

Evaluación del déficit de diaminoxidasa en pacientes con migraña. (Estudio Migradao)

Carmen Vidal¹, Feliu Titus² y Rafael Guayta-Escolies³

⁽¹⁾ Catedrática de Nutrición y Bromatología de la Universidad de Barcelona, Barcelona (Spain); ⁽²⁾ Miembro de Honor de la Sociedad Española de Neurología, Madrid (Spain) y Asesor Científico de la Asociación Española de Pacientes con Cefalea, AEPAC, Valencia (Spain); ⁽³⁾ Departamento de Epidemiología del Colegio de Farmaceuticos de Barcelona, Barcelona (Spain).

Dirección de correspondencia. Tel:+34 935 533 692; Fax: +34 934 176 099. E-mail:info@dr-healthcare.com
Presentado el 24 de mayo de 2010.

Resumen:

Objetivo del estudio: Determinar la proporción de enfermos con diagnóstico de migraña que presentan déficit de diaminoxidasa (DAO) con respecto a la observada en población general no migrañosa.

Hipótesis: Los pacientes migrañosos presentan menores concentraciones de DAO que los sujetos sanos. Por tanto, dicho déficit pudiera ser el causante de una situación de intolerancia histamínica y constituir un factor fisiopatológico de la entidad neurológica estudiada. De ser así, podría hipotetizarse un enfoque de tratamiento etiológico basado en la administración de DAO a pacientes que presenten este déficit.

Diseño del estudio: Estudio descriptivo observacional transversal prospectivo con existencia de grupo control sin enmascaramiento ni asignación aleatoria.

Población muestral: La población diana la constituyen sujetos voluntarios afectados de migraña, asociados a la Asociación Española de Pacientes con Cefalea, que cumplan los criterios de diagnóstico aceptados por la Internacional Headache Society (IHS). Los controles sanos se escogen entre voluntarios de su entorno microsocial.

Palabras clave : Histamina, diamino Oxidasa (DAO), migraña, histaminosis alimentaria.

Introducción

La migraña es una compleja enfermedad neurológica, recurrente e incapacitante de la que se sospecha un origen genético, pero su etiopatogenia permanece algo oscura.

Numerosos enfoques clínicos, histoquímicos, electrofisiológicos, moleculares y genéticos constituyen un escenario de hallazgos que lentamente van arrojando luz sobre dicha etiopatogenia.

La cefalea a menudo unilateral pulsátil asociada a foto y fonofobia, náuseas y vómitos, es el mayor y más importante signo clínico de la misma.

La mayoría de enfoques terapéuticos para el tratamiento agudo de la migraña, incluyen medicamentos que interactúan con los receptores vasculares. En el pasado fueron los agonistas de los receptores alfa-adrenérgicos (ergotamina, dihidroergotamina, etc.). Los últimos 20 años han presenciado el advenimiento de los agonistas de los receptores

5-HT(1B/1D), el Sumatriptan y las sucesivas generaciones de triptanos.

La profilaxis de la migraña contempla con frecuencia dichos agonistas, bloqueadores del canal del calcio y antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos. A pesar de estos progresos, y debido a su compleja etiopatogenia, la enfermedad permanece infradiagnosticada y algunas veces infratratada. Los últimos estudios sobre tratamiento focalizan la necesidad de hallar nuevos enfoques que incidan sobre los mediadores bioquímicos de la enfermedad.

Uno de los más significativos es la histamina. Dicha sustancia posee una afinidad selectiva para el receptor H3 y puede tener un efecto inhibidor de la respuesta neurogénica implicada en la patofisiología de la migraña.

Esta amina biógena se encuentra en diferentes concentraciones en múltiples alimentos que forman parte de la dieta cotidiana. En personas sanas, la histamina es rápidamente degradada por las aminooxidasas, pero ciertos individuos que presentan una menor actividad de dichas

oxidasas pueden presentar un mayor riesgo de toxicidad histamínica. La intolerancia histamínica, involucrada en múltiples procesos de índole inmunoalérgica e inflamatoria, entre los que se encontraría la migraña, resulta pues de un desequilibrio entre acumulación y degradación.

La histamina es metabolizada esencialmente por dos vías, la metilación y la desaminación. En esta última vía actúa la diaminoxidasa (DAO) o histaminasa, seguida de una conjugación con ribosa para formar el ribósido del ácido imidazolético. La DAO es la enzima con mayor implicación en la metabolización de la histamina ingerida. Por tanto se acepta que una disminución de la degradación de la histamina ligada a una disminución de la actividad de la DAO puede ser la causante de un exceso de histamina que aumentaría el riesgo de padecer diferentes cuadros clínicos que imitan una reacción de tipo alérgico: diarrea, conjuntivitis, rinitis, asma, hipotensión, arritmias, urticaria, *flushing*, pruritos y cefalea entre otros.

La ingesta de alimentos ricos en histamina o el consumo de alcohol que aumentan la concentración de histamina o el bloqueo de la actividad de la DAO pueden desencadenar dicha reacción.

Dicha sintomatología puede reducirse disminuyendo la ingesta de alcohol o alimentos ricos en histamina o bien favoreciendo la acción de las oxidasas.

Probablemente, a causa de la naturaleza abigarrada de la sintomatología asociada a la intolerancia histamínica, su existencia puede estar infraestimada. A pesar de que las evidencias existentes en la literatura no son concluyentes, los grupos de expertos recomiendan la realización de estudios experimentales a fin de determinar la presencia de intolerancia histamínica en pacientes con clínica compatible.

Últimamente, informaciones no contrastadas sugieren un papel genético no en la génesis de la migraña, sino en la del déficit de oxidasas. De tal manera que lo que pudiera transmitirse fuera la condición de intolerancia histamínica ligada al déficit de oxidasas.

Objetivo del estudio: Determinar la proporción de enfermos con diagnóstico de migraña que presentan déficit de diaminoxidasa (DAO) con

respecto a la observada en población general no migrañosa.

Hipótesis: Los pacientes migrañosos presentan menores concentraciones de DAO que los sujetos sanos. Por tanto, dicho déficit pudiera ser el causante de una situación de intolerancia histamínica y constituir un factor fisiopatológico de la entidad neurológica estudiada. De ser así, podría hipotetizarse un enfoque de tratamiento etiológico basado en la administración de DAO a pacientes que presenten este déficit.

Diseño del estudio: Estudio descriptivo observacional transversal prospectivo con existencia de grupo control sin enmascaramiento ni asignación aleatoria.

Material y métodos:

1.- Población diana La población diana la constituyen sujetos voluntarios afectados de migraña, asociados a la Asociación Española de Pacientes con Cefalea, que cumplen los criterios de diagnóstico aceptados por la *Internacional Headache Society* (IHS). Los controles sanos se escogieron entre voluntarios de su entorno microsocioal.

2.- Volumen muestral Sobre una proporción desconocida de sujetos migrañosos que presentan una intolerancia histamínica por déficit de DAO, se escogió la proporción más desfavorable $p=0.50$. Para una hipótesis unilateral con un error alfa de 0.05, para una potencia del estudio de 0.9 y con el fin de detectar diferencias intergrupo del 10% se reclutaron pacientes voluntarios por espacio de un mes, hasta completar una muestra de 164 pacientes.

3.- Técnica de muestreo Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión definidos en el estudio, se seleccionaron por muestreo no aleatorio simple entre aquellos sujetos que voluntariamente solicitaron su inclusión en el estudio a través de la página de reclutamiento de la Asociación Española de Pacientes con Cefalea. Asimismo los individuos no migrañosos, que formaban parte del grupo control, se seleccionaron entre aquellos sujetos pertenecientes al microentorno social de los pacientes que, voluntariamente, manifestaron ser incluidos en el grupo control.

Ambos contingentes se asignaron por parte del equipo investigador sin aleatorización, ni enmascaramiento, a los grupos previamente definidos.

4.- Tamaño de la muestra: El tamaño total de la muestra fue de 164 pacientes distribuidos en dos grupos de 82 pacientes para el grupo 1 (migrañosos) y para el grupo 2 (no migrañosos), 1. sin estratificación por edad, sexo, ni severidad del cuadro migrañoso.

5.- Periodo de reclutamiento Los pacientes fueron reclutados entre los días 8 y 26 de febrero, hasta completar el tamaño muestral 2. definido.

6.- Descripción del estudio: El estudio consistió en determinar el nivel de actividad DAO presente en los individuos incluidos en el estudio mediante determinación analítica con 3. procedimiento validado ELISA y la utilización de un test con aceptable valor predictivo global y punto de corte definido, realizado por personal debidamente capacitado y el uso de instrumentos debidamente calibrados, realizado en el laboratorio Sabater-Tobella Análisis S.A., que dispone la adecuada acreditación para su realización. A ambos grupos de pacientes se les realizó una extracción sanguínea de 5 ml de sangre venosa.

7.- Materiales :

- 1.- Hoja de información para el paciente
- 2.- Hoja de consentimiento informado
- 3.- 164 tests analíticos para la determinación de la concentración de DAO
- 4.- Cuaderno de recogida de datos (CBD)
- 5.- Documentación para comunicar el alta del fichero de sujetos incluidos en el estudio a la Agencia Española de Protección de datos.

8.- Duración del estudio : El trabajo de campo 5. del estudio se realizó durante el mes de febrero de 2010. La parte analítica del estudio se completó en el periodo de 2 meses tras la 6. finalización de la fase de campo.

Valores de la norma y criterio de evaluación

Actividad Muy Reducida de DAO

DAO < 40 HDU/ml

Actividad Reducida de DAO

DAO 40 - 80 HDU/ml

Actividad Normal de DAO

DAO > 80 HDU/ml

RESULTADOS

Se ha realizado un análisis descriptivo de las características de la población estudiada

respecto a las variables universales independientes.

1.- Los pacientes afectos de migraña presentan una edad media de 37,98 años con una desviación típica de +/- 12,46 años. La moda se establece entre los 32 y 46 años. El rango de edad oscila entre los 17 y los 92 años.

2.- Un 65% de los pacientes estudiados presenta un tiempo de diagnóstico de 10 años o más. El 85% de los pacientes poseen un diagnóstico de certeza realizado hace más de 5 años.

3.- La intensidad media percibida por los pacientes, medida mediante escala analógica visual validada fue de 7,7 (valor mínimo 0, máximo 10), con una desviación típica de +/- 1,58. La moda fue 8. Dicho valor fue presentado por un 38,8 % de los pacientes. Cabe resaltar que 12 (15%) de ellos presentaban un dolor cualificado como insoportable (score máximo de 10) durante las crisis.

4. 4.- La media obtenida para el valor de actividad DAO en los pacientes afectados de migraña fue de 45,87 con una desviación típica de +/-20,31.

El rango obtenido oscila entre 20,9 y 155.

Un 48,8 % de los pacientes presenta valores compatibles con actividad DAO muy reducida, un 47% valores compatibles con actividad reducida y un 5,2% presentan valores normales.

5.- Un 50% de los pacientes presentaban una media de entre 2 y 5 crisis mensuales.

6.- Un 95% de los pacientes migrañosos experimentaba síntomas relacionados con patología no migrañosa compatible con intolerancia histamínica al consumir determinados alimentos o tras el consumo de alcohol.

Un 41,3% de los pacientes experimentaban 3 ó 4 síntomas asociados.

El contraste de proporciones y la comparación de medias realizado entre el grupo de pacientes migrañosos respecto a sus controles, muestra los siguientes resultados:

a- Aunque el valor medio de la actividad de DAO para ambos grupos se halla en la categoría de actividad reducida, la comparación de dicho valor medio, es menor en el grupo intervención

(45,88) que en el grupo control (56,37), con una diferencia entre medias de -10,49 (IC 95% -3,58:-17,41). La diferencia observada es significativa (p=0.003)

b- Si se agrupan las categorías de actividad DAO reducida (muy baja y baja) el valor medio obtenido para la actividad DAO es menor entre el grupo de pacientes migrañosos (41,73) respecto a los controles (48,73), con una diferencia observada entre medias de -6,99 (IC 95% -2,988:-11,008). La diferencia observada es significativa (p=0.001)

c- Entre aquellos que presentan una actividad DAO reducida, existe una mayor proporción de sujetos que presentan una actividad DAO considerada como muy baja (<40) entre el grupo de pacientes migrañosos (52%) respecto a los controles (29%), siendo esta diferencia significativa (p=0.004).

Si observamos dicha proporción agrupando las categorías actividad reducida (>40 y <80) y actividad normal (>80) frente a actividad muy reducida (<40), la diferencia adquiere aún más significación estadística (p=0.001), ya que el "peso" relativo de actividad muy reducida, experimenta un descenso mayor entre los pacientes no migrañosos.

d- La odds (razón de (ventaja) exceso de riesgo) de que un paciente con un valor de DAO indicativo de actividad muy reducida presente migraña es de 2,85 respecto a aquellos que presenten valores compatibles con actividad reducida o normal y de 1,62 si comparamos aquellos sujetos con valores compatibles con actividad reducida respecto a los que presentan valores normales.

e- No hallamos relación en el grupo de pacientes con migraña, entre el valor de la actividad DAO para ninguna de sus categorías respecto a la edad del paciente, tiempo de diagnóstico, número de crisis, severidad de las mismas o existencia de comorbilidad, ligada a intolerancia histamínica, de índole no migrañosa.

Conclusiones

Los análisis estratificados para la variable concentración de DAO muestran una menor concentración de actividad DAO en el grupo de pacientes afectados de migraña respecto a sus controles.

Así mismo, la proporción de sujetos que presentan valores de actividad muy reducida es mayor en el grupo de pacientes migrañosos. Las diferencias observadas poseen significación estadística.

Los resultados responden afirmativamente a la pregunta objeto de la investigación, **pudiendo afirmar que la actividad DAO es significativamente menor en los pacientes con migraña respecto a sus controles.**

Señalar que dicha diferencia pudiera estar infravalorada, al ser los controles miembros del microentorno social de los casos y poseer relaciones de parentesco. Si se supone una etiología genética en el déficit enzimático estudiado, pudiera ser que los controles presentaran dicho déficit en mayor proporción que la población general a pesar de no manifestarse en forma de cuadros neurológicos, pero sí otros cuadros histamínicos.

Existe un mayor riesgo de presentar migraña entre los sujetos que presentan una actividad DAO muy reducida (<40) o reducida (>40 y <80) respecto a aquellos sujetos que muestran una actividad normal (>80). El exceso de riesgo es mayor cuanto más reducida es la actividad DAO.

Bibliografía

- Amon, U., Bangha, E., Küster, T., Menne, A., Vollrath, IB., Gibbs BF. (1999). Enteral histaminosis: Clinical implication. *Inflammation Research* 48: 291-295
- Anderson, KE. (2010). Effects of specific foods and dietary components on drug metabolism. Chapter 9 en Boulatta JI., ArmentiVT. (Eds). *Handobook of Drug-nutrient Interactions*. Second edition. Human Press, , New York, USA
- Diel, E., Bayas, N., Stibbe, A., Muller, S., Bott, A., Schrimpf D., Diel, F. (1997). Histamine containing food: Establishment of a German Food Intolerance Databank (NFID). *Inflammation Research* 46, Supplement 1: S87-S88
- Fogel, WA., Lewinski, A., Jochem, J. (2007). Histamine in food: is there anything to worry about?. *Biochemical Society Transaction* 35: 349-352
- García-Martín, E. y col (2008) Histamine-N-Methyl Transferase Polymorphism and Risk for Migraine. *Headache*,48:1343-1348
- Gordon, J., Millichap, MD., Michelle, MY. (2003). The diet factor in pediatric and adolescent. *Migraine Pediatric Neurology* 28: 9-15
- Jarisch, R., Wantke, F. (1996). Wine and headache. *International Archives of Immunology* 110: 7-12
- Klocker J. Y col (2005) Synthesis, metabolism and release of histamine Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues. *Inflammation Research*, 54, (Supp 1): :S54-S57

- Maintz, L., Bieber, T., Novak, N. (2006). Histamine intolerance in clinical practice. *Dtsch Arztebl* 103: 3477–3483
- Maintz, L., Novak, N. (2007). Histamine and histamine intolerante. *American Journal of Clinical Nutrition* 85 (5): 1185-1196.
- Maintz, L., Schwarzer, V., Bieber, T., van der Ven, K., Novak, N. (2008). Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: a critical review. *Human R* Página 4 de 5
pp. 1–11
- Maller, I., Missbichler, A., Wantke, F., Fo..., ..., Winter, M., Jarisch, R. (2005). Optimized radiextraction assay for quantitative determination of diamine oxidase (DAO) activity in human serum and blood. *Allergologie* 28 (1): 1-8
- McGrath, AP., Hilmer, KM., Collyer, CA., Shepard, EM., Elmore, BO., Brown, DE., Dooley, DM., Guss, JM. (2009). Structure and inhibition of human diamine oxidase. *Biochemistry* 48, 9810 - 9822
- Raithe, M., Kufner, M., Ulrich, P., Hahn, EG. (1999). The involvement of the histamine degradation pathway by diamine oxidase in manifest gastrointestinal allergies. *Inflammation Research*, 48, suplement 1: S75-S76
- Sattler, J., Hesterberg, R., Lorenz, W., Schmidt, U., Crombach, M., Stahlknecht, CD. (1985). Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: relevance for clinical side effects?. *Agents Actions* 16: 91–4
- Sattler, J., Lorenz, W. (1999). Intestinal diamine oxidases and enteral-induced histaminosis: studies on three prognostic variable in an epidemiological model. *Journal of Neural Transmission Supplements* 32: 291-314
- Sun-Edelstein, C., Mauskop, A. (2009). Foods and supplements in the management of migraine headaches. *Clinical Journal of Pain* 25:446-452
- Veciana-Nogués, MT., Vidal-Carou, MC. (2008). Dieta Baja en histamina. Capítulo 45 en Salas-Salvador (Ed) *Nutrición y Dietética Clínica*. 2ª Edición. pp 443-448
- Vidal-Carou, MC., Veciana-Nogués, MT., Latorre-Moratalla, ML., Bover-Cid, S. (2007). Biogenic amines: Risk and control. Chapter 3 en Toldrà F. (Ed). *Handbook of fermented meta and poultry*. Blackwell Publishing, Ames, US, pp 455-468
- Wantke, F., Götz, M., Jarisch, R. (1993). Histamine-free diet: treatment of choice for histamine induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clinical and Experimental Allergy* 23: 982-985
- Zimatkin, SM., Anichtchik, OV. (1999). Alcohol-histamine interactions. *Alcohol & Alcoholism* 34 (2): 141-147