

Trabajo Fin de Grado

Intolerancia a la histamina: tratamiento.
Revisión bibliográfica.

Autor:

Mar Nieves Arias

Director:

Luis A Hijós Larraz

Año:2020

Universidad de Zaragoza
Escuela de Enfermería de Huesca

INDICE

Resumen:	3
Abstract:	4
1. Introducción:	5
2. Objetivos:	7
3.1 Objetivo general:	7
3.2 Objetivos específicos:	7
3. Metodología:	7
4.1 Bases de datos consultadas:	7
4.2 Estrategia de búsqueda:	8
4.3 Criterios de selección	9
4. Desarrollo:	9
5. Conclusiones:	15
6. Bibliografía:	16
7. Anexos:	20

Resumen:

Introducción:

La intolerancia a la histamina es un síndrome producido por la acumulación excesiva de histamina, que da lugar a numerosos síntomas gastrointestinales y extra-gastrointestinales. Esta acumulación se debe a un descenso en la actividad de la enzima diamino oxidasa (DAO) a nivel intestinal, principal responsable de metabolizar la histamina.

El diagnóstico de la intolerancia a la histamina es complicado actualmente, pues no se conocen biomarcadores específicos ni test fiables.

Objetivo:

Conocer los aspectos relacionados con el tratamiento de la intolerancia a la histamina, para informar y apoyar al paciente adecuadamente.

Metodología:

Se ha realizado una revisión bibliográfica mediante la búsqueda de artículos en las siguientes bases de datos: Medline, Web of Science y Tripdatabase.

Desarrollo:

El tratamiento más recomendado y eficaz para aliviar síntomas relacionados con la intolerancia a la histamina, es seguir una dieta baja en histamina y demás aminas biogénicas.

Como complemento, se recomienda la suplementación de DAO vía oral. También se está estudiando la viabilidad de la reconfiguración de los patrones microbianos intestinales.

Conclusiones:

El tratamiento nutricional individualizado, junto con la suplementación oral de DAO, es clave para aumentar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave:

Intolerancia a la histamina, aminas biogénicas, bioaminas, dieta baja en histamina, suplementación oral, diamino oxidasa (DAO).

Abstract:**Introduction:**

Histamine intolerance is a syndrome produced by the excessive accumulation of histamine, which gives rise to numerous gastrointestinal and extra-gastrointestinal symptoms. This accumulation is due to a decrease of the diamine oxidase enzyme's intestinal activity, the main responsible for metabolizing histamine.

The current diagnosis of histamine intolerance is complicated, since no specific biomarkers or reliable tests are available.

Objective:

Knowing the aspects related to the treatment of histamine intolerance, in order to be able to advise, support and encourage the patient properly.

Methodology:

A bibliographic search was conducted in different databases: Medline, Web of Science and Tripdatabase.

Development:

The most recommended and effective treatment to relieve the histamine intolerance related symptoms is to follow a diet low in histamine and other bioamines.

As complement therapy, it is recommended the oral supplementation of the enzyme DAO. The viability of a possible reconfiguration of gut's microbial patterns is also being studied.

Conclusions:

Individualized nutritional treatment coupled with oral diamine oxidase supplementation is key to increase the patient's quality of life.

Key words:

Histamine intolerance, biogenic amines, bioamines, low histamine diet, oral supplementation of DAO, diamine oxidase (DAO).

1. Introducción:

La histamina es una bioamina activa descubierta por Henry Dale y Laidlaw en 1910 (1). Se forma tras la descarboxilación del aminoácido histidina, con la vitamina B6 como cofactor, por dos vías principales: (2)(3)

- Vía endógena: en células especializadas humanas (mastocitos, basófilos, enterocromafines y neuronas histaminérgicas)
- Vía exógena: tras la ingesta de alimentos ricos en histamina, o por la acción de bacterias decarboxilasas.

La degradación o metabolismo de la histamina puede seguir también dos rutas dependiendo de la localización de la histamina: (2)(4)

- Por desaminación oxidativa mediante la enzima diamino oxidasa (DAO), en el caso de histamina extracelular. Actúa como barrera protectora a nivel intestinal.
- Por medio de metilación a través de la acción de histamina-N-metiltransferasa (HNMT), en el caso de histamina intracelular, en el citosol.

La histamina tiene numerosas y variadas funciones debido a la gran cantidad de receptores (H1, H2, H3 Y H4) alojados en el cuerpo humano. (3)

Participa tanto en procesos fisiológicos como patológicos. La histamina causa contracción del musculo liso de los bronquios e intestino particularmente, dilatación y aumento de permeabilidad de vasos sanguíneos, aumenta la secreción mucosa y de ácidos gástricos, causa taquicardia y arritmias, regula la tensión arterial e irrita las fibras nerviosas nociceptivas y modula la respuesta inmunitaria. (2)

La intolerancia a la histamina (IH) es resultado de un desequilibrio entre la cantidad de histamina acumulada y la capacidad de degradación del organismo. En individuos sanos las enzimas amino oxidasas neutralizan la histamina ingerida con la comida, mientras que en individuos con menor actividad amino oxidasa corren riesgo de intoxicación por histamina. (5) Se estima que el 1% de la población padece intolerancia a la histamina IH y que el 80% de los afectados son mujeres. (4)(6)

La IH está causada por la falta de actividad de las enzimas metabolizadoras de histamina DAO Y HNMT. La deficiencia de DAO es la causa más común pues es la encargada de neutralizar a nivel intestinal. (4)

Se cree que la IH tiene cierta base genética, ya que, los genes que codifican la DAO y HNMT presentan polimorfismos que han sido relacionados con la actividad sérica de DAO. (7)

La deficiencia de DAO también podría estar producida por patologías que cursen con inflamación de las células epiteliales intestinales. Esta inflamación bloquearía la secreción de DAO. (2)

Ciertos fármacos de uso general presentan una acción inhibitoria de sobre las amino oxidasas, lo que favorece la IH. Entre ellos las cloroquinas, ácido clavulánico, cimetidina, acetil cisteína, metoclopramida, verapamilo, metamizol, amitriptilina, selegilina y rasagilina. (4)(8)

Los síntomas relacionados con IH afectan a muchos órganos dadas las numerosas funciones de la histamina. A continuación, se muestran los síntomas más comunes según los órganos o sistemas en los que se presentan. (9) Ver tabla 1.

Órgano/sistema	Síntomas
Gastrointestinal	Hinchazón abdominal , sensación de plenitud tras las comidas, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, vómitos, cólicos intestinales, sensación de ardor en boca, lengua o ano.
Piel	Piel seca, prurito, enrojecimiento facial, párpados hinchados y enrojecidos, eczema, rash cutáneo.
Respiratorio	Rinorrea, congestión nasal, estornudos frecuentes, disnea.
Cardiovascular	Mareo, dolor de cabeza, palpitaciones, hipotensión.
Otros	Insomnio, debilidad generalizada, apatía, fatiga, menor capacidad de concentración, ansiedad, sofocos, afonía, migrañas, síndrome de las piernas inquietas, piernas pesadas, edemas en las piernas, dismenorrea.

Tabla 1: Síntomas comunes de la intolerancia a la histamina. (9)

La intolerancia a la histamina requiere una estrategia diagnóstica por exclusión. Ya que no se conocen biomarcadores específicos. (10)

Como primera aproximación diagnóstica siempre se deben descartar otras patologías con síntomas comunes como el síndrome de malabsorción de carbohidratos, la intolerancia a la fructosa, a la lactosa, al gluten y la infección por *helicobacter pylori*. (11)

Una vez descartadas otras patologías se realiza una determinación de DAO sérico, aunque no se ha demostrado relación entre actividad de DAO intestinal y DAO sérico. Si este es menor a 10U/MI y el paciente presenta dos o más síntomas relacionados con IH, además de una reducción de los síntomas abdominales tras seguir una dieta baja en histamina (DBH), se pueden diagnosticar como intolerantes a la histamina. (4)

Algunos autores recomiendan realizar una prueba de provocación oral con cantidades ascendentes de histamina en intervalos de 2 horas. (0.5 mg/kg, 0.72 mg/kg y 1.00 mg/kg). (10)

Existen otras pruebas como el 50' skin prick test y la determinación de histamina en heces. Sin embargo, no deben ser utilizadas como método diagnóstico, pues no se ha podido demostrar su utilidad real. (10) (12)

2. Objetivos:

3.1 Objetivo general:

Conocer los aspectos relacionados con el tratamiento de la intolerancia a la histamina, para informar y apoyar al paciente adecuadamente.

3.2 Objetivos específicos:

- Analizar la utilidad y consecuencias del tratamiento dietético.
- Describir el tratamiento dietético más adecuado.
- Identificar y analizar los tratamientos farmacológicos disponibles.

3. Metodología.

4.1 Bases de datos consultadas:

Para realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron las siguientes bases de datos: Medline, Science Direct y Tripdatabase.

La búsqueda fue complementada con el artículo "Biogenic amines in foods" de "The Korean Society of Food Science and Tecnology"

4.2 Estrategia de búsqueda.

La búsqueda se llevó a cabo entre el 16 de diciembre de 2019 y el 20 de enero de 2020.

Se han utilizado los MeSH: "Histamine" e "Intolerance" en las distintas bases de datos consultadas como se muestra en la tabla 2.

Las palabras clave fueron obtenidas en los Descriptores en Ciencias de la salud (DeCS). El operador booleano utilizado fue AND.

	Términos MeSH/Términos de búsqueda	Resultados	Artículos seleccionados
Medline	"histamine intolerance"	22	8
Web of Science	"histamine intolerance"	76	6
Tripdatabase	"histamine intolerance"	15	2

Tabla 2: Criterios de búsqueda: Términos de búsqueda, artículos seleccionados, desechados en las distintas bases de datos.

4.3 Criterios de selección

En la siguiente tabla, tabla 3 se especifican los criterios de selección.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> - Artículos científicos escritos íntegramente en español o inglés. - Fecha de publicación del artículo entre el año 2015 y 2020. - Artículos publicados en Europa o América. - Tipo de artículos: Investigación, revisión sistemática, guías clínicas. - Artículos disponibles a texto completo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Artículos de temática veterinaria. - Artículos duplicados.

Tabla 3: Criterios de selección.

4. Desarrollo.

Utilidad del tratamiento dietético:

La estrategia terapéutica más recomendada para controlar los síntomas relacionados con la intolerancia a la histamina (IH) es implementar una dieta baja en histamina (DBH). (13) (14) (15)

Entre el 75 y 80% de los pacientes que cumplen criterios diagnósticos para IH, que fueron tratados con DBH, reportaron ser ahora asintomáticos o mejoraron significativamente sus síntomas. (14) (16)

Cabe destacar que el 100% de los pacientes que siguieron la DBH diariamente expresaron tener una mayor calidad de vida por la desaparición completa de los síntomas o la mejoría drástica de los mismos. (14)

Además, entre un 50 y 52% de los pacientes con intolerancia a la histamina (PIH) que cumplieron la dieta más de un día a la semana, incrementaron sus

valores de diamino oxidasa (DAO) sérico, un 10% de los pacientes no obtuvo cambios en DAO sérico. (14) (16)

Sorprendentemente un 17% de los pacientes con buena adherencia a la dieta y mejoría en los síntomas experimentaron una disminución de DAO sérico. (14)

Este hecho podría explicarse por las fluctuaciones que sufren tanto la histamina como DAO séricos. Además, no hay evidencia de la correlación entre sintomatología y determinaciones puntuales de laboratorio. (17)

La DBH resultó eficaz también como tratamiento coadyuvante para la urticaria espontánea crónica, no siendo así cuando se introdujo como tratamiento único. (15) (18)

La restricción dietética a largo plazo no repercute negativamente en la adherencia. Sin embargo, conlleva un alto riesgo de malnutrición, por lo que es necesario individualizar la DBH. (5) (14)

Se recomienda un ajuste dietético en 3 fases, que consiste en la reintroducción progresiva de alimentos según tolerancia individual, como se muestra en la **tabla 4**. (10)

FASE	OBJETIVO	DURACIÓN	DIRECTRICES
Primera: Abordaje	Reducir los síntomas al máximo	10-14 días.	Dieta equilibrada mixta. Abundantes verduras bajas en histamina y bioaminas. Tomar alimentos con alto valor nutricional.
Segunda: Test	Aumentar la variedad de alimentos teniendo en cuenta los factores de riesgo personales	6 semanas	Ir reintroduciendo alimentos sospechosos de desencadenar síntomas uno a uno, según preferencias individuales. Averiguar qué alimentos son peor tolerados por el paciente.
Tercera: Largo plazo	Mejorar la calidad de vida.	Largo plazo	Recomendaciones individualizadas.

Tabla 4: Ajuste dietético en 3 fases (10).

Composición de la dieta baja en histamina.

Las dietas bajas en histamina no solo tratan de reducir al mínimo la cantidad de histamina que se ingiere, también de sustancias liberadoras de histamina, sustancias que limitan la actividad de DAO, así como de otras bioaminas (BA) que conforman el mismo grupo (tyramina, cadaverina y putrescina). (13)

Las BA se forman por la descarboxilación de aminoácidos de manera endógena, con propósitos fisiológicos, o por acción de la microbiota.

Su tiempo de vida es corto: realizan su función mediada por receptor y seguidamente tras enviar el mensaje son neutralizadas enzimáticamente.

A nivel intestinal las BA compiten enzimáticamente entre sí para ser neutralizadas por las amino oxidasas MAO y DAO, siendo DAO la principal.

(2) (13) (19)

Así pues, si existe una cantidad de BA mayor a la capacidad de actividad de DAO se producirá una acumulación de histamina causando síntomas de intoxicación o intolerancia. (20)

En individuos sanos la capacidad máxima de detoxificación es de 40 mg/ingesta. Sin embargo, ciertas personas como los PIH presentan niveles de tolerancia por debajo de estos valores debido a diferencias individuales en actividades enzimáticas. (13) (19).

Las BA se encuentran presentes en la mayoría de alimentos en distintas cantidades. Estas fluctuaciones de deben:

- La cantidad de BA naturalmente presentes es diferente según la especie.
- Los métodos de conservación y cocinado pueden producir cambios drásticos en la concentración de BA en los alimentos. (19) (20)

Las dietas bajas en histamina incluyen la mayoría de frutas, verduras, hortalizas, legumbres, frutos secos, carnes y pescados frescos, pues contienen cantidades mínimas de histamina y demás BA. Los únicos alimentos frescos que deben evitarse son la berenjena, las espinacas, el tomate, el aguacate y la leche fresca o pasteurizada de vaca por su contenido moderado o alto en BA. (13) (20)

Las bebidas vegetales son un buen sustituto para la leche de vaca, por su menor cantidad de histamina y demás BA. (21)

Los alimentos curados como los embutidos, salmueras, encurtidos y quesos, o aderezos como el ketchup, la salsa de soja o el vinagre contienen grandes cantidades de BA. (13) (19)

También debe evitarse el alcohol ya que, aunque su contenido en BA no suela ser demasiado elevado, el etanol bloquea la actividad de las amino oxidasas. Además, la fermentación maloláctica del vino puede elevar considerablemente la cantidad de histamina. (19)

Cuanto más fresco sea el alimento, menor probabilidad hay de que contenga altas cantidades de BA. Se ha demostrado que la cantidad de BA es mínima en el momento de la caza, pesca o recolección del alimento. (19) (20) (21) Una vez formada, las BA son altamente termoestables. Ni la cocción ni la congelación son capaces de frenar el crecimiento de los organismos productores de histamina. Por tanto, los alimentos deben consumirse en las horas posteriores al cocinado. (19) (20)

En cuanto a los métodos de conservación que han demostrado evitar la formación de BA se encuentran: el uso de cámaras frigoríficas, el ahumado, la pasteurización, la utilización de fermentos sin capacidad descarboxilasa, el envasado en atmósfera protectora (75-100% CO₂). (19) (20)

Identificar y analizar los tratamientos farmacológicos disponibles.

Como complemento a la dieta baja en histamina, se plantearon los posibles beneficios de la suplementación oral de DAO. DAO es la principal enzima capaz de metabolizar la histamina y demás BA a nivel intestinal. (2) (10)

Actualmente se comercializan cápsulas que contienen 0.3 mg de DAO procedente de extractos de proteínas de riñón de cerdo, bajo el nombre comercial Daosin.

La administración de cápsulas de Daosin, junto con el seguimiento de una DBH demostró mayor eficacia en la disminución de la severidad y manifestación de los 22 síntomas relacionados con IH, en comparación al tratamiento basado únicamente en la DBH. (16) (22)

Además, tras la suspensión de la suplementación oral de Daosin, se realizó un nuevo seguimiento. Este concluyó con una mejora relativa de los síntomas gastrointestinales, respecto al comienzo del estudio antes iniciar la suplementación. Suponen que se debe a la creación de una cobertura rica en DAO en la mucosa intestinal, aunque no existe evidencia real sobre ello. (16)

Cabe destacar que ningún estudio referenciado anteriormente contempló el posible efecto placebo. Este efecto es de vital importancia ya que la medición

de la cantidad e intensidad de los síntomas, se llevó a cabo mediante encuestas que, aunque estén validadas, son irremediabilmente subjetivas.

(16) (22)

Solo dos estudios documentados contemplaron el efecto placebo. (23) (24)

Uno de los estudios reveló que, en todos los pacientes con IH tratados con suplementación de DAO, disminuyó notablemente la severidad y duración de las migrañas llegando a abandonar el uso de triptanes.

En el grupo tratado con placebo no se observaron variaciones significativas.

(23)

La suplementación de DAO también consiguió disminuir la severidad de los síntomas y, por tanto, la toma de antihistamínicos en pacientes con urticaria espontánea crónica y déficit de DAO. (24)

Por otra parte, el hecho de que Daosin esté compuesto puramente por extractos de cerdo puede ser un inconveniente para ciertas personas por razones culturales, religiosas o morales (ecologismo, veganismo).

Como alternativa se plantea la posible suplementación de DAO de origen vegetal, mediante la aplicación de extractos de *Lathyrus sativus*, una especie de la familia de las leguminosas. (25)

La DAO de origen vegetal goza de ciertas características beneficiosas respecto a las de origen animal de acuerdo con la evidencia disponible.

Entre ellas destacan su la alta estabilidad química que permite que los suplementos ingeridos por el paciente tengan una alta bioseguridad.

También ha sido reportada una mayor afinidad por la histamina y una duplicación del volumen catalítico respecto al DAO de origen animal, al presentar mayor especificidad de acción. (25)

La extracción de DAO de *Lathyrus sativus* es relativamente sencilla, pues solo requiere de procedimientos cromatográficos cuyo coste es asumible y sostenible. (25)

Otra opción contemplada como apoyo a las DBH es la suplementación con zinc, cobre, ácido ascórbico y piridoxona, ya que son cofactores para la formación de DAO. (2)

En 2013 se pudo demostrar que la infusión de ácido ascórbico disminuyó sensiblemente la cantidad de histamina sérica en pacientes con niveles patológicos de histamina como son los PIH. (2)

En cuanto a la recomendación de suplementar con zinc, piridoxona y magnesio no hay suficiente evidencia científica concluyente que respalde su eficacia. No se encontraron diferencias significativas en la cantidad de estos micronutrientes en distintas muestras de sangre entre el grupo de PIH y el grupo de control. Por lo tanto, no parece razonable suplementar a pacientes que no presentan déficits, ya que no existe evidencia de la relación entre la actividad de DAO y la cantidad de estos micronutrientes en sangre. (2) (17)

El uso de antihistamínicos H1 como dexclorfeniramina y los antihistamínicos H2 como ranitidina solo están indicados en casos muy severos de IH. (2) (10)

Los patrones microbianos a nivel intestinal juegan un papel fundamental en la tolerancia inmune e influyen, a través de sus metabolitos, en la salud general de los individuos. Los PIH presentan patrones microbianos con grandes diferencias en comparación a los individuos sanos. Destaca un aumento significativo de Proteobacterias y una disminución de las Bifidobacterias. Esto contribuye a una inflamación de la mucosa, que favorece la permeabilidad del intestino y la reducción de DAO a nivel intestinal. (26) (27). Por tanto, si se consiguiese un método terapéutico capaz de reconfigurar los patrones microbianos, mejorarían los síntomas de los PIH. (27)

5. Conclusiones.

La base del tratamiento de la intolerancia a la histamina es mantener una dieta baja en histamina y demás bioaminas. Esta debe ser completamente individualizada, adaptándose a la tolerancia de cada individuo para evitar malnutriciones debidas a las restricciones.

Las dietas bajas en histamina incluyen la mayoría de productos frescos. Se deben evitar los alimentos curados, fermentados, encurtidos y demás conservas.

Además, los alimentos deben ser consumidos lo más fresco posibles e inmediatamente después de ser cocinados.

La gran variabilidad de histamina y demás aminas entre los alimentos hace que sea complicado evitarlos en la dieta. Por ello, podría ser necesario que los fabricantes alerten de la cantidad de bioaminas presentes en los procesados, incluyéndolo en la tabla nutricional de los envases.

Como complemento a la dieta existen suplementos de enzima DAO de origen animal con excelentes resultados en la disminución de la cantidad y severidad de los síntomas.

Se está investigando acerca de la utilización de cápsulas de DAO de origen vegetal.

También se está investigando sobre el posible uso de otros suplementos para la reconfiguración de los patrones microbianos, que evite el deterioro del epitelio y por lo tanto que favorezca la secreción y formación de enzima DAO.

6. Bibliografía

1. Dale HH, Laidlaw PP. The Physiological Action of Beta-Iminazolethylamine. *J Physiol*. 1910;41(5):318-44.
2. Buday T, Gavliakova S, Plevkova J, Kovacova-Hanuscova E. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol*. 2015;43(5):498-506.
3. Buschauer A, Dove S, Neumann D, Scheneider EH, Seifert R, Strausser A. Molecular and cellular analysis of human histamine receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(1):35-58.
4. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1185-96.
5. Biesiekierski JR, Pohl D, Schmid-Grendelmeier P, Tuck JC. Food intolerances. *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado 20 Dic 2019]; 11(7): 1684. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/7/1684/htm>.
6. Afify SM, Pali-Schöll I. Adverse reactions to food: The female dominance. A secondary publication and update. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):43.
7. Baurecht H, Bieber T, Illig S, Maintz L, Novak N, Rodríguez E, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase

- gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy*. 2011;66(7): 893–902.
8. Missbichler A, Leitner R, Zoernpfenning E. Evaluation of the inhibitory effect of various drugs / active ingredients on the activity of human diamine oxidase in vitro. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 2014 [citado 21 dic 2019]; 4(3): 23. Disponible en: <https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-7022-4-S3-P23>.
 9. Enko D, Holasek SJ, Lackner S, Mangge H, Schenk M, Schned WJ. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res*. 2019;17(3):427-33.
 10. Ballmer-Weber B, Beyer K, Fluchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine. *Allergo J Int* [Internet]. 2017 [citado 23 Dic 2019]; 26(2):72-9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40629-017-0011-5>.
 11. Enko D, Holasek SJ, Lackner S, Mangge H, Schenk M, Schned WJ. Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten is due to histamine intolerance? *Inflamm Res*. 2018;67(4):279-84.
 12. Buczyłko K, Wagner A, Wagner W, Zielinska-Blizniewska H. Impaired resolution of wheals in the skin prick test and low diamine oxidase blood level in allergic patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(5):538-43.
 13. Brachero S, Garicano Vilar E, San Mauro Martín I. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(5): 475-83.
 14. Enko D, Holasek SJ, Lackner S, Malcher V, Mangge H, Schned WJ. Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(1):102–4.
 15. Chung BY, Park CW, Son JH, Kum HO. A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Ann Dermatol*. 2018;30(2):164-72.

16. Enko D, Forster F, Lackne S, Mangge H, Schned WJ, Schen M. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol*. 2019;28(6):1779–84.
17. Neurath MF, Pinzer TC, Schink M, Tietz E, Waldmann E, Zopf Y. Circadian profiling reveals higher histamine plasma levels and lower diamine oxidase serum activities in 24% of patients with suspected histamine intolerance compared to food allergy and controls. *Allergy*. 2018;73(4):949-57.
18. Church MK, Magerl M, Maurer M, Melde A, Siebenhaar F, T. Zuberbier. Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticarial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):1774-77.
19. Chung M, Davaatseren M, Doeun D. Biogenic amines in foods. *Food Sci biotechnol*. 2017;26(6):1463-74.
20. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Nogués MT, Sánchez-Pérez S, Rabell-González J, Veciana- Nogués, et al. Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are they Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets? *Foods*. [Internet]. 2018 [citado 4 ene 2020];7(12):205. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2304-8158/7/12/205/htm>.
21. Ciano S, Gobbi L, Rapa M, Ruggieri R. Biogenic amines determination in “plant milks”. *Beverages* [Internet]. 2019 [citado 9 ene 2020];5 (2):40. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2306-5710/5/2/40/htm#cite>.
22. Breda D, Burastero SE, Di Gioacchino M, Manzotti G. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int Jour Immupathol Pharmacol*. 2016;29(1):105-11.
23. Comas-Basté O, Duelo A, Izquierdo-Casas J, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Soler-Singla L, et al. Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: A randomized double-blind trial. *Clinic Nutr*. 2019;38(1) 152-8.
24. Berti A, Burastero S, Breda D, Colombo G, Dagna L, Mercurio G, et al. Diamine Oxidase Supplementation in Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(3-4):268-71.

25. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla M, Sánchez Pérez S, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. In vitro determination of diamine oxidase activity in food matrices by enzymatic assay coupled to UHPLC-FL. *Anal Bioanal Chem.* 2019;411(28):7595-602.
26. Fu Z, Tao R, Xiao L. Chronic food antigen-specific IgG-mediated hypersensitivity reaction as a risk factor for adolescent depressive disorder. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2019;17(2):183-9.
27. Dieterich W, Konturek PC, Neurath MF, Pinzer TC, Schink M, Tietz E, et al. Microbial Patterns in Patients With Histamine Intolerance. *J Physiol Pharmacol.* 2018;69(4) 579-93.

7. Anexos.

Anexo 1: Cantidad de histamina, tyramina, putrescina y cadaverina presente en los alimentos. (13) (19) (21) (22).

Verdura/hortaliza	Histamina	Tyramina	Putrescina	Cadaverina
Espárragos trigueros	Nd-1.42	Nd-2.1	8.58-16.27	Nd-0.43
Judías verdes	Nd	Nd-9.86	2.96-28.81	Nd
Coliflor	Nd	Nd-1.71	1.61-4.58	Nd- 0.48
Zanahoria	Nd	Nd	0.35-8.92	Nd
Acelga	Nd-1.33	0.74-3.48	2.4-11.94	Nd-0.24
Calabacín	Nd	Nd	2.74-24.81	Nd-2.07
Pepino	Nd	Nd-2.33	1.32-10.62	Nd
Berenjena	4.17- 100.6	Nd-2.27	24.10- 48.63	Nd
Lechuga	Nd	Nd	2.20-3.90	Nd
Champiñones	Nd	Nd	0.02-3.65	Nd-1.59
Cebolla	Nd	Nd	Nd	Nd
Pimiento verde	Nd	Nd	11.7-148.9	Nd-0.41
Pimiento rojo	Nd	Nd	0.59-5.35	Nd
Patata	Nd	Nd-2.20	1.05-11.68	Nd-1.65
Calabaza	Nd-1.90	Nd	2.95-24.23	Nd-2.15
Espinaca	9.46- 69.71	0.78-4.28	0.14-9.19	Nd
Tomate	Nd-17.07	Nd-6.38	6.29-35.55	Nd-2.33

Fruta	Histamina	Tyramina	Putrescina	Cadaverina
Aguacate	Nd-23	0.58-5.44	Nd	Nd
Plátano	Nd	Nd-1.85	25.50-49.49	Nd
Cerezas	Nd	Nd	2.34-3.46	Nd
Uvas	Nd	Nd	46.52-64.57	Nd
Kiwi	Nd	Nd	0.50-15.57	Nd
Limón	Nd	Nd	Nd-3.67	Nd
Naranja	Nd	Nd	11.34- 151.10	Nd
Melocotón	Nd	Nd	1.82-2.02	Nd
Piña	Nd	Nd	1.39-7.96	Nd
Ciruela	Nd	0.96-7.07	Nd	Nd
Fresas	Nd	Nd	2.04-6.42	Nd

Fruto seco	Histamina	Tyramina	Putrescina	Cadaverina
Cacahuete	Nd	Nd	Nd-2.56	Nd
Almendra	Nd	Nd	Nd-4.36	Nd
Castaña	Nd	Nd	2.21-6.93	Nd
Avellana	Nd	Nd-2.63	Nd-3.19	Nd
Nuez	Nd	Nd	2.82-13.79	Nd
Pistacho	Nd	Nd	4.31-39.51	Nd-11.58
Pipas girasol	Nd	Nd	0.36-0.63	Nd

Legumbre	Histamina	Tyramina	Putrescina	Cadaverina
Alubias blancas	Nd	Nd	0.35-1.96	Nd
Garbanzos	Nd	Nd	0.90-6.39	Nd
Lentejas	Nd	Nd	1.96-21.81	Nd
Guisantes	Nd	Nd	8.74-54.44	Nd

Producto	Histamina	Tyramina	Putrescina	Cadaverina
Copos de avena	Nd	Nd	0.44-0.89	Nd
Cereales de maíz (desayuno)	Nd	Nd	Nd-0.93	Nd
Pan blanco de trigo	Nd	Nd	Nd	Nd
Pan integral de trigo	Nd	Nd	Nd-4.32	Nd
Pasta de trigo duro	Nd	Nd	0.81-4.52	Nd
Arroz	Nd	Nd	2.38-2.42	Nd

Lácteo	Histamina	Tyramina	Putrescina	Cadaverina
Yogurt	Nd-13	Nd	0.03	0.38
Queso Parmesano	40.64	3.75	0.83	1.98
Queso azul	376.6	1585.4	257.2	2101.4
Roquefort	Nd-2000	Nd	18.3	8.9
Queso de cabra	Nd-87.1	-	-	-
Leche de vaca cruda	Nd-389.9	-	-	-
Leche vaca pasteurizada	Nd-162	-	-	-

Carne/pescado	Histamina	Tyramina	Putrescina	Cadaverina
Chorizo, salchichón, fuet. (crudo)	Nd-350	-	-	-
Jamón cocido	Nd-5	-	-	-
Jamón serrano	Nd-10	-	-	-
Carne fresca de ternera y cerdo	Nd-4	-	-	-
Pescado blanco fresco	Nd-19.75	-	-	-
Pescado azul fresco	Nd-10	-	-	-
Pescado congelado	Nd-894	-	-	-

Bebida/ condimento	Histamina	Tyramina	Putrescina	Cadaverina
Vinagre balsámico	Nd-4000	-	-	-
Vinagre de sidra	20	-	-	-
Vino tinto	2.91-21	5.22	7.88	0.11
Vino blanco	Nd-13	0.41	2.24	0.79
Salsa de pescado	394	9.4	24	685.5
Kétchup	Nd-22	Nd	1-1.15	Nd
Salsa de soja	307	402	14.4	Nd

Todos los valores tienen como unidades mg/kg. ND = no detectado. -= dato no contemplado.