sangría en el tracto gastrointestinal en una paciente sin evidencia clínica de cirrosis; sólo el trastorno neuropsiquiátrico dió la clave de la verdadera naturaleza del cuadro.—La aplicación de arginina sólo disminuyó ligeramente las concentraciones sanguíneas del amonio con una ligera transitoria mejoría clínica.

COMENTARIOS.

El tratamiento de la intoxicación por amonio incluye todos aquellos métodos encaminados al control de la producción gastro-intestinal del amonio, así como medidas que aceleren su remoción del sistema sanguíneo.

La producción de amonio en el intestino se puede regular por la limitación en la ingestión de proteínas (69) que en la fase aguda debe ser absoluta y sólo posteriormente se podrá aumentar de acuerdo con la tolerancia y con las concentraciones sanguíneas del amonio.—En casos de intoxicación crónica secundaria a derivaciones quirúrgicas o a cirrosis avanzada con amplia circulación colateral, algunas veces se hace necesario mantener permanentemente una dieta baja en proteínas para evitar la recurrencia de los síntomas.—En tales casos la ingestión proteica no debe pasar de $\frac{1}{2}$ gramo por kgrmo. de peso.

Otro punto básico consiste en discontinuar la administración de sustancias nitrogenadas.—El control de la hemorragia gastro-intestinal mediante el tubo de Semgstacken en caso de hemorragia por vârices.—Eliminación por medio de lavado gástrico y enemas o leche de magnesia a través del tubo, varias veces al día con el fin de evacuar la sangre que pudiera haberse acumulado en el intestino (70 - 71).—Administración oral de antibióticos de amplio espectro, especialmente la neomicina y la clortetraciclina (44 - 72) para disminuir el número y actividad de las bacterias intestinales que producen amonio a partir del substrato nitrogenado

Aunque el control de la producción gastro-intestinal del amonio es de suma importancia terapéutica, es igualmente importante la remoción del que continúa acumulándose en la sangre.—Con este fin se han ensayado numerosas sustancias que interfieran las reacciones donde el amonio se forma en el cuerpo.—Desde hace varios años se comprobó que la conversión de ácido glutámico a glutamina incluye la incorporación de un Mol. de amonio.

Esta reacción fue primero demostrada en el cerebro por Krebs (73) y actualmente se sabe que ocurre en todos los tejidos excepto el óseo, siendo los más ricos el corazón, músculos, cerebro, hígado, riñón, testículos y pulmón.

Debido a esta propiedad de detoxicar el amonio, en 1.943 Serpentein (74) sugirió su uso en la intoxicación amoniaca.

En 1953, Walshe (14) trató por primera vez con ácido glutámico a 3 pacientes con coma hepático, obteniendo buenos resultados.—Posteriormente lo han empleado varios investigadores con resultados muy variables, siendo unos buenos y otros malos (75 - 76 - 77 - 78 - 79).

Normalmente la formación de úrea a partir del metabolismo protéico, es la vía más importante para la remoción del amonio.—Se cree que esta reacción sólo ocurre en el hígado.—La descripción del mecanismo de la producción de úrea fué dado originalmente por Krebs-Henseleit (73) en su ciclo de la ornitina-citrulina-arginina que ya fué descrito en capítulos precedentes.

En 1955, Guino (80) estudiando las dosis tóxicas de cada uno de los aminoácidos esenciales, observó que la inclusión de L-arginina a una mezcla de otros 9 aminoácidos esenciales reducía marcadamente su toxicidad.

En 1956, Grenstein, de Ruiseau y Col (17) demostraron que la administración intraperitoneal de acetato de amonio y arginina ejercía marcada protección contra los efectos letales de la intoxicación por amonio.

En el mismo año, Najarian y Harpes (19) estudiando en perros

el efecto de aminoácidos administrados intravenosamente sobre las concentraciones de amonio en sangre, notaron que después de la administración de una mezcla de aminoácido (hidrolizado de caseína), las elevaciones en el amonio eran menores que cuando se infundía un solo aminoácido (glicina) a una dosis comparable.—Concomitante con ésto había elevación de la úrea sanguínea.—Estos hallazgos sugirieron que ciertos aminoácidos en la mezcla obraban disminuyendo el amonio por facilitar la producción de úrea.—En experiencias posteriores infundieron glicina y arginina, notando que las elevaciones del amonio eran 10 veces menores que cuando se infundía sola la glicina.—Coincidiendo con esto aparecía un aumento significativo de la úrea sanguínea.

Teniendo en base en estas experiencias, Najarián y Haspers (20) en el mismo año fueron los primeros en evaluar la efectividad de la arginina en el tratamiento de la intoxicación por amonio en 15 pacientes con elevación de las concentraciones de amonio asociadas a distintos grados de encefalopatía secundaria a enfermedad hepática.

Hasta el presente se han publicado varios informes confirmando la capacidad de la arginina para disminuir las concentraciones sanguíneas del amonio (81-82-83-84-85). Solo Fahey fue (86) incapaz de demostrar algún efecto de la arginina sobre las concentraciones de amonio en 8 pacientes con "coma hepático espontáneo".— 7 de éstos pacientes estaban al tiempo del tratamiento en estado preagónico con enfermedad maligna del hígado.

Los estudios comparativos de la efectividad de la arginina y el ácido glutámico en el tratamiento de la intoxicación por amonio experimental, confirman la superioridad de la arginina en disminuir rápida y efectivamente las concentraciones altas de este metabolito.

En nuestros 16 casos con variados grados de encefalopatía, 11 recibieron tratamiento con L-arginina, obteniendo en 6 de ellos una completa mejoría clínica concómitante con un significativo descenso en las concentraciones de amonio sanguíneo.—En un caso, presentó descenso del amonio hasta niveles normales, pero permaneció en estado de inconsciencia probablemente por su avanzada insuficiencia renal; 2 casos presentaron ligera mejoría clínica con disminución del amonio, pero sólo transitoria para luego morir; a uno se aplicó la arginina en pleno coma hepático pero con concentraciones normales de amonio, no observándose efecto alguno; y por último, un caso no presentó ninguna modificación con la aplicación de 2 dosis de arginina.

Como se aprecia claramente, la falta de respuesta a la arginina se obtuvo en aquéllos pacientes ictericos con "coma hepática espontáneo".

Las concentraciones de amonio estuvieron elevadas en todos los casos, excepto 2 que presentaron concentraciones normales durante varios días hasta su muerte.

Las concentraciones de amonio se correlacionaron en la mayoría de los pacientes con la severidad del trastorno neurológico y con el electroencefalograma en los pacientes en que éste fué tomado.

RESUMEN:

- 1o) — Se revisó la literatura al respecto.
- 2o) — Se estabilizó la técnica para la dosificación del amonio sanguíneo.
- 3o) — Se investigó la capacidad del clorhidrato de L-arginina para disminuir el amonio sanguíneo en una serie de animales con fistula de Eck que habían recibido previamente distintas sustancias nitrogenadas con el fin de elevar las concentraciones sanguíneas de este metabolito.—Igualmente se investigó su efectividad en 11 pacientes con variados grados de encefalopatía asociada a enfermedad hepática.
- 4o) — En los experimentos en perros se comprobó el efecto protector de la arginina.
- 5o) — En la mayoría de los pacientes tratados con el aminoácido arginina se obtuvo una marcada mejoría clínica y bioquímica.—Sólo respondieron pobremente a la terapéutica aquéllos pacientes con ictericia que presentaron el "Coma Hepático Espontáneo".
- 6o) — En la mayoría de los pacientes hubo correlación entre las concentraciones de amonio y el estado neurológico, así como con el trazado electroencefalográfico en los casos en que éste fué tomado.

BIBLIOGRAFIA.

- 1 — Hahn, M.; Massen, O.; Nenek, M. and Powlow, S.: Die Eck'sche Fistel Zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen Für den Organismus.; 1 Physiologischer theil von O. Massen und, J. Powlow. Arch. Exper. u. Pharmakol. 32: 161 - 210.
- 2 — Mongulo, J. and Krause, F.; Über die Bedeutung des NH₃ Gehaltes des Blutes für die Beurteilung der Leberfunktion; Studien am normalen, leberges chudigten und eck'schen Fistelhund . . Klin Wehnechr. 13: 1142, 1934.

- 3 — Burchi, R. I.: I. saggi della funzionalità epatica e la prova dell'ammoniemia spontanea e provocata: studio della sufficienza funzionale del fegato. *Folia Clin., Chim et mier.* 2: 5, 1927.
- 4 — Kirk, E.: Amino Acid and Ammonia Metabolism. in liver diseases. *Acta Med. Scandinav. Supp.* 77: 1-147, 1936.
- 5 — Folin, O. and Denis, W.: Protein Metabolism from the Standpoint of Blood and Tissue analysis: origen and significance of the Ammonia in the Portal Blood. *J. Biol Chem.* 11: 161, 1912.
- 6 — Traeger, H. S. Gabuzda, G. J., J., Bollou A. N. and Davidson C. S.: Blood "ammonia" concentration in liver disease, and liver coma. *Metabolism* 3: 99, 1954.
- 7 — Gaustad, V.: Transient Lepartagy. *Acta Med. Scandinav.* 135: 354 - 363, 1949.
- 8 — Gabuzda, G. S., Sr.; Phillips, G. B. and Davidson, C. S.: Reversible toxic manifestation in patients with cirrhosis of liver given cation exchange resins. *New Eng. J. Med.* 246: 124, 1952.
- 9 — Phillips, G. B., Schwartz, R., Gabuzda, G. S., Sr., and Davidson C. S.: syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrohosis of liver given certain nitrogenous compounds. *New Eng. J. Med.* 247: 239 - 246, 1952.
- 10 — Stahl, J.; Roger, S. and Witz, S.: Essai d'interprétations du mecanisme de l'épreuve d'hyperammoniémie.
- 11 — Roger, S., and Sthal, S.: Corrélation entre l'épreuve d'ammoniémie provoquée et l'histopathologie hepatique. *Compt. Rend. Soc. de Biol.* 146: 1.786, 1952.
- 12 — Mc. Dermott, W. V., Jr. and Adams, R. D.: Episodic Stupor Associated with Eck fistula in human with particular reference to metabolism of Ammonia. *J. Clin. Investigation*, 33: 1, 1954.
- 13 — Shenlock, S.; Summenskill, W. H.; white, L. P. and Phear, E. A.: Portal systemic. encephalopathy: neurological complications of liver disease. *Lancet* 2: 453, 1954.

- 14 — Walshe, J. M.: Effect of Glutamic Acid on Coma of Hepatic Failure. *Lancet*, 1: 1075, 1953.
- 15 — Adams, R. D. and Foley, S. M.: Neurological Changes in More Common Types of Severe Liver Disease. *Jr. Am. Neurol. A.* 74: 217, 1949.
- 16 — Bickford, R. G. and Butt, H. R.: Hepatic Coma: The Electroencephalographic Pattern. *J. Clin. Invest.* 34: 96, 1955.
- 17 — Greenstein, J. P., Winitz, M., Guillino, P., Birnbaum S. M. and Otes M. C.: Studies on the Metabolism of Amino Acids and Related Compounds in Vivo III Prevention of Ammonia Toxicity by Arginine and Related Compounds, *Arch. Biochem.* 64: 342, 1956.
- 18 — Du Ruisseau, J. P., Greenstein, J. P., Winitz, M., and Birnbaum, S. M. Studies on Metabolism of Amino Acids and Related compounds in Vivo. IV. Blood Ammonia and Urea levels following Intraperitoneal administration of Amino acids and Ammonium. Acetate and Effect of Arginine Thereon *Arch. Biochem.* 64: 355-367, 1956.
- 19 — Najarian, J. S., and Hoyer, H. A.; Comparative Effect of Arginine and Monosodium Glutamate on Blood Ammonio. *Pros. Soc. Exper. Biol. y Med.* 92: 560 - 563. 1956.
- 20 — Najarian, J. S., and Horper, H. A.: A Clinical Study of the Effect of Arginine on Blood Ammonio, *Am. J. Med.* 21: 832, 1956.
- 21 — Mc. Dermatt, W. V., Jr., Wareham, J., and Riddel, A. G.: Treatment of "Hepatic Coma" with L-Glutamic acid. *New Engl. J. Med.* 253: 1093, 1955.
- 22 — Mc. Dermott, W. U., Jr., R. D. and Riddel, A. G. Ammonio Metabolism in man. *Ann. Surg.*, 140: 539, 1954.
- 23 — Scwartz, R., Phillips., G. B., Gabuzda, G. J., Jr., and Davidson, C. S.: Blood Ammonio and Electrolytes in Hepatic Coma. *J. Lab. & Clin. Med.*, 42: 499, 1953.
- 24 — Butt, H. R., Amatuzio, D. S., Boliman, J. L., Gabuzda, G. J., Giges, B., Sborovev, V. M. and Seligson, D.: The Clinical and Biochemical Features of Hepatic Insufficiency: Panel Discussion *Gastidenteology*, 25: 471, 1953.

- 25 — Mc. Dermontt, W. and Adams, R. D.: Eck fistula: A Cause of Episodic Estupor in humans. *J. Clin. Invesi.* 32: 587, 1953.
- 26 — Van Caularet, C., Deviller, C., and Half, M.: Troubles provoques Par L'ingestion de sels ammoniacaux chez l'homme atteint de Cirrhose de Lennec, *Comp. Rend, Soc. Biol.* 111: 739, 1932.
- 27 — Mc. Dermott, W. V., 57., Wareham, J. and Riddel, A. G., Treatment of "Hepatic Coma" with L-glutamic acid. *New Engl. J. Med.* 253: 1093, 1955.
- 28 — Summerskill, W. H. S., Wolfe, S. A., and Davidson, C. S.: The Management of Hepatic Coma in Relation to Protein Wlithdrawal and Certain Specific Measures. *Am. J. Med.*, 23: 59, 1957.
- 29 — Webster, L. T., Jr., Ammonium Metabolism.: *Am. J. Med.* 21: 128, 1956.
- 30 — Summerskill, W. H. Wolfe. S. J., and Davidson C. S.: The Metabolim of Ammonia and L-Keto-acids-in Liver Disease.— and Hepatic Coma., *J. Clin. Invest.* 36: 361 - , 1957.
- 31 — Poppell, J. W., Cuajunco, F., Jr., Horsley, J. S. III. Randai H. T., and Roberts, K. E.: Renal Arteriovenous ammonium difference and total Renal ammonium production in normal, acido tic and alkalotic dogs. *Clin. Research. Proc.*, 4: 137, 1956.
- 32 — Morphy, T. L., Cholmers, T. C., Eck Hardt, R. D. and Davidson C. S.: Hepatic Coma. *New Engl. J. Med.* 239: 609, 1948.
- 33 — Gabuzda, G. J., Jr., Phillip, G. B., and Davidson, C. S. Reversible Toxic Manifestations in Patients with Cirrhosis of the Liver Given Cation-Exchange. Resins, *New Engl. J. Me.* 246, 124, 1952.
- 34 — Kinsell, L. W., Harper, H. A., Giese, G. R., Margen. S., Mc Callie, D. P., and Hess, J. R.: Studies in Methionine Metabolism II Fasting plasma Methionine Levels in Normal and Hepatopathic Individuals in Response to Dairly Methionine Ingestión, *J. Cl. Invest.* 28: 1439, 1949.

- 35 — Phear, E. A. Ruebner, B., Sherlock, S., and Summerskill, W. H. S.: Methionine Toxicity in Liver Disease and its Prevention by Chlorotetracycline, *Clin. Sc.* 15: 93, 1956.
- 36 — Schwartz, R., Phillips, G. B., Seegmiller, J. E., Gabuzda G. J., Jr., and Davidson, C. S.: Dietary Protein in the Genesis of Hepatic Coma. *N. Engl. J. Med.*, 251, 685, 1954.
- 37 — Young, P. C., Burnside, C. R., and Knowles, H. C. Jr., The effect of the intragastric administration of whole blood on the blood Ammonia, blood urea nitrogen and non-protein nitrogen in Patients with Liver disease . . *J. Clin. Invest.* 35: 747 1956.
- 38 — Blakemore. A. H.: Portacaval Shunting for Portal Hypertension. *Surg. & Gynec. Obst.*, 94: 443, 1952.
- 39 — Najarian, J. S. Harper, H. A. and Mc. Corkle, H. J., the Diagnosis and Chemical management of Hepatic Coma in Surgical Patients, *Am. J. of Surgery.* 96: 172, 1958.
- 40 — White., L. P., Phear. F. A., Summerskill, W. A. and Sherlock. S. Ammonium, Tolerance in Liver Disease: observations based on catheterization of hepatic veins, *J. Clin. Invest.*, 34: 158, 1955.
- 41 — Mann, J. D.: Bollman, J. L. Huizenga, K. A., Farrar, T. and Grindley, J. A.: Blood Ammonia, Experimental and Clinical Study in abnormalities of Liver and Portal Circulation. *Gastroenterology.* 27: 399, 1954.
- 42 — Popper, H., and Shaffner.: Liver Structure and Function. the Blakiston Division, 1957.
- 43 — Dintzis, R. Z. and Hastings. A. B.: Effect of Antibiotics on urea breakdown in mice. *Proc. Nat. Acad. Sc.* 39: 571, 1953.
- 44 — Siley, W., Harper, H. A. Mawdsley, D. L., and Wirich, W. B.: Effect of Antibacterial Agents on Ammonia Production within intestine. *Proc. Soc. Exper. & Biol. Med.* 88: 138, 1955.
- 45 — Van Slyke, D. D., et al. Glutamine as source material of urinary ammonia. *J. Biol. Chem.* 150: 481, 1943.
- 46 — Sherlock, S.: What is hepatic Coma? *Am. J., of Digest. Diseases.* 2: 358, 1957.

- 47 — Havens, L. L., and Child., C. G., III.: Recurrent psychosis Associated. with Liver Disease and Elevated Blood Ammonia. *N. Engl. J. Med.* 252: 756, 1955.
- 48 — Beato., B., Escalona M., Cabrera, O., Esquivel, O., R. Rubio. S. y Chils. A: Encefalopatía. Hepatoamoniaca. *Archivos del Hospital Universitario - Habana - Cuba* 8: 208. 1956.
- 49 — Austen, F. K., Carmichael, M. W. and Adams, R. D. Neurological Manifestations of Chronic pulmonary Insufficiency. *New Engl. J. Med.*, 257, 579, 1957.
- 50 — Himsworth., H. P.: *Lectures on the Liver and Its Diseases*, Cambridge., Mass., Harvard. University Press., 1947.
- 51 — Vanomee, P., Poppell, J. W., Glicksmon, A. S., and Randall, H. T.: Respiratory Alkalosis in Hepatic Coma., *Arch. Int. Med.*, 97: 762, 1956.
- 52 — Warren, K. S.: The Differential Toxicity of Ammonium. Salts *J. Clin. Invest.* 37: 497, 1958.
- 53 — Challenger., F., and Walshe., J. M. Methyl Mercaptan in relation to fetor Hepaticus. *Biochem. J.* 59: 372, 1955.
- 54 — Webster, L. T. W., Jr., and Gabuzda G. J.: Effect of Portal Blood. Ammonium Concentrations of Administering Methionine to Patients with Hepatic cirrhosis *J. Lab. & Clin. Med.* 50: 426, 1957.
- 55 — Walshe., J. M.: The Effect of Glutamic acid on the Coma of Hepatic Failure. *Lacent I*: 1075, 1953.
- 56 — Lucké, B: and Mallory., T. B., *Am. J. Path.*, 22: 867, 1946.
- 57 — Snavely, J. R.: *Am.: J. M. Sc.* 219: 89. 1950j.
- 58 — Mc. Dermontt, W. Jr., Management of Hepatic Coma. *Am. J., Gastroenterology.* 42: 1. (Jply), 1958.
- 59 — Adams., R. D. and Foley, J. M.: The Neurological disorder Associated with Liver Disease. *A. Res. Nerv. & Ment. Dis. Ploc.*, 32: 198, 1953.
- 60 — Cloche., R.: Etude. Electro-Encéphalographique. de que 1 ques cas de Coma Hépatique., *Press Medical* 65: 135, 1957.

- 61 — Conway, E. J.: The Blood Ammonia with Observations on Normal Human Blood. *Biochem. J.* 29: 2755, 1935.
- 62 — Seligson, D. and Seligson, H. A.: Microdiffusion method For the Determination of Nitrogen Liberted as Ammonia. *J. Lab. & Clin. Med.*, 38: 324, 1951.
- 63 — Seligson, D. and Hirahara, K.: The Measurement of Ammonia in Whole Blood, Erythrocytes, and Pasma, *J. Lab. & Clin. Ded.* 49: 962, 1957.
- 64 — Calkins, W. G.: The Blood Ammonia in Normal Persons. *J. Lab. & Clin. Med.*, 47: 343, 1956.
- 65 — Fischler., Schrooder. F. C. Anastomosis of Portal vein with inferior vena cava; a Thoroughly Tested and Satisfactory Method of Making and Eck Fistula. *Ann. Surg.*, 86: 436, 1927.
- 66 — Markowitz, J., Lotto, W., Anchibald, J., and Downie, H. C.: Technique and Effects of Portacava. Shunt (Eck Fistula). *J. Ginec L. Obst.*, 95: 407, 1952.
- 67 — Baló, J., and Korpóssy, B.; The Encephalitis of Doge with Eck Fistula Fed on Meat., *Arch. Path.*, 13: 80, 1932.
- 68 — Sthal, J., and Bockel, R: L'Ammoniémic dans le diagnostic des hémorragies digestives. *Strasbourg Méd.* 7: 389, 1956.
- 69 — Summerskill, W. H. J., Walfe, S. J., and Davidson, C. S.: The management of Hepatic Coma in Relation to Protein Withdrawal and Certain specific measures, *Am. J. Med.* 23: 59, 1957.
- 70 — Mc. Dermott, W. V., Jr., Wareham, J., and Riddel, A. C.: Bleeding Esophageal varices: A. Study of the Cause of The Associated. "Hepatic Coma" *Ann. Surg.* 144: 318, 1956.
- 71 — Young, P. C., Burnside, C. R., Knowles, H. C., Jr., and Schiff, L.: The Effects of Intra gastric Administration of Whole Blood on the Concentration of Blood. Ammonia in Patients with Liver Disease, *J. Lab. & Clin. Med.* 50: 11, 1957.
- 72 — Fisher, C. J., and Faloon, W. W.: Blood Ammonia le vels in Hepatic Cirrhosis: Their Control by the Oral Administration of Neomycin, *New England. J. Med.* 256: 1030, 1957.

- 73 — Krebs, H. A.: Metabolism of Amino Acids. IV synthesis of Glutamine from Glutamic Acid. and Ammonia and the Enzymatic Hydrolysis of Glutamine in Animal Tissues, *Biochem. J.* 29: 1951, 1935.
- 74 — Sapirostein, M. R.: Effect of Glutamic Acid on Central Action of Ammonium Ion, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 52: 334, 1943.
- 75 — Eiseman, B., Bakewell, W., and Clark, C.: Studies in Ammonio Metabolism. I. Ammonio Metabolism: and Glutamate Therapy in Hepatic Coma, *Am. J. Med.* 20: 890, 1956.
- 76 — Fazekas, J. F., Ticktin, H. E., and Shea, J. G.: Effect of L-Glutamic acid. on Metabolism of Patients with Hepatic Encephalopathy, *Am. J. Med. Sc.* 234: 145, 1957.
- 77 — Iber, F. L., and Chalmers, T. C.: Biochemical observations on the use of L-Glutamic in the Treatment of Hepatic Coma *J. Clin. Investigation.* 36: 706, 1957.
- 78 — Mc. Dermott., W. V., Jr., Wareham, J., and Riddel, A. G.: Treatment of "Hepatic Coma" with L Glutamic Acid, *New England. J. Med.* 253: 1093, 1955.
- 79 — Webster, L. T., Jr., and Davidson, C. S.: The Effect of Sodium Glutamate on Hepatic Coma, *J. Clin. Invest.* 35: 191, 1956.
- 80 — Gullino, P., Winitz, M., Birnbaum, J. M., Cornfield, J., Otey, M. C., and Greenstein, J. P.: The Toxicity of Individual Essential Amino Acids and Their Distereomers in Rats and The Effect of Blood Sugar Levels. *Arch. Biochem.* 58: 253, 1955.
- 81 — Fazekas, J. F., Ticktin, H. E., and Shea, J. G.: Effects of Arginine on Hepatic Encephalopathy, *Am. J. Med. Sc.* 234: 462, 1957.
- 82 — Manning, R. T., and Delp., M.: Management of Hepatocerebral Intoxication, *New Engl. J. Med.*, 258: 55, 1958.
- 83 — Mc. Dermott., W. V., Jr. Henneman, D. H., and Laumont, C.: The Metabolic Effects of Glutamic Acid. and Arginine in "Hepatic Coma" with Hipereammoniemia, *J. Clin. Invest.* 36: 913., 1957.

- 84 — Najarian, J. S., and Harper, H. A.: Etiology and Treatment of Ammonia Intoxication Associated with Disease of Liver Surg., Gynec. & Obst. 106: 577, 1958.
- 85 — Najarian, J. S., and Harper, H. A., and Mc. Corkle., H. J.: The Diagnosis and Clinical Management of "Hepatic Coma" in Surgical Patients, Am. J., Surg., 96: 133, 1958.
- 86 — Fahey, J. L., Nathans, D., and Rairigh, D.: Effect of L Arginine on Elevated Blood. Ammonio-Levels in Man, Am. J. Med. 23: 860, 1957.
-

LA HIPOTERMIA Y SUS APLICACIONES A LA CIRUGIA

DR. ALBERTO VILLEGAS H.

Departamento de Cirugía Cardiovascular y
del Tórax Hospital de San Vicente de Paúl
Facultad de Medicina Universidad de An-
tioquia - Medellín - Colombia.

Según Brewer y King (1) en 1807 el Dr. Larr Barrow usó el hielo en los campos de batalla para hacer amputaciones indoloras a los soldados de Napoleón. La hipotermia fue usada desde 1939 por Fay (2) quien la aplicó en el tratamiento del cáncer sin resultados clínicos satisfactorios. Durante la segunda guerra mundial se adelantaron investigaciones al respecto tratando de encontrarle aplicaciones clínicas prácticas. Para el año de 1950 aparecieron las primeras publicaciones (3) en que se daban a conocer los resultados experimentales y se llevaba la hipotermia al campo práctico quirúrgico con aplicación a la cirugía cardíaca. A partir de estas investigaciones mucho se ha escrito y la hipotermia ha alcanzado su sitio no solo en la cirugía cardiovascular sino en otros procedimientos quirúrgicos como veremos más adelante. Tratándose de cirugía cardíaca la principal aplicación de la hipotermia consiste en que durante este estado es posible la oclusión de la circulación por un período que permite efectuar maniobras intracardiacas sin peligro ni compromiso para los órganos vitales del paciente. Los principios fundamentales que permiten el uso de este método y los cambios bioquímicos y fisiológicos, hasta hoy conocidos, que ocurren durante la hipotermia, son:

Principios de la hipotermia (4)

- 1) El consumo de oxígeno por el organismo disminuye con la baja de la temperatura.
- 2) La solubilidad del oxígeno en la sangre aumenta a medida que la temperatura baja, este aumento es de un 25% a 33 grados centígrados.
- 3) El consumo de oxígeno general disminuye, esta disminución en el consumo de oxígeno por el tejido nervioso es de un 50 a 75% medido en centímetros de oxígeno por gramo de tejido y por minuto.

- 4) La diferencia arteriovenosa de oxígeno de la sangre que perfunde el sistema coronario permanece adecuada siempre y cuando la saturación del oxígeno arterial sea mayor del 70%.
- 5) La diferencia de oxígeno arteriovenoso en la circulación arterial es adecuada. Además el flujo de sangre del cerebro durante la hipotermia disminuye en la misma proporción en que disminuye el consumo de oxígeno.
- 6) El CO₂ disuelto en el plasma aumenta con la disminución de la temperatura mediante un aumento en la solubilidad del CO₂ que se ha calculado como del 20% a 20 grados centígrados.
- 7) Durante la disminución de la temperatura corporal hay una concomitante disminución del potasio en el plasma; esta disminución se debe aparentemente a que el potasio pasa a la célula, paso que se favorece por la hiperventilación pulmonar.
- 8) La reserva alcalina disminuye durante la hipotermia.

Alteraciones bioquímicas

Se ha demostrado que durante el estado de hipotermia hay una mayor solubilidad del CO₂ en el plasma sanguíneo, a pesar de que la tensión del CO₂ en el mismo, permanezca constante. En vista de la estrecha relación entre la concentración hidrógeno y la cantidad de CO₂ disuelto en el plasma este último debe ser eliminado por medio de la hiperventilación moderada, si se quiere mantener el PH a un nivel constante y apropiado (4, 5, 6).

La acidosis o la alcalosis respiratorias durante la hipotermia pueden ser fácilmente corregidas por medio de cambios en la frecuencia respiratoria. La acidosis metabólica demostrada por varios autores puede ser debida a la falta de reabsorción tubular a nivel del riñón, como lo ha demostrado Brinknan, falta que trae consigo una desaparición del bicarbonato. También se puede deber a la formación excesiva de ácido láctico causada por la presencia de temblores o fibrilaciones musculares ya sean visibles o invisibles; de aquí la importancia del uso de los relajadores musculares en la anestesia con hipotermia. Se ha encontrado que los lactatos del plasma están aumentados durante el período de recalentamiento y que estos pueden ser la causa de un síndrome acidótico agudo. (7).

Durante la oclusión de los grandes vasos y el paro circulatorio, hay un aumento de CO₂, plasmático con una acidosis que debe ser corregida rápidamente por hiperventilación al reiniciar la circulación para eliminar así el exceso del CO₂ y evitar el aumento del pH. El pH debe mantenerse idealmente entre 7.5 y 7.65. (4).

El potasio del plasma disminuye y pasa al espacio celular siendo esta una variación importante ya que es necesario mantener el nivel de potasio bajo, para evitar la fibrilación ventricular. Esta caída en el potasio ocurre más marcadamente cuando se usan los cockteles líticos de Laborit. El paso del potasio hacia la célula es favorecido por la hiperventilación. De acuerdo con Laborit la hiperventilación pulmonar es perjudicial debido al excesivo aumento de la presión intraalveolar que traería trastornos en la circulación pulmonar. Esto parece no ocurrir necesariamente en aquellos casos en que la presión positiva respiratoria puede ser regulada con exactitud. Laborit usa en sus cockteles líticos el calcio como substancia que aumentaría la permeabilidad celular, favoreciendo así el intercambio de potasio del plasma hacia la célula. (8). Por otra parte se ha demostrado que otros electrolitos como el Na., sufren apenas ligeras modificaciones manteniendo este una concentración vecina de los 140.

El calcio no muestra variaciones importantes por sí, pero el empleo de transfusiones de sangre citratada obliga a emplearlo en proporción al volumen de la transfusión.

Las determinaciones de magnesio han demostrado que este catión permanece dentro de los límites normales. La urea y la glucosa también permanecen normales a temperaturas hasta de 20 a 25 grados centígrados. La orina que se examina en el post-operatorio no muestra anormalidades. El hematocrito aumenta con la caída de la temperatura, cosa que debe tenerse en cuenta en el reemplazo de las pérdidas sanguíneas (4).

Debido al aumento de la solubilidad del CO₂ en el plasma y a los peligros en el cambio del pH, durante la hipotermia es importante evitar el colapso pulmonar parcial o total prolongado, pues de esta manera habrá siempre una porción de la sangre de la cual el CO₂ no será eliminado a tiempo. Por otra parte la alcalosis durante la hipotermia puede ser tan peligrosa o más que la acidosis, en vista de esto algunos autores han preconizado el uso de una mezcla de CO₂ y oxígeno durante la anestesia, pero parece que ésta no sea necesaria y que una moderada hiperventilación del paciente sea suficiente para mantener el equilibrio respiratorio, ácido-básico y el pH de la sangre.

Cambios fisiológicos que ocurren durante la hipotermia

Aparato cardiovascular.—Según Hansen (9) y colaboradores quienes usaron el krypton radioactivo, las diferencias arteriovenosas de oxígeno de la sangre coronaria y la eficiencia mecánica cardíaca per-

manecen esencialmente sin cambio durante el estado de hipotermia. Sin embargo, otros investigadores sostienen que aumenta. (10). Según Hansen y colaboradores: el flujo coronario, el consumo de oxígeno del ventrículo izquierdo, el débito cardíaco, el trabajo cardíaco y el consumo total de oxígeno del organismo disminuyen aproximadamente a 1/3 parte de las cifras controles, cuando la temperatura corporal desciende a 28° y a 1/4 parte a los 23°. En cuanto a los cambios electrocardiográficos que ocurren durante la hipotermia es importante recalcar la importancia del uso del electrocardiógrafo o el cardioscopio durante este tipo de anestesia, dada la desaparición o cambio de la gran mayoría de los signos vitales durante el estado de enfriamiento como lo veremos posteriormente. Los cambios electrocardiográficos pueden resumirse de la siguiente manera: (4) (11).

El espacio PR. aumenta de 0.15 a 0.21 seg.

El complejo QRS aumenta de 0.08 a 0.12 seg. y puede aumentar ligeramente su amplitud.

El segmento ST se deprime ligeramente.

El segmento QT se prolonga de 0.30 a 0.49 seg. a 29°C. Cambia según los iones de potasio y el calcio sanguíneo.

La frecuencia cardíaca disminuye con la baja de la temperatura produciéndose una bradicardia, que se acentúa cuando se produce paro circulatorio previa administración de prostigmina. El ritmo cardíaco muestra extrasístoles durante las manipulaciones del miocardio y algunas veces cambios del marcador del paso o ritmo nodal. La fibrilación auricular y las extrasístoles ventriculares se presentan esporádicamente especialmente durante el período de recalentamiento.

Otros cambios en el sistema cardiovascular que se notan son: La presión arterial baja y muchas veces solo puede ser medida por medio de la punción arterial conectando una aguja o un cateter intraarterial a un electromanómetro. El pulso periférico desaparece con mucha frecuencia. El color de la piel que es excesivamente rojo se torna lívido, no hay llenamiento capilar. Las hemorragias masivas son mejor toleradas en presencia de la hipotermia. (12).

Sistema nervioso:

- 1) El frío disminuye el poder de conducción del nervio normal, esta disminución de la conducción en las fibras nerviosas del dolor puede llegar a producir completa anestesia.
- 2) El enfriamiento generalizado del cuerpo produce anestesia e in-

consciencia. Esta inconsciencia ocurre aproximadamente a los 30°C. de allí que se necesita poco anestésico adicional disminuyéndose así el efecto tóxico de los anestésicos. (12). A temperaturas entre 29 y 26°C. el individuo se halla inconsciente, el temblor muscular desaparece, igualmente desaparecen los reflejos de la deglución, los movimientos oculares, el reflejo faríngeo, el reflejo a los estímulos cutáneos; el reflejo laríngeo apenas sí se conserva en una forma débil. Las pupilas se encuentran ligeramente dilatadas y reaccionan muy perezosamente a la luz. (13).

La hipotermia previene la degeneración de la médula ocurrida durante oclusión de la aorta torácica. Se sabe que a la temperatura ambiente el tiempo de seguridad para la oclusión de la aorta torácica es aproximadamente entre los 20 y 30 minutos; bajo hipotermia a 31 grados centígrados; este tiempo puede prolongarse con seguridad por períodos hasta de una hora o más. (14).

La reacción de Stress a los procedimientos quirúrgicos grandes parece estar notablemente disminuída durante la hipotermia (Lyman y King).

Función renal

De acuerdo con Moyer, Morris y DeBaKey las alteraciones sobre la excreción de agua y electrolitos en el perro, en el laboratorio, son similares a las producidas en el hombre. (15). Con la baja de la temperatura y de la presión arterial viene una reducción en la filtración glomerular y en el flujo renal. A pesar de esto, la eliminación de agua y de sodio no se alteran notablemente, esto parece deberse a falta de reabsorción de estas sustancias a nivel de los tubulos. Parece que con la baja de la temperatura los procesos enzimáticos en el tubo renal no se llevan a cabo con lo cual la función tubular se deprime grandemente. Estas observaciones están en contraste con lo que ocurre cuando la filtración renal se reduce en condiciones normo-térmicas en que hay disminución en la excreción de sodio y de agua con conservación de los procesos enzimáticos normales a nivel de los túbulos, continuando así, la reabsorción tubular que resultará en retención de agua y de sodio; la eliminación de potasio está también deprimida pero en este caso es probablemente debido a lo inadecuado de la eliminación urinaria. El que la reabsorción tubular del agua está disminuída durante el proceso de la hipotermia no es aceptado por todos los investigadores y algunos (16) han encontrado en los animales de experimentación que la absorción tubular del agua no se afecta en forma

significativa durante la hipotermia. La filtración glomerular, de acuerdo con los citados autores, descendió a un 53% de los controles normotérmicos durante la hipotermia. Esto se acentúa considerablemente durante la oclusión de la aorta en cuyo caso puede bajar a un 75%. Estos valores tienden a normalizarse de nuevo a medida que se alcanza la normotermia y aparecen completamente normales entre uno y catorce días después de la operación.

Los estudios experimentales y clínicos (7) (18), sobre los efectos de la isquemia renal en hipotermia son concluyentes en el sentido de que el daño renal que se produce por isquemia a temperatura normal es prevenido con el uso de la hipotermia, ofreciendo esta una gran ayuda en aquellas circunstancias en que la circulación renal debe ser alterada por algún tiempo. Esto parece tener su aplicación no solo en aquellos casos en los cuales es necesario ocluir la circulación renal sino cuando la función renal está ya comprometida debido a previo daño renal.

Sobre las infecciones

Se ha reportado el aumento de infección cutánea en individuos sometidos a cirugía cardiovascular durante hipotermia; estas evidencias sugieren, que la hipotermia aumenta la susceptibilidad a las infecciones. Experimentalmente se ha demostrado que la hipotermia aumenta la mortalidad en los conejos sometidos a inyección virulenta, y que infecciones intracutáneas producidas por una cepa benigna no virulenta de neumococos puede llegar a producir bactericemia y la muerte aproximadamente en el 69% de los animales de esta experimentación, la penicilina previene estas complicaciones demostrando que la hipotermia no previene la acción antibacteriana de los agentes bacteriostáticos. (19).

Sistema respiratorio

El ritmo respiratorio decrece progresivamente durante la hipotermia, y se nota una pausa que aparece al final de la inspiración, lo que sugiere que la hipotermia inicialmente causa parálisis del puente y los centros inhibitorios medulares superiores y, finalmente, de los centros medulares más bajos. La cianosis en pacientes con cardiopatías cianógenas se ha visto disminuir y a veces desaparecer. (12).

Coagulación

La posibilidad de disturbios de la coagulación durante hipotermia ha sido francamente demostrada en el perro de experimentación en

el que a veces puede manifestarse como franca hemorragia. Sin embargo, control cuidadoso de los factores de la coagulación en el hombre, efectuados durante la inducción lenta de la hipotermia, durante la cirugía y durante las transfusiones demostraron que los disturbios moderados en la coagulación durante hipotermia fueron en su mayoría similares a los observados durante cirugía y transfusiones, a temperaturas normales. La máxima diferencia significativa fue una disminución en el consumo de protrombina. (7, 20, 21).

Hemorragia

La hemorragia es siempre un peligro en cirugía cardiovascular. Se ha demostrado experimentalmente que los animales de experimentación bajo la acción de la hipotermia soportan la exanguinación por períodos de tiempo mucho más largos que los animales normotérmicos. (12).

Fibrilación ventricular

Parece que a la vez que durante la hipotermia, las células nerviosas se hacen menos sensibles a la falta de oxígeno, las células miocárdicas se hacen más sensibles a la isquemia y a la anoxia. Los factores que influyen en el desarrollo de la fibrilación ventricular durante la hipotermia parecen ser los siguientes:

a)—La irritación mecánica del miocardio.

b)—El aumento normal del CO_2 con la subsecuente baja en el pH, esto tiene una vital importancia.

c)—El anestésico utilizado; según las investigaciones de Virtue y Hegnauer, Covino, Damato citados por Boeré, el éter, da los resultados más favorables como anestésico y de acuerdo con esas experiencias pocos animales presentaron fibrilación espontánea a temperaturas tan bajas como 15 y 18°C. En la práctica clínica otros de los anestésicos han sido usados por Boeré igualmente con buenos resultados, él personalmente emplea la mezcla de óxido nitroso oxígeno y curare. La conservación del pH de la sangre es importante lo cual se logra con la hiperventilación moderada y evitando la excesiva producción de ácido láctico; es importante notar que no es solo la frecuencia respiratoria lo que se debe aumentar sino también el volumen.

d)—Los niveles altos de potasio también pueden ser otra razón para precipitar la fibrilación ventricular, de aquí la importancia de la relación entre la eliminación de CO_2 y potasio durante la hipotermia.

Según las experiencias obtenidas por el citado autor Boéré los siguientes son los puntos que se deben tener en cuenta para el control de la fibrilación ventricular.

- 1) La temperatura no debe bajar de los 28°C o la más 26°C.
- 2) Usar anestésicos que no den origen a fibrilación o arritmias ventriculares.
- 3) Debe evitarse la acidosis.
- 4) El CO₂ debe ser disminuído por la hiperventilación.
- 5) Debe favorecerse el intercambio de potasio del plasma a las células.
- 6) La prostigmina inyectada antes de la oclusión vascular cerca al origen de las coronarias tiene un efecto protector.
- 7) La administración de calcio es dudosa.

La incidencia de fibrilación ventricular es aproximadamente del 6.5% en 75 casos pero esta incidencia es mucho menor si solo se usa hipotermia moderada considerando por ello aquella en que la temperatura no baje de los 28 a 30 grados centígrados.

Cuando la fibrilación ventricular ocurre dentro de la hipotermia la desfibrilación debe ser eléctrica por medio de electro-shock. Antes de aplicar un choque eléctrico al miocardio se deben tener las precauciones de rutina: el restablecimiento de la circulación y de la oxigenación por medio del masaje. En los casos en que la desfibrilación no se obtenga por este medio se puede usar drogas tales como el calcio y la adrenalina, así como el recalentamiento local y general si es posible. En estas condiciones se han reportado casos en los cuales la desfibrilación ha sido posible hasta 114 minutos después de que la fibrilación se ha iniciado. (22).

La infiltración del nódulo seno-auricular con procaína ha demostrado ser útil para prevenir la fibrilación ventricular durante la hipotermia en los animales de laboratorio; asociada a esta novocainización del seno se aprecia una disminución en el rimo y algunas veces separación de las ondas P. (23). Laborit recomienda el uso del calcio como favorecedor de la permeabilidad celular, también recomienda el uso de la hormona somatrófica y otros productos intermedios en el metabolismo de la glucosa como el ácido oxalacético, el ácido glutánico, ácido aránico, aspártico, ATP, y citromo. (8).

Métodos para producir hipotermia

Los sistemas para producir hipotermia suelen ser divididos en dos tipos:

- 1) Aquéllos en los cuales se usan los agentes farmacológicos ya solos o asociados a medios físicos distintos del aire ambiente como los hacen Laborit y sus colaboradores.
- 2) La hipotermia pura o sea aquélla que se obtiene por medio de la anestesia combinada con medios físicos tal como la usan Swan, Bigelow, Tutz, Boerema y otros. Estos medios pueden ser a la vez sub-divididos de la siguiente manera según la forma física de emplearlos: a) Enfriamiento por inmersión (Lutz, Boerema, Swan y Bigelow); aire frío Nielsen, (24, 25), cobijas frías como lo usa Lewis (26). b) El enfriamiento extracorpóreo de la sangre como lo usan Brock, Ross, Hommann y Yander Heiss; tiene la ventaja de que es posible operar al paciente en normo-termia y aplicar la hipotermia únicamente después que la exploración ha demostrado justificación para este procedimiento.. Para ello se necesita una bomba y un sistema de tubos que hagan pasar la sangre a través de un serpentín que la refrigerará o calentará según el caso. (23, 27). c) El enfriamiento de superficies internas tal como la peritoneal y la pleural (Jainger). O la gástrica. (23).

En este momento se hace la pregunta sobre el grado de enfriamiento que se debe buscar como ideal. Rigiéndonos por la experiencia de la mayoría de los autores y por la aparición de irregularidades cardíacas que hacen inseguro el método, parece aceptado hoy en día que temperaturas menores de 28°C no son muy de desear. A esta temperatura se pueden lograr períodos seguros de oclusión circulatoria hasta de 8 minutos. Este período es posible que pueda ser prolongado sin peligro, a 12 minutos, cuando se produce el paro cardíaco con acetil-colina. (7) (27).

Sin embargo, publicaciones recientes muestran con éxito varios casos clínicos llevados a temperaturas de 15°C y recuperadas después de paro circulatorio de 45 minutos. (29, 30).

Cómo se produce la hipotermia

Siguiendo la descripción de varios autores y utilizando la experiencia personal a este respecto me he permitido hacer el siguiente sumario de cómo se debe conducir una hipotermia particularmente con relación a nuestro medio.

La premeditación en sí es la de una anestesia general a base de Demerol o sus similares y de escopolamina; parece que para los niños es de preferir la última. La inducción se hace como en cualquier otra anestesia, a base de Pentotal, en los adultos; la inducción en los niños

se hace muy satisfactoriamente con una mezcla de óxido nitroso y oxígeno.

El paciente debe ser mantenido con respiración asistida y endotraqueal. La intubación del paciente debe hacerse a base succinilcolina o curare. Entre los agentes anestésicos preferibles, parece que el éter o el óxido nitroso darían las mayores seguridades. El uso del curare es indispensable para impedir las contracciones musculares que pueden estar presentes aún en forma invisible y que de ser así, retardan el proceso de hipotermia y predisponen a la acidosis metabólica.

El control térmico del paciente debe efectuarse por medio de un termómetro, de preferencia eléctrico por medio del cual será posible saber la temperatura exacta en cualquier momento. Los sitios más convenientes para la implantación de estos termómetros pueden ser muy variados, incluyendo el recto, el esófago, la región sub-cutánea o los músculos mismos. También la temperatura nasal y faríngea pueden ser utilizadas. Nosotros usamos como métodos de rutina la temperatura esofágica ya que está demostrado ser en igualdad de circunstancias, un poco inferior a la rectal y además por ser éste un órgano intratorácico ya que es el miocardio el órgano que durante la hipotermia nos concierne más directamente.

El método que hemos escogido para el enfriamiento ha sido la aplicación de hielo a la superficie corporal utilizando bolsas de tela llenas de hielo finamente picado, es importante que estas bolsas no sean impermeables puesto que el uso del agua fría como hipotermizante es más efectivo que el frío seco dada la mayor capacidad conductora del agua comparada con la del aire. Por otra parte el proceso de evaporación del agua de la superficie del cuerpo favorece y acelera el enfriamiento ya que la evaporación en sí es un fenómeno endotérmico; este método cuando se hace cuidadosamente es aproximadamente igual a la inmersión en cuanto a rapidez de enfriamiento. Debe cuidarse al practicar la hipotermia de no aplicar hielo directamente a la parte más distal de las extremidades inferiores. Esta precaución es aún más importante cuando se trata de pacientes con lesiones vasculares obstructivas con el objeto de evitar el "Frost-bite". El uso de este sistema evita la presencia en las salas de cirugía de una bañera de la cual no siempre se dispone.

Dada la casi total desaparición de los signos vitales durante la hipotermia el uso del cardioscopio o del electrocardiógrafo es de gran utilidad a la vez para el anestesista como para el cirujano e idealmente no debiera llevarse un paciente a la anestesia hipotérmica sin te-

ner uno de estos sistemas gráficos que sirvan de control de la acción cardíaca. El electrocardiograma a la vez muestra la presencia de fibrilaciones musculares que de otra manera son imposibles de encontrar clínicamente.

La temperatura del paciente cae generalmente en forma irregular y relativamente lenta hasta aproximadamente los 34 grados centígrados, de ahí en adelante la caída es más rápida y en forma uniforme y continua; cuando se suspende la aplicación del hielo la temperatura continúa descendiendo unos grados más, aproximadamente la tercera parte de lo que había caído durante el enfriamiento, esta cifra varía de acuerdo con la temperatura ambiente, peso del individuo etc. El retardo excesivo en el enfriamiento puede tener como causa una activación en el consumo del oxígeno debida a temblores musculares.

El recalentamiento se efectúa por medio de cojines o cobijas eléctricas, o de cobijas calentadas en el autoclave o también ayudándose con bolsas de agua caliente, teniendo la precaución de evitar las quemaduras. Estas quemaduras que son fácilmente evitables constituyen un grave problema post-operatorio.

Cuando se usa el baño como medio de recalentar el paciente aquél no debe sobrepasar la temperatura de 42 grados centígrados; este tiene el inconveniente de poner en peligro la herida quirúrgica con infecciones que pueden presentarse por la inmersión y a pesar del colodión o de los plásticos. La diatermia también puede ser usada; es rápida pero lleva consigo el peligro de las quemaduras.

Durante el período de recalentamiento el paciente empieza a tener respiración espontánea ligera aproximadamente a la temperatura de 32 a 33 grados centígrados. La temperatura corporal debe llevarse aproximadamente hasta los 34 grados si se utiliza el baño o a 35 grados cuando se usan los otros métodos; de allí en adelante el paciente debe dejarse a su propia regulación recubriéndolo con una cobija. Es importante evitar el calentamiento excesivo del paciente; si esto ocurre y se presenta la hipertermia debe recurrirse a las bolsas de hielo para su control. Es importante que la respiración sea asistida con tendencia a la hiperventilación y no abandonar ésta con la iniciación de la respiración espontánea; se debe esperar hasta que el intercambio gaseoso ejecutado por el mismo paciente sea efectivo y capaz de mantener el equilibrio de CO₂. Durante el período de oclusión vascular no es necesario y es aún estorboso ventilar los pulmones; más la respira-

ción debe empezar de nuevo inmediatamente antes de que el período oclusivo termine con el objeto de eliminar el exceso de CO₂ acumulado durante el estado de paro circulatorio. En algunos pacientes puede presentarse una reacción hipertérmica post-hipotermia y muy rara vez en otros un estado de colapso cardio-vascular; ambas complicaciones deben ser tratadas oportunamente con medios apropiados. Es función importante del anestesista vigilar la transfusión para que sea adecuada sin permitir la sobre-transfusión por los peligros ya anotados y en los casos en que se use sangre citratada administrar calcio en cantidades aproximadas de 1 gramo de gluconato de calcio por cada 1.000 centímetros de sangre. En casos en que durante el período post-operatorio inmediato se presente una disminución más o menos brusca del estado de conciencia del paciente es de gran importancia vigilar la retención del CO₂, ya sea debido a hipoventilación por dolor, colapso pulmonar, atelectasia, etc. En algunos casos el control post-operatorio hace necesaria la traqueotomía como medio de mantener las vías aéreas libres de secreciones.

INDICACIONES.—1, 31, 32, 33.

Con el mejor conocimiento de los fenómenos y de los cambios ocurridos durante la hipotermia hoy en día se tienen varias aplicaciones para este tipo de anestesia.

Los principales son aquellos procedimientos quirúrgicos en los cuales es necesaria la producción del paro circulatorio por un período corto de tiempo durante el cual, generalmente, se trata de intervenir directamente en una cavidad cardíaca, principalmente en las aurículas, o en el origen de los grandes vasos, la aorta y la arteria pulmonar. La apertura del ventrículo durante la hipotermia da origen a la fibrilación ventricular en tan elevado porcentaje de casos que este tipo de intervención, con el método descrito está hoy prácticamente abandonado. Este problema ha encontrado solución en otros métodos tales como la circulación extracorpórea; otros varios autores han combinado ambos procedimientos creyendo así sumar sus beneficios. Algunos como Molder, Thompson Smith, Siegre, han logrado prolongar el período de oclusión circulatoria perfundiendo las coronarias y el cerebro con sangre oxigenada y Acetil Colina.

Otra indicación de la hipotermia está en aquellos casos en que sin llegar al paro circulatorio total la aorta debe ser ocluida a nivel del tórax y distal a la salida de los grandes vasos del cuello por un período prolongado de tiempo. Por medio de esta técnica se evita la

paraplegía que a temperatura normal es probable que ocurra cuando la oclusión alcanza períodos de 20 a 30 minutos.

En vista de la relativa seguridad de la hipotermia ligera o moderada han surgido otras indicaciones particularmente en el campo de la neuro-cirugía y de la cirugía general con relación especial a aquellos pacientes que se consideran malos riesgos quirúrgicos ya sea debido a su estado cardíaco como los que han tenido previos infartos del miocardio, fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca; los pacientes con insuficiencia respiratoria, enfermos con arterioesclerosis avanzada, enfermos con insuficiencia hepática o renal, enfermos con extensos traumatismos y enfermos con estados infecciosos graves.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—**Brewer L. King E.**—Hypothermia in Thoracic and thoraco abdominal surgery *Ann. J. of Surg.* 96: 137, 1958.
- 2.—**Fay T. Henny G.**—Correlation of body segmental temperature and its relation to the location of carcinomatous metastasis *Surg. Gin and Obst* 66: 512, 1938.
- 3.—**H. Swan, I. Zeavin, J. Holmes, V. Montgomery.**—Cessation of circulation in general Hypothermia I. Physiologic changes and their control. *Ann of Surgery* 139: 360, 1953.
- 4.—**L. A. Boéré, N. Darlagen, D. Kiers.**—Hypothermia, Its principles and Biochemical Disturbances. Onergedrukt with archivum chirurgium Neerlandiem 9: 155, 1957.
- 5.—**L. A. Boéré.**—The observation of the hydrogen-ion concentration and the carbon, dioxide in Human blood During Hypothermic anaesthesia. Communication international Physiological congress Brussels 1956.
- 6.—**L. A. Boéré.**—Hypothermia its principles and Biochemical control. *Irish Journal of Medical Science.* September 1956.
- 7.—**H. G. Woddell, H. B. Fai'ey, W. G. Bigelow.**—Improved management of chemical hypothermia Based upon related Biochemical studies. *Ann of Surgery*, 146: 542, 1957.
- 8.—**H. Laborit, P. Huguenard.**—Technique actuelle de l'hibernation artificielle *La Presse Medicale* 60: 1445, 1952.
- 9.—**A. T. Hausen, B. F. Haxholdt, N. Lassen, O. Nunck, H. K. Sdresen, K. Winkler.**—Measurement of coronary blood flow and cardiac efficiency in Hypothermia by use of Radioactive Krypton,

85. Scandinavian J. of Clinical and Laboratory Investigation 8: 182, 1956.
- 10.—**H. Badder, A. Khachandurian.**—Role of Bradycardia and cold per se in increasing Mechanical. Efficiency of Hypothermic Heart. Am J. of Physiology 192: 331, 1958.
- 11.—**B. Johansson, G. Björök, K. Heger, B. Sjöström.**—Electrocardiographic observations on patients operated upon in Hypothermia. Acta Médica Scandinavica. (CLV): 257, 1956.
- 12.—**G. H. Pratt, Collins V.**—Controlled Hypothermia as an ancillary surgical procedure. The Surg. Clinics of N. America. April 1956: 405. W. B. Saunders.
- 13.—**Collins V. Granatelli A.**—Controlled Hypothermia during anesthesia in Human Adults. Angiology 6: 118, 1955.
- 14.—**Beatic E. J., Adovasio D. Keshishian. J. H. Blade B.**—Refrigeration in experimental surgery of the aorta. Surg. Gynec and Obst. 96: 6, 1953.
- 15.—**Moyer J., Morris G., DeBakey M.**—Hypothermia: Effect on renal hemodynamics and on excretion of water and electrolytes in dog and man Ann. of Surg. 145: 26, 1957.
- 16.—**Blatteis C., Hovath C. Renal.**—Cardiovascular and respiratory responses and their interrelation during Hypothermia. American J. of Physiology 192: 357, 1958.
- 17.—**Moyer J., Heider C., Morris G., Handley C.**—Hypothermia III: the effect of hypothermia on renal damage resulting from ischemia. Ann. of Surg. 146: 152, 1957.
- 18.—**Beall A., Morris G., DeBakey M., Moyer J.**—The various effects of anesthesia, hypothermia and renal ischemia on the kidney in patients having excisional therapy of thoracic aneurisms. Surgical Forum. 1: 323, 1957.
- 19.—**Sanders F., Crawford S., De Bakey M., Moyer J.**—Effect of hypothermia on experimental intracutaneous pneumococcal infection in rabbits. Surgical Forum 8: 92, 1958.
- 20.—**Bunker J., Goldstein R.**—Coagulation during hypothermia in man. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine: 97: 199, 1958.
- 21.—**Sircar P.**—Plasma volume, bleeding and clotting time on hypothermic dogs. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 87: 195, 1954.

- 22.—**Husfeldt E., Secher O.**—Ventricular fibrillation during hypothermia successfully Treated by rewarming and electroshock. *Thorax* 11: 67, 1956.
- 23.—**Henry Ford Hospital.**—International symposium on cardiovascular surgery W. B. Saunders Co., Philadelphia, London 1945.
- 24.—**Biörck G., Damgaard-Nielsen M., Haeger K., Wulff.**—Box for refrigeration and rewarming in animal experimentation and human surgery. *The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 6: 772, 1954.
- 25.—**Haeger K., Ryd H., Wulff H.**—Combined cooling box and operating table, facilitating operations under hypothermia. *Acta Chirurgica Scandinavica* 112: 25, 1956.
- 26.—**Lewis J., Taufic M.**—Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia. *Surgery* 33: 53, 1953.
- 27.—**Moulder P. V., Thompson N., Smith C., Siegel B., Adams W.**—Cardiac surgery with hypothermia and acetylcholine arrest. *The J. of Thoracic Surgery* 32: 360, 1956.
- 28.—**Von der Heide J. N.**—Blood stream cooling in animal experiments. *Koninkl. Nederl. Akademie Van Wetenschappen-Amsterdam Proceedings, Series C.* 59: 566, 1956.
- 29.—**Drew C. E., Keen G., Benazon D. B.**—Profound Hypothermia. *The Lancet* 745-747 April 11, 1959.
- 30.—**Drew C. E., Anderson I.**—Profound Hypothermia in cardiac surgery. Report of three cases. *The Lancet* 748-750 April 11, 1959
- 31.—**Senning A.**—Extracorporeal circulation combined with hypothermia. *Acta Chirurgica Scandinavica* 107: 516, 1954.
- 32.—**Lundberg N., Nielsen K., Nilson E.**—Deep hypothermia in intracranial surgery *J. of Neurosurgery.* 13: 235, 1956.
- 33.—**Albert S., Spencer W., Boling S., Thistlewait J.**—Hypothermia in the management of the poor risk patient undergoing major surgery. *J. A. M. A.* 163: 1945, 1957.
-

CONSIDERACIONES SOBRE LA MIOMECTOMIA Y SU PORVENIR OBSTETRICO Y GINECOLOGICO (1)

DR. JORGE RESTREPO SALAZAR
CATEDRÁ DE GINECOLOGIA
Profesor Pedro Nel Cardona

Para el presente trabajo se estudiaron las pacientes con miomas uterinos que fueron hospitalizadas en la Clínica Ginecológica del Hospital Universitario de San Vicente de Paúl, entre los años 1940 y 1956. El total de miomatosis uterina fué de 710 en los 16 años; en 219 de ellos se practicó cirugía conservadora por medio de la miomectomía y en 491 se practicó cirugía radical por medio de la histerectomía, por lo tanto la relación en nuestra Clínica Ginecológica es de $10/24 = 0.4$ esta relación comparada con la norteamericana de Finn y Muller de $10/80 = 0.1$ muestra la gran tendencia conservadora en nuestra Cátedra.

Las pacientes con miomatosis uterina demostraron encasa fertilidad: 201 eran estériles, variando su periodo de inferioridad entre 3 y 35 años, el máximo de enfermas registraba entre 11 y 15 años de infertilidad.

En cuanto a la patología asociada a la miomatosis se destacan la anexitis en 167 casos (24%) las formaciones quísticas ováricas en 29 casos y la endometriosis en 14. (Cuadro No. 1).

(1) Resumen del trabajo de Tesis prescntado por el autor.

CUADRO No. 1

PATOLOGIA ASOCIADA A LOS MIOMAS

Patología	No. de casos
Anexitis	167
Quistes de ovario	29
Ovarios poliquísticos	15
Endometriosis	14
Hiperplasias endometriales	7
Cervicitis	6
Adenocarcinomas	6
Pólipos	3
Quistes para ováricos	3
Corioepiteliomas	1
TBC endometriales	1
Carcinomas del cuello	1
Leiomiomas	1

Es la doctrina de la Cátedra el sostener que la anexitis gonocócica tan frecuente en nuestro medio, favorece extraordinariamente la formación de miomas uterinos, dada la esterilidad que origina, inactivando el útero en su función generativa.

Del total de pacientes agrupadas para el presente trabajo, pudieron ser controladas 65 de ellas durante dos años por el autor, estas pacientes fueron las tratadas con cirugía conservadora, y de su estudio clínico histológico y radiológico, así como de su tratamiento quirúrgico y posterior evolución se deducen las siguientes consideraciones y conclusiones:

El período de infertilidad de las pacientes osciló entre 3 y 26 años, el promedio de infertilidad fué de 6 a 10 años.

De acuerdo con la sintomatología, la mayoría anotó trastornos menstruales, molestias urinarias y dolor.

Según la relación existente entre el tipo de mioma y la menstruación, se anotó que el mayor número de pacientes con miomas subserosas

eran eumenorréicas; la metrorragia fué el síntoma primordial en las portadoras de miomas intrumurales, y las metrorragias con polimenorreas predominaron en las pacientes con miomas submucosos.

En 21 de las pacientes con miomatosis se efectuó estudio del endometrio en el preoperatorio con el siguiente resultado:

(CUADRO No. 2)

CUADRO No. 2

ESTADO ENDOMETRIAL EN LAS MIOMATOSIS

Endometrio	No. de casos
Hiperplasia glándulo quística	7
Hiperplasia polipoide	5
Endometrio luteínico	2
Endometrio hiperestrogénico	2
Endometritis	1
Endometritis con restos ovulares	1
Endometrio con material insuficiente	3

Para ser consecuentes con la finalidad del trabajo insistimos ante las pacientes en la necesidad absoluta de su revisión post-operatoria. A pesar de la conocida indiferencia de nuestro pueblo en este particular, logramos controlar 59 de las 65 pacientes, o sea un 91%.

Se apreció una gran rapidez en la disminución de la cavidad uterina después de la intervención, por el estudio de la histerometría. Con referencia al porvenir menstrual posterior a la miomectomía de 59 pacientes revisadas (90.7%), encontramos en eumenorrea a 47 de ellas (43.7%), con polimenorreas a 2 de ellas (3%), y con amenorrea a 10 (15.3%), en varias de estas últimas era muy sugestiva la menopausia que se iniciaba. Finalmente el resultado obstétrico se consideró en 41 de las únicas en actividad sexual. Un 14.6% lograron concebir en fecha posterior mas o menos próxima a la intervención conservadora. Dos de ellas con dos embarazos a término, dos con una gestación a término, una con un parto prematuro y una con un aborto.

CONCLUSIONES

- I. — Las afecciones genitales que con mayor frecuencia concomitaron con las miomatosis en el grupo de pacientes tratadas fueron: anexitis, formaciones quísticas ováricas y endometriosis.
- II. — La apreciación comparativa de miomectomías e histerectomías en el lapso 1940 — 1958 revela una tendencia favorable a la cirugía conservadora.
- III. — El 13% de las pacientes revelaron anexitis concomitante y esterilidad secundaria promedio de 8 años después del primer parto, comprobación que apoya en parte la aseveración de que la inactividad uterina prolongada predispone a la formación de miomas.
- IV. — Las biopsias endometriales mostraron un predominio de hiperactividad estrogénica lo que está a favor de la tesis hiperestrogénica como causa predisponente en la formación de las miomatosis.
- V. — La reducción del tamaño uterino en las pacientes miomectomizadas, se efectúa muy precozmente.
- VI. — Predominó la eumenorrea en el grupo de pacientes sometidas a cirugía conservadora, en el año siguiente a su intervención.
- VII. — El 14% de las 41 pacientes en actividad sexual post-operatoria lograron concebir, llevando a término su embarazo la mayoría de ellas.

ACTIVIDADES DE LA FACULTAD

AVISO IMPORTANTE PARA LOS MEDICOS EGRESADOS DE 1950 EN ADELANTE DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA U. DE A.

La Facultad y su Asociación de Profesores está confeccionando una importante encuesta entre los profesionales médicos egresados en estos últimos diez años sobre Enseñanza Médica. Les rogamos responder dicha encuesta y en caso de no haber recibido el cuestionario por dirección errada o desconocida, favor reclamar el formato, dando la dirección adecuada a:

**SECRETARIA FACULTAD DE MEDICINA
M E D E L L I N**

No olvide que es muy importante que **usted** también conteste esta encuesta.

EL II SIMPOSIO COLOMBIANO DE PSICOPROFILAXIA OBTETRICA

En los primeros días del mes de Mayo tendrá lugar el Segundo Simposio Colombiano de Psicoprofilaxia Obstétrica en la Ciudad de Medellín, con el fin de estudiar los modernos métodos de analgesia en el parto, que están alcanzando tanto auge en países europeos y aún en otras Naciones de nuestro propio continente.

El primero de estos certámenes tuvo lugar en la ciudad de Bogotá en Febrero de 1959, en él se reunieron obstetras, anestelistas, psicólogos, pediatras y enfermeras especializadas en éste ramo, de las distintas ciudades del país, y compararon los primeros resultados de la práctica de los métodos psicoprofilácticos en la obstetricia, sus bases científicas, su influencia en el curso del parto y su papel futuro dentro de las tendencias preventivas de la medicina moderna. Se pudo comprobar entonces cómo en el corto lapso de tres años se había alcanzado una difusión de él en las principales ciudades del país que permitía suponer la generalización de su empleo en un tiempo menor que el previamente calculado.

Se convino entonces en esa reunión hacer un Segundo Simposio con el fin de comparar de nuevo los progresos hechos en más de un año de trabajo y con el más importante de preparar la contribución de Colombia en el Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología que se reunirá en Bogotá en 1961 y cuyo tema principal sería el de Psicoprofilaxia Obstétrica teniendo como relator principal a nuestro país.

Como se puede observar en el programa que se adjunta, los temas que han de tratarse son de la mayor trascendencia para quienes tienen interés en conocer éstos métodos, que han representado un avance definido en la atención obstétrica moderna, porque han colocado a la paciente como participante activa de su propio parto, suministrándole armas para combatir de una manera racional la angustia y el dolor que tradicionalmente lo han acompañado y proporcionándole una experiencia altamente formativa de su personalidad y enaltecedora de su papel.

En el estudio y difusión de éste método han colaborado ampliamente las Clínicas Luz Castro de Gutiérrez, la de Fabricato y la Facultad de Medicina con su Hospital docente, el de San Vicente de Paúl. En la primera de las mencionadas se están ultimando los detalles para poder

ofrecer a toda paciente que ingrese en ella una atención adecuada a las modalidades de éste sistema de analgesia obstétrica, con lo cual se podrá valorar verdaderamente su gran importancia y trascendencia.

Esperamos que la colaboración de las entidades llamadas a hacerlo y de los grupos médicos que tienen responsabilidad en el campo obstétrico en nuestra ciudad, sea de las más entusiastas y decididas con el fin de que el certamen alcance el éxito que está llamado a tener.

II SIMPOSIO COLOMBIANO DE PSICOPROFILAXIA OBSTETRICA.

Medellín, Mayo 4 al 7 de 1960.

Comité organizador:

Equipos de psicoprofilaxia obstétrica de Medellín.

Colaboración Científica:

Facultad de Medicina.
Hospital San. Vicente de Paúl.
Clínica Luz Castro de Gutiérrez.
Secretaría de Higiene del Departamento.
Secretaría de Higiene del Municipio.
Clínica Fabricato.

TEMARIO:

I MEDICACION DE PACIENTES PREPARADAS.

Sociedad Colombiana de Psicoprofilaxia
Obstétrica. Bogotá.

II SISTEMA DE TRABAJO DE LOS DIFERENTES GRUPOS.

Equipos asistentes.

III PREPARACION EXTEMPORANEA.

Equipos de Medellín.

IV INTERVENCIONES OBSTETRICAS EN PACIENTES PREPARADAS.

Instituto Fernand Lamaze. Cali.

V UNIFICACION DE LA HISTORIA CLINICA Y VALORACION DE LOS RESULTADOS.

Sociedad Colombiana de Obstetricia
Psicosomática. Bogotá.

Asistirán además los equipos de psicoprofilaxia obstétrica de Armenia, Barranquilla, otros de Bogotá, Bucaramanga, Cali, Ibagué, Pasto, y Pereira.
