Trabajos originales.

GLOMERULO NEFRITIS AGUDA DEL NIÑO TRATADA CON ANTIHISTAMINICOS

Por los Dres. F. GONZALEZ LOPEZ, R. CAMPOS MORI y S. DE BONADONA BALBONTIN
Hospital Dr. Enrique Deformes, Sección Pediatría, Valparaíso.

La razón que nos movió a ensayar el uso de los antihistamínicos de síntesis en la glomérulo nefritis aguda del niño, fué la aparición de diversas publicaciones tanto en el terreno experimental como en el clínico, que demostraban promisorios resultados en la evolución de dicha enfermedad.

La mayor parte de los autores, entre los que se destacan Masugi, Swift, Sma-del y Farr, concluyen que la glomérulo nefritis es una enfermedad de patogenia alérgica. Este concepto indujo a Reubi¹, en 1946, a emplear los antihistamínicos en la glomérulo nefritis experimental.

Como los resultados fueron halagadores, ensayó estas drogas en la clínica humana, en la que obtuvo igualmente una modificación favorable del curso de dicha enfermedad. Craig, Clark y Chalmers² emplean los antihistamínicos en niños por primera vez, obteniendo un acortamiento en la evolución de la enfermedad que llega a un promedio de 13 días, mientras en el grupo control dicho promedio alcanza a 92 días.

La experiencia chilena está representada por los trabajos de Acevedo y cols.^{3,4,5} en la parte experimental, de los cuales ellos deducen lo siguiente:

1) Que es posible desencadenar en los animales de experimentación un cuadro de glomérulo nefritis aguda por la inyección de suero nefrotóxico. 2) Que la inyección simultánea de suero nefrotóxico y antihistamínicos protegen al animal

de experimentación, evitando la aparición de una glomérulo nefritis. 3) Que la inyección de antihistamínicos, 48 y 72 horas después del suero nefrotóxico, produce la regresión clínica de la enfermedad, aunque persistan lesiones histopatológicas. 4) Los antihistamínicos administrados 96 horas después del suero nefrotóxico ejercen una cierta acción protectora, aunque es mayor cuando se da más precozmente.

A su vez, en clínica, Herrera, Junemann y Rodríguez⁶ tratan 27 casos de glomérulo nefritis en adultos con "Antistina", concluyendo que la administración de esta droga demuestra una mejor evolución y pronóstico de la glomérulo nefritis aguda.

Material.

Nuestra casuística está formada por 40 enfermos de glomérulo nefritis aguda, hospitalizados en la Sección Niños del Hospital Enrique Deformes, durante el año 1950 y que han sido controlados hasta el momento actual. Sólo tomamos en cuenta aquellos pacientes con menos de 15 días de evolución aparente a su ingreso, con un promedio aritmético de 5,95 días para los tratados con antihistamínicos y de 5,30 días para el grupo control. Cada uno de estos grupos constaba de 20 niños, a los que distribuimos en forma alternada según el orden de ingreso. La edad de los pacientes fluctua-

ba entre 2 años, 2 meses y 12 años; de éstos, 18 correspondían al sexo femenino y 22 al sexo masculino.

Metódica.

Para el estudio de cada uno de estos enfermos, tanto para los tratados con antihistamínicos como para el grupo control, seguimos la siguiente pauta: 1) Medición de la presión arterial diariamente. 2) Medición diuresis y densidad. 3) Examen de orina cada 3 días. 4) Sedimentación y uremia cada 10 días. 5) Examen otorrinolaringológico y dental de ingreso en caso necesario. 6) Secreción faríngea y nasal en los 3 primeros días. 7) Peso diario en la fase de edema, cada 3 días en los primeros 15 días, luego una vez por semana. 8) Pulso diario. 9) Frecuencia respiratoria diaria en el período edematoso. 10) Telerradiografía de ingreso y radioscopía de tórax cada 10 días. 11) Mantoux. 12) Hemograma cada 15 días. 13) Antes del alta pruebas de función renal: uremia, Volhard y van Slyke. 14) Recuento de Addis.

Tratamiento.

El tratamiento general para ambos grupos consistió en: 1) Reposo absoluto en cama. 2) Régimen completo sin sal hasta la desaparición de los edemas, para seguir a continuación con régimen libre total. 3) Penicilina a las dosis usuales, en los casos de sarna infectada, acompañada del tratamiento local. 4) Sulfato de magnesio por vía intramuscular a la dosis de 0.02 g por kilo de peso y por día, durante 6 días. 5) Tratamiento de las complicaciones en la forma habitual.

En los enfermos tratados con antihistamínicos se administró como medicamento el "Benadryl" por vía oral, a la dosis de 4 mg por kilo de peso en las 24 horas, repartido en 4 tomas diarias, durante 10 días.

Administramos la droga durante este lapso, basados en los trabajos de Acevedo y cols.^{4,5} sobre glomérulo nefritis ex-

perimental tratadas con antihistamínicos, que demuestran que la acción protectora eficaz de estos medicamentos se ejerce cuando actúan en forma precoz o simultánea a la noxa desencadenante. Además, sabemos que en clínica humana los primeros signos de regresión, en la gran mayoría de los casos, se inician ya a partir de la segunda semana, por lo cual no creímos prudente prolongar más el tratamiento con antihistamínicos, para no falsear las conclusiones del presente trabajo.

Etiología.

La frecuencia del foco infeccioso está en general de acuerdo con lo encontrado en los estudios de los autores chilenos Baeza Goñi⁶ y Meneghello⁷.

Así predominan en forma apreciable las lesiones de la piel, 45 % para el grupo tratado con antihistamínicos y 55 % para el grupo control. Le siguen a continuación en frecuencia las infecciones rinofaríngeas, que nos dan un 30 % y 20 %, respectivamente.

Luego vienen en mucho menor proporción los siguientes focos en orden decreciente, dientes, bronquios y escarlatina.

Llama si la atención el alto porcentaje de focos desconocidos (20 %) en el grupo control.

Sintomatología.

A) Síndrome cardiovascular.

En este capítulo sólo analizaremos lo que se refiere a la hipertensión arterial.

Para su estudio hemos comparado las cifras normales en las diferentes edades, confeccionadas por Graham, Hines y Gage, en 3,580 niños, bajo condiciones muy constantes.

Otro criterio que seguimos en el estudio de la hipertensión fué el calcular "el grado de hipertensión", que consiste en la diferencia entre las cifras máximas de presión sistólica o diastólica y las cifras de estabilización. Usamos este método siguiendo a Meneghello y cols.⁷, quienes sostienen que es especialmente útil para calificar de hipertensos aque-

Fig. 1.

Fig. 2.

llos niños que a su ingreso presentan cifras tensionales en los límites de la normal.

Hecho el estudio de la presión arterial en la forma anteriormente expuesta, vemos que no existen variaciones significativas entre ambos grupos, lo que los hace comparables.

De mayor interés, dada la índole de nuestra experiencia, es el estudio comparativo de la evolución de las presiones entre ambos grupos.

Vemos en el estudio de la gráfica que la normalización de la presión arterial se hizo en forma más precoz en los enfermos tratados con antihistamínicos, aunque no de una manera muy ostensible.

B) Síndrome edematoso.

En el estudio de este síndrome consideramos de interés expresar la intensidad del edema en relación porcentual

Fig. 3.

Fig. 4.

con el peso real del niño, lo que se denomina "grado de edema".

Observamos en el grupo anterior que ambos grupos de enfermos presentan "grado de edema" más o menos similares.

Ahora, si estudiamos las curvas de normalización del peso, encontramos que ambos trazados siguen una dirección paralela, sin diferencias apreciables entre los tratados con antihistamínicos y los testigos.

C) Cuadro urinario.

1) **Crisis poliúrica:** En el gráfico (fig. 3) observamos que los enfermos del grupo control presentan su crisis poliúrica, en un espacio de tiempo ligeramente

D) Función renal.

1) **Uremia:** Evolución de la uremia: Llama la atención en el análisis comparativo de la normalización de la uremia entre ambos grupos, la mayor incidencia de casos que bajan sus cifras a valores normales, dentro de un plazo más breve, en los tratados con antihistamínicos.

Así, vemos que en los enfermos a los cuales se les administró antihistamínicos, normalizan su uremia en un 25 % durante la primera semana de hospitalización, en cambio, en los controles sólo lo hace un 5 %.

Hicimos las pruebas de concentración y dilución de Volhard y el urea clearance en la totalidad de los casos.

Fig. 5.

Fig. 6.

menor que en los tratados con antihistamínicos.

2) **Hematuria:** Evolución de la hematuria microscópica: Si bien es cierto que en el período inicial existe una divergencia de las curvas a favor de los tratados con antihistamínicos, ésta es tan pequeña, que en nuestro criterio no le atribuimos mayor importancia.

3) **Albuminuria:** Evolución de la albuminuria: En este cuadro (fig. 5) podemos ver una similitud de evolución de ambos grupos.

Practicábamos estas pruebas cuando la sintomatología clínica, la sedimentación y el hemograma se normalizaban.

2) **Prueba de Volhard:** La prueba de dilución fué normal en un 100 % en ambos grupos, no así la de concentración, que se presenta patológica en un 5 %.

3) **Urea clearance:** La prueba de Van Slyke nos dió igualmente valores muy semejantes entre ambos grupos. Así fué normal en un 50 %, para los con antihistamínicos y en un 55 % para los controles.

E) Recuento de Addis.

El recuento de Addis se practicó en 18 enfermos tratados con antihistamínicos y en 14 del grupo control. En los primeros fué normal en 10 casos y en los segundos en 7 casos.

F) Sedimentación.

Evolución de la sedimentación: Si bien es cierto que vemos un ligero predominio

Fig. 7.

del número de enfermos que normalizaron su sedimentación en un plazo más precoz en el grupo con antihistamínicos,

no le atribuimos gran valor debido a la gran variabilidad de la sedimentación en cada caso individual y su falta de relación con la intensidad del cuadro clínico, según lo demostrado por Meneghello y cols.⁸ en un completo y extenso trabajo sobre este tema.

G) Días de hospitalización y estado al alta.

El criterio que seguimos para catalogar a los enfermos, respecto al estado de su afección renal en el momento del alta, estuvo basado en las normas dadas por Alessandri y cols. y que fueron también seguidas por Meneghello⁷.

Estos autores clasifican provisoriamente los enfermos en cuatro grupos:

1) Curados completamente, que cumplen los siguientes requisitos: normalización y estabilización de la presión arterial, aun después de abandonar la cama, estabilización del peso, normalización de la orina y normalización de las pruebas de función renal.

2) Curados con defecto, son aquellos enfermos que al ser dados de alta llenan el primero y segundo requisitos, pero tienen persistencia de alteraciones renales mínimas, que se traducen en pequeñas albuminurias, hematurias microscópicas y pruebas funcionales ligeramente deficientes.

Fig. 8.

Fig. 9.

3) Dudosos son, los que sin llenar los requisitos anteriores, no se consideran crónicos por haber evolucionado en forma aceptable dentro de una hospitalización demasiado corta.

4) Crónicos son los que no llenan las exigencias anteriores, después de una hospitalización conveniente de dos o más meses.

Como decíamos al iniciar el enunciado de esta clasificación, ésta sólo tiene un carácter transitorio, ya que posteriores controles de los enfermos hacían variar la catalogación hecha al alta.

A) Hospitalización.

Al analizar comparativamente los días de hospitalización de ambos grupos, vemos que sólo existe una divergencia entre ambas curvas en favor de los enfermos tratados sin antihistamínicos, a partir de los tres meses de estadía hospitalaria.

Creemos que no tiene esto gran valor, debido a que en el alta de los enfermos intervienen, en algunas ocasiones, factores ajenos a nuestra voluntad.

B) Estado al alta.

Aplicando los conceptos anteriormente expuestos para la catalogación de los enfermos a su alta, observamos que en los enfermos tratados con antihistamínicos el 50 % se fué de alta sano, el 35 % se catalogó como curados con defecto, el 10 % como dudosos y un caso (5 %) pasa a la cronicidad.

A su vez, en el grupo control, el 55 % se dió de alta como sanos, el 35 % como curados con defecto, el 10 % como dudosos y ningún crónico.

Comentario.

Sin pretender sacar conclusiones definitivas del presente trabajo, tenemos la impresión que la evolución de la glomérulo nefritis aguda en el niño no es influida en forma significativa con la ad-

ministración del antihistamínico por nosotros ensayado, ya que del estudio comparado de los datos numéricos, obtenidos de la evolución del proceso entre ambos grupos, señalan muy pequeñas diferencias.

Creemos que éstas puedan ser debidas a que en realidad la eficacia de los antihistamínicos es limitada, su poder de acción está restringido a la cantidad de histamina que puede ser neutralizada en un momento dado; a las tasas de histamina que pueden ser toleradas por el organismo, lo que es extremadamente variable de un individuo a otro y lo que es más importante, que en la reacción alérgica pueden intervenir otros elementos, además de la histamina.

Por último, si relacionamos lo observado experimentalmente por Acevedo y col.^{3,4,5} con las condiciones en que se efectúa el tratamiento en clínica, podemos deducir que la falta de un resultado concluyente al emplear los antihistamínicos en la glomérulo nefritis del hombre, podría explicarse por los siguientes hechos:

1) En las condiciones experimentales el antígeno actúa hasta el momento en que se determina la enfermedad, mientras que en la glomérulo nefritis humana éste sigue actuando durante todo el tiempo en que persiste el foco infeccioso determinante.

2) Experimentalmente se ha demostrado que no se previenen las lesiones anatómicas del riñón, administrando los antihistamínicos después de 48, 72 y mucho más aún, después de 96 horas, en que las lesiones histopatológicas del riñón son mucho más extensas.

Si proyectamos estos resultados a la clínica humana nos podemos explicar la falta de una clara acción de los antihistamínicos, ya que los enfermos recibieron el tratamiento, después de un promedio de 120 horas de evolución aparente de la enfermedad, por lo tanto, las lesiones renales seguramente ya estaban constituidas.

Ahora, si bien es cierto que en el estudio de nuestros enfermos vimos una

tendencia a la normalización en forma más rápida, de la presión arterial, en los tratados con antihistamínicos, no hay que olvidar que esta acción puede ser producida no sólo por el poder protector neutralizante de la histamina que tienen estas drogas, sino también por la acción sedante que ellos poseen.

Resumen.

Se estudian 40 niños afectados de glomérulo nefritis aguda, de los cuales 20 se tratan con antihistamínicos (Benadryl), por vía oral y los otros 20 enfermos se usan como controles. Ambos grupos se colocan bajo iguales condiciones de observación clínica, distribuyéndolos al azar a medida que se hospitalizan.

Se hace el estudio comparativo del síndrome cardiovascular, edematoso, urinario, función renal, días de hospitalización y estado clínico al alta, entre los tratados con antihistamínicos y el grupo testigo, observando que la evolución de la glomérulo nefritis aguda del niño no es influida en forma significativa por el antihistamínico ensayado.

Summary.

Twenty children with acute glomerulo nephritis were treated with antihistaminics (Benadryl) given by mouth. Twenty cases were used as controls. Both groups were placed under the same general conditions and distributed alternately according to hospitalization, in either group.

The following major syndromes were comparitively studied cardiovascular, edematous, urinary, renal function, as

well as the number of days hospitalized and the status as discharge, arriving at the conclusion that acute glomerulo nephritis in children is not influenced by the antihistaminic used.

Bibliografía.

- 1.—REUBI, F. — Le traitement de la néphrite aigue par les antihistaminiques de synthèse Helv. Med. Acta. 13-Suppl. 18: 1, 1946.
- 2.—CRAIG, J.; CLARK, N. S. and CHALMERS. — Antihistamines drugs in acute Nephritis. Brit. Med. J. 1: 6, 1949.
- 3.—ACEVEDO y cols. — Glomérulo nefritis experimental. Rev. Med. de Chile 77: 7, 1949.
- 4.—ACEVEDO y cols. — Acción de los antihistamínicos en la evolución de la glomérulo nefritis experimental. Rev. Méd. de Chile 77: 741, 1949.
- 5.—ACEVEDO y cols. — Acción de los antihistamínicos en la evolución de la glomérulo nefritis experimental. Rev. Méd. de Chile 78: 707, 1950.
- 6.—HERRERA, JUNEMANN y RODRIGUEZ. — Glomérulo nefritis aguda tratada con antihistamínicos. Rev. Méd. de Chile 78: 710, 1950.
- 7.—MENEGHELLO, NIEMEYER y JUNEMANN. — Estudio de 64 enfermos de glomérulo nefritis aguda tratados con régimen normal. Rev. Chilena de Ped. 18: 71, 1947.
- 8.—MENEGHELLO y NIEMEYER. — Sedimentación globular en la glomérulo nefritis del niño. Rev. Chilena de Ped. 16: 206, 1945.
- 9.—BAEZA GONI, A. — La glomérulo nefritis en la infancia. Edit. Zig-Zag. 1942. Santiago.
- 10.—JIMENEZ DIAZ, C. — Lecciones de patología médica. Edit. Científico Médica. Madrid, 1942.
- 11.—VARELA, MANUEL E. — Nefropatías. El Ateneo. Buenos Aires. 1941.
- 12.—BRENNEMANN'S. — Practice of Pediatrics. W. F. Prior Company Inc.