

Presentación de enfermedad alérgica y migraña: ¿puede deberse a un déficit en la degradación de histamina?

María del Rocío Meza-Velázquez,^{*,**,*} Francisco Carlos López-Márquez,^{***}
Manuel Gerardo Rosales-González,^{***} Nancy Gutiérrez-Díaz,^{**}
Mario Rivera-Guillen,^{**,****} Sara Espinosa-Padilla^{*****}

RESUMEN

La alergia es una enfermedad mediada por una hipersensibilidad tipo I en respuesta a un antígeno. La migraña es una enfermedad caracterizada por cefalea intensa, de predominio en mujeres en edad reproductiva. Existen evidencias de asociación entre estos dos padecimientos. En el presente estudio se determinó la prevalencia de migraña en un grupo de pacientes alérgicos. Se reclutaron 97 pacientes de la consulta de alergia del Centro de Atención de Metales Pesados (CAMP), y se buscó en forma intencionada la presencia de migraña. Se les preguntó, además, antecedentes de alergia y migraña en familiares. Se encontró que la enfermedad alérgica más frecuente fue la rinitis alérgica (100% de los pacientes) y la mayoría de los niños tenían más de una enfermedad alérgica. La incidencia de migraña en los pacientes fue de un 20%, y en los padres de un 42%. Los antecedentes familiares de alergia fueron también muy frecuentes (69% de los niños tuvieron uno u otro padre con alergia). Nuestros resultados sugieren una asociación entre alergia y migraña. La prevalencia de migraña fue muy alta entre niños atópicos que acuden a la consulta de alergia (superior al 20%). Aunque no se trabajó con un grupo control, la prevalencia de migraña en la población general es mucho menor que esta cifra (9%) sugiriendo un componente genético que, en forma común, puede estar predisponiendo a la presencia de estos dos padecimientos.

Palabras clave: Alergia, migraña, deficiencia de diamino oxidasa, deficiencia de histamina N metil-transferasa.

ABSTRACT

Allergy is an excessive response to antigen that in another way it would be well tolerated. It has been reported that allergic disease frequency is rising. Migraine is the most frequent cause of recurrent headache, above all in women in reproductive age. There are some evidences of association between allergic diseases and migraine. This study evaluate the prevalence of migraine in a group of allergic children. A total of 97 allergic children were recruited and the diagnosis of migraine was made if patients fulfilled the International Headache Society criteria. It was also searched for allergy and migraine headache in parents and grandparents. Allergic rhinitis was present in all the allergic children. Most of the children suffered two or more allergic diseases (rhinitis plus asthma, dermatitis or conjunctivitis). The

* Alumna del Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UAC.

** Centro de Atención de Metales Pesados, SSA.

*** Facultad de Medicina, UJED Gómez Palacio.

**** Facultad de Medicina, UAC Torreón.

***** Instituto Nacional de Pediatría.

20% of children had headaches meeting the International Headache Society criteria for migraines, 42% of their parents had migraine headaches and 69% of them had an allergic disease too. Even though the absence of a control group, this study suggest a genetic common component of allergic disease and migraine. It also is suggested that allergy and migraine can be comorbid conditions.

Key words: Allergy, migraine, diamine oxidase deficiency, histamine N methyl transferase deficiency.

INTRODUCCIÓN

La alergia (también conocida como hipersensibilidad inmediata) se define como una «sensibilidad» anormal a una sustancia que es generalmente inofensiva para los demás. Se desconoce en la actualidad el porqué del incremento tan importante en la incidencia de las enfermedades alérgicas. Hoy en día se estima que la prevalencia de estas enfermedades en algunos países, sobre todo en los desarrollados, es de hasta un 35% de la población, siendo la rinitis alérgica una de las principales.^{1,2} La alergia se caracteriza por tener diferentes órganos de choque condicionando diferentes enfermedades tales como: conjuntivitis alérgica (CA), rinitis alérgica (RA), alergia oral (AO), otitis media serosa, asma, dermatitis atópica (DA) y urticaria.³ Las enfermedades alérgicas se diagnostican con una historia clínica que muestra los síntomas y signos característicos, IgE total, pruebas cutáneas (IgE específica *in vivo* o IgE específica *in vitro*).

La hipersensibilidad inmediata o tipo I se caracteriza por incremento de la IgE específica a un alérgeno; esta IgE estimula a las células cebadas del tejido conectivo y las mucosas dando por resultado la liberación de mediadores de los gránulos como la histamina y otros mediadores químicos responsables de los síntomas alérgicos.⁴

La migraña es una cefalea intermitente con patrón paroxístico, acompañado de síntomas visuales y gastrointestinales, generalmente de presentación unilateral y de carácter pulsátil, y que también se acompaña de hiperestesia sensorial generalizada. Es un padecimiento crónico, progresivo e incapacitante, que afecta la calidad de vida, por lo que se considera entre los 20 procesos más incapacitantes, según la Organización Mundial de la Salud.^{5,6} En México, la prevalencia anual de migraña es de 12.1% en mujeres y 3.9% en hombres.⁷ La prevalencia en niños es del 9.1%.⁸ Se determina como un síndrome heterogéneo, tanto en sus factores provocadores como en sus manifestaciones clínicas, con un importante componente genético en el que influyen otros factores exógenos y endógenos con distintos cambios bioquímicos.⁹ El diagnóstico se realiza por medio de una historia clínica minuciosa, detallada y sistemática basada en criterios diagnósticos definidos por la Sociedad Internacional de Cefaleas según la forma de presentación clínica.¹⁰

La fisiopatología de la migraña está relacionada con la vasodilatación de las arterias cerebrales, la cual puede estar relacionada a su vez con la producción de histamina.¹¹ Se consideran casos de intolerancia a la histamina en pacientes que frecuentemente tienen cefalea,

rinitis, enrojecimiento, diarrea, taquicardia o arritmias, previo a la ingestión de ciertos alimentos. Estos casos suelen confundirse con alergia o intolerancia a alimentos; sin embargo, tienen pruebas cutáneas negativas e IgE normal.¹² Esta enfermedad está relacionada con la disminución o falta de función de enzimas que degradan la histamina. Existen dos diferentes enzimas en el organismo: la DAO (diaminoxidasa) y la HNMT (histamina-N metiltransferasa). Si tenemos un paciente con deficiencia de estas enzimas e ingiere alimentos que contengan o liberen histamina, tendremos los síntomas característicos de histaminosis.¹³

Se han demostrado algunos polimorfismos de estas dos enzimas, algunos de los cuales pueden disminuir su actividad enzimática conduciendo a un bajo metabolismo de la histamina.¹³

El objetivo del estudio fue buscar la prevalencia de migraña en un grupo de pacientes alérgicos, así como determinar además el antecedente familiar de migraña y alergia en el mismo grupo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se aplicó un cuestionario a 97 pacientes ya conocidos de la consulta de alergia en el Centro de Atención de Metales Pesados (CAMP) de la Secretaría de Salud en la Ciudad de Torreón, Coahuila (todos los pacientes tenían ya una IgE específica *in vitro* o *in vivo* positiva). El cuestionario investigaba sobre sus síntomas para determinar el tipo de alergia (rinitis, asma, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica). El diagnóstico para cada una de las enfermedades se realizó con base en los criterios internacionales propuestos; para rinitis con los criterios de ARIA, para asma se utilizaron los criterios de GINA, y para dermatitis atópica los criterios de Hanifin y Rajka. Se investigó, además, la presencia de migraña en estos niños alérgicos; también la presencia de alergia y/o de migraña en los padres de cada niño y en sus familiares. La migraña se diagnosticó de acuerdo a los criterios propuestos por la Sociedad Internacional de Cefaleas.

RESULTADOS

Noventa y siete niños alérgicos fueron incluidos en el estudio. La distribución por género, la edad promedio y el porcentaje de las manifestaciones alérgicas se muestran en el *cuadro I*.

Como puede observarse, el padecimiento más común fue la rinitis alérgica, el cual fue encontrado en el 100% de los pacientes. Esta enfermedad fue seguida en frecuencia por el asma (58%) y por la conjuntivitis (19%).

Los niños presentaron una mayor prevalencia de asma y de dermatitis atópica con relación a las niñas ($p < 0.05$, prueba χ^2).

La prevalencia de migraña fue muy similar entre niños y niñas (20.9 versus 20.6%), pero esta prevalencia fue significativamente mayor en las madres de estos niños ($p < 0.05$, prueba χ^2), con una ligera tendencia a ser más frecuente entre las madres alérgicas que entre las madres no alérgicas (38 versus 36%, $p = 0.8$, prueba χ^2) (*Cuadro II*). La prevalencia de antecedentes familiares de alergia fue muy alta entre los niños. El 51.5% de las madres fueron alérgicas, el 69.1% de uno o ambos padres fueron alérgicos y cuando se consideró la presencia de alergia en la madre, padre o abuelos, la prevalencia se elevó hasta el 78% (*Cuadro III*). Lo mismo ocurrió para el antecedente de migraña en los antecedentes de los niños alérgicos: se observó en el 37.1% de las madres, en el 42.3% de uno u otro padre, y en el 64.9% de los padres o abuelos (*Cuadro III*).

DISCUSIÓN

Existen diversos estudios que han sugerido la asociación entre enfermedad alérgica y migraña.

Por ejemplo, la presencia de migraña fue más frecuente entre gemelos asmáticos (13.6%) que entre gemelos no asmáticos (8.2%).¹⁴ Egger encontró que el 55% de los migrañosos tenían antecedentes de enfermedad alérgica, mientras que sus antecedentes familiares de alergia eran positivos en el 72% de los casos.¹⁵ Mortimer realizó un estudio de prevalencia de cefalea y migraña a 1,077 niños detectando una mayor prevalencia de ambos entre niños atópicos.¹⁶ Por otro lado, la prevalencia de tres enfermedades atópicas (asma, rinoconjuntivitis y dermatitis) fue mayor entre niños con migraña.¹⁷ Ku M y colaboradores correlacio-

naron la presencia de cefalea en pacientes con rinitis alérgica y encontraron 34% de pacientes con cefalea migrañosa en un grupo de 79 pacientes con rinitis alérgica.¹⁸

En este estudio se buscó migraña entre niños atópicos, además de antecedentes familiares de estos dos padecimientos. Nuestros resultados sugieren también una asociación entre alergia y migraña. La prevalencia de las diferentes enfermedades alérgicas fue la esperada, con una mayor proporción para rinitis alérgica y asma, y con una menor prevalencia de dermatitis atópica. Con relación a la asociación entre enfermedad alérgica y migraña se encontraron algunos hechos interesantes. En primer lugar, la prevalencia de migraña fue muy alta entre niños atópicos que acuden a la consulta de alergia (superior al 20%). Aunque no se trabajó con un grupo control, la prevalencia de migraña en niños de la población general es mucho menor que esta cifra (9.1% en niños mexicanos).⁸

La prevalencia de migraña entre las madres de estos niños fue del 37%, una cifra también mayor que lo reportado para adultos del sexo femenino (12.1% en mujeres y 3.9% en hombres) de la población general.⁷ Si se considera la presencia de migraña no sólo en las madres, sino también en los padres, la prevalencia del antecedente familiar sube al 42.3% y tomando en cuenta a los abuelos, al 64.9%, lo cual es sugestivo de que existe una predisposición genética para la migraña, asociada a la predisposición para la alergia.

Interesantemente no hubo una diferencia significativa en la prevalencia de migraña cuando se considera el sexo de los niños, lo cual no sucede en la población adulta en donde la prevalencia es mayor para el sexo femenino. Lo anterior puede estar ocasionado por los cambios hormonales en el desarrollo de niña a adolescente. De hecho, es muy conocida la asociación entre los ataques de migraña y el periodo menstrual de las mujeres migrañosas en donde se ha observado un incremento de las crisis migrañosa durante el periodo menstrual hasta un 60-70%.¹⁹

Además de la relación de migraña y menstruación, se han descrito cólicos menstruales con un agente común:

www.medigraphic.org.mx

Cuadro I. Características de los niños alérgicos estudiados.*

	Número (%)	Edad Media $\pm$ DE	Asma Núm. (%)	Rinitis Núm. (%)	Dermatitis Núm. (%)	Conjuntivitis Núm. (%)
Niñas	43 (44.3)	8.6 $\pm$ 3.2	20 (46.5)	43 (100)	2 (4.7)	8 (18.6)
Niños	54 (55.7)	7.7 $\pm$ 3.3	36 (66.7) [§]	54 (100)	8 (14.8) [§]	10 (18.5)
Totales	97 (100)	8.1 $\pm$ 3.3	56 (57.7)	97 (100)	10 (10.3)	18 (18.6)

* La mayoría presentaron dos o más enfermedades alérgicas, estando la rinitis presente en la totalidad de los niños. Sólo se encontraron diferencias significativas entre niños y niñas en la prevalencia de asma y dermatitis atópica, con una mayor tendencia de los niños a presentar estos padecimientos. [§] $p < 0.05$, prueba de χ^2 .

Cuadro II. Prevalencia de migraña en los niños alérgicos y en sus madres.*

	Niños	Niñas	Madres no alérgicas	Madres alérgicas
Casos totales	54	43	47	50
Migraña	11 (20.9)	9 (20.6)	17 (36.2)	19 (38.0)

*La prevalencia de migraña entre los niños fue prácticamente la mitad de la observada entre sus madres. No hubo diferencia significativa entre la prevalencia de migraña entre los niños y niñas alérgicas, ni entre la prevalencia de migraña entre madres alérgicas y no alérgicas.

Cuadros III. Antecedentes familiares de alergia y migraña en los niños estudiados.*

Antecedentes familiares	Sólo en la madre núm. (%)	Alguno de los padres núm. (%)	Padres y/o abuelos núm. (%)
Alergia	50 (51.5)	67 (69.1)	76 (78.4)
Migraña	36 (37.1)	41 (42.3)	63 (64.9)

*Tanto la prevalencia de alergia como la de asma se observaron muy altas entre los antecedentes de los niños sugiriendo un componente genético y una relación entre estas dos entidades.

la liberación de histamina, una sustancia que también es liberada por los mastocitos en los casos de enfermedad alérgica. Esta causa común entre atopia y migraña se advierte también en los resultados de este estudio cuando se encuentra una alta prevalencia de antecedentes familiares de migraña y alergia entre los niños atópicos. Se ha sugerido que algunos polimorfismos de dos enzimas que metabolizan la histamina (la diamino-oxidasa o DAO, y la histamina N-metiltransferasa o HNMT) se han asociado fuertemente con histaminosis y enfermedad alérgica.²⁰ Si la histamina liberada en una típica reacción alérgica-anticuerpo no puede ser degradada por una baja actividad de sus enzimas metabolizantes (ya sea la DAO o la HNMT), entonces se tendrá una alta concentración de histamina plasmática que podrá originar un proceso de atopia y/o una migraña, y en algunos casos la coexistencia de estos dos padecimientos.

Si un niño presenta un polimorfismo de la DAO o de la HNMT que baje la actividad de estas enzimas, será candidato a desarrollar alergia y migraña. Si es niña, cuando crezca añadirá procesos fisiológicos liberadores de histamina, como los generados para provocar la contracción uterina durante el periodo menstrual. Esto se verá reflejado en una mayor prevalencia de migraña en el sexo femenino en la edad adulta, mientras que no existen diferencias en la prevalencia de migraña entre niños y niñas, tal y como se observó en los resultados de este estudio.

Entonces la presentación de la enfermedad alérgica y migraña en un mismo paciente puede deberse a un déficit en la degradación de histamina, lo cual podría estar determinado por una baja actividad de sus enzimas metabolizantes: la DAO y/o la HNMT, tal y como lo han sugerido algunos estudios.^{20,21}

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró un incremento en la prevalencia de la enfermedad alérgica entre los familiares ascendentes (padres o abuelos) de niños alérgicos, lo cual puede estar relacionado con un factor genético.

Los niños alérgicos, así como sus familiares, mostraron una elevada prevalencia de migraña comparada con la población general, sugiriendo también un componente genético.

Nosotros proponemos que esta relación incrementada puede ser el resultado de mutaciones o polimorfismos en los genes que codifican para las enzimas que metabolizan la histamina: la DAO y la HNMT, tal y como ya lo han sugerido algunos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beasley R. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998; 351: 1225-1232.
2. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 82: 233-248.
3. Del Rio NF, Mitsutoshi Ito-Tsuchiya B, Zepeda-Ortega N. Enfermedad alérgica. *Revista Alergia México*. 2009; 56(6): 204-216.
4. Cuevas-Castillejos H, Elihu Cuevas-Castillejos J. El mecanismo de las alergias. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2012; 79(4): 192-200.
5. Gracia-Naya M, Alarcia-Alejos R, Modrego-Pardo PJ. Importancia de la migraña crónica en la consulta general de neurología. *Rev Neurol*. 2008; 46(10): 577-581.
6. Hernández-Latorre MA, Macaya-Ruiz A, Roig-Quilis M. Características clínicas de la migraña en la edad pediátrica. *Rev Neurol*. 2001; 33(8): 708-715.
7. Volcy-Gómez M. Impacto social, económico y en el sistema de salud de la migraña y otras cefaleas primarias. *Rev Neurol*. 2006; 43(4): 228-235.
8. Bastida ME, Contreras BJI. Migraña infantil: prevalencia y características clínicas. *Archivos de Investigación Materno Infantil*. 2010; 2(3): 141-144.
9. Comité de Clasificación de las Cefaleas de la International Headache Society. *Cephalgia*. 1988; 8(Supl. 7): 9-96.
10. Edelstein BR. Chronic migraine and medication overuse headache: clarifying the current International Headache Society classification criteria. *Cephalgia*. 2008; 29: 445-452.
11. Jarisch R. Wine and Headache. *Int Arch Allergy Immune*. 1996; 110: 7-12.
12. Bieber T, Novak N. Histamine intolerant in clinical practice. *Dtsch Arztebl*. 2006; 103(51-52).
13. Szczepankiewicz A, Anna Bręborowicz P, Sobkowiak N, Popiel A. Polymorphisms of two histamine-metabolizing enzymes genes and childhood allergic asthma: a case

- control study. Clinical and Molecular. *Allergy*. 2010; 14 doi:10.1186/1476-7961-8-14.
14. Edfors-Lubs ML. Allergy in 7,000 twins pairs. *Acta Allergol*. 1971; 26: 249-285.
15. Egger J, Carter CM, Wilson J, Turner MW, Soothill JF. Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. *Lancet*. 1983; 2: 865-869.
16. Mortimer MJ, Kay J, Grawkrodger DJ, Jaron A, Barker DC. The prevalence of headache and migraine in atopic children: an epidemiological study in the general practice. *Headache*. 1993; 33: 427-431.
17. Muñoz JN, Fernández-Mayorales RF, Martínez-Cervel C, Campos CJ. *Rev Neurol*. 2011; 53(12): 713-720.
18. Ku M, Silverman B, Prifti N, Ying W, Persaud Y, Schneider A. Prevalence of migraine headaches in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97(2): 226-230.
19. Raña MN. Migraña en la mujer. *Rev Neuro*. 2008; 46(6): 373-378.
20. Maintz L, Rodriguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, Weindenger S, Novak N. Association of nucleotide polymorphism in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy*. 201; 66: 893-902.
21. Wilson CWM, Kirker JG, Warnes H, O'Malley M. The clinical features of migraine as a manifestation of allergic disease. *Postgraduate Med J*. 1980; 56: 617-621.

Dirección para correspondencia:
Dra. María del Rocío Meza Velázquez
Escobedo Núm. 649 Oriente,
Col. Centro, 27000, Torreón, Coahuila, México.
Cel. 01 871 717 7490
E-mail: romeza9522@yahoo.com.mx