



UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Avances en el tratamiento nutricional ante el déficit de Diamino Oxidasa en adultos.

Trabajo final de grado para Licenciatura en Nutrición.

AUTORA: Da Costa Martina.

COAUTOR Y TUTOR: Licenciada González Rocío Lourdes.

FECHA: Diciembre 2023.

DATOS DE CONTACTO: martina.dacosta@alumnos.uai.edu.ar
rociolourdes.gonzalez@uai.edu.ar

Índice

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	4
Objetivo general.....	4
Objetivos específicos	4
MATERIALES Y MÉTODOS	4
Criterios de elegibilidad	4
Estrategias de búsqueda	4
Instrumentos de recolección de datos y procedimientos para la extracción y análisis de la información.	5
RESULTADOS	5
Mecanismos de acción de las intervenciones nutricionales.....	9
Eficacia de la dieta baja en histamina.....	13
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIÓN	18
DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS	19
BIBLIOGRAFÍA	20
ANEXOS	23

RESUMEN

Introducción: Personas con baja actividad de Diamino Oxidasa (DAO) tienen riesgo de sufrir intolerancia a la histamina (HIT). La misma presenta una gran cantidad de síntomas dada la amplia distribución de los receptores de histamina en el organismo.

Objetivo: Revisar la eficacia de las intervenciones nutricionales actuales para el manejo del déficit de DAO en adultos, describiendo los mecanismos de acción de las intervenciones nutricionales y analizando la eficacia de la dieta baja en histamina.

Metodología: se incluyeron estudios observacionales, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, revisiones narrativas y guías de práctica clínica, que no excedan los 5 años de publicación; que hayan investigado las intervenciones nutricionales ante el déficit de DAO en pacientes mayores a 18 años, en el ámbito hospitalario.

Resultados: El diagnóstico se establecería con 2 o más síntomas característicos de HIT, habiendo excluido otras causas relacionadas; con la consecuente mejora sintomática luego de una dieta baja en histamina durante 4 a 8 semanas. El tratamiento mediante una dieta baja en histamina diseñado por un licenciado en nutrición provocó aumento en los valores séricos de DAO, sobre todo en pacientes con seguimiento estricto de la misma. Además, el tratamiento con suplementación oral de DAO podría contribuir con el aumento sérico de la enzima y con la disminución de los síntomas, aunque la evidencia es controversial.

Conclusión: Es importante considerar la intervención nutricional ante la intolerancia a la histamina dada la reducción o reversión de la sintomatología. Aún no existen herramientas de diagnóstico confiables disponibles aparte de la anamnesis relacionada con los alimentos ricos en histamina, en combinación con la exclusión del mecanismo de alergia alimentaria mediado por IgE. Hasta el momento la intervención óptima para HIT es una dieta baja en histamina.

Palabras claves: histamina, diamino oxidasa, intolerancia alimentaria, dietoterapia.

INTRODUCCIÓN

El déficit de Diamino Oxidasa (DAO) se presenta como una alteración en el metabolismo de la histamina alimentaria cuando hay una carencia funcional de la principal enzima encargada de eliminarla (enzima DAO). Personas con baja actividad de DAO tienen riesgo de sufrir histaminosis alimentaria no alérgica (HANA) o intolerancia a la histamina (HIT) (1).

Esta situación se produce cuando por diferentes factores genéticos, farmacológicos o patológicos se crea una deficiencia considerable en la enzima DAO. La afección genética se ha asociado con polimorfismos de un solo nucleótido que codifican una proteína con capacidad reducida de la degradación de histamina. Por otro lado, la alteración puede ser temporal y reversible, surgiendo como un efecto secundario de fármacos ampliamente utilizados (como el ácido clavulánico o la acetilcisteína); o como un síntoma secundario de trastornos gastrointestinales (daño funcional en la mucosa intestinal). Otra causa, recientemente estudiada, es la deficiencia de DAO dada por una alteración en la composición de la microbiota intestinal. La disbiosis podría contribuir a la inflamación de la mucosa cuya condición altera la actividad de la enzima (1–4)

En Argentina aún no existen cifras sobre la prevalencia del déficit de DAO en personas adultas. Sin embargo, se estima que la intolerancia alimentaria afecta hasta el 20% de la población occidental (5–7)

La histamina es una amina biógena procedente del aminoácido histidina. Dicha amina se encuentra en altas concentraciones en alimentos como quesos curados, carnes procesadas, pescado y bebidas fermentadas, como la cerveza y el vino. El contenido varía según la madurez, el tiempo de almacenamiento y el procesamiento; por lo que los niveles de histamina pueden diferir considerablemente dentro de un mismo producto alimenticio. La intoxicación puede ocurrir después del consumo de alimentos con un contenido inusualmente alto que supera los mecanismos de degradación, generalmente superior a 500 mg/kg. La Unión Europea permite un contenido de histamina en los alimentos hasta un máximo de 200 mg/kg en pescado fresco y 200 mg/kg en productos del mar. Un contenido de histamina superior a 40 mg por comida (0,75 mg/kg de peso corporal) aumenta considerablemente el riesgo de intoxicación por escombroides (intoxicación por pescado producida durante fenómenos de descomposición y/o conservación y transporte sin controles adecuados) (2,8,9).

La histamina endógena es sintetizada por el organismo como mecanismo de defensa en reacciones alérgicas y una vez superada, los niveles de esta molécula se restablecen. Por otro

lado, la histamina exógena procedente de los alimentos ingeridos, es metabolizada por la enzima DAO a nivel intestinal para evitar que pase a través del epitelio intestinal al torrente sanguíneo y se acumule. La histamina alimentaria carece de funciones fisiológicas, por lo que su acumulación plasmática provoca una desproporción respecto a la histamina endógena por lo que conlleva a la aparición de los efectos adversos (2,10)

El déficit de DAO presenta una gran variedad de síntomas dada la amplia distribución de los receptores de histamina en el organismo (H1, H2 H3 y H4) (8,11,12). Un 20% de los pacientes presentan 1 o 2 síntomas, un 41,3% de los pacientes presentan 3 ó 4 síntomas, y un 33,8% presentan más de cinco (7). Entre los más frecuentes se encuentran; migrañas y cefaleas vasculares (13), trastornos gastrointestinales (especialmente aquellos asociados al Síndrome del Intestino Irritable, como estreñimiento, diarrea, saciedad, flatulencia o sensación de hinchazón) (14), trastornos dermatológicos como la piel seca, la atopia o la psoriasis (15), dolores en tejidos blandos con frecuencia diagnosticados como fibromialgia (16), fatiga crónica (7), trastorno de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes (7), y trastornos de ansiedad (17).

El valor normal considerado para DAO sérica es >10 U/mL, y cualquier valor por debajo del mismo es considerado como una deficiencia. Si bien los diferentes estudios utilizan distintos puntos de cortes, el más utilizado es para valores bajos <3 U/mL, valores normales >10 U/mL y niveles medianos de DAO valores entre los mismos (2,6).

Actualmente, la principal estrategia para evitar los síntomas es seguir una dieta baja en histamina o libre de histamina como tratamiento preventivo. Conceptualmente, estas dietas excluyen una serie de alimentos que los pacientes asocian con la aparición de síntomas, principalmente aquellos que pueden contener altos niveles de histamina. Sin embargo, no existe una única recomendación dietética, de hecho no hay coincidencia en todos los alimentos excluidos en las diferentes dietas bajas en histamina encontradas en la literatura, ni en su reintroducción (6,18,19). Recientemente se ha postulado la suplementación con DAO exógena como un tratamiento complementario para mejorar la degradación de la histamina en la dieta en personas intolerantes que tienen deficiencia de la enzima, lo que podría impactar positivamente en el tratamiento (20,21). La eficacia de la dieta baja en histamina se correlaciona con la disminución de la gravedad de los síntomas y el aumento de la DAO sérico, aunque existe diversidad entre distintos estudios (5,7,22–25).

La presente revisión bibliográfica pretende revisar los efectos de las intervenciones nutricionales ante el déficit de DAO, mediante la recopilación de información actual y relevante sobre el tema para obtener una mejor comprensión de la problemática. Esto se considera esencial dado el aumento de la prevalencia a nivel mundial. Además, la cantidad de información

disponible en Argentina es escasa. La finalidad de los resultados podría aportar a la optimización del tratamiento de las personas con déficit de DAO a través de la implementación de intervenciones nutricionales adecuadas y oportunas, basadas en la evidencia científica.

OBJETIVOS

Objetivo general

Revisar la eficacia de las intervenciones nutricionales actuales para el manejo del déficit de DAO en adultos.

Objetivos específicos

- Describir los mecanismos de acción de las intervenciones nutricionales.
- Analizar la eficacia de la dieta baja en histamina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios de elegibilidad

- Criterios de inclusión: Estudios observacionales, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, revisiones narrativas y guías de práctica clínica en idioma inglés o español, y que no excedan los 5 años de publicación.

Estudios que hayan investigado el déficit de DAO junto a posibles intervenciones nutricionales y la eficacia de la dieta baja en histamina en pacientes mayores a 18 años de ambos sexos biológicos, en el ámbito hospitalario.

- Criterios de exclusión: Estudios realizados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y niños menores de edad (18 años).

Estrategias de búsqueda

Para la búsqueda bibliográfica de esta revisión se utilizaron buscadores como PUBMED (National Library of Medicine, Estados Unidos), MEDLINE (National Library of Medicine's). Las palabras utilizadas fueron: “Histamine intolerance”, “Histamine metabolism”, “Low histamine diet”, “DAO deficiency”, “Diamino Oxidas deficiency”, “Nutritional interventions”. Se utilizaron filtros para delimitar la búsqueda de documentos publicados desde 2018 al 2023 y operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”. Idioma de búsqueda: inglés y español.

Instrumentos de recolección de datos y procedimientos para la extracción y análisis de la información.

Se utilizaron dos tablas, una para revisiones sistemáticas, ensayos, estudios observacionales y otra para revisiones narrativas, para extraer los datos de manera estandarizada. Primero se llevó a cabo una lectura de los títulos y resúmenes de los estudios encontrados. Luego, se descartaron aquellos estudios que no aportan datos relevantes, que estaban repetidos o que no cumplieron con los criterios de inclusión para la revisión bibliográfica. Posteriormente, se realizó la lectura del texto completo de los estudios que atiendan a los criterios anteriormente mencionados. Finalmente, se descartaron estudios según la totalidad del texto expuesto.

Se recolectaron un total de 27 estudios y, luego de un proceso de clasificación y descarte, finalmente quedaron seleccionados 15 de ellos que serán utilizados para el desarrollo del presente trabajo.

RESULTADOS

Se incluyeron quince estudios, de los cuales 3 fueron estudios observacionales, 1 ensayo clínico, 2 estudios de cohorte, 2 estudios experimentales, 1 estudio de caso y 6 revisiones narrativas. En todos los casos la población de estudio fueron personas mayores de 18 años, con un mínimo de 2 participantes y un máximo de 1.172 participantes. En los diferentes estudios se hicieron intervenciones como; exposición a una dieta baja en histamina, exposición a una dieta rica en histamina, suplementación con DAO exógena, restricciones alimentarias, se brindó información sobre intolerancia a la histamina, desarrollo de dietas individuales y educación nutricional. (Tablas 1 y 2).

Tabla N°1: Ensayos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas.					
Autor y año	Tipo de documento	Tipo de participantes	Cantidad de participantes	Variable resultado	Resultados relevantes
Van Odijk, 2023.	Estudio de cohorte.	Población del oeste de Suecia, seleccionados al azar con edades entre 16 y 75 años.	1.172 sujetos, de los cuales se obtuvieron mediciones de DAO de 1051 sujetos. La relación entre los niveles de DAO y la hipersensibilidad alimentaria fue	Alimentos que provocaban hipersensibilidad (síntomas auto informados). Medición de DAO.	Sintomatología ante alimentos ricos en histamina y su relación con DAO sérica.

			analizada en 936 sujetos.		
Arih, 2023.	Estudio retrospectivo.	249 personas con sospecha de HIT (41 con alta probabilidad por cumplir los 5 criterios de inclusión del estudio y 208 con baja probabilidad por cumplir con menos de 4 criterios de inclusión) y 50 personas sin problemas relacionados con HIT.	299 pacientes.	Valor de DAO en suero.	Validez de la determinación de DAO sérica en pacientes con sospecha de HIT.
Van Odijk, 2023.	Ensayo clínico.	7 pacientes con diagnóstico de intolerancia a la histamina y 10 individuos sanos como grupo control; mayores de 18 años.	17 personas.	Valor de DAO en suero previo a la ingestión de alimentos. Valor de DAO en suero luego de una administración de alimentos con alto contenido de histamina. Síntomas 1, 2 y 3 horas inmediatamente después de la comida, y la mañana del día siguiente; puntuados de 0 a 3 según gravedad.	Variación de DAO medidos en suero y hasta 4hs después de una comida rica en histamina; y su relación con la sintomatología.
Cucca, 2022.	Estudio de cohorte, retrospectivo.	Pacientes mayores de 18 años sintomáticos de intolerancia a la histamina.	146 pacientes ambulatorios; 118 mujeres (80,8%) y 28 hombres (19,1%).	Valor de DAO en suero. Alimentación libre de histamina. Suplementación. Síntomas y su frecuencia.	Variación de DAO, sintomatología y gravedad de los mismos ante la prescripción de una dieta baja en histamina y/o suplementos enzimáticos.
Schnedl, 2019.	Estudio retrospectivo.	Pacientes ambulatorios que presentaron síntomas gastrointestinales y extraintestinales funcionales inespecíficos	62 pacientes.	Valor de DAO en suero. Síntomas que experimentaban los pacientes antes del diagnóstico y/o las quejas que tuvieron debido a	Sintomatología y su gravedad ante la ingestión de alimentos con alto contenido de histamina.

		recurrentes y un valor de DAO <10 U/mL.		la ingesta de alimentos con alto contenido de histamina. Gravedad de los síntomas 0 (sin síntomas) a 5 (muy intenso).	
Schnedl, 2019.	Estudio experimental, sin grupo control.	Pacientes ambulatorios con edades entre 19 y 72 años, con valores de DAO sérica <10 U/mL, con dos o más síntomas gastrointestinales descritos para HIT.	28 pacientes, 7 hombres y 21 mujeres.	Respuesta clínica ante la suplementación con DAO. Sintomatología previa y luego de una dieta baja en histamina (síntomas gastrointestinales, cardiovasculares, respiratorios y cutáneos). Gravedad de los síntomas 0 (sin síntomas) a 5 (muy intenso).	Variación de DAO sérica, sintomatología y su gravedad ante la suplementación con DAO oral.
Duelo, 2019.	Estudio de serie de casos.	Pacientes diagnosticadas con migraña que no mejoraban siguiendo el tratamiento farmacológico habitual prescrito por el médico, una de 39 y otra de 49 años de edad.	2 mujeres.	Valor de DAO sérica. Progresión de síntomas con una escala para la intensidad del 1 al 10.	Eficacia de una dieta baja en histamina.
Lackner, 2019.	Estudio retrospectivo.	Pacientes con edades entre 20 y 81 años con síntomas gastrointestinales y un valor sérico de DAO < 10 U/mL en la primera visita.	101 pacientes.	Valor de DAO sérica y su evolución (<7, 8-12, 13-18, y >18 meses). Clasificación de los pacientes según cumplimiento de la dieta. Sintomatología previa y luego de una dieta baja en histamina.	Variación de DAO sérica, sintomatología y su gravedad según el grado de cumplimiento de una dieta baja en histamina.
Jee Hee Hijo, 2018.	Estudio experimental.	Pacientes con edades entre 18 y 70 años con urticaria crónica (CU) idiopática.	22 pacientes adultos, 11 mujeres y 11 hombres.	Valor de histamina sérica. Valor de DAO en sérica. Evaluación de la gravedad de la urticaria	Relación entre la restricción de alimentos con histamina y la variabilidad del puntaje de

				crónica. Evaluación de la actividad de la urticaria crónica.	gravedad y actividad de la urticaria.
--	--	--	--	---	---------------------------------------

DAO: Diamino Oxidasa.

HIT: Intolerancia a la histamina.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla N°2: Revisiones narrativas.			
Autor y año	Objetivo	Población	Tipo de resultado
Zhao, 2022.	Profundizar en las manifestaciones clínicas de la HIT, su etiología y patogénesis. Explorar las estrategias de tratamiento para la HIT.	Pacientes adultos.	Abordaje del tratamiento diagnóstico de HIT, dieta baja en histamina y suplementación con DAO.
Smolinska, 2022.	Analizar los efectos protectores o patógenos de la histamina en diversos trastornos intestinales.	Pacientes adultos.	Abordaje del tratamiento diagnóstico de HIT y suplementación con DAO.
Shulpekova, 2021.	Evaluar la degradación y absorción de la histamina, las interacciones con los receptores y sus impactos en el sistema inmunológico, nervioso y gastrointestinal.	Pacientes adultos.	Abordaje del tratamiento diagnóstico de HIT y dieta baja en histamina.
Reese, 2021.	Discutir los mecanismos presuntos, los parámetros de diagnóstico postulados y la existencia de reacciones adversas a la histamina ingerida y proponer un enfoque diagnóstico y terapéutico viable.	Pacientes adultos.	Abordaje del tratamiento diagnóstico de HIT, dieta baja en histamina y suplementación con DAO.
Schnedl, 2021.	Analizar la evidencia de la intolerancia a la histamina como diagnóstico diferencial de pacientes con diversas enfermedades con asociación a molestias gastrointestinales funcionales.	Pacientes adultos.	Abordaje del tratamiento diagnóstico de HIT, dieta baja en histamina y suplementación con DAO.

Comas-Basté, 2020.	Analizar la relevancia fisiopatológica de la histamina dietética, los efectos adversos derivados de la ingesta de histamina y, la etiología, diagnóstico y tratamiento de la intolerancia a la histamina.	Pacientes adultos.	Abordaje del tratamiento diagnóstico de HIT, dieta baja en histamina y suplementación con DAO.
---------------------------	---	--------------------	--

DAO: Diamino Oxidasa.

HIT: Intolerancia a la histamina.

Fuente: Elaboración propia.

Mecanismos de acción de las intervenciones nutricionales.

Los estudios y revisiones incluidos en el presente trabajo establecen distintos posibles abordajes de diagnóstico con consecuente tratamiento del paciente que sufre sintomatología vinculada a la intolerancia a la histamina. El tratamiento nutricional intenta ayudar a diagnosticar la intolerancia a la histamina, pero aún se encuentran controversias. También el diagnóstico puede llevarse a cabo mediante distintos métodos como, la determinación de la concentración y actividad de DAO sérica, prueba de histamina de 50 punciones cutáneas, biopsia intestinal, determinación de histamina y sus metabolitos en orina, determinación de histamina en sangre, identificación de marcadores genéticos, entre otras. Independientemente del método diagnóstico utilizado el tratamiento será el mismo, dado que es la histamina exógena proveniente de los alimentos la que desarrolla la sintomatología.

La revisión narrativa de Shulpekova, et al., establece que dada la especificidad y variabilidad insuficiente en la respuesta de la histamina hace que se dificulte el desarrollo de criterios diagnósticos claros, sin embargo, se sugiere seguir el siguiente algoritmo; en primer lugar, ante la presencia de ≥ 2 síntomas clínicos característicos de la intolerancia a la histamina se deben evaluar las reacciones alérgicas mediadas por IgE, mientras que se evalúa el historial clínico. Luego durante 4 a 8 semanas, los pacientes deben seguir una dieta baja en histamina, registrando los síntomas existentes (los cuales deberían disminuir en caso de HIT). Por último, se deben realizar determinación de DAO sérica, junto con otros estudios diagnósticos nombrados anteriormente. La provocación con histamina oral conlleva el riesgo de efectos secundarios graves y sólo debe realizarse en un entorno hospitalario. Además, no se ha desarrollado un protocolo universal para esta prueba. Luego de 4 semanas de la dieta de eliminación, si se observa una disminución de la gravedad de los síntomas se diagnostica como HIT. Es así como, el tratamiento para HIT incluye una dieta de eliminación, medicamentos que modifican los niveles de histamina (bloqueadores H1R, estabilizadores de la membrana de los mastocitos y mirtazapina) e ingredientes naturales (vitamina C, flavonoides, suplementos fortificados con DAO y probióticos a base de *L. faecalis*) (10).

Zhao, et al., en una revisión narrativa mencionaron que dada la baja especificidad y complejidad de las manifestaciones clínicas de HIT es necesario considerar la historia clínica del paciente; así como también relacionarlas con el consumo de alimentos ricos en histamina para diagnosticarlo. Los pacientes sintomáticos de HIT están acompañados de DAO insuficiente. Se demostró que una dieta baja en histamina y un suplemento de DAO podrían ser el tratamiento principal ya que podría aliviar eficazmente los síntomas. La dieta baja en histamina es un tratamiento que modifica el estilo de vida sin necesidad de medicación, mientras que el suplemento DAO también es conveniente para los pacientes que lo requieran. Si los síntomas mejoran significativamente después de 4 a 8 semanas de tratamiento diagnóstico, se sospecharía altamente que se trata de HIT. Los alimentos fermentados siempre quedan excluidos. La presencia de putrescina puede evitar que la DAO degrade la histamina a nivel intestinal, lo que puede explicar en parte por qué ciertos alimentos, como frutas cítricas y banana, no están presentes con frecuencia en dietas bajas en histamina. Los antagonistas de los receptores H1 y H2 no se pueden utilizar para el tratamiento a largo plazo. Como tratamiento adyuvante la vitamina C y la vitamina B6 puede aumentar la actividad de DAO. También, de acuerdo con los trastornos de la flora, la adición con probióticos puede conducir a la regulación de la actividad microbiana. Es de considerar que, la prueba de provocación con histamina oral provoca un conjunto aleatorio de síntomas clínicos en los que el mismo paciente puede presentar reacciones diferentes o no. A veces, las personas sanas desarrollarán síntomas de HIT, por lo que la prueba de provocación con histamina oral no se recomienda debido a su alto riesgo y bajo valor diagnóstico (26).

La revisión narrativa de Smolinska, et al., estos mencionaron que para llegar a un diagnóstico de intolerancia a la histamina sólo se deben excluir otras causas que puedan producir síntomas similares. Debe descartarse alergia alimentaria mediada por IgE, mastocitosis y acción de fármacos que puedan interferir con el metabolismo y la distribución de la histamina. El diagnóstico suele requerir la presencia de al menos dos síntomas clínicos en menos de cuatro horas tras la ingesta de alimentos y su mejoría o remisión tras una dieta baja en histamina; aunque también se encuentran disponibles pruebas complementarias como fue mencionado al comienzo. Se considera que una buena respuesta en 4 a 8 semanas de una dieta baja en histamina confirma el diagnóstico. La suplementación con DAO también se recomienda como tratamiento complementario en personas con deficiencia de la enzima. En condiciones graves en las que una dieta baja en histamina es insuficiente, se pueden utilizar antihistamínicos H1R durante un período breve. Por otro lado, la suplementación con cofactores de la enzima DAO, como la vitamina C, el cobre y la vitamina B6, puede ser una terapia complementaria.

Además, el microbioma también influye en el desarrollo de la intolerancia a la histamina, ya que se observó un mayor número del género *Proteobacteria* en personas con actividad sérica de DAO disminuida por lo que se analiza la suplementación con microorganismos probióticos (4).

Las Guías Alemanas de Práctica Clínica sobre el tratamiento de sospechas de reacciones adversas a la histamina ingerida sugieren que el diagnóstico debe basarse principalmente en el historial clínico del paciente tras excluir otras causas. Se discute sobre la confirmación de un diagnóstico de sospecha mediante provocaciones alimentarias orales y las dificultades que surgen debido a los contenidos variables en los alimentos. Si se observa una respuesta clínica a la histamina durante la provocación titulada pero no al placebo, la dosis desencadenante de histamina se puede administrar nuevamente de manera controlada con placebo para excluir un evento casual. Según estos autores la eficacia de la suplementación con DAO no ha sido científicamente probada y no se recomienda dado que los estudios fueron avalados por los fabricantes de las cápsulas por lo cual hay que tener en cuenta que sus resultados no son libres de conflicto de interés. La actividad de DAO en suero no tiene valor diagnóstico, sin embargo, es controversial la importancia de su medición. En el tratamiento, primero se debe hacer un diagnóstico diferencial; si persiste la sospecha se puede utilizar un diario de síntomas y alimentos para reducir individualmente las cantidades sospechosas de aminas biógenas e identificar las circunstancias acompañantes que inducen o promueven reacciones de hipersensibilidad. El enfoque propuesto es un ajuste dietético en tres pasos, el cual no sólo debe utilizarse para confirmar o rechazar el diagnóstico sospechado, sino que también ofrece un retorno a una dieta sin restricciones o una eliminación personalizada. Se recomienda y se prefiere a las dietas generalizadas y restrictivas en enfoque de un estudio de diagnóstico, combinado con una terapia nutricional personalizada orientada a los síntomas, que se centra principalmente en la optimización de los nutrientes (8).

Por otro lado, Schnedl, et al., establecieron que el diagnóstico clínico de HIT sigue siendo un desafío, ya que faltan pruebas de diagnóstico estandarizadas. La anamnesis exhaustiva de todas las quejas relacionadas con el HIT es la base del diagnóstico junto a un cuestionario sobre los síntomas y su gravedad. Además, el diagnóstico se puede respaldar con un valor bajo de DAO sérica <10 U/ml. El personal médico debe ser consciente de que un gran número de pacientes presenta síntomas gastrointestinales y/o extraintestinales. Después de un diagnóstico los síntomas pueden disminuir reduciendo el consumo de histamina y/o suplementos orales de DAO. Se debe considerar el nivel de tolerancia de cada paciente al recomendar restricciones dietéticas a largo plazo; el cumplimiento permanente es un desafío. Terapéuticamente es útil la reducción de la histamina en la dieta para disminuir los síntomas

relacionados con HIT; un licenciado en nutrición puede ayudar a diseñar una dieta personalizada baja en histamina. La suplementación oral con cápsulas de DAO representa una opción adicional, se sugieren hasta tres veces al día antes de las comidas (2).

Comas-Basté, et al., mencionaron que la combinación de criterios de diagnóstico actualmente en uso incluye la aparición de manifestaciones clínicas típicas y la exclusión de otros trastornos relacionados. Además, es importante saber si el paciente está tomando algún medicamento con un posible efecto inhibitor sobre la actividad de la DAO. Si estas condiciones son negativas, la aparición de dos o más síntomas típicos de la intolerancia a la histamina y su mejoría o remisión tras el seguimiento de una dieta baja en histamina lo confirmarán. En el seguimiento de la dieta, se recomienda un registro exhaustivo de 24 h de todos los alimentos consumidos y los síntomas experimentados para establecer una relación, si la hubiera. La duración de la dieta baja en histamina para confirmar el diagnóstico no está claramente estipulada, aunque se sugiere un período de 4 a 8 semanas. Además de la dieta, también se ha propuesto probar el efecto del tratamiento con antihistamínicos sobre los síntomas, aunque no está clara su utilidad una vez que se elimina la histamina de la dieta. También se sugiere la medición de DAO sérica para ver su variación previa y luego de una ingesta de alimentos fuente de histamina. Se ha propuesto la prueba de provocación con histamina como herramienta de diagnóstico de la intolerancia, que permitiría establecer el umbral de tolerancia individual. Esta prueba doble ciego controlada con placebo implica la administración oral de histamina y requiere supervisión médica y hospitalización del paciente. Recientemente se ha postulado la suplementación con DAO exógena como un tratamiento complementario (27).

Arih, et al., evaluaron la validez de la determinación de DAO en 249 pacientes con sospecha clínica de HIT y 50 pacientes sin problemas relacionados con HIT. Clasificó a los pacientes según 5 criterios de inclusión: manifestaciones clínicas típicas, aparición de síntomas tras el consumo de alimentos ricos en aminas biogénicas, aparición de síntomas entre 2 horas y 1 día, mejora de los síntomas siguiendo una dieta baja en aminas biogénicas y mejora de los síntomas mediante tratamiento. Los pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión se clasificaron en el grupo de "alta probabilidad de HIT", y los que cumplieron 4 o menos se clasificaron en el grupo de "baja probabilidad de HIT". Los pacientes con "alta probabilidad de HIT" tienen la DAO más baja (mediana: 8 U/mL, IQR: 6-10) en comparación con los pacientes con "baja probabilidad de HIT" (mediana: 10 U/mL, IQR: 7 –16, $p = 0,0006$) y personas sanas (mediana: 18 U/mL, RIC: 14-22, $p < 0,0001$). Según este trabajo, medir los niveles séricos de DAO diferencia eficazmente a los pacientes con una alta probabilidad de HIT de las personas sanas (especificidad y sensibilidad 100 %/92 % y del 2 %/71 %). Sin embargo, tiene una

capacidad limitada para distinguir entre pacientes con alta probabilidad y aquellos con baja probabilidad de HIT (especificidad y sensibilidad 97%/61% y del 2%/71%). Por lo tanto, el uso de la determinación de DAO sola sin una evaluación clínica adecuada no es adecuado para el diagnóstico de HIT, sino como recurso útil adicional (28).

Eficacia de la dieta baja en histamina

En el estudio de cohorte de Van Odijk, et al., realizado con 1.172 participantes, se obtuvieron mediciones de DAO de 1051 sujetos y se relacionó con la hipersensibilidad alimentaria en 936 sujetos. El valor mediano del nivel de DAO fue de 11,1 U/mL; se encontró un nivel de actividad menor a 10 U/mL en el 44%, y menor a 3 U/mL en menos del 5% de la cohorte. El 56% de la población se encontraba dentro de lo que se considera el rango normal de DAO para personas sin intolerancia a la histamina. Entre los sujetos que informaron síntomas ante alimentos con contenido de histamina, los más comunes fueron los síntomas gastrointestinales (5,9%) y de las vías respiratorias (2,1%). Los síntomas de las vías respiratorias fueron significativamente más comunes entre los sujetos con DAO < 3 U/mL (8,3%) (22).

En otro estudio de cohorte, Cucca, et al., evaluaron 146 pacientes ambulatorios sintomáticos de intolerancia a la histamina. A los mismos se les prescribió dieta baja en histamina y/o suplementos enzimáticos según la gravedad de los síntomas y se revaluó a los pacientes 6 a 8 meses después. Los pacientes fueron estratificados en tres grupos según los niveles de DAO: 31 pacientes con niveles séricos basales de DAO bajos (<3 U/mL, grupo 1), 60 con niveles intermedios (3-10 U/mL, grupo 2) y 55 con niveles séricos de DAO altos (>10U/mL, grupo 3). La mediana de los niveles basales de DAO fue de 8,17 U/ml. Los pacientes que presentaron una combinación de síntomas gastrointestinales, manifestaciones mucocutáneas y cefalea fueron más prevalentes en el grupo 2 (20%) que en el grupo 3 (5%, $p=0,038$); esto indica que los niveles intermedios de DAO identificaron un subgrupo de pacientes con síntomas más complejos, menos constantes y más susceptibles al tratamiento en comparación con los pacientes con niveles bajos de DAO. La frecuencia de los síntomas fue significativamente mayor en el grupo 1 en comparación con el grupo 2 y el grupo 3. La gravedad de los síntomas se correlacionó inversamente con los niveles iniciales de DAO ($p < 0,001$), es decir, fue menor en pacientes con DAO > 10 U/mL en comparación con pacientes con niveles intermedios o bajos de DAO. Después del tratamiento con una dieta baja en histamina y/o suplementación con DAO, se observó una reducción media del 40% en la gravedad de los síntomas en comparación con el valor inicial ($p < 0,001$). Los pacientes con valores de DAO

entre 3 y 10 U/mL mostraron mejor respuesta al tratamiento (dieta baja en histamina y/o suplementación con DAO) (5).

Van Odijk, et al., en un ensayo clínico expusieron a 17 sujetos a una ingesta alta en histamina. A 7 personas se les diagnosticó intolerancia a la histamina debido a al menos 2 síntomas típicos que ellos mismos informaron después de una ingesta de alimentos ricos en aminas biogénicas y 10 individuos sanos como sujetos control a los cuales se les realizó el mismo análisis y provocación. La mediana de los niveles basales de DAO de los pacientes antes de la comida rica en histamina fue de 4,1 U/L y luego fue de 4,4 U/L; en cambio en los sujetos control antes de la comida rica en histamina fue de 14,0 U/L y luego fue de 14,2 U/L. De los 7 sujetos 4 tenían niveles elevados de DAO después de la comida rica en histamina lo cual no difería de los sujetos control, ya que 6 de los 10 controles tenían niveles elevados de DAO ($p > 0,05$). De los 7 pacientes, 6 informaron síntomas típicos después de las comidas comparados con 1 de los 10 controles ($p = 0,04$); entre ellos síntomas gastrointestinales, dolor de cabeza y cutáneos. No se pudieron hallar diferencias significativas en los cambios en los niveles séricos de DAO con los síntomas informados, por lo que no existen herramientas de diagnóstico confiables disponibles aparte de la anamnesis en combinación con la exclusión del mecanismo de alergia alimentaria mediado por IgE (23).

Jee Hee hijo, et al., realizaron un estudio experimental donde se realizó una restricción de los alimentos con altos niveles de histamina durante cuatro semanas en 22 pacientes adultos con urticaria crónica. Se tomó una muestra de sangre después del consentimiento solo en 19 de los 22 pacientes. Las puntuaciones USS (puntaje de la gravedad de la urticaria) y UAS (puntaje de la actividad de la urticaria) mostraron diferencias significativas antes y después de la dieta libre de histamina ($p = 0,010$, $p = 0,006$). Hubo una reducción significativa en el nivel de histamina en plasma después de la dieta libre de histamina, en comparación con el valor inicial $p = 0,010$). La actividad de la DAO no cambió después de la dieta libre de histamina ($p = 0,165$); la DAO basal fue de $110,888 \pm 53,910$ (mUI/ml), y después de cuatro semanas de dieta libre de histamina, fue de $133,967 \pm 51,724$ (mUI/ml) (29).

Schnedl, et al., en un estudio retrospectivo evaluaron 62 pacientes que presentaron síntomas gastrointestinales y extraintestinales inespecíficos recurrentes y un valor de DAO < 10 U/mL. Un licenciado en nutrición introdujo y observó, mediante un registro alimentario, una dieta de eliminación de histamina durante dos semanas, la cual fue prescrita de manera individualizada. Los síntomas y la gravedad de los mismos se recolectaron mediante un cuestionario anónimo estandarizado. Para cada síntoma se incluyó una puntuación de gravedad de 0 (sin síntomas) a 5 (muy intenso). La hinchazón fue el síntoma más común entre estos

pacientes (92%) y se observó como el síntoma más grave con una puntuación de 4; entre los síntomas gastrointestinales se incluyen: plenitud posprandial (73%), diarrea (71%), dolor abdominal (68%) y estreñimiento (55%). Los síntomas gastrointestinales fueron los más frecuentes, seguidos por síntomas cardiovasculares. Dos pacientes mostraron sólo 3 o menos síntomas, pero el 96,8% presentaron más de 3 síntomas. La mediana del número de síntomas fue 10 y el valor medio fue 11,1 síntomas (DE, $\pm$ 4,8). El conocimiento de esta amplia y compleja variabilidad de síntomas puede ayudar a reconocer y diagnosticar clínicamente la intolerancia a la histamina (7).

Lackner, et al., en un estudio retrospectivo incluyeron 101 pacientes con síntomas gastrointestinales y un valor sérico de DAO < 10 U/mL en la primera visita. Los pacientes recibieron información de HIT y el asesoramiento de un licenciado en nutrición para realizar una dieta individualizada. La mediana de valor sérico de DAO fue de 5,8 U/ml (rango: 1,5 a 9,9) a 7,5 U/ml (rango: 1,5 a 25,3), es decir, hubo un aumento significativo luego de iniciar la dieta baja en histamina ($p < 0,001$). 66 participantes presentaron un aumento en los valores de DAO (65%), en 8 no se modificaron los valores de DAO (8%) y 27 presentaron una disminución de esta (27%). Se encontró un aumento significativo de la DAO en 27 pacientes con cumplimiento estricto y 29 con cumplimiento ocasional. Los pacientes con cumplimiento estricto tuvieron el mayor aumento de DAO, partiendo desde una mediana de 2,5 hasta 7,9 U/mL. Los grupos con poco cumplimiento y sin cumplimiento (9 y 7 pacientes) no mostraron cambios significativos en la DAO ($p = 0,401$ y $p = 0,345$). De los 101 pacientes, solo 63 informaron su sintomatología luego de una dieta baja en histamina. 50 de ellos indicaron una mejoría de los síntomas (79%); de los cuales 33 tuvieron un aumento en la DAO (52%), 6 reportaron síntomas mejorados a pesar de que DAO no mostro cambios (10%), y 11 reportaron síntomas mejorados pero su DAO disminuyó (17%). De los 27 pacientes con estricto cumplimiento de la dieta, 21 informaron su sintomatología, 12 de estos pacientes no tenían síntomas y nueve informaron una mejoría debido al seguimiento de la dieta baja en histamina (24).

El estudio experimental sin grupo control de Schnedl, et al., informaron sobre la HIT y una dieta baja en histamina a 28 pacientes en el momento del diagnóstico. Un licenciado en nutrición participó en la confección de dietas personalizadas para garantizar la adecuación nutricional. Dichos pacientes seleccionados arrojaban valores de DAO sérica < 10 U/mL, con dos o más síntomas gastrointestinales descritos para HIT. En cada visita, se evaluó la puntuación de los síntomas gastrointestinales, cardiovasculares, piel y respiratorios; midiendo su intensidad con una puntuación del 1 (sin síntomas) al 5 (muy intenso). Se indicó que tomaran

cápsulas de DAO antes de las comidas (hasta tres veces al día) desde la visita 1 a la visita 3; y sin DAO oral desde la visita 3 a la visita 5. Todos los síntomas mejoraron significativamente durante la suplementación oral de DAO ($p < 0,0001$), la puntuación de intensidad de los síntomas se redujo. Durante el período de seguimiento desde la visita 3 a la 5, la puntuación de intensidad de los síntomas aumentó, aunque no superó la puntuación de la visita 1. Sólo los síntomas respiratorios alcanzaron la misma intensidad que al inicio del estudio. Durante la ingesta de DAO, el 60,7% de los pacientes mostraron valores séricos de DAO ligeramente aumentados, y la DAO volvió a disminuir durante el período de seguimiento. Los valores de histamina en plasma se mantuvieron sin cambios durante el período de estudio. Se demostró una mejoría de los síntomas relacionados con la HIT en casi el 80% de los pacientes. La mejoría de los síntomas, combinada con un aumento de los valores séricos de DAO, se produjo en más del 50% de los pacientes (21).

Duelo, et al., realizaron un estudio de casos donde analizó la evolución de 2 pacientes diagnosticadas con migraña que no mejoraban siguiendo el tratamiento farmacológico habitual prescrito por el médico. Se aplicó un tratamiento basado en una dieta baja en histamina y suplementación con DAO exógena 20 minutos antes de las 3 comidas principales del día. El primer caso empezó a notar mejora a las cuatro semanas de empezar el tratamiento. Tanto en la reducción del número de crisis, como en la duración y la intensidad. Pero también en la mejora de los otros síntomas, sobre todo digestivos. A partir de los dos meses no presentó ninguna crisis de migraña. En el segundo caso no se observó una mejora hasta los 6 meses, coincidiendo con la derivación al servicio de salud mental del centro, con una reducción del número de crisis, de la duración y la intensidad. Tuvo episodios intermitentes, más distanciados y con una intensidad más leve y menos duradera (30).

DISCUSIÓN

La intolerancia a la histamina es actualmente una entidad clínica de creciente interés. La falta de especificidad y la gran variabilidad de los síntomas de HIT, junto a la ausencia de pruebas para determinarla complican significativamente su diagnóstico (2,4,8,10,26–28).

Se considera a la dieta baja en histamina como el tratamiento principal ya que podría aliviar eficazmente los síntomas (2,4,8,10,26–28). El diagnóstico se establecería con 2 o más síntomas característicos de HIT (4,10,27); habiendo excluido otras causas relacionadas (4,8,10,27), especialmente luego de la evaluación de alergias alimentarias mediadas por IgE, acción de fármacos, entre otros (4,10). Con la consecuente mejora sintomática luego de una dieta baja en histamina durante 4 a 8 semanas sería suficiente como para establecer el

diagnóstico de HIT (4,10,26,27). Es de considerar la revisión del historial clínico (8,10,26), y/o realizar una anamnesis de la sintomatología relacionada al paciente para tener una mayor perspectiva de la etiología (2). También es útil que el paciente realice un registro diario de los síntomas (2,10,27), su gravedad (2) y los alimentos ingeridos (27) para intentar establecer una relación entre los mismos.

Mientras algunos estudios sugieren la valoración sérica de DAO para contemplar ante el diagnóstico de HIT (4,8,10,27,28) otros afirman que la DAO en niveles menores a <10 U/mL es considerado valor diagnóstico determinante (2,26). Se debe contemplar las asociaciones del paciente sobre su sospecha a posibles alimentos causantes de su sintomatología (8,27), combinado con una terapia nutricional personalizada, que se centre en la optimización de nutrientes, sin restricciones dietéticas innecesarias (2,8). Y es de considerar el nivel de tolerancia de cada paciente al recomendar restricciones dietéticas, dado que es un permanente desafío (2).

La administración de DAO oral es controversial, siendo la DAO un posible suplemento para pacientes que lo requieran como tratamiento complementario (2,4,26,27). Sin embargo, las Guías Alemanas de Práctica Clínica señalan que la suplementación con DAO no ha sido científicamente probada por lo que no se recomienda (8).

Además de una dieta baja en histamina, existen coadyuvantes de DAO como la vitamina C (4,10,26), vitamina B6 (4,26), flavonoides (10) y cobre (4). También la adición de probióticos (*L. faecalis*) puede conducir a la regulación de la actividad microbiana intestinal (4,10,26). Así como, por lo contrario, la presencia de putrescina puede evitar que DAO degrade la histamina correctamente (26).

Se muestra una gran variedad de síntomas posibles determinantes de HIT como, dolor de cabeza, migrañas, urticaria crónica, hinchazón abdominal, plenitud posprandial, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, entre otros. Si bien la media de síntomas como valor diagnóstico es 2 (10,21,23), se ha observado en uno de los estudios una mediana de 10 síntomas (7). Schnedl, et al., propusieron en su estudio una lista de 24 síntomas que dio como resultado 276 combinaciones de síntomas diferentes. De las 2.024 combinaciones posibles de 3 síntomas calculadas, los pacientes con HIT presentaron 1.975 (7); aunque todos los estudios mostraron una tendencia en síntomas gastrointestinales como predominante (5,7,21–24,30). En segundo lugar, siguen los síntomas vinculados a las vías respiratorias (21,22), siendo este último observado ante valores de DAO <3 U/mL (22).

La intensidad de los síntomas se correlacionó inversamente con los niveles de DAO, es decir, fue menor en pacientes con DAO >10 U/mL en comparación con niveles intermedios o

bajos (5,21,24,29). La frecuencia de los síntomas fue mayor en pacientes con valor de DAO <3 U/mL. Cucca, et al., indicaron que niveles intermedios de DAO identificaron un subgrupo de pacientes con síntomas más complejos, menos constantes y más susceptibles al tratamiento en comparación con los pacientes con niveles de DAO <3 U/mL. Los pacientes con valores de DAO entre 3 y 10 U/mL mostraron mejor respuesta al tratamiento (5).

El tratamiento mediante una dieta baja en histamina diseñado por un licenciado en nutrición provocó aumento en los valores séricos de DAO (5,21,24), sobre todo en aquellos pacientes con un seguimiento estricto de la misma (24). La reducción de los síntomas por el cumplimiento dietoterápico alcanzó una reducción media de hasta el 40% (20-50%) de la gravedad de los síntomas (5). Además, el tratamiento con suplementación oral de DAO parece contribuir con el aumento de DAO sérica y con la disminución de los síntomas (5,21), aunque se requieren estudios adicionales, incluidos ensayos aleatorios controlados por placebo con una gran muestra y por períodos prolongados para evaluar completamente la suplementación con DAO oral.

Son necesarios estudios que investiguen la cinética de los niveles de DAO en pacientes con intolerancia a la histamina en muestras grandes para comprender la fisiología de la intolerancia, junto a herramientas para establecer un diagnóstico mejorado, la detección oportuna y desarrollar intervención precoz ante aquellos pacientes que lo necesiten. Además, estrategias que ayuden a afrontar el tratamiento, como lo sería el desarrollo de tecnologías que midan la histamina en los alimentos con posterior identificación en el etiquetado dado que aún existe una amplia diversidad en la cantidad de dicha amina biógena en los listados expuestos por los distintos estudios.

CONCLUSIÓN

Es importante considerar la intervención nutricional ante la intolerancia a la histamina dada la reducción o reversión de la sintomatología, lo cual contribuye a la mejora de la calidad de vida y del estado nutricional de los pacientes. Aún no existen herramientas de diagnóstico confiables disponibles aparte de la anamnesis relacionada con los alimentos ricos en histamina, en combinación con la exclusión del mecanismo de alergia alimentaria mediado por IgE.

Hasta el momento la intervención óptima para HIT es una dieta baja en histamina, la cual depende de la sintomatología del paciente; donde se busca un acompañamiento para el seguimiento de la dieta. Es por ello que el rol del licenciado en nutrición ante HIT es fundamental dado que, si bien es posible desarrollar una dieta nutricionalmente adecuada y reducida en histamina, puede presentarse como un desafío para los pacientes que con frecuencia

desconocen la composición de las aminas biógenas y los niveles de histamina en los alimentos. Además de posibles obstáculos que los mismos deban tener que afrontar durante el seguimiento prolongado. Si se carece de un acompañamiento nutricional puede que ciertas restricciones innecesarias conlleven a el déficit de múltiples nutrientes generando malnutrición. Es esencial un manejo interdisciplinario e integral, de modo que todas las posibilidades etiológicas y terapéuticas estén incluidas en la evaluación de los pacientes con HIT.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora y la coautora declaran no tener conflicto de interés en relación a este manuscrito para divulgar.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Society of DAO Deficiency. Deficit de DAO [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.deficitdao.org/el-deficit-de-dao/que-es/>
2. Schnedl WJ, Enko D. Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients*. 2021; 13(4):1262.
3. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Duelo A, Veciana-Nogués MT, Berlanga M, Latorre-Moratalla ML, et al. Intestinal Dysbiosis in Patients with Histamine Intolerance. *Nutrients*. 2022; 14(9):1774.
4. Smolinska S, Winiarska E, Globinska A, Jutel M. Histamine: A Mediator of Intestinal Disorders-A Review. *Metabolites*. 2022; 12(10):895.
5. Cucca V, Ramirez GA, Pignatti P, Asperti C, Russo M, Della-Torre E, et al. Basal Serum Diamine Oxidase Levels as a Biomarker of Histamine Intolerance: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients*. 2022; 14(7):1513.
6. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food Intolerances. *Nutrients*. 2019;11(7):1684.
7. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Holasek SJ, Mangge H. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res*. 2019; 17(3):427-33.
8. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Dölle-Bierke S, Kleine-Tebbe J, Klimek L, et al. Guideline on management of suspected adverse reactions to ingested histamine. *Allergol Sel*. 2021; 5:305-14.
9. Colombo FM, Cattaneo P, Confalonieri E, Bernardi C. Histamine food poisonings: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018; 58(7):1131-51.
10. Shulpekova YO, Nechaev VM, Popova IR, Deeva TA, Kopylov AT, Malsagova KA, et al. Food Intolerance: The Role of Histamine. *Nutrients*. 2021;13(9):3207.
11. Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2014; 69(3):273-81.
12. García LA. El Síndrome de Sensibilidad Central: un nuevo reto para el Dietista-Nutricionista. *J Negat No Posit Results*. 2019; 4(1):52-79.
13. Izquierdo-Casas, J., Comas-Basté, O., Latorre-Moratalla, M.L. et al. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *J Physiol Biochem*. 2018; 74, 93–99
14. Maintz L, Benfadal S, Allam JP, Hagemann T, Fimmers R, Novak N. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(5):1106-12.

15. Okutan G, Ruiz Casares E, Perucho Alcalde T, Sánchez Niño GM, Penadés BF, Terrén Lora A, et al. Prevalence of Genetic Diamine Oxidase (DAO) Deficiency in Female Patients with Fibromyalgia in Spain. *Biomedicines*. 2023; 11(3):660.
16. Blasco-Fontecilla H. Is Histamine and Not Acetylcholine the Missing Link between ADHD and Allergies? Speer Allergic Tension Fatigue Syndrome Re-Visited. *J Clin Med*. 2023; 12(16):5350.
17. Nosková E, Vochosková K, Knop V, Stopková P, Kopeček M. Histamine intolerance and anxiety disorders: pilot cross-sectional study of histamine intolerance prevalence in cohort of patients with anxiety disorders. *Eur Psychiatry*. 2022; 65(S1):S387-8.
18. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Rabell-González J, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are They Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets? *Foods Basel Switz*. 2018; 7(12):205.
19. San Mauro Martin I, Brachero S, Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergol Immunopathol*. 2016; 44(5):475-83.
20. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Soler-Singla L, et al. Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: A randomized double-blind trial. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2019; 38(1):152-8.
21. Schnedl WJ, Schenk M, Lackner S, Enko D, Mangge H, Forster F. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol*. 2019; 28(6):1779-84.
22. van Odijk J, Weisheit A, Arvidsson M, Miron N, Nwaru B, Ekerljung L. The Use of DAO as a Marker for Histamine Intolerance: Measurements and Determinants in a Large Random Population-Based Survey. *Nutrients*. 2023; 15(13):2887.
23. van Odijk J, Rentzos G. Is DAO in serum affected by food challenge with a histamine-rich meal? *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023; 2(2):100097.
24. Lackner S, Malcher V, Enko D, Mangge H, Holasek SJ, Schnedl 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.
25. Manzotti G, Breda D, Di Gioacchino M, Burastero SE. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016; 29(1):105-11.
26. Zhao Y, Zhang X, Jin H, Chen L, Ji J, Zhang Z. Histamine Intolerance-A Kind of Pseudoallergic Reaction. *Biomolecules*. 2022; 12(3):454.
27. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou M del C. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020; 10(8):1181.
28. Arih K, Đorđević N, Košnik M, Rijavec M. Evaluation of Serum Diamine Oxidase as a Diagnostic Test for Histamine Intolerance. *Nutrients*. 2023; 15(19):4246.

29. Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW. A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Ann Dermatol*. 2018; 30(2):164-72.
30. Duelo A. Estudio de serie de casos: Tratamiento con una dieta baja en histamina a dos pacientes con migraña y déficit de diamino oxidasa. *J Negat No Posit Results*. 2019; 4(7):680-7.

ANEXOS

Tabla N° 1: Ensayos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas.

Apellido del primer autor y año	Título del documento	Tipo de documento	Tipo de participantes	Cantidad de participantes	Ámbito de estudio	Objetivos	Método de recolección de datos	Variables resultado	Intervención (experimental) o factores de riesgo (observacional)	Resultados	Observaciones
Van Odiijk, 2023.	The Use of DAO as a Marker for Histamine Intolerance: Measurements and Determinants in a Large Random Population-Based Survey.	Estudio de cohorte.	Población del oeste de Suecia, seleccionados al azar con edades entre 16 y 75 años.	1.172 sujetos, de los cuales se obtuvieron mediciones de DAO de 1093 sujetos. La relación entre los niveles de DAO y la hipersensibilidad alimentaria fue analizada en 936 sujetos.	Hospitalario, Suecia.	Determinar los niveles de DAO en relación con la edad, el sexo, el IMC, la atopía y la intolerancia alimentaria.	Entrevista estructurada exhaustiva. Cuestionarios autoadministrados. Examinación clínica. Espirometría. Prueba cutánea. Análisis de sangre; pruebas de IgE específica, hemograma y medición de DAO (kit disponible comercialmente DAO-REA Sciotec).	Alimentos que provocaban hipersensibilidad (síntomas auto informados). Medición de DAO.	No corresponde.	En la cohorte donde se analizó DAO (N 1051), el 12% tenía asma y el 27% estaba sensibilizado a algún alérgeno transmitido por el aire. El 5,5% estaban sensibilizados a alérgenos alimentarios como clara de huevo, leche, pescado, trigo, maní y soja. El valor mediano del nivel de DAO fue de 11,1 U/mL, se encontró un nivel de actividad menor a 10 U/mL en el 44%, y menor a 5 U/mL en menos del 5% de la cohorte. El 56% de la población se encontraba dentro de lo que se considera el rango normal de DAO para personas sin intolerancia a la histamina. Se observó una tendencia significativa de aumento de la DAO con el aumento del IMC en mujeres (p = 0,004) y con el aumento de la edad en ambos sexos (p <0,001). Entre los sujetos que informaron síntomas ante alimentos ricos en histamina (N 936), los más comunes fueron los síntomas gastrointestinales (5,9%) y de las vías respiratorias (2,1%). Los síntomas de las vías respiratorias fueron significativamente más comunes entre los sujetos con DAO < 3 U/mL (8,3%).	Este trabajo fue financiado por la Fundación Herman Krefting para la Investigación del Asma y las Alergias del Grupo VBG y el Comité de Atención Médica y de Salud de la Región Västra Götaland. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.
Arif, 2023.	Evaluation of Serum Diamine Oxidase as a Diagnostic Test for Histamine Intolerance.	Estudio retrospectivo.	249 personas con sospecha de HIT (41 con alta probabilidad por cumplir los 5 criterios de inclusión del estudio y 208 con baja probabilidad por cumplir con menos de 4 criterios de inclusión) y 50 personas sin problemas relacionados con HIT.	299 pacientes.	Clínica, Eslovenia.	Evaluar la validez de la determinación de DAO en pacientes con sospecha clínica de HIT.	Evaluación de DAO sérica (ELISA).	Valor de DAO en suero.	No corresponde.	Se clasificó a los pacientes según 5 criterios de inclusión: manifestaciones clínicas típicas, aparición de síntomas tras el consumo de alimentos ricos en aminas biogénicas, aparición de síntomas entre 2 h y 1 día, mejora de los síntomas siguiendo una dieta baja en aminas biogénicas y mejora de los síntomas mediante tratamiento. Los pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión se clasificaron en el grupo de "alta probabilidad de HIT", y los que cumplieron 4 o menos se clasificaron en el grupo de "baja probabilidad de HIT". Los pacientes con "alta probabilidad de HIT" tienen la DAO más baja (mediana: 8 U/mL, IQR: 6-10) en comparación con los pacientes con "baja probabilidad de HIT" (mediana: 10 U/mL, IQR: 7–16, p = 0,0008) y personas sanas (mediana: 18 U/mL, RIC: 14-22, p <0,0001). Según este trabajo, medir los niveles séricos de DAO diferencia eficazmente a los pacientes con una alta probabilidad de HIT de las personas sanas (especificidad y sensibilidad 100 %/92 % y del 2 %/71 %). Sin embargo, tiene una capacidad limitada para distinguir entre pacientes con alta probabilidad y aquellos con baja probabilidad de HIT (especificidad y sensibilidad 97%/61% y del 2%/71%). Por tanto, el uso de la determinación de DAO sola sin una evaluación clínica adecuada no es adecuado para el diagnóstico de HIT, sino como recurso útil adicional.	Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Esta investigación fue apoyada por la Agencia Eslovena de Investigación e Innovación.

Apellido del primer autor y año	Título del documento	Tipo de documento	Tipo de participantes	Cantidad de participantes	Ámbito de estudio	Objetivos	Método de recolección de datos	Variables resultado	Intervención (experimental) o factores de riesgo (observacional)	Resultados	Observaciones
Van Ooijk, 2023.	Is DAO in serum affected by food challenge with a histamine-rich meal?	Ensayo clínico.	7 pacientes con diagnóstico de intolerancia a la histamina y 10 individuos sanos como grupo control; mayores de 18 años.	17 personas.	Clinica, Gotemburgo.	Determinar los niveles y la cinética de DAO medidos en suero antes y hasta cuatro horas después de una comida rica en histamina.	Evaluación de DAO sérica (DAO-REA Sciotec). Sintomatología registrada por escrito.	Valor de DAO en suero previo a la ingestión de alimentos. Valor de DAO en suero luego de una administración de alimentos con alto contenido de histamina. Síntomas 1, 2 y 3 horas inmediatamente después de la comida, y la mañana del día siguiente; puntuados de 0 a 3 según gravedad.	Exposición a una ingesta rica en histamina.	Los participantes fueron divididos en dos grupos, por un lado 7 pacientes con diagnóstico de HIT debido a al menos 2 síntomas típicos que ellos mismos informaron luego de ingerir alimentos ricos en aminas biogénicas, y por otro lado 10 individuos sanos como grupo control a los cuales se les realizó el mismo análisis y provocación. La mediana de los niveles basales de DAO de los pacientes antes de la comida rica en histamina fue de 4.1 U/L y luego fue de 4.4 U/L; en cambio en los sujetos control antes de la comida rica en histamina fue de 14.0 U/L y luego fue de 14.2 U/L. De los 7 sujetos 4 tenían niveles elevados de DAO después de la comida rica en histamina lo cual no difería de los sujetos control, ya que 6 de los 10 controles tenían niveles elevados de DAO ($p > 0.05$). De los 7 pacientes, 6 informaron síntomas típicos después de las comidas comparados con 1 de los 10 controles ($p = 0.04$); entre ellos síntomas gastrointestinales, dolor de cabeza y cutáneos. No se pudieron hallar diferencias significativas en los cambios en los niveles séricos de DAO con los síntomas informados, por lo que no existen herramientas de diagnóstico confiables disponibles aparte de la anamnesis en combinación con la exclusión del mecanismo de alergia alimentaria mediado por IgE.	Con el apoyo del Consejo Regional y de Desarrollo de Västra Götaland (Folj i Västra Götalandsregionen). Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relevantes.
Cucca, 2022.	Basal Serum Diamine Oxidase Levels as a Biomarker of Histamine Intolerance: A Retrospective Cohort Study.	Estudio de cohorte, retrospectivo.	Pacientes mayores de 18 años sintomáticos de intolerancia a la histamina.	146 pacientes ambulatorios; 118 mujeres (80.8%) y 28 hombres (19.1%).	Hospitalario, Italia.	Evaluar la posible utilidad clínica, la coherencia de los rangos de valores de DAO y verificar la posible predicción al tratamiento.	Examinación clínica. Estudio completo de alergia. Prueba cutánea. Inmunoglobulina IgE. Medición de DAO (DAO-REA). Prescripción de dieta y/o suplementos (Daosin). Síntomas mediante el historial del paciente al momento del inicio del estudio. Gravedad mediante una adaptación del sistema de puntuación del síndrome de intestino irritable, al inicio y después de un mínimo de seis y un máximo de ocho meses.	Valor de DAO en suero. Alimentación libre de histamina. Suplementación. Síntomas y su frecuencia, que se clasificó en tres clases: (a) diaria; (b) más de 3 veces por semana; y (c) menos de tres veces por semana. La gravedad de los síntomas se clasificó en 1 = muy leve, 2 = leve, 3 = moderada, 4 = grave y 5 = muy grave.	Se prescribió dieta baja en histamina y/o suplementos enzimáticos según la gravedad de los síntomas y se reevaluó a los pacientes seis a ocho meses después.	Los pacientes seleccionados debían tener al menos una medición del nivel sérico de DAO dentro del mes anterior; luego, los mismos fueron estratificados en tres grupos: <10 U/mL, 10-100 U/mL y >100 U/mL. La mediana de los niveles basales de DAO fue de 8.17 U/mL. Hubo 31 pacientes con niveles séricos basales de DAO bajos (21 %, grupo 1), 60 con niveles intermedios (41 %, grupo 2) y 35 con niveles séricos de DAO altos (38 %, grupo 3). La alergia alimentaria fue más frecuente en el grupo 3 (25%) que en el grupo 1 y/o 2. Los pacientes que presentaron una combinación de síntomas gastrointestinales, manifestaciones mucocutáneas y cefaleas fueron más prevalentes en el grupo 2 (20%) que en el grupo 3 (5%, $\chi^2 = 5.353$, $p = 0.038$); esto indica que los niveles intermedios de DAO identificaron un subgrupo de pacientes con síntomas más complejos, menos constantes y más susceptibles al tratamiento en comparación con los pacientes con niveles bajos de DAO (fenotipo clínico más complejo). La frecuencia de los síntomas fue significativamente mayor en el grupo 1 en comparación con el grupo 2 y el grupo 3. La gravedad de los síntomas se correlacionó inversamente con los niveles iniciales de DAO ($\rho = -0.467$, $p < 0.001$), es decir, fue menor en pacientes con DAO <10 U/mL en comparación con pacientes con niveles intermedios o bajos de DAO. Después del tratamiento con una dieta baja en histamina y/o suplementación con DAO, se observó una reducción media del 40% (20-50%) en la gravedad de los síntomas en comparación con el valor inicial ($p < 0.001$). Los pacientes con valores de DAO entre 3 y 10 U/mL muestran la mejor respuesta al tratamiento (dieta baja en histamina y/o suplementación con DAO).	No se recibió financiación externa. Los fondos institucionales internos cubrieron los costos de la publicación. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.
Schnedi, 2019.	Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance.	Estudio retrospectivo.	Pacientes ambulatorios que presentaban síntomas gastrointestinales y extraintestinales inespecíficos recurrentes y un valor de diaminooxidasa <10 U/mL.	62 pacientes.	Hospitalario, Corea.	Evaluar los síntomas gastrointestinales y extraintestinales en pacientes con intolerancia a la histamina.	Análisis de historias clínicas. Evaluación de DAO sérica (ensayo de radioactivación). Anamnesis exhaustiva sobre las molestias abdominales y su relación con la ingestión de alimentos o bebidas que contienen histamina. Examinación clínica. Cuestionario anónimo estandarizado sobre los síntomas y gravedad previos al diagnóstico por el consumo de alimentos con alto contenido de histamina. Registro diario alimentario.	Valor de DAO en suero. Síntomas experimentados por los pacientes antes del diagnóstico y/o las quejas que tuvieron debido a la ingesta de alimentos con alto contenido de histamina. Gravedad de los síntomas 0 (sin síntomas) a 5 (muy intenso).	Un licenciado en nutrición introdujo y observó, mediante un diario alimentario, una dieta de eliminación de histamina durante 2 semanas. Todos los pacientes recibieron información escrita sobre la HIT y desarrolló una dieta prolongada adaptada individualmente para garantizar la adecuación nutricional y proporcionar un alivio sostenido.	La hinchazón fue el síntoma más común entre estos pacientes (92%) y se observó como el síntoma más grave con una puntuación de 4, entre los síntomas gastrointestinales se incluyen: plenitud posprandial (73%), diarrea (71%), dolor abdominal (68%) y estreñimiento (55%). Los síntomas gastrointestinales fueron los más frecuentes, seguidos por síntomas cardiovasculares. Dos pacientes mostraron sólo 3 o menos síntomas, pero el 96.8% presentaron más de 3 síntomas. La mediana del número de síntomas fue 10 y el valor medio fue 11.1 síntomas (DE = 4.8). La presencia de 2 de una lista de 24 síntomas dio como resultado 276 combinaciones de síntomas diferentes. De las 2.024 combinaciones posibles de 3 síntomas calculadas, los pacientes con HIT presentaron 1975. El conocimiento de esta amplia y compleja variabilidad de síntomas puede ayudar a reconocer y diagnosticar clínicamente la intolerancia a la histamina.	Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría o publicación de este artículo. WJS recibió honorarios por conferencias de Sciotec. Los demás autores no declaran tener intereses en conflicto.
Schnedi, 2019.	Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance.	Estudio experimental, sin grupo control.	Pacientes ambulatorios con edades entre 19 y 72 años, con valores de DAO sérica <10 U/mL, con dos o más síntomas gastrointestinales descritos para HIT.	28 pacientes, 7 hombres y 21 mujeres.	Hospitalario.	Demstrar que la suplementación con DAO mejora los síntomas de HIT.	Cuestionario estandarizado sobre síntomas previo y luego de una dieta baja en histamina. Registro de cumplimiento de ingesta de capsulas de DAO (DAOSIN, 0.3 mg). Determinación de DAO sérica (ensayo de radio extracción DAO Rea 100). Determinación de histamina en plasma (inmunoensayo ligado a enzimas, Histamin ELISA BA 10-1000).	Respuesta clínica ante la suplementación con DAO. Sintomatología previo y luego de una dieta baja en histamina (síntomas gastrointestinales, cardiovasculares, respiratorios y cutáneos). Gravedad de los síntomas 0 (sin síntomas) a 5 (muy intenso).	En el momento del diagnóstico de HIT, todos estos pacientes recibieron información escrita sobre la intolerancia a la histamina y la dieta baja en histamina. Un licenciado en nutrición participó en la confección de dietas personalizadas para garantizar la adecuación nutricional. Durante 4 semanas, se les indicó que tomaran capsulas de DAO antes de las comidas, hasta tres veces al día. Luego, durante un periodo de seguimiento, se les indicó que no tomaran DAO.	En cada visita, se evaluó la puntuación de los síntomas gastrointestinales, cardiovasculares, piel y respiratorios; midiendo su intensidad con una puntuación del 1 (sin síntomas) al 5 (muy intenso). Se indicó que tomaran capsulas de DAO antes de las comidas hasta tres veces al día desde la visita 1 a la visita 3; y sin DAO oral desde la visita 3 a la visita 5. Todos los síntomas mejoraron significativamente durante la suplementación oral de DAO ($p < 0.0001$); la puntuación de intensidad de los síntomas se redujo. Durante el periodo de seguimiento desde la visita 3 a la 5, la puntuación de intensidad de los síntomas aumentó, aunque no superó la puntuación de la visita 1. Sólo los síntomas respiratorios alcanzaron la misma intensidad que al inicio del estudio. Durante la ingesta de DAO, el 60.7% de los pacientes mostraron valores séricos de DAO ligeramente aumentados (Wilcoxon $p = 0.2918$), y la DAO volvió a disminuir durante el periodo de seguimiento (Wilcoxon $p = 0.346$). Los valores de histamina en plasma se mantuvieron sin cambios durante el periodo de estudio. Se demostró una mejoría de los síntomas relacionados con la HIT en casi el 80% de los pacientes. La mejoría de los síntomas, combinada con un aumento de los valores séricos de DAO, se produjo en más del 50% de los pacientes.	Se necesitan estudios adicionales, incluidos ensayos aleatorios controlados con placebo con un gran número de pacientes y periodos de tratamiento prolongados, para evaluar completamente la suplementación con DAO oral. M. Schenck, S. Lachner y H. Mangge no declaran tener intereses en competencia. WJ Schnedi recibió honorarios como orador de Sciotec. F. Forster es empleado de Sciotec. Los autores agradecen el suministro gratuito de capsulas DAOSIN® de Sciotec. Sciotec remunera el seguimiento del estudio y el análisis de los datos con BioTeSys GmbH.

Apellido del primer autor y año	Título del documento	Tipo de documento	Tipo de participantes	Cantidad de participantes	Ámbito de estudio	Objetivos	Método de recolección de datos	Variables resultado	Intervención (experimental) o factores de riesgo (observacional)	Resultados	Observaciones
Duelo, 2019.	Estudio de serie de casos: Tratamiento con una dieta baja en histamina a dos pacientes con migraña y déficit de diamino oxidasa.	Estudio de serie de casos.	Pacientes diagnosticadas con migraña que no mejoraban siguiendo el tratamiento farmacológico habitual prescrito por el médico, una de 39 y otra de 49 años de edad.	2 mujeres.	No se reporta.	Evaluar la eficacia de una dieta baja en histamina en dos pacientes con migraña y déficit de DAO.	Consulta de nutrición. Evaluación de DAO sérica. Duración e intensidad de migraña.	Valor de DAO sérica. Progresión de síntomas con una escala para la intensidad del 1 al 10.	Se aplicó un tratamiento basado en una dieta baja en histamina (alimentos ricos en aminas, alimentos bloqueadores de la enzima DAO y alimentos desiertos como liberadores de histamina endógena) y suplementación con DAO exógena (Daofood® o Migrasin®) 20 minutos antes de las 3 comidas principales del día.	Después de algunas semanas siguiendo el tratamiento, el primer caso empezó a notar mejora a las cuatro semanas de empezar el tratamiento. Tanto en la reducción del número de crisis, como en la duración y la intensidad. Pero también en la mejora de los otros síntomas, sobre todo digestivos. A partir de los dos meses no presentó ninguna crisis de migraña. En el segundo caso no se observó una mejora hasta los 6 meses, coincidiendo con la derivación al servicio de salud mental del centro, con una reducción del número de crisis, de la duración y la intensidad. Tuvo episodios intermitentes, más distanciados y con una intensidad más leve y menos duradera.	No se reporta.
Lackner, 2018.	Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance.	Estudio retrospectivo.	Pacientes con edades entre 20 y 81 años con síntomas gastrointestinales y un valor sérico de DAO < 10 U/mL en la primera visita.	101 pacientes.	Hospitalario.	Demstrar que una dieta baja en histamina mejora los síntomas y aumenta la DAO sérica en correlación con el grado de cumplimiento de la dieta.	Análisis de historias clínicas en una visita de seguimiento después de una mediana de 13 meses. Evaluación de DAO en suero (radio ensayo de extracción). Cumplimiento de la dieta. Cuestionario sobre la gravedad de los síntomas.	Valor de DAO sérica y su evolución (<7, 8-12, 13-18, >18 meses). Clasificación de los pacientes según cumplimiento de la dieta. Sintomatología previo y luego de una dieta baja en histamina.	Los pacientes recibieron información sobre HIT y el asesoramiento de un licenciado en nutrición para realizar una dieta individualizada.	Se evaluaron 101 pacientes con una mediana de valor séricos de DAO de 5,8 U/ml (rango: 1,5 a 9,9); los mismos se clasificaron según el cumplimiento de la dieta en: estrictos (todos los días), ocasional (3 días a la semana), raro (una vez por semana) y sin dieta. Luego de iniciar una dieta baja en histamina la mediana fue de 7,5 U/ml (rango: 1,5 a 25,3); es decir que hubo un aumento significativo ($p < 0,001$). 66 participantes presentaron un aumento en los valores de DAO (65%), en 8 no se modificaron los valores (8%) y 27 presentaron una disminución de esta (27%). Se encontró un aumento significativo de la DAO en 27 pacientes con cumplimiento estricto y 29 con cumplimiento ocasional. Los pacientes con cumplimiento estricto tuvieron el mayor aumento de DAO, partiendo desde una mediana de 2,5 hasta 7,9 U/mL. Los grupos con poco cumplimiento y sin cumplimiento (9 y 7 pacientes) no mostraron cambios significativos en la DAO ($p = 0,402$ y $p = 0,345$). De los 101 pacientes, solo 63 informaron su sintomatología luego de una dieta baja en histamina. 50 de ellos indicaron una mejora de los síntomas (79%); de los cuales 33 tuvieron un aumento en la DAO (52%), 6 reportaron síntomas mejorados a pesar de que DAO no mostro cambios (10%), y 11 reportaron síntomas mejorados pero su DAO disminuyó (17%). De los 27 pacientes con estricto cumplimiento de la dieta, 21 informaron su sintomatología, 12 de estos pacientes no tenían síntomas y nueve informaron una mejoría debido al seguimiento de la dieta baja en histamina.	Partes de este estudio fueron utilizados por la Dra. Verena Malcher para cumplir con el Requisitos para la obtención del título de "Dr. medicina." en médico Universidad de Graz, Austria. En cuento a los conflictos de intereses Wolfgang J. Schnedl recibió honorarios como orador de Sciotec. El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.
Jee Hee hijo, 2018.	A Histamine-Free Diet is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria.	Estudio experimental.	Pacientes con edades entre 18 y 70 años con urticaria crónica (CU) idiopática.	22 pacientes adultos, 11 mujeres y 11 hombres.	Hospitalario, Corea.	Evaluar la histamina ingerida e investigar el efecto de una dieta libre de histamina en pacientes adultos con urticaria crónica.	Evaluación de DAO sérica (kit ELISA). Evaluación de histamina en plasma. El puntaje de la gravedad de la urticaria (UAS) se evaluó dos veces, al inicio y después de cuatro semanas de dieta libre de histamina. El puntaje de la actividad de la urticaria (UAS) compuestas por número de ronchas y el grado de prurito durante una semana.	Valor de histamina sérica. Valor de DAO en sérica. Evaluación de la gravedad de la urticaria crónica. Evaluación de la actividad de la urticaria crónica.	Se restringieron los alimentos con altos niveles de histamina durante cuatro semanas.	Se tomó una muestra de sangre después del consentimiento solo en 19 de los 22 pacientes. Las puntuaciones UAS y UAS mostraron diferencias significativas antes y después de la dieta libre de histamina ($p = 0,010$, $p = 0,006$). Hubo una reducción significativa en el nivel de histamina en plasma después de la dieta libre de histamina, en comparación con el valor inicial ($p = 0,010$). La actividad de la DAO no cambió después de la dieta libre de histamina ($p = 0,165$); la DAO basal fue de 110,888±53,910 (mU/ml), y después de cuatro semanas de dieta libre de histamina, fue de 133,967±51,724 (mU/ml).	Los autores no tienen nada que revelar en cuanto a sus conflictos de interes. Esta investigación fue apoyada por la Fundación Nacional de Investigación de Corea (NRF) financiada por el Ministerio de Ciencia, TIC y Planificación Futura

Fuente: Elaboración propia.

Tabla N°2: Revisiones narrativas.

Apellido del primer autor y año	Título del documento	Población	Objetivos	Resultados
Zhao, 2022.	Histamine Intolerance-A Kind of Pseudoallergic Reaction.	Pacientes adultos.	Profundizar en las manifestaciones clínicas de la HIT, su etiología y patogénesis. Explorar las estrategias de tratamiento para la HIT.	Dada la baja especificidad y complejidad de las manifestaciones clínicas de HIT es necesario considerar la historia clínica del paciente; así como también relacionarlas con el consumo de alimentos ricos en histamina para diagnosticarlo. Los pacientes sintomáticos de HIT están acompañados de DAO insuficiente. Se demostró que una dieta baja en histamina y un suplemento de DAO podrían ser el tratamiento principal ya que podría aliviar eficazmente los síntomas. La dieta baja en histamina es un tratamiento que modifica el estilo de vida sin necesidad de medicación, mientras que el suplemento DAO también es conveniente para los pacientes que lo requieran. La terapia no es invasiva y es sencilla. Si los síntomas mejoran significativamente después de 4 a 8 semanas de tratamiento diagnóstico, se sospecharía altamente que se trata de HIT. La dieta baja en histamina trata los síntomas individuales; esto tiene como objetivo excluir dichos alimentos y evitar aquellos que favorecen la liberación de histamina e inhiben DAO. Los alimentos fermentados siempre quedan excluidos. La presencia de putrescina puede evitar que la DAO degrade la histamina a nivel intestinal, lo que puede explicar en parte por qué ciertos alimentos, como frutas cítricas y banana, no están presentes con frecuencia en dietas bajas en histamina. Los antagonistas de los receptores H1 y H2 no se pueden utilizar para el tratamiento a largo plazo. Como tratamiento adyuvante la vitamina C y la vitamina B6 puede aumentar la actividad de DAO. También, de acuerdo con los trastornos de la flora, la adición con probióticos puede conducir a la regulación de la actividad microbiana. Es de considerar que, la prueba de provocación con histamina oral provoca un conjunto aleatorio de síntomas clínicos en los que el mismo paciente puede presentar reacciones diferentes o no. A veces, las personas sanas desarrollarán síntomas de HIT, por lo que la prueba de provocación con histamina oral no se recomienda debido a su alto riesgo y bajo valor diagnóstico.
Smolinska, 2022.	Histamine: A Mediator of Intestinal Disorders—A Review.	Pacientes adultos.	Analizar los efectos protectores o patógenos de la histamina en diversos trastornos intestinales.	El diagnóstico de intolerancia a la histamina sólo se puede realizar después de excluir otras causas que puedan producir síntomas similares. Deben descartarse alergias alimentarias mediadas por IgE, mastocitosis y acción de fármacos que puedan interferir con el metabolismo y la distribución de la histamina. El diagnóstico suele requerir la presencia de al menos dos síntomas clínicos en menos de cuatro horas tras la ingesta de alimentos y su mejoría o remisión tras una dieta baja en histamina. También se encuentran disponibles pruebas complementarias como la determinación de la actividad DAO en muestras de sangre o biopsia intestinal y la identificación de marcadores genéticos y metabólicos. Se considera que una buena respuesta a 4 a 8 semanas de dicha dieta confirma el diagnóstico de intolerancia a la histamina. La suplementación con DAO se recomienda como tratamiento complementario en personas con deficiencia intestinal de DAO. En condiciones graves en las que una dieta baja en histamina es insuficiente, se pueden utilizar antihistamínicos H1R durante un período breve. Se ha demostrado que la suplementación con cofactores de la enzima DAO, como la vitamina C, el cobre y la vitamina B6, puede ser una terapia complementaria. El microbioma también influye en el desarrollo de la intolerancia a la histamina, ya que se observó un mayor número del género Proteobacteria en personas con actividad sérica de DAO disminuida por lo que se analiza la suplementación con microorganismos probióticos.
Shulpekova, 2021.	Food Intolerance: The Role of Histamine.	Pacientes adultos.	Evaluar la degradación y absorción de la histamina, las interacciones con los receptores y sus impactos en el sistema inmunológico, nervioso y gastrointestinal.	Dada la especificidad y variabilidad insuficiente en la respuesta de la histamina hace que se dificulte el desarrollo de criterios diagnósticos claros, sin embargo, se sugiere seguir el siguiente algoritmo; en primer lugar, ante la presencia de ≥2 síntomas clínicos característicos de la intolerancia a la histamina se deben evaluar las reacciones alérgicas mediadas por IgE, mientras que se evalúa el historial médico. Luego durante 4 a 8 semanas, los pacientes deben seguir una dieta baja en histamina, registrando los síntomas existentes (los cuales deberían disminuir en caso de HIT). Por último, se deben realizar determinación de DAO sérica, junto con otros estudios diagnósticos excedente a lo alimentario nombrado anteriormente. Por otro lado, la provocación con histamina oral conlleva el riesgo de efectos secundarios graves y sólo debe realizarse en un entorno hospitalario. Además, no se ha desarrollado un protocolo universal para esta prueba. El tratamiento para HIT es una dieta de eliminación basada en los alimentos con contenido de histamina, en la cual se recomienda evitar el consumo de quesos duros y semiduros, pescado azul y mariscos en cualquier forma, así como productos cárnicos crudos fermentados, verduras encurtidas, productos fermentados de soja, vino y cerveza, huevos de gallina, chocolate, y champiñones. También se deben evitar las verduras y frutas que estimulan la liberación de histamina endógena (como espinacas, tomates, cítricos, frutillas, berenjenas, palta, papayas, bananas, kiwis, piñas y ciruelas). La vitamina C actúa como coadyuvante para corregir HIT. Luego de 4 semanas de la dieta de eliminación, si se observa una disminución de la gravedad de los síntomas se diagnostica como HIT. Actualmente el tratamiento para HIT incluye una dieta de eliminación, medicamentos que modifican los niveles de histamina (bloqueadores H1R, estabilizadores de la membrana de los mastocitos y mirtazapina) e ingredientes naturales (vitamina C, flavonoides, suplementos fortificados con DAO y probióticos a base de L. faecalis).
Reese, 2021.	Guideline on management of suspected adverse reactions to ingested histamine.	Pacientes adultos.	Discutir los mecanismos presuntos, los parámetros de diagnóstico postulados y la existencia de reacciones adversas a la histamina ingerida y proponer un enfoque diagnóstico y terapéutico viable.	El diagnóstico debe basarse principalmente en el historial médico del paciente tras excluir otras causas. Se discute sobre la confirmación de un diagnóstico de sospecha mediante provocaciones alimentarias orales y las dificultades que surgen debido a los contenidos variables en los alimentos. Si se observa una respuesta clínica a la histamina durante la provocación titulada pero no al placebo, la dosis desencadenante de histamina se puede administrar nuevamente de manera controlada con placebo para excluir un evento casual. Según estos autores la eficacia de la suplementación con DAO no ha sido científicamente probada y no se recomienda dado que dos estudios que la afirman fueron respaldados por el fabricante de las capsulas. La actividad de DAO en suero no tiene valor diagnóstico, sin embargo, es controversial la importancia de su medición. En el tratamiento, primero se debe hacer un diagnóstico diferencial. Si persiste la sospecha se puede utilizar un diario de síntomas y alimentos para reducir individualmente las cantidades sospechosas de aminas biógenas e identificar las circunstancias acompañantes que inducen o promueven reacciones de hipersensibilidad. El enfoque propuesto es un ajuste dietético en tres pasos, el cual no sólo debe utilizarse para confirmar o rechazar el diagnóstico sospechado, sino que también ofrece un retorno a una dieta sin restricciones o una eliminación personalizada. Se recomienda y se prefiere a las dietas generalizadas y restrictivas en enfoque de un estudio de diagnóstico, combinado con una terapia nutricional personalizada orientada a los síntomas, que se centra principalmente en la optimización de los nutrientes, sin restricciones dietéticas innecesarias y lleva a los pacientes a diferenciar los síntomas de forma fiable.

Schnedl, 2021.	Histamine Intolerance Originates in the Gut.	Pacientes adultos.	Analizar la evidencia de la intolerancia a la histamina como diagnóstico diferencial de pacientes con diversas enfermedades con asociación a molestias gastrointestinales funcionales.	El diagnóstico clínico de HIT sigue siendo un desafío, ya que faltan pruebas de diagnóstico estandarizadas. La anamnesis exhaustiva de todas las quejas relacionadas con el HIT es la base del diagnóstico junto a un cuestionario sobre los síntomas y su gravedad. Además, el diagnóstico se puede respaldar con un valor bajo de DAO sérica <10 U/ml. El personal médico debe ser consciente de que un gran número de pacientes presenta síntomas gastrointestinales y/o extraintestinales. Después de un diagnóstico los síntomas pueden disminuir reduciendo el consumo de histamina y/o suplementos orales de DAO. Se debe considerar el nivel de tolerancia de cada paciente al recomendar restricciones dietéticas a largo plazo; el cumplimiento permanente es un desafío. Terapéuticamente es útil la reducción de la histamina en la dieta para disminuir los síntomas relacionados con HIT; un dietista puede ayudar a diseñar una dieta personalizada baja en histamina. La suplementación oral con cápsulas de DAO representa una opción adicional, se sugieren hasta tres veces al día antes de las comidas (las cápsulas disponibles comercialmente contienen 0,3 mg de DAO, por lo que se informó que parece necesitaría una mayor actividad para la degradación satisfactoria). Es necesario un manejo interdisciplinario, de modo que todas las posibilidades etiológicas y terapéuticas estén incluidas en la evaluación de los pacientes con HIT.
Comas-Basté, 2020.	Histamine Intolerance: The Current State of the Art	Pacientes adultos.	Analizar la relevancia fisiopatológica de la histamina dietética, los efectos adversos derivados de la ingesta de histamina y, la etiología, diagnóstico y tratamiento de la intolerancia a la histamina.	La combinación de criterios de diagnóstico actualmente en uso incluye la aparición de manifestaciones clínicas típicas y la exclusión de otros trastornos relacionados. Además, es importante saber si el paciente está tomando algún medicamento con un posible efecto inhibidor sobre la actividad de la DAO. Si estas condiciones son negativas, la aparición de dos o más síntomas típicos de la intolerancia a la histamina y su mejoría o remisión tras el seguimiento de una dieta baja en histamina lo confirmarán. En el seguimiento de la dieta, se recomienda un registro exhaustivo de 24 h de todos los alimentos consumidos y los síntomas experimentados para establecer una relación, si la hubiera. La duración de la dieta baja en histamina para confirmar el diagnóstico no está claramente estipulada, aunque algunos estudios sugieren un periodo de 4 a 8 semanas. Además de la dieta, también se ha propuesto probar el efecto del tratamiento con antihistamínicos sobre los síntomas, aunque no está clara su utilidad una vez que se elimina la histamina de la dieta. También se sugiere la medición de DAO sérica para ver su variación previa y luego de una ingesta de alimentos fuente de histamina. Se ha propuesto la prueba de provocación/desafío con histamina como herramienta de diagnóstico de la intolerancia, que permitiría, al mismo tiempo, establecer el umbral de tolerancia individual. Esta prueba doble ciego controlada con placebo implica la administración oral de histamina y requiere supervisión médica y hospitalización del paciente. Actualmente, la principal estrategia para evitar los síntomas de la intolerancia a la histamina es seguir una dieta baja en histamina. Recientemente se ha postulado la suplementación con DAO exógena como un tratamiento complementario. Sin embargo, no hay coincidencia en todos los alimentos excluidos en las diferentes dietas bajas en histamina.

Fuente: Elaboración propia.