

Eficacia de la histamina subcutánea en el tratamiento de pacientes con urticaria crónica idiopática

Luis Enrique Hernández Cuéllar,* Roxana Magaña Morales**

RESUMEN

Objetivo: determinar si la administración subcutánea de fosfato de histamina alivia las lesiones de los pacientes con urticaria crónica idiopática.

Pacientes y método: se seleccionaron 43 pacientes con criterios diagnósticos clínicos de urticaria crónica idiopática mediante la aplicación de un cuestionario dirigido. Un criterio de inclusión es que estuvieran recibiendo tratamiento farmacológico (loratadina, prednisona, montelukast o combinado) por lo menos dos meses antes del estudio, sin que modificara de ninguna manera los signos o síntomas de los pacientes. Las variables analizadas fueron: intensidad, duración y consumo de fármacos. El tratamiento consistió en la administración inicial de 0.1 mL (1 mcg) de histamina subcutánea, incrementando hasta 0.5 mL (5 mcg), dos veces por semana durante un periodo máximo de seis meses. Se utilizó la prueba de ANOVA con rangos de Friedman para evaluar las diferencias entre los valores basales y los encontrados.

Resultados: el análisis estadístico mostró diferencia significativa entre los valores basales y los encontrados a los dos y seis meses de iniciado el tratamiento ($p < 0.05$). El 65% de los pacientes reportó remisión completa de las lesiones.

Conclusiones: el presente estudio aporta evidencia de la seguridad y eficacia de la histamina cuando se aplica por vía subcutánea. Representa una alternativa en el tratamiento de los pacientes con resistencia a fármacos convencionales contra la urticaria crónica idiopática.

Palabras clave: urticaria crónica, histamina subcutánea.

ABSTRACT

Objective: To determine whether subcutaneous administration of histamine phosphate relieves the lesions of patients with chronic idiopathic urticaria.

Methods: We identified 43 patients with clinical diagnostic criteria for chronic idiopathic urticaria by applying the questionnaire. Patients were receiving drug therapy (loratadine, prednisone, montelukast, or combined), at least two months before the study without any change of the signs and/or symptoms of the patients. The variables analyzed were: intensity, duration, and consumption of drugs. Treatment consisted of subcutaneous administration of histamine starting with 0.1 mL (1 mcg) increasing to 0.5 mL (5 mcg), two times per week for a maximum period of six months. An ANOVA test was applied using Friedman ranges for evaluating the differences between baseline data and findings.

Results: Statistical analysis showed significant difference between baseline values and those found at two and six months after treatment ($p < 0.05$); 65% of patients reported complete remission of lesions.

Conclusions: This study provides evidence of the safety and efficacy of histamine applied subcutaneously, which represents an alternative therapy in patients resistant to conventional drugs in the treatment of chronic idiopathic urticaria.

Key words: chronic urticaria, subcutaneous histamine.

* Departamento de Alergia e Inmunología Clínica. Clínica Hospital B San Cristóbal de las Casas, Chiapas, ISSSTE.
** Departamento de Dermatología. Consultorios de Medicina Especializada Alergoderma. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

Correspondencia: 4ª sur oriente núm. 1493, colonia Centro, CP 29000, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.
Correo electrónico: alergoderma@hotmail.com

Recibido: diciembre, 2010. Aceptado: enero, 2011.

Este artículo debe citarse como: Hernández-Cuéllar LE, Magaña-Morales R. Eficacia de la histamina subcutánea en el tratamiento de pacientes con urticaria crónica idiopática. Rev Esp Med Quir 2011;16(1):3-7.

La urticaria crónica idiopática es una dermatosis común observada en 0.1% de la población. Se caracteriza por prurito evanescente, pápulas eritematosas y placas de más de seis semanas de duración que aparecen sin una causa obvia. Por lo general, las lesiones se observan casi diariamente, algunas de ellas sólo duran horas, aunque en ocasiones pueden durar hasta 36 horas. En algunos casos, las lesiones pueden causar edema de la dermis profunda e incluso del tejido subcutáneo, provocando angioedema, sobre todo de las regiones periorbitaria, periorificial o en las superficies palmares o plantares. Aunque puede ocurrir que se deterioren las membranas mucosas y la lengua, nunca se extiende a la laringe y raramente es una amenaza grave para la respiración.¹

La liberación de mediadores de mastocitos cutáneos y de basófilos, que han migrado desde el torrente circulatorio, inicia la respuesta inflamatoria y, aunque la histamina no es el único mediador, sí es el principal implicado en la urticaria-angioedema.²

La histamina es una amina primaria derivada. Esta sustancia del imidazol se utiliza en forma de clorhidrato y de fosfato, preparada por síntesis, se distribuye ampliamente en los tejidos; se concentra en mayor cantidad en la piel, los pulmones, el hígado y la mucosa gastrointestinal. Se absorbe bien en las vías parenterales y de manera poco activa por vía oral. Las inyecciones repetidas de histamina pueden provocar tolerancia. Una vez administrada, la histamina experimenta la desaminación oxidativa por la histaminasa, se produce la metilación y oxidación, y se conjuga con ácido acético.

La histamina ejerce su acción al combinarse con receptores específicos localizados en las células. Hay cuatro tipos: H1, H2, H3, y H4. Los receptores H3 se distribuyen principalmente en el sistema nervioso central y periférico, así como en las células endoteliales. Generan efectos reguladores, por un lado, inhibe su propia síntesis y, por otra, inhibe la liberación de la misma en las terminaciones nerviosas, y, por consiguiente, inhibe la síntesis de histamina en el sistema nervioso central, en los pulmones y en la piel.³

El receptor H3 se ha propuesto como objetivo terapéutico en trastornos del sueño, dolor neuropático, obesidad, trastornos del movimiento, esquizofrenia, migraña y cardiopatías isquémicas.⁴⁻⁷

Se cree que la histamina sintética administrada en concentraciones elevadas activa receptores H1, produciendo vasodilatación; mientras que, en condiciones de homeostasia y en concentraciones bajas activa receptores H3 y bloquea la salida de los neuropéptidos, entre ellos a la histamina misma.⁸

Los antihistamínicos de primera y segunda generación son el esquema terapéutico más importante para el tratamiento de la urticaria aguda y crónica. Otros medicamentos, como los corticoesteroides, los antileucotrienos o los antihistamínicos anti-H2, son tratamientos adicionales a los anti-H1, pero no alternativos. En una segunda etapa escalonada de tratamiento se ha considerado la administración de inmunosupresores (ciclosporina, metotrexato, sulfasalazina), anticoagulantes (heparina, warfarina), gammaglobulina, anabolizantes andrógenos, dapsona, colchicina, ácido tranexámico o plasmaféresis.⁹

Con frecuencia, la eficacia de los medicamentos surge en la práctica clínica, tal es el caso de la histamina subcutánea, la cual puede representar una alternativa terapéutica segura y eficaz para aliviar o disminuir los signos y síntomas de la urticaria crónica idiopática en pacientes resistentes al tratamiento.^{5,11}

La histamina sintética por vía parenteral para aliviar los síntomas y signos de la urticaria crónica se ha administrado por mucho tiempo sin que hasta el momento se tengan registros de estudios aleatorios capaces de demostrar su efectividad.

PACIENTES Y MÉTODO

En un estudio de revisión de casos, retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo, se seleccionaron 43 pacientes originarios de San Cristóbal de las Casas, Chiapas, México, que acudieron al servicio de Alergia e Inmunología Clínica de la Clínica Hospital B del ISSSTE. Los pacientes fueron referidos por consulta externa de servicios de Medicina Familiar en el periodo comprendido de julio de 2007 a julio de 2009. Se seleccionaron los pacientes que cumplieran con los criterios diagnósticos clínicos de urticaria crónica idiopática mediante la aplicación de un cuestionario dirigido (según el Segundo Encuentro Internacional de Consenso en Urticaria, 2004).

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de urticaria crónica idiopática con resistencia al tratamiento farmacológico establecido por el médico familiar por lo menos dos meses antes de su referencia al servicio de Alergia e Inmunología Clínica.
2. Edad de 12 a 85 años. Sin distinción de sexo.
3. Pacientes con diagnóstico de urticaria crónica idiopática a quienes se les había administrado fosfato de histamina por vía subcutánea durante su tratamiento en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica de la Institución.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con alguna enfermedad autoinmunitaria concomitante.
2. Pacientes con enfermedades crónico-degenerativas descontroladas.
3. Pacientes que necesitaron modificación significativa del esquema terapéutico establecido por el médico que refirió al paciente.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que causen baja institucional durante o después del estudio.

Descripción general del estudio

Se valoró la respuesta a la administración de histamina subcutánea como tratamiento adicional ante resistencia a tratamientos farmacológicos convencionales. Los pacientes se asignaron a uno de tres grupos, todos recibieron dieta hipoalergénica:

Grupo 1: loratadina.

Grupo 2: loratadina y montelukast.

Grupo 3: loratadina, montelukast y prednisona.

Las variables analizadas con base en las lesiones implicadas, ya sea habones, angioedema (o ambos), fueron: frecuencia de aparición de las lesiones, duración de las lesiones, consumo de fármacos y remisión o disminución de las lesiones.

El tratamiento consistió en la administración de fosfato de histamina por vía subcutánea utilizando una jeringa de insulina ultrafina de 0.50 mL. La concentración de la solución fue de 10 mcg/mL (1:10,000, diluido en solución de Evans) y se inició con 1 mcg (0.1 mL) por vía

subcutánea (región posterior del brazo) dos veces por semana con incrementos de 0.1 mL en cada aplicación hasta alcanzar 0.5 mL como dosis total (5 mcg/mL). La duración del tratamiento se determinó de acuerdo con la evolución del paciente, el periodo máximo fue de seis meses. En ningún momento se modificó el tratamiento de base prescrito por el médico familiar.

El método estadístico que se utilizó fue el cálculo de medidas de tendencia central y un análisis de variancia por rango de Friedman ANOVA para ver los resultados entre los valores basales y los encontrados al final del estudio, en donde la $p < 0.05$ se consideró significativa.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 10.0).

El estudio fue aprobado por el comité de ética y científico del Hospital.

RESULTADOS

Se estudiaron 43 expedientes pertenecientes a 16 pacientes masculinos y 27 femeninos. Nueve eran adolescentes con 13 ± 2 años; 27 eran adultos con edad de 45 ± 10 años, y 7, adultos mayores con edad de 70 ± 10 años (Cuadro 1).

Cuadro 1. Datos demográficos de la población tratada con histamina subcutánea ($n = 43$)

	Histamina (1-10 mcg)
Sexo	16 hombres/27 mujeres
Edad de los adultos mayores	70 ± 10
Edad de los adultos	45 ± 10
Edad de los adolescentes	13 ± 2
Tiempo de evolución (meses)	6 ± 2
Frecuencia de las crisis	
Diaria	26
Tres veces por semana	17
Duración (horas)	1-4
Urticaria	38
Urticaria-angioedema	5
Pacientes tratados con loratadina dos meses previos	6*
Pacientes tratados con loratadina y montelukast dos meses previos	31**
Pacientes tratados con loratadina, montelukast y prednisona dos meses previos	6***

* grupo 1; ** grupo 2; *** grupo 3.

La frecuencia de aparición de las lesiones fue: diaria en 26 pacientes y tres veces por semana en 17. La duración de las lesiones fue de una a cuatro horas.

Consumo de fármacos

Grupo 1: 6 pacientes que fueron tratados con loratadina, 20 mg/día.

Grupo 2: 31 pacientes que recibieron tratamiento con loratadina, 20 mg/día, y montelukast, 10 mg/día.

Grupo 3: 6 pacientes que fueron tratados con loratadina, 20 mg/día, montelukast, 10 mg/día, y prednisona, 15 mg/día.

Más de la mitad de los pacientes estudiados (65.1%) mostraron remisión total de las lesiones ($n = 28$): 4 pacientes del grupo 1; 21 pacientes del grupo 2, y 3 pacientes del grupo 3 (Figura 1).

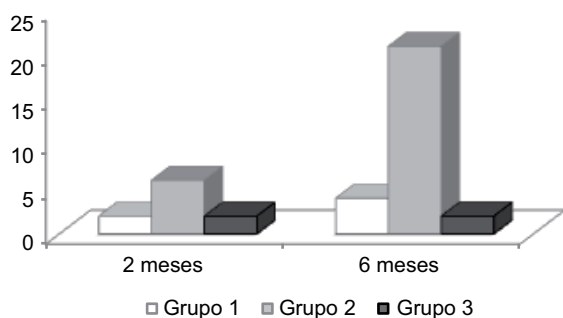


Figura 1. Remisión completa en las variables inducida por histamina subcutánea a los dos y seis meses de tratamiento.

El 30.2% tuvo remisión parcial de las lesiones ($n = 13$): 2 pacientes del grupo 1, 9 pacientes del grupo 2, y 2 pacientes del grupo 3 (Figura 2).

Sólo 4.7% no reportó modificaciones de las variables ($n = 2$): dos pacientes del grupo 3.

Para todas las variables estudiadas, el análisis estadístico mostró diferencia significativa entre los valores basales y los encontrados a los dos y seis meses de tratamiento con histamina ($p < 0.05$).

En los pacientes con remisión completa de las lesiones la administración de histamina se suspendió a los dos meses de tratamiento y no hubo recurrencia a los seis meses.

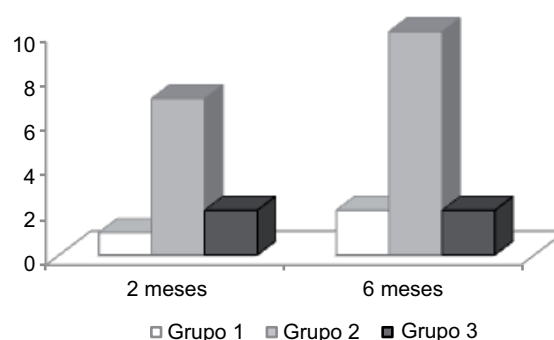


Figura 2. Remisión parcial de los síntomas inducida por histamina subcutánea a los dos y seis meses de tratamiento.

Como efecto secundario se reportó dolor mínimo en el sitio de aplicación de la histamina, mismo que desapareció con las administraciones subsecuentes. No hubo alteraciones en el ritmo cardíaco ni elevaciones de la presión arterial durante el estudio.

DISCUSIÓN

Con frecuencia, la eficacia de los medicamentos surge de la práctica clínica. La histamina subcutánea puede representar una alternativa en el tratamiento de la urticaria idiopática, cuando hay resistencia a los tratamientos convencionales.

Este trabajo es una observación de varios años y los resultados muestran que la administración subcutánea de histamina a dosis bajas puede representar un tratamiento nuevo y eficaz contra la urticaria crónica idiopática; su acción se explica por la activación de los receptores H3 que limitan la excesiva reacción inflamatoria presente en la fisiopatología de la enfermedad.

Desde la cuarta semana de tratamiento se observaron cambios en la evolución de la enfermedad, pues disminuyeron las lesiones, los pacientes refirieron integración paulatina a sus actividades y, a los dos meses de tratamiento, los pacientes alcanzaron una calidad de vida aceptable para realizar las actividades normales (laborales y familiares).

En los pacientes que alcanzaron una remisión incompleta de los síntomas, posterior a los seis meses de tratamiento, se logró disminuir la cantidad de fármacos de manera escalonada, permanecieron con loratadina,

10 o 20 mg/día, o su administración indicada en caso necesario.

Los dos pacientes que no reportaron mejoría en los signos y síntomas durante el tiempo de estudio también manifestaron trastornos emocionales evidentes durante las consultas de seguimiento, específicamente trastornos de ansiedad-depresión, mismos que pudieron favorecer la escasa respuesta al tratamiento; estos pacientes se refirieron al servicio de Psiquiatría para su evaluación y tratamiento, y continúan en valoración por parte del servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

A la fecha de reporte de este estudio no se ha evidenciado recurrencia de las lesiones en los pacientes estudiados.

Encontrar una alternativa terapéutica con eficacia en 95% de los casos, ya sea en su remisión completa o parcial de los signos y síntomas, proporciona una opción para los enfermos con urticaria crónica idiopática resistentes a fármacos convencionales, sin efectos colaterales importantes.

Se vislumbra un potencial terapéutico, con resultados similares, con la administración sublingual de histamina; sin embargo, deberá someterse a estudios mejor diseñados.

REFERENCIAS

1. Hein R. Chronic urticaria: impact of allergic inflammation. *Allergy* 2002;57(Suppl. 75):19-24.
2. Brodell L, Beck L. Fisiopatología de la urticaria crónica. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:291-298.
3. Krueger KM, Witte D, Miller T, Barajas J, et al. G protein-dependent pharmacology of histamine H₃ receptor ligands: evidence for heterogeneous active state receptor conformations. *J Pharmacol Experimental Ther* 2005;314(1):271-281.
4. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H₃) of histamine receptor. *Nature* 1983;302(5911):832-837.
5. Millán R, Trujillo B, Tene C. Histamina subcutánea en profilaxis de migraña. Efectos iniciales y seguimiento a largo plazo. *Neurología* 2006;21(2):55-59.
6. Passani MB, Lin JS, Hancock A, Crochet S, Blandina P. The histamine H₃ receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(12):618-625.
7. Levi R, Smith NC. Histamine H₃-receptors: a new frontier in myocardial ischemia (abstract). *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292(3):825-830.
8. Montes M, Rego R, Martínez M, López M, Betancourt J. Histamina, receptores y antagonistas. *Rev Med Hops Gen Mex* 2005;68(3):104-109.
9. Staumont-Sallé D, Piette F, Delaporte E. Etiological diagnosis and treatment of chronic urticaria. *Rev Med Intern* 2003;249(1):34-44.
10. Ljung O. Metoprolol in migraine. *Cephalalgia* 1981;1:142.