

Actualidades

HISTAMINA ENDOVENOSA EN EL TRATAMIENTO DE CEFÁLEAS VASCULARES

Dres. LESTER S. BLUMENTHAL y MARVIN FUCHS

(Headache Clinic, George Washington University Hospital, Washington, D. C., U. S. A.)

La histamina es una sustancia universalmente difundida en tejidos animales y vegetales y, como se sabe, de estructura relativamente simple, que ya ha sido sintetizada, pero cuyo valor terapéutico permanece discutido. En esos aspectos difiere marcadamente de agentes como la insulina, cortisona, para citar algunos, que tienen estructura química compleja, de síntesis difícil o imposible, pero de enorme valor terapéutico.

La histamina raras veces se emplea, salvo como método diagnóstico en exámenes gástricos. Su papel en los mecanismos alérgicos se acepta ampliamente pero se lo comprende deficientemente. No obstante, un número reducido de investigadores guiados por el grupo de la Mayo Clinic, bajo la dirección de HORTON, piensan que un agente de distribución tan amplia debe poseer propiedades terapéuticas interesantes. Esta especulación se refuerza por el potente efecto vasodilatador de la histamina. Nosotros hemos ampliado el empleo de la histamina a fenómenos vasculares y alérgicos y en el presente artículo presentamos nuestra experiencia.

Parte de la resistencia al empleo de la histamina en terapéutica proviene del temor de la posible toxicidad de este agente cuando se lo administra endovenosamente. Al administrarlo en infusión lenta, bajo vigilancia, no hemos observado efectos tóxicos en más de 10.000 aplicaciones. La sustancia se ha administrado, sin efectos deletéreos, a pacientes con úlcera péptica activa, asma bronquial, urticaria u otros estados en los que comúnmente se considera peligrosa la histamina.

Presentamos aquí nuestra experiencia sobre el empleo de histamina en varias formas de cefalea vascular.

Cefalea en la jaqueca. — En toda discusión sobre el tratamiento de la jaqueca deben aclararse dos puntos: a) El primero y más importante es la necesidad de realizar una convención general para definir la jaqueca. Muchos pacientes con cefalea unilateral periódica de tipo vascular no tienen jaqueca típica. Además de las características antes citadas la jaqueca debe acompañarse de dos o más de las manifestaciones siguientes (HORTON, 1944): 1) perturbación gastrointestinal; 2) prodromos de escotoma u otra perturbación cerebral; 3) hemicránea en por lo menos

2 ó 3 miembros de la familia; 4) duración del ataque típico de 36 y más horas, si no se administra medicación, y 5) ausencia completa de dolor en los intervalos. b) El tratamiento del caso debe separarse en tratamiento de cada ataque individual y de prevención de los ataques. Aunque un paciente ocasional expresara que la histamina puede hacer cesar un ataque aislado, se la ha empleado en la jaqueca principalmente, para intentar prevenir o reducir la frecuencia de los ataques.

El primer relato de HORTON sobre el empleo de la histamina en el tratamiento de cefaleas de tipo específico mostró que la inyección subcutánea no era muy satisfactoria para el tratamiento de la jaqueca; no obstante, luego expresó (MACY y HORTON) haber obtenido muy buenos resultados con la inyección endovenosa seguida de administración subcutánea. BUTLER y TOMAS obtuvieron resultados excelentes en apariencia con la administración endovenosa prolongada de dosis crecientes de histamina; efectuaron una serie intensa de administraciones diarias, en cada una de las cuales se aplicó 500 cm³ de solución salina con hasta 2 mg. de histamina base en solución. La inyección duró de 3 a 8 horas a causa de la tendencia para desencadenar un ataque grave si se hacía fluir la solución con demasiada rapidez.

Mis resultados con una inyección endovenosa ambulante, de una hora, cada día de por medio, resultaron completamente satisfactorios. La solución empleada para la administración endovenosa fué siempre una preparada especialmente (1) conteniendo 0,55 mg. de difosfato de histamina (equivalente a 0,2 mg. de histamina base) y 0,9 g. de cloruro de sodio para cada 100 cm³. La aplicación se efectúa lo más pronto posible después del desayuno o almuerzo, masticando simultánea y constantemente tabletas antiácidas con el propósito de prevenir todo exceso posible de secreción gástrica. La duración completa del tratamiento es de una hora, de manera que resulta posible que el paciente sea tratado en el consultorio, en la clínica o en forma ambulante permitiéndole reintegrarse a su trabajo inmediatamente después. Se debe disponer de lechos cómodos con iluminación adecuada, pues muchos pacientes prefieren leer durante el curso de la inyección. Para hacer el tratamiento tan atrayente como sea posible, se aconseja prestar atención a pequeños detalles, como el empleo de agujas de pequeña sección (calibre 22) y la infiltración de la piel que recubre la vena con solución de novocaina. Esto contribuirá a reducir los temores de todo paciente que tenga aprensión por las agujas. Uno de los detalles más importantes consiste en impedir que la solución fluya demasiado rápidamente después de la punción venosa. El ritmo adecuado para comenzar la inyección varía entre 5 y 10 gotas por minuto, aproximadamente; luego se aumenta gradualmente hasta producir sólo

(*) La solución nos fué suministrada con toda amplitud por el Dr. Naurice Nessit de Baxter Laboratories Morton Grove, Ill., U. S. A.

rubor moderado o sensación cefálica manifiesta. Las inyecciones endovenosas se aplican diariamente durante cuatro días y luego cada dos días hasta que se note mejoramiento evidente.

Entre un grupo de 300 pacientes, aproximadamente, así tratados, muchos se encuentran en la actualidad trabajando de firme después de la serie de aplicaciones iniciales que comprendieron un período de 1 a 2 meses. Muchos han conservado su mejoría al continuar recibiendo una inyección endovenosa cada 7 a 10 días, mientras algunos la conservaron persistiendo con tratamiento subcutáneo. Mis resultados generales con histamina empleada en la forma que parece adecuarse mejor a cada caso en particular, muestran un 75 por ciento de mejoría, aproximadamente.

Cefalalgia histamínica (Cefalea de HORTON). — Por primera vez HORTON, MACLEAN y CRAIG mencionaron la cefalalgia histamínica y su diferenciación con la jaqueca. Es una cefalea típicamente unilateral que comienza habitualmente en el hombre en las últimas décadas de su vida, de corta duración, pues generalmente dura menos de 1 hora, comienza y termina a menudo rápidamente, tiende a despertar al paciente por la noche, entre 1 y 2 horas después de retirarse a dormir y se alivia frecuentemente cuando el paciente se sienta o se para. Se acompaña de sudoración profusa y congestión de los ojos, rinorrea o congestión de las fosas nasales, aumento de la temperatura externa y a menudo ingurgitación de los vasos temporales del lado afectado. "El dolor es la queja más llamativa; es constante, vivo, urente y terebrante; afecta el ojo, las sienas, el cuello y a menudo la cara. Parece que el dolor se limita a las ramificaciones de la arteria carótida externa. La compresión de la arteria afectada a menudo ofrece alivio temporal."

Si bien es difícil estar seguro que este estado se debe a liberación de histamina o a sensibilidad particular a la droga, hay dos relaciones clínicas netas con la histamina: 1) en los casos más típicos, la inyección subcutánea de 0,1 a 0,2 mg. de histamina base desencadena un ataque típico dentro de los 30 minutos; 2) además, la administración subcutánea de histamina en dosis progresivamente crecientes, dos veces al día, lleva por lo general a la cesación de los ataques entre 10 y 30 días. El método de administración es el siguiente (HORTON, 1941): "El contenido de una ampolla de 1 cm³ de difosfato de histamina (0,275 mg.) equivale a 0,1 mg de histamina base. La cantidad dada en cada inyección es la siguiente: primera inyección 0,25 cm³; aumentándose 0,05 cm³ por inyección hasta llegar a 1 cm³. Si en cualquier momento el paciente experimenta rubor en la cara o cualquier otro síntoma que indica respuesta subjetiva u objetiva a la droga, se reduce la dosis siguiente en un 50 por ciento. De nuevo se intenta aumentar la dosis." Por último se encontrará una dosis con la cual invariablemente se produzcan síntomas. Esa será pues la dosis tolerable para el sujeto. Si no se llega a esa situación ni

con 1 cm³, se considerará esta cantidad como la dosis de tolerancia, porque nunca damos más de esa cantidad a ningún paciente.

En la mayoría de los casos, cuando se llega a la dosis de tolerancia, los síntomas mejoran o se alivian acentuadamente. El problema será entonces prevenir la recurrencia de la cefalea. Esto se consigue disminuyendo gradualmente la frecuencia de las inyecciones de manera que la dosis tolerable se dé una vez al día, luego cada dos días, después dos veces por semana, etc. Por último comprobamos que el paciente puede suprimir por completo el empleo de la droga o necesitar una inyección con intervalos regulares, por ejemplo, cada semana o quincena.

A veces, después de varios meses, un año o dos, los síntomas pueden reaparecer y entonces la repetición del método de "desensibilización" original lleva otra vez, por lo general, a resultados satisfactorios.

Desde septiembre de 1945 he tenido oportunidad de tratar 21 pacientes con cefalalgia histamínica, en seis de los cuales había comenzado a la edad de 20 años; 5 fueron mujeres. He modificado algo el método de tratamiento preconizado por HORTON, comenzando en todos los pacientes con histamina endovenosa. He observado que en la mayoría de los casos se obtiene alivio de los síntomas a los varios días del comienzo del tratamiento; además el 20 por ciento de esos pacientes no necesitó terapéutica subcutánea. Tan pronto se logra mejoramiento evidente se suspenden las inyecciones endovenosas y se completa la "desensibilización" subcutánea.

Arteritis temporal. — Si bien la arteritis temporal es aún una enfermedad rara, se la reconoce más frecuentemente desde que HORTON, MACGATH y BOWN la describieron en 1934. PROTAS y SAIDMAN revisaron los casos comprobados anatómopatológicamente y mostraron la frecuencia de la ceguera permanente en esa enfermedad.

El hecho de que el dolor de la arteritis temporal semeja el de otras cefaleas de tipo vascular nos indujo (MEADE, BLUMENTHAL y HOLMES) a tratar un caso reciente con histamina endovenosa. El dolor del paciente era abatidor cuando se comenzó el tratamiento y desapareció completamente a los 2 días. No obstante se continuaron inyecciones diarias durante 33 días para estudiar su efecto en la ceguera del paciente. Si bien no había prueba objetiva de mejoría, las modificaciones patológicas no progresaron en ese caso, en la forma habitual. Una comunicación reciente de HORTON (1949) describe el empleo de histamina en uno de sus pacientes en quien consiguió éxito completo para dominar los síntomas. Ese paciente no tenía repercusión retiniana, por consiguiente no pudo valorar el efecto de la histamina en la ceguera de la arteritis temporal.

Cefalea post conmocional. — La cefalea por vasodilatación es una característica prominente del síndrome cerebral posttraumático. El mecanismo exacto de su producción no está aclarado por completo y generalmente se acepta (BLUMENTHAL) que en la mayoría de los casos existe

participación amplia de un elemento funcional. FRIEDMAN y BRENNER pudieron reproducir, en 13 de 20 pacientes, la misma cefalea que antes acusaron, por la inyección de 0,1 mg. de histamina endovenosa y plantearon la cuestión del empleo de la histamina en el tratamiento de ese estado. HORTON (1949) manifestó haber sido sorprendido agradablemente por los resultados obtenidos con la histamina endovenosa.

He tenido oportunidad de tratar 5 pacientes con el síndrome cerebral posttraumático típico, aplicando inyecciones endovenosas de histamina diariamente en la forma antes indicada. Dos de esos pacientes habían sufrido su lesión cefálica tres años antes del tratamiento; uno, cinco meses antes, y dos, dentro de las dos semanas. Aunque pueden producirse cefaleas por la inyección endovenosa rápida de histamina en todos los casos, estos pacientes pudieron tolerar la inyección con ritmo más rápido que los pacientes con jaqueca o cefalea histamínica. La primera observación que se experimentó durante el tratamiento, parece que fué la de aclaramiento marcado del sensorio, "como si se hubiera alejado una nube de su cabeza". Tres pacientes notaron alivio evidente de los síntomas en la primera semana del tratamiento, mientras en los otros la mejoría fué gradual, pero progresiva, comprendiendo varios meses. La cantidad promedio de inyecciones endovenosas fué de 15. En ninguno de los casos se necesitó tratamiento subcutáneo.

Cefalea hipertensiva. — Las cefaleas que se presentan en los pacientes hipertensos pueden resultar a veces una verdadera obra de ensayo terapéutico. Para nuestro fin resulta útil considerar el problema de la cefalea en estos pacientes como un proceso separado y diferente de su hipertensión. El tipo de cefalea que presentan y los factores etiológicos en ninguna forma son diferentes de los de cualquier otro paciente que no sea hipertenso. Por su nivel de la presión sanguínea, deben tratarse en la misma forma que cualquier otro caso de hipertensión en el cual la cefalea no es problema serio. En cuanto a la cefalea misma, a menudo se beneficia ampliamente por la administración de ácido nicotínico o tiocianato de potasio. Si los síntomas persisten después de haber ensayado correctamente esos agentes, se puede recurrir a la aplicación de histamina en forma subcutánea y endovenosa combinada, como se ha indicado anteriormente, para intentar reducir el número de ataques de cefalea. En nuestra práctica hemos encontrado que el empleo adecuado de histamina alivia esos síntomas en una serie suficientemente grande de casos con hipertensión esencial, de manera que se justifica ensayarla a fondo siempre que los síntomas no respondan a los procedimientos terapéuticos corrientes. Se encontrará algún caso aislado resistente a todos los tratamientos antes mencionados. Si el valor de presión sanguínea es suficientemente elevado debe pensarse en la simpatectomía tóracolumbar.

Resumen

Se mencionan los factores más importantes relacionados con la aplicación de histamina en diversas formas. Se ha visto que la gran mayoría de las cefaleas de la práctica médica general se deben a anomalías funcionales de los vasos sanguíneos intra y extracraneanos. Si bien aún no conocemos el mecanismo exacto del efecto de la histamina, la experiencia recogida en diversas clínicas indica que hay campo amplio para la aplicación de la terapéutica histamínica en las cefaleas vasculares. Se da una descripción detallada de la forma de administrar histamina endovenosa y subcutáneamente.

Summary

The major factors related to the application of histamine in the various forms of vascular headache have been presented. It has been shown that the vast majority of headaches seen in general medical practice are due to functional abnormalities of the intra and extra cranial blood vessels. Although we still do not understand the exact mechanism of action of histamine, clinical experience from several different clinics indicates that there is a wide field of application of histamine therapy for vascular headaches. Detailed descriptions of the mode of administration of histamine, both intravenously and subcutaneously is given.

Bibliografía

- BLUMENTHAL, L. S.: *Am. Pract.*, 1947, 1, 10; *M. Ann. District of Columbia*, (en prensa).
BUTLER, S. y THOMAS, W. A.: *J. A. M. A.*, 1945, 128, 173.
FRIEDMAN, A. P. y BRENNER, C.: *Arch. Neurol. and Psychiatr.* 1944, 52, 126.
HORTON, B. T.: *J. A. M. A.*, 1941, 116, 377; *Med. Clin. North America*, 1949, julio.
HORTON, B. T., MAGATH, T. B. y BROWN, G. E.: *Arch. Int. Med.*, 1934, 53, 400.
HORTON, B. T., MACLEAN, A. R. y CRAIG, W. M.: *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 1939, 14, 257.
MACY, D., JR. y HORTON, B. T.: *J. A. M. A.*, 1948, 137, 13.
MEADE, D. K., BLUMENTHAL, L. S. y HOLMES, D. B.: *South M. J.*, 1950, 43, 40.
PROTAS, M. / SAIDMAN, A.: *M. Ann. District of Columbia* 1948, 17, 34.