



Míriam López Morales

Intolerancia a la histamina en relación al déficit de Diamino Oxidasa

Universidad Fernando Pessoa-Canarias
Facultad de Ciencias de la Salud
Santa María de Guía de Gran Canaria, 2020





Míriam López Morales

Intolerancia a la histamina en relación al déficit de Diamino Oxidasa

Universidad Fernando Pessoa-Canarias
Facultad de Ciencias de la Salud
Santa María de Guía de Gran Canaria, 2020



Míriam López Morales

Intolerancia a la histamina en relación al déficit de Diamino Oxidasa

Firma:

Trabajo presentado a la Universidad Fernando Pessoa-Canarias que forma parte de los requisitos para la obtención del Grado en Nutrición Humana y Dietética.

RESUMEN

El presente trabajo aborda el desarrollo de la intolerancia a la histamina (HIT) en relación al déficit de diamino oxidasa (DAO), a través de una revisión bibliográfica de fuentes seleccionadas mediante la aplicación de diversas cadenas de búsqueda, descriptores y operadores booleanos en las bases de datos PubMed, Dialnet, Science Direct y Semantic Scholar, con el propósito de compilar la evidencia científica de los últimos 5 años en un solo documento que sirva como guía en el día a día del dietista-nutricionista. Para ello, se establece un objetivo general: entender cuál es la relación entre el déficit de diamino oxidasa y el desarrollo de la intolerancia a la histamina, cuya consecución se realiza a través de tres objetivos específicos. El grueso del trabajo se realizó entre los meses de enero y mayo partiendo de un total de 982 fuentes que resultaron en una muestra final de 33. Se trata el tema desde un punto de vista objetivo, evidenciando la necesidad de investigaciones futuras y mostrando la importancia del dietista-nutricionista en el proceso. Palabras clave: histamine, histamine intolerance, food intolerance, amine oxidase (copper containing), symptoms.

ABSTRACT

This article traces the development of histamine intolerance (HIT) in relation to diamine oxidase (DAO) deficiency, through a bibliographic review of sources selected through the application of various search chains, descriptors and boolean operators in the databases: PubMed, Dialnet, Science Direct and Semantic Scholar, with the purpose of compiling the scientific evidence of the last 5 years in a single document that will serve, as a guide for the daily work of the dietitian-nutritionist. For this, a general objective is established: to understand what is the relation between diamine oxidase deficiency and the development of histamine intolerance is, which is achieved through three specific objectives. The bulk of the work was carried out between the months of January and May, starting from a total of 982 sources that resulted in a final sample of 33. The subject is treated from an objective point of view, evidencing the need for future research and expressing the importance of the dietitian-nutritionist in the process.

Keywords: histamine, histamine intolerance, food intolerance, amine oxidase (copper containing), symptoms.

ÍNDICE 1

0.	INTRODUCCIÓN	pág. 9
I.	FASE CONCEPTUAL	pág. 11
1.1.	Marco teórico	pág. 11
1.1.1.	Definición del tema	pág. 11
1.1.2.	Conceptos claves	pág. 31
1.1.3.	Estudios de investigación	pág. 34
1.2.	Justificación y pregunta de partida	pág. 36
1.3.	Objetivos	pág. 38
II.	FASE METODOLÓGICA	pág. 39
2.1.	Tipo de estudio	pág. 39
2.2.	Estrategia de búsqueda	pág. 39
2.3.	Fuentes de información	pág. 43
2.3.1.	Fuentes seleccionadas	pág. 48
2.4.	Aspectos éticos	pág. 51
2.5.	Previsión de tratamiento y presentación de los datos	pág. 52
2.6.	Previsión de recursos	pág. 52
III.	REFLEXIÓN	pág. 53
IV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	pág. 56
ANEXOS		
Anexo I.	Cronograma	
Anexo II.	Estudios/Fuentes primarias excluidas y motivo de la exclusión	
Anexo III.	Diagrama de Flujo (Flow-Chart)	
Anexo IV.	Metabolismo de la histamina	
Anexo V.	Degradación de la histamina en el intestino	
Anexo VI.	Algoritmo para el diagnóstico de la intolerancia a la histamina	
Anexo VII.	Algoritmo de ajuste de la dieta en tres fases	
Anexo VIII.	Medicamentos liberadores de histamina endógena y medicamentos bloqueadores de diamino oxidasa	
Anexo IX.	Cuadro resumen de la intolerancia a la histamina en relación al déficit de diamino oxidasa	
AUTOEVALUACIÓN		

ÍNDICE 2

Tabla 1. Funciones de la histamina	pág. 13
Tabla 2. Alimentos liberadores de histamina endógena	pág. 15
Tabla 3. Alimentos ricos en histamina	pág. 17
Tabla 4. Efectos de la histamina según su concentración plasmática	pág. 19
Tabla 5. Factores que producen un déficit de enzima diamino oxidasa	pág. 22
Tabla 6. Síntomas de la intolerancia a la histamina	pág. 24
Tabla 7. Alimentos ricos en otras aminas biógenas	pág. 28
Tabla 8. Objetivo general y objetivos específicos	pág. 38
Tabla 9. Estrategia PICO	pág. 40
Tabla 10. Términos en lenguaje libre y sus equivalentes MeSH	pág. 40
Tabla 11. Búsqueda en PubMed	pág. 42
Tabla 12. Búsqueda en Dialnet Y Science Direct	pág. 42
Tabla 13. Búsqueda en Semantic Scholar	pág. 43
Tabla 14. Criterios de inclusión y exclusión	pág. 44
Tabla 15. Fuentes seleccionadas	pág. 48

ÍNDICE 3

Figura 1. Síntomas mediados por histamina	pág. 14
Figura 2. Citas por año estudio de Laura Maintz y Natalija Novak del año 2007	pág. 43

SIGLAS

aa: aminoácido

AA: Alergia/as Alimentaria/as

AAAAI: American Academy of Alergy Asthma & Immunology

AB: Aminoácidos Biógenos

ALDH: Aldehído Deshidrogenasa

BOE: Boletín Oficial del Estado

CA: Cadaverina

DAO: Diamino Oxidasa

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud

EFSA: European Food Safety Authority

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

HDU: Unidad Degradante de Histamina

HI: Histamina

HIT: Intolerancia a la Histamina

HNMT: Histamina-N-Metiltransferasa

IA: Intolerancia/as Alimentaria/as

IgE: Inmunoglobulina E

MAO: Mono Amino Oxidasa

MeSH: Medical Subject Headings

PHE: Feniletilamina

PU: Putrescina

RAE: Real Academia Española

SIDDAO: International Society of DAO Deficiency

SII: Síndrome de Intestino Irritable

SPD: Spermidina

SPM: Spermina

TR: Triptamina

TY: Tiramina

0. INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo, se realizó una revisión bibliográfica que abordó el desarrollo de HIT en relación con el déficit de la enzima DAO. Con frecuencia, ciertos tipos de bebidas, medicamentos y alimentos se asocian a cuadros sintomatológicos variados y multifacéticos, que se pueden atribuir a diferentes enfermedades, como es el caso de las alergias alimentarias (AA) e intolerancias alimentarias (IA) (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015). A diferencia de las AA, que producen una respuesta del sistema inmunológico, las IA producen una reacción del sistema digestivo en la que no es posible la digestión correcta del alimento (AAAAI, 2020). Dicha reacción se debe a alteraciones en las enzimas digestivas, sensibilidad a aditivos alimentarios o como consecuencia de los efectos farmacológicos que poseen las aminas vasoactivas de determinados alimentos. Una de estas IA es HIT, que cursa con un cuadro clínico no específico de difícil diagnóstico (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015).

La histamina (HI) es una amina biógena (AB), de producción endógena, que tiene diferentes funciones en el organismo (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015), no obstante, también se encuentra, en distintas proporciones, en gran cantidad de alimentos (Duelo, 2019; Pinzer *et al.*, 2018). Una degradación intestinal disminuida de la HI alimentaria, motivada principalmente por un déficit de la enzima DAO (Comas-Basté *et al.*, 2017; Pinzer *et al.*, 2018; Sánchez-Pérez *et al.*, 2018; Son *et al.*, 2018), origina un trastorno en la homeostasis de esta amina conocido como HIT (Comas-Basté *et al.*, 2017; Sánchez-Pérez *et al.*, 2018), que tiene como resultado su acumulación en plasma y activación de los receptores de HI, pudiendo ocasionar problemas para la salud (Comas-Basté *et al.*, 2017; Duelo, 2019; Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015) debido a una desproporción entre la HI alimentaria y la metabolizada (Duelo, 2019; Son *et al.*, 2018). Esta situación puede elevar los niveles de HI por encima del valor crítico individual (Pinzer *et al.*, 2018). Cuando un individuo sobrepasa su nivel de tolerancia a la HI, tienen lugar una serie de síntomas mediados por HI y dependientes de concentración, que reciben el nombre de “reacciones pseudoalérgicas mediadas por HI o alergias pseudoalimentarias” (Son *et al.*, 2018). La reversibilidad de esta situación depende de si la causa del déficit de DAO es genética o adquirida, siendo irreversible y reversible respectivamente (Manzotti *et al.*, 2016). Como norma general, los pacientes que padecen esta patología, no reciben un

diagnóstico certero en un corto espacio de tiempo. El diagnóstico final pasa por un diagnóstico de exclusión de otras patologías (Tuck *et al.*, 2019), demorándose en el tiempo. Esto ocasiona repetidas consultas a profesionales de la salud o la realización de un autodiagnóstico, debido a la continuidad de la sintomatología (Pinzer *et al.*, 2018; Reese, 2016). Dicha situación no está exenta de riesgo, ya que los pacientes suelen aglutinar diferentes recomendaciones que, en muchas ocasiones, pueden derivar en una restricción de nutrientes injustificada, un empeoramiento de la patología y una disminución de la calidad de vida (Tuck *et al.*, 2019).

En lo personal, la curiosidad de saber si realmente un déficit de la enzima DAO es la responsable de esta patología y, de ser así, averiguar si existe algún manejo nutricional que pueda ayudar a eliminar o reducir la sintomatología, han sido las principales motivaciones que han impulsado a la realización de este trabajo.

Profesionalmente, la principal motivación deriva de poder elaborar un documento, que aglutine toda la información necesaria, para servir de guía en la práctica profesional del dietista-nutricionista, de modo que facilite la identificación de los síntomas asociados a HIT, con el fin de ayudar a un diagnóstico temprano y, posteriormente, a un manejo correcto de la patología.

Teniendo en cuenta las motivaciones planteadas, el objetivo central de este trabajo es comprender cuál es la relación entre el déficit de la enzima DAO y el desarrollo de HIT. Para ello, es preciso conocer qué factores pueden producir un déficit de esta enzima, reconocer la sintomatología y, finalmente, identificar cuál es el manejo más adecuado. Dichos factores se corresponden con los tres objetivos específicos planteados en este trabajo para la consecución del objetivo general. Para la elaboración de este estudio se ha compilado toda la evidencia científica de los últimos 5 años en relación al déficit de DAO, desarrollo de HIT, sintomatología y manejo de la misma, a través de la revisión bibliográfica y mediante una metodología narrativa. Dicho margen de tiempo se estableció con el fin de acceder a las referencias más actualizadas. Así mismo, debido a que es un tema de investigación relativamente reciente, no se consideró restringir la búsqueda geográficamente, ya que limitaba drásticamente la obtención de los resultados.

I. FASE CONCEPTUAL

1.1. Marco teórico

1.1.1. Definición del tema

Los aminoácidos (aa), unidad básica de las proteínas (Nelson y Cox, 2014, p. 882), pueden sufrir una serie de modificaciones estructurales que tienen como resultado el origen de importantes biomoléculas (Lozano *et al.*, 2005, p. 96; Müller-Esterl, 2008, p. 600). Se pueden establecer dos modificaciones principales: por un lado, la pérdida del grupo amino que da lugar a α -cetoácidos, y por otro, la pérdida del grupo carboxilo, que tiene como consecuencia la formación de aminas (Lozano *et al.*, 2005, p. 96; Müller-Esterl, 2008, p. 600). El grupo carboxilo de los aa se pierde en forma de CO₂, a través de una reacción catalizada por enzimas que requieren de fosfato de piridoxal, denominada descarboxilación (Peña *et al.*, 2004, p. 325).

Las aminas bioactivas, son bases orgánicas de bajo peso molecular, que se producen como resultado del metabolismo normal de los microorganismos (Latorre-Moratalla *et al.*, 2017), las plantas y los animales (San Mauro Martín *et al.*, 2016; Toro-Funes *et al.*, 2015). Están presentes en una gran cantidad de alimentos en concentración variable; esta concentración puede variar, incluso, dentro del mismo tipo de alimento (Chung *et al.*, 2017; Latorre-Moratalla *et al.*, 2017), suponiendo un riesgo potencial para la salud, debido a sus características psicoactivas, vasoactivas y toxicológicas (San Mauro Martín *et al.*, 2016). En función de su biosíntesis, se pueden clasificar, por un lado, en poliaminas fisiológicas o naturales y, por el otro, en AB (San Mauro Martín *et al.*, 2016; Toro-Funes *et al.*, 2015). Las poliaminas fisiológicas o naturales, se encuentran en los tejidos de todos los vegetales y animales. Su síntesis no tiene relación con la actividad microbiana (Toro-Funes *et al.*, 2015) sino que se forman en la propia célula, según necesidad (San Mauro Martín *et al.*, 2016). Dentro de este grupo se encuentran la espermidina (SPD) y la espermina (SPM) (San Mauro Martín *et al.*, 2016; Toro-Funes *et al.*, 2015).

Las AB se forman en los alimentos debido a la descarboxilación microbiana de aa

precursores (Chung *et al.*, 2017; Latorre-Moratalla *et al.*, 2017; Schnedl *et al.*, 2019b; Toro-Funes *et al.*, 2015), por lo que su concentración en los alimentos depende del tipo de microorganismo presente con enzimas descarboxilasas, de la presencia de aa libres y de unas condiciones favorables para la actividad enzimática (San Mauro Martín *et al.*, 2016). Las principales AB presentes en los alimentos, HI, tiramina (TY), triptamina (TR), feniletilamina (PHE), cadaverina (CA) (San Mauro Martín *et al.*, 2016) y putrescina (PU) (Toro-Funes *et al.*, 2015), se obtienen a partir de la descarboxilación de los aa histidina, tirosina, triptófano, fenilalanina, lisina (San Mauro Martín *et al.*, 2016) y ornitina (EFSA 2011), respectivamente. Cabe añadir que la PU, CA y la HI se sintetizan y almacenan en multitud de organismos vegetales y animales, por lo que también pueden ser clasificadas como aminas naturales (San Mauro Martín *et al.*, 2016; Toro-Funes *et al.*, 2015).

Debido a que el desarrollo de AB está relacionado mayormente con la actividad microbiana, se emplean como índices de calidad en la industria alimentaria (San Mauro Martín *et al.*, 2016; Toro-Funes *et al.*, 2015; Vanegas *et al.*, 2018). Un alimento fresco, contiene concentraciones muy bajas o indetectables de AB, por debajo de los 10 µg/g. En cambio, los alimentos fermentados y los alimentos de origen animal como el queso, los huevos, el pescado y la carne, pueden llegar a presentar concentraciones por encima de los 50 µg/g (San Mauro Martín *et al.*, 2016). La presencia de altos niveles de AB en los alimentos puede ocasionar importantes problemas de salud (Chung *et al.*, 2017; Toro-Funes *et al.*, 2015), tanto por una ingesta elevada, como por alteraciones en su metabolismo (Latorre-Moratalla *et al.*, 2017). Ambos casos tienen como consecuencia una acumulación de AB en plasma, con los consecuentes efectos tóxicos y bioactivos (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015). Las principales AB, presentes habitualmente en la dieta y asociadas con problemas importantes de salud, son la HI y la TY (Latorre-Moratalla *et al.*, 2017). En condiciones normales, las AB se oxidan a través de las enzimas aminas oxidasas: monoamino oxidasa (MAO) y DAO. Conforme San Mauro Martín *et al.* (2016):

Las aminas oxidasas son enzimas que catalizan la desaminación oxidativa de mono, di y poliaminas con la formación de un aldehído, amoníaco y peróxido de hidrógeno: $RCH_2NH_2 + O_2 + H_2O \rightarrow RCHO + H_2O_2 + NH_3$.

De este modo, la TY aportada a través de los alimentos es metabolizada fundamentalmente por la enzima MAO (San Mauro Martín *et al.*, 2016; Toro-Funes *et al.*, 2015), mientras que la HI alimentaria se metaboliza principalmente por la enzima DAO y una segunda enzima denominada histamina-N-metiltransferasa (HNMT) (Toro-Funes *et al.*, 2015). Así, una alteración en el metabolismo de la HI, origina su acumulación en el plasma y los consecuentes efectos nocivos en la salud (Latorre-Moratalla *et al.*, 2017). En concreto, la HI es la AB que causa más intoxicaciones e IA (Chung *et al.*, 2017).

No obstante, la HI se encuentra abundantemente en el organismo (Schnedl *et al.*, 2018). Es un constituyente natural de los tejidos, producida por todos los seres vivos, por lo que el propio organismo es fuente endógena de HI (SIDDAO, 2018). Se sintetiza y almacena, principalmente, en los mastocitos, basófilos (Reese *et al.*, 2017; San Mauro Martín *et al.*, 2016), neuronas histaminérgicas, células enterocromafinas y plaquetas, donde se encuentra contenida en vesículas intracelulares, hasta su liberación por la aparición de un estímulo (Comas-Basté *et al.*, 2017; Kovacova-Hanuszkova *et al.*, 2015; Maintz y Novak, 2007). Es ampliamente conocida por su papel en las reacciones alérgicas (San Mauro Martín *et al.*, 2016; Schnedl *et al.*, 2018; Yoshikawa *et al.*, 2019) pero cabe añadir que, además, cumple importantes funciones (tabla 1) al ser un mediador de múltiples reacciones biológicas y procesos patológicos (Comas-Basté *et al.*, 2017; Izquierdo-Casas *et al.*, 2019; Kovacova-Hanuszkova *et al.*, 2015; Reese, 2016; Schwelberger *et al.*, 2018).

Tabla 1: Funciones de la HI

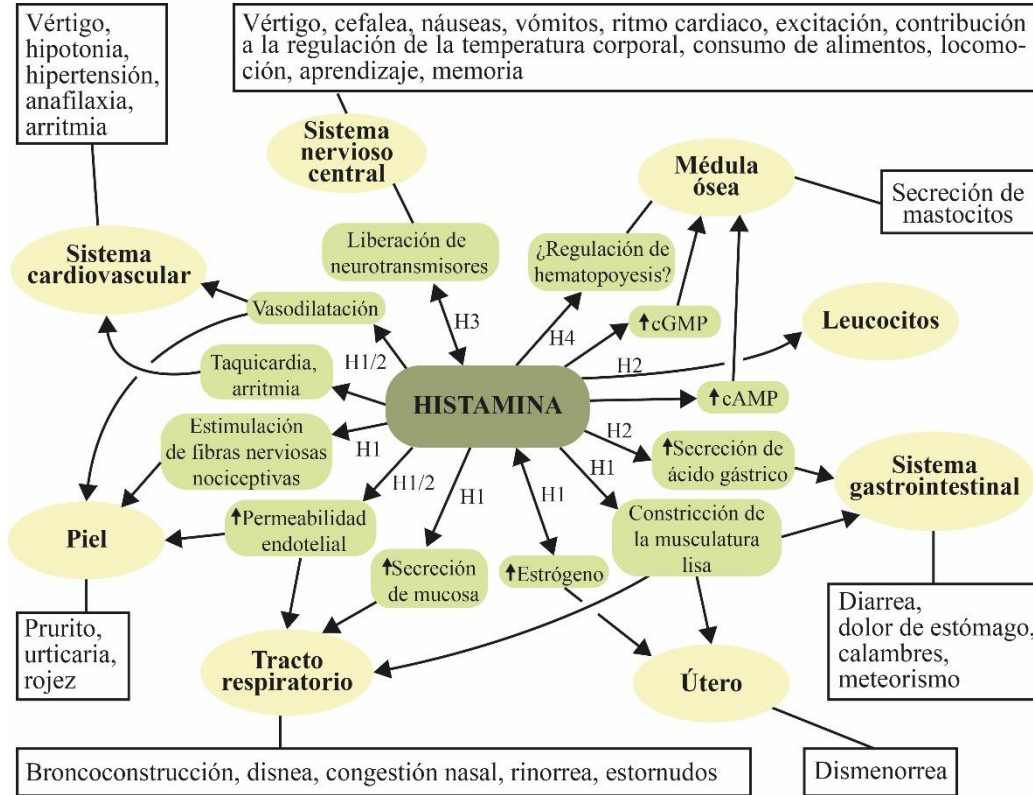
A nivel celular	Crecimiento, proliferación, hemopoyesis, angiogénesis, cicatrización de heridas
Gastrointestinal	Secreción de jugo gástrico, contracción del músculo liso intestinal
Respiratorio	Contracción del músculo liso bronquial
Cardiovascular	Influye en la presión sanguínea, produce arritmias, taquicardias, dilatación de los vasos, aumenta su permeabilidad
Nervioso	Irritación de fibras nerviosas, actúa como neurotransmisor, interviene en el ciclo sueño-vigilia, el apetito, la memoria y la respuesta al estrés

(Comas-Basté *et al.*, 2017; Kovacova-Hanuszkova *et al.*, 2015; Reese, 2016; Yoshikawa *et al.*, 2019)

Esta gran variedad de síntomas, se debe a la liberación de la HI y a su unión a diferentes receptores ubicados en las membranas de distintos tipos de células (Kovacova-Hanuszkova *et al.*, 2015). Existen cuatro receptores para la HI (Schwelberger *et al.*, 2018): receptor 1 (H1), receptor 2 (H2), receptor 3 (H3) y receptor 4 (H4) (Duelo, 2019; Kovacova-

Hanusкова *et al.*, 2015; Maintz y Novak, 2007; Yoshikawa *et al.*, 2019). En función del receptor estimulado, tienen lugar unos síntomas u otros (Figura 1).

Figura 1: Síntomas mediados por HI



Adaptada de (Maintz y Novak, 2007)

De este modo, la HI de síntesis endógena se puede liberar por diferentes mecanismos: inmunológicos, no inmunológicos, químicos o físicos, y alimentarios (Kovacova-Hanusková *et al.*, 2015). El mecanismo inmunológico, ampliamente conocido, es la desgranulación de los mastocitos por alérgenos específicos. Con respecto a los mecanismos no inmunológicos, cabe mencionar los factores de complemento, los neuropéptidos, las citoquinas, la hiperosmolaridad, las lipoproteínas y la hipoxia. Como mecanismos físicos y químicos se sabe que temperaturas extremas, traumas, vibraciones y ciertos medicamentos reflejados en el Anexo VIII (Lackner *et al.*, 2019; Manzotti *et al.*, 2016; Schink *et al.*, 2018), pueden producir una liberación de HI endógena (Kovacova-Hanusková *et al.*, 2015).

Por lo que se refiere a la alimentación, a lo largo de la literatura científica, se citan ciertos alimentos denominados liberadores de HI (tabla 2) (Enko *et al.*, 2016; Reese, 2016; Son

et al., 2018), cuya ingesta parece estar relacionada con una liberación de HI endógena (Lackner *et al.*, 2019; Maintz y Novak, 2007). Existe cierta controversia, debido a que no hay certeza sobre el mecanismo (Izquierdo-Casas *et al.*, 2018), aunque parece que se debe a la estimulación de los mastocitos, sin embargo, es probable que con el tiempo, los mastocitos pierdan su sensibilidad a estos alimentos (Reese, 2016).

Tabla 2: Alimentos liberadores de HI endógena

De origen vegetal	Frutas cítricas, chocolate, tomates, frutos secos, kiwi, papaya, fresa, ciruela, espinacas, piña, nueces
De origen animal	Crustáceos, clara de huevo, leche, cerdo
Otros	Bebidas alcohólicas, aditivos, conservantes alimentarios, regaliz, especias

(Enko *et al.*, 2016; Izquierdo-Casas *et al.*, 2018; Lackner *et al.*, 2019; Reese, 2016; San Mauro Martín *et al.*, 2016; Sánchez-Pérez *et al.*, 2018; Schink *et al.*, 2018; Son *et al.*, 2018)

Además, estudios realizados en animales, sugieren que el estrés en general y la actividad física juegan un papel importante en relación a la liberación de HI endógena. Esto se debe a que, en estas situaciones, se libera L-carnosina, dipéptido a partir del cual, se puede sintetizar la HI (Kovacova-Hanusikova *et al.*, 2015).

A su vez, la HI, está presente en multitud de alimentos (Duelo, 2019; Izquierdo-Casas *et al.*, 2019) y bebidas fermentadas de origen animal y vegetal (Lackner *et al.*, 2019; Tuck *et al.*, 2019), por lo que se produce un aporte exógeno a través de la alimentación, por un lado, a partir de alimentos en los que la HI se encuentra de forma natural, y por otro, a través del deterioro microbiano (Reese, 2016), producido por la descarboxilación del aa histidina por bacterias de fermentación (Kovacova-Hanusikova *et al.*, 2015; Maintz y Novak, 2007) a través de la enzima L-histidina descarboxilasa (Schwelberger *et al.*, 2018) que utiliza como cofactor, el fosfato de piridoxal (vitamina B6) (Comas-Basté *et al.*, 2017; Kovacova-Hanusikova *et al.*, 2015; Maintz y Novak, 2007).

La presencia de HI en los alimentos depende de: la existencia del aa histidina libre, de la proliferación de microorganismos con enzimas descarboxilasas, que eliminan el grupo carboxilo de dichos aa, y de unas condiciones favorables para el crecimiento bacteriano y la consiguiente acción descarboxilasa (Chung *et al.*, 2017; Maintz y Novak, 2007):

Temperatura y pH, tensión de oxígeno, disponibilidad de fuentes de carbono, presencia de vitaminas, coenzimas, concentración de aminoácidos libres y carbohidratos fermentables (San Mauro Martín *et al.*, 2016).

Los aa libres se pueden presentar como tal en el alimento, o ser el resultado de una proteólisis ocurrida durante los procesos de maduración, fermentación, almacenamiento (Maintz y Novak, 2007; Reese, 2016) y procesamiento (Schnedl *et al.*, 2018), por lo que la duración de estos procesos, también va a influir en el contenido final de HI (Chung *et al.*, 2017; Lackner *et al.*, 2019; Reese *et al.*, 2017; Schnedl *et al.*, 2018, 2019b; Tuck *et al.*, 2019). Existen gran cantidad de bacterias y levaduras capaces de formar HI, debido a su alta actividad de la enzima L-histidina descarboxilasa (Maintz y Novak, 2007), incluidas algunas de las presentes en la flora intestinal humana (Kovacova-Hanuszkova *et al.*, 2015).

La actividad de la enzima histidina descarboxilasa es mayor al aumentar la Tª a 30-40°C y disminuye a Tª > 50°C. La HI se sigue formando hasta que se alcance la Tª de inactivación enzimática (Chung *et al.*, 2017). En este sentido, la refrigeración retrasa la formación de AB en los alimentos (Sánchez-Pérez *et al.*, 2018), pero existen bacterias capaces de descarboxilar la histidina a Tª cercanas a los 4°C, por lo que resulta insuficiente para evitar su formación. Se precisa de la congelación o de la eliminación previa de las bacterias viables (Kovacova-Hanuszkova *et al.*, 2015), “(...) el almacenamiento inmediato en hielo disminuye drásticamente la tasa de formación de histamina “ (Chung *et al.*, 2017).

La cocción de los alimentos produce la inactivación de las bacterias formadoras de HI pero, cabe añadir, que la HI es altamente termoestable (Chung *et al.*, 2017), una vez formada en el alimento es casi imposible de eliminar (Kovacova-Hanuszkova *et al.*, 2015). Los alimentos perecederos, con un alto contenido en proteínas, deben prepararse cuanto antes para su consumo (Tuck *et al.*, 2019). Un incorrecto almacenamiento, puede ocasionar el desarrollo de elevadas cantidades de HI (Kovacova-Hanuszkova *et al.*, 2015; Reese, 2016). Sin embargo, la cocción de las espinacas, reduce en un 83% el contenido en HI, debido a una transferencia de la HI al agua de cocción. Lo mismo ocurre con las berenjenas en las que, tras ser sometidas a hervido a 100°C durante 10 minutos, se observa una pérdida de un 11-14% de HI (Sánchez-Pérez *et al.*, 2018). Además, Chung *et al.*

(2017) realizaron un estudio donde evaluaron los efectos de los diferentes métodos de cocción en una serie de alimentos seleccionados. Encontraron que freír y asar a la parrilla aumenta los niveles de HI, la ebullición no causó efecto, o en todo caso una disminución ligera de la HI y el hervido fue efectivo para reducir el contenido de HI en los alimentos.

Un pH elevado parece favorecer el aumento de HI en los alimentos. En un estudio, en el que se analizó la cantidad de HI tras 12-15 días de almacenamiento a una Tª de 6°C, se obtuvo un incremento de esta amina. La causa, pareció ser, el pH relativamente alto de las espinacas, el cual favoreció el desarrollo de bacterias Gram -, que probablemente facilitaron el aumento de la HI durante el almacenamiento (Sánchez-Pérez *et al.*, 2018). Debido a que su formación está directamente relacionada con el deterioro microbiano (Tuck *et al.*, 2019), se hace imprescindible una buena práctica de higiene alimentaria, usar productos frescos y realizar un correcto almacenamiento para evitar su formación (Sánchez-Pérez *et al.*, 2018; Schnedl *et al.*, 2019b). Un estudio, en el que se encontraron altas cantidades de HI en los zumos de naranja, toronja y piña, concluyó que se debía a malas prácticas de higiene alimentaria ya que la HI no está presente en la fruta original (Sánchez-Pérez *et al.*, 2018). En la tabla 3 se muestran los alimentos con alto contenido en HI.

Tabla 3: Alimentos ricos en HI

Productos pesqueros	Pescado, productos de la pesca, salsa de pescado, caballa, arenque, sardina, atún, conservas de pescado
Verduras y hortalizas	Espinacas, tomates, aguacates, berenjenas, salsa de tomate
Fermentados	Vino, cerveza, salchichas fermentadas, salami, hortalizas fermentadas, quesos, carne, soja, yogur, vegetales fermentados, repollo fermentado, rábano, pasta de soja, pasta de pimiento rojo, mayonesa, yogurt, ketchup, chucrut, derivados de la soja fermentados
Otros	Anchoas secas, carne curada, productos de levadura, cerdo, pollo, salchichas, enlatados, cacao, productos semielaborados, comidas preparadas

(Chung *et al.*, 2017; Enko *et al.*, 2016; Kovacova-Hanusikova *et al.*, 2015; Latorre-Moratalla *et al.*, 2017; Reese, 2016; San Mauro Martín *et al.*, 2016; Sánchez-Pérez *et al.*, 2018; Schink *et al.*, 2018; Siebenhaar *et al.*, 2016; Son *et al.*, 2018; Tuck *et al.*, 2019)

Es importante destacar, que la HI, es la única AB cuya cantidad presente en los alimentos está regulada por la Unión Europea (Kovacova-Hanusikova *et al.*, 2015; Toro-Funes *et al.*, 2015). Según el Reglamento en vigor, (CE) no 2073/2005 en su anexo I, capítulo 2, se

establecen límites de entre 100-200 mg/kg para: “Productos de la pesca de especies de peces asociados con una alta cantidad de histidina” y 200-400 mg/kg para: “Productos de la pesca sometidos a un tratamiento de maduración enzimática en salmuera, fabricados a partir de especies de peces asociadas con una alta cantidad de histidina”. En cuanto al resto de los alimentos, las cifras que se manejan en la literatura científica, como límite máximo, son 100 mg de HI/kg (Maintz y Novak, 2007). Por otro lado, en una revisión que analizó el contenido de HI en los alimentos, se consideró como contenido bajo < 5mg/kg, contenido moderado 5-20 mg/kg y contenido alto > 20 mg/kg (San Mauro Martín *et al.*, 2016). Para las bebidas alcohólicas, el límite máximo se establece en 2 mg de HI/l (Maintz y Novak, 2007). La ingesta de AB, en general, no supone un peligro para la población, a no ser que se realice en grandes cantidades o que exista alguna alteración en su metabolismo (San Mauro Martín *et al.*, 2016).

La HI se metaboliza mediante dos vías (Anexo IV) (Comas-Basté *et al.*, 2017; San Mauro Martín *et al.*, 2016; Tuck *et al.*, 2019), que implican principalmente dos enzimas: la enzima HNMT y la enzima DAO (Meza-Velázquez *et al.*, 2017; Yoshikawa *et al.*, 2019).

La enzima HNMT es una proteína citosólica, por lo que solo puede metabolizar la HI en el espacio intracelular (Comas-Basté *et al.*, 2017; Meza-Velázquez *et al.*, 2017; Tuck *et al.*, 2019). Se localiza principalmente en hígado, riñón (Comas-Basté *et al.*, 2017), bazo, próstata, ovarios, células de médula espinal, tráquea y bronquios (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015). Es la responsable de la conversión de HI a N-metilhistamina (Schwelberger *et al.*, 2018) por metilación del anillo de imidazol (Comas-Basté *et al.*, 2017; Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015; Reese *et al.*, 2017; Schwelberger *et al.*, 2018). Posteriormente, gran parte de ese producto, es transformado en N-metilimidazol acetaldehído por las enzimas MAO o DAO. Finalmente, la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) cataliza su paso a ácido N-metilimidazolacético (Veciana y Vidal, 2014, p. 431). La N-metilhistamina puede causar la inhibición de la enzima HNMT (Maintz y Novak, 2007).

Por otro lado, la enzima DAO es la responsable del metabolismo extracelular de la HI (Boehm *et al.*, 2017; Meza-Velázquez *et al.*, 2017; Schnedl *et al.*, 2019b). Se localiza principalmente en intestino delgado (Comas-Basté *et al.*, 2017), colon ascendente, riñón (Boehm *et al.*, 2017) y placenta (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015; Maintz y Novak,

2007). Es la responsable de la desaminación oxidativa de la HI (Schwelberger *et al.*, 2018) dando lugar a imidazolacetaldehído (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015), que posteriormente pasa a ácido imidazolacético por acción de la enzima ALDH. Finalmente, se combina con una molécula de ribosa (San Mauro Martín *et al.*, 2016) para su eliminación urinaria (Comas-Basté *et al.*, 2017). El imidazolacetaldehído puede ocasionar una inhibición de la enzima DAO (Maintz y Novak, 2007).

El hecho de la que la HI sea metabolizada por DAO o por HNMT depende de la localización de la HI (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015; Maintz y Novak, 2007). La enzima HNMT se considera la principal para la degradación de la HI a nivel bronquial, mientras que la enzima DAO se considera como la principal para el metabolismo de la HI de origen alimentario (Comas-Basté *et al.*, 2017; Maintz y Novak, 2007; Tuck *et al.*, 2019) en el intestino delgado (Duelo, 2019; Sánchez-Pérez *et al.*, 2018).

La HI tiene efectos en el organismo, aún a bajas concentraciones (tabla 4), por lo que es importante controlar los procesos que causen su síntesis, almacenamiento y liberación, con el fin de evitar efectos nocivos en la salud (Schwelberger *et al.*, 2018). Se debe resaltar que cantidades elevadas de HI pueden ocasionar envenenamiento (Reese *et al.*, 2017).

Tabla 4: Efectos de la HI según su concentración plasmática

0-1 ng/ml	Referencia
1-2 ng/ml	Aumento de la secreción de ácido gástrico Aumento de la frecuencia cardíaca
3-5 ng/ml	Taquicardia, dolor de cabeza, rubor, urticaria, prurito
6-8 ng/ml	Disminución de la presión arterial
7-12 ng/ml	Broncoespasmo
Aprox. 100 ng/ml	Paro cardíaco

Adaptada de (Maintz y Novak, 2007)

Existen una serie de trastornos, relacionados con la HI alimentaria, causantes de cierta sintomatología que se puede confundir con un proceso alérgico. Estos trastornos son: HIT y la intoxicación por HI (Veciana y Vidal, 2014, p. 431). Para entender estos trastornos, es fundamental, la comprensión del mecanismo de degradación de HI en el intestino (Anexo V). Ambas enzimas, HNMT y DAO, forman parte de este mecanismo, aunque el papel principal, lo representa la enzima DAO (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015).

En condiciones normales, la enzima DAO, está presente con una alta actividad, en el epitelio del intestino (Maintz y Novak, 2007; Yoshikawa *et al.*, 2019). Esto se debe a su síntesis por los enterocitos apicales en las vellosidades intestinales (Lackner *et al.*, 2019) y a su liberación de forma continua por la mucosa intestinal (Enko *et al.*, 2016; Schnedl *et al.*, 2018, 2019b). Constituye la principal barrera de absorción de la HI alimentaria. La HI procedente de la alimentación es metabolizada, en su mayor parte, por la enzima DAO (Duelo, 2019; Izquierdo-Casas *et al.*, 2019; Pinzer *et al.*, 2018; Tuck *et al.*, 2019; Yoshikawa *et al.*, 2019), lo que impide que grandes cantidades de HI alimentaria accedan a la sangre, evitando la formación de los síntomas relacionados con la HI (Izquierdo-Casas *et al.*, 2019, 2018; Yacoub *et al.*, 2018). Además, la enzima DAO, también se encarga de degradar el exceso de HI cuando esta pasa a la sangre y de metabolizar la HI formada por las bacterias intestinales (Kovacova- Hanuskova *et al.*, 2015).

En el caso de la intoxicación por HI, la actividad de las enzimas DAO y HNMT, es normal pero insuficiente para metabolizar la cantidad de HI presente (Kovacova- Hanuskova *et al.*, 2015). Esto se debe a una elevada ingesta de alimentos ricos en HI en individuos sanos (Sánchez-Pérez *et al.*, 2018). La intoxicación por HI suele darse tras la ingesta de alimentos tales como pescados y quesos fermentados. Lo habitual es que se produzca tras la ingesta de pescado en mal estado, debido a un incorrecto proceso de conservación (Jiménez-Contreras *et al.*, 2018; Kovacova- Hanuskova *et al.*, 2015).

Por el contrario, aunque el mecanismo exacto aún no está claro (Schink *et al.*, 2018; Wagner *et al.*, 2017), se presupone que HIT se produce por una menor degradación de la HI alimentaria, principalmente, por una disminución de la actividad de DAO (Chung *et al.*, 2017; Comas-Basté *et al.*, 2017; Izquierdo-Casas *et al.*, 2019, 2018; Lackner *et al.*, 2019; Latorre-Moratalla *et al.*, 2017; Manzotti *et al.*, 2016; Pinzer *et al.*, 2018; Prester, 2016; San Mauro Martín *et al.*, 2016; Sánchez-Pérez *et al.*, 2018; Schnedl *et al.*, 2019a, 2019b, 2018; Son *et al.*, 2018; Tuck *et al.*, 2019; Yacoub *et al.*, 2018), hipótesis que fue planteada en 1993 por Wantke, *et al.* La enzima HNMT interviene en mucha menor medida (Kovacova-Hanuszkova *et al.*, 2015; Manzotti *et al.*, 2016). En otras palabras, HIT es el resultado de un desequilibrio en el metabolismo de la HI alimentaria (Duelo, 2019; Latorre-Moratalla *et al.*, 2017; Yacoub *et al.*, 2018). Tiene como consecuencia el aumento plasmático de esta amina (Sánchez-Pérez *et al.*, 2018; Schink *et al.*, 2018), por encima

del valor crítico individual (Pinzer *et al.*, 2018; Reese, 2016), debido a una capacidad reducida para su degradación (Chung *et al.*, 2017; Comas-Basté *et al.*, 2017; Izquierdo-Casas *et al.*, 2019, 2018; Manzotti *et al.*, 2016; Siebenhaar *et al.*, 2016; Son *et al.*, 2018; Tuck *et al.*, 2019). En función de la fuente a la que se acuda, se consideran concentraciones normales de HI basal, valores de 0,3 a 1,0 ng/ml (Maintz y Novak, 2007) o 50-70 mg/l (SIDDAO, 2018).

En consecuencia, se produce la activación de los receptores histamínicos H1, H2, H3 y H4 (Duelo, 2019; Schnedl *et al.*, 2019a). Esta situación, puede dar lugar, a una gran variedad de síntomas intestinales y extra intestinales (Comas-Basté *et al.*, 2017; Pinzer *et al.*, 2018; Schink *et al.*, 2018; Schnedl *et al.*, 2018; Tuck *et al.*, 2019), de carácter multifacético (Duelo, 2019; Manzotti *et al.*, 2016), mediados por HI (Duelo, 2019; Latorre-Moratalla *et al.*, 2017; Yacoub *et al.*, 2018; Yoshikawa *et al.*, 2019) y dependientes de concentración (Son *et al.*, 2018). Dicha variabilidad, se debe a la acción de la HI en diferentes órganos (Reese *et al.*, 2017; Sánchez-Pérez *et al.*, 2018) que presentan receptores de HI, por ejemplo: intestino, vías respiratorias, piel, sistema cardiovascular o sistema nervioso (Izquierdo-Casas *et al.*, 2018; Schink *et al.*, 2018). A pesar de que esta sintomatología no es mediada por inmunoglobulina E (IgE) (Son *et al.*, 2018), HIT puede ser confundida con una alergia (Chung *et al.*, 2017; Izquierdo-Casas *et al.*, 2018; Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015; Prester, 2016), por lo que sus síntomas se suelen denominar “reacciones pseudoalérgicas mediadas por HI o alergias pseudoalimentarias” (Son *et al.*, 2018). Del mismo modo, HIT también puede ser confundida con otras patologías (Pinzer *et al.*, 2018), motivo por el cual ha sido subestimada a lo largo del tiempo (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015; Manzotti *et al.*, 2016). Es habitual que los pacientes reciban, por error, un diagnóstico de síndrome de intestino irritable (SII) (Pinzer *et al.*, 2018) o que sea confundida con una anorexia nerviosa (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015).

La actividad de la enzima DAO se puede ver modificada por una serie de factores que causan su déficit funcional. Se considera que hay déficit de DAO cuando los niveles en plasma son inferiores a 80 HDU/ml (unidad de degradación de HI/ml) (Izquierdo-Casas *et al.*, 2019, 2018). Una HDU “corresponde a la actividad de DAO que degrada 1pmol/ml de histamina” (Izquierdo-Casas *et al.*, 2018). Este déficit puede tener un origen genético

o adquirido (Duelo, 2019; Izquierdo-Casas *et al.*, 2019; Kovacova-Hanuszkova *et al.*, 2015; Maintz y Novak, 2007; Sánchez-Pérez *et al.*, 2018; Toro-Funes *et al.*, 2015):

Origen genético: existe cierta predisposición genética a sufrir un déficit de DAO (Comas-Basté *et al.*, 2017; Izquierdo-Casas *et al.*, 2018; Lackner *et al.*, 2019; Latorre-Moratalla *et al.*, 2017). La enzima DAO es codificada por un único gen denominado AOC1 (Schwelberger *et al.*, 2018; Yoshikawa *et al.*, 2019). Este gen se localiza en el cromosoma 7 (Sánchez-Pérez *et al.*, 2018), banda q34-q36 (Izquierdo-Casas *et al.*, 2019; Meza-Velázquez *et al.*, 2017; Schwelberger *et al.*, 2018) y está formado por 5 exones y 4 intrones. Se han identificado numerosos polimorfismos (Enko *et al.*, 2016) de un solo nucleótido (Manzotti *et al.*, 2016) en los exones (Maintz y Novak, 2007). Siete de ellos causan sustitución de los aa, por lo que pueden influir en la capacidad metabólica de DAO. Se sabe, que tres de ellos, rs1015611, rs1049742 y rs1049793, sí producen una disminución de la actividad de la enzima. Por ejemplo, rs1049793 altera la cadena de la proteína al sustituir el aa histidina por el aa ácido aspártico (Meza-Velázquez *et al.*, 2017). Su frecuencia global de aparición es del 10-13% aproximadamente. La prevalencia de estos polimorfismos es mayor en las mujeres de mediana edad (SIDDAO, 2018).

Origen adquirido: se sabe que existen múltiples factores, reflejados en la tabla 5, que pueden originar el déficit de esta enzima.

Tabla 5: Factores que producen un déficit de enzima DAO * Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

EII	Crohn y colitis ulcerosa
Patologías intestinales	Gastritis, SII, úlceras gástricas y de colon, disbiosis, resección intestinal de intestino delgado, gastroenteritis, síndrome de intestino corto, infecciones intestinales y parasitarias, celiaquía
Patología hepática y renal	Hepatitis vírica, cirrosis avanzada, insuficiencia renal
Consumo de	Bebidas alcohólicas, alimentos que contienen otras aminos como la PU y CA que compiten por DAO
Carencia	Cofactores, vitamina C, vitamina K, zinc, cobre
Medicamentos bloqueadores de DAO	Acetilcisteína, ácido clavulánico, metoclopramida, verapamilo, isoniacida, aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, algunos antidepresivos y tuberculostáticos
Otros	Urticaria, fase folicular del ciclo menstrual

(Boehm *et al.*, 2017; Comas-Basté *et al.*, 2017; Duelo, 2019; Enko *et al.*, 2016; Izquierdo-Casas *et al.*, 2019, 2018; Kovacova-Hanuszkova *et al.*, 2015; Latorre-Moratalla *et al.*, 2017; Manzotti *et al.*, 2016; Prester, 2016; Reese, 2016; San Mauro Martín *et al.*, 2016; Sánchez-Pérez *et al.*, 2018; Schnedl *et al.*, 2018; Yoshikawa *et al.*, 2019)

Según el informe de la EFSA 2011, un 20% de la población puede estar tomando algún tipo de esta medicación. De este modo, dependiendo de si HIT está causada por un déficit genético o adquirido de DAO, podrá ser o no reversible. Si se elimina el factor adquirido que origina el déficit de DAO, HIT puede ser de carácter transitorio en estos pacientes (Maintz y Novak, 2007; Manzotti *et al.*, 2016).

La incidencia de HIT, se estima en un 1% de la población (Comas-Basté *et al.*, 2017; Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015; Latorre-Moratalla *et al.*, 2017), aunque puede llegar a un 3% (Pinzer *et al.*, 2018). Es más frecuente en pacientes de mediana edad (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015; Manzotti *et al.*, 2016) y sobre todo en mujeres (Prester, 2016). Este porcentaje, puede aumentar como resultado de un mayor conocimiento de la enfermedad y su sintomatología y, por ende, de su diagnóstico precoz (Comas-Basté *et al.*, 2017; Latorre-Moratalla *et al.*, 2017). Los síntomas se pueden presentar, en un margen de tiempo de unas pocas horas a días (Pinzer *et al.*, 2018), tras la ingesta de alimentos con altos niveles de HI (Chung *et al.*, 2017), o incluso, tras su toma en cantidades pequeñas (Izquierdo-Casas *et al.*, 2018; Latorre-Moratalla *et al.*, 2017; Schnedl *et al.*, 2018), ante las cuales, los individuos sanos no presentan ninguna sintomatología (San Mauro Martín *et al.*, 2016; Toro-Funes *et al.*, 2015). Se estima que estos pacientes tienen un riesgo, de 7000 casos por millón de habitantes, de sufrir efectos nocivos para la salud debido a la exposición a la HI (Latorre-Moratalla *et al.*, 2017). Los síntomas, que se encuentran reflejados en la tabla 6, pueden aparecer de manera aislada o en combinación (Tuck *et al.*, 2019). En un paciente con déficit de DAO, es frecuente que aparezcan más de dos o tres síntomas de manera simultánea (Duelo, 2019; Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015; Maintz y Novak, 2007; Sánchez-Pérez *et al.*, 2018).

En un estudio realizado por Manzotti *et al.* (2016), en el que se analizó la actividad de la enzima DAO en 14 sujetos susceptibles de HIT con la clínica asociada, encontraron como síntomas más frecuentes: hinchazón funcional, diarrea, náuseas, dolor abdominal, taquicardia, cefalea, rinorrea, prurito y enrojecimiento. La mayor parte de estos síntomas coinciden con los que reflejó Pinzer *et al.* (2018): diarrea, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, picazón en la piel, síndrome de alergia oral, ojos rojos y párpados hinchados. Por otro lado, Schnedl *et al.* (2019) identificó como síntoma más grave la hinchazón y, como otros síntomas frecuentes: plenitud postprandial, diarrea, dolor abdominal y

estreñimiento. Reese *et al.* (2017) determinó el enrojecimiento facial repentino, prurito y erupciones cutáneas, como síntomas clásicos de HIT. Sin embargo, Izquierdo-Casas *et al.* (2018) identificaron, como uno de los síntomas más reconocidos, la cefalea, al observar que los pacientes que tenían migraña, en un 87%, también presentaban déficit de DAO.

Tabla 6: Síntomas de HIT

Síntomas gastrointestinales	
Saciedad postprandial, flatulencia, hinchazón, dolor abdominal, aumento de la secreción de ácido gástrico, heces sueltas, diarrea, estreñimiento, tránsito intestinal acelerado, náuseas, vómitos, pérdida de peso, plenitud postprandial, acidez estomacal	
Síntomas extra intestinales	
Piel	Eczema, prurito, urticaria, dermatitis, rubor, enrojecimiento de la piel, piel seca, erupciones, angioedema
Respiratorio	Asma, estornudos, rinorrea, dificultad respiratoria, rinoconjuntivitis, congestión nasal, rinitis
Cardiovasculares	Arritmia, taquicardia, palpitaciones, hipo/hipertensión, mareos
Osteomuscular	Dolor articular, dolor muscular, entumecimiento en piernas y brazos, hipotonía, hinchazón funcional, distensión funcional, hormigueo en extremidades, piernas temblorosas
Sistema nervioso central	Cefalea, migraña, alteraciones en el sueño, vértigo, náuseas, vómitos
Otros	Dolor de garganta, sofocos, sudoración, depresión, nerviosismo, insomnio, mente brumosa, fatiga crónica, ronquera, sensación de temblor interno, reducción del poder de concentración

(Chung *et al.*, 2017; Comas-Basté *et al.*, 2017; Duelo, 2019; Izquierdo-Casas *et al.*, 2019, 2018; Kovacova-Hanusova *et al.*, 2015; Maintz y Novak, 2007; Manzotti *et al.*, 2016; Pinzer *et al.*, 2018; Prester, 2016; Reese *et al.*, 2017; Sánchez-Pérez *et al.*, 2018; Schink *et al.*, 2018; Schnedl *et al.*, 2019a, 2018; Siebenhaar *et al.*, 2016; Son *et al.*, 2018; Toro-Funes *et al.*, 2015; Yacoub *et al.*, 2018)

Este cuadro sintomatológico, y la no existencia de unos biomarcadores claros para HIT (Reese, 2016; Schnedl *et al.*, 2018), resultan en un diagnóstico clínicamente desafiante (Enko *et al.*, 2016; Lackner *et al.*, 2019; Schnedl *et al.*, 2019a; Wagner *et al.*, 2017). No existe un consenso claro (Izquierdo-Casas *et al.*, 2018) por lo que, muchas veces, se realiza un diagnóstico de exclusión (Tuck *et al.*, 2019), siendo preciso un amplio diagnóstico diferencial (Reese *et al.*, 2017). Los pasos a seguir para su diagnóstico, esquematizados en el Anexo VI, son:

Se debe elaborar una historia clínica completa (Siebenhaar *et al.*, 2016), que permita observar la relación de los hábitos alimentarios del paciente con la aparición de la sintomatología (Maintz y Novak, 2007; Reese, 2016; Tuck *et al.*, 2019). La sospecha de

HIT se establece ante la presencia de dos o más síntomas relacionados con la patología, los cuales mejoran con una dieta baja en HI (Kovacova-Hanuszkova *et al.*, 2015) y la administración de antihistamínicos (Maintz y Novak, 2007). Sin embargo, es preciso descartar otras situaciones como una mastocitosis, una AA (Izquierdo-Casas *et al.*, 2018; Kovacova-Hanuszkova *et al.*, 2015), otras IA o enfermedades gastrointestinales (Tuck *et al.*, 2019), o la toma de medicamentos que produzcan una liberación de HI o un déficit de la enzima DAO (Maintz y Novak, 2007; Veciana y Vidal, 2014, p. 432). Si continúa la sospecha de HIT, se recomienda realizar una dieta restringida en alimentos ricos en HI durante un período de 4 a 6 semanas (Tuck *et al.*, 2019). En cuanto a los parámetros que podrían ayudar a un diagnóstico más certero de la enfermedad, cabe resaltar que existe mucha controversia:

- **Medición de la actividad de DAO en suero:** algunos autores reflejan que diferentes valores de DAO en suero pueden ayudar al diagnóstico de HIT (Lackner *et al.*, 2019; Schnedl *et al.*, 2018), así valores < 3 U/ml se consideran HIT probable o muy probable, valores < 10 U/ml probable (pero menos probable) (Son *et al.*, 2018) y valores ≥ 10 U/ml como improbable (Enko *et al.*, 2016; Manzotti *et al.*, 2016; Wagner *et al.*, 2017). Sin embargo, esta determinación parece no ser concluyente (Reese, 2016; Tuck *et al.*, 2019), y está sujeta a controversia, ya que la HI puede ser degradada también por la HNMT (Jiménez-Contreras *et al.*, 2018; Reese *et al.*, 2017). Existe evidencia de sujetos con clara sintomatología de HIT y actividad de DAO normal, por lo que se recomienda medir los niveles plasmáticos o urinarios de HI y N-metilhistamina (Maintz y Novak, 2007). A pesar de ello, existen estudios en los que se encuentra una actividad de DAO menor en pacientes intolerantes a la HI en comparación con grupos control (Manzotti *et al.*, 2016; Pinzer *et al.*, 2018). Además, parece que no hay relación entre los niveles de DAO en suero y la actividad de DAO en el intestino delgado (Reese *et al.*, 2017). La actividad de DAO también se puede determinar a través de la medición de las HDU. Valores < 80 HDU/ml se consideran actividad reducida (Duelo, 2019).
- **La determinación de HI en plasma:** tampoco parece ser concluyente (Reese, 2016). Tras la administración de 75 mg de HI y placebo, en pacientes con sospecha de HIT y grupo control, los niveles de HI en ambos grupos no variaron de forma significativa, ni siquiera, en aquellos pacientes con sospecha de HIT que si desarrollaron sintomatología tras la administración de la HI oral (Reese *et al.*, 2017). Según Pinzer *et al.* (2018), las variaciones plasmáticas de HI, parecen no

tener importancia, siempre que se mantengan niveles normales de DAO. Aunque en su estudio percibieron que, los niveles de HI, se mantenían elevados a lo largo del día en los pacientes con sospecha de HIT.

- **Punción cutánea de 50 histaminas (Histamine-50-Prick-Test):** proceso en el cual se produce una roncha cutánea a través de 50 pinchazos de HI. Tras 50 minutos se valora su tamaño (Kovacova-Hanusikova *et al.*, 2015), si no ha variado, se considera que hay una degradación lenta de HI. Sin embargo, no se considera un parámetro fidedigno (Reese *et al.*, 2017), ya que parece reflejar solamente la degradación de la HI liberada de forma endógena (Reese, 2016).
- **HI en heces:** el hecho de que varias bacterias intestinales, particularmente los lactobacilos, secreten HI, pone en duda el diagnóstico de HIT a través de las heces (Jiménez-Contreras *et al.*, 2018; Reese *et al.*, 2017).
- **HI y Metilhistamina en orina:** En febrero de 2017, Reese *et al.* concluyeron, en la guía alemana para el manejo de reacciones adversas a la HI ingerida, que el contenido de metilhistamina en orina no solo depende de la HI sino también del contenido de proteínas que contengan los alimentos. Es por esto que este parámetro se eleva en una dieta alta en proteína y baja en HI (Reese *et al.*, 2017). Sin embargo, en el mes de octubre del mismo año, Comas-Basté *et al.* (2017) desarrolló un método para determinar la HI y su metabolito, metilhistamina, en orina y el resultado apuntó a que esta forma de diagnóstico puede ser una manera rápida y eficaz para el diagnóstico de HIT. Aun así, la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva y el Colegio Profesional de dietistas-nutricionistas de Andalucía, desaconsejan su uso (Jiménez-Contreras *et al.*, 2018).
- **Medicamentos:** la guía alemana para el manejo de reacciones adversas a la HI ingerida, considera que la evidencia de los medicamentos que tradicionalmente se conocen como bloqueadores de la enzima DAO, reflejados en el Anexo VIII, precisa de validación en nuevos estudios científicos (Reese *et al.*, 2017).
- **Análisis de los polimorfismos de DAO:** se realiza para confirmar una causa genética (Kovacova-Hanusikova *et al.*, 2015). SIDDAO (2020) recomienda que el primer paso ante la duda de HIT es el análisis genético para determinar si el origen del déficit de DAO es genético o adquirido.
- **Provocación oral con HI:** se considera el mejor método para el diagnóstico de cualquier reacción adversa a los alimentos. En este caso consiste en realizar una prueba de provocación oral con concentraciones crecientes de hidrocloreuro de HI

bajo supervisión médica (Pinzer *et al.*, 2018; Reese *et al.*, 2017). Parece que puede provocar una respuesta positiva también en sujetos no intolerantes (Jiménez-Contreras *et al.*, 2018; Siebenhaar *et al.*, 2016), o incluso no resultar positiva en pacientes con diagnóstico de HIT confirmado (Kovacova-Hanusikova *et al.*, 2015). Debe ser la última indicación para el diagnóstico (Tuck *et al.*, 2019), debido a la gravedad de los efectos secundarios, pudiendo llegar a ser precisa la hospitalización, por lo que su indicación debe ser solo ante una sospecha urgente (Pinzer *et al.*, 2018).

A pesar de toda la controversia existente alrededor del diagnóstico de HIT, varios autores reflejan que los pacientes pueden ser diagnosticados de HIT ante la presencia de dos o más síntomas relacionados con HIT, que mejoran tras una dieta baja en HI (Izquierdo-Casas *et al.*, 2018; Schnedl *et al.*, 2019a), y niveles de actividad sérica de DAO < de 10 U/ml (Maintz y Novak, 2007; Schnedl *et al.*, 2019b, 2018). Si bien no existe un consenso en el método de diagnóstico de HIT, el manejo recomendado, ante la sospecha de esta patología y hasta el desarrollo de un método validado, tiene en cuenta los siguientes aspectos: la mayor parte de los autores coinciden en que el método de elección es una dieta libre en HI (Lackner *et al.*, 2019), que se puede complementar con la toma de antihistamínicos (Reese, 2016), vitamina C, vitamina B6 y suplementación de la enzima DAO (Comas-Basté *et al.*, 2017; Duelo, 2019; Izquierdo-Casas *et al.*, 2018; San Mauro Martín *et al.*, 2016; Schnedl *et al.*, 2018; Tuck *et al.*, 2019; Yacoub *et al.*, 2018). En caso de que la dieta libre en HI se complemente con antihistamínicos, estos se toman 15 días antes del inicio de la dieta. Posteriormente a la dieta libre en HI se puede realizar una provocación oral de HI (Veciana y Vidal, 2014, p. 434).

Para realizar una dieta libre en HI es necesario limitar: alimentos ricos en HI (Comas-Basté *et al.*, 2017; Enko *et al.*, 2016; Lackner *et al.*, 2019), alimentos que contengan otras AB que compitan por DAO (Izquierdo-Casas *et al.*, 2018; Latorre-Moratalla *et al.*, 2017; Sánchez-Pérez *et al.*, 2018), y alimentos liberadores de HI endógena (Duelo, 2019; Izquierdo-Casas *et al.*, 2019; Maintz y Novak, 2007; Reese, 2016). Al mismo tiempo, se recomienda llevar a cabo un diario dietético. Esto ayudará a la asociación alimento-sintomatología (Enko *et al.*, 2016). El umbral seguro de HI, en personas sanas, se establece en 25 mg/comida/persona (Latorre-Moratalla *et al.*, 2017). En personas con

HIT, la propuesta es la de eliminar aquellos alimentos que contengan valores de 20 mg/kg e incluso, según algunos autores, de 1 mg/kg (SIDDAO, 2018). Según la EFSA (2011) “solo los niveles por debajo de los límites detectables pueden considerarse seguros”.

La PU y la CA son las AB que tienen mayor grado de competitividad con la HI por la enzima DAO, tienden a ocupar antes esta enzima que la HI, pues su degradación es más rápida (SIDDAO, 2018). Aunque con una menor afinidad, la enzima DAO también degrada la SPD (Boehm *et al.*, 2017; Schwelberger *et al.*, 2018; Yoshikawa *et al.*, 2019) y la SPM, por lo que alimentos ricos en estas AB (tabla 7), también se deben tener en cuenta a la hora de elaborar una dieta libre en HI (Sánchez-Pérez *et al.*, 2018).

Tabla 7: Alimentos ricos en otras AB * Origen: (O)

PU	O.Vegetal	Frutas cítricas, champiñones, soja, plátanos, nueces
TY	O.Vegetal	Aguacate, ciruela, tofu, miso, guisantes, habas, chucrut, verduras encurtidas, aceitunas, cebollas en escabeche
	O.Animal	Carnes y pescados añejos, fermentados, salados, en escabeche, ahumados o en conserva, pepperoni, salami, paté de hígado o pescado, arenque, caviar, quesos envejecidos
SPD y SPM	O.Vegetal	Soja, champiñones, lentejas, garbanzos, cacahuets, nueces, peras
CA	O.Vegetal	Vegetales fermentados
	O.Animal	Salsa de pescado, salchichas fermentadas, queso
	Otros	Cerveza

(EFSA, 2011; Sánchez-Pérez *et al.*, 2018; Velasco y Serrano, 2014, p. 437)

La realización de una dieta libre en HI se complica, debido a que el contenido en HI y otras AB, varía dentro de una misma familia de alimentos e incluso dentro del mismo alimento (SIDDAO, 2018; Jiménez-Contreras *et al.*, 2018), dependiendo de su madurez y procesos a los que haya sido sometido. Por ejemplo, en el queso Emmental, el contenido de HI puede variar de < 0,1 a 2000 mg/kg. Otro ejemplo es la caballa ahumada, que varía de < 0,1 a 1778 mg/kg (Reese *et al.*, 2017). La información sobre el contenido de HI y otras AB también es variada en cuestión de tablas de composición de alimentos, encontrando valores diferentes para un mismo alimento, situación que dificulta el asesoramiento a los pacientes por parte de los dietistas-nutricionistas (Reese *et al.*, 2017).

A la hora de dar unas pautas al paciente y elaborar una dieta libre en HI, hay una serie de

estrategias que un dietista-nutricionista debe tener en cuenta para mantener las concentraciones de HI, y otras AB, lo más bajas posibles:

- Consumir alimentos frescos. Cabe la posibilidad de que la refrigeración retrase la formación de AB, pero existen estudios que demuestran que se pueden seguir formando durante los procesos de refrigeración (Sánchez-Pérez *et al.*, 2018).
- Tener presente que el almacenamiento en hielo disminuye la formación de la HI (Chung *et al.*, 2017).
- Mantener una buena higiene de los alimentos. La contaminación de los alimentos puede ocasionar el crecimiento de bacterias con acción descarboxilasa de aa precursores de AB (Kovacova-Hanusikova *et al.*, 2015).
- La cocción de los vegetales puede reducir el contenido de AB por dilución (Chung *et al.*, 2017; Sánchez-Pérez *et al.*, 2018).
- Evitar el consumo de alimentos asados a la parrilla o fritos ya que estos procesos aumentan la concentración de HI (Chung *et al.*, 2017).
- Reducir los tiempos de fermentación ya que el proceso de fermentación aumenta la biodisponibilidad de aa libres (Chung *et al.*, 2017).
- Consumo precoz de los alimentos ricos en proteínas (Tuck *et al.*, 2019).
- Reducir el consumo de alcohol. En el proceso de metabolización, el alcohol y la HI compiten por la enzima ALDH, por lo que la degradación de HI se puede ver afectada por su consumo (Reese, 2016).

La dieta constituye una herramienta importante para mejorar los síntomas de HIT (Duelo, 2019; Izquierdo-Casas *et al.*, 2019; Schnedl *et al.*, 2019a). Lackner *et al.* (2019) demostraron que una dieta baja en HI mejora los síntomas de los pacientes y aumenta la DAO sérica. Del mismo modo, Son *et al.* (2018) encontraron que, tras cuatro semanas de una dieta libre en HI, los niveles plasmáticos de HI disminuyeron. Sin embargo, la dieta libre en HI es difícil de seguir, esto se debe a que la HI se encuentra repartida en una gran cantidad de alimentos, a los que hay que sumar aquellos que, aún a pesar de no ser ricos en HI, poseen algún mecanismo cuyo efecto es un aumento de la HI (Izquierdo-Casas *et al.*, 2019). El resultado puede ser el desarrollo de carencias nutricionales y una merma en la calidad de vida (Reese, 2016). El cambio en la dieta se realiza en tres fases (Anexo VII) (Reese, 2016; Tuck *et al.*, 2019) que han demostrado aumentar la tolerancia de los pacientes a la HI y AB. En estas fases se realiza una dieta de eliminación de alimentos,

con la posterior reintroducción gradual de los mismos, con el fin de identificar la tolerancia individual del paciente a la HI y otras AB (Reese, 2016; Reese *et al.*, 2017).

La suplementación con vitamina C y vitamina B6 ayuda a la degradación de la HI y al aumento de la actividad de DAO (Maintz y Novak, 2007; Prester, 2016; Reese *et al.*, 2017). La dosis recomendada para la vitamina B6 es de 1 mg/kg peso (Veciana y Vidal, 2014, p. 434). Para la vitamina C la dosis se sitúa entre 2-3 gr/día (SIDDAO, 2018).

La enzima DAO, usada para la suplementación, procede de un aislado de los riñones de cerdo (Maintz y Novak, 2007; Manzotti *et al.*, 2016; Schnedl *et al.*, 2019b). Su toma está indicada por vía oral una hora antes de la ingesta de alimentos ricos en HI (Tuck *et al.*, 2019), dos veces al día y durante al menos 14 días (Manzotti *et al.*, 2016). En otros estudios, la recomendación para su toma es de 20 minutos antes de las comidas principales (Duelo, 2019; Izquierdo-Casas *et al.*, 2019; Schnedl *et al.*, 2019b). Manzotti *et al.* (2016) comprobaron, en un grupo de sujetos intolerantes a una dieta baja en HI, que la suplementación de la enzima DAO en combinación con una dieta libre de HI, producía la disminución de, al menos, un síntoma y mejoraba la calidad de vida de los sujetos, por lo que la suplementación con DAO puede ser una alternativa a la dieta sin HI o una ayuda para conseguir adherencia (Izquierdo-Casas *et al.*, 2019). En otro estudio, la suplementación con DAO redujo la duración media de los ataques de migraña (Izquierdo-Casas *et al.*, 2019). Así mismo, Schnedl *et al.* (2019b) demostraron que la suplementación con la enzima DAO puede ayudar a mejorar los síntomas e intensidad de HIT.

Mantener unas buenas condiciones gastrointestinales parece indispensable en HIT. Las dietas utilizadas de forma habitual en las intolerancias a los carbohidratos, parecen tener un efecto positivo en la sintomatología de HIT. Esto se traduce en una ingesta reducida de azúcar y almidón, y alta en vegetales, proteínas y grasas. El éxito de esta dieta parece estar fundamentado en el enlentecimiento gastrointestinal, un cambio en la permeabilidad intestinal, un mayor tiempo de exposición a las enzimas que degradan la HI y un cambio en la microbiota del paciente (Reese, 2016).

Es importante resaltar que los pacientes con HIT tienen diferentes niveles de tolerancia,

por lo que, tras terminar la dieta de eliminación, lo recomendable es, con el fin de evitar restricciones prolongadas en el tiempo (Tuck *et al.*, 2019), identificar cuál es su valor umbral para que puedan llevar una vida lo más normal posible (San Mauro Martín *et al.*, 2016). Por otro lado, cabe recordar que, existe la posibilidad de que los mastocitos pierdan su sensibilidad a los alimentos liberadores de HI endógena y esta situación permita limitar las restricciones de estos alimentos en la dieta. Por todo ello, es importante que la dieta sea de pauta individualizada (Prester, 2016) y que el tratamiento se aplique en colaboración entre alergólogos y dietistas-nutricionistas (Reese, 2016).

En cuanto a la provocación oral de HI, es preciso tener en cuenta que existen una serie de factores que influyen en su resultado. Entre ellos, el uso de ciertos medicamentos, trastornos inflamatorios intestinales, estado hormonal, flora intestinal y el consumo de alcohol (Reese *et al.*, 2017). Las dosis empleadas para la provocación oral de HI están sujetas a controversia. Mientras que Veciana y Vidal (2014, p. 434) mencionan dosis de 0,5-1 mg/kg, la guía alemana para el manejo de reacciones adversas a la HI ingerida concluye que no es posible establecer una dosis o un procedimiento adecuado, aun así, también cita dosis de 0,5-1 mg/kg (Reese *et al.*, 2017).

Con el objetivo de mejorar la comprensión global del tema, se ha realizado un cuadro resumen que se presenta en el Anexo IX.

1.1.2. Conceptos claves

Aminas biógenas: en la opinión científica sobre el control basado en el riesgo de la formación de AB en alimentos fermentados publicado por la EFSA (2011), se refleja la siguiente definición:

Las aminas biogénicas (AB) son compuestos orgánicos, básicos, nitrogenados de bajo peso molecular, formados principalmente por la descarboxilación de aminoácidos y con actividad biológica.

Las AB se pueden clasificar, en función de su estructura química, como: aromáticas

(PHEy TY), heterocíclicas (HI y TR), o alifáticas (CA y PU). En función de su número de grupos amina se dividen en monoaminas (PHE y TY) y diaminas (PU, CA e HI) (EFSA, 2011). Son resultado del metabolismo normal de humanos y animales, cumpliendo multitud de funciones fisiológicas. A pesar de ello, pueden tener efectos nocivos en la salud si se alcanzan niveles críticos de exposición (EFSA, 2011; San Mauro Martín *et al.*, 2016; Toro-Funes *et al.*, 2015). De hecho, están relacionadas con la calidad de los alimentos y la seguridad alimentaria, por lo que presentan gran importancia toxicológica al repercutir en la salud humana (Vanegas *et al.*, 2018). Los mayores niveles de exposición se dan a través de la ingesta de alimentos ricos en estas AB. Las de mayor presencia en los alimentos son: la TY, CA, PU, PHE, e HI. Se originan en los alimentos como resultado de la descarboxilación de los aa precursores (Chung *et al.*, 2017; Latorre-Moratalla *et al.*, 2017; Schnedl *et al.*, 2019b) tirosina, lisina, ornitina, fenilalanina e histidina respectivamente (EFSA, 2011; San Mauro Martín *et al.*, 2016; Toro-Funes *et al.*, 2015).

Histamina: La HI (2-[4-imidazolil] etilamina), es una AB (Comas-Basté *et al.*, 2017; Tuck *et al.*, 2019) cuyo descubrimiento data de hace más de 100 años (Schnedl *et al.*, 2018). En 1910, Henri Dale y Laidlaw (Comas-Basté *et al.*, 2017; Yoshikawa *et al.*, 2019) descubrieron la HI a partir del hongo *Claviceps purpúrea* (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015), pero no es hasta 1927, cuando Best consigue aislarla a partir de muestras de hígado y pulmón de buey (Best *et al.*, 1927). Hubo que esperar hasta 1932 para que la HI fuese identificada como mediadora de reacciones anafilácticas (Maintz y Novak, 2007). Se sintetiza, a partir del aa histidina, por reacción de descarboxilación (Reese *et al.*, 2017) mediada por la enzima L-histidina descarboxilasa (Schwelberger *et al.*, 2018) y utilizando como cofactor el fosfato de piridoxal (vitamina B6) (Comas-Basté *et al.*, 2017; Maintz y Novak, 2007). Su nombre procede de la palabra tejido en griego, histos. La razón del hecho, es que se encuentra presente en muchos tejidos del organismo (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015).

Enzimas descarboxilasas: son un grupo de enzimas necesarias para la formación de AB a partir de aa precursores (San Mauro Martín *et al.*, 2016). “(...) pertenecen al grupo de enzimas dependientes de piridoxal-fosfato, cuyos miembros usan piridoxal-5`-fosfato como coenzima” (EFSA, 2011).

Enzimas aminas oxidasas: son un grupo de aminas encargadas de la descomposición de aminas bioactivas a través de la desaminación oxidativa de mono, di y poliaminas. Como resultado de la reacción de desaminación se obtiene un aldehído, amoníaco y peróxido de hidrógeno. Destacan dos grupos principalmente: MAO, dependientes de flavina , y DAO dependientes de cobre (San Mauro Martín *et al.*, 2016).

Enzima DAO: también conocida como histaminasa. Es una enzima codificada por el gen AOC1 (Schwelberger *et al.*, 2018; Yoshikawa *et al.*, 2019), perteneciente al grupo de las aminas oxidasas de cobre (San Mauro Martín *et al.*, 2016) y considerada como la principal enzima encargada del metabolismo de la HI extracelular (Boehm *et al.*, 2017). “Es una glucoproteína homodimérica de ca. 200 kDa que consta de dos cadenas de polipéptidos de 732 residuos de aminoácidos” (Schwelberger *et al.*, 2018). Se expresa en riñón, intestino y placenta, pero no en el sistema nervioso central. Su expresión intestinal es elevada, siendo su constante de Michaelis-Menten de 19 (Yoshikawa *et al.*, 2019). Cabe resaltar que la concentración plasmática de DAO aumenta durante el embarazo alcanzando una meseta a las 20 semanas de gestación (Boehm *et al.*, 2017).

Reacciones adversas a los alimentos: reacciones anormales del organismo ante la ingesta de un alimento (Rodríguez *et al.*, 2014, p. 423). Se pueden clasificar en tóxicas y no tóxicas. Las reacciones tóxicas, pueden ocurrir en cualquier persona que ingiera la cantidad suficiente de un alimento determinado. Las reacciones no tóxicas, dependen de la sensibilidad de cada persona al alimento y pueden ser mediadas o no por el sistema inmunitario, denominándose AA e IA respectivamente (Mahan y Raymond, 2017, p. 480; Rodríguez *et al.*, 2014, p. 423). En la AA, se produce una reacción adversa del sistema inmunitario con liberación de mediadores inflamatorios, como respuesta a la ingesta de un alérgeno al que la persona está sensibilizada. Esta reacción depende, exclusivamente, de la persona no del alimento. Los síntomas, ante la ingesta de un mismo alimento, pueden ser muy variados de una persona a otra (Rodríguez *et al.*, 2014, p. 423). Dentro de las AA se encuentran, reacciones alérgicas mediadas por IgE y no mediadas por IgE. Las reacciones mediadas por IgE son las mejor caracterizadas (Rodríguez *et al.*, 2014, p. 423), son de comienzo rápido y se pueden instaurar minutos u horas tras la exposición. La gran mayoría de las reacciones mediadas por IgE son causadas por un pequeño grupo de

alimentos: leche, huevos, cacahuetes, frutos secos, soja, trigo, pescado, marisco y sésamo (Mahan y Raymond, 2017, p. 480). Las reacciones no mediadas por IgE se caracterizan por ser de inicio tardío, se pueden manifestar horas después de haber comido el alimento (Jiménez-Contreras *et al.*, 2018).

En las IA, tienen lugar síntomas clínicos producidos por procesos no inmunitarios. Se produce una incapacidad del organismo para digerir, absorber o metabolizar un alimento o componente, y se deben a una respuesta del organismo a los efectos farmacológicos que poseen algunos alimentos o componentes, deficiencias enzimáticas o alteraciones en el transporte de nutrientes (Jiménez-Contreras *et al.*, 2018). Son mucho más frecuentes que las AA y causan una sintomatología similar. La principal diferencia, en cuanto a su sintomatología, radica en la reacción anafiláctica. Dicha reacción ocurre solo en las AA y puede poner en peligro la vida de la persona, circunstancia que no ocurre en el caso de las IA (AAAAI, 2020; Mahan y Raymond, 2017, pp. 480-481).

Intolerancia a la histamina: el término intolerancia a la histamina se utiliza en referencia al término intolerancia a la lactosa, debido a la deficiencia de enzimas (Schnedl *et al.*, 2018). Implica una reacción adversa a la HI ingerida, afectando a diferentes órganos y sistemas, y ocasionando multitud de síntomas intestinales y extra intestinales (Schink *et al.*, 2018), debido a la deficiencia de la enzima DAO (Schnedl *et al.*, 2018). Conforme Schink *et al.* (2018):

Aunque el mecanismo exacto de la patogénesis aún no está claro, se presume una reducción de la actividad de diamino oxidasa (DAO), que es importante para la degradación de la histamina suministrada exógenamente. Esto conduce a una degradación insuficiente de la histamina derivada de los alimentos, que pasa al torrente sanguíneo y conduce a un aumento en plasma.

1.1.3. Estudios de investigación

A continuación, se muestran los estudios de investigación seleccionados. No se encontró ninguna referencia de carácter autonómico por lo que se facilitan dos estudios de ámbito nacional y uno de ámbito internacional:

Ámbito internacional: Food Intolerances.

- **Autores:** Caroline J Tuck, Jessica R Biesiekierski, Peter Schmid-Grendelmeier, Daniel Pohl.
- **Lugar de publicación / Revista / Fecha:** Suiza / Nutrients / 2019.
- **Diseño:** Artículo de revisión narrativa llevado a cabo mediante el uso de las bases de datos de material científico, Medline, PubMed y Scopus.
- **Objetivo:** Este estudio, pretende facilitar una visión científica actualizada de varias IA que cursan con cuadros sintomatológicos gastrointestinales y/o extra intestinales, siendo HIT una de las IA tratadas, mediante la descripción de la HI, identificación de los alimentos donde se puede encontrar la HI y una descripción general de la sintomatología y manejo de la patología.
- **Conclusiones:** Con respecto a la HI, se evidencia que se trata de una intolerancia de difícil diagnóstico, sin criterios claros ni biomarcadores. Se requieren ensayos doble ciego y controlados con placebo para confirmar esta IA. La opción de manejo incluye un cambio en la dieta realizado en tres fases, que se puede suplementar con la enzima DAO y antihistamínicos. La educación al paciente es fundamental de cara a la comprensión de la patología. El dietista-nutricionista juega un papel fundamental, tanto en los inicios de la enfermedad como a lo largo de la evolución de la misma.

Ámbito nacional: Histamine intolerance and dietary management: A complete review.

- **Autores:** San Mauro Martín I, Brachero S, Garicano Vilar E.
- **Lugar de publicación / Revista / Fecha:** España / Allergologia et Immunopathologia / 2016.
- **Diseño:** Se realiza una revisión sistemática en PubMed y otras bases de datos como Scielo, Embase, Cochrane, Clinicaltrial.gov y Scopus, en referencia a literatura científica sobre HIT y las enfermedades relacionadas.
- **Objetivo:** Determinar el contenido de HI y otras aminas biógenas en los alimentos, con la finalidad de unificar la información facilitada a los pacientes.
- **Conclusiones:** No se demuestra un consenso homogéneo, evidenciando una gran variación entre alimentos que hace que sea imposible estimar el contenido de aminas en los alimentos para los dietistas-nutricionistas, esto complica el poder asesorar con seguridad a los pacientes. Se deben estandarizar los métodos y

herramientas de determinación de HI y otras aminos en los alimentos. Cada alimento debe ser evaluado de forma que sean comparables. Los valores en las tablas nutricionales deben ser actualizados con frecuencia. Es necesario establecer límites de seguridad para aminos bioactivos en los alimentos, siendo esencial realizar más estudios que analicen la intolerancia que estas pueden causar.

- **Resultados:** Se obtuvieron 23 estudios potencialmente válidos, tras su lectura, se excluyen 9 por no cumplir con los criterios de inclusión y por repetición. Finalmente se consideraron 14 como válidos. En general, todos los estudios elegidos mostraron una evidencia media baja. La no existencia de un consenso entre las tablas de alimentos en cuanto al contenido de HI y la variación de la misma entre alimentos, e incluso en el mismo alimento, dificulta el trabajo del dietista-nutricionista a la hora de establecer recomendaciones a los pacientes.

Ámbito nacional: Histamine, histamine intoxication and intolerance.

- **Autores:** Kovacova-Hanuszkova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J.
- **Lugar de publicación / Revista / Fecha:** España / Allergologia et Immunopathologia / 2015.
- **Diseño:** Artículo de revisión, no especifica bases de datos.
- **Objetivo:** Se realiza un análisis de HIT a través de la explicación del origen de la HI, las fuentes de HI endógena y exógena, la degradación intestinal de la HI y las patologías relacionadas con la HI. En la misma línea, se identifican los síntomas habituales de HIT, así como su diagnóstico y el manejo de la patología.
- **Conclusiones:** HIT produce un cuadro sintomatológico variado y multifacético que puede ser confundido con otras enfermedades o IA, ocasionando una merma en la calidad de vida de los pacientes. Para evitar esta situación, es importante un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado a través de una dieta baja en HI y suplementación con DAO. De manera general, los pacientes responden de forma positiva a una dieta libre en HI con suplementación de la enzima DAO y, solo en los casos más severos, es necesario el uso de dosis altas de antihistamínicos.

1.2. Justificación y pregunta de partida

Las IA constituyen un grupo de patologías de difícil diagnóstico (Tuck *et al.*, 2019). El

aumento de su incidencia (Schink *et al.*, 2018) y su asociación a un deterioro de la calidad de vida de los pacientes, hace que sea vital un enfoque próximo a la nutrición (Pinzer *et al.*, 2018). La prevalencia de las IA está en torno al 15-20% (Schnedl *et al.*, 2019a, 2018; Tuck *et al.*, 2019), aproximadamente cuatro veces más que la de las AA, siendo HIT, una de las IA más habituales, con una prevalencia de un 1% (Comas-Basté *et al.*, 2017) al 3% de la población (Pinzer *et al.*, 2018). Esta cifra no parece insignificante, teniendo en cuenta que la prevalencia de la intolerancia al gluten se sitúa en torno a un 5% (Schnedl *et al.*, 2018) y que, además, el porcentaje de pacientes diagnosticados con HIT podría verse incrementado como resultado de un mayor conocimiento de la enfermedad (Comas-Basté *et al.*, 2017; Latorre-Moratalla *et al.*, 2017).

En el caso de HIT, la investigación es de carácter insuficiente, por lo que no existen biomarcadores específicos, ni un criterio de diagnóstico y tratamiento coincidente entre los profesionales (Pinzer *et al.*, 2018; Tuck *et al.*, 2019). La hipótesis más extendida, es que HIT se produce por una disminución de la enzima DAO (Izquierdo-Casas *et al.*, 2019; Lackner *et al.*, 2019; Schnedl *et al.*, 2019a). Esto da lugar a un aumento de la HI en plasma y a una serie de síntomas intestinales y extra intestinales (Sánchez-Pérez *et al.*, 2018; Schink *et al.*, 2018; Schnedl *et al.*, 2018) que se pueden confundir con otras patologías (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015), lo que lleva a que el paciente no reciba un diagnóstico certero y continúe sin tratamiento efectivo para su patología. Dicha situación se traduce en una búsqueda incesante de respuestas por parte de los pacientes que, o bien les lleva a realizar múltiples consultas a diferentes profesionales de la salud o al autodiagnóstico a través de internet (Pinzer *et al.*, 2018; Reese, 2016).

Es necesario recalcar, que son muchos los factores que originan una disminución de la actividad de la enzima DAO (Duelo, 2019), por lo que el paciente, a menudo, se ve en la situación de acumular múltiples restricciones dietéticas que, lejos de mejorar su sintomatología, pueden agravar su estado de salud derivando en complicaciones que son susceptibles de aumentar el gasto público sanitario (Jiménez-Contreras *et al.*, 2018; Tuck *et al.*, 2019). Es por esto, que es de vital importancia un tratamiento individualizado del paciente (Prester, 2016) que permitirá identificar la causa de HIT, con el objetivo de conseguir una mejora en su calidad de vida, a través de la reducción o eliminación de los síntomas (Reese *et al.*, 2017; Schnedl *et al.*, 2018) y la seguridad de que no se produzcan

deficiencias nutricionales por la exclusión injustificada de ciertos tipos de nutrientes (Tuck *et al.*, 2019). En este sentido, la figura del dietista-nutricionista es fundamental, ya que por un lado, puede adaptar la pauta dietética del paciente en función de su cuadro clínico en todas las etapas del proceso, y por otro, puede aportar al paciente la educación nutricional necesaria con el fin de no empeorar la patología (Tuck *et al.*, 2019).

Uno de los motivos que ha llevado a la realización de este trabajo, ha sido la necesidad de conocer la evidencia científica actual que relaciona el déficit de DAO con el desarrollo de HIT. Esto se debe, por un lado, a ser conocedora, de casos a los que se les ha planteado la posibilidad de padecer un déficit de DAO, como causa de su sintomatología y, por otro, de personas allegadas con síntomas multifacéticos de años de evolución y sin diagnóstico.

Otro factor que motivó la realización de este trabajo, fue recoger en un solo documento, toda la información científica de los últimos 5 años, con el propósito de servir como guía de práctica clínica en el día a día del dietista-nutricionista y ayudar a reconocer la causa del déficit de DAO, a identificar los síntomas de HIT, y a realizar un diagnóstico precoz de la patología con el fin de evitar complicaciones y un costo económico innecesario. Para ello es imprescindible responder a la pregunta de partida ¿Cuál es la relación entre el déficit de DAO y el desarrollo de la intolerancia a la histamina?

1.3. Objetivos

A continuación, en la tabla 8, se muestra el objetivo general y los objetivos específicos que se esperan alcanzar en este estudio.

Tabla 8: Objetivo general y objetivos específicos

Objetivo general	Objetivos específicos
Entender cuál es la relación entre el déficit de diamino oxidasa y el desarrollo de la intolerancia a la histamina en la población adulta	1 Conocer los diferentes factores que pueden causar un déficit de diamino oxidasa
	2 Reconocer los síntomas que produce la intolerancia a la histamina como ayuda a su diagnóstico
	3 Identificar cuál es el manejo nutricional más adecuado para disminuir o evitar la sintomatología

II. FASE METODOLÓGICA

2.1. Tipo de estudio

Según Tamez (2012, p. 34), la investigación científica se puede organizar en primaria y secundaria. La primaria (original), incluye los estudios individuales que se realizan sobre un tema específico. La secundaria se refiere a aquellos estudios que, analizan de manera exhaustiva, artículos publicados sobre investigaciones previas, con el propósito de extraer una conclusión general del conjunto. Guirao-Goris (2015) establece la revisión bibliográfica como la primera etapa del proceso de investigación. Del mismo modo, Esquirol-Caussa *et al.* (2017) concluye que una revisión bibliográfica pormenorizada, permite establecer las bases de un proyecto de investigación, o encontrar la información necesaria que permita realizar un diagnóstico y tratamiento individualizado que garantice la calidad en la atención al paciente. Identifica el conocimiento y desconocimiento sobre una materia en concreto, ya que es una síntesis de los resultados de diferentes artículos e investigaciones que sitúa el tema en su contexto (Guirao-Goris, 2015).

De este modo, la revisión bibliográfica, se consideró el estudio más apropiado para responder a la pregunta de investigación y objetivos planteados en los apartados 1.2 y 1.3 respectivamente, mediante la compilación de la evidencia científica de los últimos 5 años sobre las implicaciones clínicas y nutricionales de HIT en relación al déficit de DAO.

La investigación en relación a esta patología es relativamente reciente, por lo que sería interesante poder continuar indagando en ello mediante un trabajo de intervención nutricional. Aunque son varias las posibilidades, una vía interesante de intervención podría ser en una población con diagnóstico de HIT por déficit adquirido de la enzima DAO.

2.2. Estrategia de búsqueda

Para realizar una correcta estrategia de búsqueda, se debe eliminar el ruido documental. Para ello es necesario transformar la pregunta de partida en una estrategia de búsqueda.

La transformación se lleva a cabo a través de un cambio en el lenguaje de la pregunta de partida, pasando de lenguaje libre a documental (Salamanca, 2018, pp. 108-119). Para realizar este cambio de lenguaje, se utilizó como estrategia el sistema PICO (tabla 9), para ello se elaboró el siguiente cuadro:

Tabla 9: Estrategia PICO

	P (paciente)	I (intervención)	C (comparación)	O (resultados)
Concepto principal	Pacientes adultos humanos con diagnóstico de intolerancia a la histamina	Dieta libre en histamina y suplementación con enzima diamino oxidasa	Sin tratamiento dietético ni suplementación	Disminución o eliminación de la sintomatología
Sinónimos /términos de búsqueda	Histamina Intolerancia Intolerancia a la histamina Humanos	Dieta Diamino oxidasa Histamina baja	Dieta libre	Síntomas

A continuación, se procedió a buscar los sinónimos en la base de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), con el fin de identificar su equivalente Medical Subject Headings (MeSH). Aquellos términos no encontrados en el DeCS se buscaron en MeSH Database en PubMed. Dicha búsqueda arrojó los siguientes resultados (tabla 10):

Tabla 10: Términos en lenguaje libre y su equivalente MeSH

Lenguaje libre	MeSH en DeCS	MeSH en PubMed
Histamina	Histamine	
Histamina baja	Sin resultado	Sin resultado
Intolerancia	Food intolerance	
Intolerancia a la histamina	Sin resultado	Sin resultado
Dieta	Diet	
Diamino oxidasa	Amine Oxidase (Copper-Containing)	
Síntomas	Signs and Symptoms	
Humanos	Sin resultado	Humans

Posteriormente se contemplaron, como candidatos para la búsqueda, las siguientes palabras clave o descriptores, combinadas con los operadores lógicos Y/and; o/Or; no/Not. También se contempló la búsqueda por autores:

Lenguaje libre	Términos MeSH	Autores
Histamine	Histamine	Adriana Duelo
Low histamine	Food intolerance	Izquierdo-Casas
Intolerance	Diet	Lorente-Gascón
Histamine intolerance	Amine Oxidase (Copper-Containing)	Comas-Basté
Diet	Signs and Symptoms	
Diamine oxidase	Humans	
Symptoms		
Humans		

Una vez obtenidos los términos candidatos para la búsqueda, se consultaron las siguientes bases de datos de material científico: PubMed, Science Direct y Dialnet. Esta búsqueda se complementó, por un lado, con libros y contenidos disponibles en internet extraídos de diferentes fuentes y, por otro, con la búsqueda por autores en Semantic Scholar y la bibliografía de artículos seleccionados. Los artículos se buscaron principalmente en inglés, ya que se considera el idioma de referencia en la ciencia: “(...) más del 52% de la producción científica mundial se hace en inglés (frente a un casi anecdótico 2% de las publicaciones en español)” (ELSEVIER, 2019). A pesar de que la búsqueda se realizó en inglés, no se discriminaron resultados en español. Para obtener el mayor grado de actualización posible, la búsqueda se limitó a una antigüedad de 5 años. Los términos que resultaron más apropiados, por arrojar una mayor cantidad de resultados en relación a HIT, déficit de DAO, sintomatología y manejo de la patología fueron:

Lenguaje libre	Término MeSH
Histamine	Food Intolerance
Low histamine	Amine Oxidase (Copper-Containing)
Intolerance	Diet
Histamine intolerance	Humans
Symptoms	

Para que la búsqueda fuese lo más precisa y actual posible, se combinaron términos en lenguaje libre con términos normalizados MeSH (Salamanca, 2018, p. 109). Las

combinaciones se realizaron con el operador booleano Y/and. Las cadenas de búsqueda utilizadas fueron las siguientes:

- Food intolerance AND histamine
- Amine Oxidase (Copper-Containing) AND histamine
- Symptoms AND histamine intolerance AND humans
- Low histamine AND diet

Las cadenas de búsqueda, se aplicaron en los buscadores PubMed, Dialnet y Science Direct, sin embargo, debido a su uso generalizado entre los profesionales sanitarios, la posibilidad de realizar diferentes tipos de búsqueda con la misma cadena y, el hecho de ser una base de datos que compila más de 5.300 revistas científicas relacionadas con ciencias de la salud (Trueba-Gómez y Estrada-Lorenzo, 2010), convirtió a PubMed en la base de datos de referencia para este estudio. En el resto de buscadores, se repitieron las mismas cadenas de búsqueda que se realizaron en PubMed. De este modo, las búsquedas realizadas se muestran a continuación en las tablas 11 y 12:

Tabla 11: Búsqueda en PubMed

Búsqueda		PubMed
1a	Avanzada	(food intolerance [MeSH Terms]) AND (histamine[Title/Abstract])
1b	Libre	food intolerance AND histamine
2a	Avanzada	(amine oxidase copper containing[MeSH Terms]) AND (histamine[Title/Abstract])
2b	Libre	amine oxidase copper containing AND histamine
3a	Avanzada	((symptoms[Title/Abstract]) AND (histamine intolerance[Title/Abstract])) AND (humans[MeSH Terms])
3b	Libre	symptoms AND histamine intolerance AND humans
4a	Avanzada	(low histamine[Title/Abstract]) AND (diet[MeSH Terms])
4b	Libre	low histamine AND diet

Tabla 12: Búsqueda en Dialnet (D) y en Science Direct (SD)

Búsquedas		Dialnet y Science Direct
D	SD	
5	9	food intolerance AND histamine
6	10	amine oxidase copper containing AND histamine
7	11	symptoms AND histamine intolerance AND humans
8	12	low histamine AND diet

La búsqueda por autores (tabla 13), se realizó en la base de datos Semantic Scholar debido a la sencillez de uso de la misma para este fin. Los autores que se buscaron fueron los siguientes:

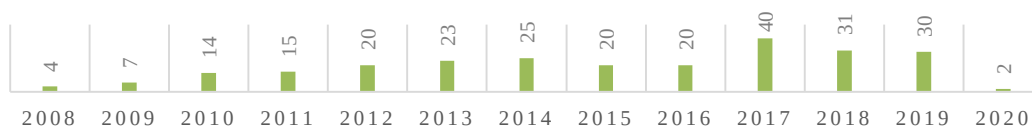
Tabla 13: Búsqueda en Semantic Scholar

Búsqueda	Semantic Scholar
13	Adriana Duelo
14	Latorre-Moratalla

2.3. Fuentes de información

Tras la búsqueda en las bases de datos PubMed, Dialnet, Science Direct y Semantic Scholar, se obtuvieron un total de 982 artículos (población) para iniciar esta revisión bibliográfica. A estos 982 artículos, se les aplicaron los filtros: “últimos 5 años” y “humanos”, obteniendo un total de 115 artículos potencialmente válidos, de los cuales, 43 resultaron repetidos, quedando un total de 72 artículos. A continuación, se procedió a la lectura de los títulos y los resúmenes de estos 72 artículos, y se excluyeron 40 por no cumplir con los criterios de inclusión, por lo que el número de artículos potencialmente válidos se redujo a 32. Tras su lectura exhaustiva se descartaron otros 5 por no cumplir, finalmente, con los criterios de inclusión establecidos. Como resultado se obtuvo una muestra de 27 artículos. Posteriormente, después de la lectura de la bibliografía de artículos seleccionados, se eligieron manualmente 6 artículos más, por lo que la muestra final obtenida para este estudio fue de 33 artículos. Cabe añadir que uno de estos artículos tiene fecha del 2007, aun así, se consideró crucial su inclusión en este estudio. Dicho artículo es referenciado en 25 de los 33 artículos seleccionados. Sus datos fueron buscados en Semantic Scholar (figura 2) obteniendo lo siguiente: artículo considerado altamente influyente, con un total de 252 citas y un promedio de 34 citas anuales entre los años 2017 y 2019.

Figura 2: Citas por año estudio de Laura Maintz y Natalija Novak del año 2007



Adaptada de (Semantic Scholar, 2020)

■ Número de citas.

Las fuentes consultadas para la obtención de los datos fueron: artículos, guías, libros, Reales Decretos, instituciones, asociaciones, empresas editoriales, el Boletín Oficial del Estado (BOE) y la Real Academia Española (RAE).

Los criterios de inclusión y exclusión (tabla 14) para la selección de artículos fueron:

Tabla 14: Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Publicados en los últimos 5 años	Poblaciones específicas
Realizados en humanos o en alimentos	Población pediátrica
Realizados en adultos	Realizados en animales
Acceso al texto completo	No acceso al documento
Con relevancia para el tema de estudio	Difícil comprensión del artículo
En inglés y en español	En alemán sin traducción clara
En alemán mediante uso de traductor	

A continuación, se detalla el procedimiento seguido para la obtención de los 33 artículos seleccionados para este estudio. Con el propósito de esquematizar la selección de artículos, se elaboró un Diagrama de Flujo o Flow Chart recogido en el Anexo III.

A) Búsquedas en PubMed: En todas las búsquedas realizadas en PubMed, se aplicaron, posteriormente a la cadena de búsqueda, los filtros “5 años” y “humanos”, en adelante (filtros). A continuación, se excluyeron aquellos artículos repetidos de búsquedas anteriores. Posteriormente, se procedió a realizar una lectura de los títulos y resúmenes para realizar un primer cribado, en adelante (1ª lectura), tras la cual se descartaron aquellos que no cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente, se procedió a realizar una lectura exhaustiva de los artículos, en adelante (2ª lectura), realizando así un segundo cribado. En la primera búsqueda, no se aplicó el criterio de artículos repetidos:

- **Búsqueda 1a:** se empleó la cadena de búsqueda (food intolerance [MeSH Terms]) AND (histamine[Title/Abstract]) mediante una búsqueda avanzada. Se obtuvieron un total de 4 artículos, que permanecieron, tras aplicar filtros y realizar la 1ª lectura, por lo que el número de artículos potenciales fue 4. Una vez realizada la 2ª lectura, se descartó 1 por no cumplir los criterios de inclusión. Los resultados finales de esta búsqueda fueron 3 artículos.
- **Búsqueda 1b:** se realizó una búsqueda libre con la cadena de búsqueda: food intolerance AND histamine. El resultado fue de 139 artículos. Una vez aplicados

los filtros, el número se redujo a 22, de los cuales se descartaron 4 por repetición, 6 tras 1ª lectura y 1 después de la 2ª lectura. Así, esta búsqueda aportó un total de 11 artículos.

- **Búsqueda 2a:** se aplicó la cadena (amine oxidase copper containing[MeSH Terms]) AND (histamine[Title/Abstract]) a través de una búsqueda avanzada. La muestra total obtenida fue de 628 artículos, tras aplicar filtros, restaron un total de 32 artículos potencialmente válidos. Se descartaron 8 por repetición, 16 después de la 1ª lectura y 1 tras la 2ª. El resultado final de esta búsqueda fue de 7 artículos.
- **Búsqueda 2b:** en este caso se realizó una búsqueda libre con la cadena: amine oxidase copper containing AND histamine. Esta búsqueda arrojó los mismos resultados finales que la búsqueda anterior, por lo que no se tuvo en cuenta para la sumatoria final de estudios.
- **Búsqueda 3a:** se utilizó la cadena de búsqueda ((symptoms[Title/Abstract]) AND (histamine intolerance[Title/Abstract])) AND (humans[MeSH Terms]), con una búsqueda avanzada. El número de artículos obtenidos fue 34. Una vez aplicados los filtros, el resultado disminuyó a 14, de los cuales 13 resultaron repetidos (12 en artículos seleccionados y 1 en artículos excluidos). Tras realizar 1ª y 2ª lectura, el resultado final fue de 1 artículo seleccionado.
- **Búsqueda 3b:** se aplicó la cadena, symptoms AND histamine intolerance AND humans, a través de una búsqueda libre. Se obtuvo un total de 21.359 artículos. Tras la aplicación de los filtros, el resultado siguió siendo poco manejable, un total de 1474 resultados de naturaleza muy heterogénea, por lo que esta búsqueda no se consideró en el cómputo final de estudios.
- **Búsqueda 4a:** se empleó la cadena de búsqueda (low histamine[Title/Abstract]) AND (diet[MeSH Terms]), mediante una búsqueda avanzada. En este caso se obtuvieron 4 resultados. Una vez aplicados los filtros, se obtuvo un artículo potencialmente válido, que se descartó tras la 1ª lectura. Por lo tanto, no se obtienen artículos de esta búsqueda.
- **Búsqueda 4b:** En este caso se realizó una búsqueda libre aplicando la cadena: low histamine AND diet. El resultado fue de 150 artículos. Una vez aplicados los filtros, el número se redujo a 22, de los cuales se descartaron 10 por repetición (9 en artículos seleccionados y 1 excluido en la búsqueda anterior). Se excluyeron 11 más tras realizar la 1ª lectura y 1 tras la 2ª lectura. Así, esta búsqueda aportó un total de 0 artículos.

B) Búsquedas en Dialnet: Para la búsqueda en Dialnet, se reprodujeron las búsquedas realizadas en PubMed, con el fin de poder contrastar los resultados encontrados. El procedimiento, fue el mismo que se utilizó en PubMed: cadena de búsqueda, aplicación de filtros, exclusión de artículos repetidos, 1ª lectura y 2ª lectura, con la particularidad, de que, por un lado, no se pudo aplicar filtro de especie, ya que Dialnet solo permite filtrar por artículo de revista y artículo de libro y, por otro, el filtrado de 5 años se hizo de forma manual. Los filtros aplicados fueron: “artículo de revista” y “5 años”, en adelante (filtros):

- **Búsqueda 5:** la cadena que se utilizó fue: food intolerance AND histamine. Esta cadena arrojó un total de 5 resultados. Tras la aplicación de los filtros, restaron un total de 4, de los cuales 2 resultaron repetidos de búsquedas anteriores. Tras la 1ª y 2ª lectura el resultado final fue de 2 artículos.
- **Búsqueda 6:** se aplicó la cadena de búsqueda: amine oxidase copper containing AND histamine. No arrojó ningún resultado.
- **Búsqueda 7:** la cadena que se empleó fue: symptoms AND histamine intolerance AND humans. No arrojó ningún resultado.
- **Búsqueda 8:** se utilizó la cadena: low histamine AND diet. Se obtuvo un total de 4 artículos. Posteriormente a la aplicación de filtros se redujo a 2, de los cuales 1 se excluyó por repetición. Tras la 1ª lectura, restó 1 artículo potencial que fue excluido tras la 2ª lectura por no tener acceso al documento, por lo que el resultado final de esta búsqueda fue 0.

C) Búsquedas en Science Direct: Al igual que se hizo con Dialnet, en este buscador se reprodujeron las búsquedas realizadas en PubMed para contrastar los resultados obtenidos. Los filtros seleccionados en este caso fueron “5 años”, “artículos de revisión” y “artículos de investigación”, en adelante (filtros).

- **Búsqueda 9:** la cadena de búsqueda que se utilizó fue: food intolerance AND histamine. Dicha cadena dio un total de 4126 artículos. Tras la aplicación de filtros el resultado final fue de 384 artículos.
- **Búsqueda 10:** se introdujo la cadena: amine oxidase copper containing AND histamine. El resultado fue de 1650 artículos que se redujo a 91 tras la aplicación de filtros.
- **Búsqueda 11:** la cadena symptoms AND histamine intolerance AND humans, arroja 3612 resultados, que se reducen a 296, tras la aplicación de filtros.

- **Búsqueda 12:** se aplicó la cadena de búsqueda: low histamine AND diet, dando un total de 16474 artículos. Tras la aplicación de filtros se redujo a 1840 artículos.

El total de resultados obtenidos en Science Direct, utilizando los mismos términos que en PubMed y tras la aplicación de filtros, fue de 2611 artículos de características muy heterogéneas y que, en muchas ocasiones, se alejaban del tema de estudio. Finalmente, las búsquedas en esta base de datos no se consideraron para el cómputo final de estudios.

D) Búsquedas en Semantic Scholar: Este buscador se destinó a la búsqueda por autores. Semantic Scholar no permite filtrar por especie, pero si establecer un límite temporal, por lo que el filtro aplicado en este caso fue “5 años”, en adelante (filtros). El procedimiento se realizó igual que en los buscadores anteriores: cadena, aplicación de filtros, exclusión de artículos repetidos, 1ª lectura y 2ª lectura:

- **Búsqueda 13:** se introdujo en el buscador “Adriana Duelo”. Se obtuvieron un total de 5 artículos que se redujeron a 4 tras la aplicación de filtros, de los cuales, 2 se excluyeron por repetición y 1 tras 1ª lectura. El resultado final de esta búsqueda fue de 1 artículo.
- **Búsqueda 14:** en este caso, el autor introducido en el buscador fue “Latorre-Moratalla”. El resultado fue de 10 artículos, número que se mantuvo tras la aplicación de filtros. De esos 10 artículos, se eliminaron 3 por repetición y 5 tras la 1ª lectura, así el resultado final de esta búsqueda fue de 2 artículos.

E) Búsqueda manual: a continuación, se detalla el proceso de búsqueda manual:

- De las referencias bibliográficas de la fuente seleccionada nº 23, se eligieron los artículos con nº 28 y 29.
- De las referencias bibliográficas del artículo nº 29, se seleccionó el artículo nº 30.
- A través de las referencias de las fuentes seleccionadas 1, 2, 6 y 24 se tomó el artículo nº 31.
- La fuente nº 35, fue seleccionada de la bibliografía de un artículo descartado en la búsqueda 1b, y reflejado en el Anexo II.
- Por último, el artículo nº 32, se obtuvo de las referencias bibliográficas de múltiples fuentes seleccionadas tal y como se explica en el apartado 2.3. En

resumen, a través de la búsqueda manual, se obtiene un resultado final de 6 artículos.

2.3.1. Fuentes seleccionadas

Las fuentes seleccionadas para la realización de esta revisión bibliográfica se reflejan en la tabla 15. En dicha tabla se muestran los artículos escogidos por cada búsqueda realizada. Las fuentes excluidas, un total de 45, están reflejadas en el Anexo II.

Tabla 15: Fuentes seleccionadas *Fuente primaria:(1aria) ; Fuente secundaria: (2aria)

Búsqueda 1a				
Nº	Título	Autor / Año	Lugar de publicación	Fuente
1	Food Intolerances	(Tuck <i>et al.</i> , 2019)	Nutrients ISSN 2072-6643	2aria
2	Non-celiac Gluten Sensitivity: People Without Celiac Disease Avoiding Gluten-Is It Due to Histamine Intolerance?	(Schnedl <i>et al.</i> , 2018)	Inflammation Research ISSN 1023-3830	1aria
3	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	(Pinzer <i>et al.</i> , 2018)	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology ISSN 1398-9995	1aria
Búsqueda 1b				
Nº	Título	Autor / Año	Lugar de publicación	Fuente
4	Diamine Oxidase Supplementation in Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study	(Yacoub <i>et al.</i> , 2018)	International Archives of Allergy and Immunology ISSN 1423-0097	1aria
5	Microbial Patterns in patients with Histamine Intolerance	(Schink <i>et al.</i> , 2018)	Journal of Physiology and Pharmacology ISSN 1899-1505	1aria
6	Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance	(Lackner <i>et al.</i> , 2019)	European Journal of Clinical Nutrition ISSN 0954-3007	1aria
7	New approach for the diagnosis of histamine intolerance based on the determination of histamine and methylhistamine in urine	(Comas-Basté <i>et al.</i> , 2017)	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis ISSN 0731-7085	1aria

8	Low Serum Diamine Oxidase (DAO) Activity Levels in Patients With Migraine	(Izquierdo-Casas <i>et al.</i> , 2018)	Journal of Physiology and Biochemistry ISSN 1138-7548	1aria
9	Tyramine and histamine risk assessment related to consumption of dry fermented sausages by the Spanish population	(Latorre-Moratalla <i>et al.</i> , 2017)	Food and Chemical Toxicology ISSN 0278-6915	1aria
10	Histamine Intolerance and Dietary Management: A Complete Review	(San Mauro Martín <i>et al.</i> , 2016)	Allergologia et IMMUNOPATHOLOGIA ISSN 1578-1267	2aria
11	Histaminintoleranz – wirklich eine Unverträglichkeit im Sinne einer reproduzierbaren Gesundheitsstörung auf definierte Auslöser?	(Reese, 2016)	Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz ISSN 1437-1588	2aria
12	Serum Diamine Oxidase Activity in Patients With Histamine Intolerance	(Manzotti <i>et al.</i> , 2016)	International Journal of Immunopathology and Pharmacology ISSN 0394-6320	1aria
13	Seafood Allergy, Toxicity, and Intolerance: A Review	(Prester, 2016)	Journal of the American College of Nutrition ISSN 1541-1087	2aria
14	Histamine, histamine intoxication and intolerance	(Kovacova-Hanuskova <i>et al.</i> , 2015)	Allergologia et IMMUNOPATHOLOGIA ISSN 1578-1267	2aria
Búsqueda 2a				
Nº	Título	Autor / Año	Lugar de publicación	Fuente
15	Histamine N-Methyltransferase in the Brain	(Yoshikawa <i>et al.</i> , 2019)	International Journal of Molecular Sciences ISSN 1422-0067	2aria
16	Laser Scribed Graphene Biosensor for Detection of Biogenic Amines in Food Samples Using Locally Sourced Materials	(Vanegas <i>et al.</i> , 2018)	Biosensors ISSN 2079-6374	1aria
17	Mapping of the binding sites of human diamine oxidase (DAO) monoclonal antibodies	(Schwelberger <i>et al.</i> , 2018)	Inflammation Research ISSN 1420-908X	1aria
18	Concomitant Prevalence of Low Serum Diamine Oxidase Activity and Carbohydrate Malabsorption	(Enko <i>et al.</i> , 2016)	Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology ISSN 2291-2797	1aria
19	Quantification of Human Diamine Oxidase	(Boehm <i>et al.</i> , 2017)	Clinical Biochemistry ISSN 0009-9120	1aria
20	A Popular myth – low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria – fact or fiction?	(Wagner <i>et al.</i> , 2017)	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology ISSN 1468-3083	1aria

21	Asociación de polimorfismos de diaminoxidasa e histamina N metiltransferasa con la presencia, discapacidad y severidad de migraña en un grupo de madres mexicanas de niños alérgicos	(Meza-Velázquez <i>et al.</i> , 2017)	Neurología ISSN 0213-4853	1aria
Búsqueda 3a				
Nº	Título	Autor / Año	Lugar de publicación	Fuente
22	Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria	(Siebenhaar <i>et al.</i> , 2016)	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology ISSN 1468-3083	1aria
Búsqueda 5				
Nº	Título	Autor / Año	Lugar de publicación	Fuente
23	Case series study: Low-histamine diet treatment to two patients with migraine and diamine oxidase deficiency	(Duelo, 2019)	Journal of Negative and No Positive Results ISSN 2529-850X	1aria
24	Test no validados de intolerancia a alimentos: documento de posicionamiento del Grupo Andaluz de Trastornos Funcionales Digestivos (GATFD) pertenecientes a la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD) y el Colegio Profesional de Dietistas-Nutricionistas de Andalucía	(Jiménez-Contreras <i>et al.</i> , 2018)	Sociedad Andaluza de patología digestiva	2aria
Búsqueda 13				
Nº	Título	Autor / Año	Lugar de publicación	Fuente
25	Randomized Control Trials Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: A randomized double-blind	(Izquierdo-Casas <i>et al.</i> , 2019)	Clinical Nutrition ISSN 0261-5614	1aria
Búsqueda 14				
Nº	Título	Autor / Año	Lugar de publicación	Fuente
26	Biologically active amines in fermented and non-fermented commercial soybean products from the Spanish market	(Toro-Funes <i>et al.</i> , 2015)	Food Chemistry ISSN 0308-8146	1aria
27	Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are They Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets?	(Sánchez-Pérez <i>et al.</i> , 2018)	Foods ISSN 2304-8158	2aria
Artículos seleccionados manualmente				
Nº	Título	Autor / Año	Lugar de publicación	Fuente

28	Evaluation of symptoms and combinations of symptoms in histamine intolerance	(Schnedl <i>et al.</i> , 2019a)	Intestinal Research ISSN 2288-1956	1aria
29	A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria	(Son <i>et al.</i> , 2018)	Annals of Dermatology ISSN 2005-3894	1aria
30	Effect of different cooking methods on histamine levels in selected foods	(Chung <i>et al.</i> , 2017)	Annals of Dermatology ISSN 2005-3894	1aria
31	German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI)	(Reese <i>et al.</i> , 2017)	Allergo Journal International ISSN 2197-0378	2aria
32	Histamine and Histamine Intolerance	(Maintz y Novak, 2007)	American Journal of Clinical Nutrition ISSN 0002-9165	2aria
33	Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance	(Schnedl <i>et al.</i> , 2019b)	Food Science and Biotechnology ISSN 1226-7708	1aria

2.4. Aspectos éticos:

El plagio, ampliamente tratado en la comunidad científica (Abad-García, 2019), se considera, un fraude grave en investigación, que afecta de manera significativa al conocimiento científico (Tamez, 2012). De acuerdo con M Roig (*cit. in* Abad-García 2019), el plagio se produce al: “utilizar palabras, imágenes, procesos, elementos de la estructura y diseño, ideas, etc. de otros que se presentan como propias”. Así la RAE (2020), define plagiar como “copiar en lo sustancial obras ajenas, dándolas como propias”. El plagio está recogido en el código penal, Ley Orgánica 10/1995, de 23 noviembre, concretamente en el libro II *Delitos y sus penas*, título XIII *Delitos contra el patrimonio y contra el orden socio-económico*, capítulo XI *De los delitos relativos a la propiedad intelectual e industrial, al mercado y a los consumidores*, sección 1ª *De los delitos relativos a la propiedad intelectual*, artículo 270 (BOE, 1995).

Esta revisión bibliográfica, se llevó a cabo sin cometer fraudes científicos ni faltas de ética, por lo que se encuentra libre de plagio al realizar un correcto tratamiento de la información ajena y una adecuada referenciación de los autores y de los datos obtenidos a través de las investigaciones originales. Por otro lado, el autor de este trabajo declara que no existe conflicto de intereses, al no tener ninguna relación personal, económica ni profesional que puedan llevar al lector a sentirse engañado (Salamanca, 2018, p. 540).

2.5. Previsión de tratamiento y presentación de los datos

Tras la selección de los artículos, se procederá a su lectura exhaustiva y pormenorizada, con la intención de llevar a cabo una clasificación en función de sus planteamientos, objetivos y resultados. Posteriormente, se realizarán narraciones comparativas que permitan, por un lado, identificar y aglutinar los objetivos, resultados y conclusiones comunes, y por otro, todos aquellos datos en los que exista discrepancia. De esta manera, se podrá contrastar fácilmente la información y extraer todos aquellos datos que se consideren significativos para el tema de estudio y que, por consiguiente, aporten la información necesaria para la consecución del objetivo general y objetivos específicos. Los datos se presentarán de forma clara, ordenada y en forma de tabla. Esta tabla constará de autor, fecha de publicación, título, lugar de publicación, tipo de estudio, metodología, resultados y conclusiones. Por último, se procederá a la referenciación bibliográfica de cada estudio según el formato Harvard y en orden alfabético.

2.6. Previsión de recursos

Los recursos necesarios para la realización del presente trabajo, se pueden clasificar en:

- Recursos humanos: la autora, Míriam López Morales, persona que se encarga de la realización del trabajo y un docente que ejerza de tutor, Ruymán Santana Farré.
- Recursos materiales: libros, ordenador, libretas, folios, bolígrafos, marcadores, impresora, carpetas, goma, biblioteca universitaria, biblioteca municipal.
- Recursos técnicos: internet, traductor, transporte, software.
- Recursos temporales: cronograma, donde se recogen las diferentes actividades realizadas a lo largo del trabajo. Se encuentra plasmado en el Anexo I.

III. REFLEXIÓN

Esta revisión se ha llevado a cabo con la intención de identificar cuál es la evidencia científica que rodea a HIT en relación al déficit de la enzima DAO. A lo largo de la realización de este trabajo, se ha tenido la oportunidad de identificar, de manera no intencionada, diferentes reacciones, tanto de profesionales de la nutrición como de la población general, en relación a la temática de este trabajo de fin de grado. Estas reacciones se pueden resumir en desconocimiento, desconfianza e interés por el tema y, lo cierto es que, son dos entidades sujetas a un alto grado de controversia, por lo que uno de los beneficios de este trabajo es el hecho de poder compilar, en un único documento, toda la información existente al respecto, de modo que pueda resultar útil tanto para los profesionales de la nutrición como para la población general.

Las IA son difíciles de diagnosticar. El hecho de cursar con un cuadro sintomatológico muy variado y de que no existan pruebas de laboratorio específicas (Jiménez-Contreras *et al.*, 2018), hace que en muchas ocasiones sea necesario descartar antes otras patologías y realizar finalmente un diagnóstico de exclusión (Tuck *et al.*, 2019). Hay un gran déficit de conocimiento científico en relación a las IA, HIT es un ejemplo de ello, ya que la mayor parte de los marcadores de laboratorio que se utilizan para su diagnóstico están sujetos a controversia (Reese *et al.*, 2017).

Del mismo modo, la cantidad de HI presente en los alimentos, es variable en función de las condiciones del mismo y, los valores facilitados por las tablas de composición de alimentos, tampoco son coincidentes entre sí, situación que dificulta la tarea del dietista-nutricionista a la hora de establecer una pauta dietética a los pacientes (San Mauro Martín *et al.*, 2016). En el manejo dietético de HIT no solo se considera la presencia de HI, existen muchos otros factores como: la presencia de otras AB (Sánchez-Pérez *et al.*, 2018), toma de medicamentos (Duelo, 2019), y formas de preparado de los alimentos (Chung *et al.*, 2017), que pueden influir en el paciente. Dichos escenarios se recogen en este trabajo con la intención de acercar a los profesionales de la nutrición a la comprensión y manejo de esta patología.

A pesar de toda la controversia, este estudio permite establecer una herramienta práctica de trabajo para los dietistas-nutricionistas, con el propósito de servir como guía a la hora de enfrentarse a pacientes susceptibles de HIT. Además, evidencia la necesidad de seguir investigando en esta área, por lo que abre un campo interesante en el ámbito de la nutrición, priorizando siempre el papel del dietista-nutricionista en todas las fases del proceso, de cara a un tratamiento personalizado del paciente, que permita una reducción de la sintomatología y una mejora de su calidad de vida (Jiménez-Contreras *et al.*, 2018; Prester, 2016; Reese *et al.*, 2017).

Teniendo en cuenta que uno de los objetivos específicos de este trabajo es reconocer los síntomas que produce HIT como ayuda a su diagnóstico, se puede considerar que este estudio tiene beneficios económicos indirectos. Se sabe que los pacientes con IA que no reciben un tratamiento específico para su patología, suelen hacer repetidas consultas de salud, autodiagnóstico (Pinzer *et al.*, 2018), o se someten a test sin evidencia, asumiendo el coste de los mismos. Fruto de lo anterior, se pueden derivar patologías o complicaciones que finalmente incrementarán el gasto público sanitario (Jiménez-Contreras *et al.*, 2018).

Es evidente que, la controversia a la que está sujeta el tema de estudio, supone limitaciones a la hora de alcanzar los objetivos planteados. En cuanto al primer objetivo específico (conocer los diferentes factores que pueden causar un déficit de DAO), una limitación puede ser establecer la causa exacta del origen adquirido, ya que son múltiples los factores que pueden ocasionar un déficit adquirido de DAO (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015). Con respecto al segundo objetivo (reconocer los síntomas que produce HIT como ayuda a su diagnóstico), resulta obvio que la limitación se encuentra en su cuadro multifacético, lo que ocasiona que se pueda confundir con otras enfermedades, tales como el SII (Pinzer *et al.*, 2018) o la anorexia nerviosa (Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015). Con relación al tercer objetivo (identificar cuál es el manejo nutricional más adecuado para disminuir o evitar su sintomatología), ocurre algo similar, ya que son múltiples los aspectos a tener en cuenta en el manejo nutricional, como por ejemplo el método de cocción, la Tª (Chung *et al.*, 2017), la conservación (Sánchez-Pérez *et al.*, 2018) o la presencia de otras AB (Reese, 2016), entre otros.

Personalmente, los principales obstáculos encontrados a la hora de realizar de este trabajo radicaron, por un lado, en que es un tema de investigación relativamente reciente que, sumado a la restricción temporal, tuvo como resultado que no se pudiera centrar la búsqueda bibliográfica en un solo tipo de estudio, por lo que fue preciso seleccionar tanto artículos de investigación como artículos de revisión y, por otro, la falta de conocimiento previa de varios conceptos del tema, sumada al alto grado de polémica, dificultó, en ocasiones, la comprensión de la información.

En referencia a líneas de investigaciones futuras, es evidente que actualmente el diagnóstico de HIT es complejo y controvertido, por lo que se necesitan más estudios de investigación, bien diseñados, con el fin de estandarizar criterios de diagnóstico. Para ello es necesario hallar una prueba de laboratorio que resulte fiable a la hora de diagnosticar a estos pacientes. Además, sería importante establecer métodos de detección comunes de AB en los alimentos, con el fin de homogeneizar, en la medida de lo posible, las tablas de composición de alimentos. Del mismo modo, sería interesante realizar una serie de intervenciones nutricionales, en el mismo grupo de pacientes, que evalúen por separado una dieta libre en HI, suplementación con enzima DAO y finalmente ambas, con un periodo de limpieza entre cada intervención. De este modo, se eliminarían los sesgos entre grupos y se verían los resultados de cada intervención de forma individual, con el mismo grupo de pacientes. Esto podría favorecer que los sujetos no sean sometidos a restricciones dietéticas injustificadas y que, de este modo, se garantice su estado de salud. Sin embargo, una intervención así, exige compromiso y esfuerzo por parte del paciente, así como un largo período de tiempo para poderlo llevar a cabo.

Para concluir, se puede abrir un campo importante en la industria alimentaria. Sería interesante que las empresas reflejasen la HI en su listado de ingredientes o que intentaran detectar (Vanegas *et al.*, 2018) y reducir al máximo su formación en los alimentos (San Mauro Martín *et al.*, 2016). En esta misma línea ¿Podría la industria alimentaria fabricar alimentos sin HI como los ya conocidos alimentos sin lactosa o alimentos sin gluten?

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Libros

- Lozano, J. A. *et al.* (2005). *Bioquímica y biología molecular para ciencias de la salud*. Madrid, Mc Graw-Hill.
- Mahan, L. y Raymond, J. (2017). *Krause Dietoterapia*. Barcelona, ELSEVIER.
- Nelson, D. y Cox, M. (2014). *Leningher principios de bioquímica*. Barcelona, Omega.
- Peña, A. *et al.* (2004). *Bioquímica*. México, LIMUSA NORIEGA EDITORES.
- Rodríguez, J., Cabanillas, B. y Fernández, J. (2014). *Dieta y alergia alimentaria*. In: Salas-Salvadó, J. *et al.* (Ed.). *Nutrición y dietética clínica*. 3ª ed. Barcelona, Elsevier Masson, pp. 423-429.
- Salamanca, A. B. (2018). *El aeiou de la investigación enfermera*. Madrid, Fuden.
- Tamez, H.E. (2012). *El ABC de la Medicina Científica*. México, Mc Graw-Hill.
- Velasco, N. y Serrano, V. (2014). *Dieta restrictiva en tiramina*. In: Salas-Salvadó, J. *et al.* (Ed.). *Nutrición y dietética clínica*. 3ª ed. Barcelona, Elsevier Masson, pp. 437-440.
- Veciana, M. T. y Vidal, M. C. (2014). *Dieta baja en histamina*. In: Salas-Salvadó, J. *et al.* (Ed.). *Nutrición y dietética clínica*. 3ª ed. Barcelona, Elsevier Masson, pp. 431-435.
- Müller-Esterl, W. (2008). *Bioquímica Fundamentos para medicina y ciencias de la vida*. Barcelona, REVERTÉ S.A.

Revistas:

- Abad-García, M.F. (2019). El plagio y las revistas depredadoras como amenaza a la integridad científica. *Anales de Pediatría*, 90(6), pp. 57.e1-57.e8.
- Best, C.H. *et al.* (1927). The nature of the vaso-dilator constituents of certain tissue extracts. *The Journal of Physiology*, 62, pp. 397-417.
- Boehm, T. *et al.* (2017). Quantification of human diamine oxidase. *Clinical Biochemistry*, 50(7-8), pp. 444-451.
- Chung, B.Y. *et al.* (2017). Effect of Different Cooking Methods on Histamine Levels in Selected Foods. *Annals of Dermatology*, 26(6), pp. 706-714.
- Comas-Basté, O. *et al.* (2017). New approach for the diagnosis of histamine intolerance

based on the determination of histamine and methylhistamine in urine. *Journal of Pharmaceutical Biomedical Analysis*, 145, pp. 379-385.

Duelo, A. (2019). Case series study: Low-histamine diet treatment to two patients with migraine and diamine oxidase deficiency. *Journal of Negative and No Positive Results*, 4(7), pp. 680-687.

Enko, D. *et al.* (2016). Concomitant Prevalence of Low Serum Diamine Oxidase Activity and Carbohydrate Malabsorption. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*.

Esquirol-Caussa, J., Sánchez-Aldeguer, J. y Santamaría, I. (2017). La revisión bibliográfica, base de la investigación. *Actualizaciones en fisioterapia*, (13), pp. 34-37.

European Food Safety Authority (EFSA) (2011). EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ); Scientific Opinion on risk based control of Biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA Journal*, 9(10), pp. 2393-2467.

Guirao-Goris, S.J.A. (2015). Utilidad y Tipos de Revisión Bibliográfica. *Revista Ene de Enfermería*, 9(2).

Izquierdo-Casas, J. *et al.* (2018). Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *Journal of physiology and biochemistry*, 74(1), pp. 93-99.

Izquierdo-Casas, J. *et al.* (2019). Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: A randomized double-blind trial. *Clinical Nutrition*, 38(1), pp. 152-158.

Jiménez-Contreras, S. *et al.* (2018). Test no validados de intolerancia a alimentos: documento de posicionamiento del Grupo Andaluz de Trastornos Funcionales Digestivos (GATFD) pertenecientes a la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD) y el Colegio Profesional de Dietistas-Nutricionistas de Andalucía. *Revista Andaluza de Patología Digestiva*, 41(6), pp. 273-279.

Kovacova-Hanusikova, E. *et al.* (2015). Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*, 43(5), pp. 498-506.

Lackner, S. *et al.* (2019). Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance. *European Journal of Clinical Nutrition*, 73(1), pp. 102-104.

Latorre-Moratalla, M.L. *et al.* (2017). Tyramine and histamine risk assessment related to consumption of dry fermented sausages by the Spanish population. *Food and Chemical Toxicology*, 88, pp. 78-85.

Maintz, L. y Novak, N. (2007). Histamine and histamine intolerance. *The American*

Journal of Clinical Nutrition, 85(5), pp. 1185-96.

Manzotti, G. *et al.* (2016). Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 29(1), pp. 105-111.

Meza-Velázquez, R. *et al.* (2017). Asociación de polimorfismos de diaminoxidasa e histamina N metiltransferasa con la presencia, discapacidad y severidad de migraña en un grupo de madres mexicanas de niños alérgicos. *Neurología*, 32(8), pp. 500-507.

Pinzer, T.C. *et al.* (2018). 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*, 73(4), pp. 949-957.

Prester, L. (2016). Seafood Allergy, Toxicity, and Intolerance: A Review. *Journal of the American College of Nutrition*, 35(3), pp. 271-83.

Reese, I. (2016). Histaminintoleranz – wirklich eine Unverträglichkeit im Sinne einer reproduzierbaren Gesundheitsstörung auf definierte Auslöser?. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 59(6), pp. 771-776.

Reese, I. *et al.* (2017). German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo Journal International*, 26(2), pp. 72-79.

San Mauro Martín, I., Brachero, S. y Garicano Vilar, E. (2016). Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*, 44(5), pp. 475-483.

Sánchez-Pérez, S. *et al.* (2018). Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are They Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets?. *Foods*, 7(12), pp. 205-401.

Schink, M. *et al.* (2018). Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *Journal of Physiology and pharmacology*, 69(4), pp. 579-593.

Schnedl, W.J. *et al.* (2018). Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten-is it due to histamine intolerance?. *Inflammation Research*, 67(4), pp. 279-284.

Schnedl, W.J. *et al.* (2019a). Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intestinal Research*, 17(3), pp. 427-433.

Schnedl, W.J. *et al.* (2019b). Diamine oxidase supplementation improves symptoms in

- patients with histamine intolerance. *Food Science Biotechnology*, 28(6), pp. 1779-1784.
- Schwelberger, H.G., Feurle, J. y Houen, G. (2018). Mapping of the binding sites of human diamine oxidase (DAO) monoclonal antibodies. *Inflammation Research*, 67(3), pp. 245-253.
- Siebenhaar, F. *et al.* (2016). Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(10), pp. 1774-1777.
- Son, J.H. *et al.* (2018). A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Annals of Dermatology*, 30(2), pp. 164-172.
- Toro-Funes, N. *et al.* (2015). Biologically active amines in fermented and non-fermented commercial soybean products from the Spanish market. *Food Chemistry*, 173, pp. 1119-1124.
- Trueba-Gómez, R. y Estrada-Lorenzo, J. M. (2010). La base de datos PubMed y la búsqueda de información científica. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*, 11(2), pp. 49-63.
- Tuck, C. *et al.* (2019). Food Intolerances. *Nutrients*, 11(7), pp. 1684-1699.
- Vanegas, D. *et al.* (2018). Laser Scribed Graphene Biosensor for Detection of Biogenic Amines in Food Samples Using Locally Sourced Materials. *Biosensors (Basel)*, 8(2), pp. 42-60.
- Wagner, N. *et al.* (2017). A Popular myth low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction?. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(4), pp. 650-655.
- Wantke, F., Götz, R. y Jarisch, R. (1993). Histamine-free Diet: Treatment of Choice for Histamine-Induced Food Intolerance and Supporting Treatment for Chronic Headaches. *Clinical and Experimental Allergy*, 23(12), pp. 982-985.
- Yacoub, M.R. *et al.* (2018). Diamine Oxidase Supplementation in Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *International Archives of Allergy and Immunology*, 176(3-4), pp. 268-271.
- Yoshikawa, T., Nakamura, T. y Yanai, K. (2019). Histamine N-Methyltransferase in the Brain. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), pp. 737-901.

Contenidos disponibles en internet:

American Academy of Allergy Asthma & Immunology. [En línea]. Disponible en <<https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/allergy-library/food-intolerance>>. [Consultado el 08/02/2020].

ELSEVIER. [En línea]. Disponible en <<https://www.elsevier.com/es-es/connect/ciencia/en-que-idioma-publico-mi-articulo-la-incuestionable-hegemonia-del-ingles>>. [Consultado el 31/03/2020].

International Society of DAO deficiency. [En línea]. Disponible en <<https://www.deficitdao.org/el-deficit-de-dao/que-es/>>. [Consultado el 01/02/2019].

Real Academia Española. [En línea]. Disponible en <<https://dle.rae.es/plagio>>. [Consultado el 24/03/2020].

Ley Orgánica 10/1995 de 23 de noviembre del Código Penal. [En línea]. Disponible en <<https://www.boe.es/buscar/pdf/1995/BOE-A-1995-25444-consolidado.pdf>>. [Consultado el 06/03/2020].

Reglamento (CE) no 2073/2005 de la Comisión, de 15 de noviembre de 2005, sobre criterios microbiológicos para productos alimenticios. [En línea]. Disponible en <<https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2005/2073/oj>>. [Consultado el 06/03/2020].

Semantic Scholar. [En línea]. Disponible en <<https://www.semanticscholar.org/paper/Histamine-and-histamine-intolerance.-MaintzNovak/d9e686106530ae2fa295bb017d54501327b655c5?citationIntent=methodology#citing-papers>>. [Consultado el 23/03/2020].



ANEXOS

[illegible]

Anexo II. Estudios/Fuentes primarias excluidas y motivo de la exclusión

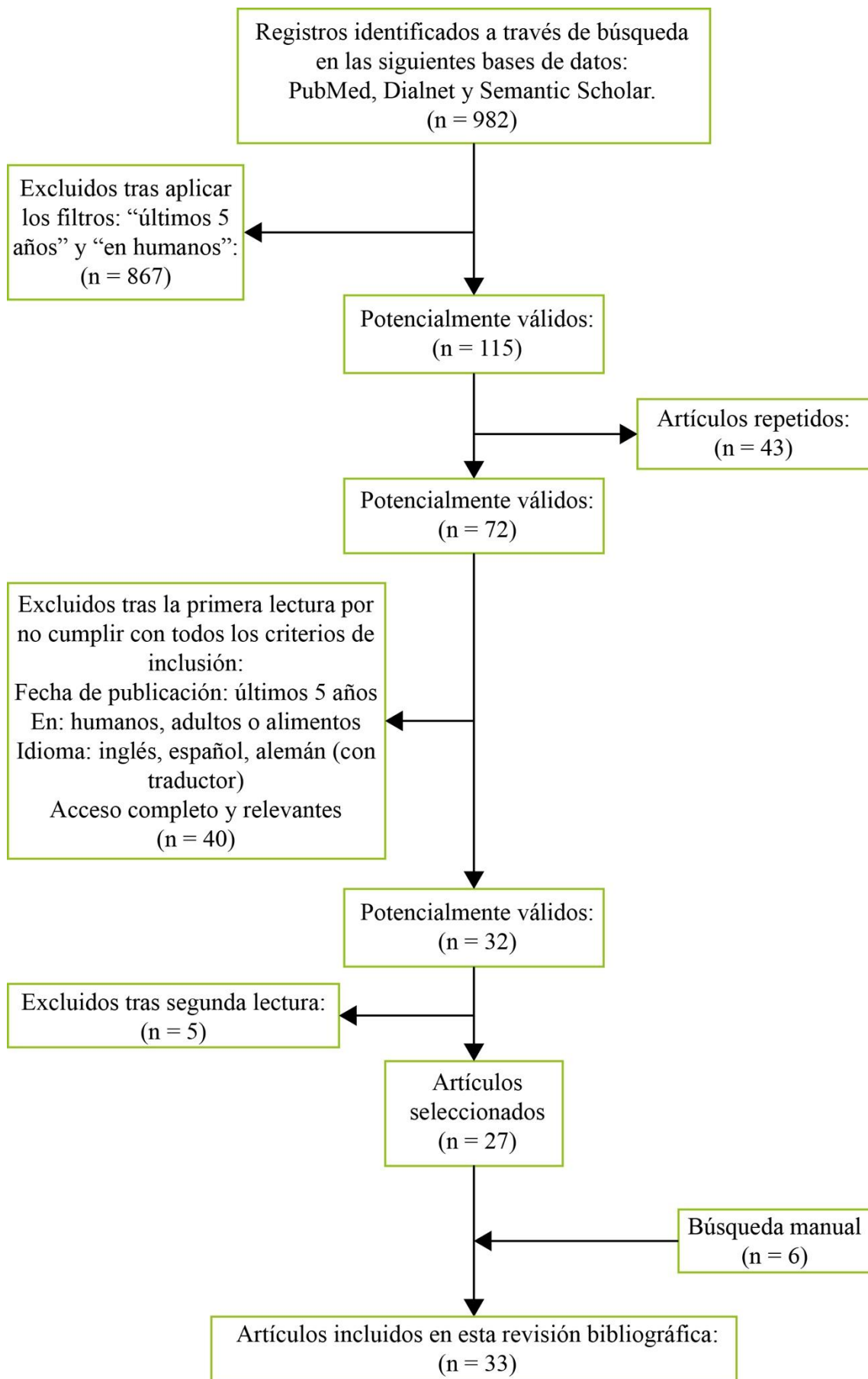
Resultados excluidos de la búsqueda 1b: food intolerance AND histamine			
Nº	Título	Autor / Año	Motivo de exclusión
1	Chronic Food Antigen-specific IgG-mediated Hypersensitivity Reaction as A Risk Factor for Adolescent Depressive Disorder	(Tao <i>et al.</i> , 2019)	No se ajusta al tema
2	Histamine causes influx via T-type voltage-gated calcium channels in an enterochromaffin tumor cell line: potential therapeutic target in adverse food reactions	(Pfanzagl <i>et al.</i> , 2019)	No se ajusta al tema
3	Serum Diamine Oxidase in Pseudoallergy in the Pediatric Population	(Kacik <i>et al.</i> , 2018)	Población pediátrica
4	An Observational Study of the Diagnosis and Management of Chronic Urticaria in the UK	(Wu <i>et al.</i> , 2015)	No trata el tema
5	Food allergy in adolescence and adulthood	(Ballmer-Weber, 2015)	No es población adulta
6	[The overheated lunch]	(Leonhard <i>et al.</i> , 2015)	No se ajusta al tema
Resultados excluidos de la búsqueda 2a: (amine oxidase copper containing[MeSH Terms]) AND (histamine[Title/Abstract])			
Nº	Título	Autor / Año	Motivo de exclusión
7	Lathyrus sativus diamine oxidase counteracts histamine-induced cell proliferation, migration and pro-angiogenic mediators release in human colon adenocarcinoma cell line Caco-2	(Pietrangeli <i>et al.</i> , 2019)	Se aleja del tema de estudio
8	Stability of Vegetal Diamine Oxidase in Simulated Intestinal Media: Protective Role of Cholic Acids	(Neree <i>et al.</i> , 2018)	Se aleja del tema de estudio
9	Nonclonal Mast Cell Activation Syndrome: A Growing Body of Evidence	(Hamilton, 2018)	No se ajusta al tema
10	Pregnancy-associated diamine oxidase originates from extravillous trophoblasts and is decreased in early-onset preeclampsia	(Velicky <i>et al.</i> , 2018)	Grupo de población específico
11	Biomarkers for evaluation of mast cell and basophil activation	(Kabashima <i>et al.</i> , 2018)	Se aleja del tema de estudio
12	Histaminergic gene polymorphisms associated with sedation in clozapine-treated patients	(Solismaa <i>et al.</i> , 2017)	No se ajusta al tema

13	Diamine Oxidase from White Pea (<i>Lathyrus sativus</i>) Combined with Catalase Protects the Human Intestinal Caco-2 Cell Line from Histamine Damage	(Jumarie <i>et al.</i> , 2017)	Se aleja del tema de estudio
14	Histamine metabolism and transport are deranged in human keratinocytes in oral lichen planus	(Salem <i>et al.</i> , 2017)	Se aleja del tema de estudio
15	Recombinant human diamine oxidase activity is not inhibited by ethanol, acetaldehyde, disulfiram, diethyldithiocarbamate or cyanamide	(Bartko <i>et al.</i> , 2016)	Se aleja del tema de estudio
16	Association between two polymorphisms of histamine-metabolising enzymes and the severity of allergic rhinitis in a group of Mexican children	(Meza-Velázquez <i>et al.</i> , 2016)	Población pediátrica
17	Characterization of recombinant human diamine oxidase (rhDAO) produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells	(Gludovacz <i>et al.</i> , 2016)	En animales
18	Prediction and validation of enzyme and transporter off-targets for metformin	(Yee <i>et al.</i> , 2015)	No se ajusta al tema
19	Genetic Variation along the Histamine Pathway in Children with Allergic versus Nonallergic Asthma	(Anvari <i>et al.</i> , 2015)	Población pediátrica
20	Measuring histamine content and release at single-cell level during venom allergy immunotherapy	(Sabato <i>et al.</i> , 2015)	Se aleja del tema de estudio
21	Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response	(Shamji <i>et al.</i> , 2015)	Se aleja del tema de estudio
22	Genetic variation within the histamine pathway among patients with asthma-a pilot study	(Raje <i>et al.</i> , 2015)	Incluye población pediátrica
Resultados excluidos de la búsqueda 4a: (low histamine[Title/Abstract]) AND (diet[MeSH Terms])			
Nº	Título	Autor / Año	Motivo de exclusión
23	Effect of Diet in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review	(Cornillier <i>et al.</i> , 2019)	No se ajusta al tema
Resultados excluidos de la búsqueda 4b: low histamine AND diet			
Nº	Título	Autor / Año	Motivo de exclusión
24	Histamine activates inflammatory response and depresses casein synthesis in mammary gland of dairy cows during SARA	(Chang <i>et al.</i> , 2018)	En animales

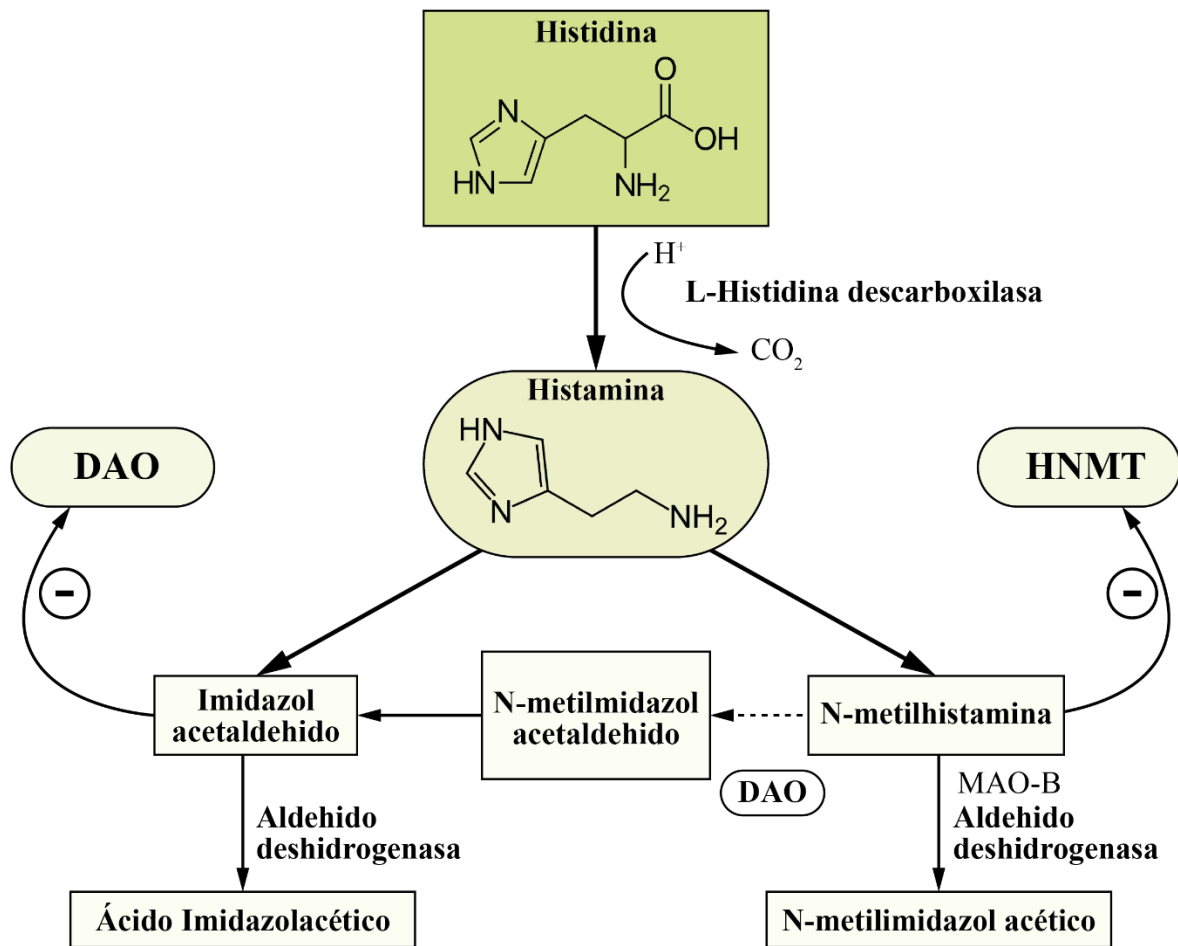
25	Risk factors for suboptimal drug concentration of posaconazole oral suspension in patients with hematologic malignancy	(Kim <i>et al.</i> , 2017)	No se ajusta al tema
26	Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS	(Camilleri y Boeckxstaens, 2017)	No se ajusta al tema
27	FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial	(McIntosh <i>et al.</i> , 2017)	No se ajusta al tema
28	Effect of food intake and co-administration of placebo self-nanoemulsifying drug delivery systems on the absorption of cinnarizine in healthy human volunteers	(Christiansen <i>et al.</i> , 2016)	No se ajusta al tema
29	Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux in Infants and Children	(Baird <i>et al.</i> , 2015)	Población pediátrica
30	Prevalence of Desloratadine Slow-metabolizer Phenotype and Food-dependent Pharmacokinetics of Desloratadine in Healthy Chinese Volunteers	(Wang <i>et al.</i> , 2015)	No se ajusta al tema
31	Interventions for heartburn in pregnancy	(Phupong y Hanprasertpong, 2015)	No se ajusta al tema
32	Oxidized low-density lipoprotein contributes to atherogenesis via co-activation of macrophages and mast cells	(Chen y Khismatullin, 2015)	No se ajusta al tema
33	Nonpharmacologic treatment of functional abdominal pain disorders: a systematic review	(Rutten <i>et al.</i> , 2015)	No se ajusta al tema
34	Down-regulation of monocarboxylate transporter 1 (MCT1) gene expression in the colon of piglets is linked to bacterial protein fermentation and pro-inflammatory cytokine-mediated signalling	(Villodre Tudela <i>et al.</i> , 2015)	No se ajusta al tema
Resultados excluidos de la búsqueda 13: Adriana Duelo			
Nº	Título	Autor / Año	Motivo de exclusión
35	Cocoa and Chocolate: Science and Gastronomy. The Second Annual Workshop of the Research Institute on Nutrition and Food Security (INSA)	(Massot-Cladera <i>et al.</i> , 2016)	No se ajusta al tema

Resultados excluidos de la búsqueda 14: Latorre-Moratalla			
Nº	Título	Autor / Año	Motivo de exclusión
36	Isoflavone profile and protein quality during storage of sterilised soymilk treated by ultra high pressure homogenisation	(Toro-Funes <i>et al.</i> , 2015)	No se ajusta al tema
37	Domestic refrigerator temperatures in Spain: Assessment of its impact on the safety and shelf-life of cooked meat products	(Ramió <i>et al.</i> , 2019)	Se aleja del tema de estudio
38	スペイン人集団によるドライ発酵ソーセージの消費に関連したチラミンとヒスタミンリスク評価	(Latorre-Moratalla <i>et al.</i> , 2017)	No se consigue una buena traducción
39	The intracellular metabolism of isoflavones in endothelial cells	(Toro-Funes <i>et al.</i> , 2015)	No se ajusta al tema
40	Direct detection of histamine in fish flesh using microchip electrophoresis with capacitively coupled contactless conductivity detection	(Thredgold <i>et al.</i> , 2015)	Se aleja del tema de estudio
Excluidos tras 2ª lectura			
Nº	Título	Autor / Año	Motivo de exclusión
41	Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances	(Manuyakorn y Tanpowpong, 2019)	Se aleja del tema de estudio
42	[Food Allergy and Intolerance : Distinction, Definitions and Delimitation]	(Kleine-Tebbe <i>et al.</i> , 2016)	No se consigue una buena traducción
43	Oligomannosidic glycans at Asn-110 are essential for secretion of human diamine oxidase	(Gludovacz <i>et al.</i> , 2018)	Conocimiento limitado
44	[Functional and motor gastrointestinal disorders]	(Mearin <i>et al.</i> , 2008)	Se aleja del tema de estudio
45	Diamine oxidase levels in different chronic urticaria phenotypes	(Daschner <i>et al.</i> , 2015)	No acceso

Anexo III. Diagrama de Flujo (Flow-Chart)

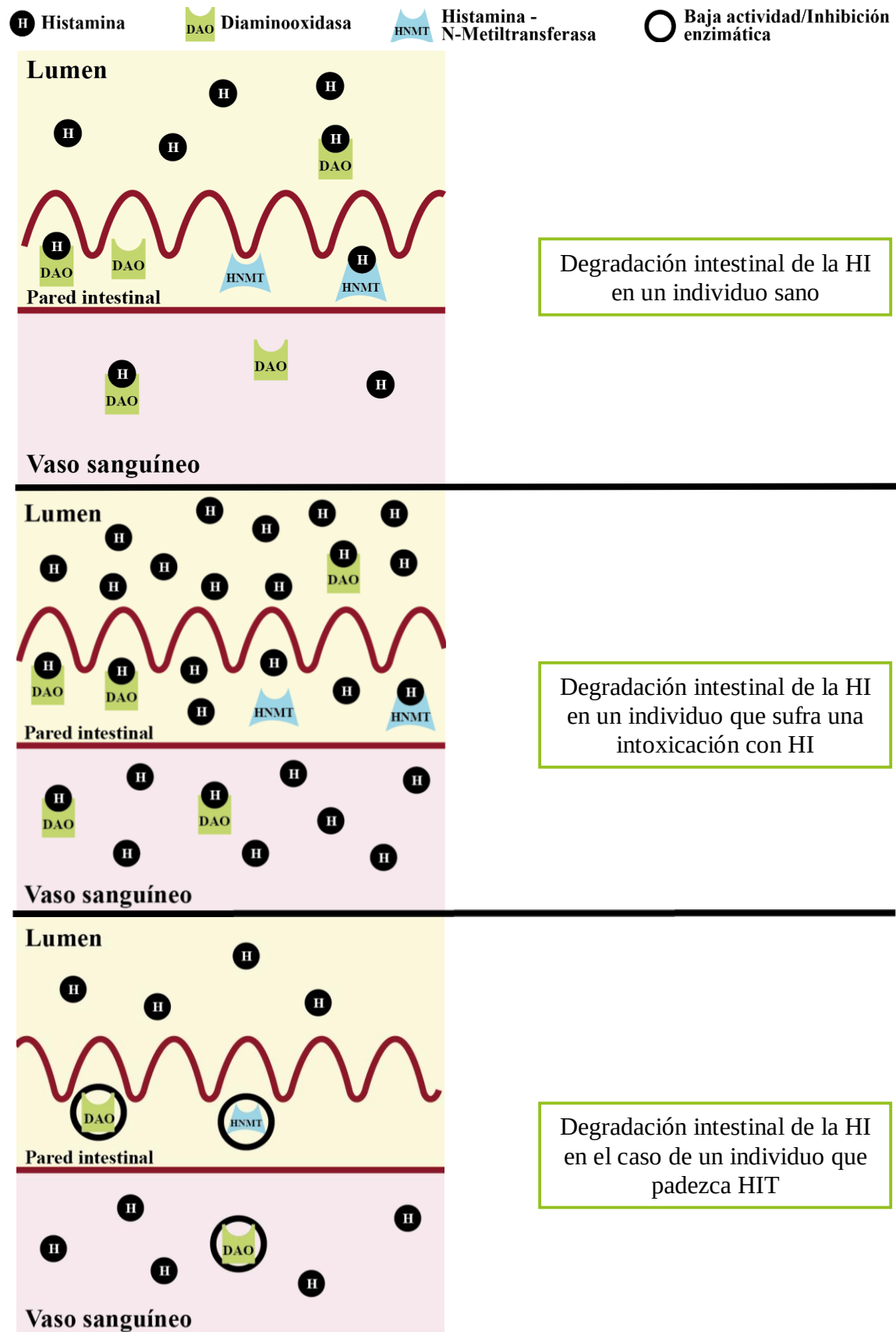


Anexo IV: Metabolismo de la HI



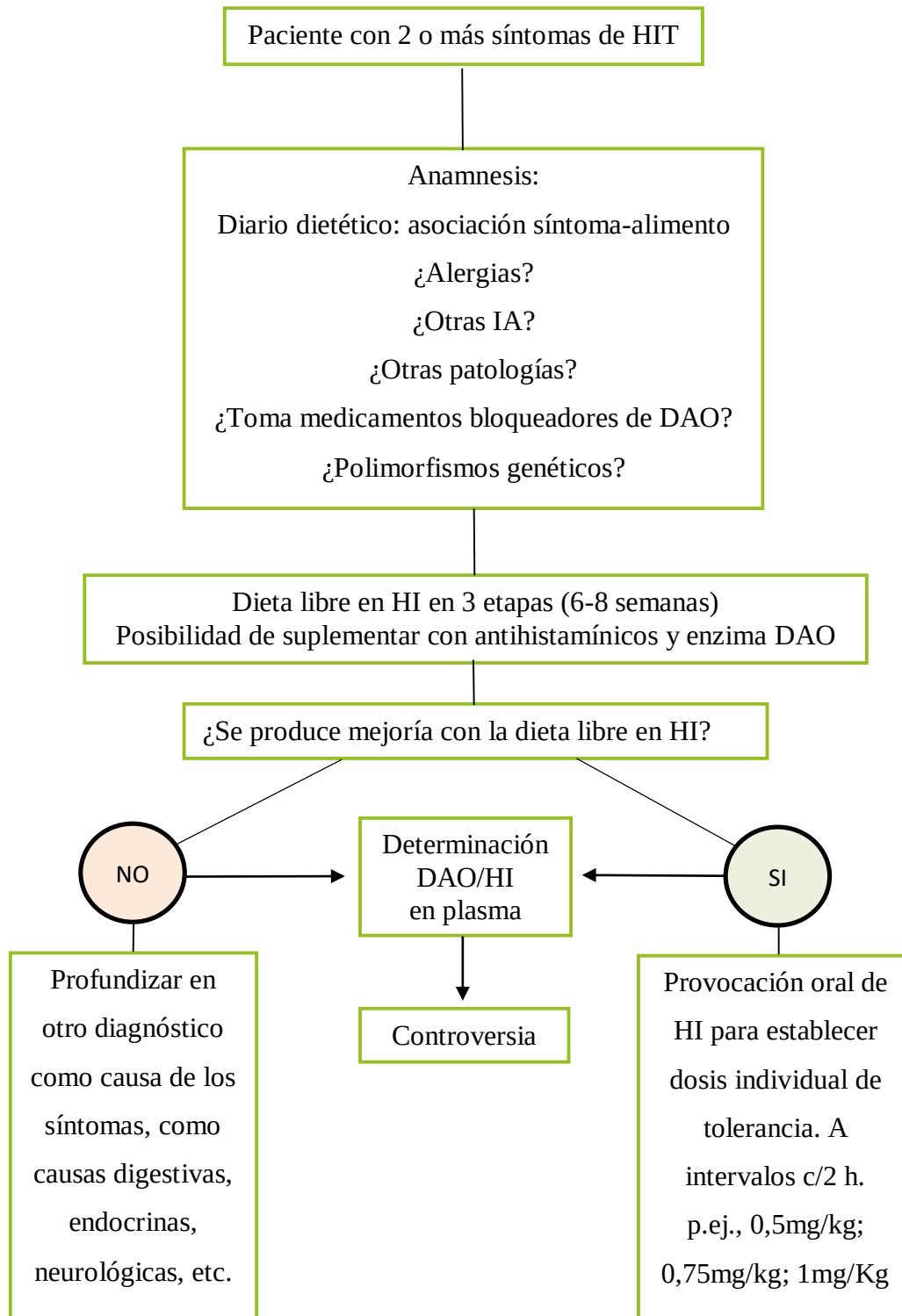
Adaptada de (Maintz y Novak, 2007; Reese *et al.*, 2017)

Anexo V: Degradación de la HI en el intestino



Adaptada de (Kovacova-Hanusikova *et al.*, 2015)

Anexo VI: Algoritmo para el diagnóstico de HIT



(Kovacova-Hanuskova *et al.*, 2015; Maintz y Novak, 2007; Reese *et al.*, 2017; Tuck *et al.*, 2019)

Anexo VII: Algoritmo de ajuste de la dieta en tres fases

Fase 1: Evitación		
Objetivo	Recomendación	Duración
Reducir síntomas	Dieta mixta Verduras Reducción de AB, sobre todo HI Optimizar los nutrientes Cambios en la composición de las comidas Bases para una dieta equilibrada	10-14 días
Fase 2: Fase de prueba		
Objetivo	Recomendación	Duración
Ampliar alimentos teniendo en cuenta los factores de riesgo individuales	Reintroducción selectiva de alimentos sospechosos teniendo en cuenta las preferencias dietéticas individuales del paciente. Determinación individual de tolerancia a HI	Hasta 6 semanas
Fase 3: Fase de dieta a largo plazo		
Objetivo	Recomendación	Duración
Aportar alimentos y nutrientes de forma continua y mejora de la calidad de vida	Consejo nutricional individual Contemplar la tolerancia individual Tener en cuenta factores de riesgo exógenos	
Adaptada de (Reese <i>et al.</i> , 2017)		

Anexo VIII: Medicamentos liberadores de HI endógena y medicamentos bloqueadores de DAO

1-Medicamentos inhibidores de la enzima DAO	
Tipo	Función
Analgésicos	Metamizol, Ácido acetil salicílico
Antibióticos	Ácido clavulánico, isoniazida
Antihistamínicos	Difenhidramina, Cimetidina, Prometazina
Antiarrítmicos	Propafenona, Quinidina
Antiasmáticos	Teofilina
Antidepresivos	Amitriptilina, Tranilcipromina
Antieméticos	Metoclopramida
Antihipertensivos	Dihidralazina, Verapamilo
Antipalúdicos	Cloroquina
Antirreumáticos	Acemetacina
Antisépticos	Acriflavina
Antituberculosos	Isoniazida
Benzodiacepinas	Diazepam
Bronquiolíticos	Aminofilina
Cardiotónicos	Dobutamina
Diuréticos	Amiloride, furosemida
Expectorantes	Ambroxol
Mucolíticos	Acetilcisteína
Neurolépticos	Haloperidol
Procinéticos	Metoclopramida
2-Medicamentos liberadores de HI endógena	
Tipo	Función
Analgésicos	Ácido acetil salicílico, ácido meclofenámico, ácido medenamico, diclofenaco, indometacina, ketoprofeno, meperidina, morfina.
Anestésicos	Tiopental, prolocaína, barbitúricos
Antitusivos	Codeína
Citoestáticos	Ciclofosfamida
Expectorantes	Ambroxol
Mucolíticos	Acetilcisteína
Relajantes musculares	D-tubocurarina
Antiinflamatorios	Naproxeno

Adaptada de (SIDDAO, 2018; Maintz y Novak, 2007; Veciana y Vidal, 2014, p. 432)

Anexo IX: Cuadro resumen de la intolerancia a la histamina en relación al déficit de DAO

Se presupone que HIT se produce por una menor degradación de la HI alimentaria, principalmente, por una disminución de la actividad de DAO produciéndose un aumento de la HI en plasma por encima del valor crítico individual, dando lugar a un cuadro sintomatológico de carácter variado y multifacético.

La histamina				
Es	Una amina biógena.			
Fuentes de histamina	Endógena	Mecanismos inmunológicos (desgranulación de los mastocitos)		
		Mecanismos no inmunológicos		
		Mecanismos físicos y químicos (Tª extrema, traumas, vibraciones, fármacos liberadores de HI endógena)		
		Alimentos que producen liberación de HI endógena		
	Exógena	HI presente naturalmente en los alimentos		
		HI generada por la descarboxilación bacteriana del aa histidina		
Metabolismo	Enzima DAO	Principal enzima del metabolismo de la HI alimentaria		
	Enzima HNMT	Principal enzima del metabolismo de la HI a nivel bronquial		
La enzima DAO				
Es	Una amina oxidasa de cobre			
Su déficit puede ser	Genético	Presencia de polimorfismos		
	Adquirido	Patológicos	Enfermedades gastrointestinales, hepáticas y renales	
			Fase folicular del ciclo menstrual	
		Fisiológicos	Carencia de cofactores	
			Alimentos con otras AB que bloquean DAO	
			Fármacos que bloquean la enzima DAO	

AUTOEVALUACIÓN

Cada vez son más los pacientes que acuden a la consulta de un dietista-nutricionista buscando la solución a su sintomatología. En la realización de este trabajo de fin de grado, se ha querido indagar sobre un tema que empieza a formar parte, poco a poco, de las consultas de los dietistas-nutricionistas, y al que siempre rodea un cierto halo de escepticismo.

Este trabajo se ha realizado con la intención de acercar al lector a los conceptos e ideas principales sobre esta patología. Para ello se ha ahondado en el déficit de enzima DAO, en el desarrollo de HIT, su sintomatología y manejo a través de una mirada crítica, siempre desde la objetividad, y realizando un correcto uso de la información ajena.

Para ello se han seguido en todo momento las directrices del manual de elaboración de trabajos científicos y la guía de orientaciones para la elaboración del trabajo de fin de grado proporcionadas por la Universidad Fernando Pessoa Canarias.

De cara al ámbito profesional, se muestra un tema de reciente investigación con un alto grado de discrepancia, que precisa de más investigación para llegar a conclusiones comunes y un consenso por parte de los profesionales sanitarios. A pesar de ello, resulta un tema interesante que puede dar respuesta a múltiples cuadros sintomatológicos de carácter muy variado, de meses o años de evolución, y que podría evitar un importante gasto sanitario de poderse realizar un diagnóstico precoz. Resulta complicado establecer el diagnóstico solo a partir de la sintomatología, y el protocolo de dieta en 3 fases puede ser largo y difícil para el paciente, teniendo como resultado la pérdida de la adherencia y la extensión de la sintomatología en el tiempo. Por ello, resulta interesante su estudio y la búsqueda de biomarcadores que aceleren el proceso.

Desde el punto de vista personal, se destaca un importante interés en el tema de estudio escogido. Las reacciones adversas a los alimentos, y sus manifestaciones clínicas, son una rama amplia de la nutrición, con un creciente interés y demanda por parte de la población, que requieren de la especialización por parte de los dietistas-nutricionistas. HIT empieza

a ser cada vez más conocida por parte de los profesionales sanitarios y los pacientes, lo que abre un abanico de posibilidades de cara a la investigación, por lo que el propósito en un futuro es dirigir la carrera profesional en esta línea.

Por el momento, y hasta que avancen las investigaciones, se está de acuerdo con que el abordaje más prudente, ante un paciente susceptible de HIT, es en primer lugar, descartar otras patologías y posteriormente intentar controlar la sintomatología con una dieta libre en HI, siempre bajo la supervisión de un dietista-nutricionista, sin excluir la colaboración con otros profesionales sanitarios con el fin de lograr el bienestar del paciente.

Como enfermera, se ha tenido la oportunidad de observar el creciente número de niños que acuden al hospital para la realización de pruebas de AA e IA, y cabe resaltar que la presencia del dietista-nutricionista en ese proceso es prácticamente nula. Las pruebas son realizadas por enfermeros y las pautas son dadas por personal médico. El gremio de los dietistas-nutricionistas se enfrenta constantemente a una profesión infravalorada y con un alto grado de intrusismo, de ahí la importancia de la realización de los trabajos de fin de grado como primer paso de cara a la investigación. Se necesitan más dietistas-nutricionistas investigando en materia de nutrición, de ahí que se eche en falta una parte empírica que ayude a impulsar el pensamiento científico en estos profesionales.

Se subraya que, la realización de este trabajo, ha aumentado los conocimientos relacionados con las reacciones adversas a los alimentos y ha aportado muchos otros que no se tenían en relación a las AB, la HI y la enzima DAO. De hecho, la falta de conocimiento previa sobre algunos conceptos dificultó, en ocasiones, la rapidez de comprensión y elaboración del trabajo de fin de grado.

Son varios los conceptos que relacionan este trabajo con la formación académica del dietista-nutricionista; las vías metabólicas de la HI lo relacionan con bioquímica, mientras que el proceso de degradación de la HI en el intestino lo relacionan con fisiología. Del mismo modo el déficit genético de DAO tiene relación con la asignatura de biología y en los efectos tóxicos y nocivos de las AB se evidencia la asignatura de toxicología alimentaria. Estas asociaciones han permitido aplicar lo aprendido en dichas asignaturas

a un modelo más práctico.

El proceso de elaboración de este trabajo ha resultado una tarea ardua y costosa, no por el tema en sí, si no por los diferentes recursos de los que dispone el alumnado y por las reiteradas discrepancias entre el personal docente. Cabe añadir que los artículos 3 y 4 del manual de elaboración de trabajos científicos, referentes a la “estructura interna del trabajo” y “tratamiento de las fuentes bibliográficas” llevan, en ocasiones, a confusión lo que se traduce en reiteradas consultas al tutor. En la misma línea se debe matizar, que el método Harvard ha dificultado y entorpecido la elaboración del trabajo. En esta revisión bibliográfica en concreto, en la que existe un alto grado de controversia, es importante poder reflejar aquellas situaciones o afirmaciones en las que están de acuerdo un número elevado de autores, situación que no ha sido posible, no por no disponer de las referencias, si no por no entorpecer la lectura del trabajo. Además, la configuración del TFG, en la que constan en el total de las páginas computadas las portadas y la bibliografía, ha propiciado que, por un lado, no se hayan podido incluir las páginas destinadas a las dedicatorias y posibles agradecimientos y, por otro, que se haya eliminado información en relación al déficit de DAO y otras patologías.

Como posibles aportaciones, se cree que una actualización del manual de elaboración de trabajos científicos, podría evitar dichas discrepancias entre los docentes amenizando así la tarea del tutor. En cuanto al método de referenciación bibliográfica Harvard, se comprende la idoneidad del mismo a la hora evaluar ya que, en este sentido, resulta una herramienta muy visual, sin embargo, se cree que se podría valorar el sistema de referenciación numérica Vancouver, principal estilo utilizado en revistas biomédicas, ya que permite no tener que eliminar referencias y no entorpece la lectura del texto. De igual modo, los alumnos echamos de menos algunas asignaturas o seminarios, a mayores de la asignatura de métodos y técnicas de investigación y comunicación, que nos preparen para la elaboración de manuscritos científicos y nos ayuden a desenvolvernos con soltura tanto escrita como oralmente.

Por otro lado, el hecho de ser un tema de investigación reciente, sumado a la restricción temporal, dificultó que las fuentes seleccionadas fueran de un solo tipo, teniendo que escoger artículos de investigación y de revisión. Del mismo modo, tampoco fue posible

una delimitación geográfica ya que limitaba demasiado la obtención de resultados. Dicha situación, se repetía en el caso de establecer algún tipo de población específica, motivo por el cual, se decidió realizar este estudio sobre la población adulta en general.