

# Nueva alternativa terapéutica en profilaxis de migraña con histamina como agonista de receptores H3

Rebeca O. Millán-Guerrero<sup>a\*</sup> y Rebeca Isaías-Millán<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Colima, Col.

<sup>b</sup>Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jal.

— Recibido en su versión modificada: 26 de febrero de 2008

— Aceptado: 4 de abril de 2008

## RESUMEN

**Antecedentes:** La histamina subcutánea a bajas concentraciones puede ser una alternativa terapéutica en la profilaxis de la migraña al interactuar con receptores H3 y limitar la excesiva respuesta inflamatoria.

**Objetivo:** Presentar los resultados de la administración de histamina a bajas dosis en la profilaxis de la migraña, colectados durante 15 años.

**Métodos:** Se aplicaron diferentes diseños de administración de histamina subcutánea (10 µg/ml en solución de Evans) dos veces a la semana, con una administración inicial de 1 µg (0.1 ml) e incremento gradual hasta 10 µg (1.0 ml) durante 12 semanas. Se realizaron estudios comparativos con placebo, valproato sódico y topiramato. Se utilizó la prueba de Anova de rangos de Friedman para evaluar las diferencias entre los resultados.

**Resultados:** Los datos registrados durante las 12 semanas de tratamiento revelaron que en el grupo con histamina las variables estudiadas tuvieron una disminución significativa comparada con el control ( $p<0.001$ ), con una reducción de la frecuencia de cefalea (50%), intensidad del dolor (51%), duración de ataques de migraña (45%), así como en el consumo de analgésicos (52%).

**Conclusiones:** El estudio aporta evidencia sobre la seguridad y eficacia de la histamina aplicada por vía subcutánea a dosis de 1 a 10 µg dos veces a la semana. Representa una nueva alternativa terapéutica y proporciona las bases clínicas y farmacológicas para el uso de agonista H3 histaminérgicos en la profilaxis de la migraña.

## Palabras clave:

Profilaxis, migraña, histamina subcutánea, agonista H3 histaminérgicos

## SUMMARY

**Background:** Subcutaneous histamine at low concentrations interacts with H3-receptors and may constitute a new therapeutic drug in migraine prophylaxis. It acts by limiting the excessive inflammatory response involved in migraine pathophysiology.

**Objective:** Describe the results of a 15-year trial administering histamine at low concentrations.

**Methods:** Different study designs were used with subcutaneous histamine (10 µg/ml in Evans's solution) twice weekly, with an initial administration of 1 µg (0.1 ml) and gradually increasing the dose to 10 µg (1.0 ml) over a 12-week period together with placebo, sodium valproate and topiramate. A Friedman-type rank ANOVA test was used to assess the difference between basal values and different design outcomes.

**Results:** Data recorded during the 12-week period showed a significant reduction in variables from both treatment groups (histamine) compared with baseline stage results ( $p<0.001$ ). The histamine group reported a reduction of headache frequency (50%), decrease in pain intensity (51%), length of migraine attacks (45%) and painkiller use (52%).

**Conclusions:** The present study provides evidence on the safety and efficiency of subcutaneous histamine administered at a dose of 1-10 µg twice weekly. This treatment constitutes a new therapeutic alternative, and provides a clinical and pharmacological basis for the use of H3 histaminergic agonists in migraine prophylaxis.

## Key words:

Migraine, prophylaxis, subcutaneous histamine, H3 histaminergic agonist

## Introducción

La migraña no ha recibido una adecuada atención y su impacto en la sociedad ha sido sobreestimada; aproximadamente 6% de hombres y 18% de mujeres en Estados Unidos tienen migraña. En nuestro país, es una de las causas más frecuentes de consulta<sup>1</sup> y se encuentra como

primera causa de consulta en el Servicio de Neurología del Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, en Colima, Colima.<sup>2</sup> La migraña es una cefalea pulsátil en hemicráneo, con duración de hasta 72 horas y presentación periódica.<sup>3</sup> El tratamiento profiláctico se recomienda cuando la frecuencia de la cefalea es más de dos veces por semana y se ha excedido en el consumo de

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Rebeca O. Millán-Guerrero. J. Jesús Ponce 538, Col. Lomas de Circunvalación, 28010 Colima, Col. Tel. y fax: (312) 314 1757. Correo electrónico: millanrebeca@hotmail.com

analgésicos.<sup>4-6</sup> Hay varios fármacos para la profilaxis de migraña con eficacia que varía de 25 a 70%, con evidencia clase 1 a 3;<sup>7</sup> sin embargo, existe un grupo de enfermos con migraña refractaria a tratamiento debido a que pocos de los medicamentos recomendados actúan en la fisiopatogenia de la migraña, conocida hasta ahora.<sup>8-15</sup> Con frecuencia la eficacia de los medicamentos surge en la práctica clínica,<sup>16</sup> tal es el caso de la histamina subcutánea, la cual puede representar una alternativa terapéutica en profilaxis de migraña en pacientes con respuesta refractaria al tratamiento. En 1991, en el hospital referido, a tres pacientes con urticaria y comorbilidad con migraña se les prescribió histamina subcutánea para tratar la urticaria; los tres mejoraron de la migraña. En 50 pacientes con migraña refractaria decidimos realizar un estudio piloto para estimar las dosis y después un ensayo clínico doble ciego con histamina subcutánea controlada con placebo.<sup>17</sup> El objetivo de este informe es presentar los resultados que en 15 años de trabajo hemos obtenido con diferentes diseños, en profilaxis de migraña con histamina a bajas dosis, agonista H3.

## Material y métodos

1. *Ensayo clínico controlado comparado con placebo (1992-1994), cegado y aleatorizado.* Fueron seleccionados 60 pacientes con migraña conforme los criterios establecidos por la *International Headache Society*,<sup>18</sup> hombres y mujeres de 18 a 65 años de edad, con un año mínimo de migraña, con frecuencia de una a seis crisis de cefalea al mes. Las variables analizadas fueron frecuencia, intensidad, duración de la cefalea y consumo de analgésicos.<sup>19,20</sup> El tratamiento consistió en la aplicación de histamina subcutánea (10 µg/ml de solución de Evans) contra placebo (solución de Evans) dos veces a la semana, con administración inicial de 1 µg (0.1 ml) e incremento gradual hasta 10 µg (1.0 ml) durante 12 semanas. Se utilizó prueba de Anova de rangos de Friedman.<sup>21</sup>
2. *Estudio de efectos iniciales y seguimiento a largo plazo en los pacientes con migraña tratados con histamina (1994-2002).* Participaron en el estudio 180 pacientes con migraña que respondieron al tratamiento durante 12 meses con histamina subcutánea;<sup>17</sup> al final del tratamiento los pacientes permanecieron bajo observación durante ocho años. La muestra incluyó 110 mujeres y 70 hombres, de 35 años de edad ( $\pm 5$ ). Fue usada prueba de Anova de rangos de Friedman para evaluar la diferencia entre valores basales y finales.
3. *Estudio para comparar la eficacia de histamina contra valproato sódico en profilaxis de migraña (2004-2005).* Fueron analizados 92 pacientes con migraña durante 12 semanas en un ensayo clínico doble ciego, para evaluar la eficacia de la histamina subcutánea (1 a 10 µg gradual dos veces a la semana en 46 individuos), comparada con la administración oral de valproato sódico (500 mg diarios en 46 sujetos). Los pacientes seleccionados tuvieron un periodo de lavado de un mes previo al estudio

para cualquier agente profiláctico. Las variables investigadas fueron intensidad, frecuencia y duración de cefalea, así como consumo de analgésicos en un mes y el cuestionario MIDAS.<sup>22</sup> Se realizó U de Mann-Whitney y prueba de Anova.

4. *Ensayo clínico controlado en 90 sujetos con migraña tratados con histamina y topiramato (2005-2006).* Mismo diseño que el estudio 3.

Estos cuatro diferentes estudios fueron aprobados por el Comité de Ética y el Comité Científico del hospital.

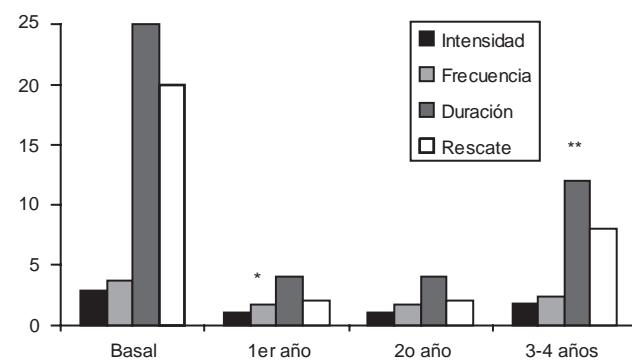
## Resultados

La comparación entre el grupo tratado con placebo (n=30) e histamina (n=30) a las semanas 4, 8 y 12 de tratamiento mostró que la histamina comparativamente con placebo, ejerció una reducción significativa ( $p<0.0001$ ) sobre la frecuencia, intensidad y duración de los ataques de migraña, así como en el consumo de analgésicos.

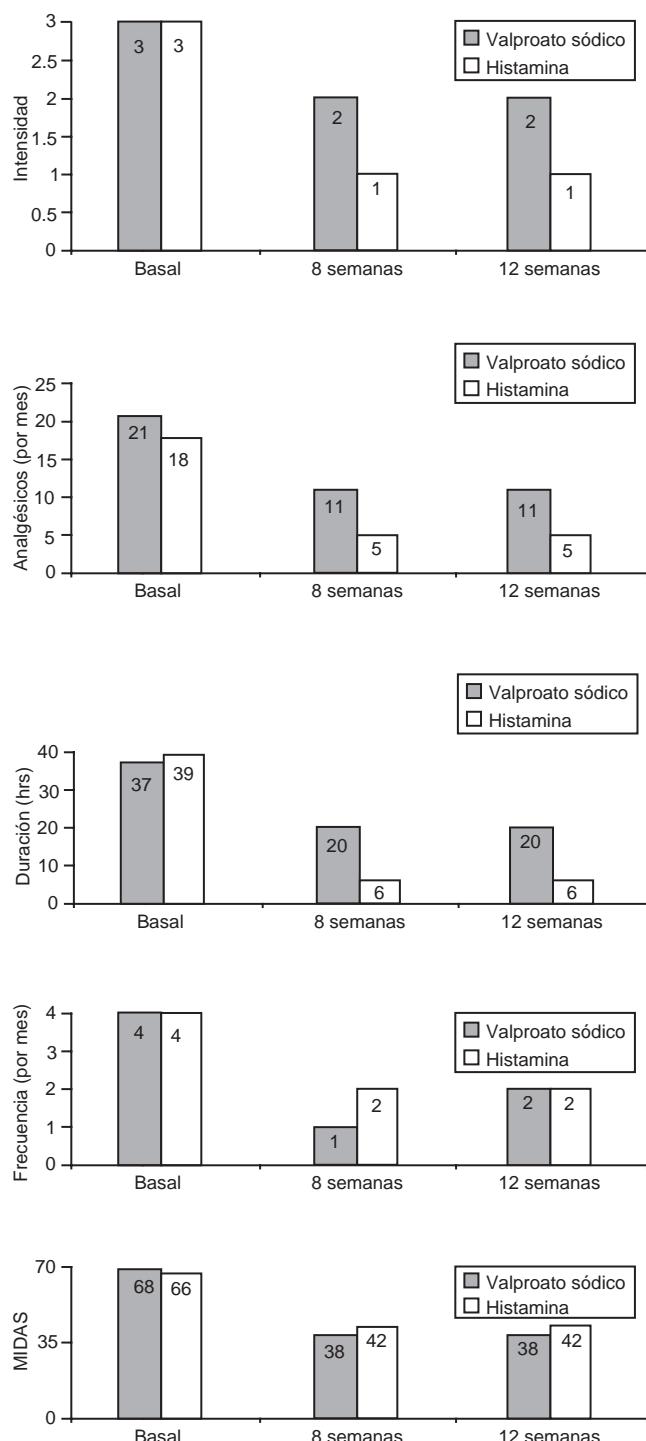
Durante los ocho años de seguimiento de los enfermos que respondieron a la histamina, no hubo cefalea durante el primer y segundo año sin tratamiento. En el tercer y cuarto año la migraña apareció con valores iguales a los basales (Figura 1).

A las 12 semanas de tratamiento, el grupo con histamina comparado con el de valproato sódico tuvo reducción ( $p<0.001$ ) en intensidad y duración de las crisis de migraña, así como en el consumo de analgésicos. No hubo diferencias en la frecuencia y escala MIDAS (Figura 2).

En los grupos con histamina y topiramato, a las 12 semanas de tratamiento las variables tuvieron una reducción respecto a los valores basales ( $p<0.001$ ) en la frecuencia de cefalea (50%), MIDAS (75%), intensidad del dolor (51%), duración de las crisis de migraña (45%) y consumo de analgésicos (52%). Debido a efectos adversos (sомнolencia, parestesias, decaimiento), el topiramato se redujo a 500 mg/día (el cuadro I muestra las características de los pacientes estudiados).



**Figura 1.** Comportamiento de la migraña en 180 pacientes con histamina. Se observa el estado basal, el cambio en el primer y segundo años después del tratamiento y su activación a partir del cuarto año. \* $p<0.001$ , \*\* $p>0.05$ .



**Figura 2.** Efectos inducidos en 92 pacientes con migraña recurrente, por la administración de histamina subcutánea (dos veces a la semana, durante 12 semanas) (n=46) y valproato sódico (n=46) en intensidad, consumo de analgésicos (500 mg de acetaminofeno) como medicación de rescate; duración, frecuencia de ataques de migraña y MIDAS. Los datos corresponden a valores de medias (ESM) obtenidos antes del inicio del tratamiento (basal), y a las ocho y 12 semanas de tratamiento.

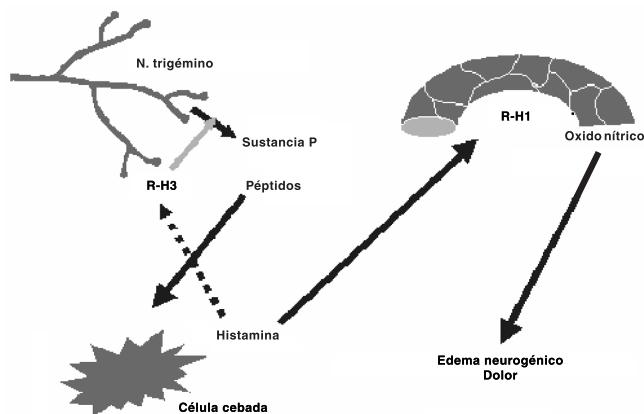
## Discusión

Krabbe y Olesen<sup>23</sup> en 1980 y Lassen en 1995<sup>24</sup> mostraron que en pacientes con migraña, la infusión intravenosa de dosis relativamente altas de histamina (0.5 µg/kg/1 por minuto durante 20 minutos) causaba dolor de cabeza, seguido por un ataque de migraña tardío que se abolía con mepiramina, H1 antagonista; desde entonces, la histamina se descartó en la terapéutica de la migraña. Sin embargo, los resultados de nuestras investigaciones desde 1991, demuestran que la histamina subcutánea a bajas concentraciones (1 a 10 µg) aplicada en forma repetida dos veces por semana durante un año, representa una alternativa para la profilaxis de migraña, sin efectos secundarios. Su acción se explica porque la histamina a dosis bajas activa receptores H3 e impide la secuencia de eventos que desencadenan la migraña.<sup>8-15</sup> El concepto de cefalea vascular de Wolf se basó en la teoría de que cambios en el diámetro de los vasos causaban dolor.<sup>25</sup> En 1983, Moskowitz<sup>26</sup> demostró que al estimular *in vitro* las terminales nerviosas del nervio trigémino, se liberaban péptidos vasodilatadores localizados en los cuerpos celulares de las neuronas trigeminales, tales como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la neuroquinina A,<sup>27</sup> y otros neurotransmisores que también se liberan de terminales nerviosas sensitivas C, como la histamina. La histamina se sintetiza o almacena en las células cebadas, en las células de la epidermis humana, el sistema nervioso y células en tejidos en regeneración; es un neurotransmisor mayor liberado por un grupo de neuronas cerebrales localizadas en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, y extiende su acción a células blancas a través de los receptores H1-H2-H3.<sup>28-32</sup> En 1983, Arrang<sup>14-15</sup> describió los receptores H3 que se encuentran en la pared de las células

**Cuadro I. Características clínicas y generales de pacientes en tratamientos con histamina y topiramato**

Características	Histamina (n=45)	Topiramato (n=45)
Edad (media en años)	32.81 (9.93)	32.16 (10.9)
Masculino	5	1
Femenino	40	44
Años de migraña (media)	14.82 (9.01)	14.92 (10.02)
Tipo de migraña		
Con aura	3	5
Sin aura	42	40
Edad de inicio (años)	16.23 (9.21)	17.05 (8.82)
MIDAS basal (media)	69.04 (6.21)	67.12 (6.16)
Frecuencia de cefaleas		
por 30 días en etapa basal	4.20 (1.6)	4.04 (1.2)
Intensidad de cefalea		
en etapa basal*	2.92 (.5)	2.90 (.6)
Duración de cefalea		
(horas) (media)	47.12 (21.3)	44.40 (21.4)
Tabletas/mes de rescate (media)	7.8 (9.44)	16.3 (8.47)

\*Intensidad de cefalea. Escala 1 a 3: 1 mínimo, 2 moderada, 3 severa. media (ESM); MIDAS=migraine disability assessment.



**Figura 3.** Fisiopatogenia de la migraña. Al estimular las terminales nerviosas del nervio trigémino, se liberan sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y otros neuropéptidos; los cuales degranulan a las células cebadas, liberando grandes cantidades de histamina, que activan receptores H1 del endotelio vascular y producen vasodilatación inducida por óxido nítrico, elemento endotelial vasoactivo que desencadena salida de material extracelular, ocasionando edema neurogénico causante del dolor en la migraña. Al descender las concentraciones intersticiales de histamina se activan los receptores H3 en las terminales de fibras "C" y se inhibe por retroalimentación negativa la liberación de neuropéptidos terminando de esta manera la crisis de migraña.

cebadas, en las terminaciones nerviosas, en corazón y probablemente en piel.<sup>33,34</sup> Dimitriadou y colaboradores en 1994<sup>13</sup> informaron un sistema de retroalimentación negativa local entre terminales nerviosas de fibras C y células cebadas, mediado por receptores H3. Durante la fase aguda de la migraña, los mecanismos vascular, bioquímico y neural se desarrollan en cascada,<sup>35-37</sup> activan receptores H1 localizados en la pared de los vasos y producen vasodilatación inducida por óxido nítrico, elemento endotelial vasoactivo que desencadena salida de material extracelular, ocasionando edema neurogénico y vasogénico, causantes del dolor en la migraña. Al descender los niveles intersticiales de la histamina se activan los receptores H3 en las terminales de fibras C y se inhibe por retroalimentación negativa la liberación de neuropéptidos, entre ellos la histamina en sí,<sup>33</sup> y de esta manera se termina la crisis de migraña (Figura 3).

Una implicación directa de los datos anteriores es que la histamina puede ser eficaz en la profilaxis de la migraña como tratamiento específico dirigido a limitar la respuesta inflamatoria excesiva involucrada en la fisiopatología de la migraña, sin efectos secundarios por las bajas diluciones usadas.

El presente estudio es una observación de varios años y desde 1991 en nuestra práctica usamos histamina a dosis bajas (1 a 10 µg) como una alternativa terapéutica subcutánea con eficacia mayor o igual a la de los fármacos empleados hasta hoy y aceptados por la *Food and Drug Administration* de los E.U.A. Hemos tenido la oportunidad de tratar enfermos con migraña recurrente, con hipotensión o altera-

ciones del ritmo cardíaco, en quienes los betabloqueadores o los bloqueadores de canales de calcio están contraindicados; también a mujeres en etapa fértil, en quienes deberían estar contraindicados los anticonvulsivantes como el valproato sódico, altamente teratogénico, o el topiramato, con marcados efectos secundarios para el paciente con migraña. También usamos histamina subcutánea en los pacientes con alto consumo de drogas y con gastritis secundaria que ya no toleran la vía oral,<sup>38</sup> logrando de esta manera aportar una nueva alternativa terapéutica en profilaxis de migraña y mejorar la calidad de vida de los pacientes con migraña resistente (30-40%) a los fármacos actualmente utilizados. Hasta el momento, seguimos realizando diversas investigaciones con histamina y agonistas H3 en profilaxis de migraña.<sup>39</sup> La principal limitación en el desarrollo de los diferentes diseños terapéuticos ha sido el reducido tamaño de la muestra, que se podría resolver con el desarrollo de un estudio multicéntrico nacional, lo que hasta ahora no ha sido posible debido a las limitaciones de distancia y tecnología.

Se vislumbra un potencial terapéutico con el desarrollo de nuevos agentes agonistas o antagonistas de neurotransmisores en el tratamiento de la migraña.<sup>40</sup> Se están probando bloqueadores del CGRP y bloqueadores de sustancia P como terapéutica más específica en la fase aguda de la migraña,<sup>41</sup> dirigida a limitar la respuesta inflamatoria neurogénica o vasogénica.

## Referencias

1. Patel NV, Bigal ME, Kolodner KB, Leotta C, Lafata JE, Lipton RB. Prevalence and impact of migraine and probable migraine in a health plan. *Neurology* 2004;63:1432-1438.
2. Instituto Mexicano del Seguro Social. Sistema de Información Médico-Operativo. Boletín del Instituto Mexicano del Seguro Social 2000.
3. Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. Sensitivity and specificity of the new international diagnostic criteria for migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:212-217.
4. Buchanan TM, Ramadan M. Prophylactic pharmacotherapy for migraine headaches. *Semin Neurol* 2006;26:188-198.
5. Goadsby PJ. Recent advances in the diagnosis and management of migraine. *BMJ* 2006;332:25-29.
6. Smith TR, Stoneman J. Medication overuse headache from antimigraine therapy: clinical features, pathogenesis and management. *Drugs* 2004;64:2503-2514.
7. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:754-763.
8. Shields KG, Goadsby PJ. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain* 2005;128:86-97.
9. Sánchez-Del Río M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2006;19:294-298.
10. Buzzi MG, Moskowitz MA. The pathophysiology of migraine: year 2005. *J Headache Pain* 2005;6:105-111.
11. Thomsen LL, Olesen JB. Nitric oxide in primary headaches. *Curr Opin Neurol* 2001;14:315-321.
12. Williamson DJ, Hargreaves RJ. Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Expert Opin Invest Drugs* 2001;10:673-678.
13. Dimitriadou V, Rouleau A, Dam Trung Tuong M, Newlands GJ, Miller HR, Luffau G, et al. Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibers evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen. *Clin Sci* 1994;87:151-163.
14. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JCH. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature* 1983;302:832-837.
15. West RE, Zwieg A, Shih N-Y, Siegel MI, Egan RW. Identification of two H3-histamine receptor subtypes. *Mol Pharmacol* 1991;38:610-613.
16. Ljung O. Metoprolol in migraine. *Cephalgia* 1981;1:142.

17. Millán-Guerrero RO, Isaías-Cárdenas MA, Antonio-Ocampo A, Pacheco MF. Histamine as a therapeutic alternative in migraine prophylaxis: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Headache* 1999;39:576-580.
18. International classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004;24:1-160.
19. International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. *Cephalalgia* 1991;11:1-12.
20. Lipchik GL, Nicholson RA, Penzien DB. Allocation of patients to conditions in headache clinical trials: randomization, stratification and treatment matching. *Headache* 2005;45:419-428.
21. Hulley SB, Gove S, Cummings SR. Elección de los individuos que participarán en el estudio: especificación y muestreo. En: Hulley SB, Cummings SR, eds. *Diseño de la investigación clínica*. España: Harcourt Brace; 1997:21-55.
22. Lipton RB, Stewart WF, Sawyer J, Edmeads JG. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache* 2001;41:854-861.
23. Krabbe A, Olesen J. Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine: Clinical results and receptor mechanisms. *Pain* 1980;8:253-259.
24. Lassen LH, Thomsen LL, Olesen J. Histamine induce migraine via the H1 receptor support for the no hypothesis of migraine. *Neuroreport* 1995;6:1475-1479.
25. Wolff HG. Wolff's headache and other head pain. 5<sup>th</sup> edition. New York: Oxford University Press; 1963.
26. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16:157-168.
27. Hanko J, Hardebo JE, Kahrstrom J, Owman C, Sundler F. Calcitonin gene-related peptide is present in mammalian cerebrovascular nerve fibers and dilates pial and peripheral arteries. *Neurosci Lett* 1985;57:91-95.
28. Göthert M, Garbarg M, Hey JA, Schlicker E, Schwartz JC, Levi R. New aspects of the role of histamine in cardiovascular function: identification, characterization, and potential pathophysiological importance of H3 receptors. *Can J Physiol Pharmacol* 1995;73:558-564.
29. Iimura M, Smith NCE, Garbarg M, Levi R. Histamine H sub 3-receptor mediated inhibition of calcitonin gene related peptide release from cardiac C fibers. *Circ Res* 1996;78:863-869.
30. van der Pouw Kraan TC, Snijders A, Boeije LC, de Groot ER, Alewijse AE, Leurs R, et al. Histamine inhibits the production of interleukin-12 through interaction with H2 receptors. *J Clin Invest* 1998;102:1866-1873.
31. Babe KS, Serafin WE. Histamina, bradicinina y sus antagonistas. En: Goodman & Gilman's, eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw-Hill-Interamericana; 1996. pp. 621-641.
32. Tokita S, Takahashi K, Kotani H. Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: physiology and pharmacology of histamine H3 receptor: roles in feeding regulation and therapeutic potential for metabolic disorders. *J Pharmacol Sci* 2006;101:12-18.
33. Arrang JM, Garbarg M, Lancelot JC, Lecomte JM, Pollard H, Robba M, et al. Highly potent and selective ligands for histamine H3 receptors. *Nature* 1987;327:117-123.
34. Ishikawa S, Sperelakis N. A novel class (H3) of histamine receptors on perivascular nerve terminals. *Nature* 1987;327:158-160.
35. Schlicker E, Malinowska B, Kathmann M, Göthert M. Modulation of neurotransmitter release via histamine H3 heteroreceptors. *Fundam Clin Pharmacol* 1994;8:128-137.
36. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiological implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1999;19:115-127.
37. Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia* 2007;27:1442-1453.
38. Millán-Guerrero RO, Trujillo-Hernández B, Tene CE. Histamina subcutánea en profilaxis de migraña. Efectos iniciales y seguimiento a largo plazo. *Neurología* 2006;21:55-59.
39. Millán-Guerrero RO, Pineda-Lucatero AG, Trujillo-Hernández B, Tene CE, Pacheco MF. N-alpha methylhistamine in migraine prophylaxis: phase I and II studies. *Headache* 2003;43:389-394.
40. Peroutka SJ. Neurogenic inflammation and migraine: implications for therapeutics. *Mol Interv* 2005;5:304-311.
41. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104-1110.