

Antihistaminicos en el Tratamiento de las Toxemias Gravídicas

DOCTOR RAFAEL PERALTA. C.
Profesor titular de Obstetricia.

En la actualidad somos defensores de la teoría ovular en la grávido-toxicosis y por ello también de su tratamiento obstétrico que nos parece etiológico, en contra del médico que no ofrece duda de ser sintomático o paliativo. No obstante, acostumbramos iniciar la terapéutica de estos estados por cierto que excepcionalmente llegan a la Eclampsia en clientela particular bien controlada, con base en la conducta que fija el tratamiento médico, en que no falta el régimen dietético e higiénico, especialmente en una clínica; la derivación, la hipnonarcosis, la medicación hipotensora, etc., y entonces a movilizar el célebremente histórico sulfato de magnesia, por la vía más apropiada o por todas, rectal o parenteral, o sea al 40% ó 20-25% respectivamente; los barbitúricos en especial el Luminal, hipotensores ojalá derivados de *Veratrum Viridens*, hasta el suero glucosado hipertónica (al 33 ó 50%), excelente diurético que al tiempo mejora el estado general.

Luégo a observar la evolución clínica de la paciente, se ordenan los exámenes de laboratorio (examen completo de orina tomada con sonda, azoemia, uricemia, glicemia, cuadro hemático, etc.), y ocupamos el término medio y no los extremos. Si apreciamos un fracaso, complementando nuestra sospecha con los datos de laboratorio, en los casos graves de Eclampsismo y Eclampsia, hacemos el tratamiento obstétrico puro, cuya base es desocupar el útero, pero teniendo en cuenta las siguientes condiciones:

a) Viabilidad fetal asegurada para el futuro, y entonces que el embarazo tenga por lo menos 7 a 7½ meses, y someter el recién nacido a los cuidados de un pediatra, en una clínica. Si no hay trabajo y se trata de primigestantes, operación cesárea, si es multigestante, confiar en que el parto se hará por vía baja, y podrá estar sujeto a los conocidos procedimientos de inducción o activación.

Si hay trabajo, activarlo, con probabilidades de que el parto sea espontáneo, en primi o multigestantes, o con Forceps necesario o profiláctico en las primeras.

b) Si el feto muere, confiamos en la mejoría materna y que se haga el parto espontáneamente, pero si no ocurre así, aplicamos las normas anteriores con excepción de la cesárea.

c) No es segura la supervivencia fetal porque la gestación está entre 4½ y 6½ meses. No son los casos más frecuentes con manifestaciones de pre-eclampsia o eclampsia, sino más bien representan las antiguas Albuminurias gravidicas. En estas, agotamos todo el tratamiento médico hasta lograr la garantía de la vida fetal para hacer la terapéutica anteriormente narrada.

En una ocasión publicamos un trabajo en que defendíamos la cesárea en primigestantes de 7½ meses para arriba, con eclampsia, y así lo demostraron los resultados materno-fetales, pues se salvaban ambas vidas en la gran mayoría de los casos o una de ellas en la minoría, pero casi nunca se perdían ambas tal como puede ocurrir con los tratamientos médicos puros ("La cesárea en la eclampsia con embarazo de 7 y medio a 9 meses y feto vivo", Colombia Médica, Bogotá a X 44). Mas como observamos que persistieran los partidarios del tratamiento médico tan sostenido por la Escuela de Cincinnati, quisimos ensayar otro tipo de tratamiento médico, a base de ANTIHISTAMINICOS DE SINTESIS (tipos Neo-antergán y especialmente Fenergán, inyectables), y los propusimos a la Clínica Primero de Mayo del Instituto Colombiano de Seguros Sociales en 1952.

FUNDAMENTO

La similitud que podría haber entre dos estados tóxicos: el producido por la Gestosis, y el producido por la Histamina, que creímos podría estar elevada en la Gestosis, al tiempo que nos entusiasmó la eficacia terapéutica comprobada por los antihistamínicos en la histaminointoxicación.

La histamina, presente en los alimentos, se halla en el tubo digestivo al liberar la histidina la molécula protéica y haber decarboxilación. Fue preparada en 1907 por Windans y Vogt, y aislada en 1910 por Dale del Cornezuelo de Centeno. La histaminemia normal es de 30 a 40 gama por litro; se cree que es un "medidor hormonal" en la vida celular, pero es un veneno violento, cuya toxicidad baja por vía bucal, y a que es neutralizada por una encima en el tubo digestivo, o histaminasa de Best y Mc Henry. Tan letal, que 0 mg. 2 intravenosos, en pocos minutos mata al curi de 300 gramos, y las manifestaciones de la intoxicación histamínica que varía de una especie a otra, son las siguientes: a) Espasmo del tejido muscular liso, especialmente del bronquial, hasta poder producir la muerte por asfixia, aunque también puede haberlo en el gastro-intestinal y vesicular. b) Aumento de la concentración sanguínea por paso del plasma a través de las paredes vasculares. c) Vasodilatación capilar con baja tensional, por que dicha vasodilatación se aprecia en las esferas esplácnica y cutánea. d) Aumento de las secreciones. e) Infiltración edematosa.

Todo lo anterior se sintetiza así: Desórdenes vasomotores, trastornos de la musculatura lisa y desórdenes glandulares.

La histamina, como otros procesos tóxicos aumenta la permeabilidad capilar, produce edema, con filtración de proteínas cuyas dosis aumenta como se ha

comprobado en el líquido de dichos edemas, y para explorar dicha acción sobre la permeabilidad capilar Menkini ideó su método cualitativo, aprovechando el hecho de que normalmente algunos colorantes (azul trypan o azul de Evans), como las proteínas, no pueden franquear la barrera vascular. Entonces los inyectó por vía venosa y observó su presencia en la dermis cuando se inoculaba por vía intradérmica sustancias capaces de aumentar la permeabilidad capilar y así logró con histamina, al tiempo que comprobó que bajaba dicha permeabilidad con la inyección de antihistamínicos.

Con el fin de buscar un método cuantitativo se colocó una sonda permanente en la cavidad peritoneal de un conejo, se inyectaron sustancias tóxicas para los capilares peritoneales y cuando ellas estaban en el máximo de acción, se inocularon los colorantes descritos, por vía venosa, los cuales pasaron al líquido peritoneal porque franquearon los capilares. Para un análisis cuantitativo, hay proporción con la permeabilidad capilar y bastará con retirar por la sonda, regular y periódicamente, el líquido peritoneal y se le investiga su tenor en colorante por medio de la electropometría.

Además una solución de Ringer Locke que se introduce por vía intraperitoneal aumenta la permeabilidad capilar debido al traumatismo, y se comprueba por el paso de cierta cantidad de colorante al líquido peritoneal, cantidad que progresa al agregar histamina a la concentración de 1 por 100.000. Pero si previamente se inyecta un antihistamínico de síntesis (Fenergán), no sucede lo anterior o baja la dosis de colorante, lo que confirma que impiden la acción de la histamina sobre la permeabilidad capilar.

Por semejanza la Gestosis es un proceso absolutamente tóxico que en el sistema vascular ocasiona el conocido espasmo capilar de Spildora Luque y acarrea el síntoma tan grave de la hipertensión arterial. Además como proceso tóxico que es habrá aumento de la permeabilidad capilar como en la intoxicación histamínica y si en esta tienen efectividad los antihistamínicos, por comparación podrían utilizarse en la intoxicación gravídica. Es decir la base de un tratamiento con ellos estaría en actuar sobre el factor vascular, sobre la permeabilidad capilar, en la misma forma como el tratamiento médico tan ponderado a base de Veratrum, se ha dirigido a otro factor vascular, el espasmo vascular.

Claro que mayor fuerza terapéutica tendrían, si en las toxemias gravídicas se hubiera podido constatar una histaminemia elevada, pero aunque se pensó fuera sencillo investigarla, los especialistas en el laboratorio nos manifestaron que la técnica para histaminemia (método clásico de Bannssoum, Gaddum y Code), o la desconocían o era impracticable por carencia de los elementos indispensables.

Ojalá que en un futuro se obviara este escollo, para que se comprobara o dosificara la histamina en la sangre de las gestósicas, para ratificar o rectificar la razón de ser del empleo de los antihistamínicos en ellas.

EXPERIENCIAS CLÍNICAS

Con las bases anteriores, se realizaron unos 15 ó 20 tratamientos en la Clínica Primero de Mayo utilizando los antihistamínicos de síntesis, derivados de

la Thiodiphenylamina, Neoanergán y Fenergán, el primero de los cuales protege a los animales de experimentación contra 200, 300 dosis mortales de tamina, y el segundo derivado del grupo de la Fenotiacina, que es más potente ya que su protección llega contra 1.200 unidades y tiene una acción hipnótica.

Si no se cumplieron más observaciones fue porque entre "50 especialmente" fue difícil lograr unificación de una terapéutica tan variada y discutida como es el caso y será la de las Toxemias Grávidicas.

El esquema de tratamiento y que se fijó en un cuadro, fue el siguiente:

1º—Hacer el diagnóstico preciso de GESTOSIS. Baja reserva renal, aminurias, Pre-eclampsia, Eclampsia, por los signos clínicos de edemas, hipertensión, síntomas nerviosos (cefalea, epigastralgia), visuales, etc., y por los datos de Laboratorio.

2º—Examen completo de Orina, Uricemia, Azoemia, Cuadro Hemático, Glicemia, etc.

3º—Tratamiento con antihistamínicos inyectables, por vía intramuscular las siguientes dosis: a) Fenergán, ampollitas de 5 centigramos en 2 c.c. Posología media, una cada 12 u 8 horas, 2 ó 3 al día. Posología fuerte: 1 cada 6 horas, día, o dosis dobles de la posología media. (En caso de poderse usar la vía oral que se quiera ensayar ésta, no olvidar que cada gragea equivale a 25 miligramos).

b) Neo-anergán, solución inyectable de 4 centigramos en 2 c.c. Posología media, 3 a 5 ampollitas en 24 horas, repartidas. Posología fuerte: 6 a 8 ampollitas en 24 horas, o dosis dobles de la posología media.

4º—Hacer el tratamiento en forma continua y suspenderlo de acuerdo con el criterio del médico, quien fijará su duración, por mejoría, curación o intolerancia, y quien además podrá hacer variar la posología establecida, de acuerdo con las circunstancias.

5º—Procurar que el tratamiento sea unicista, y entonces emplear sólo antihistamínicos, y prescindir hasta donde más se pueda, de otras terapéuticas.

6º—Repetir los exámenes de Laboratorio cada 48 horas.

RESULTADOS

Se hizo el ensayo para Albuminurias, Baja reserva renal, Pre-eclampsia, Eclampsia, advirtiendo que en algunos pocos casos, el tratamiento no fue precisamente con antihistamínicos ya que se asociaron, Gardenal o Sulf. de Magnésio por indicaciones inesperadas o inconsultas.

Más podemos declarar, que los antihistamínicos de síntesis, constituyen un tratamiento médico más que se puede agregar a los que existen, y como tales hacen una terapéutica sintomática y no etiológica, que puede adicionarse a los tratamientos actuales de tipo médico u obstétrico.

Buscamos con ellos como tratamiento en las toxemias grávidicas, una acción semejante a la que tienen en la intoxicación histamínica, y si no se logró en forma absoluta, es porque está de por medio no sólo un factor etiológico, sino además las manifestaciones clínicas también son diferentes en uno y otro caso.

y entonces los resultados terapéuticos no son iguales; tal es el caso de la tensión arterial que en el primero sube y en el segundo baja, por espasmo y vasodilatación vascular, respectivamente. No siempre evitan la crisis convulsiva, es decir, no impiden que aparezca la más grave manifestación de la Gestosis cual es la Eclampsia, cuando ha existido la albuminuria o eclampsismo, más hay que aborrecerlos que no acarrea efectos nocivos sobre la madre ni el feto, crian una sedación favorable con hipnarcosis útil, sin el peligro feto-materno de los Barbitúricos, que producen índice de morbilidad de por sí ya existente, cuando no es que contribuyen a la mortinatalidad o mortalidad inmediata o tardía en el feto, ya herido por la grávido-toxicosis. Además, tampoco alteran desfavorablemente la evolución del parto, y por el contrario, aunque esto merece más observaciones y explicaciones, nos pareció que tenían sobre el cuello uterino una acción coadyuvante para su fácil dilatación.

En algún resultado de Laboratorio se apreció un aumento de cilindruria (y de albuminuria) que en rigor no puede atribuirse a los antihistamínicos, salvo nuevas experiencias, ya que fue una excepción y además esas cilindrurias paradójicas, y hasta contradictorias, a veces se observan en los periódicos exámenes de Laboratorio a que se someten las gestósicas tratadas médica u obstétricamente, de acuerdo con el estado anatomopatológico del riñón y las correspondientes lesiones del proceso tóxico.

CONCLUSIONES

1ª.—Los tratamientos ideados en las toxemias grávidas todavía contemplan el problema de desconocerse la etiología legítima de ellas.

2ª.—La terapéutica médica se ha enfrentado a la conducta obstétrica de desocupar el útero, y en este sentido puede agregarse los antihistamínicos de síntesis, que no ofrecen peligro materno-fetal, y la sedación que producen es favorable.

3ª.—No hemos comprobado que en la intoxicación grávida, tengan la eficacia terapéutica que demuestran en la intoxicación histamínica, ya que las causas son diferentes, y aunque en ambas haya permeabilidad capilar aumentada, los síntomas son diferentes ya que se relacionan con el espasmo o vasodilatación capilar, respectivamente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—**Pierre Viaud**: "Les antihistaminiques de synthese". (Conferencia en el Congreso de Química Industrial, IX - 25/46).
- 2.—**B. N. Halpern**: (La Presse Medicale, Nº 65, 1949, p. 949). "Sur le Mecanisme d'Action des Antihistaminiques de Synthese".
- 3.—**J. Pellerat, Mlle Murat, G. Sauvageot**: "Action des antihistaminiques, derivés de la Thiodiphenylamine, sur L'histaminemie". Societé de Biologie, 1948, Nº 5-6, p. 342.
- 4.—**J. Decourt, J. L. Parrot**: "Les bases physiologiques e physiopatologiques de la medication antihistaminique". (XXVI Congreso de Medicina, Paris, X - 16, 18/47).