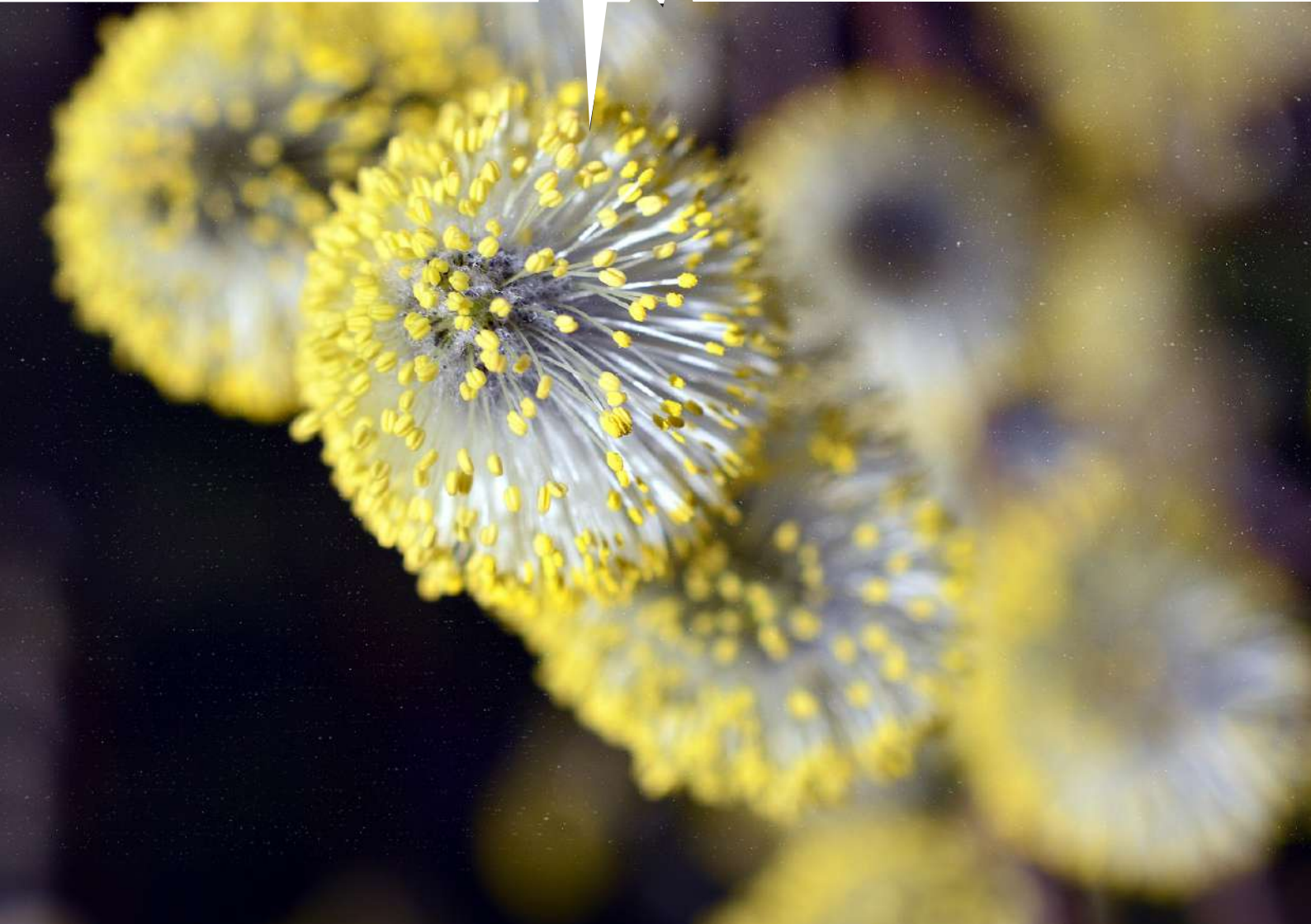


Scientific & Education Medical Journal

ISSN: 2745-0252 (En Línea)



CRÉDITOS

Scientific & Education Medical Journal / Vol. 9, N° 3, Enero - Marzo 2023
ISSN: 2745-0252 (En Línea) - Bogotá D.C, Colombia

Editor(a)

Margarita Rosa Castrillón González MD.
Universidad del Tolima
Médico Pediatra-Hemato Oncóloga
Universidad de Maimónides-Argentina
mrcastrillong@gmail.com

Comité Editorial

José Fernando Gómez Arrieta MD. Especialista en Medicina Interna, Epidemiólogo
Miguel Alexis Sierra Manotas MD. Especialista en Sexología Clínica, Epidemiólogo
Álvaro José Medina Santoyo MD. Especialista en Ortopedia y Traumatología
José Carlos Medina Sastre MD. Especialista en Dermatología. Epidemiólogo
José Luis Giraldo Plata MD. Especialista en Radiología e Imágenes Diagnósticas
Zaida Eleana Roa Gómez Enfermera Jefe, Magister en Economía de la Salud

Comité Científico Nacional

Eduwin Alexis Ramírez Cabezas, MD.
Universidad de la Habana-Cuba
Magister en Genética Humana
Especialista en Derecho Médico
Epidemiólogo Clínico
Eduwin.ramirez@hcolthincode.com

Lina Maryudi Rodríguez López MD.
Universidad del Tolima
Magister en Economía de la Salud
Epidemióloga Clínica
contacto@assesmed.co

Comité Científico Internacional

Margarita Rosa Castrillón González MD.
Universidad del Tolima
Especialista en Pediatría
Universidad de Maimónides-**Argentina**
mrcastrillong@hotmail.com

Rosiane Souza Rosse MD.
Universidad del Tolima
Médica Pediatra
Universidad Federal Fluminense-**Brasil**
rosianesouzarosse16@hotmail.com

TABLA DE CONTENIDO

Editorial	4
Artículos de Investigación	
Toxina botulínica, rompiendo el paradigma en el abordaje por dermatología, cirugía plástica y neurología.....	5
Actualización de las pautas del paciente con reemplazo de cadera y necrosis avascular de la cabeza femoral	21
La histamina, más que un marcador de alergias.....	33
Política Editorial	59

EDITORIAL

Respetada Comunidad Médica:

Rompiendo Barreras en la Medicina

Apreciados y respetados colegas

Nos complace presentarles una edición extraordinaria de nuestra revista médica, donde exploramos de manera profunda y enriquecedora tres áreas cruciales en el campo de la medicina. En esta edición, hemos reunido artículos que tratan sobre temas vanguardistas y de gran relevancia para dermatología, cirugía plástica, neurología y ortopedia.

Nuestros destacados expertos en el campo exploran el fascinante mundo de la Toxina Botulínica, una herramienta que ha trascendido los límites tradicionales de la especialización médica. Desde la dermatología hasta la cirugía plástica y la neurología, los autores desafían paradigmas y revelan las nuevas y emocionantes formas en que esta terapia está impactando positivamente en la vida de los pacientes.

Además, ofrecemos una detallada Actualización de las Pautas para Pacientes con Reemplazo de Cadera y Necrosis Avascular de la Cabeza Femoral. Nuestros colaboradores presentan las últimas investigaciones y enfoques terapéuticos que están revolucionando la atención a estos pacientes, mejorando sus resultados y calidad de vida.

Finalmente, nos adentramos en el intrigante mundo de la histamina, yendo más allá de su papel convencional como marcador de alergias. Descubrimos su influencia multifacética en diversas condiciones médicas, brindando una visión integral de su impacto y presentando nuevas direcciones para la investigación futura.

Esperamos que esta edición inspire a nuestros colegas médicos a continuar explorando los límites de la ciencia médica y a abrazar la interdisciplinariedad en beneficio de nuestros pacientes. Agradecemos a nuestros autores por su dedicación y conocimiento compartido, y a nuestros lectores por su compromiso con el avance médico.

Con gratitud,

Margarita Rosa Castrillón González

Editora

Toxina botulínica, rompiendo el paradigma en el abordaje por dermatología, cirugía plástica y neurología

Juan Camilo Cañón Moreno¹, Danna Lianeth Vasquez Castañeda², Juan Sebastián Puentes³, Laura Sanchez Medina⁴, Lina Maryudi Rodríguez⁵

1 Juan Camilo Cañón Moreno*, Universidad Nacional de Colombia, juccanonmo@gmail.com
2 Danna Lianeth Vasquez Castañeda, Universidad Tecnológica de Pereira, dannalvc@utp.edu.co
3 Juan Sebastián Puentes, Universidad del Norte, drjuanpuentes@gmail.com
4 Laura Sanchez Medina, Universidad CES, sanchez.laura@uces.edu.co
5 Lina Maryudi Rodríguez López, Universidad del Tolima, linismrlq@gmail.com

Historia del Artículo:

Recibido el 10 de febrero de 2022
Aceptado el 20 de diciembre de 2022
On-line el 5 de enero de 2023

Palabras Clave: Toxina botulínica, cirugía plástica, dermatología, pediatría, indicaciones no aprobadas, neurología.

Keywords: Botulinum toxin, plastic surgery, dermatology, pediatrics, unapproved indications, neurology.

Resumen

La toxina botulínica ha tenido un papel fundamental en el tratamiento de diferentes condiciones médicas incluso previo a su uso como uno de los principales componentes de la medicina plástica y reconstructiva, así como de sus múltiples aplicaciones dermatológicas. Evidenciamos como se ha implementado en diferentes condiciones médicas tales como manejo de dolor, condiciones neurológicas, urológicas y oftalmológicas, así como rehabilitación de pacientes. Buscamos exponer un panorama amplio de posibilidades de manejo con la toxina botulínica fuera de su papel protagónico en la medicina estética.

Abstract

Botulinum toxin has had a fundamental role in the treatment of different medical conditions even prior to its use as one of the main components of plastic and reconstructive medicine, as well as its multiple dermatological applications.

We show how it has been implemented in different medical conditions such as pain management, neurological, urological and ophthalmological conditions, as well as patient rehabilitation. We seek to expose a broad panorama of management possibilities with botulinum toxin outside its leading role in aesthetic medicine.

* Autor para correspondencia:

Juan Camilo Cañón Moreno*, Universidad Nacional de Colombia, e-mail: juccanonmo@gmail.com

Cómo citar:

Cañón et al. Toxina botulínica, rompiendo el paradigma en el abordaje por dermatología, cirugía plástica y neurología. S&EMJ. Año 2023; Vol. 9: 5-20.

Introducción

La toxina botulínica es una sustancia producida por la bacteria *Clostridium botulinum*, Se han descrito 7 serotipos diferentes de la misma y comercialmente son relevantes los serotipos tipo A y tipo B. sin embargo, el más ampliamente usado es la toxina botulínica tipo A. (1).

Este compuesto actúa bloqueando la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular induciendo una parálisis muscular temporal, se han descrito otros mecanismos de acción con efectos clínicos asociados como reducción de transpiración local, prurito y vasodilatación al inhibir liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y sustancia P (SP)(2).

La Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha generado progresivamente cada vez más indicaciones aprobadas para esta sustancia, para la práctica de diferentes especialidades médicas: oftalmología, neurología, dermatología, cirugía plástica. Siendo incluso aprobado para otros usos médicos, tales como el tratamiento del estrabismo y el blefaroespasma en 1989, por líneas glabulares de moderadas a severas en 2002, para hiperhidrosis axilar severa en 2004, por migrañas en 2010, por líneas de expresión en cantos laterales en 2013, y para líneas de la frente en 2017. (1) Existen incluso otras indicaciones aprobadas en el momento para toxina botulínica como observamos en la tabla 1.

Existen múltiples indicaciones adicionales para toxina botulínica no aprobadas oficialmente, pero que representan una importante herramienta en la práctica clínica dermatológica y cirugía plástica, describiremos cada una de ellas haciendo énfasis en la evidencia de su uso clínico.

Objetivo

Determinar la utilización relevante clínicamente de la toxina botulínica tipo A y B en áreas de cirugía plástica y dermatología, tanto en población pediátrica

como adulta, así como aplicaciones clínicas relevantes en otras ramas médicas como la neurología.

Método

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura, entre enero del 2018 a diciembre del 2022, en las bases de PubMed, *Science Direct*, SCIELO, y Google académico, con los términos Mesh (*Medical Subject Headings*): *Pediatrics, Botulinum Toxin, Botulinum Toxins, Type A, Dermatology, Surgery, Plastic*. Se consideraron 441 artículos, tipo revisión sistemática de literatura, metaanálisis, estudios de casos, estudios, ensayos clínicos controlados aleatorizados, y estudios de cohortes. En total se incluyeron 55 artículos en la presente revisión relacionados con usos clínicos de toxina botulínica en el ámbito de la cirugía plástica y dermatología, tanto en población pediátrica como adulta.

Conclusiones

La toxina botulínica es una herramienta muy importante en la práctica diaria de cirugía plástica y dermatológica, con resultados evidenciados para múltiples indicaciones no aprobadas y resultados prometedores en algunas otras que van más allá del concepto de papel protagónico en aplicaciones estéticas de la misma y abre un campo amplio de acción a la toxina botulínica. Se considera necesario ampliar los estudios clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis, evaluando aspectos como la dosis apropiada y los puntos de inyección apropiados de acuerdo con las diferentes indicaciones no aprobadas que se han estudiado y que están por desarrollarse.

Introduction

Botulinum toxin is a substance produced by the bacterium Clostridium botulinum, 7 different serotypes of it have been described and commercially relevant serotypes type A and type B. However, the most widely used is botulinum toxin type A. (1).

Tabla 1. Indicaciones aprobadas por la FDA para toxina botulínica

Tratamiento de espasticidad de miembros superiores en adultos.
Tratamiento de la distonía cervical en pacientes adultos (reducir posición anormal de la cabeza y dolor en el cuello).
Profilaxis para dolor de cabeza en pacientes con migraña crónica (15 días o más al mes con dolor, al menos por 4 horas al día).
Incontinencia urinaria secundaria a hiperactividad del detrusor asociado a desorden neurológico o no respuesta a anticolinérgicos.
Tratamiento de hiperhidrosis axilar que no responde a agentes tópicos en adultos.
Tratamiento de
Tratamiento de estrabismo en pacientes de 12 años o más.

Fuente: Elaborado con base en Freeman, 2020(2)

This compound acts by blocking the release of acetylcholine at the neuromuscular junction inducing temporary muscle paralysis, other mechanisms of action have been described with associated clinical effects such as reduction of local perspiration, pruritus and vasodilation by inhibiting release of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P (SP)(2).

The United States Drug Administration (FDA) has progressively generated more and more approved indications for this substance, for the practice of different medical specialties: ophthalmology, neurology, dermatology, plastic surgery. It was even approved for other medical uses, such as the treatment of strabismus and blepharospasm in 1989, for moderate to severe glabellar lines in 2002, for severe axillary hyperhidrosis in 2004, for migraines in 2010, for expression lines in lateral edges in 2013, and for forehead lines in 2017. (1) There are even other indications approved at the time for botulinum toxin as shown in Table 1.

There are multiple additional indications for botulinum toxin not officially approved, but which represent an important tool in dermatological clinical practice and plastic surgery, we will describe each of them emphasizing the evidence of its clinical use.

Objective

To determine the clinically relevant use of botulinum toxin type A and B in areas of plastic surgery and dermatology, both in pediatric and adult populations, as well as relevant clinical applications in other medical branches such as neurology.

Method

A systematic literature search was carried out, between January 2018 and December 2022, in the databases of PubMed, Science Direct, SCIELO, and Google Scholar, with the terms Mesh (Medical Subject Headings): Pediatrics, Botulinum Toxin, Botulinum Toxins, Type A, Dermatology. Surgery, Plastic. We considered 441 articles, such as systematic literature review, meta-analysis, case studies, studies, randomized controlled clinical trials, and cohort studies. A total of 55 articles were included in this review related to clinical uses of botulinum toxin in the field of plastic surgery and dermatology, both in pediatric and adult populations.

Conclusions

Botulinum toxin is a very important tool in the daily practice of plastic and dermatological surgery, with results evidenced for multiple unapproved indications and promising results in some others that go beyond the concept of leading role in aesthetic applications of the same and opens a wide field of action to botulinum toxin. It is considered necessary to expand randomized clinical studies, systematic reviews and meta-analyses,

evaluating aspects such as the appropriate dose and the appropriate injection sites according to the different unapproved indications that have been studied and that are to be developed.

La toxina botulínica transformando la dermatología, cirugía plástica y neurología en pacientes de todas las edades: Un enfoque integral

Realidades de la práctica Dermatológica

Alopecias

Alopecia Androgénica

Estudios clínicos aleatorizados con dosis total de 150 u distribuidas en 30 puntos de inyección en áreas frontal temporal occipital, población de 40 paciente evidencian incremento significativo en conteo capilar a 4 meses de seguimiento. (1)

Además, se ha evaluado estudios aleatorizados con terapia convencional combinada finasteride minoxidil Vs. terapia combinada más toxina botulínica tipo A. Evidencia a 3 y 6 meses de seguimiento que la densidad del cabello del lado de la inyección de toxina botulínica tipo A fue mayor que la del lado de terapia combinada. (3)

Alopecia asociada a cefalea

Se ha descrito una alteración en el origen del dolor de activación repetitiva de vías de inflamación asociadas a sustancia P, generando agotamiento de vía de señalización y pérdida de estímulo de crecimiento asociado y consecuente alopecia. Con reporte de caso que evidencia tratamiento exitoso con 100 u toxina botulínica tipo A con aumento de densidad pilar y disminución sostenida de dolor al seguimiento a 3 meses. (1)

Alopecia areata

A pesar de los resultados evidenciados y el papel de la toxina botulínica en el manejo de las alopecias, se requieren aún estudios con mayores poblaciones y un nivel de evidencia más alto que pruebe la efectividad del tratamiento con toxina botulínica tipo a para dichas condiciones. (4)

Foliculitis Decalvans

Serie de casos con 4 pacientes con diagnóstico de foliculitis decalvans, tratados con dosis total promedio 80 - 150 u toxina botulínica tipo A. en todos se redujo secreción, en la mitad hubo crecimiento de cabello, a mayor severidad mejor respuesta. (1)

Alopecia inducida por radiación

Reporte de caso paciente con alopecia frontoparietal inducida por radiación tratado con dosis total de 150 u toxina botulínica tipo A con mejorías en crecimiento y densidad capilar en seguimiento a 12 meses. (1)

Hidradenitis supurativa

Se ha identificado que la toxina botulínica A presenta una mejoría en calidad de vida y en síntomas asociados en pacientes con Hidradenitis supurativa. En un ensayo clínico que tomaba 20 pacientes con hiperhidrosis estadio I a III según clasificación de *Huley*, con una reducción en puntaje DLQI de 17 a 8 puntos significativamente mayor a placebo $p < 0.05$. En estos pacientes el efecto se correlaciona adicionalmente en algunos casos con la presencia concomitante de hiperhidrosis. (5)

Fenómeno de Raynaud

En el fenómeno de *Raynaud* es poco conocido el mecanismo de acción de toxina botulínica, se considera teóricamente su papel a través de simpatectomía química, ya que impide reclutamiento de receptores alfa 2 inductores de vasoconstricción en el músculo liso vascular. Con dosis recomendadas de inyección entre 50 a 150 u por mano en áreas metacarpofalángicas de segundo dedo, intentando respetar áreas palmar, distal y proximal para disminuir riesgo de efectos adversos como debilidad muscular. La recomendación de tratamiento con toxina botulínica tipo A se da en contexto de pacientes refractarios a tratamientos tópicos de primera línea y que pudieran ser candidatos a tratamiento quirúrgico como una alternativa en el manejo clínico. (6) El uso de esta terapia ha evidenciado, mejoría en variables clínicas como temperatura digital, alivio de dolor, alivio de úlceras. (2)

Úlceras digitales en pacientes con esclerodermia

Se evidencia que la toxina botulínica tipo A puede tener efectos beneficios para el tratamiento de úlceras digitales crónicas en pacientes con esclerosis sistémica. En una revisión sistemática se evidenció reducción escala EVA de dolor en el 100 % de las úlceras y curación en el 48 % de los casos. Con dosis entre 50 y 100 UI por mano, se evidenció mejoría significativa en cierre de herida y disminución en empleo de vasodilatadores. (7)

Hiperpigmentación inducida por ultravioleta B

En estudios previos evidenció un efecto preventivo de la inyección de toxina botulínica tipo A en el desarrollo de hiperpigmentación de la piel inducida por radiación ultravioleta b (UVB). Sin embargo, en

estudios clínicos aleatorizados posteriores no se ha evidenciado el mismo efecto de manera terapéutica cuando se induce la hiperpigmentación con UVB y se compara efecto terapéutico frente a placebo. Por ahora solo se ha podido determinar su efecto preventivo, aún se requieren más estudios para evaluar su efecto terapéutico frente a otras condiciones de hiperpigmentación. (8)

Control de la producción de sebo y piel grasa

La piel grasa se relaciona a una mayor producción de sebo y la presencia de poros aumentados de tamaño, se ha evidenciado el uso de toxina botulínica como una terapia efectiva para reducción en producción de sebo y tamaño de los poros; el mecanismo fisiopatológico propuesto aparentemente es debido a bloqueo de la señalización colinérgica en las glándulas sebáceas, esto dado una acción sobre receptores de acetilcolina a7 importante en la cito transmisión local autocrino o paracrino. (9)

En estudios de ensayos aleatorizados se encontró con dosis de 30 a 45 UI toxina botulínica tipo a en 10 sitios de inyección en la frente presentaron reducción aproximada 80 % en producción de sebo y mejoría en los resultados de la satisfacción del paciente. Se han estudiado dosis menores 10 a 20 UI toxina botulínica tipo a en 5 puntos diferentes en zona frontal, mostrando disminución significativa en producción de sebo. (1)

Se ha estudiado adicional en ensayos aleatorizados el empleo de incobotulinumtoxin A evaluando control del sebo y tamaño de los poros. Se evidencia que en la primera semana de seguimiento existe mejoría en estas variables significativa, con máxima mejoría a las 4 semanas y un efecto sostenido hasta la semana 12 de seguimiento. (10)

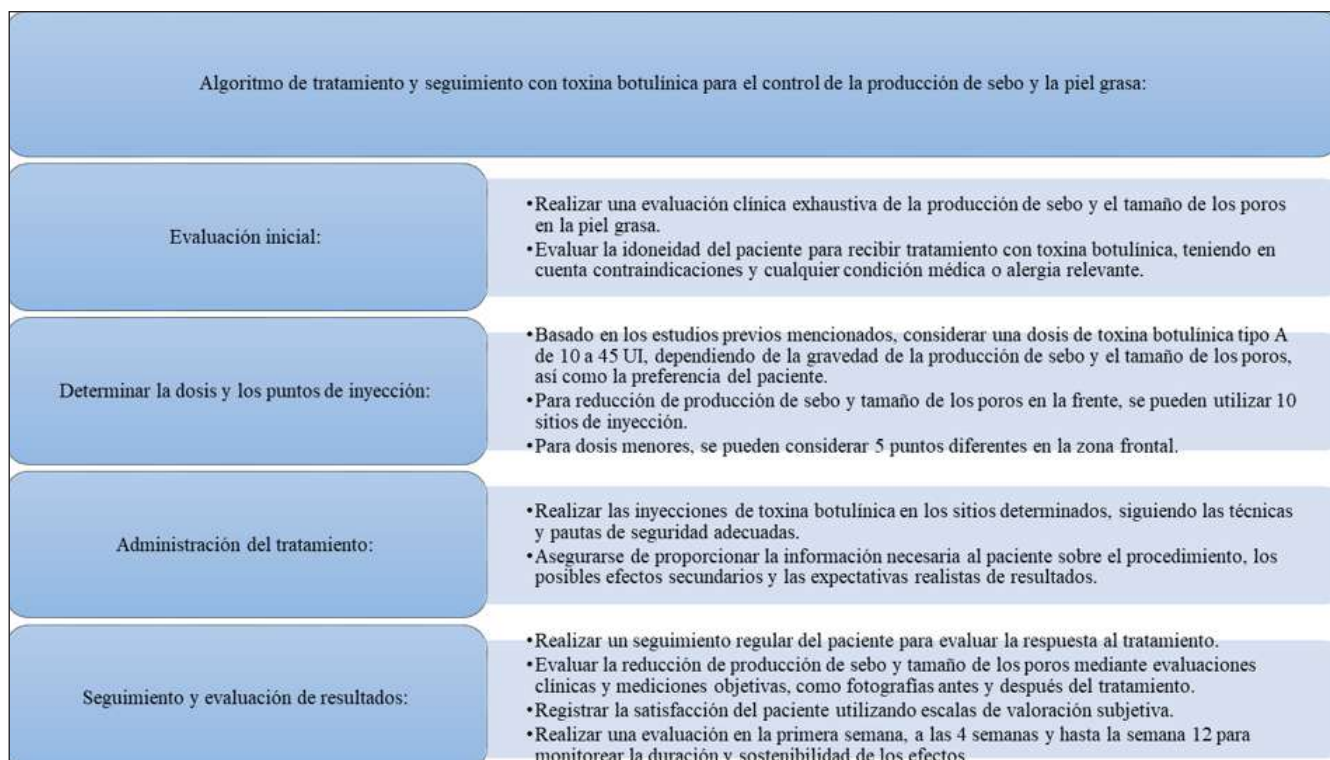
También en un estudio de revisión sistemática teniendo en cuenta 13 estudios previos sugirió que la inyección intradérmica de toxina botulínica tipo A disminuyó la producción de sebo y el tamaño de los poros. Además, la satisfacción de los pacientes fue alta y no se observaron efectos secundarios significativos. (9)

Tratamiento de cicatrices

Manejo de cicatrices queloides e hipertróficas

Las cicatrices queloides e hipertróficas son crecimientos benignos de tejido fibroso desarrollados como una respuesta anormal de curación a una herida cutánea en pacientes que poseen una predisposición genética. El mecanismo fisiopatológico por el que se producen no se ha descrito claramente, sin embargo, implica alteración en el adecuado balance entre la degeneración de la matriz de tejido conectivo, síntesis de colágeno, proliferación y migración de

Algoritmo 1: Tratamiento y seguimiento con toxina botulínica para el control de producción de sebo y piel grasa



Fuente: Tomado y modificado con fines académicos con base en Shuo, 2019 (9); Park, 2021(10); Alster, 2020(1). Ritmo de tratamiento y seguimiento con toxina botulínica para el control de la producción de sebo y la piel grasa.

queratinocitos y fibroblastos.

La toxina botulínica actúa alterando el ciclo celular de fibroblastos entrando en fase no proliferativa, así como inhibiendo factores fibrogénicos como factor de crecimiento de tejido conectivo y factor de crecimiento transformante beta, como resultado se evidencia disminución del tamaño y la altura de las cicatrices queloides e hipertróficas; generando adicional disminución de dolor e inflamación, esta última mediada a través de la interacción con la producción de neuropéptidos. (11)

En estudios de revisión sistemática adicional se buscó efectividad en el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides en comparación con otras terapias, como el uso de triamcinolona intralesional; evidencian diferencias con instrumentos de evaluación como la escala análoga visual, se encontró diferencia significativa entre la inyección intralesional de toxina botulínica tipo A y la inyección intralesional de corticoides, con un RR=0,82 (P=0,012; IC 95 %=0,70-0,96). (12)

Adicional encontramos estudios de metaanálisis comparando entre el empleo aislado de corticoides intralesionales Vs. el empleo de toxina botulínica tipo A asociado con el corticoide intralesional en el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides, se evalúan variables diferentes como puntajes en escala

VAS (escala análoga visual) se evidencia diferencia significativa entre grupos promedio en puntaje -1.89. Escala VSS (escala puntuación de cicatriz de Vancouver) se evidencia diferencia significativa entre grupos promedio en puntaje en - 2.75. Adicional en variables como grosor de cicatriz, grado de prurito y satisfacción del paciente. La combinación de corticosteroides y toxina botulínica tipo A fueron superiores a las de los corticosteroides (p <0,05). (13)

Hiperfunción de glándulas exocrinas Sialorrea

Existen múltiples causas de Sialorrea agudas y crónicas, la toxina botulínica generalmente está indicada para la sialorrea crónica causada por trastornos neurológicos como parálisis cerebral, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Parkinson. (2)

Se ha demostrado eficacia de quimio denervación de glándulas salivales con toxina botulínica tipo A.

Mecanismos fisiopatológicos específicos, descritos a través de inhibición de la proteína SNAP 25, reguladora de la liberación de acetilcolina, en la unión neuromuscular al fusionar vesículas que contienen acetilcolina con la membrana plasmática, bloqueando la liberación presináptica de acetilcolina en las uniones neurosecretoras dentro de las glándulas salivales.

Efectos secundarios (dificultades para masticar y debilidad transitoria al cerrar la boca) leves y mejor tolerados frente a los anticolinérgicos (sequedad de boca, espesamiento de la saliva e inflamación de las glándulas salivales); efectos reducibles con la guía ecográfica para la inyección. (14)

Revisión sistemática en población pediátrica, la evidencia sugiere que la dosis de 50 U total de toxina botulínica tipo A en las glándulas submandibulares bilateral es segura y efectiva en la población pediátrica. Para inyecciones de 4 glándulas, las inyecciones bilaterales de glándulas submandibulares y parótidas de 60 a 100 U total es la dosis segura y efectiva. Se requieren estudios aleatorizados adicionales que comparen adicionalmente inyecciones de 2 glándulas frente a 4 glándulas en población pediátrica. (14)

Estudio de cohorte retrospectiva identificaron población pediátrica con deterioro neurológico de base, evaluando mejoría de severidad de sialorrea posterior a través de una escala análoga visual, así como resultado secundario, infecciones de vías respiratorias inferiores encontrando mejoría significativa de severidad. Sin embargo, resultados fueron inferiores frente al tratamiento quirúrgico. (15)

Hiperhidrosis axilar

Las inyecciones de toxina botulínica muestran eficacia en el control de la sudoración, dado que presentan una inhibición irreversible de la liberación de acetilcolina de las vesículas presinápticas, bloqueando las vías colinérgicas de glándulas apocrinas y ecrinas reduciendo la transpiración. (16) Evidenciándose posterior al tratamiento cambios histológicos de las glándulas sudoríparas apocrinas con cambios atróficos e hipoplasia. (17)

En estudio de metaanálisis se encontró que la toxina botulínica reduce significativamente producción de sudor, mejoría en parámetros de gravedad de enfermedad y calidad de vida en comparación con placebo. Rangos de dosis de 50 a 200 u con evidencia de más del 50 % reducción del sudor a las 6 semanas. Se puede considerar toxina botulínica no solo como alternativa al tratamiento posterior a fracaso de terapia convencional tópica, puede ser una alternativa válida para manejo de primera línea en casos graves, aunque recomiendan estudios aleatorizados adicionales con mayor población. (16)

En estudio de ensayo aleatorizado controlado con 19 pacientes, evalúan toxina botulínica tipo A en una axila vs. placebo en la otra. Dosis de 200 u alrededor de 20 sitios de inyección, cuantificando sudoración a través de test gravimétrico con papel filtro, se evidencia reducción significativa en sudoración respecto a control a los 3 meses de seguimiento (13.33 vs. 33.75 mg/min $P=0.0028$). (17)

Se ha evaluado no solo la efectividad, sino también la calidad de vida de los pacientes posterior al manejo con toxina botulínica en hiperhidrosis axilar; por ejemplo, en un estudio de cohorte prospectiva se evaluó en pacientes con inyección de toxina botulínica 50 u por axila con el instrumento de escala de gravedad de la enfermedad en hiperhidrosis (HDSS), adicional un cuestionario de calidad de vida (DLQI). Se evaluaron 40 pacientes encontrando Antes del tratamiento con toxina botulínica tipo A el 93 % informó hiperhidrosis grave (HDSS grado 3) o intolerable (HDSS 4); después del tratamiento, solo el 8 % calificó la hiperhidrosis como severa o intolerable presentándose una diferencia significativa en calidad de vida para los pacientes sometidos a este tratamiento. (18)

Se ha evaluado a largo plazo este efecto sobre la calidad de vida, por ejemplo en estudios de cohorte retrospectivos a 5 años se evaluaron 75 pacientes con tratamiento en 5 años previos o más con toxina botulínica se evidencia a través de instrumento de valoración de calidad de vida DLQI con una puntuación de 1.6 comparados con el puntaje medio en estudios previos validados de 12.2. (19)

Estudios adicionales buscan asociaciones con el manejo de toxina botulínica para potenciar el efecto y presentar la mayor eficacia posible en control de la enfermedad, como un ensayo clínico aleatorizado de 90 pacientes con bromhidrosis axilar aleatorizados a 3 grupos, grupo A: electro cauterización después de extirpar glándulas sudoríparas, grupo B: inyección toxina botulínica, grupo C: electro cauterización después de la extirpación de glándulas sudoríparas y toxina botulínica; seguimiento a un año con evidencia de reducción puntuación de mal olor respectivamente en los grupos una puntuación de 20,2 %, 27,5 % y 12,5 %. Con efectividad en todos los grupos de manejo, sin embargo, con diferencias significativas a favor de triple terapia. (20)

Hiperhidrosis Palmo plantar

Siendo aún menos frecuente que la afección axilar. Se ha evidenciado la toxina botulínica tipo A como un tratamiento efectivo en el manejo de hiperhidrosis palmar y plantar, con efectividad hasta 75 % en mejoría de síntomas con tratamiento con dosis total en promedio de 100 u por área. (2)

Se han descrito esquemas de manejo combinados para hiperhidrosis palmar con inyección de toxina botulínica tipo A (dosis total en un rango entre 100 y 150 u por mano) asociado con tratamiento posterior vía oral de oxibutinina oral (antimuscarínico oral) 5 a 10 mg día por 1 semana adicional. Se evidencia diferencias significativas a favor de uso de terapia combinada en seguimiento a 52 semanas, 82 % efectividad en control de síntomas vs. 3 % en grupo de oxibutinina en monoterapia. (21)

Hiperhidrosis craneofacial postmenopáusica

Se han encontrado mejoría en severidad de síntomas y en calidad de vida en otras indicaciones como la hiperhidrosis postmenopáusica, en un ensayo clínico controlado 8 pacientes aleatorizados a manejo con toxina botulínica tipo B (dosis total 2250 u, dosis variable 2.5 a 7.5 u por sitio de inyección) vs. placebo, se evidenció reducción en puntaje de calidad de vida DLQI en los pacientes con toxina botulínica tipo B con una mejoría en promedio de 9 puntos frente a placebo con un aumento en puntaje de 2 puntos en promedio. Adicional una disminución en el puntaje HDSS media de 2 puntos frente a placebo que no presenta cambios en puntaje. (22)

Realidades del manejo en cirugía plástica Prevención de cicatrices patológicas

La toxina botulínica puede mejorar significativamente la apariencia cosmética y la calidad de la cicatriz postoperatoria, desde el aspecto fisiopatológico reduce el efecto de tensión en los bordes de la herida a través del bloqueo muscular temporal, adicional a este efecto puede verse implicado la regulación de la actividad fibroblástica mediada por factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) interfiriendo con el depósito de colágeno y remodelamiento de la cicatriz. (23)

En un estudio de revisión sistemática y metaanálisis evaluando eficacia y seguridad de toxina botulínica en prevención de cicatrices postoperatorias y mejoría de cicatrización de heridas frente a placebo, tuvo en cuenta 671 casos provenientes de 16 ensayos clínicos aleatorizados mostrando superioridad significativa con instrumentos de valoración escala VSS (diferencia de medias [DM] = -1,32, intervalo de confianza [IC] del 95 %: -2,00 al -0,65, $p = 0,0001$), en escala VAS (DM = 1,29, IC del 95 %: 1,05- 1,52, $p < 0,00001$), una escala adicional Escala de evaluación de cicatrices de Stony Brook (SBSSES) con (DM = -0,18, IC del 95 %: -0,27 al -0,10, $p < 0,0001$). También el ancho de la cicatriz (DM = -0,18, IC del 95 %: -0,27 al -0,10, $p < 0,0001$) y satisfacción de los pacientes (cociente de riesgos [RR] = 1,25, IC 95 %: 1,06-1,49, $p = 0,01$). Sin diferencias significativas en incidencia de efectos adversos (RR = 1,46, IC del 95 %: 0,64-3,33, $p = 0,36$). (23).

En otro estudio de metanálisis teniendo en cuenta 633 casos de 17 ensayos aleatorizados se evidencia que la toxina botulínica puede mejorar la apariencia cosmética y la condición de la cicatriz postquirúrgica, con diferencias significativas en escalas de medición. Puntuación VSS (DM = -0,97, IC del 95 % = -1,56 al -0,39, $p = 0,001$), una puntuación VAS más alta (DM = 1,26, IC del 95 % = 1,04 a 1,47, $p < 0,00001$), anchura de la cicatriz más fina (DM = -0,25, IC del 95 % = -0,37 al -0,12, $p < 0,0001$) y mayor satisfacción del paciente (RR = 3,38 IC del 95 % = 1,45 a 7,89, $p = 0,005$). Sin evidencia

Imagen 1: Cicatriz en la línea de implantación del cabello en la frente. Inicial (arriba) y 6 meses de seguimiento (abajo). Mitad derecha de la paciente tratada con toxina botulínica tipo A y mitad izquierda tratada con solución salina normal al 0,9%.



Fuente: Tomado para fines académicos de este estudio de Hu et al.2018. ((24)

Imagen 2: Cicatriz en línea media en la frente. Inicial (arriba) y 6 meses de seguimiento (abajo). Mitad inferior tratada con toxina botulínica tipo A y mitad superior tratada con solución salina normal al 0,9%.



Fuente: Tomado para fines académicos de este estudio de Hu et al.2018. (24)

diferencias estadísticas en eventos adversos. (25)

Se ha estudiado el efecto de la toxina botulínica tipo A en áreas específicas, por ejemplo en cicatrices faciales, un estudio de revisión sistemática y metaanálisis incluyó 210 pacientes provenientes de 7 estudios. Se evidencia en el puntaje de la escala VAS diferencias de medias (DM) significativamente mejor para toxina botulínica tipo A frente a grupo control (1,25, IC 95 % 0,88-1,62, p < 0,0001). En la escala VSS se evidencia diferencia significativa, evidencian mejor calidad de cicatriz en el grupo de toxina botulínica vs. el control (DM = -1,49, IC del 95 %: -2,30 a 0,68, p = 0,0003). (26)

Existen múltiples estudios con evidencia consistente de mejoría en el aspecto cosmético, en las escalas de evaluación de las cicatrices, incluso en la prevención de la formación de las cicatrices patológicas. Se ha establecido utilidad no solo en el ámbito de la cirugía plástica, estética y reconstructiva, también en cirugía dermatológica como cirugía de Mohs e incluso de sutura de heridas producto de laceración del tejido por traumas. Ver tabla 2.

Supervivencia del colgajo y prevención de trombosis de este en cirugía reconstructiva

Se ha encontrado que la toxina botulínica puede mejorar la supervivencia del colgajo al reducir la

actividad muscular y disminuir la demanda metabólica en el sitio de la anastomosis. En un estudio de revisión sistemática se tuvieron en cuenta 20 estudios con 397 pacientes, realizan técnica de inyección preoperatoria intradérmica dosis media 28 UI. El procedimiento más ejecutado fue un colgajo pediculado con colgajos de piel de patrón aleatorio (65 %). La dosis de inyección media fue de 28,17 UI, mientras que el tiempo medio de inyección fue de 7,4 a 6,84 días; con adecuada conservación de colgajo. (31)

Reconstrucción de pared abdominal

Se ha descrito un efecto de la parálisis transitoria de los músculos de la pared abdominal, aumentando volumen intraabdominal y disminuye presión. Rango de dosis evaluadas 200 a 500 u total con eficacia en favorecer el cierre de pared abdominal. (2)

En estudios de revisión sistemática evaluando inyecciones en pared abdominal de toxina botulínica tipo A en pacientes llevados a reparación quirúrgica. Se identifica una ganancia media entre 2.4 y 4.2 cm de longitud en pared abdominal por lado en estudios por imágenes pre y post inyección. Además, reducción de la relación entre saco herniario abdominal respecto al volumen de la cavidad abdominal en promedio 14 %, a 16,6 % indicando una expansión relativa de la pared abdominal respecto al saco herniario. (6)

Existen otras múltiples indicaciones de manejo en

Tabla 2: Efecto toxina botulínica en prevención de formación de cicatrices patológicas y mejoría de características de las cicatrices.

Estudio	Escalas VAS	VSS	Ancho de cicatriz	Otras
Fu et al. 2022.	DM 1,29, IC del 95 %: 1,05- 1,52, p < 0,00001.	[DM]-1,32, [IC] del 95 %: -2,00 al -0,65, p = 0,0001.	DM -0,18, IC del 95 %: -0,27 al -0,10, p < 0,0001.	SBSES: DM -0,18, IC del 95 %: -0,27 al -0,10, p < 0,0001.
Qiao et al. 2021.	DM 1,26, IC del 95 % = 1,04 a 1,47, p < 0,00001.	DM -0,97, IC del 95 % = -1,56 al -0,39, p = 0,001.	DM -0,25, IC del 95 % = -0,37 al -0,12, p < 0,0001.	
Wang et al. 2022.	DM 1,25, IC 95 % 0,88-1,62, p < 0,0001.	DM = -1,49, IC del 95 %: -2,30 a 0,68, p = 0,0003.	DM -1,30, IC del 95 % -3,18 a 0,58, p = 0,18.	
Lin et al. 2022	DM 1,5 p: 0.02.	DM 1.5 P: 0.02	DM -1.0 p:0.04	Escala Manchester modificada DM 3,5 P:0.02.
Wang et al. 2019	DM 1,32, (IC) del 95 % = 1,06-1,58, P < 0,00001.	DM - 1,25, IC del 95 % = - 2,23 al - 0,26, P = 0,01.	DM - 0,18, IC del 95 % = - 0,24 a - 0,12, P < 0,00001.	
Zhang et al. 2020	DM 1,31, IC del 95 % = 1,06 a 1,55, P < 0,00001.	DM -1,02, IC del 95 % = -1,72 a -0,32, P = 0,004.	DM -0,18, IC del 95 % = -0,29 a -0,08, P = 0,0008.	
Hu et al. 2018 (cicatrices faciales quirúrgicas)		DM 0,56 p 0,001		
Kim et al. 2019. (laceraciones en piel)	DM 0,54 p 0.046			SBSES: DM 0,48 p 0.047

Fuente: Elaborado en base de Fu et al. 2022. ((23) Qiao et al. 2021. (25) et al. 2022. (26) Lin et al. 2022. (27) Wang et al. 2019 (28) Zhang et al. 2020. (29) Hu et al.2018. ((24) Kim et al. 2019. ((30).

hernias de pared abdominal y reconstrucción de esta como se ejemplifica en la tabla 3.

Realidades del manejo en Neurología y otros usos.

Control de dolor

Migraña

El mecanismo de acción de toxina botulínica tipo A en dolor de cabeza tipo migraña no está entendido completamente, estudios muestran que puede generar modulación de la liberación de neurotransmisores y cambios en la expresión en algunos receptores y citoquinas a nivel neuronal. Así como captación a nivel de fibras aferentes sensoriales en neuronas de segundo orden en núcleo y ganglio trigeminal, previniendo la respuesta de activación aferente asociada. (32)

Se han encontrado diferencias estadísticas en las que toxina botulínica tipo A fue superior al placebo para el tratamiento de las migrañas crónicas a los 3 meses y también fue significativo a los 2 meses, encontrando una tendencia en la que los episodios de migrañas crónicas fueron menos frecuentes con la toxina botulínica tipo A en comparación con el placebo en el mes 3 de seguimiento, con una diferencia media de cambio en la frecuencia de la migraña (por mes) de $-0,23$. Es decir, se presentaron 0,23 veces menos episodios de dolor a los 3 meses de tratamiento en estos pacientes frente al placebo. (33)

Adicionalmente, en algunos estudios descriptivos se ha evidenciado resolución completa de migraña en 55 % de los pacientes y parcial en 38 %. La dosis

recomendada varía dependiendo del sitio de aplicación, considerándose en área frontal 12.5 u/lado, temporal 18.75 u/lado y 25 u /lado en región occipital. (32)

Encontramos en población pediátrica, estudios de cohorte retrospectivos, evaluando efectos de las inyecciones de toxina botulínica tipo A, utilizando datos de 65 pacientes pediátricos, diagnosticados con migrañas crónicas. El grupo de estudio osciló entre 11 y 18 años de edad. Hubo una disminución en la puntuación de la escala analógica visual de $5,2 \pm 2,2$ puntos a las 6 semanas de seguimiento. La cantidad media de medicación empleada fue de $173,2 \pm 35$ unidades y los pacientes recibieron una media de $2,8 \pm 1,1$ unidades/kg. (34)

Dolor temporomandibular, trastornos temporomandibulares y del masetero

La toxina botulínica tipo A puede tener un efecto en control de dolor en trastornos temporomandibulares por inhibición de sustancia p glutamato y péptido relacionado con calcitonina (35). En estudios de ensayo aleatorizados se muestra disminución de variables como el dolor y el "clic" de apertura, así como variables funcionales por ejemplo el rango de apertura oral en condiciones de afectación de la articulación temporomandibular como en el desplazamiento del disco de la articulación temporomandibular con reducción.(36) También se ha evidenciado efectos estéticos y funcionales en el manejo de condiciones como la hipertrofia de masetero bilateral, con dosis en tres sesiones: inicial, 12 semanas y 24 semanas, Se observa reducción de 12 % volumen masetero a las 12 semanas con una reducción 26.6 % en la semana

Tabla 3: Toxina Botulínica tipo A en manejo de hernias de pared abdominal

Defecto de pared	Dosis total por paciente	Tiempo de aplicación	Resultados
hernia ventral compleja	300 u bilateral o 150 u si defecto unilateral	1 a 4 semanas preoperatorio	-cierre de fascia en todos los casos. -aumento en longitud pared abdominal 16.4 a 20.4 cm por lado
hernia incisional en línea media	500 u en cada lado, distribuido en 5 puntos	al menos 4 semanas preoperatorio	-reducción de hernia promedio 5.25 cm a 2.32 cm antes de reparación -no recurrencia de hernia seguimiento 49 meses
hernia incisional en línea media o en lado derecho	300 u o 150 u si es unilateral	2 semanas preoperatorio	-cierre pared con malla en todos los casos -aumento en longitud pared abdominal 18.5 cm a 21.3 cm por lado
abdomen abierto	300 u	Cuando alcanza estabilidad hemodinámica	83 % cierre primario de fascia, 6 % cierre parcial
Hernia ventral compleja	200 a 300 u	7 a 14 días preoperatorio	-Aumento en longitud pared lateral abdominal 16.1 a 20.1 cm por lado -cierre primario en todos los casos
hernia ventral	300 u	Mas de 3 semanas preoperatorio	mejoría de dolor 3 meses seguimiento
hernia incisional	500 u inyectados en 5 puntos en cada lado	4 semanas preoperatorio	16.6% disminución de relación vol. hernia a volumen de cavidad abdominal

Fuente: Elaborado con base en Freeman, 2020 (2)

Imagen 3: Inyección de 12,5 U de toxina botulínica en forma retrógrada desde el aspecto medial al lateral de los corrugadores.



Fuente: Tomado para fines académicos de este estudio de Olla, 2020 (32).

Imagen 4: Inyección de 18,75 U de toxina botulínica en forma de abanico profundo a la fascia en el músculo temporal.



Fuente: Tomado con fines académicos de Landau 2020.

24 y 42.5 % a la semana 36 (luego de 3 sesiones de inyección)(37).

Parálisis cerebral y espasticidad focal

La toxina botulínica intramuscular es usada en el tratamiento de estas condiciones de espasticidad, la inhibición neuromuscular favorece mejoría en rangos de movilidad, aumenta independencia funcional, facilita el cuidado de los pacientes y disminuye dolor. (38)

En estudios retrospectivos se evaluó el uso primario de toxina botulínica en la práctica de fisioterapia pediátrica; Se reportó empleo principal de onabotulinumtoxin A 93 %, la dosis máxima reportada variaba de 4 a 30 UI por kilo con una media de 15 UI por kilo, dosis máximas totales variaban de 200 a 1200 UI total con una media de 400 UI, Los intervalos de aplicación variaban siendo el más frecuente 3 meses 78.8 %. La distribución más frecuente fueron inyecciones en múltiples sitios a lo largo del músculo 67.9 %, en músculos grandes era más frecuente el uso de guía por reparos anatómicos, en músculos pequeños fue más común el uso de guía con electromiografía para la infiltración. (38).

Cirugía de cadera en Parálisis Cerebral

Es común que pacientes con parálisis cerebral sean llevados a manejo quirúrgico de cadera, existe evidencia débil demostrando que el uso de toxina botulínica tiene un efecto beneficioso en reducción de dolor postoperatorio. En un estudio de ensayo aleatorizado con 54 pacientes divididos a tratamiento toxina botulínica vs. placebo. Se encontró diferencias en escala de medición Pediatric Pain Profile (PPP), con diferencia de 3.115 puntos ($p=0.065$) a 6 meses de seguimiento. (39)

Neuropatía diabética

Se ha estudiado el efecto de toxina botulínica tipo A para el tratamiento de neuropatía diabética. En un ensayo controlado, 18 pacientes recibieron 12 inyecciones 500 UI en dorso de pie vs. placebo. Se encontró disminución significativa según la Escala Visual Analógica del Dolor-VAS a partir de la primera semana y hasta 12 semanas de seguimiento ($P<0.05$). Existen estudios adicionales con dosis de 100 U evidenciando mejoría significativa en dolor según la Escala Visual Analógica del Dolor- VAS ($p<0.01$) así como otros desenlaces secundarios como dolor urente, disestesias y parestesias. (40)

Miembro fantasma

El dolor en la extremidad posterior a la amputación es multifactorial, en estudios de series de casos pacientes con amputación de extremidad inferior recibiendo 500 UI toxina botulínica guiado por electromiografía, mejoría en escalas de dolor, requerimiento de medicamentos, así como en tolerancia a la prótesis. Adicionalmente, estudio de ensayo aleatorizado con uso de dosis de 200 a 300 UI de toxina botulínica vs. control con mejoría desde infiltración y resultados sostenidos hasta 6 meses de seguimiento posterior en tolerancia a dolor y no inferioridad en dolor de miembro fantasma. (40)

Se han identificado otras múltiples condiciones dolorosas y afecciones musculares donde el uso de toxina botulínica tipo A cobra un papel protagónico para el abordaje y manejo de estas, como evidenciamos en la tabla 4.

Tabla 4. Usos de toxina botulínica tipo A en manejo del dolor y afecciones musculares

Condición clínica	Tipo de estudios	Efecto clínico
Osteoartritis	Revisión sistemática y meta análisis: estudios heterogéneos se necesita investigación adicional para definir dosificación y método de inyección apropiado.	Manejo de dolor asociado con inflamación y cambios degenerativos a través de inhibición de sustancia p.
Neuralgia del trigémino	Estudios de meta análisis evaluando eficacia de regímenes de dosis única 70 a 100 u y regímenes de dosis repetida de 50 a 70 u/dosis.	Disminución en frecuencia e intensidad de episodios de dolor,
Distonía cervical	Estudios de meta análisis y ensayos clínicos aleatorizados.	Mejoría en severidad, discapacidad y alivio de dolor. Efecto adverso asociado de aumento en el riesgo de disfagia.
Blefaroespasmio	Revisión sistemática. Mejoría del 34 a 93% en escala de valoración de jankovic(41).	Uso de 10 a 15 u por ojo, musculo principal pretarsal orbicular.
Sincinesia y asimetría post parálisis facial	Estudios clínicos aleatorizados evalúan efecto en sincinesia y comparan dosis diferenciadas, adicional estudio de inyección contralateral de toxina botulínica para manejo de asimetría facial.	Dosis de 40 u equivalente en eficacia a dosis de 120 u total en sincinesia de parpado, adicional eficacia con dosis de 0.5 a 1.25 u por sitio de inyección en promedio 5.76 u total en manejo de sincinesia ocular. Dosis de 47,5 u promedio en lado contralateral mejoría significativa a 6 meses de asimetría facial

Fuente: Tomado y elaborado con fines académicos en base en Freeman, 2020(2).

Tabla 5: Para no Olvidar

Indicación	Desenlaces y evidencia	Técnica y clínica
Alopecia androgénica	Incremento significativo en el conteo capilar a los 4 meses de seguimiento.	Dosis total de 150 UI distribuidas en 30 puntos de inyección en áreas frontal temporal occipital.
Alopecia asociada a cefalea	Mejorías en la densidad capilar y disminución del dolor en el seguimiento a 3 meses.	Dosis de 100 UI de toxina botulínica tipo A,
Alopecia areata	Se requieren más estudios con mayores poblaciones y un nivel de evidencia más alto para comprobar su efectividad.	
Alopecia inducida por radiación	Mejorías en el crecimiento y la densidad capilar.	dosis total de 150 UI de toxina botulínica tipo A.
Hidradenitis supurativa	Mejorar la calidad de vida y síntomas asociados en pacientes con hidradenitis supurativa.	
Fenómeno de Raynaud	Pacientes refractarios a tratamientos tópicos de primera línea y que podrían ser candidatos a tratamiento quirúrgico,	Dosis de 50 a 150 UI por mano, respetando áreas palmares distales y proximales para disminuir los efectos adversos.
Úlceras digitales en pacientes con esclerodermia	Mejorías significativas en el cierre de heridas y la reducción en el uso de vasodilatadores.	Se recomienda una dosis entre 50 y 100 UI por mano.
Hiperpigmentación inducida por radiación UVB	Efectos preventivos en el desarrollo de hiperpigmentación inducida por radiación UVB.	Se requieren más estudios para evaluar su efecto terapéutico en otras condiciones de hiperpigmentación.
Control de la producción de sebo y piel grasa	Mejoría en la producción de sebo y tamaño de los poros.	Dosis de 30 a 45 UI en 10 sitios de inyección en la frente.
Cicatrices queloides e hipertróficas	Disminución del tamaño, altura, dolor e inflamación de las cicatrices.	
Migraña	Modula la liberación de neurotransmisores y produce cambios en la expresión de receptores y citoquinas a nivel neuronal.	Dosis de 12.5 unidades por lado en el área frontal, 18.75 unidades por lado en la región temporal y 25 unidades por lado en la región occipital.
Trastornos temporomandibulares y del masetero	Disminución en el dolor y los clics de apertura, mejoras en variables funcionales como el rango de apertura oral en afecciones de la articulación temporomandibular.	Efectos estéticos y funcionales con dosis de toxina botulínica tipo A en tres sesiones a lo largo de 36 semanas, con reducciones en el volumen masetero.
Parálisis cerebral y espasticidad focal	Mejora la movilidad, la independencia funcional, el cuidado y reduce el dolor.	OnabotulinumtoxinA, dosis de 4 a 30 unidades por kg y dosis máximas totales de 200 a 1200 unidades, con intervalos de aplicación de 3 meses.
Neuropatía diabética	Disminución significativa del dolor en estudios controlados.	Dosis de 500 unidades en el dorso del pie, así como dosis de 100 unidades.
Miembro fantasma	Mejoría en el dolor, el requerimiento de medicamentos y la tolerancia a la prótesis.	Dosis de 200 a 300 unidades de toxina botulínica.
Complicaciones	Con el procedimiento de inyección incluyen dolor, hematoma, edema e inflamación en el punto de inyección. Con el efecto biológico del medicamento pueden afectar la actividad muscular y la apariencia estética. Complicaciones estéticas pueden incluir resultados insatisfactorios, asimetría facial y ptosis palpebral.	

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines de este estudio.

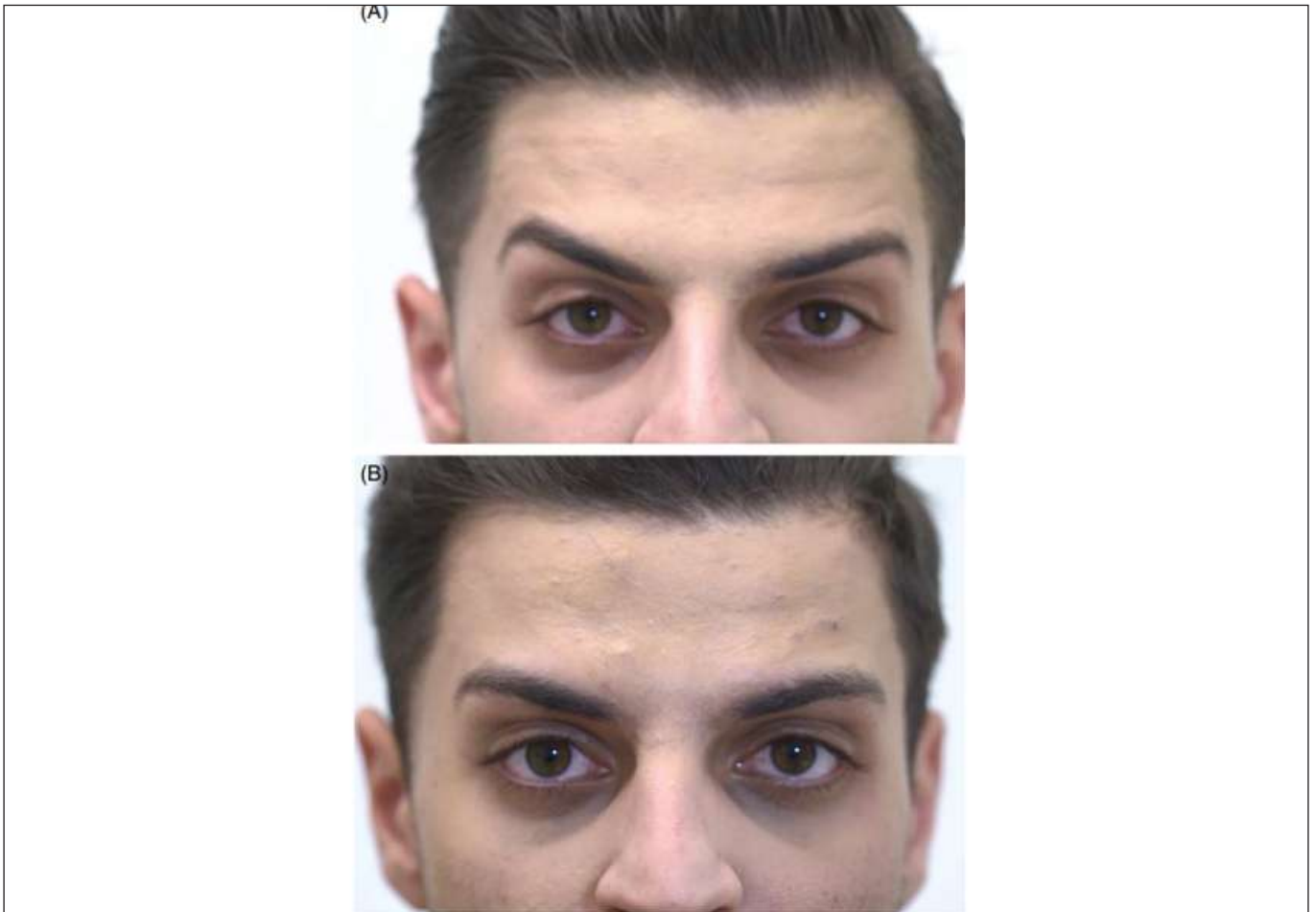
Complicaciones

Las complicaciones asociadas con el uso de toxina botulínica pueden clasificarse de acuerdo con su origen en:

-Asociadas al procedimiento de inyección:

Los efectos asociados al procedimiento de inyección incluyen dolor, hematoma, edema e inflamación en el punto de inyección. Los efectos adversos debido a la acción biológica del medicamento se dividen en funcional y estéticas. Los efectos funcionales alteran la actividad muscular, los efectos estéticos se dan por no alcanzar una expectativa o se genera una nueva alteración en la apariencia del paciente. Las reacciones

Imagen 5: A. Cejas mefisto causada por la actividad de las fibras laterales del músculo frontal, que elevan la cola de las cejas en inyecciones frontales. B. Para corregir la posición de las cejas, se realiza una inyección cuidadosa de fibras frontales laterales altas en la cola de la ceja.



Fuente: Tomado con fines académicos de Landau 2020. ((42))

Imagen 6: Asimetría de la boca. Causado por el efecto de la toxina botulínica en el Depresor Labial Inferior derecho, inyectar el músculo depresor del Angulo Oral. Para evitar esta complicación.



Fuente: Tomado con fines académicos de Landau 2020. (42)

idiopáticas son raras e impredecibles y no se puede explicar por el mecanismo biológico de la droga.

-Asociado al efecto biológico del medicamento e idiopáticos.

Dentro de los efectos adversos asociados a acción biológica del medicamento encontramos el botulismo, una complicación rara asociada a formulaciones no autorizadas o sobre dosificación, la dosis máxima acumulada recomendada 400 UI en incobotulinum y 30 UI por kilo en abobotulinumtoxina para prevenir este tipo de reacciones adversas.

Cefalea posterior a la inyección puede presentarse asociado a la infiltración de un músculo contraído induciendo espasmo asociado y cefalea secundaria, predomina en puntos de inyección glabulares cuero cabelludo y temporal, se recomienda inyectar siempre el músculo en relajación total para evitar estos efectos adversos. Adicionalmente, ptosis palpebral se puede generar asociado al tratamiento de puntos glabulares, con incidencia de 0.8 a 3.4 % de predominio unilateral, se recomienda marcaciones previas en la piel antes de aplicación de medicación.

Diplopía puede darse asociado a debilidad en músculos extraoculares, dado por difusión de medicación, dado una técnica de inyección deficiente, se recomienda realizar inyecciones en musculatura de párpado con la punta de la aguja orientada lejos de la órbita. Puede presentarse disfagia usualmente asociada a la inyección del platisma para la búsqueda de definir el contorno facial, se recomienda mejorar la técnica de inyección para prevenir dichas complicaciones. Asociado a la inyección de la hipertrofia del masetero se puede desarrollar debilidad mandibular, se recomienda palpar y marcar previamente el masetero para punción.

Dentro de las complicaciones estéticas, se ha evidenciado, empeoramiento o efecto insuficiente del medicamento; se ha planteado el desarrollo de anticuerpos neutralizantes, como factor asociado a este efecto adverso. Se ha evidenciado asimetría asociado, por ejemplo, ptosis palpebral, edema palpebral, asimetría en la boca. (42)

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas Protección de personas y animales:

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés (es)

Los autores manifiestan que no existe ningún conflicto de interés, en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. Alster TS, Harrison IS. Alternative Clinical Indications of Botulinum Toxin. Vol. 21, American Journal of Clinical Dermatology. Adis; 2020. p. 855-80.
2. Freeman M, Margulies I. Nonaesthetic Applications for Botulinum Toxin in Plastic Surgery. Plast Reconstr Surg. Julio de 2020; 157-70.
3. Tian K. A study of combination unilateral subcutaneous botulinum toxin a treatment for androgenetic alopecia. J Cosmet Dermatol. el 25 de junio de 2022;21(11):5584-90.
4. Carloni R, Pechevy L, Postel F, Zielinski M, Gandolfi S. Is there a therapeutic effect of botulinum toxin on scalp alopecia? Physiopathology and reported cases: A systematic review of the literature. Vol. 73, Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. Churchill Livingstone; 2020. p. 2210-6.
5. Grimstad Ø, Kvammen BØ, Swartling C. Botulinum Toxin Type B for Hidradenitis Suppurativa: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. Am J Clin Dermatol. El 1 de octubre de 2020; 21(5):741-8.
6. Gallegos JE, Inglesby DC, Young ZT, Herrera FA. Botulinum Toxin for the Treatment of Intractable Raynaud Phenomenon. Vol. 46, Journal of Hand Surgery. W.B. Saunders; 2021. p. 54-9.
7. Lautenbach G, Dobrota R, Mihai C, Distler O, Calcagni M, Maurer B. Evaluation of botulinum toxin A injections for the treatment of refractory chronic digital ulcers in patients with systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2020;38 Suppl 125(3):154-60.
8. Jurairattanaporn N, Palakornkitti P, Anunrangsee T, Vachiramon V. Study of botulinum toxin type A for the treatment of ultraviolet B-induced hyperpigmentation: A prospective, randomized, controlled trial. J Cosmet Dermatol. el 12 de agosto de 2022;21(8):3343-50.
9. Shuo L, Ting Y, KeLun W, Rui Z, Rui Z, Hang W. Efficacy and possible mechanisms of botulinum toxin treatment of oily skin. Vol. 18, Journal of Cosmetic Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 451-7.
10. Park JY, Cho SI, Hur K, Lee DH. IncobotulinumtoxinA injection for sebum control, face lifting, and pore size

- improvement. *Toxicon*. enero de 2021;190:S56-7.
11. Rasaii S, Sohrabian N, Gianfaldoni S, hadibarhaghtalab M, Pazyar N, Bakhshaeekia A, et al. Intralesional triamcinolone alone or in combination with botulinum toxin A is ineffective for the treatment of formed keloid scar: A double blind controlled pilot study. *Dermatol Ther*. el 1 de marzo de 2019;32(2).
 12. Bi M, Sun P, Li D, Dong Z, Chen Z. Intralesional injection of botulinum toxin type a compared with intralesional injection of corticosteroid for the treatment of hypertrophic scar and keloid: A systematic review and meta-analysis. *Medical Science Monitor*. 2019;25:2950-8.
 13. Liu X gang, Zhang D. Evaluation of Efficacy of Corticosteroid and Corticosteroid Combined with Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Keloid and Hypertrophic Scars: A Meta-Analysis. Vol. 45, *Aesthetic Plastic Surgery*. Springer; 2021. p. 3037-44.
 14. Heikel T, Patel S, Ziai K, Shah SJ, Lighthall JG. Botulinum Toxin A in the Management of Pediatric Sialorrhea: A Systematic Review. Vol. 132, *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. SAGE Publications Inc.; 2023. p. 200-6.
 15. Delsing CPA, Bekkers S, Erasmus CE, van Hulst K, van den Hoogen FJA. Posterior drooling in children with cerebral palsy and other neurodevelopmental disorders. *Dev Med Child Neurol*. el 1 de septiembre de 2021;63(9):1093-8.
 16. Obed D, Salim M, Bingoel AS, Hofmann TR, Vogt PM, Krezdorn N. Botulinum Toxin Versus Placebo: A Meta-Analysis of Treatment and Quality-of-life Outcomes for Hyperhidrosis. *Aesthetic Plast Surg*. el 1 de agosto de 2021;45(4):1783-91.
 17. Wu CJ, Chang CK, Wang CY, Liao YS, Chen SG. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin A in Axillary Bromhidrosis and Associated Histological Changes in Sweat Glands: A Prospective Randomized Double-Blind Side-by-Side Comparison Clinical Study. *Dermatologic Surgery*. el 1 de diciembre de 2019;45(12):1605-9.
 18. Asfour L, Moussa A, Littlewood Z, Sharif J, Newsham J, O'Donoghue N, et al. Botulinum toxin A injections in the treatment of axillary hyperhidrosis: a prospective study reviewing quality of life and patient satisfaction in a UK tertiary dermatology centre. Vol. 47, *Clinical and Experimental Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 1358-9.
 19. Lynch O. Five year Follow Up of Patients Treated with Regular Intradermal Botulinum Toxin Type A for Management of Axillary Hyperhidrosis. *European Journal of vascular y endovascular surgery*. agosto de 2020;60(2):56-7.
 20. Chen W, Zhang X, Zhang L, Xu Y. Treatment of axillary bromhidrosis in adolescents by combining electrocauterization with ultrasound-guided botulinum toxin type A injection. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. el 1 de noviembre de 2021;74(11):3114-9.
 21. Campanati A, Gregoriou S, Consales V, Rizzetto G, Bobyr I, Diotallevi F, et al. Combined treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin type A and oxybutynin chloride: Results of a clinical, multicenter, prospective study. *Dermatol Ther*. el 1 de noviembre de 2020;33(6).
 22. Cabreus P, Swartling C, Rystedt A. Postmenopausal craniofacial hyperhidrosis treated with botulinum toxin type B. *Journal of Dermatology*. el 1 de octubre de 2019;46(10):874-8.
 23. Fu Z, Huang H, Huang J. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for postoperative scar prevention and wound healing improvement: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. el 2 de enero de 2022;21(1):176-90.
 24. Hu L, Zou Y, Chang SJ, Qiu Y, Chen H, Gang M, et al. Effects of botulinum toxin on improving facial surgical scars: A prospective, split-scar, double-blind, randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg*. 2018;141(3):646-50.
 25. Qiao Z, Yang H, Jin L, Li S, Wang X. The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Injections in Preventing Postoperative Scars and Improving Scar Quality: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 45, *Aesthetic Plastic Surgery*. Springer; 2021. p. 2350-62.
 26. Wang W, Liu G, Li X. The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A Injections in Improving Facial Scars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacology*. S. Karger AG; 2022.
 27. Lin MJ, Bernstein DM, Torbeck RL, Dubin DP, Rosenberg JD, Khorasani H. Botulinum toxin improves forehead scars after Mohs surgery: A randomized, double-blinded, controlled study. *J Am Acad Dermatol*. el 1 de abril de 2022;86(4):964-6.
 28. Wang Y, Wang J, Zhang J, Hu C, Zhu F. Effectiveness and Safety of Botulinum Toxin Type A Injection for Scar Prevention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. el 1 de octubre de 2019;43(5):1241-9.
 29. Zhang W, Li X, Li X. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Preventing Postoperative Scars and Improving the Cosmetic Appearance of Scars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cutan Med Surg*. el 1 de noviembre de 2020;24(6):608-18.
 30. Kim SH, Lee SJ, Lee JW, Jeong HS, Suh IS, Aiempnakit K. Clinical trial to evaluate the efficacy of botulinum toxin type A injection for reducing scars in patients with forehead laceration: A double-blinded, randomized controlled study. En: *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019.
 31. Hassan AM, Chappell AG, Boyd RM, Joshi C, Wan R, Carabano M, et al. The Use of Botulinum Toxin to Prevent Anastomotic Thrombosis and Promote Flap Survival. *Ann Plast Surg*. agosto de 2021;87(2):222-9.
 32. Olla D, Sawyer J, Sommer N, Moore JB. Migraine Treatment. Vol. 47, *Clinics in Plastic Surgery*. W.B. Saunders; 2020. p. 295-303.
 33. Bruloy E, Sinna R, Grolleau JL, Bout-Roumazielles A, Berard E, Chaput B. Botulinum toxin versus placebo: A meta- analysis of prophylactic treatment for migraine. *Plast Reconstr Surg*. el 1 de enero de 2019;143(1):239-50.
 34. Santana L. Experiencia de las inyecciones de toxina botulínica a para la migraña crónica en una clínica de dolor crónico pediátrico. *evista de farmacología y terapéutica pediátrica*. mayo de 2021;26:151-6.
 35. Li X, Feng X, Li J, Bao X, Xu J, Lin J. Can Botulinum Toxin-A Contribute to Reconstructing the Physiological Homeostasis of the Masticatory Complex in Short-faced Patients during Occlusal Therapy? A Prospective Pilot Study. *Toxins (Basel)*. el 1 de junio de 2022;14(6).
 36. Altaweel AA, Elsayed SAH, Baiomy AABA, Abdelsadek SE, Hyder AA. Extraoral Versus Intraoral Botulinum Toxin Type A Injection for Management of Temporomandibular Joint Disc Displacement with Reduction. *Journal of Craniofacial Surgery*. el 1 de octubre de 2019;30(7):2149-53.
 37. Shome D, Khare S, Kapoor R. Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Asian Indian Patients with Masseter Hypertrophy: A 4-Year Follow-Up Study. *Plast Reconstr Surg*. el 1 de septiembre de 2019;144(3):390e-6e.
 38. Paulson A, Zigler CK, Houtrow A, Pruitt D. Botulinum Toxin: Techniques Within Pediatric Physiatry. *PM and R*. el 1 de enero de 2019;11(1):38-44.
 39. Sobti A, Magill N, Norman-Taylor F. G75(P) Preoperative

- botulinum toxin a for children with bilateral cerebral palsy undergoing major hip surgery: a randomised double-blind placebo-controlled trial with 6 months follow-up. *Arch Dis Child* [Internet]. el 1 de octubre de 2020;105(Suppl 1):A23. Disponible en: http://adc.bmj.com/content/105/Suppl_1/A23.1.abstract
40. Hehr JD, Schoenbrunner AR, Janis JE. The use of botulinum toxin in pain management: Basic science and clinical applications. *Plast Reconstr Surg*. 2020;629E-636E.
41. Rayess YA, Awaida CJ, Jabbour SF, Ballan AS, Sleilati FH, Abou Zeid SM, et al. Botulinum toxin for benign essential blepharospasm: A systematic review and an algorithmic approach. *Rev Neurol (Paris)*. el 1 de enero de 2021;177(1-2):107-14.
42. Landau M, Nestor MS, de Almeida AT, Al-Niaimi F. Botulinum toxin complications in registered and off-label aesthetic indications. Vol. 19, *Journal of Cosmetic Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 2484-90.

Actualización de las pautas del paciente con reemplazo de cadera y necrosis avascular de la cabeza femoral

Carolina Osorio Mora¹ , Lina Maryudi Rodríguez López² 

1- Carolina Osorio Mora*, Universidad de Santander, carolinaosorioromora@hotmail.com

2- Lina Maryudi Rodríguez López, Universidad del Tolima, linismrl@gmail.com

Historia del Artículo:

Entregado: Febrero 2022

Aprobado: Diciembre 2022

Publicado: Enero 5 de 2023

Palabras Clave: Necrosis avascular de cabeza de fémur, reemplazo de cadera, artroplastia, Osteonecrosis de la cabeza femoral, necrosis de la cabeza femoral, necrosis avascular de la cabeza femoral y necrosis isquémica de la cabeza femoral.

Keywords: Avascular necrosis of the femoral head, hip replacement, arthroplasty, Osteonecrosis of the femoral head, necrosis of the femoral head, avascular necrosis of the femoral head, and ischemic necrosis of the femoral head.

Resumen

La necrosis avascular de la cabeza femoral (NAVCF) es una de las causas comunes de dolor de cadera en un adulto joven. Dado que la edad temprana se asocia con una alta demanda funcional, la NAVCF puede tener un efecto devastador en la calidad de vida. El curso natural de esta enfermedad lleva al eventual colapso de la cabeza femoral, seguido de cambios osteoartroticos secundarios en la cadera. El manejo depende de muchos factores, incluida la gravedad y la ubicación de la lesión necrótica, los factores del paciente y la probabilidad de colapso. El reemplazo total de cadera (RTC) es necesario en casos de colapso de la cabeza femoral, dolor intenso, osteoartritis o destrucción de la articulación de la cadera. Sin embargo, ha habido un debate sobre si RTC es una opción viable para NAVCF considerando los múltiples factores que influyen en la NAVCF. Además, los factores como el resultado funcional después de la cirugía, la longevidad del implante y la necesidad de cirugías de revisión deben considerarse al realizar la artroplastia total de cadera. En este contexto, hacemos este estudio con el fin de mostrar el abordaje actual de la NAVCF.

Abstract

Avascular necrosis of the femoral head (ANFH) is one of the common causes of hip pain in a young adult. Since young age is associated with high functional demand, ANFH can have a devastating effect on quality of life. The natural course of this disease leads to the eventual collapse of the femoral head, followed by secondary osteoarthritic changes in the hip. Management depends on many factors, including the severity and location of the necrotic lesion, patient factors, and the likelihood of collapse. Total hip replacement (THR) is necessary in cases of femoral head collapse, severe pain, osteoarthritis, or destruction of the hip joint. However, there has been debate as to whether THR is a viable option for ANFH considering the multiple factors that influence ANFH. Additionally, factors such as functional outcome after surgery, implant longevity, and the need for revision surgeries should be considered when performing total hip arthroplasty. In this context, we carry out this study in order to show the current approach to ANFH.

* Autor para correspondencia:

Carolina Osorio Mora, Universidad de Santander, carolinaosorioromora@hotmail.com

Cómo citar:

Osorio et al. Actualización de las pautas del paciente con reemplazo de cadera y necrosis avascular de la cabeza femoral. S&EMJ. Año 2023; Vol. 9: 21-32.

Introducción

La articulación normal de la cadera está sujeta a diversas tensiones y tensiones durante las actividades diarias realizadas por un individuo. Como la articulación de la cadera es una de las principales articulaciones que soportan peso del cuerpo, su funcionamiento fisiológicamente es esencial en la vida cotidiana. La necrosis avascular de la cabeza femoral (NAVCF) es una de las causas comunes de dolor de cadera en un adulto joven. Se cree que la etiología de la osteonecrosis es multifactorial y se asocia en algunos casos tanto con una predilección genética como con la exposición a ciertos factores de riesgo que serán expuestas a continuación, así como algunas alternativas de tratamiento (1).

Objetivo

Determinar el abordaje del paciente con necrosis avascular de cabeza del fémur, así como las nuevas pautas de manejo de reemplazo de cadera con el fin de disminuir prevalencia de necrosis avascular.

Método

Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos, (PubMed, Google Academics, Science Direct), en donde se escogió una totalidad de 400 artículos, de los cuales, se clasificaron los 31 más relevantes, entre el año 2018 hasta la fecha. Los cuales contenían información actualizada, pertinente y relevante con el tema, sobre nuevas pautas y enfoque del paciente con necrosis avascular de cabeza del fémur, posterior a reemplazo de cadera.

Conclusiones

La articulación de la cadera es una de las principales articulaciones que soportan peso del cuerpo, su funcionamiento fisiológicamente normal es esencial para una vida cotidiana, la etiología de la osteonecrosis es multifactorial y se asocia en algunos casos tanto con una predilección genética como con la exposición a ciertos factores de riesgo. El uso de glucocorticoides y el consumo excesivo de alcohol se asocian con más del 80 % de los casos atraumáticos.

Se han probado varias opciones de tratamiento en el pasado y pocas terapias se encuentran en la etapa de investigación actual (por ejemplo, trasplante de células madre).

Es pertinente afirmar que el tratamiento definitivo de la necrosis avascular de la cabeza femoral es el reemplazo total de cadera, como lo demuestran los estudios hasta la fecha, llegando a la recomendación del reemplazo total de cadera, como modalidad quirúrgica de tratamiento para los estadios 3 y 4 de *Ficat* y *Arlet* de necrosis avascular de la cabeza femoral.

Dado que este es un procedimiento quirúrgico

reconstructivo que proporciona estabilidad, mejor calidad de vida y movilidad en pacientes que sufren trastornos de cadera, eliminando así el dolor y restaurando las funciones de la cadera. La Descompresión del Núcleo (DN), es un método eficaz y seguro para tratar la NAVCF. El uso combinado de hueso autólogo o médula ósea puede aumentar la tasa de éxito. Para la necrosis avanzada de la cabeza femoral, el uso de DN debe ser cauteloso. Se necesitarán ensayos controlados aleatorios de alta calidad y estudios prospectivos para aclarar los efectos de diferentes factores de etiología, tratamientos y rehabilitación posoperatoria.

El manejo conservador se prefiere en pacientes con bajo grado, e implica una restricción al peso, con apoyo en la deambulación, reposo, y diversos fármacos, entre los cuales se destacan las estatinas y la enoxaparina para prevenir la oclusión arterial, los análogos de prostaglandinas para la reducción de la presión intraósea y bifosfonatos para un recambio óseo controlado. Sin embargo, todos estos, a pesar de ser eficaces, aún requieren más estudios para obtener resultados contundentes.

Por otra parte, el manejo quirúrgico es la opción para lesiones más avanzadas. Este puede realizarse previo al colapso articular, situación ideal, donde la descompresión central femoral es por mucho la técnica más empleada y puede lograr tasas de éxito de hasta el 80 % si se realiza oportunamente. Posterior al colapso articular, la artroplastia total de cadera se presenta como la única opción para paliar el dolor y restaurar la función exitosamente.

Introduction

The normal hip joint is subjected to various stresses and stresses during the daily activities performed by an individual. As the hip joint is one of the major weight-bearing joints in the body, its physiological function is essential in everyday life. Avascular necrosis of the femoral head (ANFH) it is one of the common causes of hip pain in a young adult. The etiology of osteonecrosis is believed to be multifactorial and is associated in some cases with both a genetic predilection and exposure to certain risk factors that will be discussed below, as well as some treatment alternatives (1).

Aim:

To determine the approach to the patient with avascular necrosis of the femoral head, as well as the new management guidelines for hip replacement in order to reduce the prevalence of avascular necrosis.

Method:

A search was carried out in different databases (PubMed, Google Academics, Science Direct), where a total of 400 articles were chosen, of which the 31 most relevant

were classified, between the year 2018 and to date. Which contained updated, pertinent and relevant information on the subject, in new guidelines and approaches to the patient with avascular necrosis of the femoral head, after hip replacement.

Conclusions

The hip joint is one of the major weight-bearing joints in the body, its physiologically normal function is essential for daily life, the etiology of osteonecrosis is multifactorial and is associated in some cases with both a genetic predilection and exposure to certain risk factors. The use of glucocorticoids and excessive alcohol consumption are associated with more than 80% of atraumatic cases.

Various treatment options have been tried in the past, and few therapies are at the current stage of investigation (e.g., stem cell transplant).

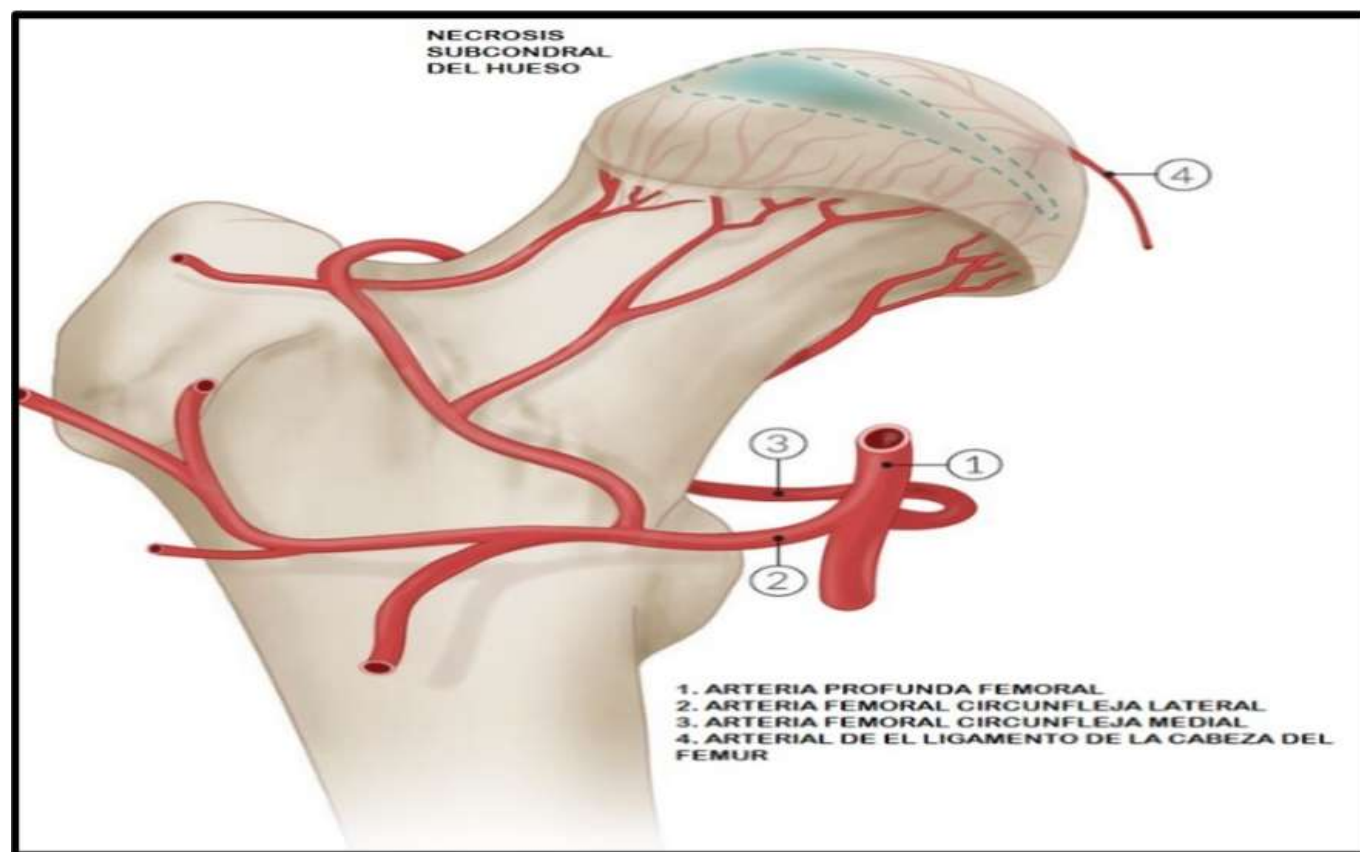
It is pertinent to state that the definitive treatment for avascular necrosis of the femoral head is total hip replacement, as shown by the studies to date, reaching the recommendation of total hip replacement, as a surgical modality of treatment for Ficat and Arlet stages 3 and 4 of avascular necrosis of the femoral head, since this is a reconstructive surgical procedure that provides stability,

better quality of life and mobility in patients suffering from hip disorders, thereby eliminating pain and restoring hip functions. Core Decompression (CD) is an effective and safe method to treat ANFH. The combined use of autologous bone or bone marrow may increase the success rate. For advanced necrosis of the femoral head, the use of CD should be cautious. High-quality randomized controlled trials and prospective studies will be needed to clarify the effects of different etiology factors, treatments, and postoperative rehabilitation.

Conservative management is preferred in patients with low grade and involves weight restriction, supported walking, rest, and various drugs, including statins and enoxaparin to prevent arterial occlusion, prostaglandin analogs for intraosseous pressure reduction, and bisphosphonates for controlled bone turnover. However, all of these, despite being effective, still require more studies to obtain conclusive results.

On the other hand, surgical management is the option for more advanced lesions. This can be done prior to joint collapse, an ideal situation, where central femoral decompression is by far the most widely used technique and can achieve success rates of up to 80% if performed promptly. After joint collapse, total hip arthroplasty is presented as the only option to alleviate pain and

Figura No 1: Anatomía de cabeza femoral. La interrupción del suministro de sangre crea un ambiente hipóxico de la cabeza femoral, llevando a necrosis y colapso de hueso subcondral.



Fuente: Ajustada con fines académicos de Tissue engineering strategies for treating avascular necrosis of the femoral head. Vol. 8, Bioengineering. 2021 (4).

successfully restore function.

Definición

La necrosis avascular (también osteonecrosis, infarto óseo, necrosis aséptica, necrosis ósea isquémica y AVN) es una enfermedad en la que hay muerte celular (necrosis) de los componentes óseos debido a la interrupción del suministro de sangre, llevando a colapso y muerte del tejido. Si la necrosis avascular afecta los huesos de una articulación, a menudo conduce a la destrucción de las superficies articulares llevando a osteoartritis. Si bien puede afectar cualquier hueso y la mitad de los casos muestran múltiples sitios de daño, la necrosis avascular afecta principalmente a las articulaciones de la cadera, la rodilla y el hombro. La necrosis avascular suele afectar a personas entre 30 y 50 años (2,3).

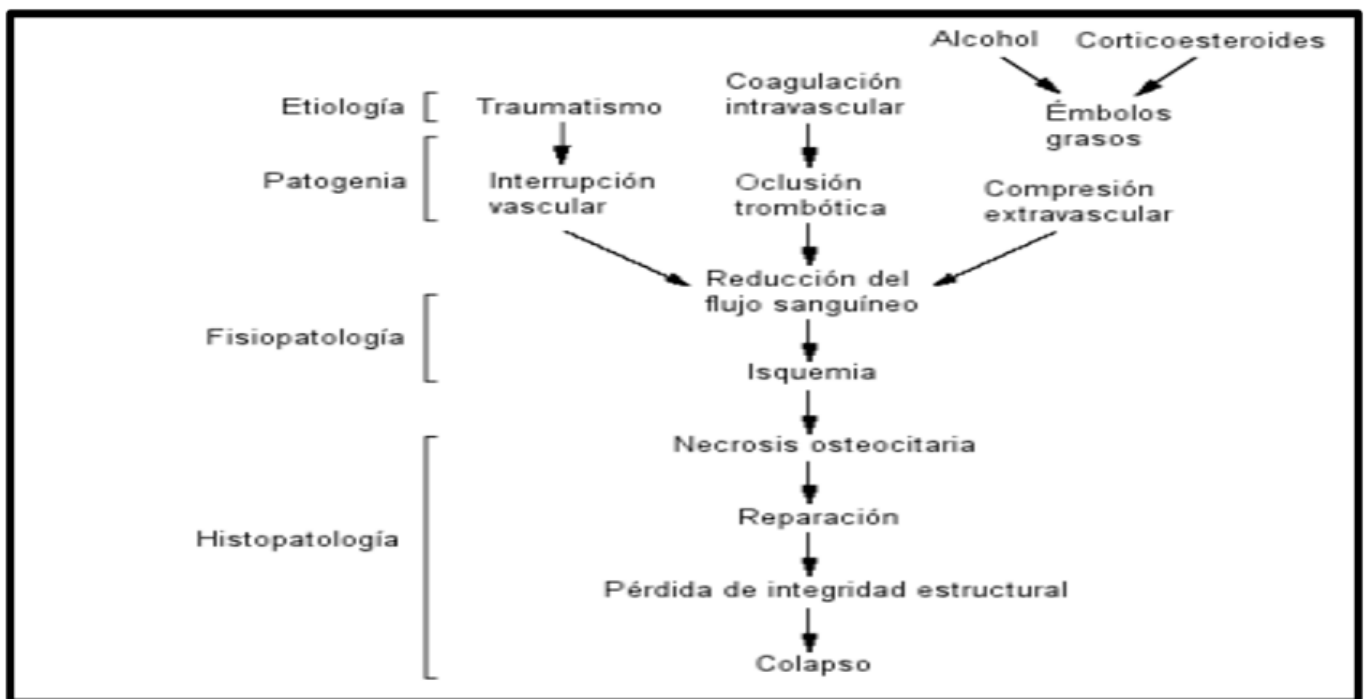
La cabeza femoral tiene un riesgo particular de desarrollar necrosis avascular porque hay un área de vascularización reducida (zona de cuenca) entre las partes craneal y caudal. (5) La parte craneal recibe sangre de una rama de la arteria obturadora. La parte caudal recibe sangre de las arterias circunflejas femorales, medial y lateral. La arteria foveolar es la arteria principal implicada en la necrosis avascular de la cabeza femoral, más comúnmente se origina en la arteria obturadora y menos comúnmente en la arteria femoral circunfleja medial. Pasa a través del ligamento de la cabeza del fémur, suministra la cabeza del fémur.

La cadera está formada por el acetábulo, el fémur

proximal y los tejidos blandos que los unen (cápsula, ligamento redondo, ligamento transverso y pulvinar). Se trata de la estructura articular cóncava de la superficie de la pelvis, conformada por el ilion, el isquion y el pubis, a la que se junta la cabeza del fémur, lo cual estructura la cabeza del fémur, lo cual caracteriza la estructura de la cadera. Esta unión se llama cartilago trirradiado, que es responsable del crecimiento acetabular. La superficie externa del acetábulo está cubierta por un cartilago articular en forma de herradura. El ligamento transverso une ambos extremos del cartilago articular inferiormente. El tejido fibroadiposo pulvinar y el ligamento redondo están en el piso de la superficie externa del acetábulo. El labrum está unido al borde periférico del acetábulo y juega un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad de la cadera. El acetábulo y el desarrollo de la cabeza femoral están íntimamente relacionados.

El desarrollo de la cavidad acetabular está determinado por la presencia de una cabeza femoral reducida concéntricamente. Cuando la cabeza femoral no está en contacto con el acetábulo, este último no se desarrolla adecuadamente y tiene forma plana. El fémur proximal es completamente cartilaginoso al nacer. El núcleo cefálico de osificación aparece aproximadamente a los seis meses de edad, mientras que el núcleo trocantéreo comienza a osificarse a los cinco o seis años. La anteversión femoral y el ángulo cervicodiafisario disminuyen con la edad. (6)

Figura No. 2: Fisiopatología de necrosis avascular de la cabeza femoral.



Fuente: Ajustada con fines académicos de Fisiopatología de la necrosis de la cabeza femoral no traumática. Estado actual de conocimientos. (4)

Tabla No 1: Clasificación de *Ficat y Arlet*.

Grado	Descripción
0	Normal
1	Normal u osteopenia leve
2	Lesiones escleróticas o Quísticas
	A No signo de media luna
B	Colapso subcondral (signo de la media luna) sin aplanamiento de la cabeza femoral
3	Aplanamiento de la Cabeza Femoral
4	Artrosis con disminución del espacio articular con colapso articular

Fuente: Tomada con fines académicos de osteonecrosis de cabeza femoral inducida por corticoides (7).

Clasificación

La Clasificación de *Ficat y Arlet* de la necrosis avascular de cabeza femoral es la escala actualmente utilizada para gradar el estadio mediante estudios de imagen de los pacientes. La cual es la más útil para tomar decisiones terapéuticas y se basa en estudios de radiografía y TAC.(7)(8).

Factores de riesgo

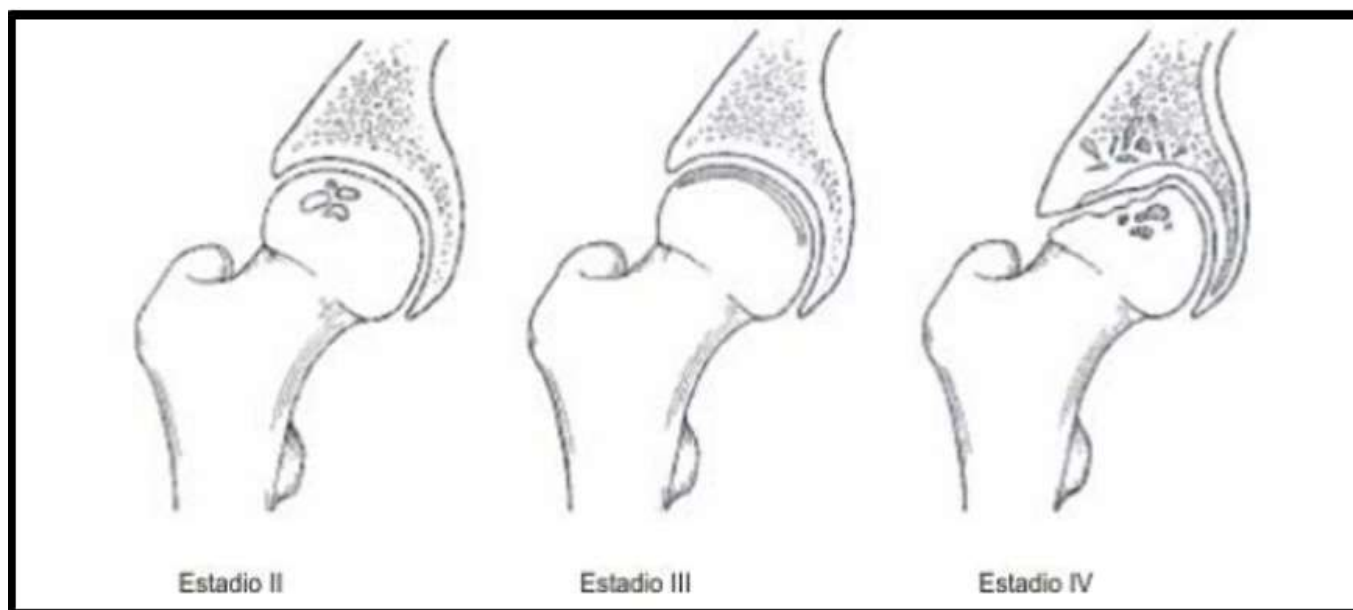
El uso de glucocorticoides y el consumo excesivo de alcohol, se asocian con más del 80 % de los casos traumáticos. Los factores de riesgo menos comunes incluyen, enfermedad de células falciformes (9), deficiencia de proteína C o proteína S, enfermedad de *Gauchers*, hiperlipidemia, pancreatitis, neoplasias

hematológicas, hiperuricemia e hipertrigliceridemia.

Independientemente de la causa subyacente de la NAVCF, la fisiopatología básica incluye la interrupción vascular por fracturas o luxación, la oclusión intravascular de microtrombos o embolia grasa, o la compresión extravascular introseosa. La necrosis avascular puede tener consecuencias significativas a largo plazo, ya que afecta predominantemente a personas en grupos de edad más jóvenes. Predispone a un individuo a la discapacidad física. (1)

En la revisión de la literatura se encuentra que el alcohol y los esteroides son causas comunes de NAVCF, beber alcohol(10) y aplicar corticosteroides puede causar trastorno del metabolismo de los lípidos. Conduce a un aumento en el volumen de células grasas, embolia grasa, etc. (11)

Figura No. 3: Estadios avanzados de clasificación de *Ficat y Arlet*.



Fuente: Ajustada con fines académicos de Necrosis De Cabeza Femoral: Etiología Clasificación Y Tratamiento: Revisión Bibliográfica (8)

En la búsqueda de etiología, con el fin de encontrar los mejores tratamientos, podemos encontrar diferentes modelos animales que buscan la reproducibilidad de la patología y, por lo tanto, buscar nuevas alternativas. En este contexto, *Kaneshino et al.* describieron la relación de una enzima hepática con la mayor o menor probabilidad de generar necrosis avascular. Este hallazgo, de apenas 15 años de antigüedad, ha ayudado a realizar y desarrollar nuevas líneas de trabajo, explorando más a fondo en las etiologías de la osteonecrosis y, por tanto, desarrollando nuevas líneas terapéuticas. La actividad del CYP3A hepático se ha relacionado con la aparición de necrosis inducida y, en consecuencia, aprender a gestionarla podría ayudarnos a disminuir las tasas de necrosis avascular de la cabeza femoral (12).

En un análisis de datos transcriptómicos, datos proteómicos y metabolómicos recogidos de la literatura, basado en la deficiencia de vitaminas en Necrosis avascular, se encontraron de múltiples factores como hipoxia, coagulopatía, deficiencia de vitaminas como B6, B12, folato, homocisteína alta, osteoblasto génesis, osteoclasto génesis, osificación endocondral, etc., en la remodelación del hueso NAVCF y la progresión de la enfermedad. El papel de la vía de coagulación en las enfermedades, y los factores que la afectan, también son evidentes a partir del análisis sistémico de conjuntos de datos, que podrían contribuir indirectamente al proceso de la enfermedad. Es allí donde la suplementación de vitaminas como B6, B12 y folato podría ayudar en el

manejo de la enfermedad, dado que la AVNFH se debe abordar como una enfermedad multisistémica.(13).

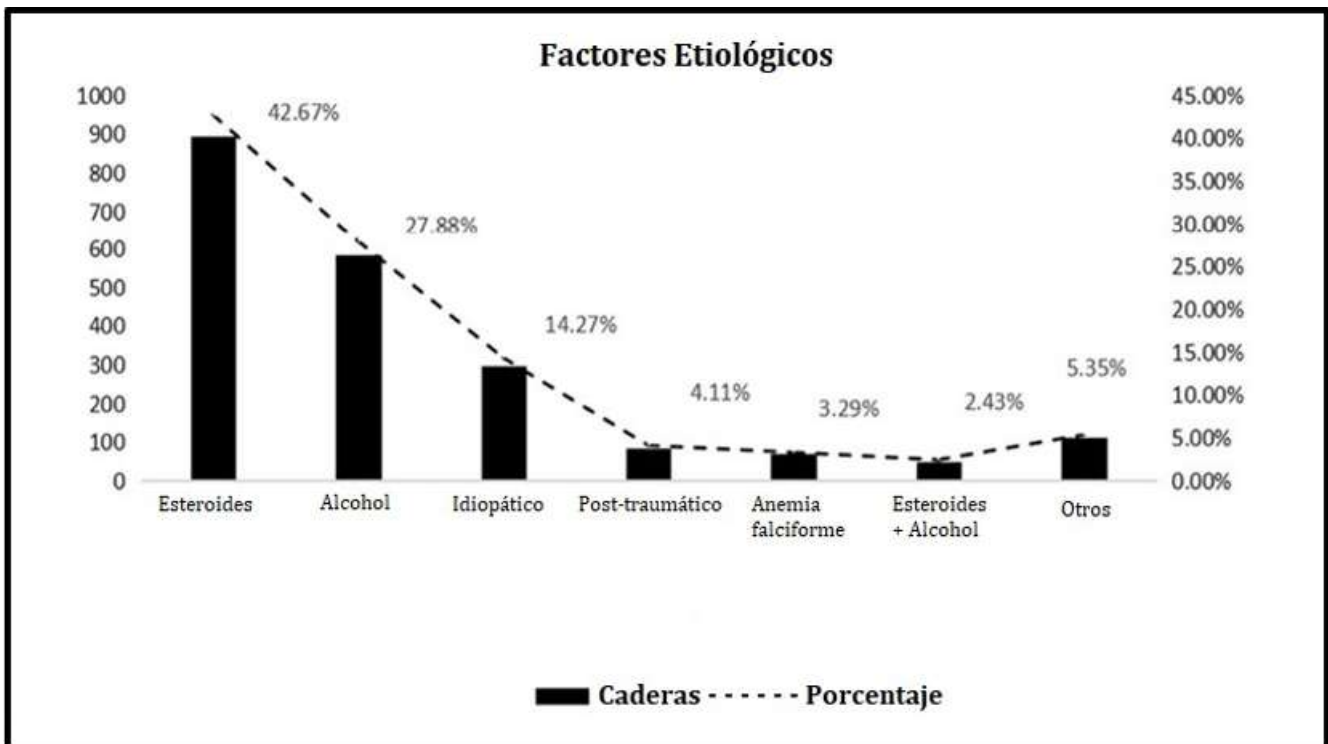
La epífisis femoral capital deslizada, SCFE, es un principal factor de riesgo para NAVCF; sin embargo, la AVN puede ser iatrogénica, como en el caso de lesión de los vasos de nutrientes por un clavo o tornillo insertado posteriormente, que sale del cuello femoral y entra en la cara posterosuperior de la epífisis. Los esfuerzos excesivos para reducir anatómicamente un deslizamiento inestable o cualquier reducción de un deslizamiento estable comprimirán los vasos de nutrientes del cuello y conducirán a NAVCF. Las osteotomías del cuello femoral para prevenir la deformidad del cuello posterior al deslizamiento también pueden poner en peligro el suministro arterial de la cabeza femoral. (14)

El tratamiento conservador de la necrosis de cadera en estadio temprano dio resultados variables, que fueron mejores cuando se eliminaron los factores de riesgo evitables, posiblemente subyacentes a la patología, es allí donde radica la importancia de conocer e identificar estos factores de riesgo. (15).

Presentación Clínica

Según un estudio realizado en un hospital de la India, la mayoría de los pacientes que se admitieron tenían síntomas más comunes en los casos estudiados fueron

Gráfica No 1. Etiología Veintinueve estudios (2095 caderas) documentaron claramente los factores etiológicos, principalmente esteroides y alcohol



Fuente: Tomado con fines académicos de *The efficacy and safety of core decompression for the treatment of femoral head necrosis: A systematic review and meta-analysis.* (11)

dolor y dificultad para caminar (90%), y la mayoría de los pacientes (42,33%) tenían síntomas durante más de 1 año. La mayoría de los pacientes tenían afectación de la articulación de la cadera derecha (56,67 %) seguida de la izquierda (36,67 %) y únicamente en 2 pacientes (6,67 %) hubo afectación bilateral, de la articulación de la cadera. (1).

La presencia de diversos tipos de dolor, tales como dolor intermitente y recurrente en la cadera izquierda y dolor lumbar que se irradia a la ingle, debe ser objeto de estudios adicionales en relación con la presentación de NONFH. Debido a la presentación inespecífica de NONFH y la probabilidad de atribuir los síntomas a otros diagnósticos diferenciales, la mayoría de los casos se derivan en una etapa posterior. (16)

Las radiografías son el método de imagen que se utiliza habitualmente, y son esenciales las proyecciones anteroposterior y lateral para medir el ángulo necrótico combinado predictivo de mal pronóstico cuando es mayor de 200 grados, aunque la medición es más precisa en la RM.

Pueden dar falsos negativos y falsos positivos, sin embargo, son el único método de imagen capaz de detectar el signo creciente, que se corresponde con el aplastamiento del hueso sub condral. A veces hay que recurrir a la artroscopia porque la RM no permite una evaluación correcta del cartilago articular y ésta permite ver en directo el estado de la articulación y decidir si las superficies articulares se pueden preservar o no, sobre todo en el estadio IV en el cual es complicado tomar

decisiones.

Tratamiento Conservador

Dentro del tratamiento conservador se incluye la terapia con estatinas, bifosfonatos o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, así como la reducción de peso, limitación de algunas actividades físicas, así como, el uso de muletas, pueden retrasar el daño causado por la necrosis avascular y permitir una mejoría parcial. Sin embargo, estos pacientes corren un riesgo de 85 % de colapso de la cabeza femoral, por lo que muchos de ellos terminarían en un manejo quirúrgico(17).

Este enfoque conservador es útil para el tratamiento sintomático pero ineficaz para detener la progresión de la enfermedad. Estudios e investigaciones recientes se inclinan hacia el tratamiento quirúrgico para detener la progresión de la enfermedad y mejorar el bienestar del paciente. En este caso, el tratamiento quirúrgico agresivo puede ser inevitable si se identifica la progresión de la enfermedad.(12). Incluso la acupuntura y moxibustión han sido descritos, ya que se trata de un método concebido para el país de China, en fases tempranas y media se pueden intervenir mediante la combinación de las terapias convencionales para mejorar la eficacia.

Actualmente, no hay moléculas o terapias disponibles para el tratamiento curativo de la enfermedad; debido a los resultados insatisfactorios, con el uso de agentes farmacológicos e intervenciones quirúrgicas de la NAVCF, especialmente en etapas posteriores de la enfermedad.

Figura No 4: Radiografía anteroposterior que muestra esclerosis y colapso de la cabeza femoral que sugieren una necrosis aséptica de la misma.



Fuente: Tomada con fines académicos de Reporte de necrosis avascular en un paciente con espondilitis anquilosante Rev Cuba Reumatol vol.21 supl.1 La Habana 2019.

El enfoque se ha desplazado a las estrategias de ingeniería tisular para proporcionar mejores opciones de tratamiento y resultados clínicos para los pacientes. Las estrategias de ingeniería de tejidos o medicina regenerativa pueden ayudar potencialmente a regenerar la vasculatura de la cabeza femoral, que es la causa principal de la enfermedad, al tiempo que ayudan en la regeneración ósea. (4).

Se han probado varias opciones de tratamiento en el pasado y pocas terapias se encuentran en la etapa de investigación actual (por ejemplo, trasplante de células madre), es pertinente afirmar que el tratamiento definitivo de la necrosis avascular de la cabeza femoral es el reemplazo total de cadera (RTC) como lo demuestran los estudios hasta la fecha. (1) Estos autores informaron un efecto reparador de las células extraídas de la cresta ilíaca del paciente, que luego se reinyectaron en el área necrótica mediante una técnica de perforación convencional. Muy rápidamente, demostraron que el efecto restaurador estaba relacionado con la concentración de células madre mesenquimales en el centrifugado, y que este efecto se observó solo en las primeras etapas de la osteonecrosis, es decir, antes del colapso de la cabeza femoral (19).

El aumento del conocimiento sobre la patología de la enfermedad ayudará aún más a los científicos regenerativos a diseñar estrategias mejoradas de ingeniería de tejidos [86]. Las tecnologías más utilizadas en ingeniería de tejidos son las terapias celulares, generalmente con células mesenquimales derivadas de la médula ósea (BMSC), las terapias de factor de crecimiento, los implantes metálicos y la bioimpresión 3D y la nanoimpresión para andamios cerámicos / poliméricos. La mayoría de estas tecnologías son fases no experimentales y, por lo tanto, tienen sus ventajas y

desventajas específicas, que se están estudiando más a fondo para mejorar estas estrategias. (4).

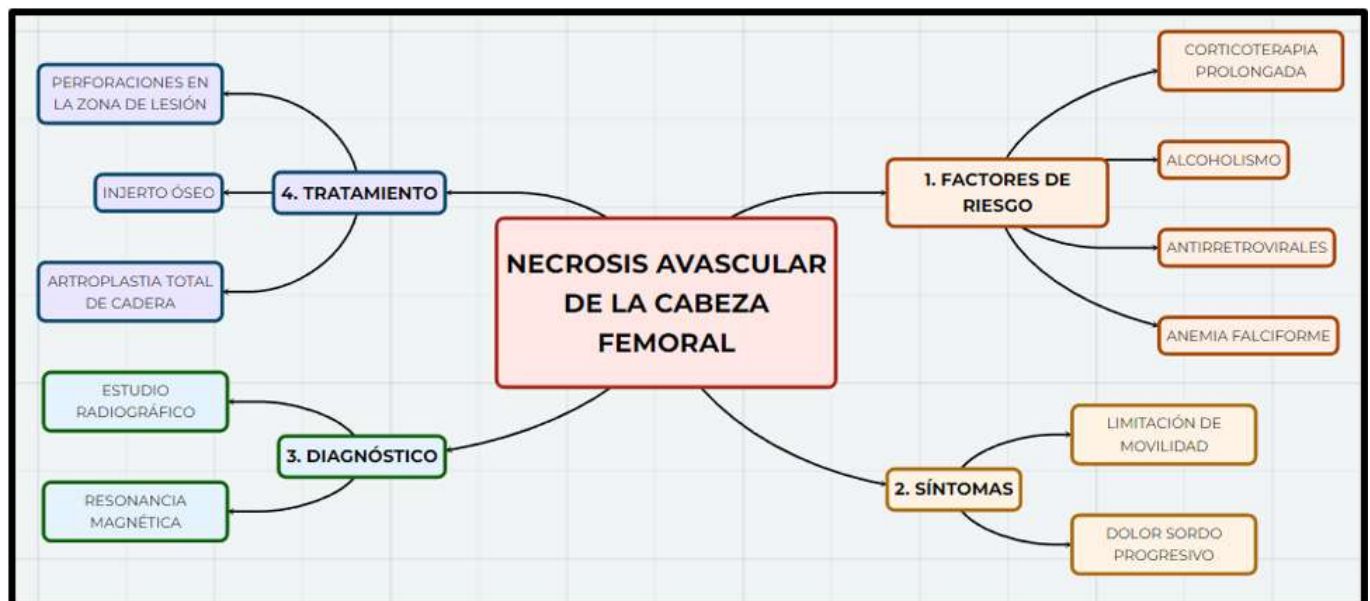
Manejo quirúrgico

La descompresión del núcleo (DN) es un método eficaz y seguro para tratar la NAVCF. El empleo combinado de hueso autólogo o médula ósea puede incrementar la tasa de éxito, (11); la capa interna del hueso se descomprime y ayuda a disminuir el dolor; al reducir la presión, disminuye la congestión vascular y la inflamación, y de esta forma se alivia el síndrome compartimental, lo que mejora el proceso de sustitución progresiva y también estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos, aumentando así, el flujo sanguíneo al hueso. Está indicado en personas con etapas tempranas de necrosis avascular, antes del colapso de la cabeza y cuando está involucrado menos del 30 % de la cabeza femoral.

La descompresión del núcleo también es efectiva para aliviar el dolor y ayuda a retrasar la necesidad de una artroplastia, actuando como un protector de las articulaciones. Se ha informado que su tasa de éxito en cabezas no colapsadas es cerca del 80 %, disminuyendo significativamente al 27 % cuando hay colapso articular (20,21).

Se han intentado diversas terapias complementarias a la cirugía; recientemente, se demostró que la aplicación de concentrado autólogo de aspirado de médula ósea combinada con la descompresión es superior a la descompresión sola, ya que, desacelera notablemente la progresión a la etapa colapsada, limita la necesidad de reemplazo total de cadera y mejora los resultados funcionales. El uso del hueso alogénico puede evitar los

Figura No 5: Algoritmo generalidades de necrosis avascular de la cabeza femoral



Fuente: Elaboración propia de los autores, para fines académicos

Figura No 6: Tratamiento conservador de necrosis avascular de cabeza femoral



Fuente: Elaboración propia de los autores, para fines académicos.

defectos del hueso autólogo, y su capacidad osteogénica y osteoinductora también es ampliamente reconocida. Es así, como con la profundización de la investigación científica se ha propuesto el trasplante alogénico como solución al rechazo inmune y la transmisión de enfermedades.

Los procedimientos quirúrgicos comunes incluyen descompresión central, descompresión central más médula ósea autóloga y descompresión central más injerto óseo autólogo. En este documento se evaluó minuciosamente la eficacia de la terapia de descompresión central para la entidad NAVCF; concluyendo, que la combinación ideal de terapias da el mejor resultado, aunque aún, tiene que ser estudiada y probada. (22). (4).

En términos generales, los procedimientos quirúrgicos actualmente disponibles para la Necrosis Avascular de Cadera (NAVCF) son capaz de controlar parcialmente la patología, lo cual depende del diagnóstico oportuno de la enfermedad; por ejemplo, la técnica de descompresión del núcleo funciona bien en las primeras etapas de NAVCF; mientras que la misma técnica no es efectiva, en las etapas posteriores, ya que el área necrótica ya ha aumentado, y no se puede evitar el colapso de la cabeza femoral. Los médicos han estado tratando de combinar enfoques quirúrgicos con autoinjertos, implantes vasculares e implantes metálicos, pero estos tratamientos híbridos, también son parcialmente exitosos, puesto que no son capaces de iniciar la regeneración del tejido óseo, para reemplazar el núcleo necrótico y ayudarlo a revascularizarse.

Mientras que los implantes metálicos proporcionan un excelente soporte mecánico, pero son totalmente

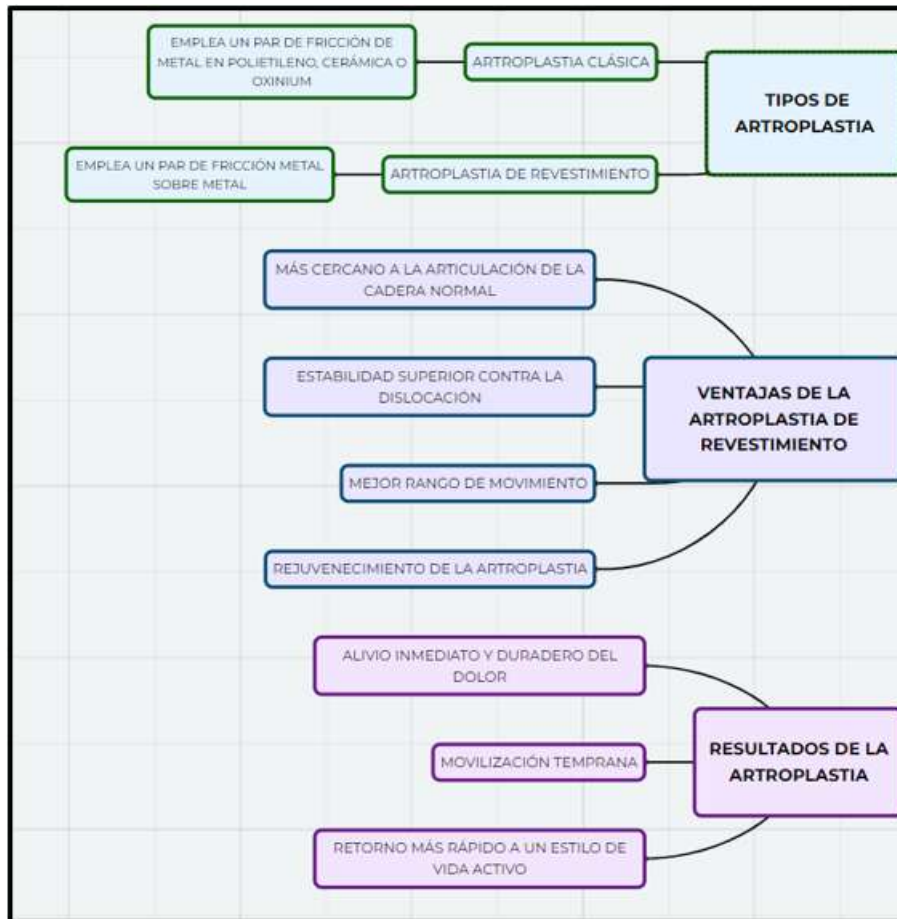
inertes hacia la regeneración del tejido y también ocupan el espacio en el que el neo tejido puede crecer. Además, a menudo hay un desajuste en las propiedades de los implantes que conduce a la destrucción mecánica no deseada del tejido que rodea el implante.

En consecuencia, para concebir una estrategia de tratamiento clínico exitosa para el control de NAVCF, se requiere de un sistema de materiales, que pueda brindar el soporte mecánico necesario, en las etapas iniciales, con el fin de apoyar el colapso de la cabeza femoral; además, de guiar el reclutamiento, la diferenciación y la regeneración del tejido óseo y la vasculatura de soporte en el área necrótica.

Los enfoques de biomateriales representan una solución viable para esto, ya que pueden modificarse para incluir factores de crecimiento osteogénicos y vasculogénicos para iniciar la regeneración, mientras que sus propiedades mecánicas pueden modularse para apoyar el colapso de la cabeza femoral, (4,23).

Las NAVCF avanzadas (estadios III y IV de Arlet y Ficat, correspondientes a un colapso de la cabeza femoral y/o presencia de artrosis secundaria) son a menudo sintomáticas, y el único tratamiento eficaz a largo plazo sigue siendo la artroplastia total. Su objetivo es la analgesia y la rápida recuperación funcional. Aunque esta técnica afecta principalmente a pacientes que ya tienen un colapso de la cabeza femoral(24), se puede proponer como tratamiento de primera línea en pacientes ancianos y sintomáticos, sin colapso de la cabeza, cuando el área de necrosis es extensa y, por lo tanto, de mal pronóstico. La colocación de un reemplazo total de cadera se discute de acuerdo con la edad del paciente debido a la vida útil limitada de las prótesis (15 a 20 años). Esto es aún más

Figura No 7: Artroplastia en necrosis avascular de cabeza femoral .



Fuente: Elaboración propia de los autores, para fines académicos.

problemático, ya que los pacientes jóvenes y activos desgastan su prótesis más rápido. (2,25,26)

Hubo una mejoría significativa en el resultado clínico y funcional después del reemplazo total de cadera en pacientes con necrosis avascular de la cabeza femoral y recomendamos el reemplazo total de cadera como modalidad quirúrgica de tratamiento para los estadios 3 y 4 de Ficat y Arlet de necrosis avascular de la cabeza femoral. (1,6,27).

En el ámbito del manejo médico, es necesario considerar la edad del paciente, la fase de la patología, la ubicación y la cantidad de hueso afectado y la causa subyacente de la avascular. Asimismo, se debe considerar el período óptimo de cese del consumo de alcohol, ya que pueden requerir al menos 4 semanas de abstinencia para remediar las anomalías fisiológicas que pueden poner a los pacientes en mayor riesgo de morbilidad postoperatoria.

El desarrollo de la tecnología médica digital y de impresión 3D permite que los tratamientos ortopédicos avancen hacia la individualización, la precisión y la invasión mínima. Según el estudio, la técnica de la plantilla de impresión 3D pudo llevar a cabo el plan preoperatorio con precisión y rapidez, y la ubicación de la copa acetabular en DDH. La técnica también podría acelerar la rehabilitación de los pacientes.(31)

Es imprescindible reconocer que el diagnóstico temprano es esencial, en múltiples ocasiones la única alternativa terapéutica es el reemplazo articular dado que se realiza un diagnóstico tardío, por lo tanto, la sospecha clínica es importante con el fin de preservar la articulación y prevenir el colapso de la cabeza femoral lo cual es el objetivo más importante del tratamiento. La DN combinada con un injerto óseo vascularizado es una opción segura y bien establecida. Los resultados publicados hasta el momento muestran la influencia del tamaño de la lesión, su localización y la presencia de factores de riesgo. Si bien existe un elevado número de publicaciones sobre esta patología, existe la necesidad de protocolos más estandarizados que permitan una reproducibilidad de las técnicas. La terapia celular ofrece un futuro prometedor, así como el uso de agentes osteogénicos y osteoinductivos, los cuales también necesitan más ECA.

**Responsabilidades morales, éticas y bioéticas
Protección de personas y animales:**

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el

comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

Los responsables señalamos que se han cumplido con los procedimientos establecidos por los centros de trabajo en salud, en relación con la divulgación de los datos obtenidos por los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado:

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió, de ningún modo, financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica de esta revisión.

Potencial Conflicto de Interés(es)

Los autores señalan que no existen ningún(os) conflictos de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

- Reddy DrMRS, MS DrS, Phad DrP. Study of clinical and functional outcome of total hip replacement in avascular necrosis of femoral head. *International Journal of Orthopaedics Sciences*. 2018;4(1d).
- Patil DrP, G DrER, R DrMK, J DrR. A prospective study to evaluate the clinical and functional outcome of uncemented total hip replacement in avascular necrosis of femoral head in adults. *National Journal of Clinical Orthopaedics*. 2019;3(2).
- Ha AS, Chang EY, Bartolotta RJ, Bucknor MD, Chen KC, Ellis HB, et al. ACR Appropriateness Criteria® Osteonecrosis: 2022 Update. *Journal of the American College of Radiology*. 2022 Nov 1;19(11):S409-16.
- Murab S, Hawk T, Snyder A, Herold S, Totapally M, Whitlock PW. Tissue engineering strategies for treating avascular necrosis of the femoral head. Vol. 8, *Bioengineering*. 2021.
- Suris Armangué X. *Societat Catalana de Geriatria I Gerontologia*. 2021;
- Vaquero-Picado A, González-Morán G, Garay EG, Moraleda L. Developmental dysplasia of the hip: Update of management. *EFORT Open Rev*. 2019;4(9).
- avascular N, clínico Sánchez Salazar CD, Jimenez QM, Abarca MF. Osteonecrosis de la cabeza femoral inducida por corticoides. *Revista Ecuatoriana de Ortopedia y Traumatología* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Jun 25];10(Fascículo 2):57-61. Available from: <http://www.revistacientificaseot.com/index.php/revseot/article/view/164>
- Lidueña C, Mendoza A, Malo A, AlAwad A, Liduena . Necrosis de cabeza femoral: etiología, clasificación y tratamiento: revisión bibliográfica. *Archivos de medicina*, ISSN-e 1698-9465, Vol 19, No 1, 2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 25];19(1):2. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8859542&info=resumen&idioma=ENG>
- Kenanidis E, Kapriniotis K, Anagnostis P, Potoupnis M, Christofilopoulos P, Tsiridis E. Total hip arthroplasty in sickle cell disease: A systematic review. *EFORT Open Rev*. 2020;5(3).
- Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, et al. Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 2: Alcohol-Associated Osteonecrosis. *J Arthroplasty*. 2019 Jan 1;34(1):169-174.e1.
- Hua KC, Yang XG, Feng JT, Wang F, Yang L, Zhang H, et al. The efficacy and safety of core decompression for the treatment of femoral head necrosis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 14, *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2019.
- Seijas R, Sallent A, Rivera E, Ares O. Avascular Necrosis of the Femoral Head. *Journal of Investigative Surgery*. 2019 Apr 3;32(3):218-9.
- Naik AA, Narayanan A, Khanchandani P, Sridharan D, Sukumar P, Srimadh Bhagavatam SK, et al. Systems analysis of avascular necrosis of femoral head using integrative data analysis and literature mining delineates pathways associated with disease. *Sci Rep*. 2020;10(1).
- Samelis P V, Papagrigorakis E, Konstantinou AL, Lalos H, Koulouvaris P. Factors Affecting Outcomes of Slipped Capital Femoral Epiphysis. *Cureus*. 2020;
- Erivan R, Riouach H, Villatte G, Pereira B, Descamps S, Boisgard S. Hip preserving surgery for avascular hip necrosis: does terminating exposure to known risk factors improve survival? *Physician and Sportsmedicine*. 2020;48(3).
- Baharum NN, Ariffin F, Hanafiah M, Sulaiman SH. Avascular Necrosis of the Hip in Primary Care. *Korean J Fam Med*. 2021;42(1).
- Quinaluisa Erazo CA, Veintimilla Pesantez JA, Pérez Vásquez MÁ, Aldás Ibujes KD. Necrosis avascular de la cabeza femoral tratamiento. *RECIAMUC*. 2020;4(1).
- Jin H, Li L, Yu W, Fu Y. The efficacy of acupuncture and moxibustion for early and middle-stage osteonecrosis of the femoral head: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 100, *Medicine (United States)*. 2021.
- Massin P. Treatments of avascular osteonecrosis of the hip: Current treatments. *Morphologie*. 2021;105(349).
- Papachristos I V., Rankine J, Giannoudis P V. Hip arthrodiastasis combined with core decompression and diamond concept for postcollapse femoral head avascular necrosis. *BMJ Case Reports CP* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Jun 25];12(8):e231081. Available from: <https://casereports.bmj.com/content/12/8/e231081>
- Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: Pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Rev*. 2019 Mar 1;4(3):85-97.
- VAVOURAKIS M. Osteonecrosis of the Femoral Head. Optimizing the Early-Stage Joint-Preserving Surgical Treatment? *Maedica - A Journal of Clinical Medicine*. 2022;17(4).
- George G, Lane JM. Osteonecrosis of the Femoral Head. *JAAOS: Global Research and Reviews*. 2022 May;6(5).
- Reddy VB, Chary NB, Nikitha K. Surgical management of avascular necrosis of femoral head in young adults treated with uncemented total hip replacement. *Int J Res Orthop*. 2021;7(6).
- Pijnenburg L, Felten R, Javier RM. Ostéonécroses aseptiques, une revue générale des ostéonécroses de la hanche, et au-delà. *Rev Med Interne*. 2020 Jan;41(1):27-36.
- Brojeni SS, Hesarikia H, Rahimnia A, Meybodi MKE, Rahimnia

- A. Treatment of femoral head osteonecrosis (stages 2B, 3 ficat) through open direct core decompression by allograft impaction and light bulb technique. *Archives of Bone and Joint Surgery*. 2020;8(5).
27. Andronic O, Shoman H, Weiss O, Khanduja V. What are the outcomes of core decompression in patients with avascular necrosis? Protocol for a systematic review. *F1000Res*. 2020;9.
28. Ponzio DY, Pitta M, Carroll KM, Alexiades M. Hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head secondary to alcohol abuse. *Arthroplast Today*. 2019;5(2).
29. Dubepuria A, Gohiya A, Sonkar D, Choudhary J. Outcome analysis of bilateral total hip replacement in patients of avascular necrosis of femoral head. *Indian Journal of Orthopaedics Surgery*. 2022;8(3).
30. Huda MN, Alamgir M, Hossain SA, Barua A, Hossain MK, Md Monzer S, et al. Management of Primary AVN with Total Hip Replacement. *Journal of Shaheed Suhrawardy Medical College*. 2022;12(2).
31. Deng Y, Zhou L, Liao H, Zhang S, Fang Q, Xiong J. Application of a 3D printed guide plate for precise placement of acetabular prosthesis in total hip replacement. *Chinese Journal of Orthopaedic Trauma*. 2020;22(12).

La histamina, más que un marcador de alergias

Nathalie Zamorano Ferrer¹ , Lina Maryudi Rodríguez López² 

¹ Nathalie Zamorano Ferrer*, Corporación Universitaria Remington, nazafe.54@gmail.com

² Lina Maryudi Rodríguez López, Universidad del Tolima, linismrl@gmail.com

Historia del Artículo:

Recibido: 12 Febrero 2022

Aprobado: 2 Diciembre de 2022

Publicado: Enero 5 de 2023

Palabras Clave: Histamina, receptores de histamina, antagonistas de los receptores de histamina, histamina y vigilia, histamina y COVID-19, histamina y cáncer.

Keywords: Histamine, histamine receptors, histamine receptor antagonists, histamine and wakefulness, histamine and Covid-19, histamine, and cancer.

Resumen

La histamina es una sustancia con alto valor para ser estudiada, es una amina biogénica vasoactiva que contribuye como mediadora de la respuesta inflamatoria como la producida en las alergias. Sin embargo, sus funciones fisiológicas moduladoras y multifacéticas están mediadas por cuatro receptores que otorgan heterogeneidad molecular y actividades constitutivas a la histamina. En este artículo hablaremos de los avances y estudios de la histamina, no solo como señal de alergia, sino como actor en nuevas terapéuticas e incluso como agente patológico.

Abstract

Histamine is a substance with high value to be studied. It is a vasoactive biogenic amine that contributes as a mediator of the inflammatory response such as that produced in allergies. However, its modulatory and multifaceted physiological functions are mediated by four receptors that confer molecular heterogeneity and constitutive activities to histamine. In this article, we will talk about the advances and studies of histamine, not only as a sign of allergy but also as an actor in new therapies and even as a pathological agent.

* Autor para correspondencia:

Nathalie Zamorano Ferrer*, Corporación Universitaria Remington, e-mail: nazafe.54@gmail.com

Cómo citar:

Zamorano et al. La histamina, más que un marcador de alergias. S&EMJ. Año 2023; Vol. 9: 33-58.

Introducción

En este artículo desglosaremos diferentes interacciones entre los receptores de histamina en enfermedades como el cáncer, donde la histamina produce una regulación compleja y afinada del fenotipo y funciones de las diferentes células inmunitarias, interviniendo en el tratamiento, desarrollo y predisposición de esta patología. Su implicación en trastornos neurológicos y su intervención en el ciclo circadiano; Inclusive la eficacia que ha mostrado en tratamiento de enfermedades neuro-inmunológicas potencialmente neurodegenerativas. Los nuevos estudios que demuestran la intolerancia a la histamina como una patología que tenemos que considerar ampliamente en los diagnósticos diferenciales de trastornos gástricos y expondremos diferentes estudios de interés que demuestran como algunos receptores intervienen en filtración y reabsorción renal, el dolor, el comportamiento, entre otros. Encontraremos que muchos de estos estudios no cuentan con suficiente evidencia científica que respalde la posibilidad de la incursión de estos como dianas definitivas; sin embargo, ponen un nuevo trazo para continuar las investigaciones sobre la histamina como un gran recurso que está siendo explotado en diferentes áreas de la medicina y promete grandes resultados.

Objetivo

Establecer los avances científicos, moleculares y clínicos sobre la histamina.

Metodología

En este artículo se realizó una revisión sistemática sobre la evidencia disponible en las interacciones que puede intervenir la histamina. Se hizo una búsqueda sistemática en bases de datos como PubMed, Google Scholar, Springer Link y Frontiers. Se encontró una amplia variedad de artículos dentro de los cuales se encuentran revisiones sistemáticas, reporte de casos, estudios retrospectivos, estudios multicéntricos y revisiones bibliográficas, donde se seleccionó como término de búsqueda la histamina, se seleccionaron 67 artículos que contenían en su título la histamina donde se encontraba contenido el desarrollo de nuevos estudios en diferentes áreas médicas donde no fuera considerada la histamina como un marcador de alergia.

Introduction

In this article, we will break down different interactions between histamine receptors in diseases such as cancer, where histamine produces a complex and fine-tuned regulation of the phenotype and functions of the different immune cells, intervening in the treatment, development, and predisposition of this pathology. Its implication in neurological disorders and its intervention in the circadian cycle; Including the efficacy that it has shown in the treatment of potentially neurodegenerative

neuroimmunological diseases. The new studies show histamine intolerance as a pathology that we have to consider widely in the differential diagnoses of gastric disorders and we will present different studies of interest that show how some receptors are involved in the renal filtration and reabsorption, pain, and behavior, among others. We will find that many of these studies do not have sufficient scientific evidence to support the possibility of their incursion as definitive targets; however, they set a new line to continue research on histamine as a great resource that is being exploited in different areas of medicine and promises great results.

Aim

Establish molecular and clinical scientific advances in histamine.

Methodology

In this article, a systematic review was conducted on the available evidence on the interactions that histamine can intervene. A systematic search was carried out in databases such as PubMed, Google Scholar, Springer Link, and Frontiers. A wide variety of articles were found, including systematic reviews, case reports, retrospective studies, multicenter studies, and bibliographic reviews, where histamine was selected as the search term, 67 articles containing histamine in their title were selected, where the development of new studies in different medical areas where histamine was not considered as an allergy marker was contained.

En presencia de la histamina

Se conoce a la histamina como una amina vasoactiva biogénica implicada en síntomas como los producidos en las alergias, sus interacciones con diferentes receptores por medio de vías extra e intracelulares produce mediadores inflamatorios que afectan el sistema inmunitario, ya sea como factores pro inflamatorios o mediadores para establecer la homeostasis después de lesiones o procesos inflamatorios(1).

La producción de esta sustancia en el cuerpo humano está dada por los mastocitos, originados en la médula ósea y se encuentran en los tejidos. Los mastocitos junto con los basófilos representan la fuente de histamina en el sistema inmunitario, donde se almacenan en gránulos citoplasmáticos junto a otras aminas como la serotonina, proteasas, factores angiogénicos, entre otros que son liberados por determinados estímulos(2).

La liberación de histamina está mediada por receptores inhibidores o activadores, que desencadenan diferentes modalidades de liberación y desgranulación de histamina. Los mastocitos se activan con la estimulación del antígeno mediado por inmunoglobulina E (IgE) llevando a cabo la liberación de mediadores de histamina para desencadenar respuestas inflamatorias;

en algunas enfermedades como la dermatitis atópica y la urticaria crónica se encuentra un aumento drástico en las concentraciones séricas de IgE motivo por el cual ha advertido la necesidad de realizar estudios sobre las funciones de la IgE en la maduración de los mastocitos para el desarrollo de nuevas líneas terapéuticas de enfermedades inflamatorias.(3).

Estas funciones fisiológicas moduladoras y multifacéticas están mediadas por cuatro receptores acoplados a proteína G, transmembrana 7, asignados como (H1R, H2R, H3R, H4R), expresados principalmente en el cerebro, que abordan diferentes áreas de estudio dado su heterogeneidad molecular y actividades constitutivas(4), no solo en el desarrollo de enfermedades alérgicas como se pensaba.

A su vez, en avances terapéuticos, gracias a su papel en la regulación de histamina junto con neurotransmisores del sistema nervioso central y la posibilidad de alcanzar diferentes y complejos procesos sobre el receptor de histamina, como es el caso del desarrollo de los antihistamínicos; sin embargo, su capacidad y participación en diferentes estados corporales nos ayuda a entender un poco más a su alcance e importancia sobre el nuevo desarrollo y entendimiento en el área médica como posibles tratamientos basados en la estructura de nuevos antihistamínicos(5).

Los antagonistas H1R se han estudiado múltiples veces para la investigación de tratamiento de alergias dado a reacciones de hipersensibilidad tipo 1 los cuales se expresan en células como los mastocitos y sedantes desde muchos años atrás, sin embargo, su papel sigue colaborando en nuevos desarrollos gracias a su estructura cristalina (5). H2R se expresa en las células parietales de la mucosa gástrica, musculares, epiteliales, endoteliales, neuronales, hepatocitos y células inmunitarias(6), de igual manera, ayudo a la investigación y desarrollo de trastornos gastrointestinales como los fármacos para el tratamiento de la úlcera gástrica y se encuentran involucrados en la producción de citocinas de linfocitos Th1(1,6).

En cuanto H3R, se identificaron funciones en el sistema nervioso central y en los receptores periféricos y presinápticos para controlar la liberación de histamina y otros neurotransmisores; Participa principalmente en función de la barrera hematoencálica adicionalmente como autor receptor heterogéneo con retroalimentación negativa sobre histaminérgicos, llevando así, inhibición sobre otras neuronas como las estudiadas en acciones que promueven funciones tales como la vigilia considerándose así un agonista inverso de primera clase para el tratamiento de patologías como la narcolepsia(7). H4R se expresa preferentemente en el intestino, el bazo, el timo, la médula ósea, las células hematopoyéticas periféricas y las células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo; Motivo por el cual se encuentra en estudios clínicos para posibles bases terapéuticas contra enfermedades relacionadas con el sistema inmune, en gran medida expresada en los mastocitos donde exacerba

la generación de histamina y citoquinas motivo por el cual, han sido llevados a cabo estudios sobre una mayor efectividad en sus propiedades antialérgicas (6).

De la misma manera que cada receptor favorece una adaptación, la interacción entre ellos nos brinda conocimiento de alcances mucho más importantes, como es el caso de H2R, quien antagoniza algunos de los efectos mediados por H1R y conduce a la relajación de las células del músculo liso, lo que provoca vasodilatación. En un modelo murino de inflamación pulmonar, la pérdida de H2R tiene un efecto sobre las células T asesinas naturales (NK) invariantes, lo que agrava la inflamación local, reacción vista con frecuencia en enfermedades como el COVID-19 (6).

Se afirma que la histamina puede actuar sobre el riñón de forma autocrina en condiciones fisiológicas y tanto de forma autocrina como paracrina en condiciones patológicas, en las que la reserva renal inducible de histamina o podría estar involucrada una fuente extrarrenal, como los mastocitos. Los datos generales plantean la hipótesis de redundancia entre H1R Y H2R en la hemodinámica renal, tanto mediando el aumento del flujo sanguíneo renal como reduciendo la resistencia vascular, los H1R y H4R participan en el complejo proceso de formación de la orina, estando H1R involucrado principalmente en la filtración glomerular y el H4R en la reabsorción tubular(8).

Histamina más que una amina

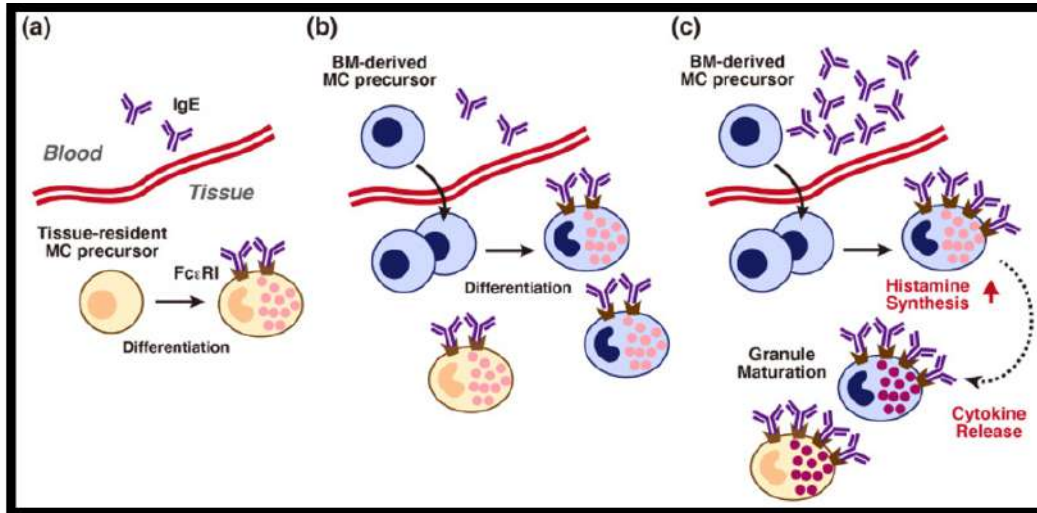
Los mastocitos y los basófilos representan la fuente más importante de histamina en el sistema inmunitario. La histamina se almacena en gránulos citoplasmáticos junto con otras aminas y se libera rápidamente al activarse con una variedad de estímulos. Además, la liberación de histamina de los mastocitos y los basófilos está regulada por varios receptores activadores e inhibidores (2).

Los mastocitos se distribuyen en casi todos los tejidos vascularizados y participan en la regulación de una amplia gama de respuestas inmunitarias y producen una amplia variedad de mediadores pro inflamatorios, en 1953, Riley y West identificaron por primera vez la presencia de histamina en los mastocitos (3)

Los mastocitos generalmente se identifican por su expresión superficial de c-kit, que es el receptor del factor de células madre (SCF, ligando c-kit), y FcεRI, que es el receptor de alta afinidad de IgE y estos dos receptores están estrechamente relacionados. La IgE activa los mastocitos, la participación de diferentes receptores puede desencadenar diferentes modalidades de liberación y desgranulación de histamina (3)

El mediador químico (2-[3H-imidazol-4-il] etanamina) más conocido como histamina, lleva a cabo su síntesis mediante la descarboxilación del aminoácido histidina por la enzima L-histidina descarboxilasa (HDC), que se

Ilustración 1: Posibles efectos de la inmunoglobulina E (IgE) sobre la maduración local de los mastocitos tisulares.



Fuente: Tomada para fines académicos de Tanaka et al. 2021(3)

expresa en neuronas, células parietales, células de la mucosa gástrica, mastocitos y basófilos; la degradación de la histamina está mediada por la enzima diamino oxidasa (DAO) y la histamina N-metiltransferasa (HNMT), que se expresa en el sistema nervioso central (1)

HDC es la enzima limitante de la velocidad para la síntesis de histamina, Pertenece a la familia de las descarboxilasas dependientes de la vitamina B, incluida la descarboxilasa de L-aminoácido aromático (dopa descarboxilasa). HDC es diferente de las otras descarboxilasas en términos de la presencia del dominio adicional carboxilo terminal y su inducción transcripcional a varios estímulos, varios estudios demostraron que la IgE sola induce la síntesis de histamina, principalmente en el citosol. Los progenitores comprometidos con los mastocitos se infiltran desde la médula ósea hacia los tejidos tras la inflamación y luego proliferan en respuesta a factores ambientales, incluido el ligando c-kit. En la Ilustración 2 se representa la maduración de los mastocitos en los tejidos conectivos en murinos; la expresión superficial de FcεRI, podría inducirse durante la maduración y aumenta drásticamente, cuando los mastocitos inmaduros se exponen a concentraciones más altas de IgE, porque los niveles de expresión superficial de FcεRI, están regulados positivamente por IgE, estudio que aún espera estar demostrado en las células humanas.

Los mastocitos y basófilos, quienes se caracterizan por la expresión del tetramérico con gran afinidad por el receptor IgE y la habilidad de sintetizar histamina, guardan varias diferencias. Los basófilos son una población de células inmunitarias maduras circundantes de vida corta, (Representando aproximadamente el 1% de los leucocitos sanguíneos) que son reclutados en los tejidos tras la inflamación, mientras que los mastocitos residen en los tejidos y son células distribuidas a lo largo de la mucosa y tejidos conectivos. (2)

La desgranulación de mastocitos y basófilos puede ser iniciada y modulada por dependientes de IgE y no dependientes de IgE, estímulos que activan, una amplia variedad de receptores, que pueden mejorar la respuesta a otros estímulos, que da como resultado la liberación de histamina, sin embargo, la activación de basófilos también puede ser inhibida por reguladores negativos de señalización que reducen la entrada de calcio y da la activación celular (2)

La histamina liberada por los mastocitos y los basófilos ejerce sus actividades biológicas mediante la activación de los cuatro receptores acoplados a proteínas G (GPCR) quienes confieren sus efectos pleiotrópicos. Las conformaciones activas e inactivas de estos receptores coexisten en equilibrio. Los agonistas de estos receptores estabilizan la conformación activa, mientras que los antagonistas estabilizan la conformación inactiva (1). En la tabla 1. Se observa los diferentes efectos de la histamina mediados por sus cuatro receptores en la cascada de activación intracelular.

Si bien la activación de H1R y H2R explica principalmente algunos trastornos alérgicos mediados por mastocitos y basófilos, la expresión selectiva de H4R en las células inmunitarias está descubriendo nuevas funciones para la histamina (posiblemente derivada de mastocitos y basófilos) en trastornos alérgicos, inflamatorios y autoinmunes. Por lo tanto, el conocimiento profundo de la liberación de histamina de los mastocitos y los basófilos y sus efectos biológicos está preparado para descubrir nuevas vías terapéuticas para un amplio espectro de trastornos(2). En la Tabla 2. Encontramos una descripción general de los subtipos de receptores de histamina humana.

Tabla 1: Funciones inmunológicas mediadas por la señalización de los receptores de histamina.

RECEPTOR	EXPRESIÓN	SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR	ACTIVIDAD INMUNOLÓGICA
H1R	Células endoteliales, células nerviosas, células epiteliales, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, CD y células T y B	fosfolipasa C (PLC), PIP2, diacilglicerol (DAG), inositol trifosfato (IP3), Ca ²⁺ y proteína quinasa C (PKC)	Reacciones alérgicas e inflamación, liberación de histamina, quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos, capacidad de presentación de antígenos, actividad Th1/IFN- γ y reclutamiento de células Th2; Disminuye la inmunidad humoral y la producción de IgE.
H2R	Células endoteliales, nerviosas, epiteliales, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, DC y células T y B	Adenil ciclasa (AC), monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), proteína quinasa A (PKA), proteína de unión al elemento de respuesta cAMP (CREB) y proteínas de intercambio activadas por Camp (EPAC)	Aumenta la producción de IL-10 y la inmunidad humoral; disminuye la inmunidad celular; inhibe las células Th2 y las citoquinas, la quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos; suprime IL-12p70 de MoDC
H3R	Neuronas histaminérgicas, monocitos, eosinófilos	Inhibidor de adenil ciclasa y cAMP; aumenta los niveles de Ca ²⁺	Control de la inflamación neurogénica, aumento de la actividad proinflamatoria y capacidad de presentación de antígenos
H4R	Eosinófilos, CD, células de Langerhans, neutrófilos, células T, basófilos y mastocitos	Inhibidor de adenil ciclasa y cAMP; aumenta los niveles de Ca ²⁺	Afecta las funciones de pDC y mDC, diferenciación Th1/Th2, quimiotaxis de eosinófilos y mastocitos, producción de IL-6, leucotrieno B4 y migración de células T γ / δ ; aumenta la secreción de IL-17 por las células Th17 y el reclutamiento de T reguladoras; suprime IL-12p70 de MoDC

Fuente: Tomado para fines académicos basados en Branco et al. 2018 (1)

Tabla 2: Descripción general de los subtipos de receptores de histamina humana

	H1R	H2R	H3R	H4R
Localizaciones de tejidos	Ubicuo (principalmente pulmón, SNC, vasos sanguíneos)	Ubicuo (principalmente estómago, corazón, SNC)	Neuronas (SNC y SNP)	Médula ósea, células hematopoyéticas
Relevancia fisiológica	Broncoconstricción, vasodilatación, ingesta de alimentos, regulación sueño-vigilia	Secreción de ácido gástrico	Liberación de neurotransmisores (\rightarrow regulación sueño-vigilia, atención/cognición, ingesta de alimentos)	Respuestas inmunitarias (\rightarrow quimiotaxis, IL-, IFN-modulación)
Condiciones fisiopatológicas	Reacciones alérgicas, vómitos, trastornos del sueño y la vigilia	Úlceras gástricas	Deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos del sueño-vigilia, epilepsia, dolor, etc.	Enfermedades inflamatorias (alergia, asma, prurito, artritis), dolor, etc.

Fuente: Tomado para fines académicos basado en Panula et al 2015 (4).

La histamina se sintetiza y almacena en altas concentraciones dentro de los gránulos en las llamadas células "profesionales", basófilos y mastocitos, donde se asocia con heparina. Basado en un método sensible de cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas, la histamina de células distintas de los mastocitos se presenta en altas concentraciones en células similares a las enterocromafines en el estómago, los ganglios linfáticos y el timo, con niveles modestos en el hígado, los pulmones y en las várices de las neuronas histaminérgicas en el cerebro. La histamina actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso y como mediador local en el intestino, la piel y el sistema inmunitario; Provoca cambios fisiológicos complejos, que incluyen neurotransmisión, inflamación, contracción del músculo liso, dilatación de los capilares, quimiotaxis, producción de citoquinas y secreción de ácido gástrico (4).

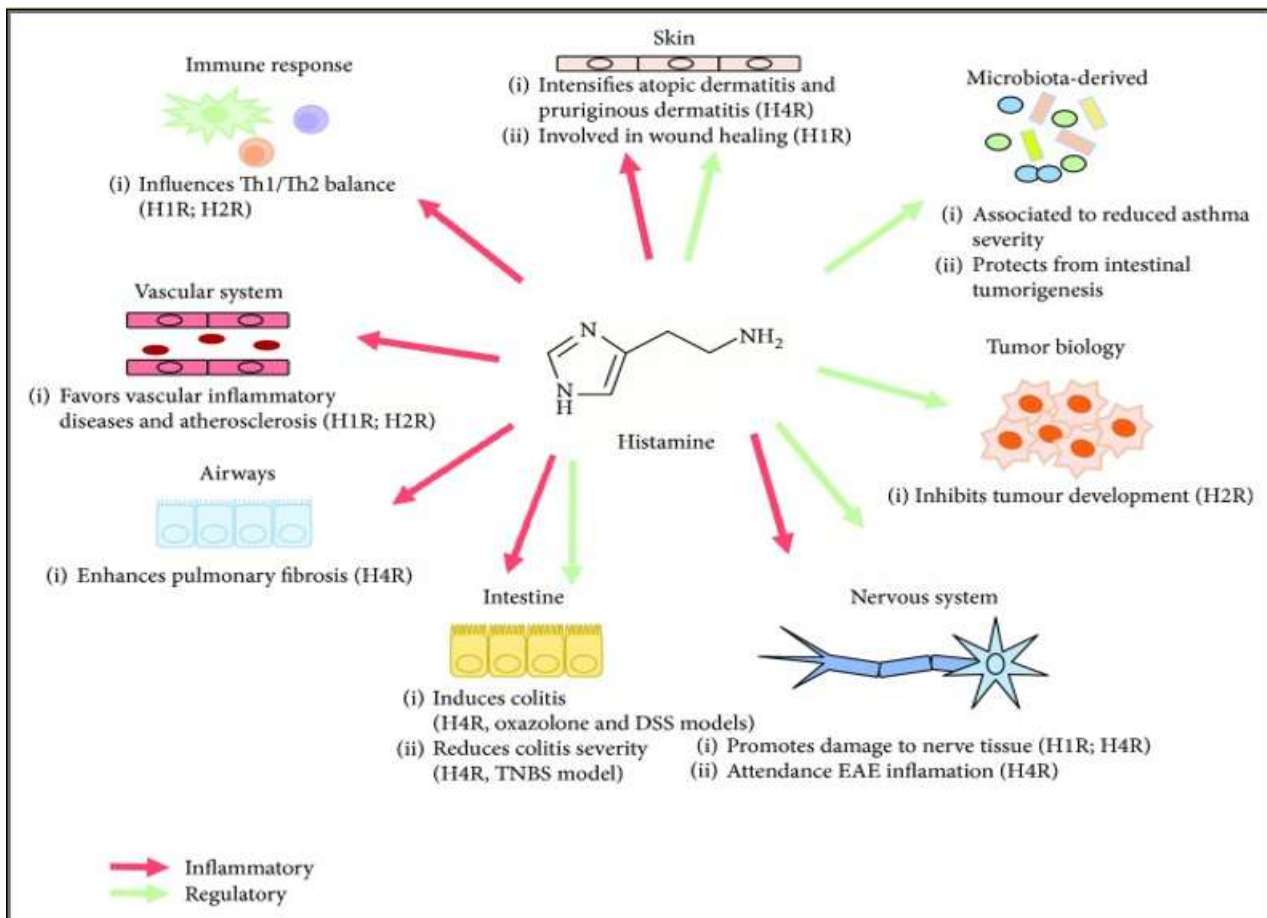
Estos cambios biológicos ocurren a través de los cuatro subtipos de receptores y han demostrado ser una de las familias de dianas farmacológicas más gratificantes hasta la fecha. Comparten una topología de membrana común, que comprende un extremo N extracelular, un extremo C intracelular y siete hélices transmembrana (TM) interconectadas por tres bucles intracelulares y tres bucles extracelulares. Las concentraciones relativas de histamina requeridas para activar los respectivos

subtipos de receptores de histamina son diferentes. Por ejemplo, los receptores H1 y los receptores H2 tienen una afinidad relativamente baja por la histamina en comparación con los receptores H3 y los receptores H4, por lo que las concentraciones locales de histamina y la presencia de diferentes subtipos de receptores añaden especificidad a las respuestas histaminicas. (4)

Cada uno de los avances realizados en el estudio de esta sustancia contribuye un poco más en diferentes áreas y se determinan nuevos caminos donde diferentes sustancias podrían intervenir para determinar nuevos avances en el entendimiento y desarrollo de nuevas alternativas de estudio, diagnóstico y tratamientos de diferentes enfermedades.

La histamina desempeña funciones duales según el tipo de célula y el receptor. Como inductor de la inflamación, la histamina puede contribuir a la fibrosis pulmonar, enfermedades cardiovasculares y aterosclerosis, dermatitis atópica, daño al sistema nervioso central y colitis en algunos modelos experimentales, además de favorecer la polarización de la respuesta inmune a un perfil Th1. Por otro lado, la histamina puede regular la inflamación en modelos de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) y colitis, favorecer la cicatrización de heridas en lesiones cutáneas e inhibir el desarrollo

Ilustración 2: Principales acciones de la histamina en el control de la respuesta inmune



Fuente: Tomado para fines académicos de Branco et al. 2018

tumoral. Además, la histamina derivada del microbiota puede regular el cuadro inflamatorio del asma. Las flechas rojas indican acción proinflamatoria; las flechas verdes indican la acción reguladora de la histamina (1).

Múltiples laboratorios gracias a la comprensión adquirida en los factores de transcripción y potenciales específicos del progenitor biopotencial de basófilos y mastocitos han optado por investigar mucho más a fondo en gen de HDC, el cual codifica la histidina carboxilasa, determinando que es una enzima limitante de la velocidad para la síntesis de histamina debido a que estímulos extracelulares llevan a un aumento de transcripción, síntesis, reposición y acumulación de histamina que exacerba la inflamación alérgica y la anafilaxia con el fin de encontrar herramientas útiles para el tratamiento de alergias, cuadro clínico que tiene un gran costo en el sistema de salud.(9)

El estudio de la histamina inicio a mediados de la década de 1900, donde varios científicos posterior a su síntesis química comienzan a evidenciar su producción en diferentes lugares motivo que lleva a su fisiología encontrando así su papel en reacciones como la hipersensibilidad, posterior a esto inician una serie de descubrimientos y avances donde a través de pruebas en diferentes receptores surgen descubrimientos ejemplares como la acción de la histamina en el cuerpo humano como mediador de algunas respuestas inmunológicas y adicionalmente como la inhibición de esta sustancia colaboraba con el manejo de determinadas enfermedades.

Los primeros fármacos antagonistas de los receptores de histamina se desarrollaron en las décadas de 1930 y 1950, más de 20 años después de su descubrimiento en 1910, El receptor H2 fue descubierto a principios de la década de 1970 y el receptor H3 a principios de la década de 1980 y finalmente, el receptor H4, fue identificado utilizando técnicas de biología molecular a principios del milenio. (4)

Histamina tumoral

Las personas alérgicas conocen muy bien los efectos fisiológicos de la histamina: secreción nasal, estornudos, ojos llorosos y urticaria. La histamina se ha estudiado en los últimos años es la mejora en la eficacia de la inmunoterapia contra el cáncer (10).

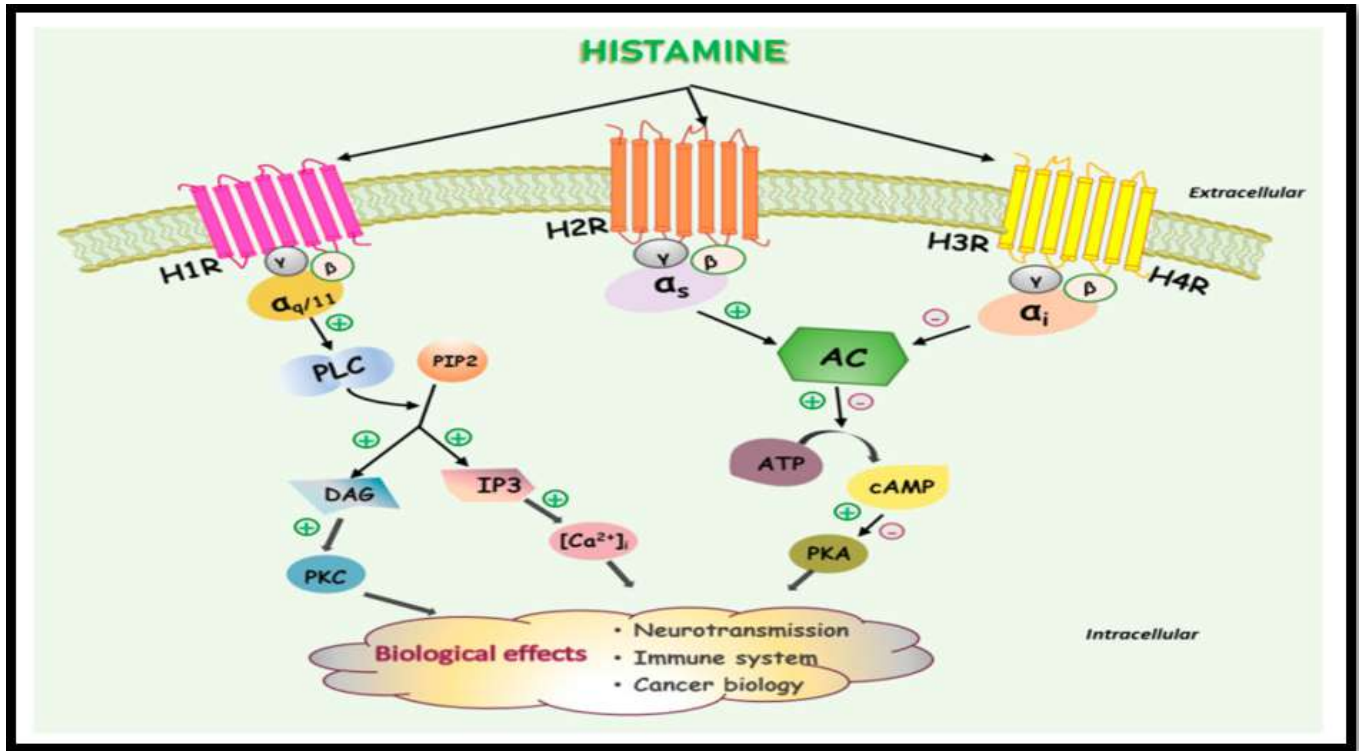
El cáncer es una enfermedad compleja y muy heterogénea. A pesar de los avances en la investigación del cáncer en las últimas décadas, los resultados de la terapia del cáncer no son del todo satisfactorios. Para superar esta enfermedad fatal y mejorar la eficacia terapéutica, es necesaria una mejor comprensión de los diferentes participantes celulares y moleculares en el tumor y el microambiente tumoral (TME), el entorno que rodea a un tumor y la identificación de nuevos objetivos moleculares potenciales. (11)

La asociación entre la alergia y el cáncer se ha explorado en muchos estudios epidemiológicos. En un estudio se comenzaron a estudiar las respuestas alérgicas en pacientes con cáncer, evidenciando que estas de una forma continua aceleran el crecimiento del tumor y anulaban la respuesta de los huéspedes a la inmunoterapia, efectos que fueron parcialmente revertidos por un antihistamínico H1, dado estos hallazgos comenzaron a analizar los niveles de histamina en sangre en pacientes con cáncer antes de tratamiento y se correlaciono inversamente con su respuesta al tratamiento. Estos resultados indicaron que las concentraciones de histamina en sangre pueden servir como un biomarcador para la respuesta a la inmunoterapia y que el antihistamínico H1 se puede usar como complemento de la terapia de bloqueo del punto de control inmunitario (10)

La histamina es uno de los principales mediadores implicados en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Otra de las principales fuentes celulares de histamina son las células gástricas tipo enterocromafines (ECL), mientras que las células epiteliales o las células T también liberan cantidades menores, la expresión de HR en una variedad de líneas celulares de cáncer humano ha respaldado el papel de la histamina como factor de crecimiento autocrino que aumenta la tasa de proliferación celular. Además, se ha demostrado que la histamina estimula diversos eventos asociados con la carcinogénesis, como la invasión celular, la migración y la angiogénesis, lo que demuestra su papel crucial en la progresión del cáncer. (11) En la ilustración 3. se evidencian las vías de señalización que median los efectos biológicos de los subtipos de receptores de histamina. Cada receptor es activado por histamina endógena. Los efectos biológicos dependen de los subtipos de HR y tipos de células. (11)

Recientemente se ha prestado atención al TME; Consiste en una mezcla compleja de matriz extracelular y células no transformadas, como células inmunitarias, células endoteliales y células estromales. Si bien las células tumorales pueden influir en el microambiente mediante la liberación de moléculas de señalización extracelular; las células en el TME también interactúan constantemente con las células tumorales, lo que afecta la evolución y el crecimiento tumoral, la invasión y la metástasis (11). El Sistema inmunitario participan en las dos líneas de defensa, la inmunidad innata y adaptativa. Las células inmunes son componentes importantes del microambiente tumoral porque, por un lado, pueden eliminar las células tumorales y, por otro lado, pueden proporcionar las condiciones necesarias para facilitar el crecimiento y la progresión del tumor, lo que resalta su naturaleza dicotómica del sistema inmune. Cada vez hay más pruebas indican que la histamina puede modular la proliferación celular y la diferenciación de células normales y malignas (12) Por lo tanto, la regulación micro ambiental de la progresión tumoral puede ser una estrategia eficaz para tratar el cáncer.

Ilustración 3: Vías de señalización que median los efectos biológicos de los subtipos de receptores de histamina.



Fuente: Tomada para fines académicos de Nguyen et al. 2021.

Se han observado altas concentraciones de histamina en varios tumores malignos humanos, como el cáncer colorrectal, el cáncer de mama y el melanoma maligno, así como en muchos carcinomas experimentales, lo que sugiere la participación de la histamina en la biología del cáncer, así como los niveles de histamina en sangre en pacientes con el tumor sólido recién diagnosticado son casi tres veces mayores a los de los individuos sanos o controles de enfermedades no cancerosas.

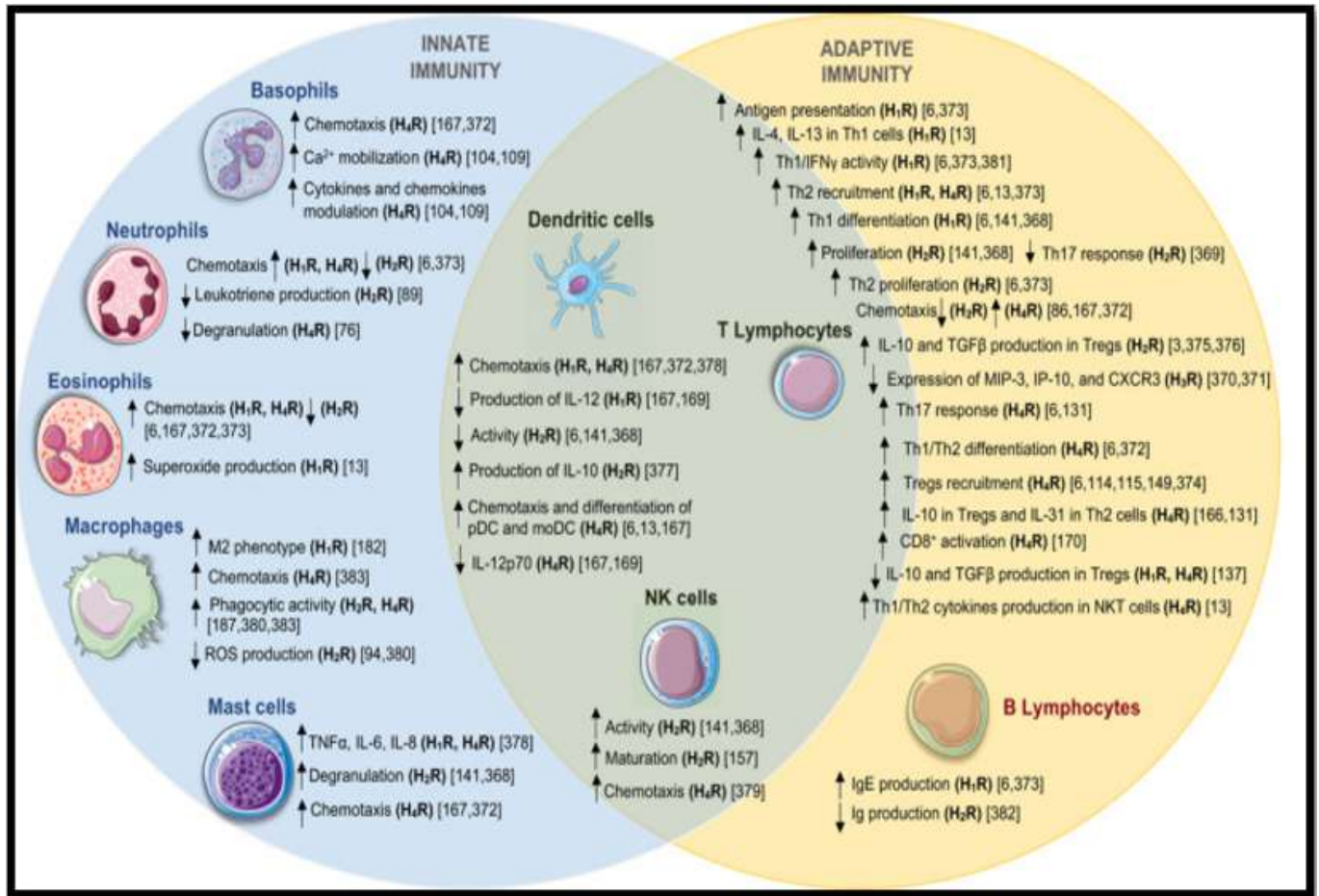
Después de la extirpación quirúrgica de la neoplasia maligna, el nivel de histamina permanece alto 2 meses y luego cae a rangos normales 3 meses después de la cirugía, estos hallazgos sugieren que la síntesis de histamina aumenta en presencia de un tumor. Durante la progresión del tumor, la histamina se ha implicado en una serie de actividades de las células tumorales, desde las etapas fundamentales del crecimiento y la invasión del tumor hasta la metástasis. Sin embargo, su impacto en la progresión tumoral sigue siendo controvertido en cuanto a si la histamina ejerce efectos perjudiciales o beneficiosos, facilitando la inhibición o promoción del cáncer (11)

La histamina produce una regulación compleja del fenotipo y funciones de las diferentes células inmunitarias, produciendo distintos efectos según el subtipo de receptor activado y su señalización. Esta amina es capaz de promover respuestas inflamatorias e inmunorreguladoras que contribuyen a condiciones

patológicas, así como a la función homeostática, equilibrando las reacciones inflamatorias (12).

En conjunto, los subtipos de histamina y HR pueden tener un impacto más amplio en el reclutamiento de varios tipos de células inmunitarias en el TME, así como en la regulación de las actividades que median en la inmunidad tumoral. Las funciones multidimensionales del sistema histamínico en la regulación de las células inmunitarias en el TME, ejerciendo así actividad protumoral o antitumoral, los cuales se describen en la Ilustración 4. Este conocimiento puede generar nuevas soluciones terapéuticas en inmunoterapia tumoral; sin embargo, los roles específicos de la histamina y sus receptores afines en la inmunomodulación deben aclararse completamente en estudios futuros.(11,12)

La inmunidad antitumoral mediada por células T juegan un papel central en la defensa del huésped contra el cáncer. Sin embargo, las células cancerosas pueden coevolucionar con el microambiente inmunitario del tumor y desarrollar diferentes estrategias para evadir la destrucción inmunitaria de las células T. Las células T que se infiltran en el tumor a menudo, manifiestan una función efectora alterada, una disfunción, y no logran eliminar las células cancerosas debido a varias señales inhibitorias de las células. Terapias como el bloqueo del punto control inmunitario han producido importantes beneficios clínicos, sin embargo, muchos pacientes con cáncer no pueden beneficiarse de estos tratamientos

Ilustración 4: Efectos inmunomoduladores mediados por la señalización del receptor de histamina en la inmunidad innata y adaptativa.

Fuente: Tomado para fines académicos de Sarasola et al. 2021 (12)

(13) Un estudio sobre el diclorhidrato de histamina como adyuvante de la inmunoterapia con IL-2 en función de su capacidad para preservar la función de los linfocitos T y las células NK como células antitumorales y así al reducir la formación de especies de oxígeno reactivas (ROS).

Un estudio publicado en el 2021 sobre el uso de medicamentos de uso común, los antihistamínicos H1 se asocian con una mejor supervivencia de los pacientes con melanoma y cáncer de pulmón que recibieron inmunoterapia con anticuerpos monoclonales (mAb) anti-PD-1 o anti-PD-L1. demostrando que los antihistamínicos H1 bloquean específicamente la unión de la histamina H1R que se expresa ubicua en muchos tipos de células en varios tejidos, este estudio detectó altas concentraciones de histamina en la sangre de pacientes con cáncer de mama y cáncer de colon y en tumores de modelos murinos.

Al analizar muestras de pacientes de *The Cancer Genome Atlas*, descubrieron una fuerte asociación entre la expresión de H1R y la disfunción de las células T en muchos tipos de cáncer. Esto fue respaldado además por una correlación inversa que encontraron entre la expresión de H1R y la supervivencia de pacientes con cáncer de mama y cáncer de pulmón. Estos hallazgos sugieren que el eje

histamina-H1R promueve la progresión del cáncer. Se correlacionó con el grado de infiltración de macrófagos asociados a tumores (TAM) en el microambiente tumoral (TME). En tumores de humanos y ratones, se encontró que los macrófagos eran el tipo celular dominante que expresa H1R, y su expresión aumentó en comparación con la de los tejidos normales. Los TAM representan un tipo de célula inmunitaria abundante y heterogénea en muchos cánceres, y se pueden caracterizar como antitumorales M1 o protumorales M2, aunque los estados funcionales exactos de los TAM son mucho más complejos.

Se encontró que la deficiencia o el bloqueo de H1R sesga la polarización de los macrófagos derivados de la médula ósea haciendo un fenotipo antitumoral más proliferativas, más citotóxico y eficaz para destruir células tumorales. Los resultados sugirieron que los factores derivados de tumores favorecían naturalmente la polarización similar a protumorales, pero el bloqueo del receptor H1 disminuye este efecto. (10).

En la ilustración 5. se muestra como Durante las reacciones alérgicas, los mastocitos y los basófilos liberan histamina de las reservas internas preformadas después del entrecruzamiento del receptor 1 de IgE-Fcε

inducido por alérgenos. Las propias células tumorales también pueden producir histamina. Demostrando que los TAM son el tipo de célula principal que expresa H1R en los tumores, y que la activación de H1R en los TAM induce: (1) remodelación de la firma génica de los TAM hacia un fenotipo similar a M2; (2) activación de la liberación de calcio intracelular; (3) un aumento en la expresión de la superficie celular de la molécula inhibidora VISTA; y (4) supresión de CD8⁺ Función de las células T, incluida la producción de interferón gamma (IFN- γ) y perforina-1 (PRF-1), a través de la unión de VISTA a su supuesto receptor P-selectina glicoproteína ligando-1 (PSGL-1) en las células T. Estos efectos de la histamina promueven el crecimiento tumoral e inhiben la respuesta de los huéspedes a la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales (mAb) anti-PD-1 y anti-CTLA-4. Los antihistamínicos H1 bloquean la unión de la histamina a H1R en los TAM y disminuyen los efectos promotores de tumores de la histamina mencionados anteriormente. Como resultado, el tratamiento con antihistamínicos H1 aumenta la inmunidad antitumoral y la eficacia de la inmunoterapia.

La expresión del gen H1R se correlaciona significativamente con el pronóstico del cáncer. De acuerdo con este hallazgo, la activación de H1R promueve el crecimiento celular, la migración y la invasión de células tumorales, incluidos varios tipos de cánceres gastrointestinales. Por el contrario, se descubrió que los antagonistas de H1R, como la terfenadina y la clorfeniramina, reducen la proliferación de células tumorales e inducen la apoptosis, lo que destaca a H1R

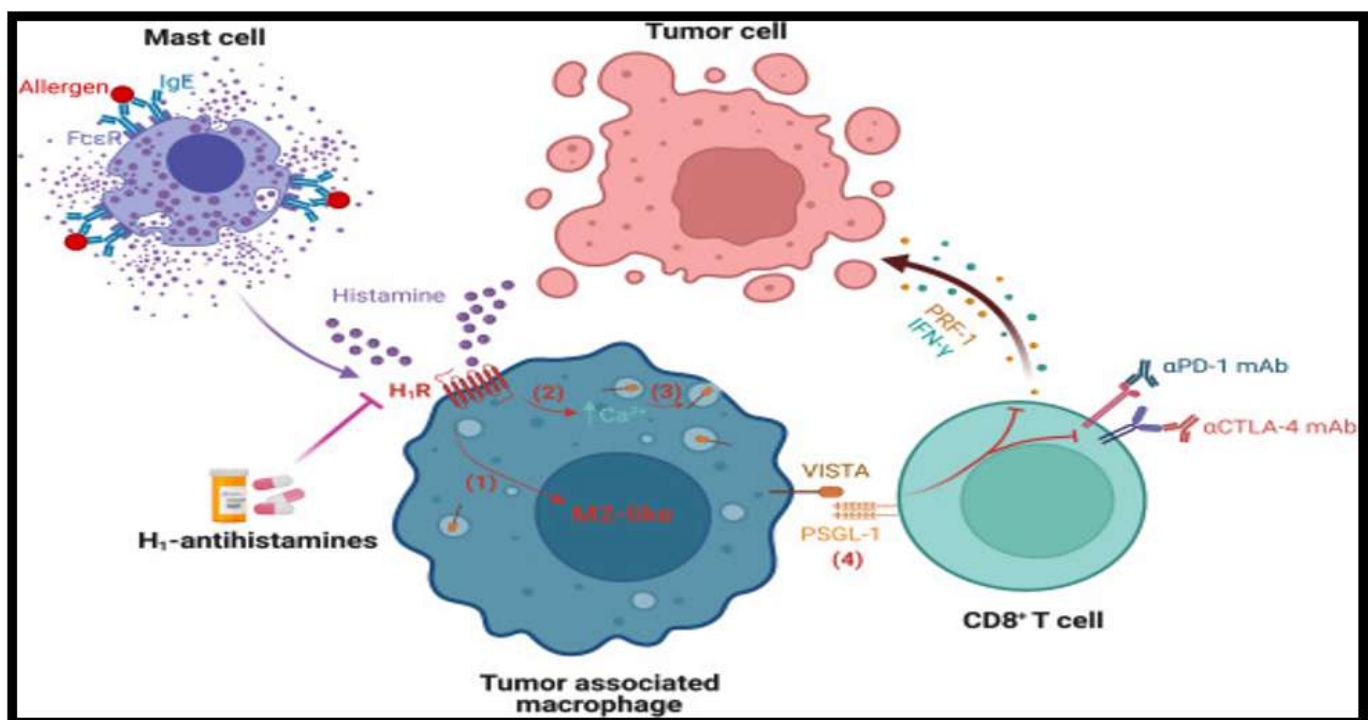
como un objetivo atractivo y prometedor en el tratamiento del cáncer.

Además, se demostró que la activación de H2R disminuye la función inmunitaria del huésped al alterar el equilibrio TH1 y TH2 y suprimir las células T citotóxicas CD8⁺. La cimetidina, un antagonista selectivo de H2R, revirtió la supresión de la función inmune mediada por H2R a través de múltiples mecanismos de acción. La cimetidina también inhibió la angiogénesis y las vías metastásicas de las células tumorales(11). En la Tabla 3. se exponen los agonistas y antagonistas de cada grupo.

En un estudio realizado en carcinoma oral de células escamosas, se observó que hay un aumento de H1R en los tejidos con Cancer oral y que este incremento de actividad promovía la carcinogénesis por inflamación del ácido araquidónico y la activación del facto NK-kB, al estudiar la expresión H4R observaron que las muestras tenían un recuento de mastocitos más alto y una inmunorreactividad de H4R más baja. Concluyendo que la activación de H4R inducen la detención del ciclo celular y que al observar un aumento de mastocitos estos podrían promover carcinogénesis(14)

La estimulación de H4R suprime la proliferación celular e induce la detención del ciclo y la muerte celulares apoptótica en varios tipos de células cancerosas. De hecho, se ha demostrado que el clobenpropit y varios otros agonistas H4R suprimen la metástasis de algunos tipos de Cancer, lo que sugiere que el nivel de expresión de H4R es un marcador pronóstico potencial para estos tipos de cáncer. (11).

Ilustración 5: Efectos de los antihistamínicos H 1 sobre la polarización TAM, la función de las células T CD8 + y la eficacia de la terapia de bloqueo del punto de control inmunitario



Fuente: Tomado para fines académicos de Chen et al. 2022 (10)

El metabolismo diferente de la histamina, el TME distinto y el receptor de histamina que está involucrado junto con su vía de señalización asociada pueden determinar el resultado en diversos tipos de cáncer. Se demostró en un estudio que el H4R tiene un papel importante en una variedad de etapas durante el desarrollo del tumor y en múltiples células, incluidas las células cancerosas y las células en el TME, para comprender las vías moleculares desencadenadas por estos receptores se necesitan aun muchos estudios, se considera que esto podría abrir nuevas perspectivas para el tratamiento del cáncer; de igual manera se evidencio que en la mayoría de tipos de cáncer, la expresión del gen del H4R y proteína es significativamente menor, reducida en los tumores en comparación con el tejido normal adicionalmente se le asociaron características clinicopatologicas y posiblemente con el grado de diferenciación de células cancerosas y progresión tumoral lo que sugiere que H4R también podría representar un nuevo biomarcador pronostico potencial (15).

A pesar de los enormes avances en la investigación del cáncer en las últimas décadas, los resultados terapéuticos de los tratamientos actuales no son satisfactorios. Se han realizado varios intentos para identificar nuevos objetivos potenciales para el tratamiento del cáncer. Las altas concentraciones de histamina, junto con la sobreexpresión de los receptores de histamina (11).

Sobreviviendo al COVID-19 con histamina

La liberación de histamina por parte de los mastocitos perivasculares afecta los vasos linfáticos adyacentes, induciendo así las células inmunitarias a través de su luz, estimulando la respuesta inflamatoria aguda; En los pulmones, esto puede causar broncoconstricción, aumento de la producción de moco, aumento del vaso

permeabilidad con edema, micro trombosis e infiltración de leucocitos, predominantemente neutrófilos (16).

La enfermedad por coronavirus COVID-19 es causada por un síndrome respiratorio agudo severo, donde sus manifestaciones clínicas varían de síntomas y signos inespecíficos leves a graves con neumonía y síndrome de dificultad respiratoria (17). La infección por coronavirus activa las células presentadoras de antígenos, como los macrófagos, que muestran antígenos virales a las células T y B, dando como resultado la producción de anticuerpos y aumentando la secreción de citoquinas en forma de tormenta de citoquinas.

Células inmunitarias como los mastocitos se ven implicados ya que son importantes coordinadores de la inmunidad tanto innata como adaptativa, de esta manera se producen lesiones endoteliales y microtrombosis en los pulmones y otros órganos de los pacientes con COVID-19 lo que conlleva a los pacientes en algunas ocasiones a requerir ventilación mecánica y desarrollar insuficiencia multiorgánica (16).

Muchos estudios se han centrado en el uso de inmunonutrientes como las vitaminas incorporándolas en el manejo de COVID-19, utilizaron vitamina D gracias a su posibilidad de preservar la estabilidad de los mastocitos, ayudando a la inhibición de liberación de histamina a partir de la activación de los mastocitos, incluida la activación por IgE y el efecto positivo de la suplementación con vitamina D en los niveles de inmunidad humoral funcional determinados por los niveles de IgG.

La vitamina E reduce la susceptibilidad a las infecciones respiratorias, así como a las enfermedades relacionadas con las alergias, como el asma teniendo un efecto inhibitorio sobre la proliferación, secreción y supervivencia

Tabla 3: Distribución de subtipos de HR y sus agonistas y antagonistas específicos

RECEPTOR	DISTRIBUCIÓN	AGONISTA	ANTAGONISTA
HR1	Células B, células cancerosas, condrocitos, células dendríticas, células endoteliales, eosinófilos, hepatocitos, mastocitos, monocitos, neutrófilos, células nerviosas, músculo liso y células T	Histaprodifen, metilhistaprodifen y suprahistaprodifen	Astemizol, cetirizina, clorfeniramina, ciproheptadina, difenhidramina, fexofenadina, loratadina, mepiramina, feniramina, pirlamina, terfenadina y triprolidina
HR2	Células B, células cancerosas, condrocitos, células dendríticas, células endoteliales, eosinófilos, células epiteliales, células parietales gástricas, hepatocitos, mastocitos, monocitos, neutrófilos, células nerviosas, músculo liso y células T	Amtamina, dimaprit e impromidina lafutidina, ranitidina y tiotidina	Burimamida, cimetidina, famotidina,
HR3	Células cancerosas, eosinófilos,	lmetit, immepip,	Clobenpropit, ciproxifan, JNJ5207852, JNJ10181457, OUP-186, pitolisant
HR4	Basófilos, células cancerosas, células dendríticas, células hematopoyéticas, hepatocitos, leucocitos, mastocitos, monocitos, neutrófilos y células T y monocitos, neutrófilos y células T	Clobenpropit, JNJ28610244, 4-metilhistamina, ST-1006, VUF 6884 y VUF 8430	A-940894, A-987306, JNJ7777120, J N J 1 0 1 9 1 5 8 4 , JNJ39758979, tioperamida, VUF 6002 tioperamida, VUF 6002 y ZPL-3893787

Fuente: Tomado para fines académicos de en Nguyen et al. 2021 (11)

de los mastocitos. Los efectos de la vitamina E sobre la función de los mastocitos podrían estar relacionados con las propiedades antioxidantes de la vitamina D. La vitamina C es un antioxidante hidrosoluble que posee propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladores y al administrarla exhibieron una disminución de la hipersensibilidad bronquial a la histamina y broncoconstricción en pacientes con COVID-19. (16).

También se han estudiado minerales como el Zinc por ser el oligoelemento esencial más abundante que desempeña funciones importantes en el desarrollo, la diferenciación y el funcionamiento de las células inmunitarias, el selenio, ácidos grasos como el omega 3 y fitoquímicos como los flavonoides y la curcumina demostrando que la actividad de los mastocitos puede ser regulada por diversos nutraceuticos que han ganado interés para el tratamiento de la COVID-19. De esta forma, la inmunonutrición podría conducir a una reducción de la síntesis o liberación de histamina y otros mediadores mastocitos que se considera que median, al menos en parte, las alteraciones inmunológicas y microvasculares presentes en la COVID-19.

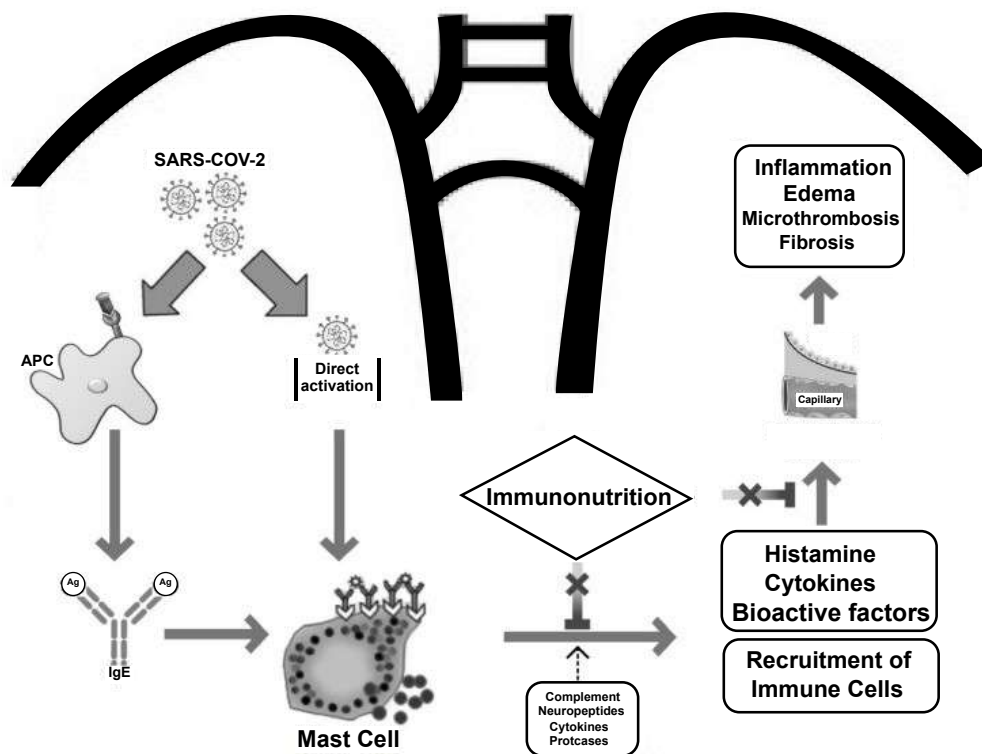
La histamina fue la primera amina biogénica inflamatoria que se caracterizó, En el año 2020 cuando inician múltiples estudios por analizar una nueva enfermedad y como controlarla. Lo único que se sabía era que la histamina era un potente mediador inflamatorio, que promueve cambios vasculares y tisulares y posee una alta actividad quimioatrayente. Se incluyeron teorías que

el uso de ligandos de H4R selectivos y la modulación del sinergismo de H1R y H4R podría ser más efectivo en el tratamiento de afecciones inflamatorias del pulmón.

El bloqueo de H4R en un modelo de fibrosis pulmonar aliviaba la respuesta inflamatoria (6); Por este motivo se inician estudios sobre el uso de receptores histamínicos para el manejo de esta enfermedad. Inicialmente se propuso el uso del antagonista de H1R, debido a su modo de acción, lo cual hace parecer más probable su éxito. Sin embargo, posterior a esto aparecen informes donde sugieren que el Antagonista H2R podría aliviar los síntomas, acelerar la recuperación y ayudar a combatir el COVID-19. Se realizó un estudio que mostró una tasa de mortalidad en pacientes mayores de 80 años mucho más alta, motivo por el cual se comenzaron a revisar registros donde se evidenciaba que los pacientes que tomaban famotidina tenían una disminución en la tasa de mortalidad, la cual no era estadísticamente significativo (17).

Se llevo a cabo un modelo informático para evaluar la unión de los compuestos candidatos a objetivos virales. La famotidina fue uno de los tres primeros candidatos de la lista de drogas acertadas obtenidas. Algunos estudios demostraban que tomaban famotidina tenían un riesgo reducido de deterioro que condujo a intubación y un riesgo reducido de muerte, en algunos otros se determinaron sesgos en cuanto el manejo de

Ilustración 6: Representación esquemática de la actividad moduladora de inmunonutrientes con uso potencial en COVID-19 sobre mastocitos e histamina durante la infección por SARS-CoV-2. APC: células productoras de antígeno (macrófagos o células dendríticas).



Fuente: Tomado para fines académicos de Kakavas et al. 2021(16)

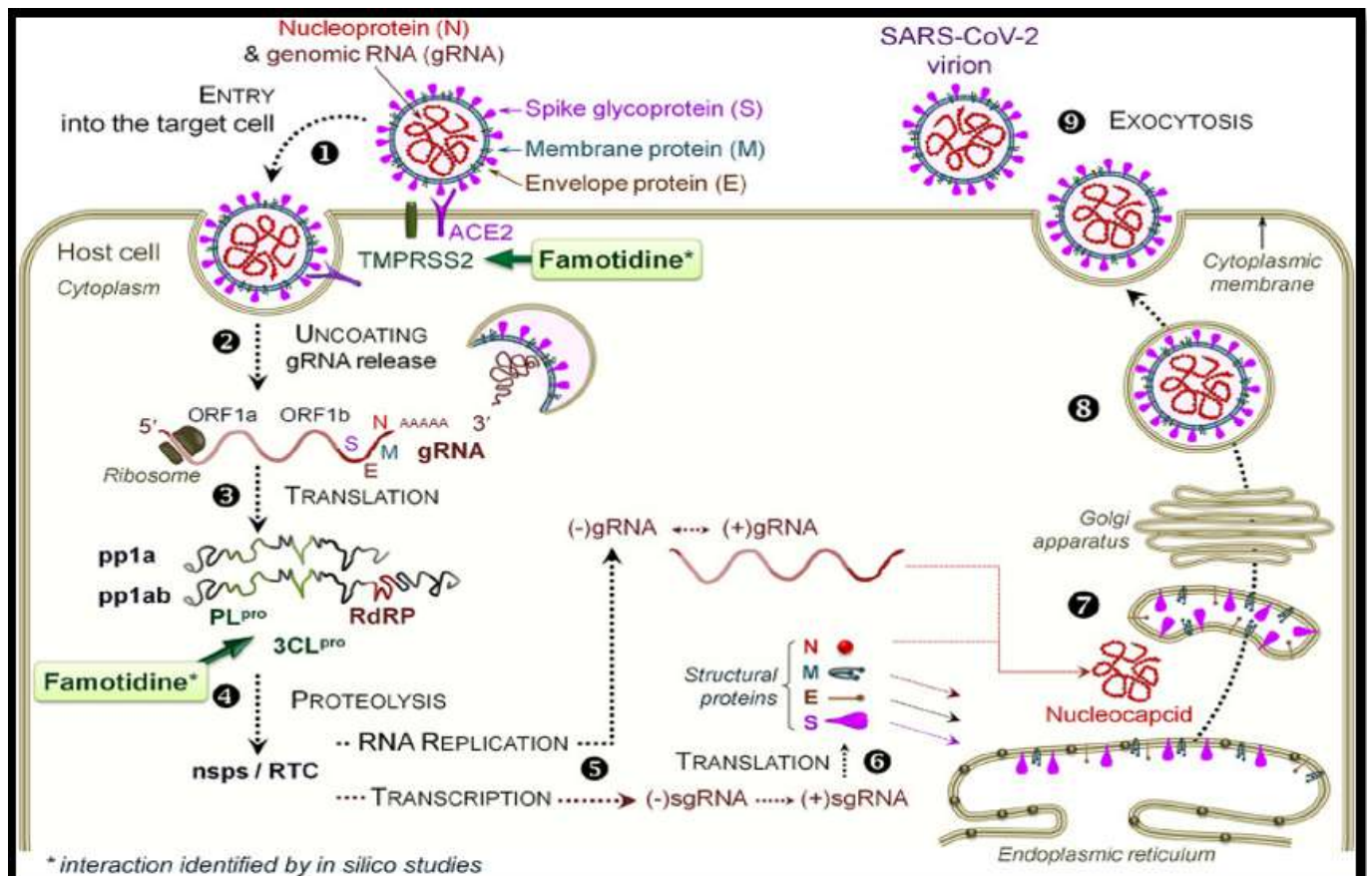
este medicamento y comenzaron a ver que existía alta probabilidad que los pacientes mejoraran sin fármacos por lo que sugerían continuar estudios ambulatorios; Por otro lado, otro estudio no apoyó ninguna asociación entre el uso de famotidina y la gravedad de la enfermedad (17).

En la Ilustración 7. Evidenciamos como La unión y entrada del virus en la célula huésped (1). requiere la interacción de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) con la glicoproteína S viral, que es procesada por la proteasa transmembrana celular serina 2 (TMPRSS2). Después de la fusión viral con la membrana citoplasmática de la célula diana, el ARN genómico monocatenario de sentido positivo [(+) gRNA] del virus se libera en el citoplasma del huésped (2). y los marcos de lectura abiertos (ORF) 1a y 1b se traducen en las poliproteínas pp1a y pp1ab (3). Estos son escindidos por el virus similar a la papaína (PL^{pro}) y similar al 3C (3CL^{pro}) proteasas para generar 16 proteínas no estructurales (nsps), incluida la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRP), un componente central del complejo de replicación-transcripción (RTC)(4). Durante la replicación (5), el ARN genómico de sentido negativo [(-) gRNA] sirve como molde para el (+)gRNA, mientras que los ARN subgenómicos anidados [(+) sgRNA] producidos por transcripción fragmentada a través de intermediarios de cadena negativa [(-) sgRNA] (5) se traducen en las

proteínas estructurales (6) y accesorias del SARS-CoV-2. Las nucleocápsides ensambladas a partir de ARNg encapsulado por la proteína N y las proteínas estructurales S, E y M insertadas en el retículo endoplásmico se mueven a lo largo de la vía secretora (7) y forman viriones maduros que se transportan a la superficie celular en vesículas (8) y se liberan de la célula infectada por exocitosis (9). Las flechas en negrita indican los sitios de acción del antagonista del receptor de histamina H₂ famotidina según lo propuesto por estudios computacionales, pero no confirmado experimentalmente.

Varios informes no especializados y sin evidencia sugirieron que la famotidina proporcionaba un beneficio clínico para el tratamiento de la COVID-19, pero otros antagonistas de los H2R como la cimetidina no, infiriendo así la famotidina no actuaba a través de su conocido mecanismo de acción como inhibidor de H2R. Por este motivo se iniciaron nuevos análisis farmacocinéticos para modelar los niveles circulantes sistémicos de famotidina y cimetidina en varias dosis, donde se reflejaban diferencias de absorción, farmacocinética y fármaco distribución entre la famotidina y la cimetidina, esto llevo a la conclusión que la famotidina alcanza concentraciones sistémicas funcionalmente relevantes, mientras que la cimetidina no lo hace dado las propiedades farmacocinéticas y de fármaco distribución distintivas de

Ilustración 7: Presentación esquemática del ciclo de vida del SARS-CoV-2 en la célula huésped y sitios propuestos de acción de famotidina.



Fuente: Tomado para fines académicos de Ennis et al. 2021(17)

los dos agentes siendo la famotidina un antagonista de H2R y al mismo tiempo un agonista inverso (18).

La explicación más sencilla de la actividad aparente de la famotidina como terapia para el COVID-19 es que el fármaco actúa a través de su antagonismo de la señalización de la histamina y a través de su activación sesgada por la arrestina, todo como resultado de la unión de la famotidina a H2R. Infiriendo de este modo, el COVID-19 está mediado, al menos parcialmente, por la liberación patológica de histamina. La falta de protección proporcionada por la administración oral del antagonista H2 como la cimetidina puede explicarse por niveles sistémicos insuficientes del fármaco después de la administración oral y no contradice el beneficio potencial proporcionado por famotidina (18).

Si la famotidina alivia los síntomas clínicos de COVID-19 y actúa a través de interacciones inhibitoras y antagonistas conocidas con los H2R, entonces debe haber una fuente histopatológica de liberación de histamina en los tejidos dañados, incluido el pulmón periférico. Una de las fuentes celulares más comunes de histamina son los mastocitos, por lo que se utilizó el SARS-CoV-2 para infectar experimentalmente a los monos verdes africanos. En la necropsia, se tomaron muestras de secciones de pulmón de los monos verdes africanos donde se demostró que el parénquima pulmonar enfermo y de control eran totalmente diferentes, el parénquima pulmonar enfermo mostraba un aumento significativo en la presencia y densidad de mastocitos (18).

Muchas revisiones buscaban explicar los hallazgos clínicos y patológicos de COVID-19 basados en modelos estándar de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas antivirales que no consideraban el papel potencial de la activación y desgranulación de los mastocitos. Las revisiones enfatizaban la cascada de respuesta de células inflamatorias asociada con monocitos, macrófagos y respuestas adaptativas de células T y B auxiliares y efectoras (18).

Al inicio de la pandemia, surgieron pruebas en pacientes hospitalizados con COVID-19 tratados con famotidina tenían un riesgo reducido de resultados graves y la mortalidad. Varios grupos han planteado la hipótesis de que este efecto de la famotidina probablemente se deba a la inhibición directa de H2R, en lugar de la actividad antiviral. De hecho, más tarde se demostró que la famotidina no tiene actividad antiviral contra el SARS-CoV-2, mientras que los informes contradictorios sobre su eficacia en los casos agudos de COVID-19 y la disponibilidad de mejores tratamientos para la COVID-19 hicieron que el fármaco se usara gradualmente. Sin embargo, el aumento en los problemas de salud anormales en algunos sobrevivientes de COVID-19, que ahora se describe ampliamente bajo el término "COVID prolongado" y la posibilidad de que algunos de estos síntomas puedan estar asociados con el daño inflamatorio a largo plazo inducido por el virus a nivel vascular, ha reavivado el

interés por este fármaco.

Un estudio de resultados reciente de más de 250 000 pacientes infectados con COVID-19 encontró que el bloqueo del receptor de histamina mejoró significativamente los resultados en pacientes que necesitaban asistencia respiratoria y sugirió que esto podría deberse a la capacidad de la famotidina para bloquear las señales proinflamatorias que surgen de la activación del H2R (19).

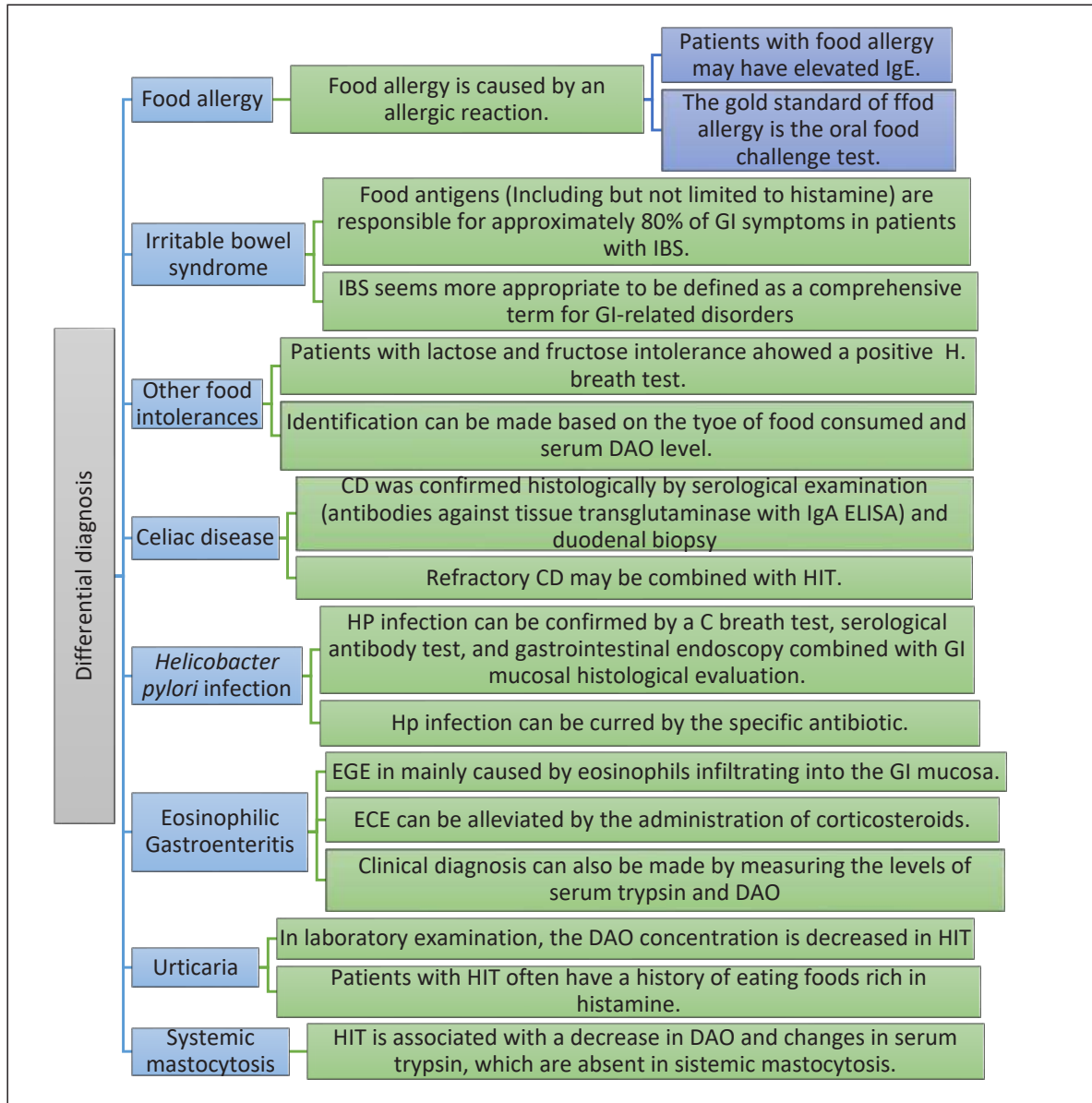
A pesar de que la famotidina puede considerarse una droga extremadamente segura en el uso normal, se destacó una revisión reciente en el que se ha asociado con un aumento de delirio, donde las reacciones del sistema nervioso central, incluido el delirio, se atribuyeron a los antagonistas H2R dando por hecho que al interrumpir el tratamiento con antagonistas H2 que desarrollaron delirio, aliviaría los síntomas (17). Se ha observado que a menudo se requiere precaución al prescribir antihistamínicos antagonistas para personas con riesgo de delirio y se recomienda una evaluación individual del paciente e indagar sobre la edad, presencia de insuficiencia renal o hepática ya que la mayoría de los efectos secundarios del SNC se desarrollan en estos pacientes. (20)

Si bien la famotidina no tiene actividad antiviral contra el SARS-CoV-2, los nuevos estudios reportan que la famotidina podría considerarse un tratamiento de segunda línea para limitar la inflamación vascular inducida por el virus (19). A partir de estudios previos, los efectos inmunomoduladores de los antagonistas de H2R están bien caracterizados, pero se requieren más investigaciones para explorar su posible implicación en el manejo en el COVID-19 (17).

Intolerancia a la Histamina

La intolerancia a la histamina (HIT) por sus siglas en inglés, también conocida como histaminosis enteral o sensibilidad a histamina dietética es una enfermedad descubierta hace muy poco, es una intolerancia alimentaria causada por la acumulación e ingestión de histidina. Tiene una prevalencia acumulada del 3 al 6% y es mucho más frecuente en niños. Debido a sus manifestaciones clínicas inespecíficas como el prurito, rubefacción, edema, distensión abdominal posprandial, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, mareos, dolores de cabeza, hipotensión, taquicardia, entre otros (21).

La HIT a menudo se diagnosticaba erróneamente como otras enfermedades como la alergia alimentaria, síndrome de colon irritable, enfermedad celíaca, entre otras en la Ilustración 8. Podemos ver los diferentes diagnósticos diferenciales. En la última década, la HIT ha ganado un mayor reconocimiento social y científica. Se ha encontrado que la HIT es causada principalmente por la genética, trastornos del microbioma intestinal, alimentos y medicamentos y otras enfermedades relacionadas como las enfermedades alérgicas, intestinales, infecciones crónicas y mastocitosis (21).

Ilustración 8: Diagnóstico diferencial de TIH

Fuente: Tomada para fines académicos de Zhao et al. 2022

Generalmente se cree que la acumulación anormal de histamina en el cuerpo es causada por una disminución en la capacidad de las enzimas para degradar la histamina. Sin embargo, la histamina tiene otras fuentes además de las células, como los alimentos (ver Tabla 4.) Los alimentos comunes ricos en histamina incluyen pescados y mariscos, alimentos añejos o fermentados como el tocino, el queso y los pepinillos. La formación de aminas biogénicas en los alimentos requiere la disponibilidad de aminoácidos libres, la presencia de microorganismos descarboxilasa positivos y condiciones que permitan el crecimiento bacteriano y la actividad descarboxilasa (21).

La histidina se produce por procesos autolíticos o bacterianos. Por lo tanto, las altas concentraciones de histamina están presentes principalmente en productos de fermentación microbianos (21).

La ingestión de pescado descompuesto que contiene altas concentraciones de histamina provoca síntomas de intoxicación por pescado con escombrotóxina, una mezcla de histamina y bioactivos postulados que ocurre simultáneamente en el pescado escombroides descompuesto, una sustancia mucho más tóxica que una dosis equivalente de histamina pura, siendo una de las causas más comunes de intoxicación en Europa causada por mal manejo del pescado y déficit en su refrigeración (22).

Debido a que tales casos se registraron con mayor frecuencia con peces del suborden Scombridae (atún, caballa), anteriormente se usaba el término "envenenamiento por escombroides". La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda etiquetar esta condición como "Intoxicación por histamina" (23).

Tabla 4: Alimentos que provocan HIT.

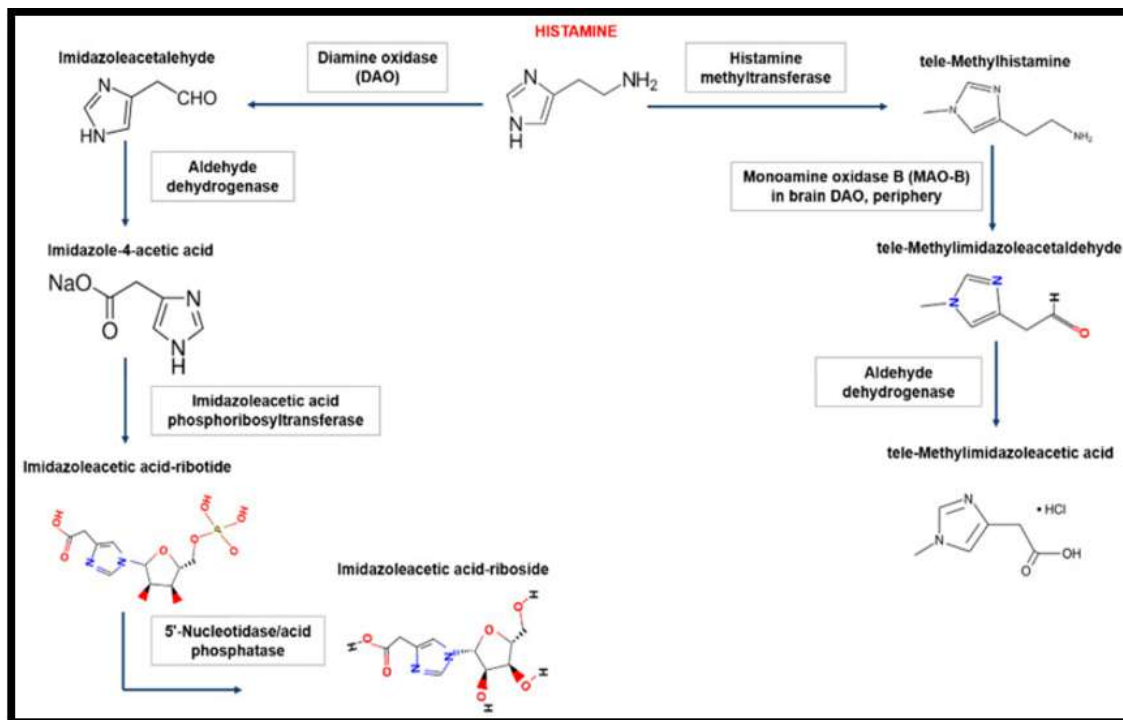
Alimentos ricos en histamina	Pescado, chucrut, productos cárnicos ahumados y quesos
Alimentos que promueven la liberación de histamina	Cítricos, papaya, fresas, claras de huevo, chocolate, nueces, pescado, cerdo, queso, salchicha fermentada, pimientos verdes, germen de trigo y brotes de soja
Alimentos que Inhiben Competitivamente la DAO	Pescado, salchicha fermentada y chucrut

Fuente: Tomado para fines académicos de Zhao et al. 2022 (21).

Genéticamente la HIT está relacionada con las enzimas que degradan la histamina, En primer lugar, nos referimos a una disminución de la actividad de la enzima "barrera", diamino oxidasa (DAO)(23). Un déficit cuantitativo y/o funcional de DAO, la principal enzima extracelular dedicada al catabolismo de la histamina a lo largo del tracto digestivo también podría contribuir a la patogenia de la HIT, mientras que la distribución heterogénea de los receptores de histamina podría explicar la variabilidad del fenotipo clínico entre los sujetos (24).

desaminación oxidativa de la histamina DAO conduce a la formación de imidazol acetaldehído, luego, a través del aldehído deshidrogenasa, se forma ácido imidazol-4-acético. Este último producto, después de la unión de la molécula de ribosa, forma otra forma de excreción. El producto de la metilación de la histamina, catalizada por la HMNT, es la telemetilhistamina, que posteriormente se convierte por la monoamino oxidasa en acetaldehído de telemetilimidazol. Este último se convierte luego en ácido telemetilimidazol.

Ilustración 9: Metabolismo de la histamina de amina biogénica



Fuente: Tomada para fines académicos de Shulpekova et al. 2021(23)

En el cuerpo humano, la histamina se metaboliza de dos maneras: Ilustración 9. (1) desaminación oxidativa extracelular del grupo amino primario por la enzima DAO y (2) metilación intracelular del anillo de imidazol por la enzima HMNT. La inhibición de las enzimas se lleva a cabo mediante productos de reacción del tipo de retroalimentación negativa y xenobióticos (drogas). La

telemetilimidazolacético con la participación de aldehído deshidrogenasa. (23)

La DAO es sintetizada por los enterocitos intestinales maduros y se libera constantemente de la mucosa intestinal durante la digestión, así como a la circulación sanguínea. El deterioro de la mucosa gastrointestinal

causado por diversas enfermedades y medicamentos también puede reducir la actividad de la DAO. Según se informa, la DAO del guisante blanco previno la toxicidad de la histamina in vitro en células de adenocarcinoma colorrectal epitelial heterogéneas humanas (25).

La supresión experimental de la DAO se acompaña del desarrollo de anafilaxia en respuesta a la administración oral de una dosis fisiológica de histamina. La deficiencia adquirida de DAO puede deberse a efectos farmacológicos o enfermedades intestinales, en particular, deficiencia de lactasa, enfermedad celíaca y enfermedades inflamatorias. La actividad de esta enzima es especialmente elevada en riñones, hígado, bazo, colon, pulmones, leucocitos, megacariocitos, próstata, ovarios, neuronas histaminérgicas de la médula espinal, hipotálamo y neuronas periféricas (23). Las alteraciones en la flora intestinal también pueden conducir a un aumento de los niveles de histamina, la presencia de bacterias, levaduras y mohos que forman histamina en el tracto gastrointestinal puede aumentar la sensibilidad de algunas personas a la ingestión de histamina. La HIT puede ser una comorbilidad en la mayoría de los casos. Los estudios sobre deficiencia de DAO/HNMT o el aumento de histamina sérica se asocian con enfermedades alérgicas como la rinitis alérgica o el asma (21,24).

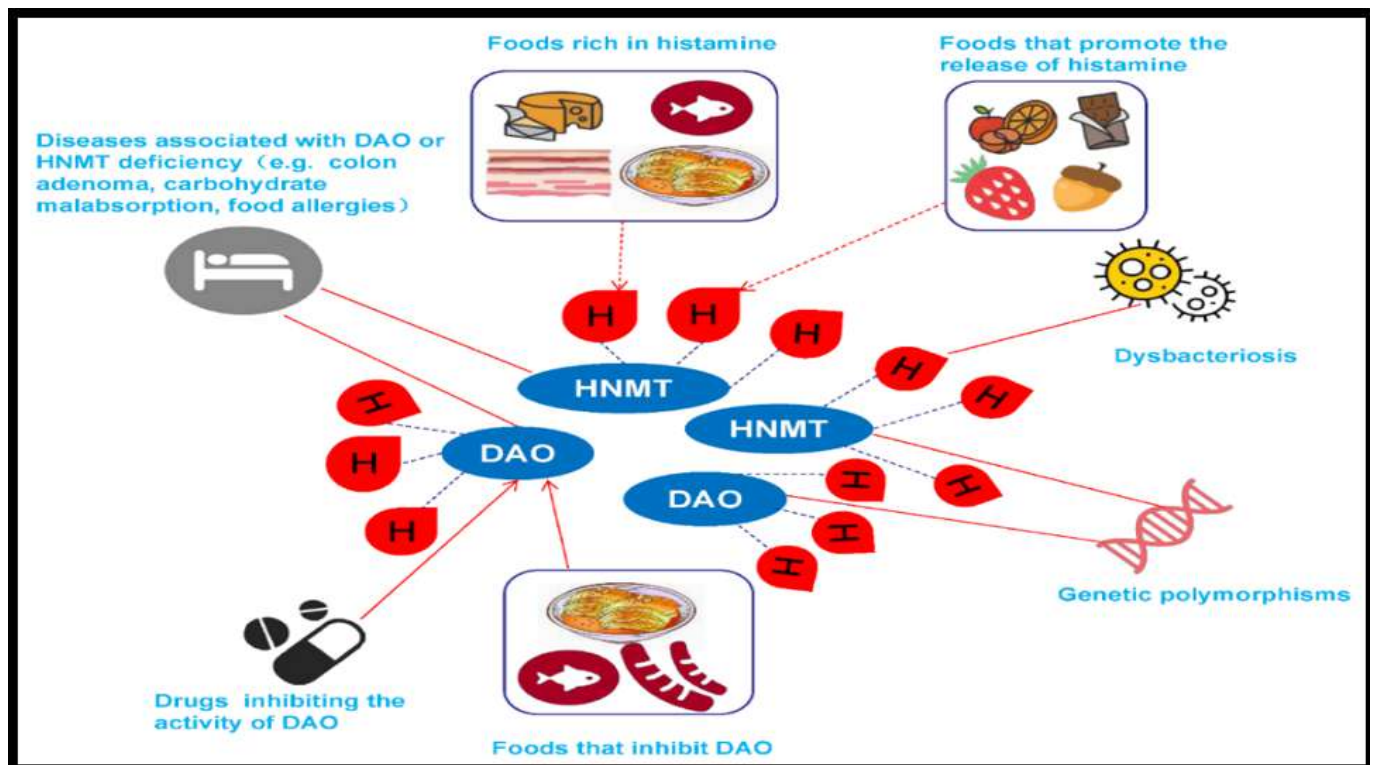
En la Ilustración 10. Se señalan las causas de HIT. La gota roja con H representa la histamina. La etiología de la HIT está relacionada principalmente con polimorfismos genéticos de DAO o HNMT, enfermedades asociadas

al déficit de DAO o HNMT, disbiosis, fármacos que inhiben la actividad de la DAO, alimentos ricos en histamina, alimentos que inhiben la DAO y alimentos que favorecen la liberación de histamina.

En un análisis retrospectivo en una cohorte de pacientes con sospecha de HIT para evaluar el papel de la medición de DAO en suero en la identificación de subconjuntos clínicamente distintos de HIT y la respuesta a tratamiento. El tratamiento con una dieta baja en histamina y/o suplementos de DAO fue generalmente efectivo para reducir la gravedad de los síntomas. Los pacientes con niveles más altos de DAO tenían tasas más bajas de éxito terapéutico en comparación con los pacientes con niveles de DAO bajos o intermedios. Concluyendo que los niveles séricos basales de DAO podrían contribuir al diagnóstico de HIT mediante la identificación de subconjuntos clínicamente distintos de pacientes con grados específicos de gravedad de la enfermedad y perfiles de respuesta al tratamiento (24).

La actividad de DAO se ha propuesto como marcador de la integridad de la mucosa intestinal. Un estudio analizó los efectos de la histamina en células tumorales neuroendocrinas ileales humanas, que son un modelo para células enterocromafines intestinales. Los resultados indicaron que las células enterocromafines participan en la intolerancia intestinal o reacciones alérgicas a los componentes de los alimentos asociados con niveles elevados de histamina. En las enfermedades inflamatorias del intestino, la reducción de la actividad de

Ilustración 10: Causas de HIT



Fuente: Tomada para fines académicos de Zhao et al. 2022 (21)

DAO se relacionó con el grado de daño de la mucosa. En la enfermedad de *Crohn*, la DAO se discutió como marcador para la evaluación de la enfermedad. Además, se encontró que el contenido y la secreción de histamina aumentaron significativamente en la mucosa afectada en la enfermedad de *Crohn* y en la colitis ulcerosa, concluyendo que la histamina contribuye a las reacciones de la mucosa en el intestino y refleja el grado de inflamación del colon (26).

Entre los enfoques terapéuticos, el estándar de oro es una dieta baja en histamina. Se considera que una buena respuesta a tal dieta es la confirmación de HIT. Junto con las medidas dietéticas, la suplementación con DAO que apoya la degradación de la histamina ingerida se recomienda como tratamiento subsidiario para las personas con deficiencia intestinal de DAO. En casos agudos y clínicamente más graves, o en casos en los que la histamina ingerida no se puede eliminar por completo siguiendo una dieta baja en histamina, se pueden usar antihistamínicos H1 o posiblemente H2 (27)

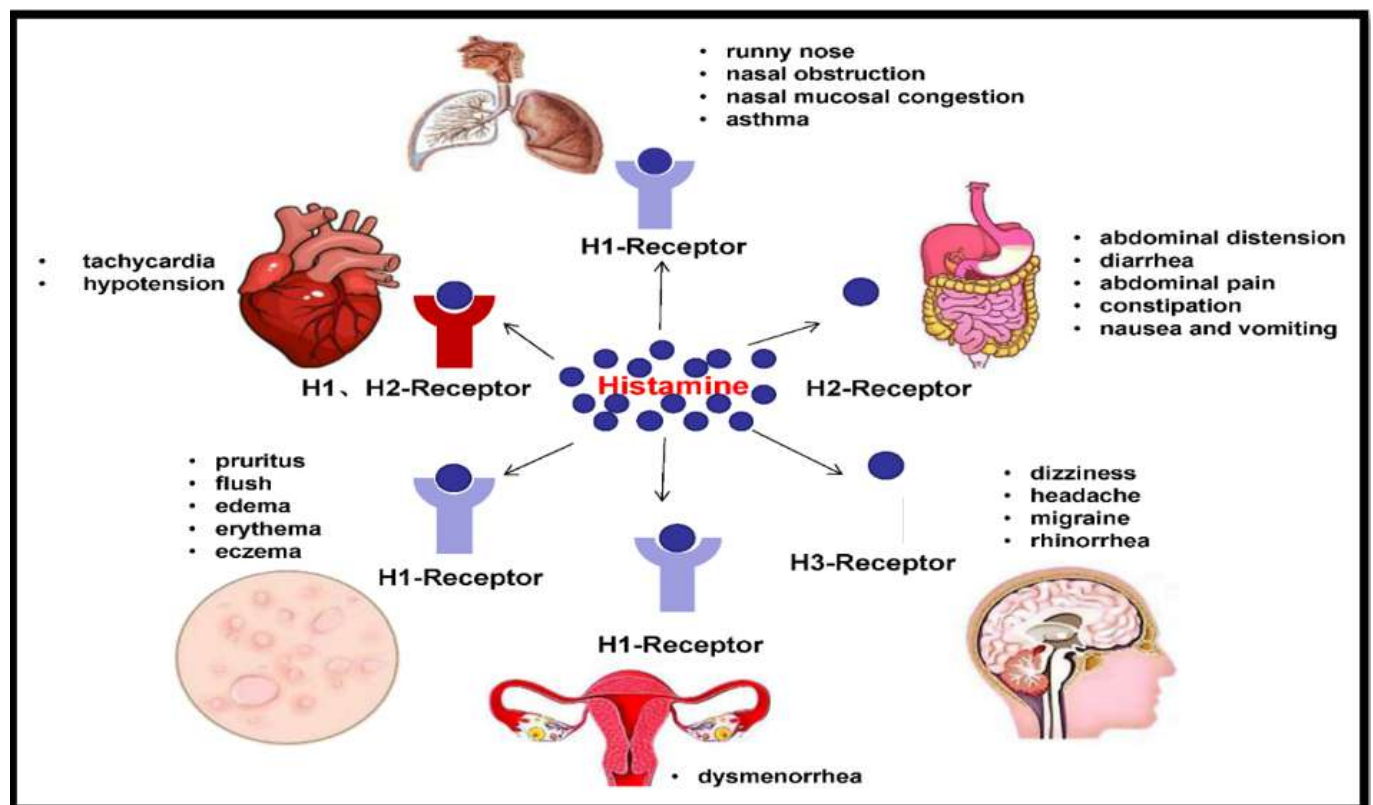
Las interacciones modificadas con los receptores de histamina causadas por su síntesis diferente pueden tener implicaciones adicionales. Los agonistas o antagonistas de los receptores de histamina o ambos agregados simultáneamente modificarán aún más este escenario ya complicado. Además de esto, están los factores ambientales y la predisposición genética. Esto hace que sea un problema muy complicado de tratar desde el punto

de vista terapéutico. La histamina también puede influir negativa o positivamente en las infecciones parasitarias y bacterianas y desglose a un trastorno específico. (28).

Se considera que la determinación de la actividad DAO como la histamina podrían ser adecuadas para identificar un déficit de DAO de origen genético o farmacológico, pero serían inútiles para determinar un déficit secundario a determinadas enfermedades intestinales. Por el contrario, existen determinadas alternativas, como la biopsia intestinal, la prueba de provocación con histamina o la metabolómica histamínica en orina, que podrían permitir diagnosticar la intolerancia histamínica por déficit de DAO sin excluir ninguna de las posibles causas etiológicas (29).

En resumen, la histamina exógena ingerida generalmente se degrada enzimáticamente por desaminación oxidativa dentro del intestino con la actividad de DAO. La intolerancia de algunos individuos hacia cantidades moderadas o pequeñas de histamina exógena en el intestino y la cantidad de histamina exógena resulta en un desequilibrio entre la actividad de la DAO endógena en el intestino y la cantidad de histamina exógena ingerida. Esto provoca un aumento de la permeación transepitelial de histamina, seguido de acumulación en el plasma sanguíneo, lo que da lugar a diversos síntomas fisiológicos como los señalados en la Ilustración 11.

Ilustración 11: Manifestaciones clínicas de HIT



Fuente: Tomado para fines académicos de Zhao et al. 2022 (21)

La disponibilidad de la actividad de DAO endógena puede verse afectada y deteriorada por varios factores, como la inhibición de la enzima a través del alcohol, las drogas u otras aminas biogénicas, por desnutrición que conduce a deficiencia de los factores de otras enzimas (30). Una parte importante para la caracterización de esta enfermedad es llegar a su diagnóstico de una manera sencilla la tabla 5. muestra una secuencia de cómo se debería abortar esta enfermedad y su tratamiento adecuado

Al igual que en la intolerancia a la lactosa, se utiliza la suplementación con lactasa, se ha propuesto el suministro exógeno de la enzima DAO para HIT (27). Un estudio investigó la actividad de la DAO porcino requerida para la degradación de histamina encontrada en estudios clínicos y comidas típicas que contienen histamina concluyendo que la suplantación con DAO porcina exógena para apoyar la DAO endógeno en el intestino humano reduce los síntomas fisiológicos asociados con la histamina sin embargo variables como la cantidad requerida de DAO y la degradación eficiente aún se encuentran en discusión y requiere estudios mayores (30).

Sistema Nervioso deficiente por problemas histamínicos

Existen dos grupos de histamina en el cerebro: neuronal y no neuronal. En la Ilustración 12. Se explica la síntesis y metabolismo de la histamina en las neuronas (31). La histamina como neurotransmisor regula los ciclos de sueño y vigilia, el apetito, la memoria y la respuesta al estrés y su disfunción está implicada en múltiples trastornos (32).

La HNMT se expresa en varios órganos, incluido el SNC. Un estudio evaluó las características fenotípicas y los comportamientos mediados por HNMT, los ratones con deficiencia de HNMT tenían aumento de histamina en tejidos cerebrales, de la misma forma se evidencio

comportamientos agresivos mayores y una disminución de la actividad locomotora teniendo periodos más largos de inmovilidad, posterior a estos hallazgos se inició un tratamiento con zolantidina, un antagonista H2R, demostrando disminución en el número de ataques de ratones, mientras que la pirilamina, antagonista de H1R no tuvo efecto. Estos resultados indicaron que la activación elevada de histamina y H2R relacionada con la deficiencia de HNMT provoco comportamientos agresivos (32, 33).

Las neuronas NTM se disparan durante la vigilia y se vuelven silenciosas durante el sueño. En consecuencia, los niveles de histamina en LCR son más altos durante la vigilia y más bajos durante el sueño (34).

Aunque existen hallazgos contradictorios relacionados con el sistema histamínrgico y la enfermedad de Alzheimer (EA), se han detectado niveles reducidos de histamina en varias áreas del cerebro de pacientes con EA (ver ilustración 13.) (35). En los últimos años la reutilización de fármacos "antiguos" propone medicamentos con la mayor afinidad a HNMT para mejorar la neurotransmisión de histamina mediante la inhibición de su enzima catabólica como posible estrategia terapéutica en pacientes con EA debido a sus efectos sobre las funciones cognitivas y la neuro plasticidad (36).

La histamina y sus receptores también juegan un papel importante en la fisiopatología de la depresión como se muestra en la Ilustración 14. Los antagonistas de H3R pueden reducir la muerte celular excitotóxica mediada por el receptor NMDA o D1 por el hetero complejo D1R-H3R-NMDAR. **(B)** El heterómero D1R-H3R puede integrar señalización relacionada con DA e histamina que puede ser inhibida por antagonistas de H3R. **(C)** H3R puede afectar la depresión al inhibir directamente la liberación de 5-HT. **(D)** H3R puede afectar la excitación y el sueño al inhibir directamente la liberación de MCH. (37).

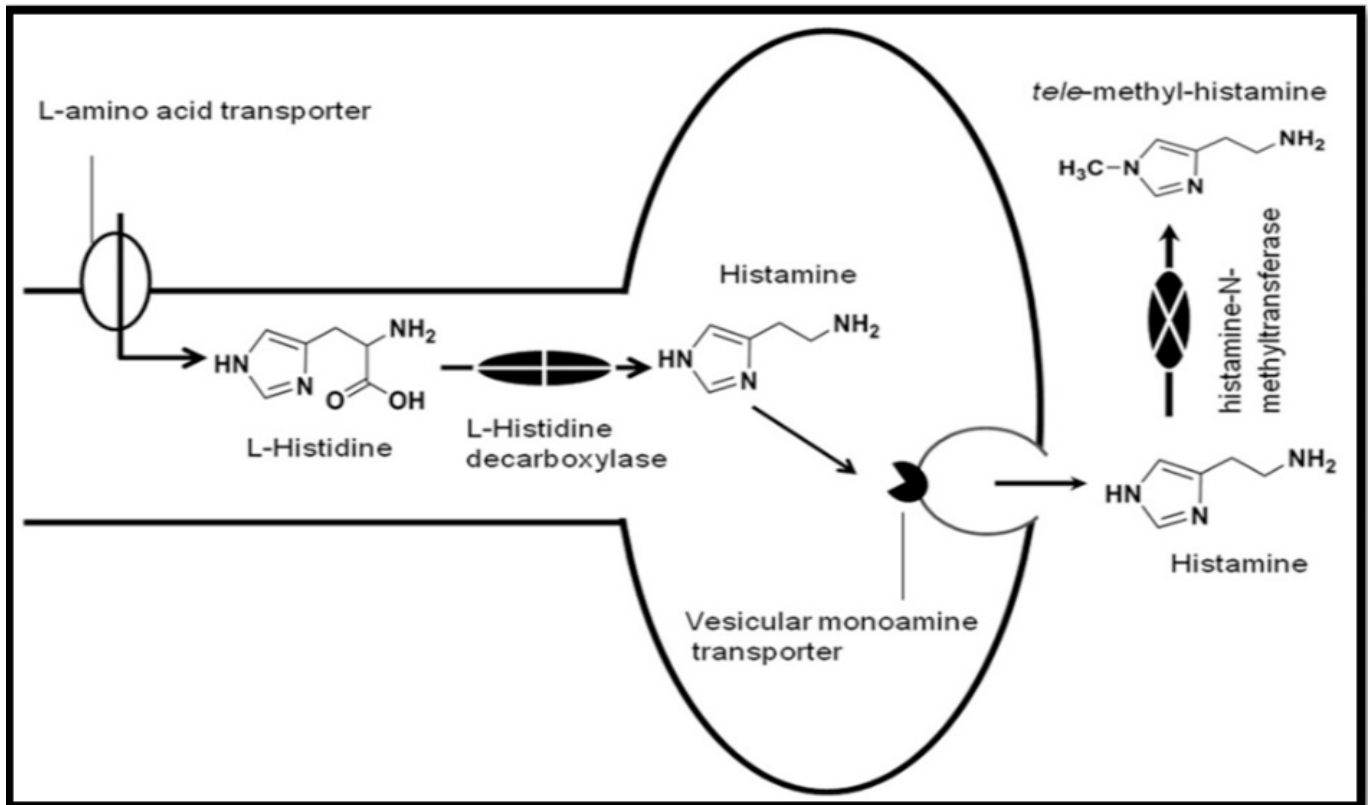
Un estudio demostró que los impulsos ascendentes

Tabla 5: Abordaje para diagnóstico y tratamiento de HIT

	Piel	Tracto Gastrointestinal	Sistema Respiratorio
1. Evidenciar las manifestaciones clínicas	Prurito, rubor y edema	Distensión abdominal posprandial, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vomito	Secreción nasal, obstrucción nasal y congestión de la mucosa nasal
2. Excluir con otras enfermedades	Alergias a comidas	Síndrome intestino irritable	Enfermedad celiaca
3. Realizar métodos de detección de HIT	Infección por Helicobacter Pylori	Gastroenteritis Eosinofílica	Urticaria, Mastocitosis Sistémica
	Historia y manifestaciones clínicas	Concentraciones y actividad DAO	Prueba de provocación oral con histamina
4. Realizar un tratamiento efectivo	Histamina 50- Prueba de punción cutánea	Biopsia intestinal	Terapia diagnóstica
	Antihistamínico	Límite de histamina en dieta	Suplemento DAO
	Tratamiento urticaria severa causada por HIT		

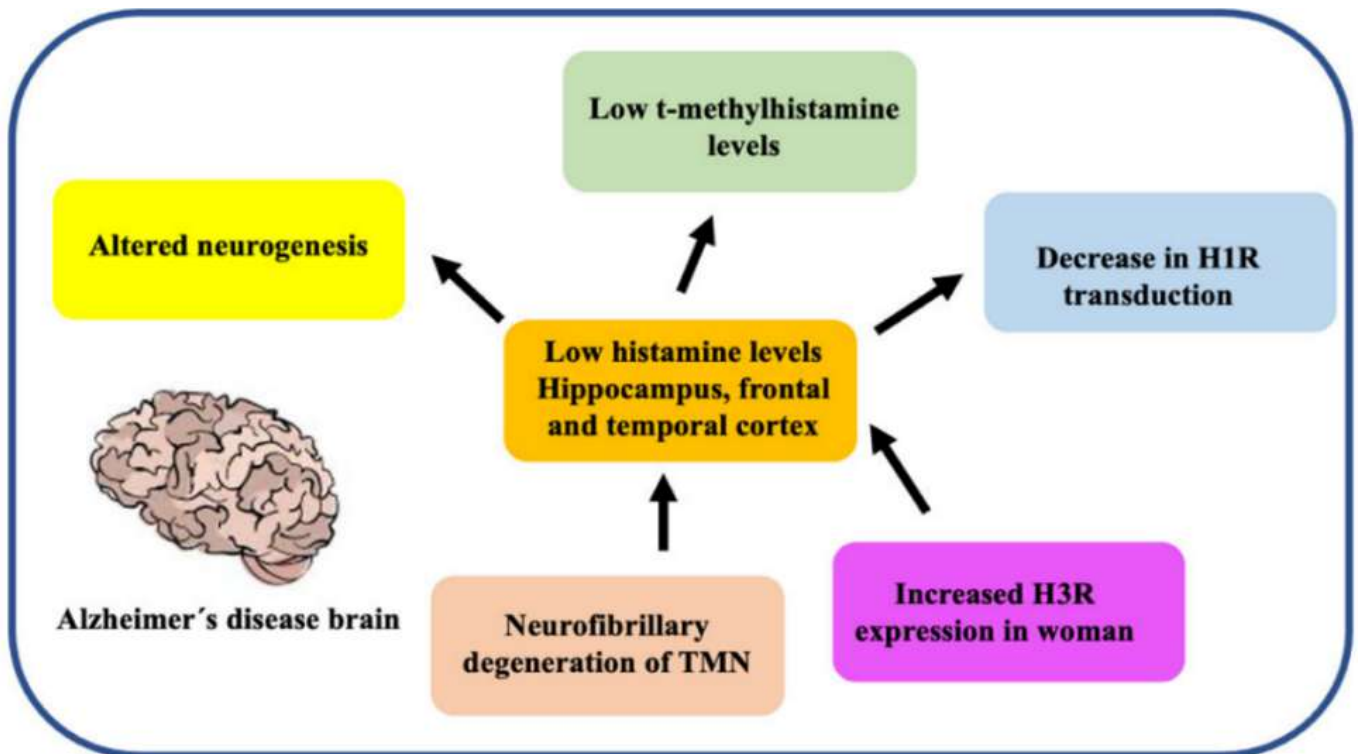
Fuente: Tomado para fines académicos de en Zhao et al. 2022 (21).

Ilustración 12: Síntesis y metabolismo de la histamina en las neuronas.

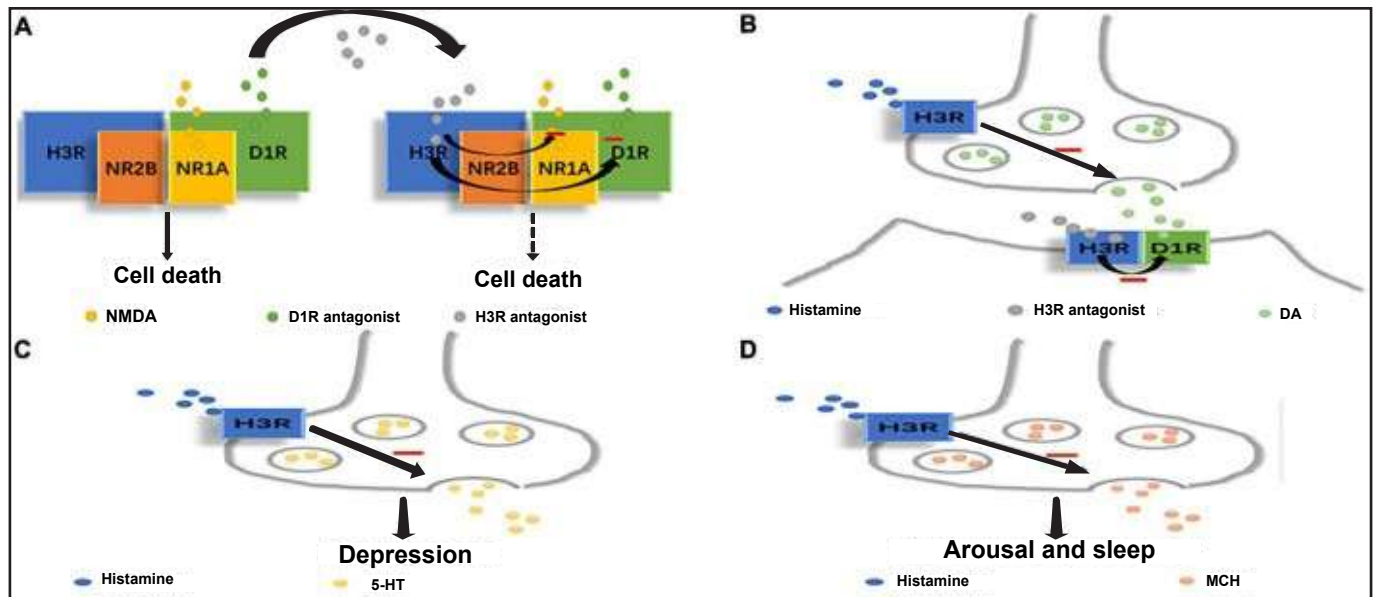


Fuente: Tomado para fines académicos de Thakkar, 2011(31)

Ilustración 13: Principales cambios en el sistema histaminérgico en el cerebro de pacientes con EA



Fuente: Tomada para fines académicos de Flores- Clemente et al. 2021(35).

Ilustración 14: Esquema que representa cómo la histamina puede regular otros transmisores relacionados con la depresión

Fuente: Tomada para fines académicos de Qian et al. 2022 (37)

responsables de la vigilia proceden de la formación reticular del tronco del encéfalo. (38). La glándula pineal quien produce melatonina y ayuda a mantener el ritmo circadiano, en un estudio se evidencio la correlación inversa entre la señalización de histamina y la necesidad de dormir. Los comportamientos mediados por el ritmo circadiano de la melatonina y la histamina en los mastocitos están involucrados en diferentes vías con varios factores incluido el NF- κ B, el cual se destaca como actor clave común, interviniendo en diferentes vías de señalización que modulan el patrón circadiano de SNC (39).

El antihistamínico de venta libre, la difenhidramina, usado para aliviar alergias, tiene actividad antagonista H1R y es capaz de penetrar la barrera hematoencefálica, el antidepressivo doxepina, que afecta a los receptores colinérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos y adrenérgicos, también es un antagonista H1R selectivo. Tanto la doxepina como la difenhidramina aumentaron el sueño de movimientos oculares no rápidos en ratones (40). A demás, la exposición prolongada del SNC al H1R antagonista difenhidramina puede causar deficiencia en el rendimiento cognitivo o psicomotor al día siguiente (41). De acuerdo con este hallazgo preclínico, un ensayo aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con insomnio primario crónico mostro que la doxepina evitaba despertarse temprano en la mañana y mejoraba el sueño en la última parte de la noche (40,41).

Un estudio realizado utilizo el pez cebra, modelo importante para la investigación conductual y estudio de trastornos neuropsiquiátricos, demostró que H3R es importante para la agresión del pez cebra, de igual manera rebelan un papel potencial en la ansiedad y una

mayor actividad neuronal lo que confiere a H3R posibles novedosos tratamientos terapéuticos para afecciones humanas caracterizadas por una agresión excesiva. (42).

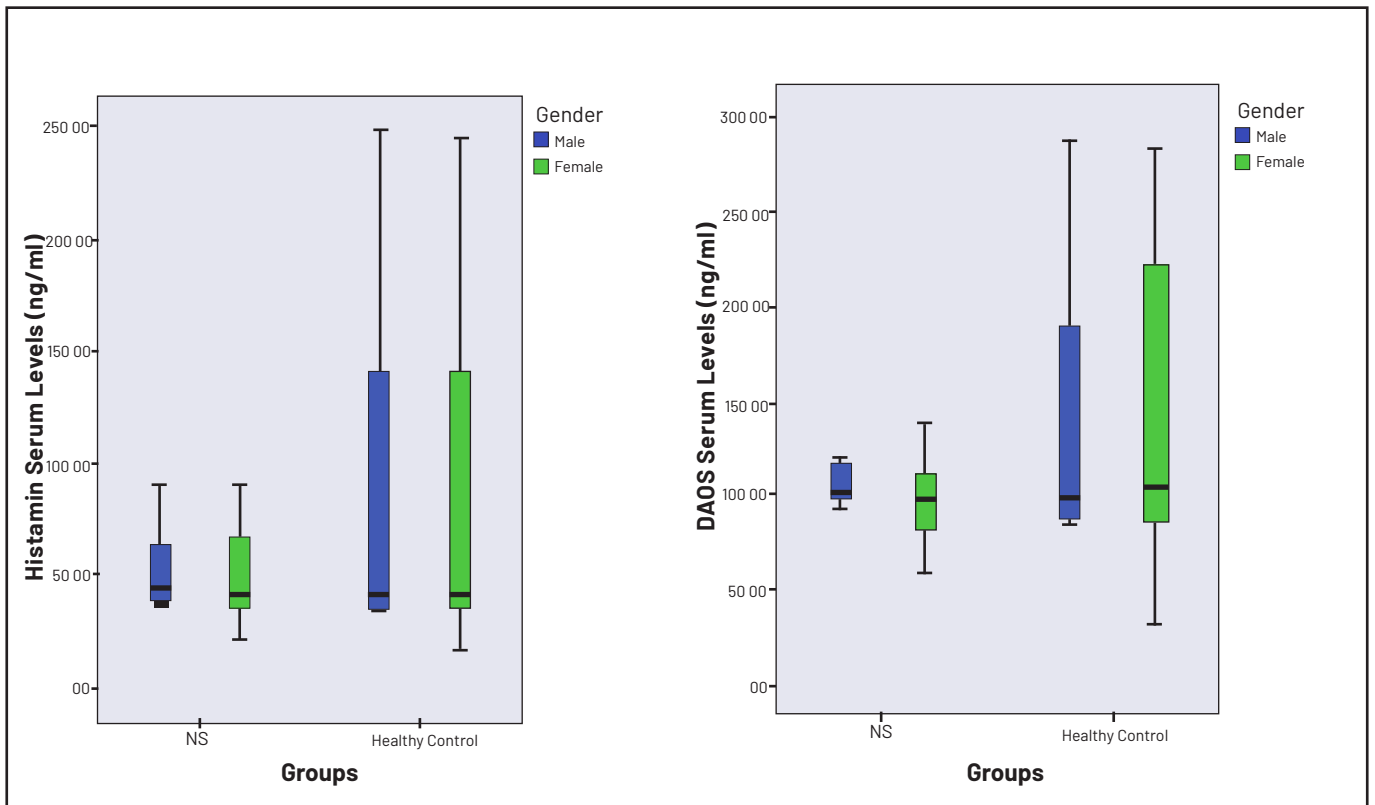
Esclerosis múltiple atenuada por histamina

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica del sistema nervioso central que también es la principal causa de enfermedad neurodegenerativa no traumática entre adultos jóvenes. El mecanismo preciso y la patogenia de la EM aún se desconoce; se ha sugerido que el sistema y las células inmunitarias, así como los factores genéticos y ambientales, son factores de riesgo para la susceptibilidad a la EM (43).

Los eventos moleculares y celulares contribuyen a la desmielinización severa, la consiguiente neurodegeneración y la formación de lesiones, principalmente en la sustancia blanca del nervio óptico, el tronco encefálico, los ganglios basales, la medula espinal y la sustancia gris de la corteza cerebral. (44).

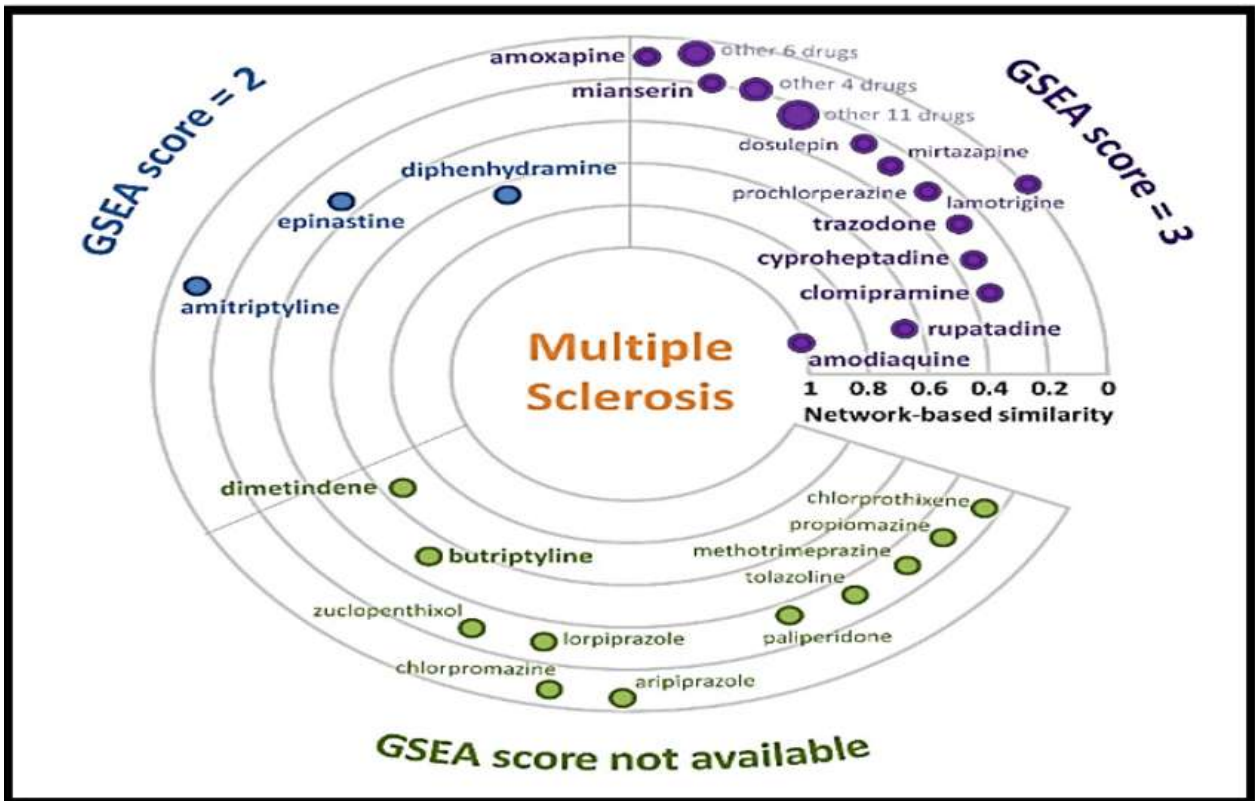
Dado a la intervención de histamina y sus efectos sobre las células inmunitarias y la producción de citoquinas un estudio realizo una medición de los niveles séricos de histamina y DAO en pacientes con EM encontrando que estos niveles fueron más bajos que los de los sujetos control, adicionalmente informaron niveles elevados de histamina en LCR en pacientes con EM, en la ilustración 15 A y B, se evidencian los resultados. Por lo tanto, más estudios serán necesarios para aclarar el papel potencial de la histamina y la enzima diamino oxidasa en la patogenia de la EM (43).

Ilustración 15: Diagrama de caja del nivel sérico de histamina en dos grupos etiquetados por género (A) y diagrama de caja del nivel sérico de diamina oxidasa en dos grupos etiquetados por género (B).



Fuente: Tomada para fines académicos de Rafiee Zadeh et al. 2018 (43)

Ilustración 16: Medicamentos candidatos a la histamina reutilizables para la esclerosis múltiple



Fuente: Tomado para fines académicos de Amadio et al. 2022 (44)

De igual manera está bien establecido que la histamina está directamente involucrada en la enfermedad regulando la diferenciación de los precursores de oligodendrocitos, reduciendo la desmielinización y mejorando el proceso de remielinización. Un estudio mostro que varios antagonistas de los H1R, especialmente rupatadina y difenhidramina se pueden priorizar como nuevos fármacos candidatos para ser reutilizados para la EM al poseer valores de similitud relevantes basados en la red y puntuaciones de entidades moleculares como genes, proteínas, metabolitos o fenotipos entre EM y los fármacos candidatos pertenecientes a la clase de histamina y predichos por SAveRUNNER como reutilizables para la EM como se muestra en la Ilustración 16. Se ha demostrado que la sobreexpresión de H1 en las células T se vuelve promotora de la enfermedad y los antagonistas H1 reducen la gravedad y la patología de la enfermedad en estudios realizados en ratones (44).

Histamina solución y no causa de prurito

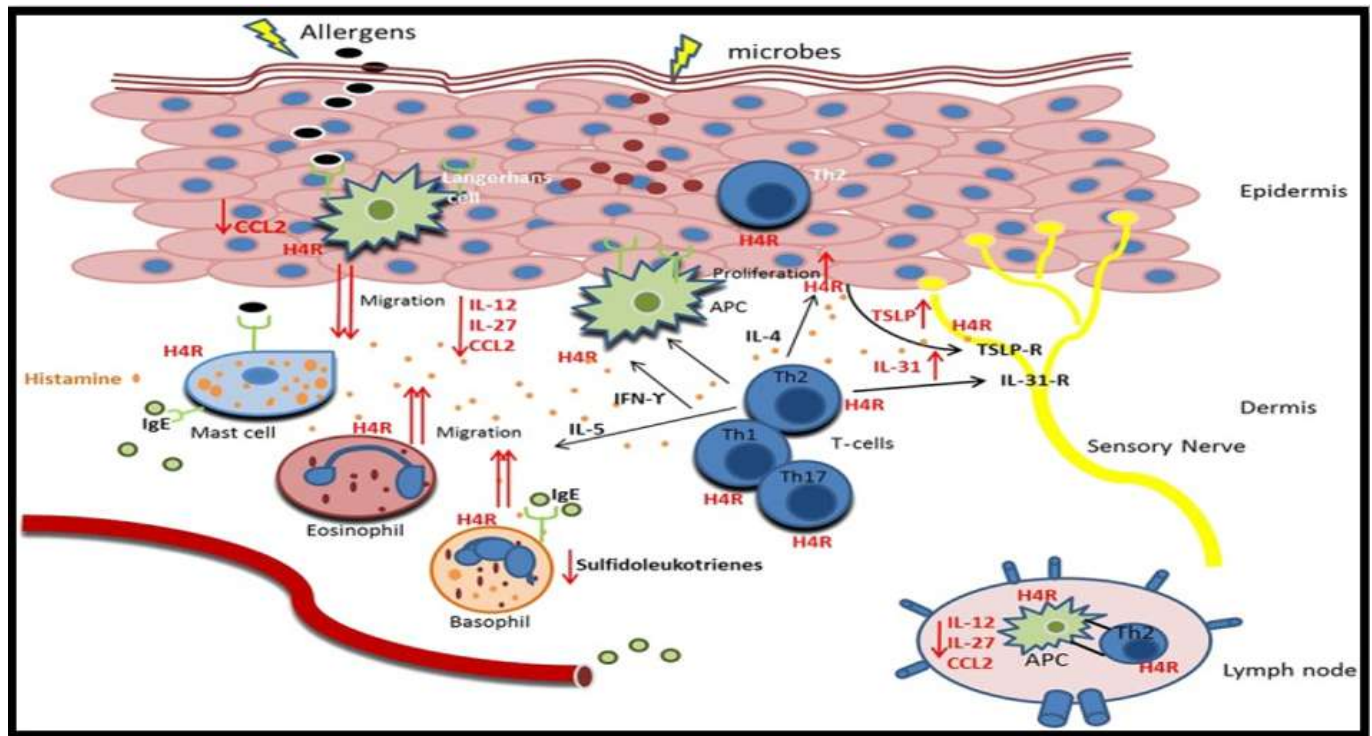
La dermatitis atópica (DA) y la psoriasis son enfermedades comunes de la piel con un alto impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes dado por sus síntomas como lesiones cutáneas eczematosas y picor intenso. Dado que los niveles de histamina están muy elevados en la piel inflamada es probable que la histamina desempeñe un papel relevante en la patología de la enfermedad. Se ha demostrado que los antagonistas H4R muestran efectos antipruriginosos y antiinflamatorios no solo en ratones sino también

en los primeros ensayos clínicos en humanos (ver Ilustración 16.) H4R se expresan en los queratinocitos y diferentes poblaciones de células inmunitarias, que desempeñan un papel en la piel inflamada de la DA. La participación del FcεRI desencadena la liberación de histamina de los mastocitos y los basófilos. La histamina, a su vez, puede mediar varios efectos proinflamatorios y antiinflamatorios a través de su unión a los H4R los cuales se encuentran resaltados en rojo en la ilustración. (45)

La estimulación de H4R en las células mononucleares de sangre periférica humana y las células Th2 conduce a una regulación positiva de los niveles de expresión de ARNm de IL-31 una citoquina que está fuertemente relacionada con la inducción de prurito, los H4R son candidatos prometedores para el tratamiento de la DA en humanos (45).

El estudio histológico de los habones presentes en urticaria crónica ha permitido conocer mejor las diferentes células y mediadores que participan en la enfermedad, los basófilos y los mastocitos, como productores principales de histamina, desempeñan un papel efector en la formación del habón y el angioedema en la urticaria. Mecanismos inmunitarios en la patogénesis de la urticaria crónica espontánea (46).

Ilustración 17: El papel de los receptores de histamina H4 en células humanas relevantes en la DA



Fuente: Tomado para fines académicos de Katrin Schaper- Gerhardt et al. 2020 (45)

Tabla 6: Usos de la histamina

Respuesta inmunitaria e inflamación	funciones fisiológicas	sistema nervioso central	Cáncer
<ul style="list-style-type: none"> •Alergia, asma y enfermedades autoinmunes •Prurito crónico, rinitis alérgica •Regulación de la función de las CD •Reacciones anafilácticas 	<ul style="list-style-type: none"> •Diferenciación celular, proliferación •Hematopoyesis y la regeneración celular •Vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular 	<ul style="list-style-type: none"> •Déficit relacionado con el comportamiento agresivo •Neuro modulación y el estado de vigilia •Trastornos neurodegenerativos 	<ul style="list-style-type: none"> •Adyuvantes en la quimioterapia contra el cáncer. •regulación del crecimiento y la progresión del cáncer de mama

Fuente: Elaboración propia de los autores, con fines académicos para este estudio

Tabla 7: Patologías relacionadas con la histamina

INDIRECTAS	DIRECTAS
Comportamiento agresivo	Asma
Ciclos anormales de sueño y vigilia	Enfermedades autoinmunes
Comportamiento bivalente en la regulación de células de la inmunidad	Vasodilatación
Esclerosis múltiple	Aumento de la permeabilidad vascular
Trastornos neurodegenerativos	progresión de reacciones alérgicas
Cancer	Dermatitis alérgica
COVID-19	Urticaria crónica
Alzheimer	Trastornos gastrointestinales (HIT)
Psoriasis	

Fuente: Elaboración propia de los autores con fines académicos.

Conclusiones

La histamina demuestra un papel muy importante en el desarrollo de nuevas terapéuticas con agonistas o antagonistas de cada uno de los receptores de histamina, a su vez juega un rol en los mecanismos de acción de muchas enfermedades, en la Tabla 6. se describen las más importantes.

Los estudios mencionados en esta revisión no cuentan con suficiente evidencia científica que respalde la posibilidad de la incursión de estos como dianas definitivas, algunos se muestran en la Tabla 7.; Sin embargo, ponen un nuevo trazo para continuar las investigaciones sobre la histamina como un gran recurso que está siendo explotado en diferentes áreas de la medicina y promete grandes resultados.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos:

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Bibliografía

- Branco ACCC, Yoshikawa FSY, Pietrobon AJ, Sato MN. Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation. Vol. 2018, *Mediators of Inflammation*. Hindawi Limited; 2018.
- Borriello F, Iannone R, Marone G. Histamine release from mast cells and basophils. En: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer Science and Business Media, LLC; 2017. p. 121-39.
- Tanaka S, Furuta K. Roles of ige and histamine in mast cell maturation. Vol. 10, *Cells*. MDPI; 2021.
- Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WLS, et al. International union of basic and clinical pharmacology. XCVIII. histamine receptors. *Pharmacol Rev*. 1 de julio de 2015;67(3):601-55.
- Peng X, Yang L, Liu Z, Lou S, Mei S, Li M, et al. Structural basis for recognition of antihistamine drug by human histamine receptor. *Nat Commun*. 1 de diciembre de 2022;13(1).
- Eldanasory OA, Eljaaly K, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Histamine release theory and roles of antihistamine in the treatment of cytokines storm of COVID-19. Vol. 37, *Travel Medicine and Infectious Disease*. Elsevier USA; 2020.
- Ekaterini Tiligada C, Tiligada E, Ennis M. Themed Section: New Uses for 21st Century Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2020;177:469. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.v177.3/issuetoc>
- Grange C, Gurrieri M, Verta R, Fantozzi R, Pini A, Arianna I, et al. Themed Section: New Uses for 21st Century Histamine in the kidneys: what is its role in renal pathophysiology? 2019; Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.v177.3/issuetoc>
- Huang H, Li Y, Liang J, Finkelman FD. Molecular regulation of histamine synthesis. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
- Chen S, Luster AD. Antihistamines for cancer immunotherapy: More than just treating allergies. *Cancer Cell*. 10 de enero de 2022;40(1):9-11.
- Nguyen PL, Cho J. Pathophysiological roles of histamine receptors in cancer progression: Implications and perspectives as potential molecular targets. Vol. 11, *Biomolecules*. MDPI; 2021.
- Sarasola M de la P, Táquez Delgado MA, Nicoud MB, Medina VA. Histamine in cancer immunology and immunotherapy. Current status and new perspectives. Vol. 9, *Pharmacology Research and Perspectives*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
- Li H, Xiao Y, Li Q, Yao J, Yuan X, Zhang Y, et al. The allergy mediator histamine confers resistance to immunotherapy in cancer patients via activation of the macrophage histamine receptor H1. *Cancer Cell*. 10 de enero de 2022;40(1):36-52. e9.
- Bertran-Faus A, Polis-Yanes C, González-Navarro B, Jané-Salas E, Estrugo Devesa A, Mari-Roig A, et al. Role of histamine in Oral Lichen Planus, Leukoplakia and in Squamous-Cell Oral Carcinoma. Systematic review. *Av Odontostomatol*. 2021;37:169-76.
- Vanina Medina CA, Massari NA, Nicoud MB, Medina VA. Themed Section: New Uses for 21st Century Histamine receptors and cancer pharmacology: an update. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2020;177:516. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.v177.3/issuetocAbbreviationsAML,acutemyeloid>
- Kakavas S, Karayiannis D, Mastora Z. The complex interplay between immunonutrition, mast cells, and histamine signaling in covid-19. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI; 2021.
- Ennis M, Tiligada K. Histamine receptors and COVID-19. Vol. 70, *Inflammation Research*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 67-75.
- Malone RW, Tisdall P, Fremont-Smith P, Liu Y, Huang XP, White KM, et al. COVID-19: Famotidine, Histamine, Mast Cells, and Mechanisms. *Front Pharmacol*. 23 de marzo de 2021;12.
- Raghavan S, Leo MD. Histamine Potentiates SARS-CoV-2 Spike Protein Entry Into Endothelial Cells. *Front Pharmacol*. 25 de abril de 2022;13.
- Chazot PL, Johnston L, Mcauley E, Bonner S. Histamine and delirium: Current opinion. Vol. 10, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
- Zhao Y, Zhang X, Jin H, Chen L, Ji J, Zhang Z. Histamine Intolerance—A Kind of Pseudoallergic Reaction. Vol. 12, *Biomolecules*. MDPI; 2022.
- Hungerford JM. Histamine and Scombrottoxins. Vol. 201, *Toxicon*. Elsevier Ltd; 2021. p. 115-26.
- Shulpekova YO, Nechaev VM, Popova IR, Deeva TA, Kopylov AT, Malsagova KA, et al. Food intolerance: the role of histamine. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI; 2021.
- Cucca V, Ramirez GA, Pignatti P, Asperti C, Russo M, Della-Torre E, et al. Basal Serum Diamine Oxidase Levels as a Biomarker of Histamine Intolerance: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients*. 1 de abril de 2022;14(7).
- Schnedl WJ, Enko D. Considering histamine in functional gastrointestinal disorders. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Inc.; 2020. p. 1-8.
- Schnedl WJ, Enko D. Histamine intolerance originates in the gut. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021.
- Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine intolerance—the more we know the less we know. A review. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021.
- Smolinska S, Winiarska E, Globinska A, Jutel M. Histamine: A Mediator of Intestinal Disorders—A Review. Vol. 12, *Metabolites*. MDPI; 2022.
- Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine intolerance: The current state of the art. Vol. 10, *Biomolecules*. MDPI AG; 2020. p. 1-26.
- Kettner L, Seitel I, Fischer L. Evaluation of porcine diamine oxidase for the conversion of histamine in food-relevant amounts. *J Food Sci*. 1 de marzo de 2020;85(3):843-52.
- Thakkar MM. Histamine in the regulation of wakefulness. Vol. 15, *Sleep Medicine Reviews*. 2011. p. 65-74.
- Naganuma F, Nakamura T, Yoshikawa T, Iida T, Miura Y, Kárpáti A, et al. Histamine N-methyltransferase regulates aggression and the sleep-wake cycle. *Sci Rep*. 1 de diciembre de 2017;7(1).
- Yoshikawa T, Nakamura T, Yanai K. Histamine N-Methyltransferase in the Brain. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
- Williams RH, Chee MJS, Kroeger D, Ferrari LL, Maratos-Flier E, Scammell TE, et al. Optogenetic-mediated release of histamine reveals distal and autoregulatory mechanisms for controlling arousal. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(17):6023-9.
- Flores-Clemente C, Nicolás-Vázquez MI, Jiménez EM, Hernández-Rodríguez M. Inhibition of astrocytic histamine n-methyltransferase as a possible target for the treatment of alzheimer's disease. Vol. 11, *Biomolecules*. MDPI; 2021.
- Mera Jimenez E, Zolek T, Hernández Perez PG, Miranda Ruvalcaba R, Nicolás Vásquez MI, Hernández Rodríguez M. Drug Repurposing to Inhibit Histamine N-Methyl Transferase. *Molecules* 2023 [Internet]. febrero de 2023;28(576):1-14. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9867436/pdf/>

- molecules-28-00576.pdf
37. Qian H, Shu C, Xiao L, Wang G. Histamine and histamine receptors: Roles in major depressive disorder. Vol. 13, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2022.
 38. Díez García A, Garzón M. Regulación de las fases del ciclo vigilia-sueño por la histamina. *Revista de Neurología [Internet]*. 2017;64:267-77. Disponible en: www.neurologia.com
 39. Pham L, Baiocchi L, Kennedy L, Sato K, Meadows V, Meng F, et al. The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators. Vol. 70, *Journal of Pineal Research*. Blackwell Publishing Ltd; 2021.
 40. Shan L, Swaab DF. Changes in Histaminergic System in Neuropsychiatric Disorders and the Potential Treatment Consequences. *Curr Neuropharmacol*. 11 de febrero de 2022;20(2):403-11.
 41. Hu W, Chen Z. The roles of histamine and its receptor ligands in central nervous system disorders: An update. Vol. 175, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2017. p. 116-32.
 42. Reichmann F, Rimmer N, Tilley CA, Dalla Vecchia E, Pinion J, Al Oustah A, et al. The zebrafish histamine H3 receptor modulates aggression, neural activity and forebrain functional connectivity. *Acta Physiologica*. 1 de diciembre de 2020;230(4).
 43. Rafiee Zadeh A, Falahatian M, Alsahebfosoul F. Serum levels of histamine and diamine oxidase in multiple sclerosis [Internet]. Vol. 7, *Am J Clin Exp Immunol*. 2018. Disponible en: www.ajcei.us/ISSN:2164-7712/AJCEI0086352
 44. Amadio S, Conte F, Esposito G, Fiscon G, Paci P, Volonté C. Repurposing Histaminergic Drugs in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 1 de junio de 2022;23(11).
 45. Katrin Schaper-Gerhardt C, Schaper-Gerhardt K, Roszbach K, Nikolouli E, Werfel T, Gutzmer R, et al. Themed Section: New Uses for 21st Century The role of the histamine H 4 receptor in atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Pharmacol*. 2020;177:490.
 46. Sánchez J, Sánchez C, López M, Velásquez Lopera MM. Mecanismos inmunitarios en la patogénesis de la urticaria crónica espontánea. *Revista Asociacion Colombiana de Dermatologia*. 2021;29:14-28.

POLÍTICA EDITORIAL

Envíos

Lista de comprobación para la preparación de envíos

Como parte del proceso de envío, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

- El envío no ha sido publicado previamente ni se ha sometido a consideración por ninguna otra revista (o se ha proporcionado una explicación al respecto en los Comentarios al editor/a).
- El archivo de envío está en formato OpenOffice, Microsoft Word, RTF o WordPerfect.
- Siempre que sea posible, se proporcionan direcciones URL para las referencias.
- El texto tiene interlineado sencillo; 12 puntos de tamaño de fuente; se utiliza cursiva en lugar de subrayado (excepto en las direcciones URL); y todas las ilustraciones, figuras y tablas se encuentran colocadas en los lugares del texto apropiados, en vez de al final.
- El texto se adhiere a los requisitos estilísticos y bibliográficos resumidos en las [Directrices del autor/a](#), que aparecen en Acerca de la revista.
- Las imágenes, fotografías o gráficos que adjunten los investigadores deben estar en archivos formato .JPG ó .PNG, de un tamaño mayor a 700 píxeles, entregar en lo posible en archivos independientes al documento de Word; que sean legibles, (independiente de la orientación si es vertical u horizontal) esto con el fin de tener mayor calidad en la entrega de los archivos finales y mejor visualización de contenidos de la investigación.
- Todos los artículos se someten a una revisión de pares que hacen parte del apoyo editorial de la revista, por lo tanto, tiene que asegurarse que las instrucciones en Garantizar una evaluación por pares anónima han sido seguidas.

Directrices para autores/as

Tipos de artículos que se publicarán:

1. Artículos Originales (porque a través de ellos se genera la investigación abierta y autónoma de diferentes temas de la medicina clínica, propiciando un espacio para que el autor difunda nuevas pautas de conocimiento que sean

referentes en la práctica clínica diaria).

2. Revisión Sistemática de la Literatura o Meta-Análisis (permiten reunir diferentes consensos y estudios basados en altos niveles de evidencia científica, promoviendo la actualización medica continua).
3. Artículo de Revisión o Revisión de Tema (a través de estos precisos escritos de compilación científica se generan actualizaciones puntuales de una patología o una nueva propuesta médica).
4. Reporte de Caso (permite compartir la experiencia directa del profesional sobre hallazgos incidentales patológicos en su quehacer médico diario que sirven al lector como punto de referencia a la hora de valorar y diagnosticar pacientes con casos similares)
5. Artículos de educación médica (este tipo de aportes se encuentran poco utilizados en el medio académico médico y a través de ellos, se pretende generar una reflexión constante sobre el modelo de la educación médica tradicional Vs. La cambiante realidad y necesidad del médico en su proceso en formación actual).

En general cada tipo de artículo debe tener una revisión bibliográfica extensa de por lo menos cincuenta referencias. Presentaciones de caso: exposiciones de casos clínicos de interés o de baja frecuencia en salud. Debe contener una introducción, el informe del caso y una discusión.

El manuscrito debe tener la siguiente secuencia: página titular, resumen, objetivo, metodología palabras claves y, conclusiones en español, inglés (abstract, keywords), cuerpo del texto (según el tipo de artículo), agradecimientos, descargos de responsabilidad, bibliografía, tablas, figuras y cuadros completos. Las páginas deben ser numeradas en forma consecutiva, comenzando con la del título, en la esquina superior derecha.

1. Formato y extensión: El artículo no ha sido sometido ni publicado en otra revista. El archivo enviado está en formato Microsoft Word.

El texto tiene interlineado doble, tipo de letra Times New Roman, tamaño 12 puntos; título en español, inglés con extensión no mayor a 17 palabras; resumen con extensión máxima de 250 palabras y estructurado de acuerdo con el tipo de artículo; palabras clave (de 3 a 10) según MeSH, DeCS o Thesaurus de la Unesco; contiene un máximo de 5 tablas y figuras.

El texto está estructurado de acuerdo con el tipo de

artículo y debe contener entre 10.000 y 12.000 palabras máximo, incluyendo la bibliografía. La cual debe estar en norma Vancouver y se ha añadido el número DOI del artículo cuando esté disponible.

1. Datos de los autores: Al final de cada texto escribir el nombre y apellidos del autor, estudios, logros, institución actual, ORCID y el correo electrónico. Esta información no puede pasar de seis líneas.

Criterios para la escritura:

- 1. Levedad:** Ser ágil, ligero, preciso y determinado al momento de escribir. Esto no significa dejar de ser rigurosos y sólidos, pero sí evitar el peso con palabras, frases o expresiones innecesarias. (Ítalo Calvino). Una vez terminado el texto se ingresa, sin tablas, gráficos, ni referencias, al siguiente enlace: <http://severoladrillo.com/> En él se resaltan las palabras largas. Si la palabra resaltada es un concepto importante no se cambia, de lo contrario, utilice sinónimos o una palabra más corta. Para la revista *Scientific and Educational Medical Journal* se requiere un índice de nebulosidad entre 20 y 25 puntos.
- 2. Rapidez:** Ser económicos, concisos, ágiles de pensamiento y expresión, lógicos y escribir sin rodeos. (Ítalo Calvino)
- 3. Exactitud:** Ser precisos en el lenguaje. Utilizar la palabra adecuada en el momento preciso, sin dar opción a la ambigüedad. (Ítalo Calvino). Para hilar el texto utilice conectores. Puede apoyarse en este enlace: <https://www.ejemplos.co/100-ejemplos-de-conectores/>
- 4. Honestidad:** Reconocer al autor del que tomamos sus ideas, imágenes o gráficos citando y referenciando en la norma de nuestra rama del saber (Vancouver). Nota: cuando los enlaces de las referencias pasen de dos líneas utilizar la siguiente herramienta para recortarlos: <http://cortas.elpais.com/>
- 5. Incluya su voz en el texto:** Una vez realice citas textuales o parafraseo incluya su voz comentando, ampliando o refutando lo expresado por el autor. Así mismo, establezca un diálogo epistemológico entre los autores que cita.
- 6. Envío de textos:** Los textos deberán enviarse a través de la plataforma Open Journal System, sobre la cual la revista realizará el proceso editorial de la misma: <https://medicaljournal.com.co/index.php/mj/about/submissions> y/o a: info@medicaljournal.com.co
- 7. Compromiso:** Una vez valorado y aceptado el texto para su publicación se expedirá una carta de compromiso a de originalidad y declaración cumplimiento de normas éticas de la investigación médica.
- 8. Registrarse como usuario de la revista:** Para ello ingrese a la página principal de la revista. Así podrá recibir gratis todas las publicaciones y novedades

de Scientific and Educational Medical Journal (SEMJ) - <https://medicaljournal.com.co/index.php/mj/user/register>.

Declaración de privacidad

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.