ANTIISTAMINICOS EN EL TRATAMIENTO DE 79 CASOS DE GLOMERULO NEFRITIS DIFUSA AGUDA EN EL NIÑO

Prof. JULIO MENEGHELLO R. y Drs. MANUEL RODRIGUEZ L.,
JULIO GUASCH L. y FLORENCIO BAEZA D.

Cátedra de Pediatría de los Profs. Arturo Baeza y Julio Meneghello.
Hospital Manuel Arriarán.

Se acepta hoy día que la glomérulo nefritis difusa aguda no es el resultado de la acción directa del germen sobre el parénquima renal sino más bien el producto de un fenómeno alérgico a nivel del glomérulo^{9,14}.

Diversas infecciones, principalmente estreptocócicas, sensibilizarían el parénquima renal de modo que la llegada de nuevos antígenos bacterianos, favorecida por circunstancias especiales, podría provocar el choque antígeno-anticuerpo con la liberación de sustancias histaminosímiles que determinarían el espasmo arteriolar, isquemia glomerular y alteraciones características de una glomérulo nefritis.

Numerosas son las observaciones que vienen en apoyo de esta hipótesis; las relaciones entre ciertos procesos infecciosos (escarlatina, infecciones rinofaríngeas, infecciones cutáneas) y el comienzo de la glomérulo nefritis difusa aguda^{9,14}, la presencia muy constante de antiestreptolisinas en los nefríticos¹⁰ y los trabajos de producción experimental de glomérulo nefritis aguda en animales^{15,16}.

Basándose en estos principios se ha introducido en la práctica terapéutica de la nefritis aguda el uso de los antihistamínicos¹⁰.

Farmacológicamente estas drogas contrarrestan específicamente la mayor parte de los efectos de la histamina, disminuyen la permeabilidad capilar exagerada e impiden la contracción de la fibra muscular lisa provocados por ella. Esta propiedad antihistamínica no se realiza por destrucción de la histamina sino por bloqueo de su acción a nivel de la célula, lo cual constituye un verdadero fenómeno de competencia a ese nivel¹¹. Se ha demostrado, además, que su actividad en las células dura solamente algunas horas y de ahí que sea necesaria su administración en forma mantenida.

Los primeros ensayos experimentales para demostrar su acción en la glomérulo nefritis aguda fueron realizados por Reu-

bi en 1946²⁰, quien administró antihistamínicos en consejos a los que les había provocado una glomérulo nefritis aguda según la técnica de Masugi (administración de suero nefrotóxico) pudiéndose comprobar un efecto favorable en el curso y desarrollo de la enfermedad experimental. Fué este autor, también, el que la utilizó por primera vez en clínica. Posteriormente, han aparecido otras comunicaciones de su uso con resultados favorables^{4,6,8,25}.

Entre nosotros, Acevedo y cols.² han obtenido resultados favorables con el uso de los antistina en la nefritis experimental provocada por el método de Masugi. Estos autores previenen el desarrollo de la enfermedad inyectando la droga simultáneamente con el suero nefrotóxico. La inyección de la antistina 48 y 72 horas después de la inyección del suero nefrotóxico cura las manifestaciones clínicas de la enfermedad; histopatológicamente, si bien no se obtuvo una regresión paralela, por lo menos se observó una menor intensidad de las lesiones.

Herrera y cols.¹² han comunicado alentadores resultados con el empleo de la intistina en 27 pacientes adultos.

Recientemente, González, Campos y Bonadona²⁶, en 20 niños tratados con Benadril por vía oral, no lograron demostrar una influencia significativa al comparar estos enfermos con los del grupo control.

La enorme frecuencia de la glomérulo nefritis difusa aguda en la patología infantil, la falta de una terapéutica que permita influir más decididamente sobre el curso de la enfermedad y los resultados de los estudios tanto clínicos como experimentales que hemos comentado nos indujeron a ensayar algunos antihistamínicos en niños.

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestra experiencia comprende 122 casos de glomérulo nefritis difusa aguda, de los cuales 79 fueron tratados con anti-

histamínicos y 43 sirvieron de control. Todos corresponden a enfermos hospitalizados entre Mayo de 1949 y Diciembre de 1951. Las edades de estos niños fluctuaron entre 1 y 12 años estando la mayor frecuencia, en el grupo tratado con antihistamínicos, entre 6 y 9 años y en el grupo control entre los 4 y 10.

En el 53,2% de todos los casos pudimos comprobar una infección cutánea como sarna infectada o impétigo y en el resto o existían antecedentes de una infección faríngea inmediatamente antes, o no fué posible determinar exactamente el foco de origen.

Todos los niños fueron sometidos a tratamiento con antibióticos para contrarrestar las infecciones o para eliminar de las mucosas cualquier agente infeccioso del que pudieran ser portadores. Los que ingresaron con una complicación cerebral aguda fueron sometidos al tratamiento que este cuadro de urgencia requería.

Todos los pacientes recibieron régimen normal sin sal de acuerdo a las prácticas establecidas en el Servicio¹⁸ y por espacio de tiempo relacionado con la fusión de los edemas y normalización de la presión.

Como drogas antihistamínicas se usaron: El metansulfonato de la 2-fenilbenzilaminometilimidazolina o antistina Ciba; el clorhidrato del éter benzhidril-dimetilaminoetilico o benadril y el N-piridin N-benzil dimetilendiamina o piribenzamina. La primera droga fué usada por vía endovenosa en 13 casos y las otras dos por la vía oral, en 43 casos el benadril y en 23 la piribenzamina.

La antistina se suministró a 11 enfermos en la dosis de 0.10 gr. cada 8 hrs., en un caso se inyectaron 0.10 gr. cada 12 hrs. y en otro 0.20 gr. cada 8 hrs. El benadril se suministró a las dosis de 1 comprimido de 0.025 gr. cada 4 hrs. en 9 enfermos; en 15 enfermos a la dosis de un comprimido cada 8 hrs.; en 10 enfermos a las dosis de dos comprimidos cada 8 hrs.; en 6 enfermos tres comprimidos cada 8 horas y en tres casos un comprimido cada 6 hrs. En cuanto a la piribenzamina se suministró a las dosis de 1 comprimido de 0.050 gr. cada 4 hrs. en 14 casos; 1 comprimido de 0.050 cada 6 hrs. en 4 casos y un comprimido cada 8 hrs. en 6 casos.

La duración del tratamiento con cada una de estas drogas se puede apreciar en el cuadro N° 1.

CUADRO N° 1

DURACION DEL TRATAMIENTO DE LA GLOMERULO NEFRITIS DIFUSA AGUDA CON ANTIHISTAMINICOS

Duración del tratamiento (días)	Antistina N.º de casos	Benadril N.º de casos	Piribenzamina N.º de casos
4	4	6	—
5	4	6	1
6	—	6	—
7	1	5	—
8	—	3	1
9	—	1	4
10	—	6	11
11	1	2	2
12	3	4	1
13	—	1	—
14	—	1	1
15	1	—	2
16	—	1	—
17	1	1	—

El promedio de duración del tratamiento en los enfermos tratados por la vía intravenosa fué de 9 días, para los tratados por la vía oral en los casos a los que se les suministró benadril fué de 8 días y para los tratados con piribenzamina fué de 10 días.

Las dosis totales que se alcanzaron en los enfermos tratados por la vía intravenosa fueron de 1.2 gr. en 7 casos; 4.2 gr. en 2 casos y en el resto de los enfermos fluctuaron las dosis entre 0.6 a 0.9 gr. Los pacientes tratados por la vía oral con benadril recibieron como dosis totales en 19 casos entre 0.5 a 1 gr.; en 21 casos 2 gr. y en los restantes las dosis fluctuaron alrededor de los 2.5 gr. Finalmente, los enfermos tratados con piribenzamina recibieron en 13 casos entre 0.5 a 1.5 gr., en 6 casos entre 1.6 a 3 gr. y en 4 casos se suministró la droga entre 3 y 6 gr.

La iniciación del tratamiento con antihistamínicos en relación al día de ingreso al hospital se puede apreciar en el cuadro N° 2.

En este cuadro podemos apreciar que el 40.5% de los casos fueron tratados desde el primer día de ingreso al Servicio y que el 82,3% fueron tratados dentro de los tres primeros días.

Los días que transcurrieron desde iniciada la enfermedad, apreciada por los

CUADRO N° 2

INICIACION DEL TRATAMIENTO CON ANTIHISTAMINICOS EN RELACION AL DIA DE INGRESO AL HOSPITAL

Día de ingreso	N.º de casos	Porcentaje
1º	32	40.5
2º	20	25.4
3º	13	16.4
4º ó más	14	17.7
	79	100.0

GRAFICO Nº 1.

DIAS TRANSCURRIDOS DESDE LA INICIACION DE LA ENFERMEDAD A LA FECHA DE LA HOSPITALIZACION EN 122 NIÑOS CON GLOMERULO NEFRITIS AGUDA.

datos de anamnesis y el día de la hospitalización, se puede apreciar en el Gráfico Nº 1.

El análisis de este gráfico nos demuestra que el 85% de los pacientes habían

GRAFICO Nº 2

Evolución de la presión arterial en 122 niños con glomerulo nefritis aguda

* : DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

recurrido al Servicio dentro de los 6 primeros días de comenzada la enfermedad, tanto en el grupo control como en los que recibieron antihistaminicos.

RESULTADOS

I. Efectos sobre la hipertensión

La acción de los antihistaminicos en la nefritis aguda se ejerce en forma evidente sobre la hipertensión arterial como se puede apreciar en el Gráfico Nº 2.

El estudio comparativo de los pacientes tratados con antihistaminicos y aquellos que sirvieron de control, demostró que al 10º día de evolución mientras un 61.1% de los niños tratados con la droga habían normalizado su presión arterial, sólo el 27% de los controles habían también normalizado sus cifras de presión ($P = 0.0003$). Al 15º día de evolución el 81.1% de los enfermos tratados habían normalizado su presión mientras en el grupo control sólo había un 62% con presión normal. Ambas diferencias son estadísticamente significativas ($P = 0.0139$). En el momento de dar de alta a los enfermos un 3.9% de los tratados permanecían aún con presiones arteriales sobre lo normal y en el grupo de control había un 7.9%; estas diferencias no son significativas.

II. Efectos en la evolución del edema

La desaparición de los edemas valorado por la normalización de la curva de peso, puede apreciarse en el gráfico Nº 3.

El estudio comparativo de los pacientes tratados con antihistaminicos y aquellos que sirvieron de control nos demuestra que a partir del 9º día de evolución las diferencias establecidas entre ambos

GRAFICO Nº 3.

Normalización de la curva de peso

* : DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

GRAFICO N° 4.

Evolución de la Hematuria

GRAFICO N° 5.

Evolución de la Albuminuria

* : DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

grupos son estadísticamente significativas. Al 9º día el 63.7% de los tratados y sólo el 38.1% de los controles habían normalizado su peso. Una diferencia del mismo orden existe hasta el 12º día de evolución.

III. Efectos sobre la evolución del síndrome urinario

El efecto de las drogas antihistamínicas en la evolución del síndrome urinario se analiza en los gráficos N° 4 y 5.

El análisis de estos gráficos nos permite demostrar que en la evolución de la hematuria no se obtuvo ninguna diferencia entre los pacientes que recibieron la droga y los que sirvieron de control. En cambio fué evidente y significativa la diferencia apreciada en la evolución de la albuminuria, ya que a los 30 días de evolución el 72.2% de los enfermos tratados con antihistamínicos y sólo el 34.8% del grupo control no tenían albuminuria.

COMENTARIO

Los resultados obtenidos en el tratamiento con antihistamínicos de un grupo importante de niños con G.N.I.D.A. son sin duda promisorios y coinciden con lo observado en experiencias similares nacionales y extranjeras.

El hecho de constituir el cuadro cuya evolución analizamos un proceso, variable en su fisonomía y duración, dificulta enormemente la interpretación exacta

acerca de los beneficios de una determinada terapéutica. Sin embargo, la demostración de diferencias estadísticamente significativas, en el período de normalización de síntomas fundamentales como la hipertensión y edemas, nos permite suponer una acción favorable de las drogas antihistamínicas en la evolución de la nefritis aguda, sin que ello signifique atribuirles una acción curativa. Es lógico, además, suponer que el acortamiento del período activo de la enfermedad se traduzca en un menor daño renal, junto a las ventajas indiscutibles de la reducción de un proceso mórbido, que significa generalmente una prolongada hospitalización. Sin embargo, en la regresión del síndrome urinario, sólo se observó mayor rapidez en la desaparición de la albuminuria en los casos tratados, no apreciándose diferencia en el período de normalización de la hematuria, en relación al grupo control. Aunque como lo señala Craig y cols., las manifestaciones urinarias son más tardías en responder a los antihistamínicos, su falta de acción sobre la hematuria en el grupo de enfermos que analizamos, hecho que difiere de lo observado por otros autores (Herrera y cols.), nos hace concluir que no se modificó el período de curación de la enfermedad, a pesar de los claros efectos sintomáticos sobre la hipertensión y el edema.

La precocidad con que fueron tratados los enfermos, ya que un 65.9% recibieron la droga dentro de las primeras 48 horas de ingreso al hospital, y un 85%

en los primeros 6 días de iniciada la enfermedad, junto a la intensidad del tratamiento, son factores que han jugado seguramente un rol, en la mayor eficacia terapéutica.

Es también digno de considerar, al analizar el tratamiento, la inocuidad del mismo, a pesar de las dosis altas a veces empleadas, lo que junto con la más rápida regresión de los principales síntomas, nos permiten concluir que a través de nuestra experiencia los fármacos de acción antihistamínicos, se han demostrado de utilidad, asociados a las normas clásicas del tratamiento de la G.N.I.D.A.

RESUMEN

1. En una enfermedad de evolución compleja como la G.N.D.A., la evaluación de una terapéutica que no sea espectacular es siempre difícil y sus resultados deben analizarse con gran estrictez.

2. El estudio de la acción de los antihistamínicos en la evolución de 79 enfermos con G.N.D.A. comparados con los resultados obtenidos en la evolución de 43 pacientes hospitalizados en la misma época y sometidos a tratamiento con las prácticas usuales, permite señalar:

a) La influencia de estas drogas se demostró favorable en la evolución de los síndromes hipertensivo y edematoso, existiendo diferencias estadísticamente significativas en la rapidez de normalización de estos síndromes en relación al grupo control.

b) En el síndrome urinario se observó una mayor rapidez en la desaparición de la albuminuria en los pacientes que recibieron antihistamínicos, no observándose efectos similares en la evolución de la hematuria.

c) Esta experiencia nos permite concluir que los antihistamínicos constituyen una ayuda terapéutica en la G.N.D.A. del niño, sin que ello signifique una solución integral en el tratamiento de esta afección.

SUMMARY

1. In a disease of complex evolution as is the case of Acute Glomerulonephritis the appraisal of a therapy is always hard when this is not spectacular and thus its results should be analyzed with caution.

2. The study of the action of the anti-

histaminics in the course of 79 patients with Acute Glomerulonephritis, compared with the results obtained in 43 patients hospitalized at the same time and submitted to usual treatments, allows us to point out: a) The influence of these drugs was shown favorable in the course of the hypertensive and edematous syndromes, being changes which are statistically important in the speed of normalization of these syndromes in relations to the control group. b) In the urinary syndrome a quicker disappearance of the albuminuria was observed in those patients who received antihistaminics, nevertheless no similar effects were observed with the hematuria. c) This experience allows us to conclude that the antihistaminics prove to be of a therapeutic help in the child with Acute Glomerulonephritis, though this doesn't mean an integral solution in the treatment of this disease.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-ACEVEDO, E. — La glomerulo nefritis experimental. *Rev. Méd. de Chile* 77:7, 1949.
- 2.-ACEVEDO, E.; GONZALEZ, O. y SAFIAN, J. — Acción de los antihistamínicos en la evolución de la glomerulo nefritis experimental. *Rev. Méd. de Chile* 11:707, 1950.
- 3.-BAEZA, A. — La glomerulo nefritis en la infancia. Ed. Zig-Zag, Santiago, 1942.
- 4.-BAFFI, V. — Combinación de Penicilina y antihistamínicos en el tratamiento de la glomerulo nefritis difusa aguda del niño. *Pediatría*, Nápoles, 58:153, 1950.
- 5.-BOVET, D.; HORCLAIS, R. y WALTHER, F. — Propriété antihistaminiques de la N-P Methoxybenzyl-N-Dimethylaminoethyl - α -amino piridina. *Comp. Rend. Soc. Biol.* 133:99, 1949.
- 6.-BIRO, L. — Behin lung der akute nephritis mit synthetischen antihistaminid. *Wien. Med. Wochr* 98:17, 1949.
- 7.-BOETTNER, H. — Fortschritte in der Behandlung allergischer bis histaminischer Reaktionen. *Med. Wochr.* 3:40, 1948.
- 8.-CRAIG, J.; CLARCK, N. S. y CHALMERS, J. D. — Antihistaminic Drugs in Acute Nephritis. *Brit. Med. J.* 1950, 2: 509.
- 9.-FISHER, A. M. — Hypertension and Nephritis. *Lee y Febiger*, Philadelphia, 1939.
- 10.-FOURNEAU y BOVET, D. — Investigation sur la action simpatéromique d'un nouveau dérivé de la Dioxane. *Arch. Internat. de Pharmacodyn. et Therap.* 56:187, 1933.
- 11.-GILLMANN, A. — The pharmacology of drugs used in allergic conditions. *J. of Allergy*, 19:281, 1948.
- 12.-HERRERA, O.; JUNEJAN, C. y RODRIGUEZ, B. — Antihistamínicos en la glomerulo Nefritis Aguda. *Rev. Méd. de Chile* 11:710, 1950.
- 13.-HALPERN, B. N. — Etude expérimentale des antihistaminiques de synthèse. Essais de chemotherapie des crises allergiques. *J. Med. Lyon*, 23:409, 1942.
- 14.-LICHTWITZ, L. — Nefritis. Libreria Hachette, S. A. Buenos Aires, 1942.
- 15.-MASUCH, M. — Beiträge. *Path. Anat. und Allg. Path.* 82:91, 1933.
- 16.-MASUCH, M. — Zur Pathogenese de diffusen Glomerulonephritis als allergische Erkrankung Niere. *Deutsch. Klin. Wochs.* 14:373, 1935.
- 17.-MAYER, R.; HUTTNER, C. D. y SCHOLZ, C. R. — Antihistaminic and antianaphylactic activity of some alpha-pyridine- α -cudamines. *Science*, 102:93, 1945.
- 18.-MENEHELLO, J.; NIEMEYER, H. y JUNEJAN, C. — Estudio de 64 enfermos de Glomerulo Nefritis aguda tratados con régimen normal. *Rev. Chil. de Pediatría*, 18:71, 1947.

- 19.—MENECHETTO, J.; NIEMEYER, H. y ERAZO, R. — Estreptococcia y Glomerulo Nefritis. Rev. Chil. de Pediatría, 17:103, 1946.
- 20.—STAUB, A. M. — Recherches sur quelques bases synthétiques antagonistes de l'histamine. Ann. Inst. Pasteur, 6:400, 1939.
- 31.—STAUB, A. M. y BOVET, D. — Action de la Thymoxethyl diethyl amine et des etherphénoliques sur le choc anaphylactique due edage. Comp. Rend. Soc. Biol. 125:318, 1937.
- 22.—STEIMAN, R. y REUILL, E. — Beitrag zur anti-allergischen Behandlung der nephritis. Helv. Med. Acta, 13:456-459, July, 1946.
- 23.—STENBERG, T.; PERRY, D. J. y LEVAN, P. — Antihistaminics. Drugs, J.A.M.A. 142:13, 1950.
- 24.—VICENZO, B. — Consideraciones sobre la asociación de antihistaminicos y penicilina en la glomerulo nefritis de la infancia. La Pediatría, Fas. 344, 1950.
- 25.—GONZALEZ, L. F.; CAMPOS, M. R. y BONA-DONA, B. S. — Glomerulo nefritis aguda del niño tratada con antihistaminicos. Rev. Chil. de Pediatría, 23:43-49, 1952.

*

* *