



**FACULTAD DE CIENCIAS**

**GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA**

**D.ª Alba Rivera Balsa**

**NUTRICIÓN APLICADA A PACIENTES CON DÉFICIT DE DAO**

**Trabajo Fin de Grado**

**06/2024**

### **Dedicatoria**

*A mis padres, por su amor incondicional, su sacrificio y por ser mi fuente constante de inspiración. Gracias por enseñarme que todo esfuerzo tiene su recompensa.*

*A mis abuelos, por todo el cariño y apoyo que me brindan cada día.*

*Quiero también dedicar este trabajo a un niño muy especial y a su madre, cuya valentía, paciencia y colaboración han sido fundamentales para el desarrollo de este proyecto.*

## Índice

Abreviaturas.....	6
Resumen .....	7
Resumo .....	7
Abstract.....	8
Introducción.....	9
Histamina .....	9
Metabolismo de la Histamina .....	10
Receptores de Histamina.....	11
Otras Aminas Biógenas .....	13
Patologías Relacionadas con la Histamina.....	13
Intoxicación Por Escombroides (SPF).....	14
Intoxicación Por Histamina .....	15
Intolerancia a la Histamina .....	17
Epidemiología .....	17
Etiología y patogenia .....	17
Sintomatología y clínica .....	21
Diagnóstico .....	23
Tratamiento .....	25
Dieta baja en histamina .....	26
Suplementación.....	29
Legislación.....	30
Objetivos.....	32
Objetivo General.....	32
Objetivos Específicos .....	32
Resultados.....	34
Historia Clínica (Anamnesis) .....	34
Antecedentes Personales .....	34
Antecedentes Familiares .....	34
Tratamiento Farmacológico.....	34
Historia Dietética .....	34
Aspectos Cualitativos.....	34
Aspectos Cuantitativos .....	35
Examen Físico.....	38

Medidas Antropométricas .....	38
Pruebas de Laboratorio .....	39
Discusión .....	41
Conclusiones .....	43
Referencias .....	44
Anexos.....	47
Anexo I .....	47
Anexo II .....	49
Anexo III .....	50
Anexo IV .....	51
Anexo V .....	52

## Tablas

- Tabla 1. Ejemplo de notificaciones emitidas por el RASFF.
- Tabla 2. Medicamentos con interacciones potenciales sobre la enzima DAO y/o sobre la liberación de histamina.
- Tabla 3. Síntomas descritos en el grupo HIT.
- Tabla 4. Síntomas de HIT.
- Tabla 5. Cuestionario de síntomas postprandiales y su gravedad.
- Tabla 6. Algoritmo propuesto para el diagnóstico de intolerancia a la histamina en niños.
- Tabla 7. Alimentos restringidos en una dieta baja en histamina. Los alimentos clasificados como dudosos se corresponden a aquellos considerados liberadores de histamina.
- Tabla 8. Límites para productos de la pesca procedentes de especies de pescados asociados con un alto contenido de histidina.
- Tabla 9. Límites para los productos de la pesca sometidos a tratamiento de maduración enzimática en salmuera, fabricados a partir de especies de pescados asociados a un alto contenido de histidina.
- Tabla 10. Límite para la salsa de pescado producida por fermentación de productos de la pesca.
- Tabla 11. Modificación del Reglamento (CE) nº 2073/2005 por el Reglamento (UE) Nº1019/2013.
- Tabla 12. Prueba de laboratorio con fecha 23/01/2023.
- Tabla 13. Prueba de laboratorio con fecha 24/01/2023.
- Tabla 14. Alimentos con elevado contenido en calcio.

## Figuras

- Figura 1. Adolf Otto Reinhold Windaus (1876-1959), Premio Nobel de química en 1928.
- Figura 2. Henry Hallett Dale (1875-1968), Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1936.
- Figura 3. Estructura química de la histamina.
- Figura 4. Síntesis de la histamina a partir del aminoácido histidina.
- Figura 5. Metabolismo de la histamina.
- Figura 6. Esquema de los efectos biológicos de los receptores de la histamina.
- Figura 7. Síntomas resultantes de la activación de cada uno de los receptores de la histamina.
- Figura 8. Reacciones adversas a los alimentos.
- Figura 9. Degradación y absorción de la histamina en un individuo sano (izquierda), en la intoxicación por histamina (centro) y en la intolerancia a la histamina (derecha).
- Figura 10. Notificaciones del RASFF comprendidas entre 2020-2024.
- Figura 11. Esquema intolerancia a la histamina en niños.
- Figura 12. Síntomas más frecuentes y receptores implicados.
- Figura 13. Algoritmo diagnóstico para la intolerancia a la histamina.
- Figura 14. Valoración de la ingesta dietética del paciente, mediante Diet Creator.

**Abreviaturas**

- DAO: Diaminooxidasa
- MAO: Monoaminooxidasa
- HDC: Histidina descarboxilasa
- HNMT: Histamina-N-metiltransferasa
- ADH: Aldehído deshidrogenasa
- IgE: Inmunoglobulina E
- EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- HIT: Intolerancia a la histamina
- SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido
- AB: Amina biógena
- SPF: Intoxicación por escombroides
- FPA: Reacción pseudoalérgica alimentaria
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos
- FAPD: Trastornos de dolor abdominal funcional pediátrico
- LIT: Intolerancia a la lactosa
- IMC: Índice de Masa Corporal

## Resumen

La histamina es una amina biógena, es decir, un compuesto nitrogenado que se produce a partir del procesamiento enzimático del aminoácido histidina. Una vez se ha sintetizado se almacena en gránulos celulares junto con otras aminas biógenas (putrescina, cadaverina, espermina, tiramina...). Finalmente, puede ser metabolizada por dos vías enzimáticas: por diaminoxidasa, que es la enzima principal o por histamina N-metiltransferasa.

Esta amina biógena está asociada con diferentes patologías, entre ellas, la intolerancia a la histamina. Surge a partir de un defecto en su degradación que conduce a su acumulación. Los síntomas de la enfermedad dependen del receptor de histamina que se active, siendo las manifestaciones gastrointestinales las más comunes (dolor de estómago, cólicos, diarrea, flatulencias...). Podemos diferenciar entre la intolerancia a la histamina congénita (de origen genético) e intolerancia a la histamina adquirida (debido a factores patológicos o farmacológico). En base a esto, es de vital importancia determinar su origen para aplicar el tratamiento más efectivo. Por otro lado, se sabe que la intervención por excelencia es implementar una dieta baja en histamina, que consigue minimizar la cantidad de amina acumulada y mejorar la sintomatología del paciente. No obstante, a día de hoy, su diagnóstico es un completo desafío.

*Palabras clave:* aminas biógenas, histamina, intolerancia a la histamina, dieta baja en histamina, déficit de DAO, diaminoxidasa.

## Resumo

A histamina é unha amina bióxena, é dicir, un composto nitroxenado que se produce a partir do procesamento encimático do aminoácido histidina. Unha vez sintetizado, almacénase en gránulos celulares xunto con outras aminas bióxenas (putrescina, cadaverina, espermina, tiramina...). Finalmente, pode ser metabolizado por dúas vías encimáticas: pola diaminoxidasa, que é o encima principal, ou pola histamina N-metiltransferase.

Esta amina bióxena está asociada a diferentes patoloxías, entre elas a intolerancia á histamina. Xorde por un defecto na súa degradación que conduce á súa acumulación. Os síntomas da enfermidade dependen do receptor de histamina que se active, sendo as manifestacións gastrointestinais as máis frecuentes (dor de estómago, cólicos, diarreas, flatulencias...). Podemos diferenciar entre intolerancia conxénita á histamina (de orixe xenética) e intolerancia adquirida (debida a factores patolóxicos ou farmacolóxicos). En base a isto, é de vital importancia determinar a súa orixe para aplicar o tratamento máis eficaz. Por outra banda, sábese que a intervención por excelencia é implantar unha dieta baixa en histamina, que consiga minimizar a cantidade de amina acumulada e mellorar os síntomas do paciente. Non obstante, hoxe en día, o seu diagnóstico é un reto completo.

*Palabras clave:* aminas bióxenas, histamina, intolerancia á histamina, dieta baixa en histamina, deficiencia de DAO, diaminoxidasa.

### **Abstract**

Histamine is a biogenic amine, that is, a nitrogenous compound that is produced from the enzymatic processing of the amino acid histidine. Once it has been synthesized, it is stored in cellular granules along with other biogenic amines (putrescine, cadaverine, spermine, tyramine...). Finally, it can be metabolized by two enzymatic pathways: by diamino oxidase, which is the main enzyme, or by histamine N-methyltransferase.

This biogenic amine is associated with different pathologies, including histamine intolerance. It arises from a defect in its degradation that leads to its accumulation. The symptoms of the disease depend on the histamine receptor that is activated, with gastrointestinal manifestations being the most common (stomach pain, colic, diarrhea, flatulence...). We can differentiate between congenital histamine intolerance (of genetic origin) and acquired histamine intolerance (due to pathological or pharmacological factors). Based on this, it is vitally important to determine its origin to apply the most effective treatment. On the other hand, it is known that the intervention par excellence is to implement a low histamine diet, which manages to minimize the amount of accumulated amine and improve the patient's symptoms. However, today, its diagnosis is a complete challenge.

*Keywords:* biogenic amines, histamine, histamine intolerance, low histamine diet, DAO deficiency, diamine oxidase.

## Introducción

### Histamina

En 1907, Windaus y Vogt aislaron por primera vez la histamina [2-(4-imidazolil)-etilamina], también referida como  $\beta$ -aminoetilimidazol (Figura 1). No obstante, no fue hasta 3 años después que, Dale y Laidlaw decidieron investigar el efecto biológico para acabar descubriendo el papel estimulador que ejercía en el músculo liso y su efecto vasodepresor (Figura 2). Más tarde, en la década de 1920, Best y colaboradores demostraron que la histamina estaba presente de forma natural en el cuerpo humano. Tras este descubrimiento, se le asignó el nombre basándose en la raíz griega “*histos*” que significa “tejido” (Montes et al., 2005).

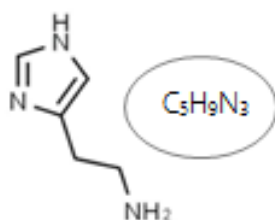


**Figura 1:** *Adolf Otto Reinhold Windaus (1876-1959), Premio Nobel de Química en 1928 (Nicholls, 2019).*



**Figura 2:** *Henry Hallett Dale (1875-1968), Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1936 (Feldberg, 1969).*

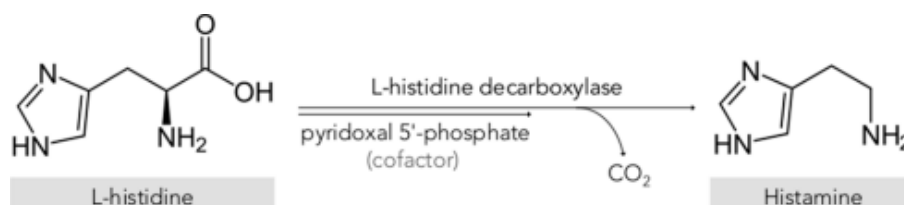
La histamina es una amina biógena, es decir, un compuesto nitrogenado resultante del procesamiento enzimático de un aminoácido (J. H. Yang et al., 2023) (Figura 3). En este caso, su precursor es la histidina, uno de los 9 aminoácidos esenciales. Este término se aplica para referirse a aquellos que el organismo no puede sintetizar y, por lo tanto, es imprescindible ingerirlos a través de la dieta (Watford & Wu, 2018).



**Figura 3:** *Estructura química de la histamina, adaptado de (Nazar et al., 2021).*

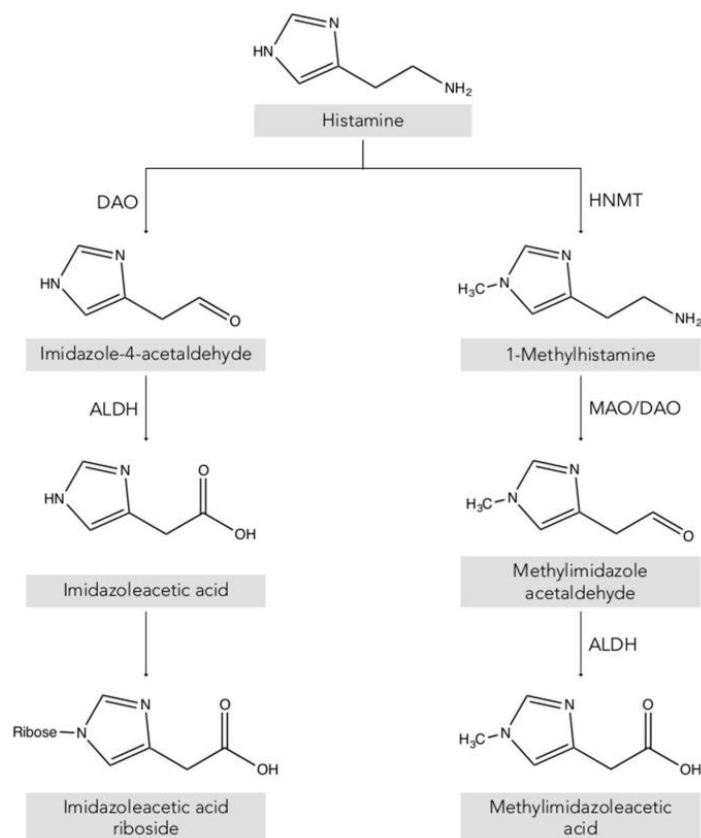
### Metabolismo de la Histamina

El punto de partida es la descarboxilación oxidativa (se elimina el grupo carboxilo del reactivo y se produce dióxido de carbono) que, en esta situación, resultaría en la formación de histamina a partir del aminoácido histidina. La reacción descrita está catalizada por la enzima histidina descarboxilasa (HDC) con fosfato de piridoxal (vitamina B6), como cofactor (Shulpekova et al., 2021) (Figura 4).



**Figura 4:** Síntesis de la histamina a partir del aminoácido histidina (Comas-Basté et al., 2020).

Una vez se ha sintetizado la histamina, ésta se almacena en gránulos celulares junto con otras aminas biógenas. Los mastocitos y los basófilos son los principales depósitos de histamina; no obstante, las neuronas histaminérgicas, las células dendríticas, o los linfocitos, entre otros también pueden desempeñar esta función. La vía más destacada de desgranulación de los mastocitos y, en consecuencia, de liberación de histamina, es la unión de un antígeno al receptor FcRI. Por otro lado, la desgranulación se puede producir también por estímulos no inmunológicos como temperaturas extremas, traumatismos, alcohol, alimentación, medicamentos...etc. Posteriormente, la histamina resultante podrá ser metabolizada por dos rutas diferentes, dependientes de: la enzima DAO y/o la enzima HNMT (Maintz & Novak, 2007; Smolinska et al., 2022) (Figura 5).



**Figura 5:** Metabolismo de la histamina (Comas-Basté et al., 2020).

Centrándose en la primera vía, la acción de la enzima DAO da como resultado imidazol acetaldehído. Éste, a su vez, se degradará por medio de la enzima aldehído deshidrogenasa (ADH) formando ácido imidazol acético que, finalmente, dará lugar al ácido-1-ribosilimidazol-4-acético. En segundo lugar, podría ser metabolizada por la enzima histamina N-metiltransferasa (HNMT). En este caso, se obtendría N-metilhistamina que más tarde sería oxidada por la monoaminoxidasa-B (MAO-B) o por la DAO. Posteriormente, la aldehído deshidrogenasa (ADH) dará lugar al ácido metilimidazol acético como producto final (Smolinska et al., 2022).

En general, la vía más importante en el catabolismo de la histamina es la dependiente de diamino oxidasa, por tener mayor actividad que la HMNT (Nazar et al., 2021). Debe tenerse sin embargo presente que estas vías enzimáticas tendrán diferente grado de actividad según el tejido considerado. Así, la HNMT predominará en órganos como el hígado, el riñón, el bazo, el colon, la próstata, el ovario, los bronquios, la tráquea y las células de la médula espinal mientras que la DAO destacará por su papel en el intestino delgado, el colon, la placenta y el riñón.

De igual forma, la HNMT se encargará principalmente de degradar la histamina intracelular, a diferencia de la DAO que metabolizará la histamina extracelular (Smolinska et al., 2022).

### ***Receptores de Histamina***

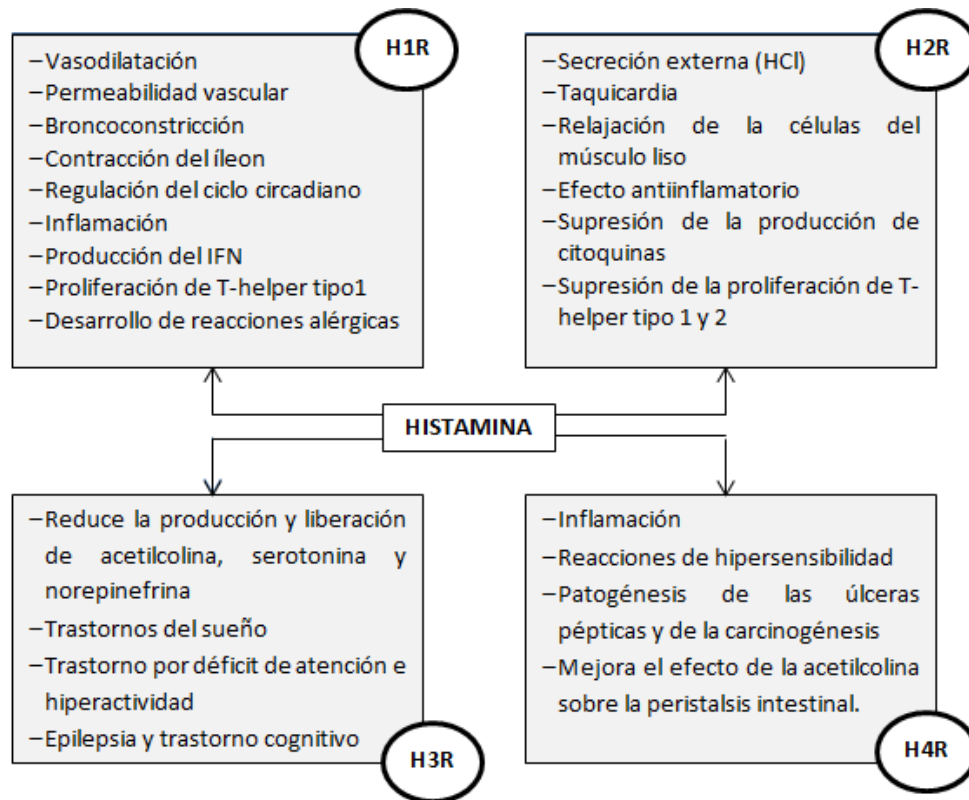
El efecto biológico de la amina dependerá del subtipo de receptor activado (Figura 6 y 7): H1R, H2R, H3R o H4R.

**H1R.** Se encuentra en diferentes células (neuronas, células dendríticas, músculo liso de las vías respiratorias, monocitos, neutrófilos, células T y B...). Destaca por su papel en el desarrollo de reacciones alérgicas, las cuales cursan con diferentes síntomas (hinchazón, enrojecimiento y picazón) asociados a la activación de los mastocitos (tipo de glóbulo blanco encargado de la inflamación). Como consecuencia, se libera histamina. La activación de H1R supondrá la contracción del músculo liso presente en las vías respiratorias, incrementando además la permeabilidad vascular y la síntesis del factor activador de plaquetas y de prostaciclina, esta última con función vasodilatadora y antitrombótica (Figura 7) (Smolinska et al., 2022; Vane & Corin, 2003).

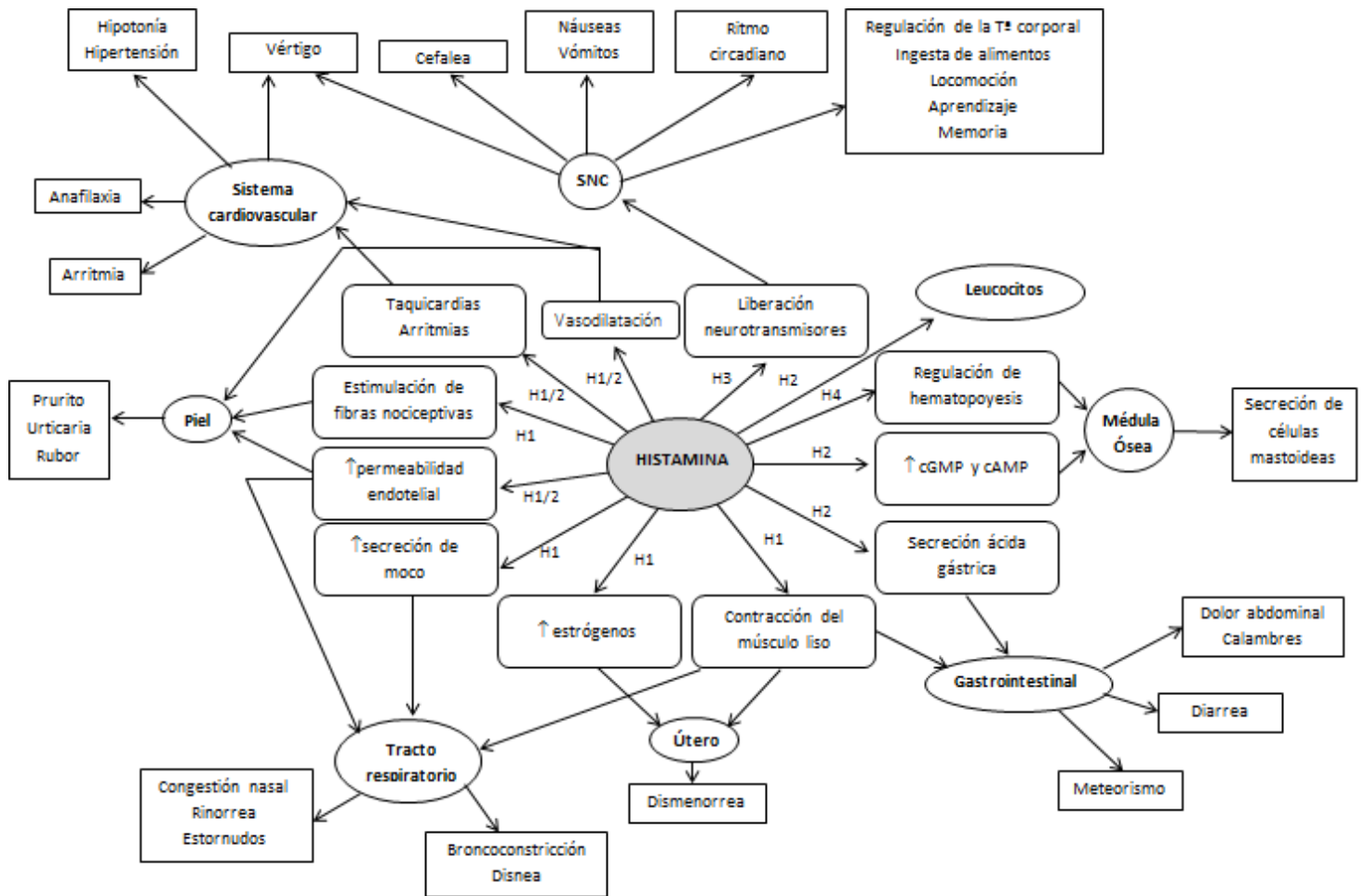
**H2R.** Su localización es el sistema digestivo, las células dendríticas y del músculo liso, las células T y B y los cardiomiocitos. Su activación produce relajación de las células del músculo liso, secreción de ácido clorhídrico y taquicardia. A su vez, inhibe la producción de determinadas citoquinas causando un efecto antiinflamatorio a la vez que disminuye la proliferación de linfocitos T<sub>h</sub> y produce anticuerpos (Figura 6). Se sospecha que las células T<sub>h2</sub> estimulan la síntesis de IgE causando liberación de histamina a través de los mastocitos.

**H3R.** La expresión de este receptor, se localiza en la región presináptica de las neuronas histaminérgicas, sobre todo a nivel de corteza cerebral, hipocampo y neuronas de los ganglios basales. Los H3R se encargan de controlar la síntesis y liberación de histamina y cambios en su actividad están vinculados a trastornos del ciclo del sueño-vigilia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos cognitivos, inflamación y epilepsia (Figura 7). Su activación podría aumentar la inflamación y la capacidad de presentar el antígeno por parte de las células inmunes (Figura 6).

**H4R.** Podemos encontrar este receptor tanto en células inmunes y neuroendocrinas como en bazo, timo, médula ósea, epitelio intestinal y conductos pancreáticos y biliares. Dado que su hallazgo se ha producido recientemente, sus funciones no son conocidas por completo. Se sabe que participa en la quimiotaxis celular, en las reacciones inflamatorias y en las de hipersensibilidad (Figura 7). Una de las consecuencias de la activación de H4R es la aparición de prurito, pudiendo ser solucionado con antagonistas de dicho receptor. También se sospecha de la posible aparición de dermatitis alérgica tras la activación del mismo, así como de su intervención en la carcinogénesis y en el desarrollo de úlcera péptica (Smolinska et al., 2022).



**Figura 6:** Esquema de los efectos biológicos de los receptores de la histamina, adaptado de (Shulpekova et al., 2021).



**Figura 7:** Síntomas resultantes de la activación de cada uno de los receptores de la histamina, adaptado de (Maintz & Novak, 2007).

### Otras Aminas Biógenas

Además de la histamina, en el grupo de las BA, en el grupo de las BA estarían comprendidos otros compuestos, como putrescina, cadaverina, espermina, espermidina, tiramina, trimetilamina y triptamina.

Las BA están involucradas en numerosas enfermedades. No obstante, tienen un papel fundamental contribuyendo a la regulación de muchas funciones fisiológicas: temperatura corporal, pH y secreciones ácidas del estómago, metabolismo, respuesta inmune en tracto GI, presión arterial y actividad del sistema nervioso.

Estas sustancias se utilizan a menudo como indicadores de calidad de alimentos por ser termoestables, propiedad que hace que sean difíciles de eliminar (Khalid Omer et al., 2021).

### Patologías Relacionadas con la Histamina

La histamina parece estar relacionada con múltiples patologías. Entre las que cabe mencionar: artritis reumatoide (Kim et al., 2017), enfermedades coronarias, aterosclerosis (Clejan et al., 2002), epilepsia (Yang et al., 2022), intoxicación por escombroides (Zhernov et al., 2023), mastocitosis (Vlieg-Boerstra et al., 2005), alteraciones del ritmo circadiano (Pham et al., 2021), urticaria crónica (Chiang et al.,

2022), enfermedad inflamatoria intestinal (Schirmer & Neumann, 2021), SII (síndrome del intestino irritable) (Schnedl & Enko, 2021), intoxicación e intolerancia a la histamina.

### ***Intoxicación Por Escombroides (SPF)***

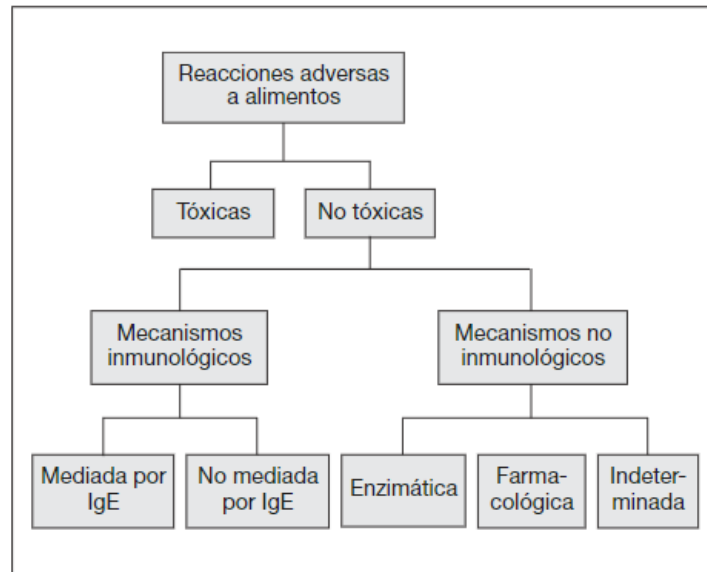
La SPF, del inglés, Scombroid Fish Poisoning, se trata de una reacción pseudoalérgica alimentaria (FPA) con una clínica similar a una alergia mediada por IgE.

Esta intoxicación se produce por el consumo de pescado de las familias *Scombridae* y *Scomersocidae* (atún, caballa, bonito), o no escómbridos (sardina, arenque, anchoas, pescado azul) que contienen cantidades elevadas de histamina a causa de una descomposición por bacterias. Estos microorganismos poseen la enzima HDC, que se encargará de aumentar los niveles de histamina al descomponer la histidina (Gargantilla et al., 2016; Zhernov et al., 2023).

Por lo general, el pescado fresco posee una cantidad aproximada de 1mg/100g de histamina, a diferencia del pescado contaminado que podría estar entre los 20-400mg/100g. La FDA informa que una cantidad de 50mg/100g sería perjudicial (Gargantilla et al., 2016).

De acuerdo con la definición propuesta por Zugasti Murillo: *“la reacción adversa a un alimento es un término utilizado para describir cualquier reacción desfavorable que se presente tras la ingesta, el contacto o la inhalación de un alimento o uno de sus componentes”* (2009:241).

Estas reacciones adversas se pueden clasificar en dos grupos principales: las reacciones tóxicas y las reacciones no tóxicas. Las primeras producen un trastorno en cualquier persona, es decir, no dependen de la susceptibilidad individual. Un ejemplo sería la toxina producida por la bacteria *Clostridium botulinum*. Las segundas, en cambio, dependen de la susceptibilidad individual y, por lo tanto, afectarán solo a determinadas personas. Las reacciones no tóxicas, a su vez se dividen en reacciones alérgicas (interviene el sistema inmune) y reacciones de intolerancia (independientes del sistema inmune). Asimismo, las primeras se clasifican en: mediadas por IgE (como por ejemplo alergia a las proteínas de leche de vaca) y las no mediadas por IgE (como la celiacía). Por último, dentro de las reacciones de intolerancia se diferencia entre las de causa metabólica (como la intolerancia a la lactosa), farmacológica (como la ocasionada por tiramina) e indeterminada (como la desencadenada por sulfitos) (Zugasti Murillo, 2009) (Figura 8).

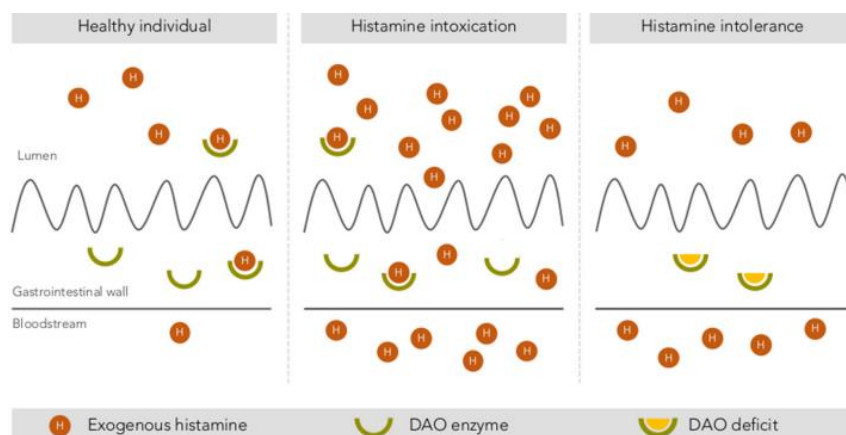


**Figura 8:** Reacciones adversas a los alimentos (Zugasti Murillo, 2009).

La intolerancia a la histamina podría parecer un tipo de intolerancia enzimática por el papel tan sumamente importante que desempeña la enzima DAO. Sin embargo, esta amina participa en diferentes reacciones adversas, pudiendo causar una reacción tóxica (intoxicación por histamina), una reacción alérgica mediada por IgE y una intolerancia provocada por una inadecuada eliminación de la amina (Zugasti Murillo, 2009).

### **Intoxicación Por Histamina**

Tal y como se ha mencionado antes, los términos “intolerancia a la histamina” e “intoxicación por histamina” difieren en su significado. Por esto mismo, es importante entender de qué hablamos cuando nos referimos a cada uno de ellos. Teniendo esto en cuenta, la intoxicación por histamina se produce por la ingestión de alimentos con cantidades elevadas de esta amina. Por lo tanto, la gran diferencia entre ambas reacciones radica en que la primera de ellas se puede producir aun habiendo ingerido cantidades bajas o moderadas de histamina, a diferencia de la segunda (Figura 9) (Nazar et al., 2021).



**Figura 9:** Degradación y absorción de la histamina en un individuo sano (izquierda), en la intoxicación por histamina (centro) y en la intolerancia a la histamina (derecha) (Comas-Basté et al., 2020).

Una concentración de 0.3-1.0 ng/ml de ml de histamina en plasma se considera normal. Cuando la cantidad de esta amina sobrepasa el nivel de tolerancia individual, da lugar a la aparición de un cuadro sintomático que depende de la concentración.

El RASFF, *Rapid Alert System Feed and Food* (Sistema de Alerta Rápida para Alimentos y Piensos), es un sistema de alerta implantado por la Unión Europea. Se centra principalmente en el intercambio de información entre las autoridades de control ante la notificación de un riesgo en un alimento o pienso (Comisión Europea (Bruselas). Dirección General de Salud y Consumidores., 2009).

De esta forma, podemos extraer los siguientes datos de interés a través de esta red de alerta (Figura 10):



**Figura 10:** Notificaciones del RASFF comprendidas entre 2020-2024 (Comisión Europea (Bruselas). Dirección General de Salud y Consumidores., 2009).

Desde 2020, se han registrado 113 notificaciones de alerta por histamina; de las cuáles, 107 se corresponden con pescado y productos derivados, 2 con leche y productos derivados y 1 con platos preparados y snacks (pizza de atún congelada).

El 97% de las alertas están relacionadas con el grupo “pescado y productos derivados”. Dentro de esta categoría alimentaria, se notificaron 1086 alertas en total, lo que implica que un 9,85% de las mismas están ocasionadas por esta amina biógena. En la Tabla 1 se muestra un ejemplo de dichas notificaciones.

**Tabla 1**

*Ejemplo de notificaciones emitidas por el RASFF* (Comisión Europea (Bruselas). Dirección General de Salud y Consumidores., 2009).

Ref.	Category	Type	Subject	Date	Origin	Notifying	Class.	Decision
2024.2505	Fish and fish products	food	Histamine in Tuna filet	29 MAR 2024		Netherlands	information notification for attention	serious
2024.2397	Fish and fish products	food	Histamine in Tuna Fillet from Sri Lanka	26 MAR 2024		Netherlands	information notification for attention	serious
2024.2153	Fish and fish products	food	Histamine in Tuna from Sri Lanka	21 MAR 2024		Netherlands	information notification for attention	serious

**Intolerancia a la Histamina**

La intolerancia a la histamina (HIT), también referida como “histaminosis enteral” o “sensibilidad a la histamina dietética” es una condición ocasionada por un desequilibrio entre la histamina acumulada y su degradación; en otras palabras, hay un defecto en la degradación de esta amina biógena, que en consecuencia se acumula en el organismo (Smolinska et al., 2022).

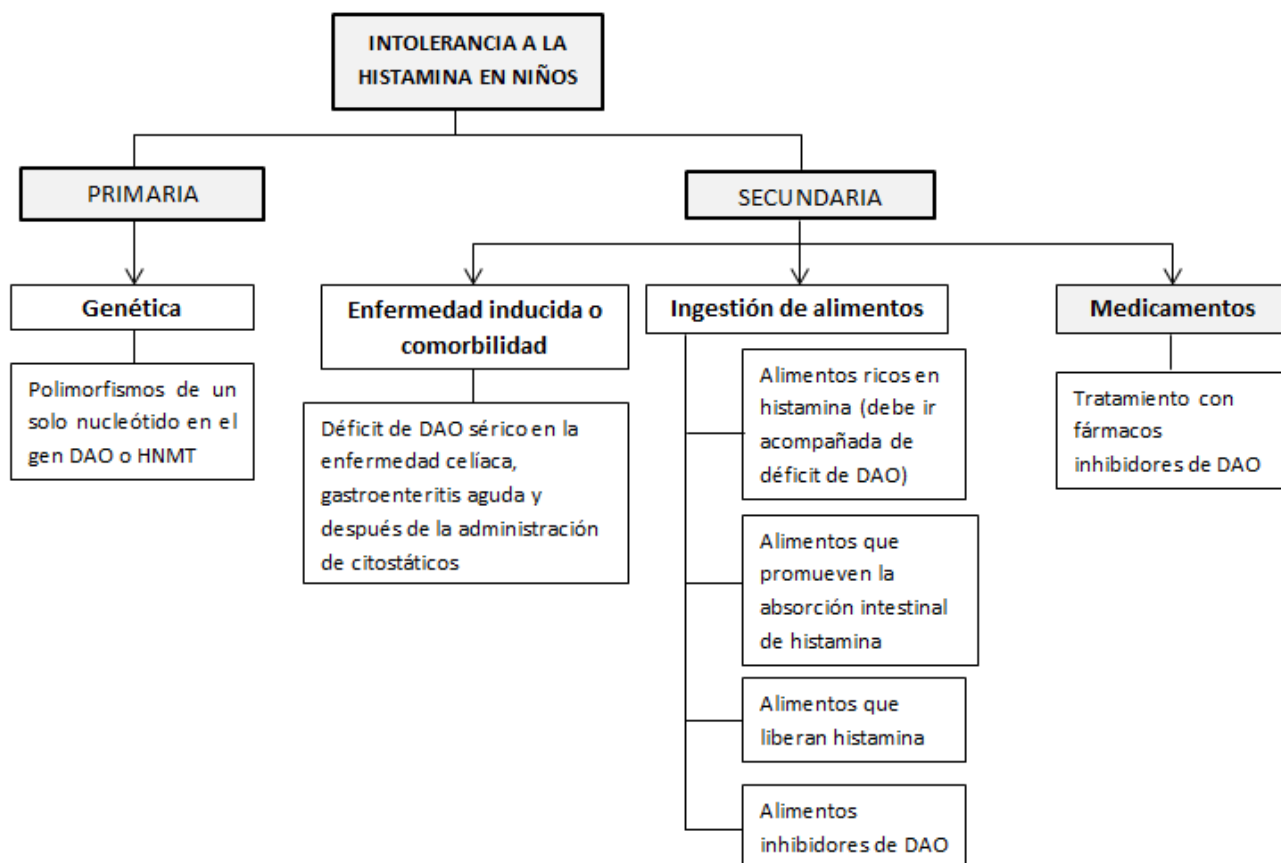
**Epidemiología.** La prevalencia mundial de la intolerancia a la histamina es de alrededor del 1%. Cifra sorprendentemente baja. Sin embargo, se puede considerar que la prevalencia está infravalorada a causa de la amplia heterogeneidad de síntomas y a las dificultades para su diagnóstico. De ese porcentaje, el 80% corresponde a adultos (Nazar et al., 2021).

**Etiología y patogenia.** La HIT puede aparecer como consecuencia de un aumento en la disponibilidad de la amina o también por una disminución en su degradación. Un incremento en la producción endógena de histamina (alergias, bacterias, mastocitosis, hemorragias gastrointestinales) o su ingestión exógena favorecen su disponibilidad (Maintz & Novak, 2007).

Como ya se ha explicado, en condiciones normales, la intolerancia a la histamina no se produce. Esto ocurre gracias a la existencia de una barrera enzimática constituida por DAO y HMNT que se encargan de degradar la amina limitando la cantidad disponible para su absorción. En casos en los que DAO o HMNT se inhiben o reducen su actividad, la degradación de histamina se ve afectada, lo que resulta en una absorción excesiva de la misma. Esto puede desencadenar la aparición de síntomas incluso tras la ingestión de cantidades bajas.

Como se ha señalado previamente, la DAO es la enzima más importante en el metabolismo de la histamina. Por este motivo, este trabajo se centrará en ella. Su funcionamiento anómalo podría estar causado por diferentes factores. De esta forma, podemos clasificar la HIT en dos grandes grupos: intolerancia a la histamina congénita (de origen genético) e intolerancia a la histamina adquirida (de origen patológico o farmacológico) (Maintz & Novak, 2007; Smolinska et al., 2022).

En la población pediátrica, se diferencia entre intolerancia a la histamina primaria, que se correspondería con la de origen genético; y secundaria, que haría referencia a la intolerancia causada por medicamentos, ingestión de alimentos o enfermedades (Figura 11) (Nazar et al., 2021).



**Figura 11:** Esquema intolerancia a la histamina en niños, adaptado de (Nazar et al., 2021).

En los casos de origen genético, la variación genética consiste en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP). Normalmente, los SNP no tienen repercusión en la salud, pero pueden funcionar como marcadores biológicos de genes asociados a enfermedades. En este caso, el SNP ocurre en el gen DAO, alterando así, la síntesis de la enzima con la consiguiente reducción de su actividad (Smolinska et al., 2022). Hasta la fecha, se han identificado 50 polimorfismos diferentes, entre los que destacan: rs10156191, rs1049742, rs2268999 y rs1049793. El hecho de que existan tantos SNP podría explicar la variabilidad individual en relación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad o la respuesta al tratamiento (Comas-Basté et al., 2020; Schnedl & Enko, 2021).

Con relación a la intolerancia adquirida de origen farmacológico conviene tener presente que el tratamiento con algunos medicamentos puede liberar histamina o inhibir la enzima DAO, agravando así, la sintomatología por HIT (Tabla 2). Por esto, es importante considerar la historia farmacológica del paciente (Maintz & Novak, 2007).

**Tabla 2**

*Medicamentos con interacciones potenciales sobre la enzima DAO y/o sobre la liberación de histamina, adaptado de (Schnedl & Enko, 2021).*

<b>Medicamentos</b>	<b>Nombre genérico</b>
Analgésicos	Ácido acetilsalicílico, metamizol, morfina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), petidina
Antiarrítmicos	Propafenona
Antibióticos	Cefuroxima, cefotiam, isoniazida, pentamidina, ácido clavulánico, cloroquina
Antidepresivos	Amitriptilina
Antifúngico	Pentamidina
Antihipertensivos	Verapamilo, alprenolol, dihidralazina
Antihipotensivos	Dobutamina
Antipalúdico	Cloroquina
Broncolíticos	Aminofilina
Citostáticos	Ciclofosfamida
Diuréticos	Amilorida
Antagonistas del receptor H2	Cimetidina
Anestésicos locales	Prilocaina
Agentes de motilidad	Metoclopramida
Mucolíticos	Acetilcisteína, ambroxol
Relajantes musculares	Pancuronio, alcuronio, D-tubocurarina
Narcóticos	Tiopental
Medios de contraste radiológico	
Vitaminas	Ácido ascórbico (vitamina C), tiamina (vitamina B1)

Estos fármacos deben restringirse tanto en la población adulta como en la pediátrica. Con respecto a esta última, debe añadirse la restricción de dopamina (Nazar et al., 2021). Estos medicamentos son de uso habitual llegando a suponer hasta un 20% de los administrados en los ciudadanos europeos. No todos ellos tienen el mismo impacto sobre la diaminoxidasa; algunos como la cloroquina y el ácido clavulánico tienen un efecto inhibitor más significativo (Comas-Basté et al., 2020).

Finalmente, es necesario abordar el origen patológico de la enfermedad comenzando por las patologías inflamatorias intestinales. Algunas de ellas comprometen la integridad de la mucosa, afectando así a la funcionalidad de la DAO, cuya actividad estaría condicionada por la intensidad del daño de la mucosa (Comas-Basté et al., 2020).

Otras patologías a considerar son la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) y los trastornos GI funcionales. En estos trastornos GI no solo se verá afectada la enzima DAO, sino que, la afectación de la mucosa implicará a otras enzimas, como por ejemplo la lactasa. Schnedl y colaboradores (Schnedl et al., 2023) relacionan los trastornos de dolor abdominal funcional pediátricos con la HIT y la LIT (intolerancia a la lactosa). Entre los FAPD más frecuentes, cabe destacar el SII, la dispepsia funcional, la migraña abdominal y el dolor abdominal funcional no específico (Thapar et al., 2020). En este estudio, se incluyeron niños con FAPD, un 16% de ellos presentaban HIT y un 25% presentaban HIT combinada con LIT. Como conclusión del estudio, proponen no considerar la intolerancia a la

histamina como una enfermedad aislada. Schnedl y Enko (Schnedl & Enko, 2021) también relacionan la HIT con otras patologías GI. De esta forma, hacen mención del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) y la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) por presentar una sintomatología similar. Además, los autores Griauzdaite et al. confirman que de sus 10 pacientes con SGNC, 9 presentaban niveles bajos de actividad de la enzima DAO. Sin embargo, el número de muestra utilizado en el estudio es relativamente bajo por lo que es necesario realizar más investigaciones acerca de la relación SGNC-HIT (Comas-Basté et al., 2020).

La intolerancia a la histamina tanto de origen genético como de origen farmacológico están dentro del grupo de HIT adquiridas. Con esto, la suspensión del tratamiento farmacológico y el tratamiento de la enfermedad concomitante podrían solventar la patología consecuente (Maintz & Novak, 2007). También es importante mencionar la implicación de la microbiota intestinal ya que se cree que una alteración en la misma podría desencadenar HIT (Smolinska et al., 2022). Sánchez-Pérez y colaboradores (Sánchez-Pérez et al., 2022) realizaron un estudio en 26 voluntarios (12 con HIT y 14 sanos) en el que se analizaron muestras de heces para determinar el contenido en histamina y la composición de la microbiota intestinal. De acuerdo con sus datos, los pacientes que presentaban datos clínicos de intolerancia a la histamina (Tabla 3) presentaban también disbiosis intestinal, caracterizada por la reducción de bacterias asociadas con salud intestinal como *Prevotellaceae* y el aumento de cepas histaminogénicas, como estafilococos, proteobacterias y enterobacterias. Esta disbiosis podría causar inflamación y aumento de la permeabilidad intestinal, favoreciendo la absorción de histamina, a pesar de que en estos pacientes la concentración de histamina en heces estaba dentro del rango de normalidad.

**Tabla 3**

*Síntomas descritos en el grupo HIT, adaptado de (Sánchez-Pérez et al., 2022).*

<b>SÍNTOMAS</b>	<b>FRECUENCIA (%)*</b>
<b>Tracto gastrointestinal</b>	
Hinchazón	75
Flatulencias	33
Dolor abdominal	25
Diarrea	25
Acidez	25
Constipación	17
Náuseas	17
<b>Piel</b>	
Urticaria	17
Piel atópica	17
Prurito	8
Eczema	8
<b>Sistema neurológico</b>	
Dolor de cabeza	75
Mareo	8
<b>Aparato respiratorio</b>	
Asma	17
Rinitis	8
Dificultad para respirar	8
<b>Otros síntomas</b>	
Dolor muscular/articular	25
Fatiga	17
Insomnio	8

\* La frecuencia (%) se refiere al número de pacientes que padecen estos síntomas dentro del grupo TIH

Por otro lado, la histamina posee funciones vinculadas a la patogénesis del SII como la motilidad GI y la permeabilidad de la mucosa. Con esto, un aumento en los niveles de histamina también podría agravar el SII o favorecer su desarrollo (Mishima & Ishihara, 2020).

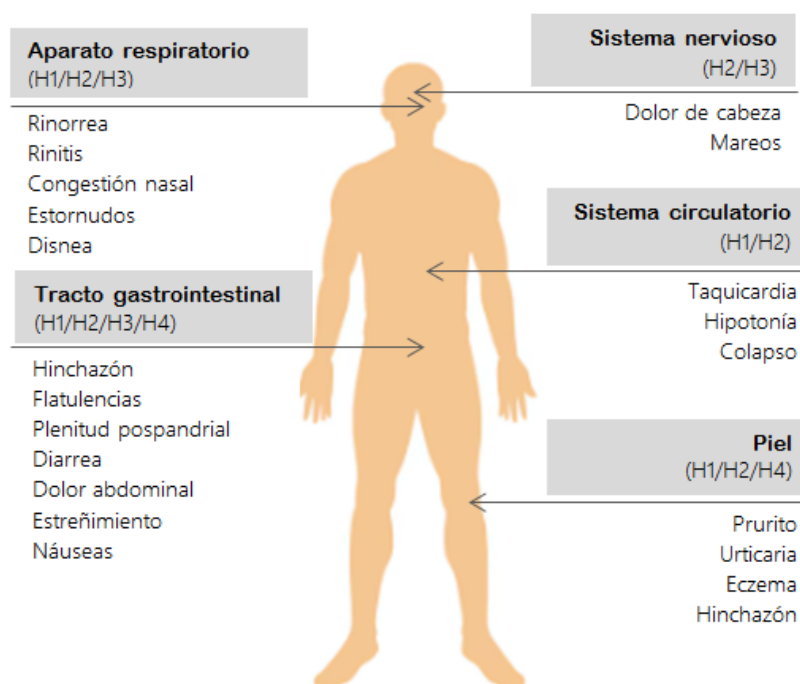
**Sintomatología y clínica.** Tal y como se ha mencionado antes, la aparición de los síntomas depende del receptor de histamina que se active. Las manifestaciones gastrointestinales resultan ser las más frecuentes en este tipo de pacientes, incluyendo diarrea, plenitud posprandial, dolor abdominal, estreñimiento y distensión abdominal. Además del sistema gastrointestinal, otros órganos también se ven afectados en la HIT (Tabla 4).

**Tabla 4**

*Síntomas de HIT, adaptado de (Smolinska et al., 2022).*

SÍNTOMAS DE INTOLERANCIA A LA HISTAMINA	
<b>Sistema respiratorio</b>	Rinorrea, rinitis, congestión, disnea, estornudos
<b>Sistema cardiovascular</b>	Taquicardia, hipotonía, colapso
<b>Sistema gastrointestinal</b>	Hinchazón, flatulencia, plenitud postprandial, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos
<b>Sistema reproductivo</b>	Calambres menstruales, dismenorrea
<b>Piel</b>	Prurito, enrojecimiento, urticaria, dermatitis, hinchazón
<b>Sistema nervioso</b>	Dolor de cabeza/migraña, mareos, fatiga crónica inapropiada, nerviosismo, alteraciones del sueño (insomnio), ansiedad, trastorno de pánico, depresión

En la Figura 12 se resumen los receptores implicados en la sintomatología para los principales sistemas orgánicos.



**Figura 12:** *Síntomas más frecuentes y receptores implicados, adaptado de (Comas-Basté et al., 2020).*

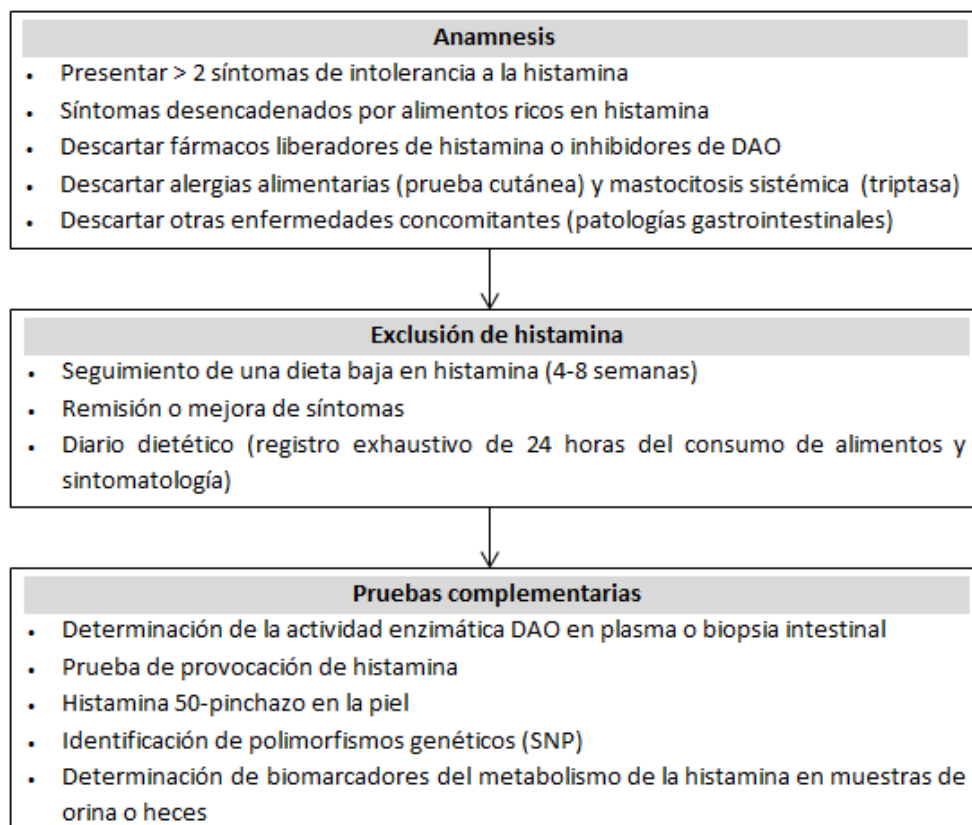
Se ha comprobado que pacientes con genotipos DAO y variantes alélicas presentan un mayor riesgo de padecer migrañas. Visto de otra forma, de los pacientes con migrañas, casi el 90% presentaban déficit de DAO. Se ha demostrado que, tanto en los pacientes con migrañas como en los afectados por HIT, los dolores de cabeza se veían reducidos tras la administración oral de suplementos de DAO (Schnedl & Enko, 2021).

Se han notificado casos de pacientes con HIT que presentaban urticaria. Como se mencionó previamente, los mastocitos y basófilos son los principales depósitos de histamina en el organismo. Estas células reciben también el nombre de “células inflamatorias primarias en la urticaria”. Su desgranulación y la consiguiente liberación de histamina tiene múltiples consecuencias como

vasodilatación, activación de nervios sensoriales, edema dérmico y urticaria. Se comprobó que una dieta baja en histamina se asociaba a efectos favorables en pacientes con urticaria y síntomas gastrointestinales reduciendo el cuadro sintomático y mejorando la calidad de vida. Aunque se necesitan más estudios, parece que estos pacientes se beneficiarían de una suplementación oral DAO (Schnedl & Enko, 2021).

Los síntomas gastrointestinales aparecen con una frecuencia particularmente elevada. Dentro de este grupo se incluyen dolor de estómago, cólicos, diarrea, flatulencias... (Schnedl & Enko, 2021).

**Diagnóstico.** En el momento actual no existe un diagnóstico estandarizado para esta patología, lo que obliga a realizar un cuidadoso diagnóstico diferencial con otras patologías (alergias alimentarias mediadas por inmunoglobulinas E, mastocitosis, efectos secundarios de algunos fármacos). Además de este diagnóstico por exclusión, se requiere la presencia de dos o más síntomas en un período postprandial inferior a 4 horas, sintomatología que debería remitir o mejorar al iniciar una dieta baja en histamina. Asimismo, se puede complementar el diagnóstico con otras pruebas, (análisis de la actividad de la DAO y/o determinación de la presencia de marcadores genéticos o metabólicos) (Figura 13) (Smolinska et al., 2022). Valores de DAO inferiores a 10 U/ml se consideran insuficientes (Schnedl & Enko, 2021). Otros estudios proponen que los síntomas de la HIT están relacionados con esos niveles séricos de DAO.



**Figura 13:** Algoritmo diagnóstico para la intolerancia a la histamina, adaptado de (Comas-Basté et al., 2020; Maintz & Novak, 2007).

El test de referencia (gold standard) para el diagnóstico sería una prueba de provocación con histamina DBPC (doble ciego placebo controlado) tras 4 semanas de seguimiento de una dieta baja en histamina (Maintz & Novak, 2007).

Aunque en pacientes aleatorios, un cuestionario de síntomas y gravedad de los mismos no aporta datos objetivos que permitan el diagnóstico de HIT, este mismo cuestionario aplicado a pacientes con síntomas gastrointestinales y extraintestinales, inespecíficos, inexplicables y no alérgicos, sí puede servir de ayuda (Tabla 5) (Schnedl & Enko, 2021).

**Tabla 5**

*Cuestionario de síntomas postprandiales y su gravedad, adaptado de (Schnedl & Enko, 2021).*

<b>Gravedad de los síntomas: ausencia (0), leves (1) a muy graves (5)</b>						
<b>Sist. Gastrointestinal</b>	0	1	2	3	4	5
Dolor abdominal						
Cólicos intestinales						
Hinchazón						
Diarrea						
Constipación						
Náuseas						
Eructar						
Vómitos						
Plenitud						
Calambres menstruales						
<b>Piel</b>	0	1	2	3	4	5
Prurito Eczema						
Piel enrojecida						
Párpados hinchados/enrojecidos						
<b>Sist. Cardiovascular</b>	0	1	2	3	4	5
Dolor de cabeza						
Mareo						
Hipotonía						
Palpitaciones						
Colapso						
<b>Sist. Respiratorio</b>	0	1	2	3	4	5
Rinorrea						
Congestión nasal						
Estornudos						
Asma						
Quejas adicionales (enumere los síntomas que aún no se han enumerado)						

En cuanto a la población pediátrica, los principales síntomas son de tipo gastrointestinal (diarrea, vómitos, flatulencias, dolor abdominal crónico). En base a ello, Nazar y colaboradores (Nazar et al., 2021), siguiendo a Hoffmann, han propuesto los siguientes criterios diagnósticos:

1. Paciente con dolor abdominal crónico
2. Niveles de DAO  $\leq 10$  UI/ml
3. Mejoría de los síntomas tras dieta baja en histamina
4. Prueba de provocación con histamina positiva (DBPC)

Rosell-Camp y colaboradores (Rosell-Camps et al., 2013) proponen un esquema similar:

1. Paciente con 2 o más síntomas digestivos característicos de HI durante más de 3 meses.
2. Niveles bajos de DAO  $\leq 10$  UI/ml
3. Mejoría de los síntomas tras dieta baja en histamina con prueba negativa a alergia mediada por IgE.

Sin embargo, hay diferencias importantes entre ambos estudios, ya que en el primero de ellos la mitad de los niños con déficit de DAO no mejoraban tras una dieta baja en histamina, mientras que, por el contrario, todos los pacientes del segundo ensayo mejoraban.

Ante estas diferencias, Nazar y colaboradores (Nazar et al., 2021) proponen un esquema diagnóstico más específico (Tabla 6).

**Tabla 6**

*Algoritmo propuesto para el diagnóstico de intolerancia a la histamina en niños, adaptado de (Nazar et al., 2021)*

<b>Criterio imprescindible</b>
– Presentar > 3 síntomas de intolerancia a la histamina en total
– Presentar > 2 síntomas gastrointestinales
<b><math>\geq 2</math> criterios complementarios</b>
– Prueba de provocación oral con histamina positiva
– Prueba de punción cutánea positiva ( <i>Histamine 50-skin-prick test</i> )
– Déficit sérico de DAO ( $\leq 10$ UI/ml)
– Mejora de síntomas después de la suplementación con DAO (4-8 semanas)
– Mejoría de los síntomas tras la retirada de los inhibidores de la DAO
– Identificación del polimorfismo de un solo nucleótido responsable del déficit de DAO/HMNT
– Reducida actividad DAO en la biopsia de colon
– Mejoría de los síntomas después de una dieta baja en histamina (4-8 semanas)
<b>Criterios adicionales</b>
<b>Aumentan la probabilidad de diagnóstico de intolerancia a la histamina</b>
– Correlación entre alimentos específicos
– Consumo y sintomatología según un diario dietético
– Biomarcadores de alta concentración del metabolismo de la histamina en muestras de orina, sangre o heces
– Exclusión de mastocitosis (triptasa)
– Exclusión de alergias alimentarias (prueba cutánea)
– Exclusión o confirmación de otras enfermedades subyacentes relevantes para los síntomas presentados

**Tratamiento.** El tratamiento de referencia para esta patología es la implementación de una dieta baja en histamina. Esta dieta podría confirmar el diagnóstico si se observa una respuesta favorable tras 4 – 8 semanas de seguimiento (Schnedl & Enko, 2021).

Esta dieta podría ir acompañada de un diario dietético para comprobar la mejoría sintomática y, en el caso de una recaída, para conocer su causa (Maintz & Novak, 2007).

En determinados casos, la dieta no es suficiente y se recurre al uso de antihistamínicos. Estos fármacos bloquean el receptor correspondiente de histamina eludiendo el efecto de la amina en el organismo. Podemos clasificarlos en antihistamínicos de primera generación (prometazina, tripolidina...) y de segunda generación (ebastina, ketotifeno...) (Montes Montes et al., 2005). En los pacientes con HIT

se obtienen mejores resultados con los antagonistas del receptor H1, a diferencia de los H2 que parecen no funcionar. Por otro lado, algunos pacientes son tratados con ketotifeno, que además de bloquear los receptores H1 y H4 estabiliza las membranas de los mastocitos;(Shulpekova et al., 2021). Debe tenerse en cuenta que antihistamínicos como la cimetidina o la prometazina podrían inhibir la enzima DAO, motivo por el cual se desaconseja su uso (Comas-Basté et al., 2020).

En la población infantil, se recomienda evitar el uso de cimetidina. En los casos más severos se aconseja el uso de dexclorfeniramina (antagonista H1R) y de ranitidina (antagonista H2R) (Rosell-Camps et al., 2013).

**Dieta baja en histamina.** A la hora de seguir una dieta baja en histamina es importante no solo considerar la cantidad de esta amina, sino también la presencia de otras aminas biógenas. Esto es así, ya que pueden interferir en la degradación de la histamina al competir por la enzima DAO. Por este motivo, podemos encontrar alimentos restringidos a pesar de contener cantidades bajas de histamina (Sánchez-Pérez et al., 2018).

Para la formación de histamina en un alimento se necesitan unas condiciones óptimas, así como disponibilidad de aminoácidos libres y presencia de microorganismos descarboxilasa positivos. Estos aminoácidos libres podemos encontrarlos tanto de forma natural en los alimentos como tras su proteólisis durante el almacenamiento o procesado. Entendido esto, los alimentos con más contenido en histamina serán aquellos que hayan pasado por un proceso de fermentación microbiana (chucrut, vino, carne procesada...) (Schnedl & Enko, 2021).

Es cierto que la cantidad de histamina no es estática y tanto factores abióticos como bióticos influirán en su formación. Entre los factores abióticos cabe mencionar el pH (pH óptimo 5,0-5,5), la temperatura, la salazón, la irradiación gamma, la pasteurización, la presión hidrostática, el tiempo y las condiciones ambientales (envasado en atmósfera modificada, al vacío o el uso de aditivos). Respecto a los factores bióticos, debemos tener en cuenta la disponibilidad de aminoácidos libres, el potencial redox, la actividad de agua, la presencia de microorganismos y la calidad de los alimentos crudos (Doeun et al., 2017; Khalid Omer et al., 2021).

Teniendo esto en cuenta, la industria alimentaria desempeñaría el papel más importante. Aun así, las familias pueden recurrir a algunas técnicas culinarias para minimizar la aparición de histamina; mayoritariamente vinculadas a la temperatura. En este contexto, se observó que la temperatura de refrigeración podría disminuir la capacidad de ciertos microorganismos para producir aminas. Sin embargo, en las espinacas no se obtuvo este resultado (Sánchez-Pérez et al., 2018). Otros autores proponen una temperatura  $\leq 4,4^{\circ}\text{C}$  en el almacenamiento y procesado del pescado para impedir la formación de histamina (Doeun et al., 2017). Siguiendo con este alimento, una técnica efectiva sería su enfriamiento inmediato tras su muerte (Khalid Omer et al., 2021). En el lado opuesto, se cree que las altas temperaturas pueden estimular la formación de aminoácidos libres y en consecuencia de BA. No obstante, se detectó una reducción de histamina en verduras que se sometían a cocción. En lo que respecta a la fritura, el resultado era muy diferente, aumentando la cantidad de amina.

Dado que las aminas biogénicas son compuestos termoestables, se plantea la hipótesis de que la pérdida o ganancia de agua sea el factor que provoca el cambio en la cantidad de histamina (Sánchez-Pérez et al., 2021). Por otro lado, la temperatura también influye en el crecimiento bacteriano y en la actividad enzimática por lo que el contenido en BA podrá verse afectado en consecuencia (Khalid Omer et al., 2021).

Dada la cantidad de factores que influyen en el contenido de histamina, no existe un consenso claro sobre qué alimentos se pueden permitir y qué alimentos deberían restringirse en esta dieta. Es cierto

que alimentos como el vino, la cerveza, el queso curado y las salchichas fermentadas aparecen excluidos de forma unánime en la literatura. Asimismo, se ha observado que los alimentos microbiológicamente alterados y los productos fermentados contienen cantidades elevadas de histamina.

- **Pescado:** Es probablemente el alimento más relacionado con la HIT. La mayoría de la literatura revisada desaconseja su consumo, especialmente los de la familia Scombridae y el pescado azul. Además, la cantidad de histamina contenida en el pescado está vinculada con el nivel de frescura del mismo. De esta forma, si no se garantiza esta característica, se desaconseja su consumo (Sánchez-Pérez et al., 2021).
- **Carne:** En este caso, se permite la inclusión en la dieta de carne fresca, cocida y curada siempre y cuando se garantice la frescura del alimento, así como su correcta manipulación teniendo en cuenta todas las medidas de higiene. Si esto no se cumple, se desaconseja su inclusión en la dieta (Sánchez-Pérez et al., 2021).
- **Lácteos:** Evitar el consumo de quesos curados, semicurados y rallados (Comas-Basté et al., 2020).
- **Verduras y legumbres:** dentro de este grupo, los niveles más elevados de histamina se encontraron en la berenjena, las espinacas y el tomate. Tampoco se aconsejan calabacín, guisantes, pimientos verdes y maíz dulce por la posible presencia de cantidades elevadas en putrescina. Evitar las verduras encurtidas, la soja, las setas y el chucrut. La restricción de algunos alimentos podría estar justificada por su contenido en otras aminas: este es el caso la soja, las setas, las lentejas, los garbanzos, los cacahuetes y las nueces. En contraposición, los niveles más bajos se encontraron en espárragos, acelgas y calabaza (Sánchez-Pérez et al., 2018, 2021; Shulpekova et al., 2021).
- **Frutas:** aparecen restringidos los cítricos, el plátano, la soja, la calabaza y las nueces por su contenido en putrescina. Por lo contrario, sí están permitidos alimentos con cantidades superiores (pimiento verde, guisantes, maíz). Algunos estudios identifican contenidos elevados de histamina en el zumo de frutas como aguacate, kiwi, pomelo, naranja y piña. Sin embargo, a excepción del aguacate, el contenido de esta amina en la fruta entera era mucho menor. Esto sugiere una contaminación en el proceso de elaboración del zumo. La pera podría restringirse por su contenido en otras aminas. En el caso del kiwi, la papaya, la fresa, la piña y la ciruela, el contenido en BA no es suficientemente alto para eliminarlos de la dieta. Sin embargo, algunos autores consideran que son alimentos que liberan histamina; parece claro que se necesita investigar más sobre este aspecto (Sánchez-Pérez et al., 2018, 2021).
- **Cereales:** en este grupo de alimentos sólo se detectó la presencia de putrescina, con cantidades significativas en el germen de trigo (Sánchez-Pérez et al., 2018).
- **Bebidas alcohólicas:** Evitar todo tipo de bebidas alcohólicas. El acetaldehído es un metabolito del alcohol, el cual impedirá la unión de la histamina a la enzima ADH por competir con ella (Comas-Basté et al., 2020). Cabe destacar el fuerte papel de los vinos tintos cuya concentración de histamina (>2200 µg/L) duplica con creces la de los vinos blancos (900 µg/L), aunque se ha comunicado que el vino orgánico tiene menor cantidad de histamina (Maintz & Novak, 2007; Schnedl & Enko, 2021).

Algunos autores hablan de alimentos liberadores de histamina, como cítricos, mariscos, papaya, tomate, nueces, piña, espinaca, chocolate, fresas, berenjena, aguacate, plátano, kiwi, ciruelas, carne de cerdo, chocolate y clara de huevo. No obstante, se necesita más información sobre este tema (Nazar et al., 2021; Sánchez-Pérez et al., 2021; Shulpekova et al., 2021).

En conclusión, aunque hay consenso unánime para la restricción de ciertos alimentos, para muchos otros la información disponible es insuficiente, poco clara o incluso contradictoria, lo que complica el

planteamiento dietético. Ante esta situación, deben eliminarse los alimentos con alto contenido demostrado en histamina y otras aminos biógenas de la dieta y debe tenerse además en cuenta el nivel de tolerancia del paciente (Tabla 7).

**Tabla 7**

*Alimentos restringidos en una dieta baja en histamina. Los alimentos clasificados como dudosos se corresponden a aquellos considerados liberadores de histamina. (Comas-Basté et al., 2020; Rosell-Camps et al., 2013; Sánchez-Pérez et al., 2021; Shulpekova et al., 2021)*

	<b>ALIMENTOS DUDOSOS</b>	<b>ALIMENTOS RESTRINGIDOS</b>
<b>Pescados</b>	Mariscos	Atún Caballa Bonito Sardina Arenque Anchoa Salmón Jurel Trucha Boquerón
<b>Carnes</b>	Carne de cerdo	Carne que no garantice su frescura Embutidos (chorizo, salchichón, fuet...)
<b>Huevos</b>	Huevos	
<b>Lácteos</b>	Leche	Queso curado y semicurado Queso rallado
<b>Verduras</b>		Espinacas Tomate Berenjena Setas Encurtidos
<b>Legumbres</b>		Soja Lentejas Garbanzos
<b>Frutas</b>	Kiwi Papaya Fresa Piña Ciruela	Cítricos Plátano Calabaza Pera Aguacate
<b>Cereales</b>		Germen de trigo
<b>Bebidas</b>		Todo tipo de bebidas alcohólicas
<b>Otros</b>	Chocolate	Cacahuets Nueces Vainilla
<b>Quedan restringidos todo tipo de productos fermentados</b>		

Esta dieta tiene dos inconvenientes principales, su naturaleza restrictiva y la ausencia de un consenso en relación con los alimentos permitidos y desaconsejados. Ambas dificultades están muy relacionadas entre sí. La inexistencia de un acuerdo unánime puede resultar en una restricción excesiva de alimentos, así como generar confusión, tanto en el paciente como en el profesional sanitario, dificultando la adherencia a la dieta. A pesar de ello, el seguimiento de dietas bajas en histamina ha producido mejoría sintomática y de los niveles de DAO sérica en gran parte de los pacientes con HIT. Ciertos estudios anuncian resultados prometedores como, por ejemplo, la reducción del 100% de los síntomas y un aumento del 60% en la actividad de la enzima DAO tras 2 semanas de seguimiento (17 voluntarios con déficit de DAO y eczema atópico) (Comas-Basté et al., 2020; Schnedl & Enko, 2021).

Diferentes autores proponen dividir el seguimiento de esta dieta en 3 etapas: (i) fase de evitación (10-14 días), centrada en reducir la cantidad de aminas biogénicas del organismo eliminando de la dieta los alimentos ricos en ellas, (ii) fase de reintroducción, en la que se incorporarán nuevos alimentos observando la respuesta y tolerancia a los mismos y (iii) dieta continua que se podría mantener más cómodamente en el tiempo por ser más individualizada y menos restrictiva (Reese, 2018).

**Suplementación.** En casos en los que la dieta no sea suficiente, se puede recurrir a la suplementación con DAO exógena y cofactores de la misma.

Actualmente, la enzima se extrae de riñones porcinos. No obstante, se están llevando a cabo estudios para su obtención a partir de extractos de origen vegetal como los brotes de legumbres germinados (Comas-Basté et al., 2020).

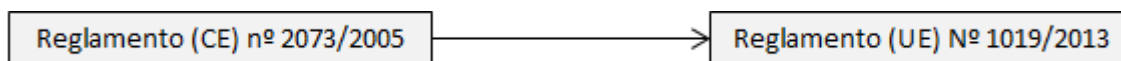
Asimismo, se comprobó que la ingesta de vitamina C y vitamina B6 mejoraban los niveles de DAO y la degradación de histamina (Jarisch et al., 2014; Maintz & Novak, 2007).

En lo que a minerales se refiere, destacan el cobre y el zinc que, en caso de déficit sería recomendable administrar. La suplementación de zinc parece ser útil junto con la dieta descrita (Nazar et al., 2021). En determinados casos, el plan alimentario no es suficiente y se recurre a tratamiento con antihistamínicos (Schnedl & Enko, 2021; Zugasti Murillo, 2009).

Los pacientes pediátricos también podrían beneficiarse de la ingesta de fibra en casos de HIT de origen farmacológico o asociada a enfermedades intestinales. De todas formas, es necesario realizar más estudios (Nazar et al., 2021).

## Legislación

La histamina es una sustancia sujeta a regulación legislativa. Como se indicó previamente, existen casos de intoxicación por esta sustancia. Por este motivo, es crucial fijar unos límites para su presencia en los alimentos. De esta forma, existen dos reglamentos realmente importantes que abordan este asunto:



El Reglamento (CE) n° 2073/2005 de la comisión de 15 de noviembre de 2005, establece los límites permitidos de histamina en productos de especies de pescado caracterizados por contener cantidades elevadas de histidina. Así, tendríamos límite para los pertenecientes a las familias: *Scombridae*, *Clupeidae*, *Engraulidae*, *Coryfenidae*, *Pomatomidae* y *Scombersocidae* (Tabla 8). Por otra parte, se fija el límite para “los productos de la pesca sometidos a tratamiento de maduración enzimática en salmuera, fabricados a partir de especies de pescado asociados a un alto contenido de histidina” (Tabla 9) (Reglamento (CE) n° 2073/2005 de la Comisión de 15 de noviembre de 2005 relativo a los criterios microbiológicos aplicables a los productos alimenticios).

**Tabla 8**

*Límites para productos de la pesca procedentes de especies de pescados asociados con un alto contenido de histidina* (Reglamento (CE) n° 2073/2005 de la Comisión de 15 de noviembre de 2005 relativo a los criterios microbiológicos aplicables a los productos alimenticios).

1.25. Productos de la pesca procedentes de especies de pescados asociados a un alto contenido de histidina <sup>(16)</sup>	Histamina	9 ( <sup>17</sup> )	2	100 mg/kg	200 mg/kg
--	-----------	------------------------	---	--------------	--------------

**Tabla 9**

*Límites para los productos de la pesca sometidos a tratamiento de maduración enzimática en salmuera, fabricados a partir de especies de pescados asociados a un alto contenido de histidina* (Reglamento (CE) n° 2073/2005 de la Comisión de 15 de noviembre de 2005 relativo a los criterios microbiológicos aplicables a los productos alimenticios).

Categoría de alimentos	Microorganismos/sus toxinas, metabolitos	Plan de toma de muestras <sup>(1)</sup>		Límites <sup>(2)</sup>	
		n	c	m	M
1.26. Productos de la pesca sometidos a tratamiento de maduración enzimática en salmuera, fabricados a partir de especies de pescados asociados a un alto contenido de histidina <sup>(16)</sup>	Histamina	9	2	200 mg/kg	400 mg/kg

“n”: tamaño muestral; “c”: número de muestras con valor superior a m o entre m y M; “m”: criterio microbiológico por debajo del cual el alimento no representa riesgo para la salud; “M”: criterio microbiológico por encima del cual el alimento sí representa un riesgo para la salud.

Los resultados de las pruebas para estos productos serán satisfactorios cuando:

- El valor medio sea inferior o igual a m.
- Un máximo de c/n valores están comprendidos entre m y M.
- Ningún valor supera M.

El resultado será insatisfactorio si:

- El valor medio supera m
- Más de c/n valores están entre m y M
- Uno o más valores superan M

Posteriormente, el anexo I de este reglamento fue modificado por el Reglamento (UE) N° 1019/2013 de la comisión de 23 de octubre de 2013. Este último añade un valor máximo para la “salsa de pescado producida por fermentación de productos de la pesca” (Tabla 10). Además, modifica la denominación “los productos de la pesca sometidos a tratamiento de maduración enzimática en salmuera, fabricados a partir de especies de pescados asociados a un alto contenido de histidina” (Tabla 11) (Reglamento (UE) N° 1019/2013 de la Comisión de 23 de octubre de 2013 que modifica el anexo I del Reglamento (CE) n° 2073/2005 en lo relativo a la histamina en los productos de la pesca, 2013).

### Tabla 10

*Límite para la salsa de pescado producida por fermentación de productos de la pesca* (Reglamento (UE) N° 1019/2013 de la Comisión de 23 de octubre de 2013 que modifica el anexo I del Reglamento (CE) n° 2073/2005 en lo relativo a la histamina en los productos de la pesca, 2013).

Se añade la fila 1.27a siguiente:

«1.27a. Salsa de pescado producida por fermentación de productos de la pesca.	Histamina	1	400 mg/kg
---	-----------	---	-----------

Si prestamos atención, vemos que el número de muestra es 1. Esto se debe a que el producto es líquido y se entiende que la distribución de la histamina será uniforme.

Se considera satisfactorio si el valor es inferior o igual al límite e insatisfactorio, si es superior al límite.

### Tabla 11

*Modificación del Reglamento (CE) n° 2073/2005 por el Reglamento (UE) N°1019/2013* (Reglamento (UE) N° 1019/2013 de la Comisión de 23 de octubre de 2013 que modifica el anexo I del Reglamento (CE) n° 2073/2005 en lo relativo a la histamina en los productos de la pesca, 2013).

La fila 1.27 se sustituye por la siguiente:

«1.27. Productos de la pesca, excepto los de la categoría de alimentos 1.27a, sometidos a tratamiento de maduración enzimática en salmuera, fabricados a partir de especies de pescados asociados a un alto contenido de histidina <sup>(17)</sup> .	Histamina	9 <sup>(18)</sup>	2	200 mg/kg	400 mg/kg
--	-----------	-------------------	---	-----------	-----------

## Objetivos

### Objetivo General

- Mejorar el conocimiento de la intolerancia a la histamina.
- Orientar tanto a personas que padecen la enfermedad como a las personas de su entorno.

### Objetivos Específicos

- Explicar la fisiopatología de la intolerancia a la histamina.
- Establecer un posible protocolo para el manejo dietético de los pacientes con HIT.
- Aportar herramientas para el manejo dietético del paciente.
- Motivar al paciente.
- Conocer los alimentos favorables, así como los menos recomendados.
- Mostrar las consecuencias físicas y psicológicas que la intolerancia a la histamina pueda ocasionar.
- Fomentar la colaboración de los familiares.
- Informar a los pacientes y sus familias.

## Metodología

El primer paso en el desarrollo del presente documento ha sido una búsqueda de literatura científica en la base de datos PubMed. Para ello, se introdujeron las siguientes palabras clave: “histamine” “histamine intolerance” “histamine and food” “histamine and diet” “low histamine diet” “histamine and associated illness” “histamine and urticaria” “histamine and children” “histamine and receptor” “histamine and symptomatology” “scombroid poisoning” “biogenic amines” “supplementation in histamine intolerance”. A continuación, se filtran los resultados según su disponibilidad, seleccionando “Free full text”.

En cuanto al apartado de legislación, los reglamentos citados se han consultado en el Boletín Oficial del Estado (BOE).

La búsqueda en el RASFF se realizó filtrando las notificaciones por fecha, producto y sujeto. De esta forma, para obtener el número de notificaciones por histamina se introdujeron: “01/01/2020-05/06/2024”, “vacío” y “histamine”. A continuación, para obtener el número que se correspondía con cada alimento, a la anterior secuencia, se añadía “fish and fish products” como producto; para las alertas restantes, se seleccionaron todos los productos a excepción del nombrado previamente.

Durante la realización del Prácticum en la clínica de dietética y nutrición, en junio de 2023, tuve la oportunidad de conocer al paciente. Ante las dificultades de la madre para encontrar desayunos y meriendas, se diseñaron una serie de opciones (Anexo III). Tras la conclusión de las prácticas, cesó toda comunicación con el paciente hasta que comenzó este proyecto. Para recopilar toda la información necesaria, se realizaron dos entrevistas de una duración aproximada de hora y media cada una siguiendo la estructura propuesta por Salvador y colaboradores en 2006.

Para evaluar la ingesta dietética del paciente, se empleó el software “Diet Creator”. Se introdujeron los datos recopilados en el registro 24 horas en el programa para obtener los resultados.

La propuesta del presente TFG ha sido informada favorablemente por el Comité de Ética en la Investigación de la USC, (Anexo V).

## Resultados

### Historia Clínica (Anamnesis)

Varón de 11 años de edad; el mayor de dos hermanos; diagnosticado con intolerancia a la histamina en 2023. Visita periódicamente la consulta de la dietista-nutricionista y de forma regular la del gastroenterólogo.

### Antecedentes Personales

A los 6 meses de vida comenzó a experimentar urticaria de forma generalizada. Estos brotes se daban principalmente al permanecer un período prolongado en la bañera mientras el agua se enfriaba; también aparecían cuando salía a la calle con bajas temperaturas, así como en la piscina. Como consecuencia, estuvo en constante tratamiento con varios fármacos. Más tarde, a los 2 años de edad, empieza a presentar sintomatología gastrointestinal.

En 2020, acude a consulta de dermatología, en la que se comprueba que la concentración de inmunoglobulinas E era elevada. Por este motivo, el especialista le recomienda ir al alergólogo. El profesional sanitario le realizó las pruebas de alergia y, en particular, la alergia al frío o *urticaria a frigore*. En definitiva, se registró un resultado positivo en la segunda prueba y en alergia a los ácaros. En enero de 2023, acude por primera vez a consulta de gastroenterología pediátrica, en la que se le realizan pruebas de laboratorio (Tabla 12, Tabla 13).

Tras los resultados, el paciente fue diagnosticado de intolerancia a la histamina. El gastroenterólogo solo le recomendó eliminar de la dieta el tomate y el chocolate. Ante esta situación, la madre, consciente de que el niño necesitaba una dieta diferente, solicita más información y se le entrega una lista de alimentos más detallada (Anexo II). Refiere que, desde ese momento, no le volvieron a medir la actividad de la enzima.

Como consecuencia del diagnóstico, en febrero de 2023 comienzan sus visitas a la dietista-nutricionista.

### Antecedentes Familiares

La hermana del paciente presenta dermatitis atópica y eczema desde el nacimiento; no obstante, no tiene ningún otro síntoma. A pesar de ello, no se sometió a ninguna prueba al respecto. Por su parte, la madre afirma que ciertas comidas le provocan gases e hinchazón; entre ellas, los lácteos, los cuales restringe de su dieta. Nos aclara, que no lo consultó porque no experimenta dolor ni molestias de gravedad. Finalmente, otros familiares no tienen historial de síntomas y/o enfermedades.

### Tratamiento Farmacológico

Recibió suplementación de vitamina D hasta el mes pasado. Asimismo, en situaciones puntuales como cumpleaños o excursiones, al tomar alimentos restringidos de la dieta, se le administraba DAO exógena (*Daosin*). No obstante, resultó ser un tratamiento ineficaz.

Durante los últimos 6 meses, sigue un tratamiento de 20 mg de *Famotidina* (15 minutos antes del desayuno y de la cena). En casos de brote por urticaria, la madre le administra Atarax.

### Historia Dietética

#### Aspectos Cualitativos

Durante los primeros meses tras el nacimiento, se alimentaba con leche de fórmula y a los 4 meses comenzó con la alimentación complementaria.

Nos informa de apetito normal, come más de sus comidas favoritas. Por el contrario, la ingesta disminuyó ligeramente desde su diagnóstico al aumentar su nivel de saciedad. Normalmente, acostumbra a realizar cinco comidas diarias; de las cuales, dos son en el colegio (media mañana y almuerzo). Normalmente, desayuna un zumo de melocotón y uva envasado 100% natural y unas galletas sin leche. En lo que respecta a la media mañana, cada semana alternan entre fruta y lácteos. La semana de fruta, el niño consume todas aquellas que le están permitidas; la semana de lácteos se lleva su pieza de fruta de casa o unas tortitas de maíz. Con relación a la comida del medio día, la dietista-nutricionista le modifica el menú escolar y lo adapta al paciente, siempre procurando que sea lo más similar posible al del colegio.

La madre del paciente se encarga de hacer la compra, así como de preparar la comida. Nos informa que intenta comprar sobre todo productos frescos y usar mayoritariamente las técnicas de cocinado a la plancha y al horno. Nunca recalientan la comida y cada plato lo elaboran antes de su consumo. En cuanto a los menús, procura hacer una única comida para toda la familia, aunque ocasionalmente modifica algunos ingredientes (como lentejas con/sin chorizo) y en ciertas situaciones prepara platos diferentes.

En cuanto a la dieta baja en histamina, el paciente comenzó con un plan alimentario muy restrictivo durante un período de un año para eliminar la histamina del organismo. Durante esta época, se eliminaron de la dieta: gluten, lácteos, patata, soja fermentada, judías pintas, berenjena, calabaza, espinacas, acelgas, tomate, col fermentada, cebolla, pimiento, aceitunas, aguacate, fresa, kiwi, limón, plátano, pasas, dátiles, nectarina, piña, naranja, papaya, albaricoque, cereza, carne de cerdo, carnes preparadas y embutidos, pescado azul, mariscos, crustáceos, ahumados, clara de huevo, café, té, bebidas carbonatadas, productos industriales o elaborados con colorantes y conservantes o con levaduras artificiales, canela, clavo, curry, glutamato, nuez moscada, vinagre, salsa de soja y otras salsas comerciales, aromatizantes, bollería industrial, chocolate, procesados, nueces, cacahuetes y almendras. Como consecuencia de tal restricción, la madre informa de una pérdida de 5 kg.

A continuación, se incorporaron progresivamente alimentos a esta dieta para ver si provocaban alguna sintomatología. Durante esta etapa de reintroducción, elaboraron un diario dietético y de síntomas. De esta forma, se intentaba asociar el consumo de un alimento con el síntoma manifestado.

Finalmente, y a día de hoy, el paciente está estable, sin síntomas recurrentes y con una alimentación más permisiva que la dieta inicial, logrando recuperar el peso perdido. Con esto, logra consumir sin consecuencias gluten, legumbres, verduras (a excepción del tomate y las espinacas, consumo cada 15 días en cantidades moderadas), frutas (a excepción de aguacate, naranja, limón, fresas, albaricoque y piña), carnes de todo tipo menos embutidos y ahumados, pescados blancos (sobre todo merluza, bacalao y lubina), huevos, patatas, mermeladas. En contraposición, sigue restringiendo productos lácteos (todos), frutos secos, vinagre, ahumados, conservas y los productos concretos mencionados.

### **Aspectos Cuantitativos**

Para valorar su ingesta dietética, se realizó un cuestionario 24 horas. La información recogida se evaluó con ayuda del software *Diet Creator*. Con esto, se obtuvieron los resultados mostrados en la Figura 14.

08:00



59g - 59 gramo  
Galletas "Tostaditas"  
Otros

ESTRUCTURA NUTRICIONAL



250g - 1 taza  
Zumos Melocotón y Uva  
Bebidas no alcohólicas

ESTRUCTURA NUTRICIONAL



12:00



140g - 140 gramo  
Mini tortitas

ESTRUCTURA NUTRICIONAL



14:00



100g - 1 gramo  
Empanada de carne  
Otros

ESTRUCTURA NUTRICIONAL



250g - 1 Cantidad  
Bacalao, fresco, crudo  
Pescado magro (blanco)



ESTRUCTURA NUTRICIONAL



60g - 3 Hoja  
Lechuga, cruda  
Verduras - de hoja o tallo

ESTRUCTURA NUTRICIONAL



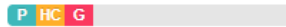
40g - 40 1 gramo  
Tomate maduro, crudo  
Verduras - inflorescencias y frutos

ESTRUCTURA NUTRICIONAL



60g - 1 Dos rebanadas de Melón  
Melón, crudo  
Frutas frescas

ESTRUCTURA NUTRICIONAL



5g - 1 AOVE  
Aceite de oliva, virgen  
Aceites

ESTRUCTURA NUTRICIONAL





### Información nutricional

Cantidad **1724g**

Energía 2458 kcal / 8603 kJ

Cantidad % Ingesta referencia \*

Grasas 94.5g 145.4%

de las cuales Saturadas 22g 110.2%

de los cuales Trans 0.26g ~

Colesterol 409mg 136.3%

Sal 4.41g 73.5%

Hidratos de Carbono 247.6g 82.5%

Fibra alimentaria 15.2g 60.9%

de los cuales Azúcares 96.6g ~

Proteína 150.5g 301.1%

Vitamina A, RAE 206.2mcg ~ • Vitamina A, UI ~ •  
Vitamina C 88mg 146.6% • Vitamina D 0.45mcg  
4.5% • Vitamina D, UI ~ • Vitamina E 16.1mg  
80.7% • Calcio 870.7mg 87.1% • Hierro 9.58mg

Figura 14: Valoración de la ingesta dietética del paciente (Diet Creator, s.f.).

### Examen Físico

Durante el transcurso de la entrevista, se le pidió que contestase a la tabla de síntomas propuesta por Schnedl y Enko en 2021:

Gravedad de los síntomas: ausencia (0), leves (1) a muy graves (5)						
<b>Sist. Gastrointestinal</b>	0	1	2	3	4	5
Dolor abdominal						x
Cólicos intestinales	x					
Hinchazón	x					
Diarrea		x				
Constipación					x	
Náuseas						x
Eructar					x	
Vómitos						x
Plenitud						x
<b>Piel</b>	0	1	2	3	4	5
Prurito Eczema						x
Piel enrojecida						x
Párpados hinchados y enrojecidos						x
<b>Sist. Cardiovascular</b>	0	1	2	3	4	5
Dolor de cabeza	x					
Mareo	x					
Hipotonía	x					
Palpitaciones	x					
Colapso	x					
<b>Sist. Respiratorio</b>	0	1	2	3	4	5
Rinorrea	x					
Congestión nasal						x
Estornudos		x				
Asma	x					
El paciente informa de que cuando acumula mucha cantidad de histamina en el cuerpo tiene una sensación de falta de aire y suspira como si sufriese ansiedad. Refiere que le ocurre desde los tres años. Los vómitos son mayoritariamente nocturnos. También nos comenta que antes de comenzar con la dieta baja en histamina, tenía los ojos con angioedema, secos, con picor. Al comenzar la dieta esta sintomatología desapareció. Normalmente la aparición de los síntomas se produce transcurridos 2-3 días tras la ingestión del alimento causante.						

### Medidas Antropométricas

Peso corporal: 45 kg

Talla: 160 cm

## Pruebas de Laboratorio

**Tabla 12**

Prueba de laboratorio con fecha 23/01/2023

<b>PRUEBA DE LABORATORIO</b>
<b>Hematimetría</b>
<u>Serie roja</u>
Número total de hematíes: 4,80 x 10 <sup>6</sup> /μL (Valor de normalidad: 3,80-5,80 x 10 <sup>6</sup> /μL)
Hemoglobina: 13,9 g/dL (Valor de normalidad: 12-16 g/dL)
Hematocrito: 41,5% (Valor de normalidad: 36-44%)
Volumen corpuscular medio: 86,50 fl (Valor de normalidad: 80-98 fl)
Hemoglobina corpuscular media: 28,90 pg (Valor de normalidad: 27-33 pg)
CHCM: 33,50 g/dL (Valor de normalidad: 31,5-36,5 g/dL)
RDW: 13,0% (Valor de normalidad: 11.3-16.7%)
<u>Serie blanca</u>
Número total de leucocitos: 7,22x10 <sup>3</sup> /μL (Valor de normalidad: 4,50-11 x10 <sup>3</sup> /μL)
%segmentados: 50,3% (Valor de normalidad: 42,2-75,2%)
%linfocitos: 39,6% (Valor de normalidad: 10,8-45,4%)
%monocitos: 6,2% (Valor de normalidad: 2-10%)
%eosinófilos: 3,1% (Valor de normalidad: 0,0-7,0)
%basófilos: 0,80% (Valor de normalidad: 0,0-2,5)
Segmentados (ABS): 3,63 x 10 <sup>3</sup> /μl (Valor de normalidad: 1,80-7,80 x 10 <sup>3</sup> /μl)
Linfocitos (ABS): 2,86 x 10 <sup>3</sup> /μl (Valor de normalidad: 1,00-4,80 x 10 <sup>3</sup> /μl)
Monocitos (ABS): 0.45 x 10 <sup>3</sup> /μl (Valor de normalidad: 0,00-0,80 x 10 <sup>3</sup> /μl)
Eosinófilos (ABS): 0,22 x 10 <sup>3</sup> /μl (Valor de normalidad: 0,04-0,45 x 10 <sup>3</sup> /μl)
Basófilos (ABS): 0,06 x 10 <sup>3</sup> /μl (Valor de normalidad: 0,00-0,20 x 10 <sup>3</sup> /μl)
<u>Plaquetas</u>
Número total de plaquetas: 381 x 10 <sup>3</sup> /μl (Valor de normalidad: 150-400 x 10 <sup>3</sup> /μl)
Volumen plaquetar medio: <b>4,5 fL</b> (Valor de normalidad: 7,4-10,4 fL)
Velocidad de sedimentación a 1 hora: 6 mm/h (Inf.10 mm/h)
<b>Marcador de remodelado óseo</b>
Vitamina D 25-Hidroxi: 22,5 ng/mL (Valor de normalidad: 30-96 ng/mL)
<b>Bioquímica</b>
Glucosa: 79 mg/dL (Valor de normalidad: 70-110 mg/dL)
Hierro: 92 μg/dL (Valor de normalidad: 60-160 μg/dL)
<b>Enzima</b>
ASAT (GOT): 28 UI/l (Valor de normalidad: 5-40 UI/l)
<b>Metabolismo lipídico</b>
Colesterol total: 163 mg/dL (Valor de normalidad: 125-200 mg/dL)
HDL Colesterol: 56 mg/dL (Valor de normalidad: 35-75 mg/dL)
Triglicéridos: 45,00 mg/dL (Valor de normalidad: 40-185 mg/dL)
LDL Colesterol 98 mg/dL (valor óptimo <100 mg/dL)
<b>Proteína</b>
Ferritina: 92 ng/mL (Valor de normalidad: 7-140 ng/mL)
<b>Pruebas reumáticas</b>
Proteína C reactiva: 5,00 mg/L (Valor de normalidad: <6 mg/L)

Tabla 13

Prueba de laboratorio con fecha 24/01/2023

<b>PRUEBA DE LABORATORIO</b>
<b>Área de bioquímica</b>
Calprotectina en heces: < 5,0 mg/Kg de heces (Valor de referencia: < 50 mg/kg)
Elastasa pancreatica 1 en heces: 427 µg/g de heces (Valor de referencia: >200 µg/g)
<b>Área de inmunidad</b>
<u>Bioquímica de proteínas</u>
Alfa-1 antitripsina (suero): 143,0 mg/dL (Valor de referencia: 90,0-200,0 mg/dL)
Inmunoglobulina A (IgA) (suero): 258 mg/dL (Valor de referencia 40-350 mg/dL)
Histamina en plasma (pec): 0,81 ng/mL (Valor de referencia: <1,00 ng/mL)
<u>Autoinmunidad</u>
Ac.antitransglutaminasa IgA (tTG IgA) (suero): 1,22 U/mL (Valor de referencia: <8,0 U/mL)
Ac.antitransglutaminasa IgG (tTG IgG) (suero): 0,8 U/mL (negativo < 7 U/mL)
<u>Alergia</u>
IGE HX2 (H2, D1, D2, I6) (suero): negativo
* niveles indetectables de anticuerpos IgE específicos a todos los alérgenos de la prueba
IGE GLUTEN (F79) (suero) : <0,10 KU/L (Valor de referencia: <0,10 KU/L)
IGE LECHE DE VACA (F2) (suero): <0,10 KU/L (Valor de referencia: <0,10 KU/L)
IGE TRIGO (F4) (suero): <0,10 KU/L (Valor de referencia: <0,10 KU/L)
IGE HUEVO (YEMA Y CLARA) (F245) (suero): <0,10 KU/L (Valor de referencia: <0,10 KU/L)
INMUNOGLOBULINA E TOTAL (IgE) (suero): <b>125,0 KU/L</b> (Valor de referencia niños: 85 KU/L)
<u>Inmunología especial</u>
Diaminooxidasa actividad (DAO) (suero): <b>67,9 HDU/mL</b> (Valor de referencia: > 80: HIT improbable; 40,0-80,0: HIT probable; <40,0: intolerancia a la histamina alta)
<b>Area de microbiología</b>
<u>Bacteriología</u>
Cultivo microbiológico heces (heces): negativo para Salmonella, Shigella, Yersinia, Aeromonas y Campylobacter.
<u>Parasitología</u>
Parasitos en heces (heces): no se observan formas parasitarias (protozoos estudiados: Giardia lamblia, Enterobius vermicularis, Ascaris lumbricoides)
<u>Serología</u>
Antígeno Helicobacter pylori heces (heces): negativo
Antígeno Giardia lamblia heces (heces): negativo

## Discusión

Como se ha señalado previamente, la intolerancia a la histamina es una patología de una prevalencia baja, afectando a aproximadamente un 1% de la población. El mayor porcentaje de pacientes corresponde con la edad adulta. Esto se puede explicar por varios motivos. Para empezar, la HIT se caracteriza sobre todo por manifestaciones gastrointestinales, complicando la identificación de la enfermedad. Por otro lado, en la población pediátrica estos síntomas pueden aparecer difusos y no ser determinantes para un diagnóstico. Finalmente, este grupo de población, debido a sus preferencias, tiende a consumir menos pescado, alimento con mayores cantidades de histamina (Nazar et al., 2021). Por estos motivos, a pesar de presentar sintomatología desde los 6 meses de vida, el paciente no recibió un diagnóstico de confirmación hasta los 10 años de edad.

En lo que respecta a la etiología, se evaluó de forma específica la actividad de la enzima DAO. Demostrándose una deficiencia de diaminoxidasa lo que conjuntamente con la sintomatología del paciente, permitió la confirmación del diagnóstico.

Un punto clave a la hora de tratar la HIT es identificar adecuadamente el origen de la enfermedad. Por este motivo y, como se comentó anteriormente, en la población infantil podemos diferenciar entre intolerancia a la histamina primaria e intolerancia a la histamina secundaria. Para determinar la causa, se solicitó información a la madre sobre el tratamiento farmacológico del paciente, así como los antecedentes familiares. En cuanto a la medicación, la madre afirma que no está en tratamiento con ninguno de los fármacos que pueden comprometer la actividad de la enzima (Tabla 2). La posibilidad de que los síntomas aparecieran al introducir la alimentación complementaria pudo descartarse, al iniciarse esta a partir de los 4 meses de vida, mientras que las manifestaciones clínicas no aparecieron hasta los 2 años. En relación con los antecedentes familiares, la hermana del sujeto presenta dermatitis atópica generalizada, en ausencia de otros síntomas. Así mismo, la madre refiere que ciertos alimentos le provocan un ligero malestar, aunque no realizó ningún tipo de prueba porque afirma no tener dolor. Resalta en particular la exclusión de lácteos de su alimentación. Sorprendentemente, ese grupo de alimentos es el que más afecta al paciente. Asimismo, a pesar de necesitar una dieta baja en histamina, el niño tolera la mayoría de los alimentos en cantidades controladas. Por ende, podemos sospechar de una intolerancia a la histamina primaria (genética).

Atendiendo a la sintomatología del paciente, se comprueba que de la lista propuesta por Schnedl y Enko (Schnedl & Enko, 2021) (Tabla 5), 8 de los ítems los clasifica con la mayor gravedad, correspondiéndose mayoritariamente con los gastrointestinales y cutáneos. Además, el paciente refiere que está en tratamiento con Famotidina. Este medicamento es un antagonista del receptor 2 de histamina y también disminuye la secreción gástrica de HCl (Banihani, 2016). El H2R está relacionado con todos los sistemas afectados en la HIT, (Figura 12).

El diagnóstico se lleva a cabo por exclusión de otras patologías. En este sentido, la Tabla 6 propone un algoritmo diagnóstico optimizado para la población pediátrica. En base a este algoritmo, el paciente presenta más de dos síntomas gastrointestinales y más de 3 síntomas generales, así como un déficit en la actividad de la enzima y una mejoría de los síntomas tras la implementación del plan dietético. En cuanto a los criterios adicionales, presenta correlación entre alimentos, consumo y sintomatología según el diario dietético.

En lo referente a la suplementación, existe la posibilidad de administrar diaminoxidasa exógena, pero la eficacia de este método en la población infantil no se ha demostrado inequívocamente (Nazar et al., 2021). En este caso en particular, se intentó esta suplementación pero no se obtuvo respuesta

favorable, con lo que suspendió el tratamiento. Por otro lado, en las analíticas realizadas mostraron un déficit de vitamina D, por lo que está en suplementación. En lo que respecta a la suplementación con vitamina C los datos son, por el momento, contradictorios. Comas-Basté y colaboradores (Comas-Basté et al., 2020) incluyen esta vitamina dentro de los ingredientes con efecto inhibitor sobre la DAO. Por el contrario, Shulpekova y colaboradores (Shulpekova et al., 2021) afirman que la suplementación de vitamina C puede mejorar la degradación de histamina.

Respecto a la dieta baja en histamina, el paciente siguió la división en tres etapas que propone Reese I. (Reese, 2018). Debe tenerse en cuenta que la primera de ellas es muy restrictiva, de tal forma que la síntesis de proteínas se vería afectada considerablemente al eliminarse la mayor parte del pescado, carne, lácteos y algunas legumbres. Para mitigar esto, se puede recurrir a la complementación proteica por ejemplo combinando legumbres, cereales, lácteos y frutos secos y semillas (arroz y guisantes / fajitas y habas) (Martínez Augustin & Martínez de Victoria Muñoz, 2006). En este caso, los lácteos no se podrían combinar al estar restringidos en la dieta. Por otro lado, se sabe que la vitamina D es necesaria para la absorción del calcio (Khazai et al., 2008), por lo que teniendo en cuenta que el paciente está ya recibiendo suplementación, podría incrementarse la exposición solar para favorecer la síntesis de la misma.

Como resultado, a día de hoy el paciente sigue una dieta adaptada completamente a su tolerancia restringiendo solo aquellos alimentos que le producen una mayor sintomatología. La valoración de la ingesta, revela que se cumple la recomendación energética diaria. Podríamos mejorar la dieta incrementando el consumo de frutas y verduras. No obstante, al tratarse de un recordatorio 24 horas, no se valora la dieta en su conjunto. Para ello, sería conveniente realizar un diario dietético completo. El análisis de la dieta detecta un aporte insuficiente de calcio, con un valor de 870,7 mg. Teniendo en cuenta que la recomendación diaria para este mineral en varones de 10 a 12 años es de 1300 mg se aconseja enriquecer la dieta con alimentos ricos en calcio (Tabla 14) (Moreiras et al., 2022).

**Tabla 14**

*Alimentos con elevado contenido en calcio (Moreiras et al., 2022).*

<b>Alimentos</b>	<b>Cantidad de calcio mg/100g</b>
Acelga	113
Achicoria	100
Cardo	114
Cebollino	86
Col china	136
Grelos	98
Nabizas	98
Rúcula	160
Altramuces	176
Frijol negro	134
Habas secas	115
Judías blancas	180
Judías pintas	130
Semillas de chía	631
Higos secos	178

*Nota.* Algunos alimentos con alto contenido en calcio como los mariscos, tomate o espinacas no están incluidos en la tabla. Esto sucede porque aparecen restringidos en dietas bajas en histamina.

## Conclusiones

- La intolerancia a la histamina es una patología que afecta al 1% de la población. Sin embargo, cabe la posibilidad de que esté infradiagnosticada. La heterogeneidad de los síntomas y su similitud con otros trastornos GI, su baja prevalencia y, en ocasiones, su desconocimiento, dificultan detectar la presencia de la patología.
- Se puede clasificar la enfermedad atendiendo a su etiología. De esta forma, se distinguen la intolerancia a la histamina congénita (de origen genético) y la intolerancia a la histamina adquirida (de origen farmacológico o patológico). Es importante establecer la causa concreta en cada paciente para aplicar el tratamiento más indicado. En concreto, la HIT adquirida podría ser reversible, de tal forma que al cesar el tratamiento farmacológico o la enfermedad causantes del problema, podría solventarse la intolerancia.
- El tratamiento más efectivo es la adopción de una dieta baja en histamina. Para ello, la mejor opción es seguir las tres etapas que propone Reese I., (Reese, 2018). Con esto, se consigue determinar la tolerancia del paciente y establecer un plan alimentario lo más adaptado y lo menos restrictivo posible. Por ello, el papel del dietista-nutricionista en el tratamiento de estos pacientes tiene una importancia crítica.
- Dado que la primera etapa del tratamiento puede comprometer la ingesta de algunos nutrientes (proteína, calcio...), es necesario adoptar medidas para evitar déficits.
- Se debe tener en cuenta el uso de herramientas en consulta que ayuden a identificar aquellos alimentos que producen mayor sintomatología en el paciente. Un diario dietético y de síntomas bien estructurado permite relacionar la ingesta con la sintomatología o la respuesta del paciente.
- En ocasiones puntuales, el tratamiento dietético no es suficiente. En este caso, se puede recurrir al uso de suplementos y/o antihistamínicos. La suplementación con DAO parece ser un importante avance con resultados favorables, aunque es necesario seguir investigando este aspecto.
- La ausencia de un consenso claro sobre los alimentos a restringir en la dieta baja en histamina, la falta de investigación y la escasa información proporcionada a los pacientes y familiares; me ha llevado a la elaboración de una breve infografía (Anexo IV). Con ello, se pretende informar brevemente a las personas afectadas, animarlos y brindarles apoyo.

## Referencias

- Banihani, S. A. (2016). Histamine-2 Receptor Antagonists and Semen Quality. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 118(1), 9–13. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12446>
- Chiang, H. L., Chen, C. H., Koo, M., Tsai, T. Y., & Wu, C. H. (2022). Predictors of Response to Oral Medications and Low-Histamine Diet in Patients with Chronic Urticaria. *Journal of Immunology Research*, 2022, 5243825. <https://doi.org/10.1155/2022/5243825>
- Clejan, S., Japa, S., Clemetson, C., Hasabnis, S. S., David, O., & Talano, J. V. (2002). Blood histamine is associated with coronary artery disease, cardiac events and severity of inflammation and atherosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 6(4), 583–592. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2002.tb00456.x>
- Comas-Basté, O., Sánchez-Pérez, S., Veciana-Nogués, M. T., Latorre-Moratalla, M., & Vidal-Carou, M. D. C. (2020). Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*, 10(8), 1181. <https://doi.org/10.3390/biom10081181>
- Comisión Europea (Bruselas). Dirección General de Salud y Consumidores. (2009). *Sistema de alerta rápida para alimentos y piensos (RASFF): desde hace más de 30 años protegemos la seguridad de los consumidores*. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas.
- Diet Creator (s.f.). *Diet Creator-Software de nutrición y programa para dietas*. <https://www.diet-creator.com/es>
- Doeun, D., Davaatseren, M., & Chung, M. S. (2017). Biogenic amines in foods. *Food Science and Biotechnology*, 26(6), 1463–1474. <https://doi.org/10.1007/s10068-017-0239-3>
- Gargantilla, P., Arroyo, N., Montero, J., & Montero, G. (2016). Escumbroidosis: causa frecuente de intoxicación alimentaria [Scombroid: Frequent cause of food poisoning]. *Semergen*, 42(5), 353. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2015.05.003>
- Jarisch, R., Weyer, D., Ehlert, E., Koch, C. H., Pinkowski, E., Jung, P., Kähler, W., Girgensohn, R., Kowalski, J., Weisser, B., & Koch, A. (2014). Impact of oral vitamin C on histamine levels and seasickness. *Journal of Vestibular Research: equilibrium & orientation*, 24(4), 281–288. <https://doi.org/10.3233/VES-140509>
- Omer, A. K., Mohammed, R. R., Ameen, P. S. M., Abas, Z. A., & Ekici, K. (2021). Presence of Biogenic Amines in Food and Their Public Health Implications: A Review. *Journal of Food Protection*, 84(9), 1539–1548. <https://doi.org/10.4315/JFP-21-047>
- Khazai, N., Judd, S. E., & Tangpricha, V. (2008). Calcium and Vitamin D: Skeletal and Extraskeletal Health. *Current Rheumatology Reports*, 10(2), 110–117. <https://doi.org/10.1007/s11926-008-0020-y>
- Kim, K. W., Kim, B. M., Lee, K. A., Lee, S. H., Firestein, G. S., & Kim, H. R. (2017). Histamine and Histamine H4 Receptor Promotes Osteoclastogenesis in Rheumatoid Arthritis. *Scientific Reports*, 7(1), 1197. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01101-y>
- Maintz, L., & Novak, N. (2007). Histamine and histamine intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(5), 1185–1196. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.5.1185>
- Martínez Augustin, O., & Martínez de Victoria Muñoz, E. (2006). Proteínas y péptidos en nutrición enteral. *Nutrición Hospitalaria*, 21(2), 1–14. <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v21s2/original1.pdf>
- Mishima, Y., & Ishihara, S. (2020). Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8664. <https://doi.org/10.3390/ijms21228664>

- Montes, J. M., Flores, J. F., & Barrón, E. A. (2005). Histamina, receptores y antagonistas. *Revista Médica del Hospital General de México*, 68(3), 164-169. <https://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2005/hg053g.pdf>
- Moreiras, O., Carbajal, Á., Cabrera, L., & Cuadrado, C. (2022). *Tablas de composición de alimentos*. Pirámide.
- Nazar, W., Plata-Nazar, K., Sznurkowska, K., & Szlagatys-Sidorkiewicz, A. (2021). Histamine Intolerance in Children: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(5), 1486. <https://doi.org/10.3390/nu13051486>
- Pham, L., Baiocchi, L., Kennedy, L., Sato, K., Meadows, V., Meng, F., Huang, C. K., Kundu, D., Zhou, T., Chen, L., Alpini, G., & Francis, H. (2021). The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators. *Journal of Pineal Research*, 70(2), e12699. <https://doi.org/10.1111/jpi.12699>
- Reese, I. (2018). Nutrition therapy for adverse reactions to histamine in food and beverages. *Allergologie Select*, 2(1), 56–61. <https://doi.org/10.5414/ALX386>
- Reglamento (UE) N° 1019/2013 de la Comisión de 23 de octubre de 2013 que modifica el anexo I del Reglamento (CE) n°2073/2005 en lo relativo a la histamina en los productos de la pesca, *Diario Oficial de la Unión Europea*, L282, de 24 de octubre de 2013. <https://www.boe.es/doue/2013/282/L00046-00047.pdf>
- Reglamento (CE) n° 2073/2005 de la Comisión de 15 de noviembre de 2005 relativo a los criterios microbiológicos aplicables a los productos alimenticios, *Diario Oficial de la Unión Europea*, L338, de 22 de diciembre de 2005. <https://www.boe.es/doue/2005/338/L00001-00026.pdf>
- Rosell-Camps, A., Zibetti, S., Pérez-Esteban, G., Vila-Vidal, M., Ferrés-Ramis, L., & García-Teresa-García, E. (2013). Histamine intolerance as a cause of chronic digestive complaints in pediatric patients. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 105(4), 201–206. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082013000400004>
- Sánchez-Pérez, S., Comas-Basté, O., Duelo, A., Veciana-Nogués, M. T., Berlanga, M., Latorre-Moratalla, M. L., & Vidal-Carou, M. C. (2022). Intestinal Dysbiosis in Patients with Histamine Intolerance. *Nutrients*, 14(9), 1774. <https://doi.org/10.3390/nu14091774>
- Sánchez-Pérez, S., Comas-Basté, O., Rabell-González, J., Veciana-Nogués, M. T., Latorre-Moratalla, M. L., & Vidal-Carou, M. C. (2018). Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are they Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets? *Foods*, 7(12), 205. <https://doi.org/10.3390/foods7120205>
- Sánchez-Pérez, S., Comas-Basté, O., Veciana-Nogués, M. T., Latorre-Moratalla, M. L., & Vidal-Carou, M. C. (2021). Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods Justified by Their Histamine Content? *Nutrients*, 13(5), 1395. <https://doi.org/10.3390/nu13051395>
- Schirmer, B., & Neumann, D. (2021). The Function of the Histamine H4 Receptor in Inflammatory and Inflammation-Associated Diseases of the Gut. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 6116. <https://doi.org/10.3390/ijms22116116>
- Schnedl, W. J., & Enko, D. (2021). Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients*, 13(4), 1262. <https://doi.org/10.3390/nu13041262>
- Shulpekova, Y. O., Nechaev, V. M., Popova, I. R., Deeva, T. A., Kopylov, A. T., Malsagova, K. A., Kaysheva, A. L., & Ivashkin, V. T. (2021). Food Intolerance: The Role of Histamine. *Nutrients*, 13(9), 3207. <https://doi.org/10.3390/nu13093207>
- Smolinska, S., Winiarska, E., Globinska, A., & Jutel, M. (2022). Histamine: A Mediator of Intestinal Disorders—A Review. *Metabolites*, 12(10), 895. <https://doi.org/10.3390/metabo12100895>

- Thapar, N., Benninga, M. A., Crowell, M. D., Di Lorenzo, C., Mack, I., Nurko, S., Saps, M., Shulman, R. J., Szajewska, H., van Tilburg, M. A. L., & Enck, P. (2020). Paediatric functional abdominal pain disorders. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 89. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00222-5>
- Vane, J., & Corin, R. E. (2003). Prostacyclin: A Vascular Mediator. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 26(6), 571–578. [https://doi.org/10.1016/S1078-5884\(03\)00385-X](https://doi.org/10.1016/S1078-5884(03)00385-X)
- Vlieg-Boerstra, B. J., van der Heide, S., Oude Elberink, J. N. G., Kluin-Nelemans, J. C., & Dubois, A. E. (2005). Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *The Netherlands Journal of Medicine*, 63(7), 244–249. <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=334>
- Watford, M., & Wu, G. (2018). Protein. *Advances in Nutrition*, 9(5), 651–653. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy027>
- Yang, L., Wang, Y., & Chen, Z. (2022). Central histaminergic signalling, neural excitability and epilepsy. *British Journal of Pharmacology*, 179(1), 3–22. <https://doi.org/10.1111/BPH.15692>
- Zhernov, Y. V., Simanduyev, M. Y., Zaostrovseva, O. K., Semeniako, E. E., Kolykhalova, K. I., Fadeeva, I. A., Kashutina, M. I., Vysochanskaya, S. O., Belova, E. V., Shcherbakov, D. V., Sukhov, V. A., Sidorova, E. A., & Mitrokhin, O. V. (2023). Molecular Mechanisms of Scombroid Food Poisoning. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 809. <https://doi.org/10.3390/ijms24010809>
- Zugasti Murillo, A. (2009). Intolerancia alimentaria [Food intolerance]. *Endocrinología y Nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*, 56(5), 241–250. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)71407-X](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)71407-X)

## Anexos

### Anexo I

Contenido en histamina de los alimentos, adaptado de (Doeun et al., 2017; Maintz & Novak, 2007; Nazar et al., 2021).

Alimentos	Histamina (mg/kg)	Histamina (mg/L)
<b>Pescado (congelado/ahumado o salado/enlatado)</b>		
Caballa	1-20 / 1-1788 / ND-210	
Arenque	1-4 / 5-121 / 1-479	
Sardina	ND / 14-150 / 3-2000	
Atún	ND / ND / 1-402	
Pasta de marisco/camarones	328	
Salsa de pescado	574,7	
<b>Queso</b>		
Gouda	10-900	
Camembert	0-1000	
Cheddar	0-2100	
Emmental	5-2500	
Suizo	4-2500	
Parmesano	10-581	
Azul	376,6	
Roquefort	9,9	
<b>Carne</b>		
Salchicha fermentada	ND-650	
Salami	1-654	
Jamón fermentado	38-271	
Jamón de Parma	1100	
Sobrasada	21,9	
<b>Fruta</b>		
Zumo de uva		ND-1,74
Zumo de naranja		ND-1,32
Zumo de piña		ND-4,61
<b>Verduras</b>		
Chucrut	0-229	
Espinaca	9,46-69,71	
Berenjena	4,17-100,6	
Vinagre de vino tinto	4	
Espárragos	ND – 1,42	
Calabaza	ND – 1,90	
Derivados de soja	ND-307	
Acelgas	ND-1,33	
Tomate	ND-17,01	
Tomate (triturado)	0,24-3,17	
<b>Otros</b>		

Chocolate	0,58	
Nueces	ND-11,86	
<b>Alcohol</b>		
Vino blanco		ND-10
Vino tinto		ND-30
Cerveza de alta fermentación		ND-14
Cerveza de fermentación baja		ND-17
Champán		670

ND: no detectado

**Anexo II**

*Lista de alimentos propuesta por el gastroenterólogo pediátrico.*

<b>ALIMENTOS QUE CONTIENEN O PUEDEN GENERAR HISTAMINA Y QUE NO CONTIENEN</b>		
<b>Dulces</b>	Azúcar Miel (poca porque tiene ++ fructosa) Mermeladas y confituras con ingredientes permitidos Jarabes naturales Gelatinas	Productos hechos con colorantes, levaduras artificiales, conservantes, cacao, margarina, frutas restringidas, pasteles comerciales Mermeladas hechas con los ingredientes restringidos Glutamato monosódico Aspartamo Jarabes fermentados Dulces y pasteles comerciales Decoraciones de pasteles Chocolate y cacao
<b>Bebidas</b>	Café Bebidas destiladas filtradas	Bebidas con gas (excepto agua), té, bebidas alcohólicas, vinos, sulfitos
<b>Varios Condimentos</b>	Aceites Mantequillas Especies frescas o secas	Anís, canela, clavo, curry, paprika picante Nuez moscada Los alimentos de etiqueta "con especias" Comidas cocinadas o "sobras" de comida de la mañana o del día anterior Alimentos con aromatizantes o aderezos Salsa de soja, preparadas o comerciales (Kétchup) Grasas elaboradas o con conservantes

**Anexo III**

*Alternativas de desayunos y meriendas bajas en histamina.*

<b>DESAYUNOS</b>	<b>MERIENDAS</b>
Vaso de yogur vegetal (base de yogur, fruta, pistachos, semillas, copos de avena, miel)	Helados (fruta en tacos con agua o bebida vegetal)
Tostada con queso fresco de oveja o cabra y arándanos	Batidos (fruta triturada, leche de avena)
Zumos de fruta natural	Macedonia de frutas permitidas
Tostadas con margarina y mermelada casera	Tosta de tortilla francesa (yema) con queso fresco
Tortitas caseras (harina de arroz, yema de huevo, miel, margarina, bebida vegetal, sal, avena)	
Bizcocho de harina de arroz y zumo natural	

## Anexo IV

### Infografía de intolerancia a la histamina destinada a pacientes y familias

Alba Rivera Balsa

## INTOLERANCIA A LA HISTAMINA

Información destinada a pacientes y familias

### ¿QUÉ ES LA HIT?

**TAMBIÉN CONOCIDA COMO DÉFICIT DE DAO**

**QUE OCURRE**

La histamina es una sustancia originada a partir de un aminoácido. En la HIT, se acumula en el organismo por un fallo en la enzima DAO responsable de su degradación.



**DIAGNÓSTICO**

Normalmente se diagnostica al descartar la presencia otras enfermedades. Para confirmarlo, se suele medir la actividad de la enzima.

**CAUSAS**

Puede ser de causa genética, provocado por medicación o por la presencia de otra enfermedad.

**TRATAMIENTO**

El mejor tratamiento es una dieta baja en histamina. También se puede recurrir a suplementación y antihistamínicos.

### DIETA BAJA EN HISTAMINA

**ALIMENTOS QUE PUEDEN CAUSAR SINTOMATOLOGÍA:**

<ul style="list-style-type: none"> <li>Pescado azul</li> <li>Pescado Scombridae</li> <li>Carne y pescado no frescos</li> <li>Embutidos</li> <li>Quesos curados y semi</li> <li>Tomate</li> <li>Berenjena</li> <li>Espinacas</li> <li>Encurtidos</li> <li>Setas</li> <li>Soja</li> <li>Lentejas</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Garbanzos</li> <li>Cítricos</li> <li>Plátano</li> <li>Calabaza</li> <li>Pera</li> <li>Aguacate</li> <li>Germen de trigo</li> <li>Cacahuets</li> <li>Nueces</li> <li>Vainilla</li> <li>Bebidas alcohólicas</li> <li>Fermentados y ahumados</li> </ul>
---	---	---

### SUPLEMENTACIÓN



- Enzima DAO
- Vitamina B6
- Vitamina C
- Zinc
- Cobre
- Fibra

### SÍNTOMAS



- Dolor abdominal
- Cólicos intestinales
- Hinchazón
- Diarrea
- Constipación
- Náuseas
- Eructar
- Vómitos
- Plenitud
- Calambres menstruales
- Prurito eczema
- Piel enrojecida
- Párpados hinchados y enrojecidos
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Hipotonía
- Palpitaciones
- Colapso
- Rinorrea
- Congestión nasal
- Estornudos
- Asma

### ANTIHISTAMÍNICOS

En caso de que la dieta sea insuficiente, se podrá recomendar el uso de suplementos y/o antihistamínicos. Consultar siempre con un profesional.

**Anexo V***Informe favorable comité de ética en la investigación de la USC*

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DA  
USC

Tel. 982823558  
Correo electrónico:  
comité.etica.investigacion@usc.es

Visto o informe realizado por D./Da Asteria M<sup>a</sup> Luzardo Álvarez, responsable da Comisión de Título do Grao en Nutrición Humana e Dietética da Facultade de Ciencias, órgano responsable da revisión e informe previo das propostas de traballos académicos do tipo proxecto de investigación e/ou intervención con seres humanos, as súas mostras e os seus datos das titulacións adscritas a este Centro en canto o cumprimento das condicións e requisitos esixidos para ser informado favorablemente polo Comité de Ética na Investigación da USC .

O Comité de Ética na Investigación da USC da o visto e praxe a proposta titulada “Nutrición aplicada a pacientes con déficit de DAO” presentada por D./Da. Alba Rivera Balsa, baixo a titorización de D./Da. Jesús Antonio Casabiell Pintos.

Lugo, 23 de maio de 2024

O Presidente do Comité de Ética na Investigación da USC  
CIFENTES MARTINEZ  
JOSE MANUEL -  
02198348P

Firmado digitalmente por  
CIFENTES MARTINEZ JOSE  
MANUEL - 02198348P  
Fecha: 2024.05.23 11:50:08 +02'00'

Asdo. J. Manuel Cifuentes Martínez