



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL

2015

**ASPECTOS CLÍNICOS Y NUTRICIONALES DE LA
INTOLERANCIA A LA HISTAMINA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON SINTOMATOLOGÍA DIGESTIVA CRÓNICA**

ANTONIO ROSELL CAMPS



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL

2015

Programa de doctorado de Ciencias Médicas Básicas

ASPECTOS CLÍNICOS Y NUTRICIONALES DE LA
INTOLERANCIA A LA HISTAMINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON SINTOMATOLOGÍA DIGESTIVA CRÓNICA

ANTONIO ROSELL CAMPS

Directores de Tesis:

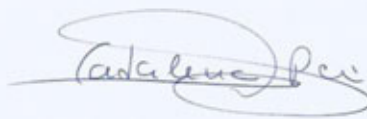
- Dr. Andreu Palou Oliver
- Dra. Catalina Picó Segura

Doctor por la Universitat de les Illes Balears

Los directores de Tesis Doctoral

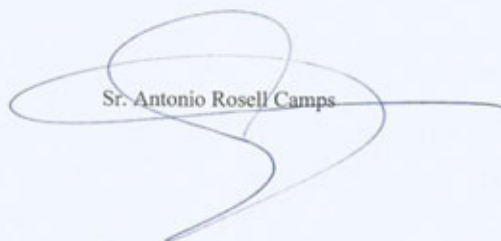


Prof. Andreu Palou Oliver
Catedrático de Universidad
de Bioquímica y Biología Molecular



Prof. Catalina Picó Segura
Catedrática de Universidad
de Bioquímica y Biología Molecular

El interesado



Sr. Antonio Rosell Camps

*Si la mente está ocupada con pensamientos positivos,
es más difícil que el cuerpo enferme.*

Dalái Lama

*Camínante, son tus huellas
el camino y nada más;
Camínante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace el camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.
Camínante no hay camino
Sino estelas en la mar*

Antonio Machado

Agradecimientos:

El trabajo de esta tesis ha requerido tiempo y un gran esfuerzo por el autor y por mucha más gente de forma directa o indirecta que sin ellos no hubiera podido ser realizada.

Me gustaría agradecer en primer lugar a los directores de la tesis por su paciencia, apoyo y enseñanzas. Al profesor Andreu Palou y en especial a la Dra. Catalina Picó por su gran dedicación y enseñanzas.

Al personal de la Universidad, estudiantes y becarios especialmente a Joana Sánchez por su gran ayuda en los inicios.

A mis maestros en la pediatría y gastroenterología pediátrica. Su impulso, confianza y ganas de trabajar han sido un ejemplo a seguir para mí: Javier Hernández y Fernando Olivares, Juana María Román y Joan Figuerola, José María Del Valle, Juan Ferragut, Juan Pérez Ferrón...

Al personal del Gabinete de Pediatría y consultas que me ha ayudado tanto en el trabajo diario y en la realización de esta tesis: Cati, Xisca y Xisca, Angelines, Sor Catalina, Emi y Marga, Sara Zibetti.

Al servicio de cirugía pediátrica, y en especial a Adolfo y Conchita por su ayuda desinteresada. Y al Servicio de Análisis Clínicos con Magdalena Vila y Gerardo Pérez.

A Joan Frontera por su ayuda con los procedimientos estadísticos.

No quiero olvidarme tampoco de mis pacientes con los que hemos sufrido cuando no iba bien y nos hemos alegrado tanto cuando han mejorado. Me han estimulado para seguir estudiando y de los que tanto he podido aprender: María del Mar C, Ismael L, Joan P, Joan M, Joan M, Sara R, Gracia, Wei, Joan M, Rosa L, Yassmina, Bernat, José, Francisco J,...

En último lugar y no por ello menos importantes quiero agradecer a mi familia por su apoyo y comprensión por el tiempo que les he robado: África y mis hijos Toni, Marc y Marina. A mis padres y hermanas Lini y Fran.

INDICE

Abreviaturas	8
Figuras, Tablas y Gráficos	10
Resumen	14
1. INTRODUCCIÓN	20
1.1. HISTAMINA.....	20
1.2. METABOLISMO DE LA HISTAMINA	21
1.3. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA HISTAMINA	24
1.4. PATOLOGÍA RELACIONADA CON LA HISTAMINA	25
1.4.1. ALERGIA	26
1.4.2. URTICARIA	28
1.4.3. INTOXICACIÓN	29
1.4.4. INTOLERANCIA	31
1.4.4.1. Etiología	33
1.4.4.2. Característica clínicas e incidencia	34

1.4.4.3. Diagnóstico de la intolerancia a la histamina	38
1.4.4.4. Diagnóstico Diferencial	42
1.4.4.5. Tratamiento	45
2. OBJETIVOS.....	51
3. METODOLOGÍA	52
4. RESULTADOS	62
4.1. Estudio Nutricional.....	81
4.1.1. Valoración nutricional previa a realizar el tratamiento dietético	81
4.1.2 Valoración nutricional tras realizar el tratamiento dietético y comparativa con la valoración nutricional previa	82
5. DISCUSIÓN	88
6. CONCLUSIONES	101
7. BIBLIOGRAFÍA	103
8. ANEXOS	129

Abreviaturas

ALDH	Aldehído deshidrogenasa
CH ₄	Metano
DAO	Diaminooxidasa
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas. (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)
EnteroRM	Resonancia Magnética Nuclear del aparato digestivo
g	Gramos
HDU	Unidades Degradantes de Histamina
HNMT	Histamina <i>N</i> metil transferasa
HPLC	Cromatografía Líquida de alta resolución
IH	Intolerancia a la Histamina
IMC	Índice de Masa Corporal
Kg	Kilogramo
kU	kiloUnidades
L	Litro
MAO	Monoaminoxidasa
m	metros
mcg	microgramo
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mg	Miligramos
ppm	Partes Por Millón
P ₃	Percentil 3

P ₅₀	Percentil 50
P ₉₇	Percentil 97
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
DS	Desviación Estándar o Puntuación Z
SNPs	Polimorfismo de Nucleótido Simple
TAC	Tomografía Axial Computerizada
TAU	Test de Aliento de la Urea
U	Unidades

FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS

FIGURAS

Figura 1	Estructura química de la Histamina.....	20
Figura 2	Sir Henry Hallet Dale.....	20
Figura 3	Metabolismo de la Histamina.....	23
Figura 4	Fisiopatología de la Reacción Alérgica.....	27
Figura 5	Clasificación de las Reacciones Adversas a los Alimentos	32
Figura 6	Manifestaciones Clínicas en la Intolerancia a la Histamina	37
Figura 7	Circulo vicioso que puede prolongar la Intolerancia a la Histamina.....	48
Figura 8	Protocolo para estudio de la Intolerancia a la Histamina...	97

TABLAS

Tabla 1	Manifestaciones Clínicas en la Intolerancia a la Histamina	36
Tabla 2	Diagnóstico diferencial de la Intolerancia a la Histamina	44
Tabla 3	Alimentos con alto y bajo contenido en Histamina	46
Tabla 4	Medicamentos que bloquean la acción de la Diaminooxidasa.	49
Tabla 5	Fórmulas para el cálculo de los diferentes índices Nutricionales	59
Tabla 6	Cálculo de la puntuación Z o Z-score	60
Tabla 7	Características demográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados de Intolerancia a la Histamina	64
Tabla 8	Estudios de Alergia Alimentaria	69
Tabla 9	Estudios Metabólicos realizados	70
Tabla 10	Estudios realizados para descartar Enfermedad Celiaca	71
Tabla 11	Determinaciones de la Actividad de Diaminooxidasa en los pacientes y controles	72
Tabla 12	Comparativa entre los valores de actividad de Diaminooxidasa entre casos y controles	73
Tabla 13	Estudio de la Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	75
Tabla 14	Otros estudios digestivos	77
Tabla 15	Estudios de imagen realizados	78
Tabla 16	Patología asociada a los casos diagnosticados de intolerancia a la histamina	79
Tabla 17	Tratamientos realizados en los pacientes con diagnóstico de Intolerancia a la Histamina	80

Tabla 18	Datos antropométricos antes y tras la dieta baja en histamina...	85
Tabla 19	Valores de p en la comparativa de los datos antropométricos..	85
Tabla 20	Signos de alarma en el dolor abdominal crónico pediátrico.....	96

GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribución según género	62
Gráfico 2	Número de casos por grupos de edad de un año	65
Gráfico 3	Porcentaje de casos por grupos de edad pediátrico	66
Gráfico 4	Incidencia del síntoma dominante y de los síntomas digestivos.....	67
Gráfico 5	Incidencia de los síntomas extra-digestivos	68
Gráfico 6	Gráfica box-plot que compara los niveles medios de Actividad de Diaminooxidasa (DAO) de los controles y los casos	74
Gráfica 7	Datos antropométricos de la desviación standard o puntuación Z del peso, talla e IMC.....	86
Gráfica 8	Datos de los índices nutricionales	87

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: La intolerancia a la histamina (IH) es una enfermedad poco estudiada, particularmente en pacientes pediátricos. El presente trabajo representa la serie más amplia de pacientes pediátricos con IH y el único que realiza un estudio nutricional de los pacientes.

La IH se produce por una alteración en la capacidad de catabolizar la histamina ingerida con los alimentos, causada por una actividad reducida de la enzima diaminoxidasa (DAO). El consiguiente acúmulo histamínico puede causar cefalea, hipotensión o hipertensión, prurito y exantema, sibilancias y rinorrea, y diarrea, vómitos y abdominalgia.

El diagnóstico se sospecha por la presencia de sintomatología típica y lo apoyará la determinación de la actividad DAO plasmática. El tratamiento consiste en realizar una dieta con alimentos bajos en histamina.

La naturaleza diversa de los síntomas de la IH determina que dicha enfermedad sea frecuentemente subestimada, o los síntomas malinterpretados. Un mejor conocimiento del cuadro clínico, los síntomas, las herramientas diagnósticas, así como la respuesta al tratamiento pueden ayudar a un diagnóstico y tratamiento precoz.

OBJETIVOS: Los objetivos principales de este trabajo son mejorar el conocimiento de la patología de la IH con sintomatología digestiva y en edad pediátrica, permitir un diagnóstico y tratamiento precoz y valorar la respuesta al tratamiento. Asimismo pretende analizar el impacto de dicha enfermedad y la dieta baja en histamina prescrita sobre el estado nutricional del paciente.

METODOLOGÍA: Se han analizado de manera retrospectiva, prospectiva y observacional las historias clínicas de los pacientes menores de 15 años diagnosticados de IH desde septiembre de 2010 a mayo de 2014 remitidos a la consulta de gastroenterología pediátrica del Hospital Universitario Son Espases por sintomatología digestiva crónica.

RESULTADOS: Se incluyeron 67 pacientes con diagnóstico de IH. La media de edad al inicio de los síntomas fue de 6 años y 5 meses. La media de

edad al diagnóstico fue de 8 años y 2 meses. El intervalo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 22 meses. Este intervalo, comparando los primeros 15 casos diagnosticados con los 15 últimos casos, se redujo en 6 meses gracias a un mejor conocimiento de la enfermedad.

El síntoma dominante fue el dolor abdominal inespecífico (70,1%). Los síntomas predominantes fueron el dolor abdominal (89,6%) y vómitos intermitentes (49,2%). El síntoma extradigestivo más frecuente fue la cefalea (50,7%). En 60 de los 67 casos, la actividad DAO fue inferior a 10kU/L (siendo normal a partir de 10kU/L). El valor medio fue de 7,3kU/L.

El tratamiento se basó en una dieta baja en alimentos con histamina. Los 67 casos realizaron la dieta con desaparición de la sintomatología.

En 64 pacientes se realizó un estudio antropométrico previo al inicio de la dieta y en 61 casos también se completó el estudio nutricional al mes de llevar la dieta baja en histamina. La media de la desviación standard o puntuación Z de peso, talla, IMC, e índices nutricionales antes de iniciar la dieta estaban en valores de normalidad según estándares de referencia. Tras un mes con dieta baja en histamina no se observaron diferencias significativas.

CONCLUSIONES: La IH es un cuadro clínico subestimado. El intervalo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico es generalmente muy prolongado, aunque podría acortarse con un mejor conocimiento de los síntomas y herramientas diagnósticas. Los síntomas predominantes son el dolor abdominal inespecífico y la cefalea. La determinación de la actividad DAO plasmática puede ayudar al diagnóstico, aunque la presencia de valores normales no necesariamente la excluye. El cuadro clínico digestivo no produce una malnutrición franca pero se puede asociar a riesgo de desnutrición. El tratamiento dietético es efectivo y no produce malnutrición.

TITOL:

Aspectes clínics i nutricionals de la intolerància a la histamina en pacients pediàtrics amb simptomatologia digestiva crònica

RESUM:

INTRODUCCIÓ: La intolerància a la histamina (IH) és una malaltia poc estudiada, particularment en pacients pediàtrics. El present treball representa la sèrie més àmplia de pacients pediàtrics amb IH i l'únic que realitza un estudi nutricional dels pacients. La IH es produeix per una alteració en la capacitat de catabolitzar la histamina ingerida amb els aliments, causada per una activitat reduïda de l'enzim diaminoxidasa (DAO). El consegüent acúmulo histamínic pot causar cefalea, hipotensió o hipertensió, prurito i exantema, sibilancias i rinorrea, i diarrea, vòmits i abdominalgia.

El diagnòstic se sospita per la presència de simptomatologia típica i ho recolzarà la determinació de l'activitat DAO plasmàtica. El tractament consisteix a realitzar una dieta amb aliments baixos en histamina. La naturalesa diversa dels símptomes de la IH determina que aquesta malaltia sigui freqüentment subestimada, o els símptomes malinterpretats. Un millor coneixement del quadre clínic, els símptomes, les eines diagnòstiques, així com la resposta al tractament poden ajudar a un diagnòstic i tractament precoç.

OBJECTIUS: Els objectius principals d'aquest treball són millorar el coneixement de la patologia de la IH amb simptomatologia digestiva i en edat pediàtrica, permetre un diagnòstic i tractament precoç i valorar la resposta al tractament. Així mateix pretén analitzar l'impacte d'aquesta malaltia i la dieta baixa en histamina prescrita sobre l'estat nutricional del pacient.

METODOLOGIA: S'han analitzat de manera retrospectiva, prospectiva i observacional les històries clíniques dels pacients menors de 15 anys diagnosticats d'IH des de setembre de 2010 a maig de 2014 remesos a la consulta de gastroenterologia pediàtrica de l'Hospital Universitari Són Espases per simptomatologia digestiva crònica.

RESULTATS: Es van incloure 67 pacients amb diagnòstic d'IH. La mitjana d'edat a l'inici dels símptomes va ser de 6 anys i 5 mesos. La mitjana d'edat al diagnòstic va ser de 8 anys i 2 mesos. L'interval mitjà entre l'inici dels símptomes i el diagnòstic va ser de 22 mesos. Aquest interval, comparant els primers 15 casos diagnosticats amb els 15 últims casos, es va reduir en 6 mesos gràcies a un millor coneixement de la malaltia. El símptoma dominant va ser el dolor abdominal inespecífic (70,1%). Els símptomes predominants van ser el dolor abdominal (89,6%) i vòmits intermitents (49,2%). El símptoma extradigestivo més freqüent va ser la cefalea (50,7%). En 60 dels 67 casos, l'activitat DAO va ser inferior a 10kU/L (sent normal a partir de 10kU/L). El valor mitjà va ser de 7,3kU/L. El tractament es va basar en una dieta baixa en aliments amb histamina. Els 67 casos van realitzar la dieta amb desaparició de la simptomatologia.

En 64 pacients es va realitzar un estudi antropomètric previ a l'inici de la dieta i en 61 casos també es va completar l'estudi nutricional al mes de portar la dieta baixa en histamina. La mitjana de la desviació standard o puntuació Z de pes, talla, IMC, i índexs nutricionals abans d'iniciar la dieta estaven en valors de normalitat segons estàndards de referència. Després d'un mes amb dieta baixa en histamina no es van observar diferències significatives.

CONCLUSIONS: La IH és un quadre clínic subestimado. L'interval entre l'inici de símptomes i el diagnòstic és generalment molt perllongat, encara que podria escurçar-se amb un millor coneixement dels símptomes i eines diagnòstiques. Els símptomes predominants són el dolor abdominal inespecífic i la cefalea. La determinació de l'activitat DAO plasmàtica pot ajudar al diagnòstic, encara que la presència de valors normals no necessàriament l'exclou. El quadre clínic digestiu no produeix una malnutrició franca però es pot associar a risc de desnutrició. El tractament dietètic és efectiu i no produeix malnutrició.

TITLE:

Clinical and nutritional aspects of histamine intolerance in pediatric patients with chronic digestive symptomatology

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Histamine intolerance (HIT) is a poorly studied condition, particularly in paediatric patients. This work presents the largest series of paediatric HIT patients and is the only one to carry out a nutritional study of patients.

HIT is caused by an impaired ability to catabolise histamine ingested with food, caused by reduced activity of the enzyme diamine oxidase (DAO). The resulting histamine accumulation can cause headaches, hypotension or hypertension, pruritus and exanthem, sibilant rhonchi, rhinorrhea, diarrhoea, vomiting and abdominal pain.

The presence of typical symptoms may indicate the condition, the diagnosis of which is confirmed by determining plasma DAO activity. The treatment involves following a low-histamine diet.

The diverse nature of the symptoms means HIT is often overlooked and the symptoms misinterpreted. A better understanding of the clinical profile, symptoms, diagnostic tools and treatment response can aid early diagnosis and treatment.

OBJECTIVES: The main objectives of this work are to gain greater knowledge of HIT presenting gastrointestinal symptoms in paediatric patients, to allow early diagnosis and treatment and to assess the response to treatment. It also aims to analyse the impact of the disease and how the prescribed low-histamine diet affects the nutritional state of the patient.

METHODS: We carried out retrospective, prospective and observational analyses of the clinical records of patients under 15 diagnosed with HIT between September 2010 and May 2014 who had been referred to the

paediatric gastroenterology unit of the University Hospital Son Espases because of chronic gastrointestinal symptoms.

RESULTS: 67 patients diagnosed with HIT were included. The mean age at the onset of symptoms was 6 years and 5 months. The mean age at diagnosis was 8 years and 2 months. The mean interval between the onset of symptoms and diagnosis was 22 months. This interval, comparing the first 15 cases diagnosed with the last 15 cases, was reduced by six months due to a better understanding of the disease.

The dominant symptom was non-specific abdominal pain (70.1%). The predominant symptoms were abdominal pain (89.6%) and intermittent vomiting (49.2%). The most common symptom unrelated to digestion was headaches (50.7%). In 60 of the 67 cases, the DAO activity was below 10 kU/L (standard is above 10 kU/L). The average value was 7.3 kU/L.

The basis of the treatment was a low-histamine diet. In the 67 cases, the diet was followed and the symptoms disappeared.

In 64 patients an anthropometric study was conducted prior to beginning the diet, and in 61 cases a nutritional study was also carried out one month after beginning the low-histamine diet. The average standard deviation or Z-score for weight-to-height, BMI and nutritional indexes were normal according to standard reference values before starting the diet. After one month on the low-histamine diet no significant differences were observed.

CONCLUSIONS: HIT is an underestimated clinical condition. The interval between the onset of symptoms and diagnosis is usually very prolonged, but could be shortened with a better understanding of the symptoms and diagnostic tools. The digestive clinical condition does not produce direct malnutrition but can be associated with it. The predominant symptoms are non-specific abdominal pain and headaches. The determination of plasma DAO activity can help the diagnosis, although the presence of normal values does not necessarily exclude it, creating a risk of malnutrition. Dietary treatment is effective and does not cause malnutrition.

1. INTRODUCCION

1.1. HISTAMINA

La histamina es una molécula biológica clasificada como amina biógena con múltiples efectos en órganos y sistemas del cuerpo humano. Desde el punto de vista químico se formula como 2-[4-imidazol]-etilamina y su fórmula es $C_5H_9N_3$. Está compuesta por un anillo imidazólico y un grupo etilamino como cadena lateral (figura 1). Es una amina hidrófila y vasoactiva (1-3).

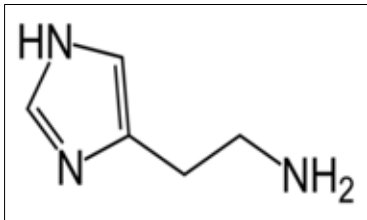


Figura 1. Estructura química de la Histamina

La histamina fue descubierta en 1910 por Dale y Laidlaw (4). Posteriormente Weiss la identificó como un mediador en la reacción anafiláctica de las alergias en 1932 (5).

Figura 2. Sir Henry Hallett Dale (Inglaterra, 1875-1968)



1.2. METABOLISMO DE LA HISTAMINA

La histamina se sintetiza a partir de la descarboxilación del aminoácido L-Histidina. Se trata de una reacción catabolizada por la enzima L-Histidina descarboxilasa y en la que participa el fosfato de piridoxal (vitamina B6)(6). Una vez sintetizada se introduce en vesículas y es liberada de los gránulos estimulada por el calcio. La histamina formada es almacenada o catabolizada rápidamente. Las neuronas, mastocitos y células endoteliales sintetizan y almacenan histamina (7). También las bacterias intestinales pueden producir histamina mediante la descarboxilación de la L-Histidina procedente de las proteínas ingeridas.

La histamina es liberada por la degranulación de los mastocitos mediante entrelazado de receptores FcR1 por alérgenos específicos y otros estímulos no inmunológicos como neuropéptidos, factores de complemento (C3a y C5a), citoquinas, lipoproteínas, adenosina, superoxidasas, alcohol, ciertos alimentos o fármacos, condiciones de hiperosmolaridad, hipoxia, factores químicos y físicos (temperaturas extremas o traumas)(8, 9).

La catabolización se produce mediante tres vías (Figura 3):

- Una vía es mediante la enzima Histamina-N-metiltransferasa (HNMT) de localización preferentemente hepática y acción intracelular. También se ha localizado en riñón, bazo, colon, próstata, ovarios, células de la médula espinal, bronquios y tráquea. Requiere el transporte de la histamina al interior de la célula por transportadores específicos o por endocitosis mediada por receptores (10). La HNMT es la enzima clave para la degradación de la histamina en el epitelio bronquial causante de las manifestaciones clínicas respiratorias en las alergias y procesos asmáticos (11). Cataliza el paso de histamina a N-metilhistamina y posteriormente a través de la monoaminoxidasa (MAO) o diaminoxidasa (DAO) a N-metilimidazol acetaldehído que finalmente pasa a ácido N-metilimidazol acético por la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH). El metabolito resultante (N-Metilhistamina) puede producir una inhibición de la HNMT (12,13).

- La segunda vía es la más importante y de localización intestinal y acción extracelular. Se produce una desaminación oxidativa por parte de la DAO formando imidazol acetaldehído que por acción de la ALDH pasa a ácido imidazolacético (14-16). El metabolito resultante (imidazol acetaldehído) puede producir una inhibición de la DAO (12,15,17). Las zonas con mayor actividad de la DAO son el intestino delgado, el colon ascendente, la placenta y el riñón (18-20).

- La tercera vía de catabolización es a través de las bacterias intestinales mediante acetilación de la histamina ingerida con los alimentos a través de la enzima histidina decarboxilasa (21). Para algunas cepas de diferentes géneros bacterianos como *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Pediococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas* y *Salmonella* se ha descrito actividad histidina decarboxilasa, teniendo, por tanto, la capacidad de formar histamina a partir de la histidina (22-24).

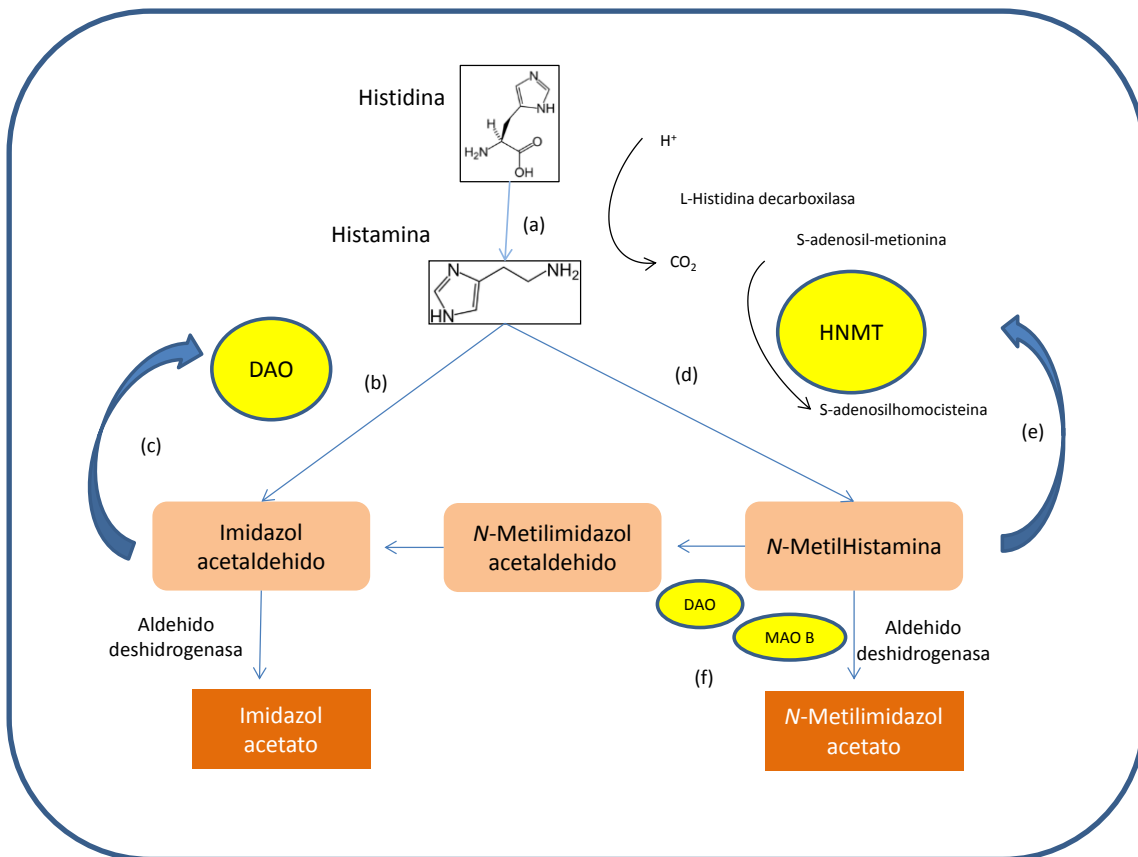


Figura 3. Metabolismo de la Histamina. A partir del aminoácido L-Histidina se produce una decarboxilación por la L-Histidina decarboxilasa formando la Histamina (a). A partir de aquí, la histamina puede catabolizarse por dos vías. Una es por deaminación oxidativa extracelular del principal grupo amino por la diaminooxidasa (DAO)(b). Se formará imidazol acetaldehído que puede inhibir la DAO por un *biofeedback* negativo (c). Finalmente el imidazol acetaldehído mediante la aldehído deshidrogenada pasa a imidazol acetato eliminándose por la orina. La otra vía de catabolización es intracelular, por metilación del anillo imidazólico mediante la histamina *N*-metil-transferasa (HNMT) produciendo *N*-metilhistamina (d). Este producto también puede inhibir la HNMT por un *biofeedback* negativo (e). La *N*-metilhistamina es desaminada de forma oxidativa a *N*-metil-imidazol acetaldehído por la monoaminoxidasa B (MAO-B) o por la DAO (f).

Adaptado de Maintz L y col (12).

1.3. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA HISTAMINA

Los efectos de la histamina se producen por su unión y activación a 4 tipos de proteínas-receptores presentes en la membrana de las células diana: H₁, H₂, H₃ y H₄ (25). Estos receptores, a nivel general están presentes en músculo liso, endotelio y sistema nervioso central (H₁), células parietales de mucosa gástrica (H₂), sistema nervioso central (H₃) y sistema inmunohematológico (H₄)(26).

Al actuar sobre los receptores H₁, la histamina causa vasodilatación de las arteriolas pequeñas y esfínteres precapilares, broncoconstricción por contracción del músculo liso a nivel bronquial, activación de músculo liso intestinal con aumento de la motilidad y contracción intestinal y aumento de permeabilidad vascular. A nivel cardiaco produce elevación de la presión arterial. Estos receptores, por tanto, estarían implicados en procesos de alergia e inflamación (27,28).

La estimulación de los receptores H₂ es sobre todo a nivel gástrico, al actuar sobre las células parietales gástricas y por tanto, llevará a un aumento de la secreción ácida gástrica. Los receptores H₂ también se encuentran, en menor medida, a nivel cardiaco donde pueden producir aumento de la frecuencia cardiaca y disminución de la presión arterial. Estos receptores se han encontrado ampliamente distribuidos a nivel cerebral y en la médula espinal, teniendo implicación en la transmisión neurológica sináptica (26).

Los receptores de histamina H₃ se sitúan principalmente en el sistema nervioso central a nivel de los ganglios basales, hipocampo y la corteza. Regulan la liberación y síntesis de histamina y otros neurotransmisores produciendo alteraciones en el ritmo circadiano (vigilia-sueño), migraña, vértigo y náuseas o vómitos de origen central, control en la temperatura corporal, locomoción, memoria, aprendizaje y apetito (29-31).

El receptor H₄ es el menos conocido de los cuatro (32). Se encuentra principalmente en las células mononucleares de sangre periférica y en los tejidos con altas concentraciones de células sanguíneas como el timo, médula

ósea, intestino delgado, bazo, pulmón e hígado. Se ha sugerido que actuaría en la regulación inmunohematológica (27,33-36).

1.4 PATOLOGÍA RELACIONADA CON LA HISTAMINA

La histamina y su metabolismo están relacionados con una gran variedad de patologías de las consideradas “raras” (26) como enfermedades inmuno-inflamatorias (artritis psoriásica, anemia aplásica idiopática (37), síndrome familiar autoinflamatorio por frío (38), síndrome Muckle-Wells (39), síndrome infantil articular cutáneo neurológico (40), artritis idiopática juvenil sistémica (41), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa (42,43)), enfermedades “raras” neurológicas (narcolepsia con cataplexia (44), síndrome de la tourette (45), temblor esencial hereditario (46), distonía mioclónica (47), enfermedades raras neuroinflamatorias (miastenia gravis)(48), neuropatía hereditaria sensitiva autonómica tipo IV y tipo V (49, 50), esclerosis múltiple (51), neoplasias “raras” (leucemia mieloide aguda)(52), síndrome de Zollinger-Ellison (53), mastocitosis (54), otras enfermedades raras (raquitismo vitamina D dependiente tipo 2A (55), síndrome de QT largo familiar (56), síndrome de Brugada (57), enfermedad de von Willebrand (58), Síndrome metabólico (59), hiperplasia suprarrenal congénita (60) e histidinemia (61).

La histamina además de participar en enfermedades infrecuentes tiene un papel fundamental en otras patologías con mayor incidencia como la alergia, urticaria, escombroidosis y la menos conocida intolerancia a la histamina.

En concreto, en la fisiopatología de la alergia y urticaria, la histamina actúa como mediador de tal forma que el tratamiento se basa en medicamentos llamados antihistamínicos al bloquear los receptores histaminérgicos para anular su acción.

La histamina también participa en intoxicaciones alimentarias, como la denominada escombroidosis, - que ocurre tras una ingesta masiva de histamina -, o por intolerancia - forma menos conocida - ocasionada por un

acúmulo de menor cantidad de histamina que en la escombroidosis pero de forma crónica en el organismo (21).

1.4.1 ALERGIA

La reacción alérgica se produce tras el estímulo por parte de una molécula externa al organismo. Esta molécula, que puede ser de cualquier origen, es reconocida por el sistema inmunológico como algo extraño y nocivo. Se desencadenan entonces una serie de reacciones conducidas por inmunoglobulina IgE (en las alergias IgE mediadas) que conducen a una liberación masiva de histamina endógena, otras citoquinas y moléculas inflamatorias producidas por los mastocitos y basófilos como triptasa, leucotrienos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas y otros mediadores (62-65)(figura 4).

Esta liberación supera los sistemas de depuración y conlleva a la aparición de reacciones de hipersensibilidad inmediata con la sintomatología alérgica de aparición en pocos minutos u horas (63, 66). Como consecuencia de estas reacciones se producirán generalmente unas manifestaciones cutáneas (exantema, urticaria, edemas, prurito, sudoración), manifestaciones oculares (inyección conjuntival, lagrimeo, edema periorbital, prurito ocular), manifestaciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal cólico, diarrea, distensión abdominal), manifestaciones en vías respiratorias altas (estornudos, tos, congestión nasal, rinorrea, estridor), en vías respiratorias bajas (disnea, taquipnea, tos, cianosis, broncoconstricción), manifestaciones neurológicas (síncope, convulsiones, mareos), o manifestaciones cardiovasculares (taquicardia, arritmias, bradicardia, hipotensión, parada cardiaca) que pueden llegar a producir un shock anafiláctico (67-70).

Respecto a la fisiopatología, el cuadro alérgico puede no estar siempre desencadenado por inmunoglobulina IgE, sino por una activación del complemento con producción de las anafilotoxinas C3a y C5a, activación del sistema de la coagulación, y cambios en el metabolismo del ácido araquidónico

que conducen a la producción de leucotrienos. Son los casos de alergia denominados no IgE mediados (64,71).

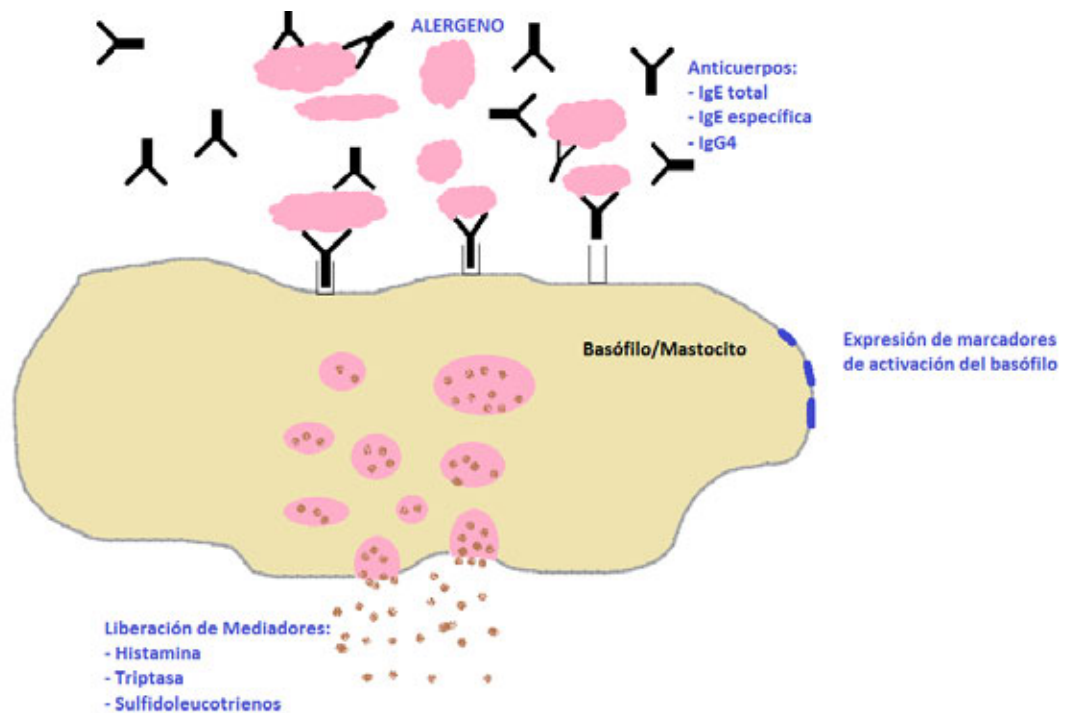


Figura 4. Fisiopatología de la reacción alérgica. Tras el contacto de Inmunoglobulinas E (IgE) con el alérgeno, éstas lo muestran a las células basófilo/mastocito mediante los receptores Fc produciéndose entonces la liberación de los mediadores como histamina, triptasa y leucotrienos desencadenando la reacción alérgica.

1.4.2 URTICARIA

La urticaria es una lesión eritematosa, pruriginosa, circunscrita y sobre elevada, de tamaño variable que pueden confluir pareciendo mayores y desaparece a la vitropresión. Se denomina también habón (72-74).

Se produce tras una liberación de la histamina por parte de los mastocitos y basófilos produciendo un aumento de la permeabilidad de los capilares y las vénulas. También se liberan otros mediadores como las prostaglandina D₂, los leucotrienos C y D y el factor activador plaquetario (75-77).

Según su curso y evolución se pueden dividir en Urticaria Aguda (duración menor de 6 semanas), urticaria aguda recurrente (episodios de urticaria aguda a brotes), urticaria crónica (brotes persistentes de más de 6 semanas y duran varios días durante varias semanas)(72, 78-80).

Los factores desencadenantes de la urticaria pueden ser muy variados. Desde alimentos, fármacos, elementos inhalantes, picadura de insectos, parásitos como anisakis y contacto con látex (81). También puede estar en relación con infecciones bacterianas, víricas, parasitarias o fúngicas (82-87).

El tratamiento se basa en eliminar el agente desencadenante y antihistamínicos H₁ y a veces H₂. En casos más severos y que no responden a los tratamientos habituales se pueden asociar antileucotrienos, ciclosporina, corticoides u omalizumab (88-92). En algunas ocasiones, el recomendar una dieta con alimentos de contenido bajo en histamina puede ayudar a controlar la sintomatología (93).

1.4.3 INTOXICACIÓN

La intoxicación se produce al ingerir alimentos en mal estado. El aminoácido L-histidina que se encuentra en las proteínas de los alimentos se puede metabolizar mediante decarboxilasas bacterianas (histidina decarboxilasas) hacia histamina, aumentando de forma considerable los niveles de histamina en el alimento a medida que pasa el tiempo y el alimento no se almacena de forma correcta (22,94,95).

Los niveles tóxicos de histamina pueden acumularse en cuestión de 2-3 horas a una temperatura de 20°C. Entonces, al ingerirse los alimentos, los niveles de histamina llegan a sobrepasar los sistemas de catabolización de la misma a nivel intestinal (DAO) y aumentan sus niveles plasmáticos, aunque los sistemas de catabolización de la histamina funcionen con normalidad. También la formación de otras aminas biógenas o poliaminas como la tiramina, la beta-fenilamina, la triptamina, la cadaverina o la putrescina puede incrementar los efectos de la histamina en base a una competencia por las mismas vías de metabolización (3,22,96-100).

La conservación y manipulación defectuosa de los alimentos –sobre todo pescados- por encima de 4°C facilitará la proliferación bacteriana desencadenando las reacciones bioquímicas. Las bacterias más frecuentemente asociadas son *Escherichia coli*, *Halophilic Vibrio species*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Salmonella* y *Shigella* (101).

La histamina es resistente al calor, por lo que no se destruye con la cocción doméstica o industrial aunque sí se puede inhibir su formación manteniendo el pescado a temperaturas de 0°C o inferiores. El aumento de niveles de histamina no se aprecia de forma organoléptica en el alimento aunque puede tener un sabor metálico o picante (102) y se manifiesta como un cuadro agudo también llamado pseudoalérgico con exantema cutáneo, diarrea, dolor abdominal, vómitos y cefalea como síntomas más frecuentes. También pueden estar presentes abdominalgia, náuseas, vómitos, taquicardias, palpitaciones, arritmias, dificultad respiratoria, visión borrosa, sabor metálico,

hipotensión y crisis de broncoespasmo que se asemeja mucho a una reacción anafiláctica, confundiéndose fácilmente con ésta (94,103,104).

Generalmente el cuadro clínico se resuelve en 12-48 horas dependiendo de la cantidad de alimentos en mal estado que se hayan ingerido.

El diagnóstico se basa en la rápida aparición de la sintomatología tras la ingesta sobre todo de pescado, la aparición de manifestaciones clínicas compatibles (exantema, diarrea, cefalea,...), presencia de síntomas similares entre personas que han comido el mismo alimento y la rápida mejoría tras las administración de fármacos antihistamínicos (105,106).

En el caso de la intoxicación, los estudios enfocados a buscar una etiología alérgica mediada por IgE son negativos y no existen antecedentes alérgicos hacia ese alimento en el paciente que sufre la intoxicación, aunque se puede confundir fácilmente con reacciones alérgicas (107).

La intoxicación se diagnostica por las manifestaciones clínicas con pruebas de alergia IgE mediada negativas y si es posible mediante la determinación de los niveles de histamina en los alimentos implicados. También se pueden encontrar niveles elevados de histamina en sangre aunque en 24 horas se normalizan (108).

En Estados Unidos, los niveles de histamina mayores a 100mg/100g de pescado son considerados como intoxicación, mientras que niveles de 50mg/100g de pescado son considerados potencialmente tóxicos (109,110). En Europa, los niveles críticos establecidos son de 100mg/kg de pescado no tratado como potencialmente tóxico y 200mg/kg como intoxicación. En el pescado que ha sufrido un proceso de maduración enzimática en salmuera se consideran los límites en 200mg/kg y 400mg/kg respectivamente (104,111). En el año 2013 en Europa, se añadió el concepto de salsa de pescado producida por fermentación de productos de la pesca estableciéndose el límite en 400mg/kg de histamina (112). Representa un problema de seguridad alimentaria.

El tratamiento de la intoxicación se basa en fármacos antihistamínicos H₁ (difenhidramina, hidroxicina) y antihistamínicos H₂ (Ranitidina, cimetidina) oral o endovenoso dependiendo de la severidad del cuadro. Un cuadro con obstrucción de la vía aérea superior, edema, hipotensión o broncoespasmo, aunque se producirá raramente, precisará tratamiento con carga de líquidos, oxigenoterapia, corticoides y adrenalina (113,114). Este cuadro clínico de intoxicación se denomina también escombroidosis por ser causado frecuentemente por pescados de la familia escombroides (atún, bonito, caballa) aunque también pueden ocasionarlo pescados no escombroides (salmón, sardina, arenque). También está descrito en la ingesta de queso suizo (115-119).

1.4.4. INTOLERANCIA

La intolerancia a la histamina o también llamada histaminosis enteral, se caracteriza por la presencia de una cantidad excesiva de histamina a nivel plasmático. Se produce por una disminución en la catabolización de la histamina habitualmente ingerida con los alimentos, al presentar una disminución en la actividad de los enzimas encargados de catabolizar la histamina (DAO principalmente)(21) o por el bloqueo químico de los enzimas mediante fármacos o el alcohol ingerido (120). En personas sanas, la histamina proveniente de la dieta es rápidamente eliminada por las aminooxidasas sin llegar a producir sintomatología (12).

En el caso de la IH -a diferencia de la intoxicación- puede aparecer la sintomatología tras la ingesta de alimentos de forma diaria con concentraciones usuales de histamina por lo que el paciente no lo puede atribuir a un alimento en concreto.

Estaría incluida en el grupo de las llamadas reacciones no tóxicas, dentro de las intolerancias, separada de las reacciones alérgicas y junto con las intolerancias farmacológicas, enzimáticas y metabólicas en la clasificación de las reacciones adversas a los alimentos propuesta por el Subcomité de

Reacciones Adversas a los Alimentos de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica en 1995 (121)(Figura 5).

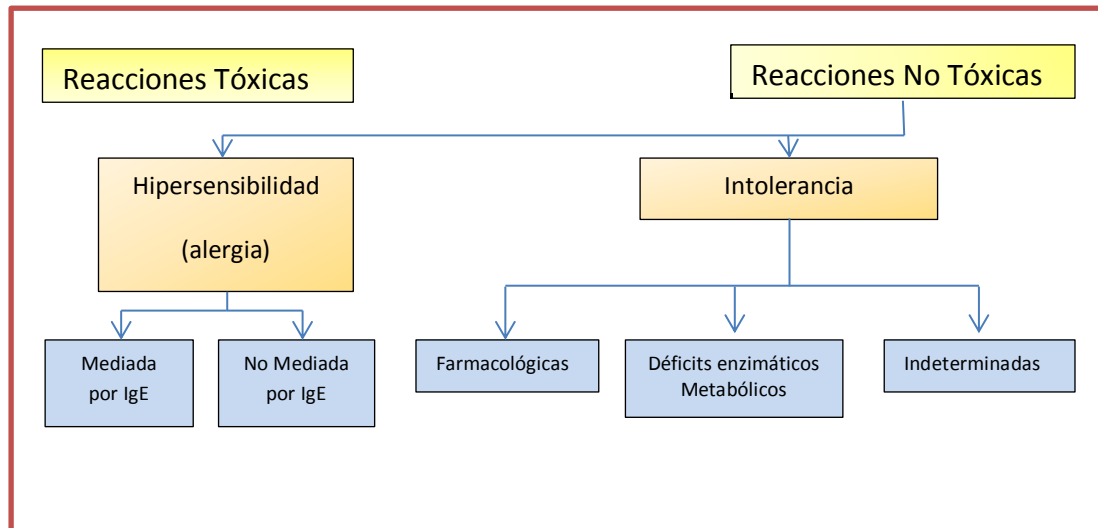


Figura 5. Clasificación de las reacciones adversas a los alimentos. La intolerancia a la histamina se situaría en las reacciones No Tóxicas y dentro de las llamadas intolerancias, que no tienen un mecanismo patogénico inmunológico. Estas podrían ser farmacológicas, déficits enzimáticos o indeterminadas. La Intolerancia a la Histamina se situaría en los déficits enzimáticos o también en alguna ocasión en las farmacológicas.

Adaptado de Bruijnzeel-Koomen C y colaboradores (121).

1.4.4.1. Etiología de la disminución de la enzima DAO

La causa de la disminución de la actividad de la enzima DAO puede ser de origen genético o adquirida. Los factores genéticos podrían estar en relación con variantes genéticas de la enzima DAO. En concreto se ha encontrado una relación significativa entre la actividad de DAO y 7 polimorfismos de nucleótido simple (SNPs). La variante promotora rs 2052129 y dos variantes más distales correlacionados, rs2268999 y rs10156191, muestran una relación importante con la actividad de la DAO plasmática y se han visto asociados a la sintomatología de la intolerancia a la histamina en pacientes con disminución de los niveles de DAO (122). El gen que codifica la DAO se encuentra en un fragmento localizado en el cromosoma 7 (7q34-q36) del genoma humano y está compuesto por 5 exones y 4 intrones (123,124). Hay un total de 85 polimorfismos de un solo nucleótido localizados e identificados en el gen humano de la DAO (17 en los exones y de éstos, 7 con sustitución de los aminoácidos)(125). De todos los polimorfismos encontrados en la secuencia de la DAO, sólo se ha demostrado que uno de estos siete (rs1049793) localizado en el tercer exón tiene relación con la baja actividad de la enzima DAO (126).

Entre las causas adquiridas estarían aquellas patologías que causan inflamación intestinal como la gastroenteritis aguda, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer colo-rectal, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, postoperatorios intestinales o radioterapia entre otros (127-134).

También la ingesta de alcohol o determinados fármacos como metamizol o ácido acetilsalicílico pueden bloquear o inhibir la enzima DAO (135) facilitando así la disminución en el catabolismo de la histamina.

Otra causa de aparición de la sintomatología, sin llegar a tener un déficit importante de DAO, sería la ingesta de alimentos con histamina contaminados por otras aminas biógenas como la putrescina, tiramina o serotonina que compiten por la DAO permitiendo una elevación de los niveles de histamina (3,136-138).

1.4.4.2. Características clínicas e incidencia

La IH se produce por una disminución cuantitativa o cualitativa de la enzima DAO que es la enzima principal encargada de catabolizar a nivel intestinal la histamina exógena, presente en los alimentos, actuando como barrera. En los casos de IH, los síntomas son más larvados y no se suelen relacionar con un alimento determinado como podría ocurrir en caso de una alergia o intoxicación alimentaria. Aparecen de forma crónica múltiples síntomas según el órgano o sistema diana predominante (Tabla 1). Por ello las características del cuadro de IH son discutidas y en algunos casos controvertidas, lo que dificulta el poder llegar a su diagnóstico (139,140).

La IH puede afectar a nivel del sistema nervioso central con cefalea, vértigo o náuseas y vómitos; a nivel cardiovascular con hipotensión o hipertensión, taquicardia y palpitaciones y arritmias; a nivel cutáneo con prurito, exantema generalizado o facial y urticaria; a nivel respiratorio con asma, sibilancias, disnea y rinorrea; a nivel genital con dismenorrea, abortos y preclampsia y a nivel gastrointestinal con diarrea, meteorismo, vómitos y abdominalgia (6,12,141-144)(Figura 6).

Se han señalado también otras patologías que podrían ser causadas por elevación de la histamina. Entre ellas estarían las relacionadas con el embarazo teniendo en cuenta que durante éste se multiplica 10 ó 100 la cantidad de DAO producida gracias a la placenta. Un déficit de la producción de DAO por la placenta llevaría consigo un aumento en los niveles de histamina y esto podría desencadenar una preclampsia, rotura prematura de membranas e incluso abortos repetitivos (145).

Algunos autores también han relacionado el aumento de receptores histaminérgicos H₁ y elevación de niveles de histamina con la presencia de una anorexia nerviosa (146-148).

Los síntomas pueden ser muy dispares, genéricos y no asociados a ningún alimento en concreto, y además no existe una prueba diagnóstica

precisa, asequible y objetiva lo que conlleva una dificultad en el diagnóstico y a conocer su incidencia.

La IH es una patología poco descrita en gastroenterología y con pocas referencias bibliográficas, siendo la mayoría procedentes de centroeuropa. Puede tener una sintomatología digestiva predominante en algunos casos y de difícil diagnóstico y tratamiento si no se tiene presente (149,150). Puede aparecer tanto en adultos como en niños con predominio del sexo femenino en adultos (21,141,150,151,) sin que se hayan encontrado diferencias asociadas al género en los pacientes pediátricos (152,153). La edad de aparición estaría alrededor de los 40 años (154) aunque puede aparecer a cualquier edad (152,153).

En un trabajo de Hoffman y colaboradores (153) se detectó hasta una incidencia del 4% en los niños que acudían a la consulta de gastroenterología pediátrica por dolor abdominal crónico sin signos de alarma durante un periodo registrado de 26 meses.

En una revisión sistemática de Schwelberger del año 2009 (139), se describe una incidencia de la IH por parte de algunos autores de hasta el 1% en la población general (141). En las conclusiones de dicha revisión se considera esta cifra como sobreestimada por la dificultad en el diagnóstico pero también se valora que podría haber un número importante de pacientes que se beneficiaría de un diagnóstico y tratamiento precoz.

ORGANO AFECTO	SINTOMATOLOGIA
Aparato digestivo	Dolor Abdominal Náuseas Vómitos Flatulencia Diarrea Estreñimiento Sensación de distensión abdominal
Sistema Nervioso Central	Migraña Cefalea Mareos Vómitos
Piel	Prurito Exantema Rash facial Urticaria Dermatitis atópica
Aparato Respiratorio	Asma Sibilancias Congestión nasal
Sistema Muscular	Fibromialgia Dolores musculares
Sistema Óseo	Dolores óseos
Sistema Cardiovascular	Taquicardia Palpitaciones Hipotensión Hipertensión Arritmias
Sistema Reproductor	Dismenorrea Preclampsia Rotura prematura de membranas Abortos

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en la Intolerancia a la Histamina en relación al órgano diana. Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas y afectar a diferentes órganos (6,136,145).

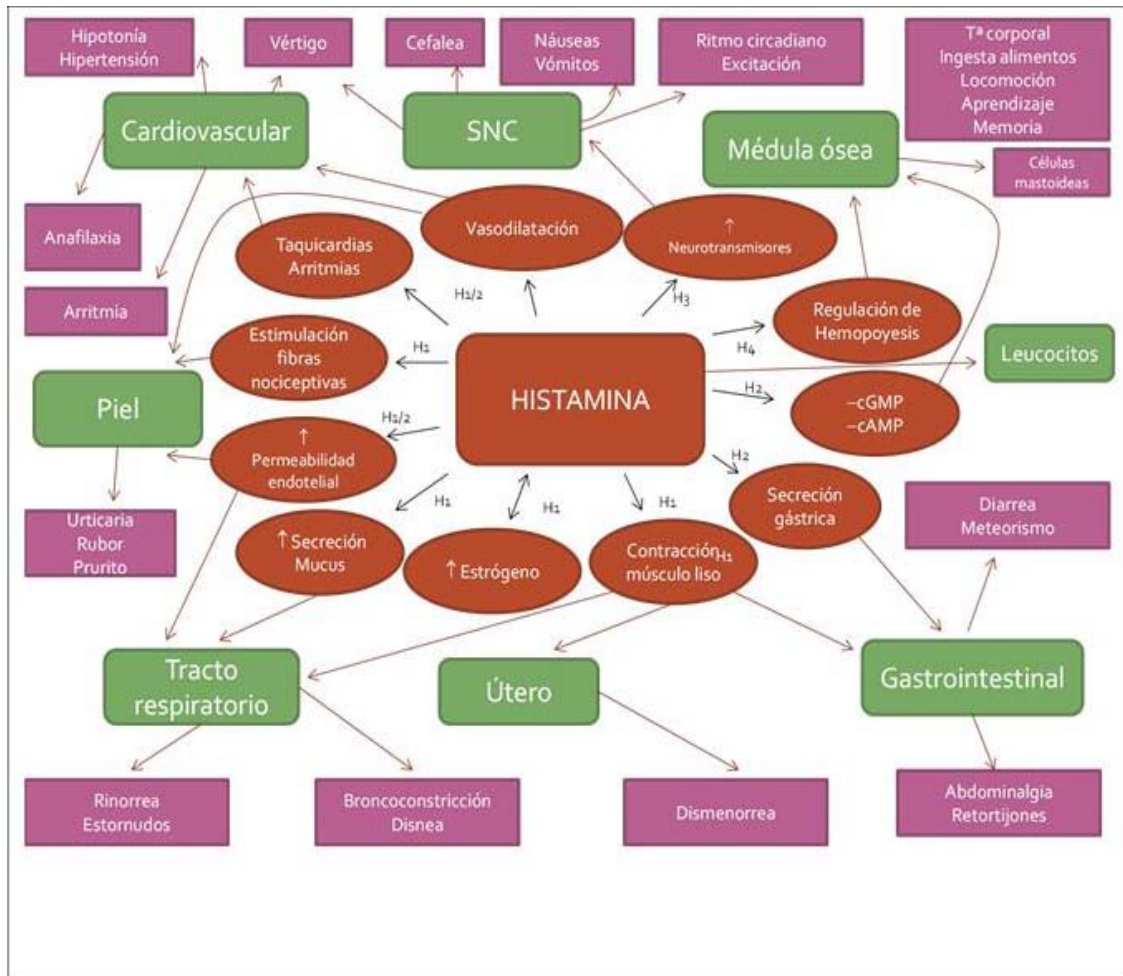


Figura 6. Manifestaciones clínicas de la Intolerancia a la Histamina La sintomatología variará según el receptor histaminérgico (H₁, H₂, H₃ o H₄) sobre el que actúa la histamina y su localización preferente en el órgano o sistema.

Adaptado de Maintz L (12)

1.4.4.3. *Diagnóstico de la Intolerancia a la Histamina*

El diagnóstico de IH tiene su dificultad al no existir una prueba objetiva, específica y asequible y ello comporta cierta controversia a la hora de reconsiderar este síndrome, además de existir poca bibliografía, siendo la mayoría de ella procedente de Centroeuropa (120).

Otra dificultad consiste en que no se puede atribuir a un alimento en concreto sino que es la suma de la ingesta diaria de diversos alimentos y de forma continuada. Además, la determinación de las concentraciones de histamina en los alimentos puede variar en función de la frescura del alimento y grado de conservación del mismo. Cuanto menos fresco y más madurado sea, más fácilmente puede ir aumentando su concentración en histamina.

Los autores con mayor experiencia en esta patología, recomiendan para el diagnóstico la presencia de dos o más síntomas típicos, comprobación de mejoría clínica tras realizar dieta baja en histamina y descartar alergias alimentarias mediante técnicas de prick test o determinación de IgE específicas (12,139,154,155,156).

Se han ido describiendo en la literatura diferentes pruebas para llegar al diagnóstico:

- Test de Provocación oral con histamina.

Se puede realizar un test de provocación oral con histamina (de 0,5 a 1mg de Histamina por kg. de peso, instilado por sonda nasogástrica en estómago) aunque no siempre han sido reproducibles los síntomas (157,158). Incluso en estudios publicados, sólo fueron positivos los test de provocación con histamina en un 50% de los pacientes con intolerancia a la histamina (159).

- Prueba de provocación oral a doble ciego y controlada por placebo.

Algunos autores recomiendan una prueba de provocación oral a doble ciego y controlada con placebo con la retirada de los alimentos ricos en histamina y posteriormente reintroducción y comprobar la reaparición de los

síntomas, de manera similar a las provocaciones que se realizan para diagnóstico de las alergias alimentarias IgE mediadas (120,136,160). Es una prueba difícil de realizar, sobre todo el doble ciego, difícil de interpretar la sintomatología al ser muy inespecífica y con un coste de tiempo y esfuerzo elevado (122,161). Tampoco está establecido en qué tiempo reintroducir los alimentos retirados (162). Algún autor establece una prueba de provocación a doble ciego y controlada por placebo con vino tinto por su alto contenido en histamina, prueba que no estaría indicada realizar en los pacientes pediátricos, embarazadas, o pacientes con religiones que prohíben la ingesta de alcohol (136). Además este test de provocación debe ser realizado a nivel hospitalario con control de constantes como frecuencia cardíaca y tensión arterial no estando exento de riesgos.

Hoffmann y cols. (163) realizó una prueba de provocación a doble ciego con histamina y controlada con placebo en 7 niños de los 31 casos que tenía diagnosticado de IH. Tan solo un caso presentó sintomatología tras la provocación, por lo que no lo recomendaba al superar los riesgos a los beneficios de este test.

Otra dificultad en el diagnóstico de IH mediante la prueba de provocación oral controlada con placebo, radica que en los casos más leves y con una duración más corta de la disminución de la actividad de DAO por una inflamación intestinal a causa de una gastroenteritis aguda, la actividad DAO puede haberse recuperado antes de hacer la provocación. Por tanto, no sería de esperar una recaída al hacer la provocación, con lo cual dicha prueba no permitiría el diagnóstico de IH.

- PRICK test con Histamina al 1%

En un estudio de Kofler y colaboradores (164), se realizó dicho test con histamina al 1% en 156 personas midiendo los resultados a los 50 minutos. Se consideró positivo si el habón medía igual o más de 3 mm. El 50% presentó un habón igual o mayor de 3mm a los 50 minutos. De estos individuos, un 17,9%

eran del grupo control, mientras del grupo de IH lo presentaban un 82,0%. La sensibilidad y especificidad fueron del 79,0% y 81,3% respectivamente. El valor predictivo negativo fue del 78,2% y el valor predictivo positivo fue de 82,1%. No han aparecido nuevos estudios refrendando este test.

- Determinación de Actividad de DAO y HNMT en mucosa intestinal

La determinación de la actividad de los enzimas DAO y HNMT en mucosa intestinal ha sido otra prueba propuesta para el diagnóstico de IH (165). Consiste en una prueba invasiva que exige realizar una gastroscopia con toma de biopsia intestinal y cuantificar la actividad del enzima en la mucosa intestinal. Es una determinación que demanda una tecnología muy específica y de coste elevado y no es asequible para la mayoría de centros (136).

- Estudio del Polimorfismo genético del gen

Se han realizado estudios de polimorfismos genéticos de la región del gen que codifica la proteína de la DAO y HNMT humana encontrando varios polimorfismos, sobre todo en la DAO, asociados a la sintomatología de la IH y a una actividad reducida de la DAO. Esta técnica todavía es difícil de aplicar para el diagnóstico en la práctica clínica habitual (166,167).

- Determinación de la Actividad de la DAO plasmática

La determinación de la actividad DAO plasmática en pacientes con sospecha clínica de intolerancia a la histamina está bien establecida (168,161). Los niveles de actividad DAO plasmáticos reflejarían de forma indirecta la actividad de la DAO intestinal. Estos niveles no varían de forma significativa en función del sexo (169) aunque en un estudio de García-Martín y colaboradores (170), con un nuevo método de detección, han encontrado niveles de actividad más bajos en las mujeres respecto de los hombres.

Müsic y colaboradores (161) realizaron un estudio sobre 316 adultos con sospecha de intolerancia a la histamina comparándolos con un grupo control de 55 adultos sanos. Hallaron que en el grupo con IH, un 63% presentaban niveles inferiores a 80 HDU/ml en relación a un 22% del grupo control con diferencia significativa ($p < 0.0001$, *Mann-Whitney test*). Encontraron en el grupo de pacientes a un 17% que tenían niveles muy bajos de actividad DAO (<40 HDU/ml), y a ninguno en el grupo control. Además los pacientes con niveles bajos de actividad DAO, a los 6-12 meses de hacer una dieta con alimentos bajos en histamina no presentaban síntomas clínicos y los niveles de actividad de DAO plasmática se habían elevado de forma significativa. Las conclusiones fueron que la determinación de DAO plasmática era útil como herramienta de ayuda para el diagnóstico de IH junto con una detallada historia clínica (161).

La IH se supone muy probable en pacientes con una actividad DAO de <3 kU/L, probable en pacientes con actividad DAO de <10 kU/L e improbable en pacientes con actividad DAO ≥ 10 kU/L (12,97,156, 170,171). A pesar de todo, no todos los autores parecen estar totalmente de acuerdo en la validez de la determinación de la actividad DAO plasmática para el diagnóstico de la IH (12,154,168-174).

- Determinación de Histamina y Metilhistamina en orina

La determinación de histamina y su metabolito metilhistamina en orina tiene la ventaja de mostrar si grandes cantidades de histamina se han sintetizado, liberalizado y metabolizado aunque este test no está estandarizado (175). Se debe realizar una recogida de orina de al menos 12 horas y en más de un 90% de casos con evidente alergia alimentaria o IH presentarán unos niveles superiores a 6,5 mcg de metilhistamina/mmol de creatinina por metro cuadrado de superficie corporal (176).

- Determinación de Histamina en Heces

La determinación de histamina en heces no refleja los niveles sistémicos de histamina sino los niveles locales de histamina en la luz intestinal. La cantidad normal de histamina en heces es alrededor de 60 mcg por gramo de heces, pero en personas con una dieta rica en alimentos con histamina pueden tener unos niveles de histamina más elevados que los basales (175).

- Otros estudios diagnósticos

Algún autor ha señalado la posibilidad de determinar un déficit de cofactores que intervienen en la degradación de la histamina (vitamina B6, cobre y vitamina C), aunque es controvertido y una forma muy indirecta para diagnosticar la IH (177,178).

La determinación de histamina en sangre y orina, con niveles elevados durante la sintomatología, podría ayudar a diagnosticar este cuadro pero este hallazgo no se encuentra siempre relacionado con la clínica (161,168,171-174).

Finalmente, no hay un consenso claro para el diagnóstico de la IH pero la recomendación de la mayoría de los autores consiste que en caso de sospecha clínica importante de IH por la historia clínica se determinaran los valores de la actividad de DAO plasmática (12) y en función de ello aplicar un tratamiento.

1.4.4.4. *Diagnóstico diferencial*

El diagnóstico diferencial de la intolerancia a la histamina con afectación principal digestiva abarca diversas patologías (Tabla 2).

Algunas de las más importantes son las que afectan a déficits enzimáticos que actúan a nivel digestivo produciendo malabsorción como la intolerancia a la lactosa (179), malabsorción de la fructosa (al poder producir

vómitos, diarrea, flatulencia y dolor abdominal)(180), alergias alimentarias sobre todo alergia a proteínas de leche de vaca o clara de huevo (por contenerla múltiples alimentos elaborados)(181,182), parasitosis intestinal sobre todo la *Giardia Lamblia* o *Cryptosporidium* al poder producir diarreas acuosas crónicas con vómitos y es difícil de detectar en estudios microbiológicos el *Criptosporidium* (183). El síndrome de pseudoobstrucción intestinal crónico se presenta como un cuadro oclusivo con vómitos y distensión abdominal de carácter grave que en sus inicios puede parecer una IH (184). Las manifestaciones clínicas de la enteropatía eosinofílica están remarcadas por la diarrea crónica y malabsorción intestinal (185), a veces asociadas a vómitos. El síndrome de vómitos cíclicos se caracteriza por episodios de vómitos continuos con periodos asintomáticos que se van repitiendo sin conocer la etiología. Se puede asociar también a migraña como en la IH (186). La enfermedad celiaca produce en muchos casos una sintomatología similar a la IH, con diarrea, vómitos y distensión abdominal, presentando además una prevalencia elevada y un tratamiento relativamente sencillo con una dieta sin gluten (187), lo que obligaría a descartarla en primer lugar. En los últimos años ha habido un aumento en la incidencia del cuadro llamado Sensibilidad al Gluten No Celiaca que consiste en pacientes con unas manifestaciones clínicas similares a la celiaquía con vómitos y diarrea crónica y dolor abdominal inespecífico pero que presentan pruebas para descartar la enfermedad celiaca normales (Anticuerpos antitransglutaminasa-IgA y anticuerpos antiendomiso-IgA negativos y biopsia duodenal normal) y al retirarles el gluten de la dieta presentan una mejoría espectacular (188,189). El síndrome de intestino irritable es una causa común de dolor abdominal inespecífico con cambios en las características de las deposiciones que puede variar de diarrea a estreñimiento. Está incluido dentro de los criterios Roma III en los trastornos funcionales digestivos (190). Dentro de la enfermedad inflamatoria intestinal, principalmente la enfermedad de Crohn puede presentar una sintomatología parecida a la IH, con diarrea crónica, vómitos y dolor abdominal (191). El sobrecrecimiento bacteriano puede producir diarrea crónica, flatulencia y malabsorción por lo que entraría también en el diagnóstico

diferencial, aunque en algún caso se pueden asociar IH y sobrecrecimiento bacteriano (192).

Déficit enzimáticos digestivos	Intolerancia a la lactosa Malabsorción de Fructosa Déficit de Sacarasa-Isomaltasa Malabsorción de Sorbitol
Síndrome de Vómitos Cíclicos	
Alergias alimentarias	Alergia a proteínas de leche de vaca Alergia a Clara de Huevo
Sobrecrecimiento bacteriano	
Enfermedad Celiaca	
Sensibilidad al gluten no celiaca	
Síndrome de Intestino Irritable	
Síndrome de Pseudoobstrucción intestinal crónica	
Parasitosis intestinal	<i>Giardia Lamblia</i> <i>Cryptosporidium</i>
Enteropatía Eosinofílica	
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Enfermedad de Crohn Colitis Ulcerosa Colitis No Clasificada

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la Intolerancia a la Histamina. Diferentes patologías con sintomatología digestiva de vómitos, diarrea de forma crónica y dolor abdominal estarían dentro del diagnóstico diferencial con la Intolerancia a la Histamina.

1.4.4.5. *Tratamiento*

El tratamiento recomendado para la intolerancia a la histamina se basa en una dieta con alimentos con contenido bajo de histamina. Es difícil recomendar una dieta exacta porque la concentración de histamina es muy variable incluso entre alimentos de un mismo grupo, ya que depende de las características del alimento, así como su conservación, el grado de frescura, etc. del alimento analizado (162,193).

En general son recomendables los alimentos frescos mientras que se deben evitar las conservas, alimentos muy procesados o madurados y la cocina muy elaborada (Tabla 3).

	ALIMENTOS BAJOS EN HISTAMINA	ALIMENTOS CON CONTENIDO ALTO EN HISTAMINA
Bebidas	Agua, café, Té	Chocolate, alcohol, zumos de frutas incluidas en esta lista
Cereales	Arroz, Pasta, Cereales en general	
Lácteos	Yogur, queso fresco	Leche en general, quesos madurados: manchego, mahonés, parmesano, gruyere, roquefort, camembert, cheddar, queso rallado
Hortalizas y verduras	Patatas, lechuga, coliflor, brócoli, achicoria, pepino, zanahoria, ajo, calabaza, cardo, pimientos, champiñones, rábano, ruibarbo, espárragos, calabacín, cebolla	Productos fermentados: chucrut, derivados de la soja, espinacas, tomate fresco o en salsa, berenjenas
Frutas	Manzana, pera, melocotón, ciruelas, cerezas, melón, arándanos	Cítricos, kiwi, piña, fresas, papaya, plátano
Carnes, pescados y mariscos	Carnes, aves, pescado blanco muy frescos	Carnes o pescados no muy frescos, pescado azul en conserva (atún, sardina, caballa), o semiconserva (anchoas, arenques), mariscos
Preparados cárnicos	Jamón de York, Pechuga de pavo o pollo (calidad extra)	Chorizo, Salchichón, Salami, Sobrasada, fuet
Otros	Aceite vegetal, vinagre, aceitunas, hierbas aromáticas, especias	Chocolate, vainilla, Huevo

Tabla 3. Alimentos con alto y bajo contenido en histamina. Se deberán evitar en la dieta los alimentos con alto contenido en histamina (2, 11, 14, 20, 21).

El mecanismo de acción de los alimentos que favorecen la intolerancia a la histamina varía de unos a otros. La mayoría de ellos es por su alto contenido de ésta, como el tomate y espinacas. Otros como los cítricos, por ejemplo, favorecen la liberación de la histamina y en los que contienen alcohol, éste actuaría inhibiendo la DAO (194-196).

La explicación de la duración de la sintomatología en los déficits transitorios de DAO se debe a que un déficit de la actividad de DAO permite el paso de histamina del intestino al torrente sanguíneo distribuyéndose por todo el organismo y actuando sobre sus diferentes receptores produciendo los síntomas. Esta histamina excesiva se catabolizará a nivel hepático por la enzima HNMT. Los metabolitos producidos pueden inhibir la HNMT y DAO, lo que evitará una mayor catabolización de la histamina a nivel intestinal y hepático y por consiguiente que vuelvan a aumentar los niveles de histamina plasmática y se prolongue la sintomatología en forma de círculo vicioso (12) (Figura 7).

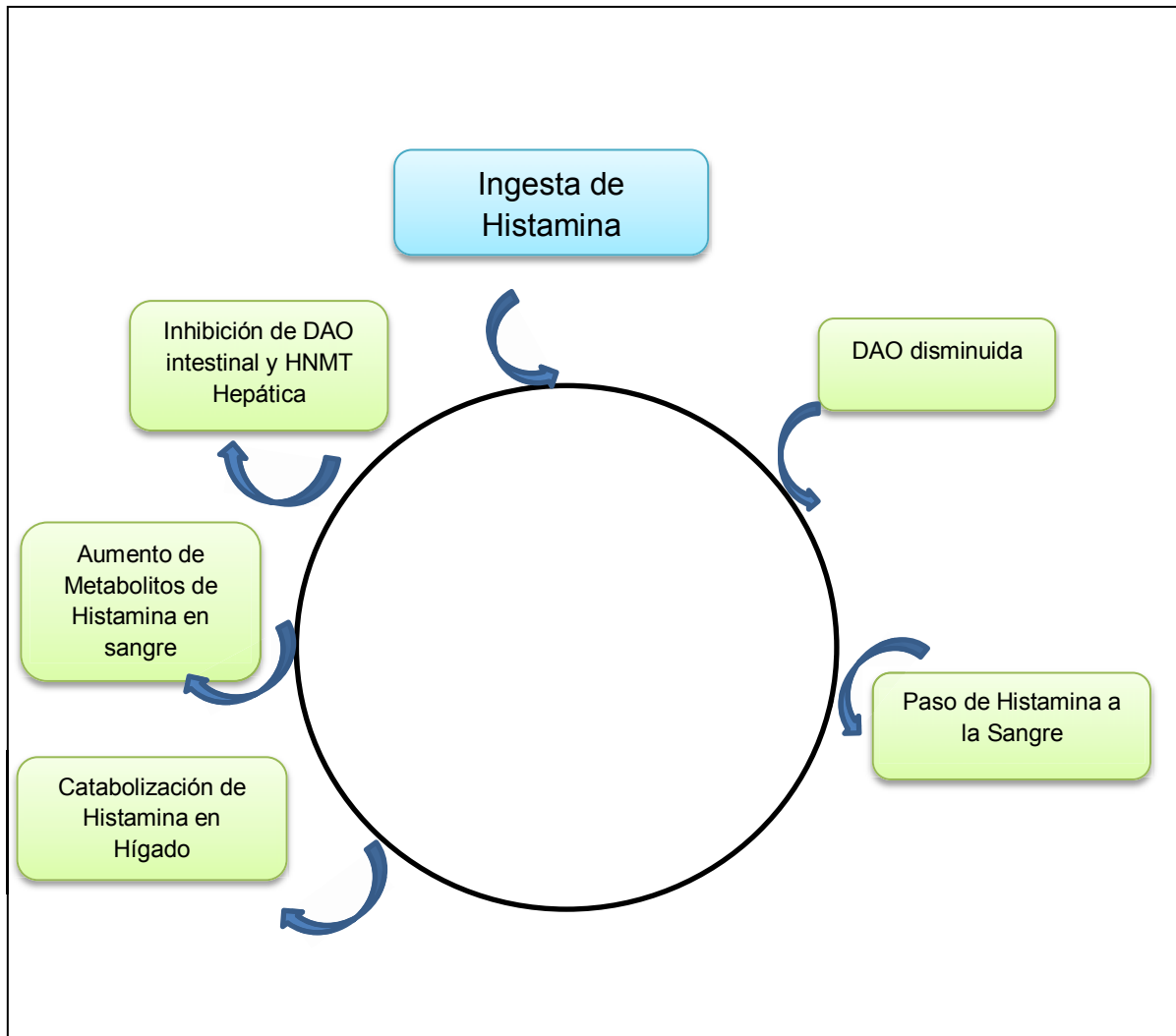


Figura 7. Circulo vicioso que puede prolongar la Intolerancia a la Histamina. Tras la ingesta de alimentos ricos en histamina si la enzima diaminoxidasa (DAO) está disminuida a nivel intestinal, se producirá una mayor absorción de histamina. Esta histamina entonces será degradada por otras enzimas tisulares sobre todo a nivel hepático como la Histamina-N-Metiltransferasa (HNMT) y se producirán metabolitos que pueden inhibir la enzima DAO y HNMT, lo cual favorecerá continuar con el paso de histamina desde el intestino a la sangre persistiendo su actuación sobre los receptores histaminérgicos y produciendo las manifestaciones clínicas de forma crónica.

Si se elimina el paso de histamina del intestino proveniente de los alimentos al torrente circulatorio, se formarán menos metabolitos y se podrá activar el catabolismo enzimático rompiendo el círculo vicioso.

También conviene evitar fármacos que puedan bloquear los receptores de la histamina o disminuir su catabolización (Tabla 4).

Contrastes radiológicos	
Relajantes musculares	Pancurorium, alcurorium, D-tubocurarine
Anestésicos y analgésicos	Tiopental, petidina, morfina, AINEs, Ácido acetilsalicílico (aspirina), metamizol, prilocaina
Cardiotónicos	Dobutamina, dopamina
Antihipertensivos	Verapamilo, alprenolol, dihidracina
Antiarrítmicos	Propafenona
Diuréticos	Amiloride
Antibióticos	Cefuroxima, isoniazida, pentamidina, ácido clavulánico, cloroquina
Mucolíticos	Ambroxol, acetilcisteina
Broncodilatadores	Aminofilina
Citostáticos	Ciclofosfamida
Antidepresivos	Amitriptilina
Procinéticos	Metoclopramida
Antihistamínicos	Cimetidina

Tabla 4. Medicamentos que bloquean la actividad de la DAO. Se deben evitar en lo posible al hacer una dieta baja en histamina (6,21,143,149).

Los pacientes, tras padecer los síntomas de la IH, suelen encontrar una mejoría en pocos días. Algunos pacientes tras la mejoría con la dieta baja en histamina e iniciar una dieta normal pueden presentar recaídas con aparición de los mismos síntomas, aunque generalmente más leves, que antes de realizar el tratamiento dietético. Aunque en muchos casos pediátricos la IH es transitoria y vuelven a tolerar una dieta normal posteriormente (152). La recomendación de mantener la dieta baja en histamina suele ser de 4 semanas (6,136,163) para luego hacer la prueba de reincorporar los alimentos excluidos.

En los casos más severos, algunos autores recomiendan la administración de antihistamínicos H₁ como la dexclorfeniramina y antihistamínicos H₂ como la ranitidina (136,151) como tratamiento coadyuvante. En cambio, se ha visto que algunos antihistamínicos H₂ como la cimetidina y H₁ como la dihidralazina inhiben la DAO y por ello se deberían evitar. En cambio la difenhidramina (antihistamínico H₁) puede aumentar la actividad de la DAO (193).

En determinados casos si no se observa una mejoría total con la dieta también se pueden administrar suplementos de zinc, cobre, vitamina C y vitamina B₆ que actúan como cofactor de la DAO y pueden mejorar su actividad.

Existe además, en el mercado, un preparado compuesto por extracto de DAO obtenido del riñón de cerdo, comercializado como suplemento alimentario e indicado para la intolerancia a la histamina o la migraña asociada (6,157). Para este suplemento no hemos encontrado ensayos clínicos pediátricos que avalen su eficacia aunque si hay estudios realizados en grupos pequeños de pacientes pediátricos con buena respuesta. En adultos hay algunos ensayos clínicos con buena respuesta pero enfocados sobre todo al tratamiento de la migraña (120,197-201). Este tratamiento no está financiado por el sistema nacional de salud.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Principales

- Mejorar el conocimiento de la patología de la Intolerancia a la Histamina con sintomatología digestiva y en edad pediátrica.
- Permitir un diagnóstico y tratamiento precoz en los pacientes con sospecha de Intolerancia a la Histamina evitando pruebas innecesarias.
- Estudiar y valorar la respuesta al tratamiento.

2.2. Objetivos secundarios

- Realizar una valoración nutricional mediante parámetros antropométricos durante la sintomatología digestiva antes de iniciar el tratamiento nutricional
- Realizar una valoración nutricional mediante parámetros antropométricos tras un mes con una dieta baja en histamina.
- Realizar una comparación entre ambas valoraciones nutricionales.

3. METODOLOGÍA

Se han analizado de manera retrospectiva, prospectiva y observacional las historias clínicas de los pacientes menores de 15 años diagnosticados de IH desde septiembre de 2010 a mayo de 2014 remitidos a la consulta de gastroenterología pediátrica del Hospital Universitario Son Espases por sintomatología digestiva crónica.

El protocolo de estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca).

Los pacientes se diagnosticaron de IH basándonos en los criterios de Maintz y colaboradores (12):

- Presentar dos o más síntomas digestivos descritos en IH (vómitos secundarios a múltiples alimentos, diarrea y/o dolor abdominal inespecífico).
- O un síntoma digestivo más otro síntoma extradigestivo sugestivos de IH (cefalea, exantema, broncoespasmo, taquicardias) descritos en la IH.
- Duración de la sintomatología más de 3 meses.
- Determinación de valores de actividad de DAO plasmática disminuida y/o respuesta a la dieta baja en histamina con pruebas de alergia IgE-mediada a alimentos negativas y descartar enfermedad celiaca por anticuerpos de celiaquía o biopsia duodenal normal.

Determinación de Actividad DAO

La actividad DAO se determinó por enzimoimmunoanálisis en muestras de sangre venosa (1 ml) (*Reference Laboratory*. Barcelona).

Los valores de referencia son:

- Probabilidad de Intolerancia a la histamina alta: valores inferiores a 3,0 kU/L
- Intolerancia a la histamina probable: valores entre 3,0 kU/L y 10,0 kU/L
- Intolerancia a la histamina improbable: valores superiores a 10,0 kU/L.

Se realizaron determinaciones en los casos con sospecha de IH y también en controles sin sintomatología digestiva ni alérgica, que acudían a otra consulta diferente a la de gastroenterología pediátrica y que se les debía realizar una determinación analítica por otro motivo. A los análisis rutinarios que se les debía hacer a los pacientes que habitualmente consistía en un hemograma, bioquímica básica y coagulación, se les hacía también la determinación de actividad DAO.

Determinación de Niveles de Histamina

La determinación de Histamina se realizó en plasma mediante radioimmunoensayo (*Reference Laboratory*. Barcelona).

Estudios de Alergia Alimentaria

Los estudios para descartar alergia alimentaria se realizaron mediante la práctica de test cutáneos (prick test) contra los alérgenos alimentarios más frecuentes en pediatría:

- Leche de vaca: proteínas de leche de vaca: caseína, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina. (Bial-Aristegui. Bilbao. España).
- Frutos secos. (Bial-Aristegui. Bilbao. España).
- Legumbres. (Bial-Aristegui. Bilbao. España).
- Clara y yema de huevo. (ALK Abello. Madrid. España)
- Pescado azul y blanco. (ALK Abello. Madrid. España).

Se indicó el prick test cutáneo en pacientes que había que estudiar pocos alérgenos y concretos, tenían la piel sana y no estaban en tratamiento con corticoides o antihistamínicos.

En otros casos en que debía hacerse una extracción analítica o había que estudiar muchos alérgenos o presentaban la piel del brazo con lesiones o estaban en tratamiento con antihistamínicos o corticoides se prefirió descartar una posible alergia alimentarias mediante la realización de IgE específica en sangre. En algunos casos se les realizó ambas pruebas y en otros casos ya venían estudiados previamente por el alergólogo y no se repitieron las pruebas.

En menores de 5 años se realizó despistaje mediante la práctica de phadiatop infant[®] (Phadiatop infant, Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Suecia) (a partir de 6 ml de sangre venosa) que detecta alérgenos IgE específicos contra leche, huevo, cacahuete, soja y gamba y neuroalérgenos. Abarca el 98% de los alérgenos responsables de alergia en este grupo de edad.

En mayores de 5 años se practica phadiatop Unicap[®] que detecta sólo neuroalérgenos y el test Fx5 Unicap[®] (Phadiatop infant, Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Suecia) (en 3,5 ml de sangre venosa) que detecta IgE específica a clara huevo, leche de vaca, bacalao, trigo, cacahuete y soja. Presenta una sensibilidad y especificidad del 90%.

La determinación de IgE específica a determinados alimentos concretos como anisakis o gluten se realizó mediante fluoroenzio-inmunoanálisis (FEIA)(InmunoCap systems. Phadia Thermo Fisher Scientific. Uppsala. Sweden) en función de la anamnesis en la historia clínica.

Estudios metabólicos

Se realizó la determinación de ácido láctico mediante un método espectrofotométrico (Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Son Espases. Architech serie C. Abbott Laboratories. Illinois. EEUU) en 4 ml de sangre venosa y de amonio mediante un ensayo colorimétrico con verde de bromocresol (Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. Equipo POCT. Ammonia Checker. Menarini Diagnósticos SA. Badalona. España) en 3 ml de sangre venosa, conservado en frío y analizado de forma inmediata. La determinación de aminoácidos en sangre y orina se realizó por HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución)(Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. Biochrom 30+. Gomensoro SA (Metrohm) Madrid.) La determinación de ácidos orgánicos en orina se realizó por cromatografía de gases en el Centre de Diagnostic Biomèdic, Hospital Clinic de Barcelona. La determinación de acilcarnitinas se realizó por espectrometría de masas en tándem en Centre de Diagnostic Biomèdic, Hospital Clinic de Barcelona.

El estudio metabólico se realizó en los casos en los que por la historia clínica (sobre todo la presencia de vómitos cíclicos) se sospechaba la posibilidad de un error congénito del metabolismo.

Estudios de Enfermedad Celíaca

El despistaje de enfermedad celiaca se realizó mediante determinación de IgA total y Anticuerpos antitransglutaminasa-IgA por método ELISA (Eu-tTG[®]IgA. Eurospital. Trieste. Italia) en 3,5 ml de sangre venosa. En algunos casos se llegó a realizar un estudio anatomopatológico de biopsia duodenal (Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca) obtenida mediante gastroscopio pediátrico (Pentax EG16-K10. Pentax Europe GmbH. Hamburg. Germany).

Estudios de Infección Gástrica por Helicobacter pylori

Se estudió la presencia de infección gástrica por *Helicobacter pylori* mediante la realización de un test de aliento de la urea marcada con carbono 13 (TAU) y/o mediante el estudio de biopsias gástricas, obtenidas por gastroscopio pediátrico, mediante un test rápido de ureasa (TAU-KIT. Isomed pharma®. Madrid) y estudio histológico de las mismas a través de tinción de hematoxilina-eosina.

Otros estudios digestivos realizados

Se realizaron cultivos de heces para bacterias, determinación de antígenos víricos en heces (rotavirus y adenovirus) y estudio de la presencia de parásitos en heces (Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca). También se determinó la calprotectina fecal por Inmunoensayo ELISA (Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. Bühlmann laboratorios. Schönenbuch, Suiza) en casos de sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal. La determinación de elastasa fecal (Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. Inmunoensayo ELISA, BIOSERV Diagnostics. Rostock, Alemania) y test de sudor (Gabinete de Pediatría. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. Sweat-Chek. Wescar. Logon. Utah. EEUU) se hizo en caso de sospecha de insuficiencia pancreática exocrina, para descartar una fibrosis quística y/o insuficiencia pancreática exocrina. En algunos casos se estudió la posibilidad de sobrecrecimiento bacteriano mediante la realización de test de hidrógeno espirado con sobrecarga de Lactulosa a 1g/kg, diluido al 20% en agua (Isomed pharma®). Se tomaron muestras del aliento cada 25 minutos durante 4 horas midiendo el hidrógeno espirado en partes por millón (ppm) y el metano (CH₄). Se consideró positivo cuando la concentración de hidrógeno se incrementa en más de 20ppm y/o la concentración de CH₄ se incrementa en más de 12ppm respecto al valor basal en los primeros 120 minutos.

En los casos con sospecha clínica de malabsorción de azúcares se realizó un test de hidrógeno espirado con sobrecarga de lactosa (si se sospechaba intolerancia a la lactosa) o fructosa (si se sospechaba malabsorción de fructosa) a 1g/kg diluido al 20% en agua (Isomed pharma®). Se tomaron muestras del aliento cada 25 minutos durante 4 horas midiendo el hidrógeno espirado en partes por millón (ppm) y el metano (CH₄). Se consideró positivo cuando los niveles de hidrógeno superaban en 20ppm el nivel basal y/ los de metano superaban 12ppm el nivel basal.

Estudios de imagen

Se realizó una ecografía abdominal como prueba inicial para descartar masa abdominal, patología biliar y/o hepática y patología pancreática en casos con dolor abdominal. Cuando predominaba la sintomatología de vómitos se realizó tránsito digestivo alto para descartar presencia de hernia de hiato y/o reflujo gastroesofágico, principalmente. En caso de alta sospecha de dolor abdominal orgánico y con ecografía abdominal normal se realizó TAC abdominal. Cuando había alta sospecha de la posibilidad de enfermedad de Crohn se realizó Resonancia Magnética Nuclear (RMN) del aparato digestivo. Cuando el síntoma predominante eran los vómitos se realizó TAC cerebral para descartar la presencia de un tumor cerebral y/o hipertensión endocraneal.

Estudio Nutricional

El estudio nutricional se realizó obteniendo el peso mediante pesabebés (Seca Deutschland. Hamburgo. Alemania) en menores de 24 meses de edad y báscula clínica (Seca 711. Hamburgo. Alemania) en mayores de 2 años, con precisión de 10 g. La longitud (en menores de 24 meses) mediante tablero de medición longitudinal modelo *Holtain* y la talla (en mayores de 2 años) mediante tallímetro (Seca 711. Hamburgo. Alemania) de 200 cm y precisión de 0,5 cm.

Se obtuvieron los datos antes de iniciar la dieta baja en histamina y después de un mínimo de 1 mes de realizar la dieta baja en histamina.

Se calcularon también, a partir de los datos del peso y talla, el índice de masa corporal (IMC), el porcentaje de peso estándar o índice de Waterlow para peso, el porcentaje de talla ideal para la edad o índice de Waterlow para talla y el índice nutricional o de Shukla-McLaren con los datos de peso y longitud-talla antes de iniciar la dieta y tras transcurrir un mínimo de un mes con la dieta baja en histamina de acuerdo con las recomendaciones incluidas en la tabla 3 (202-205)(Tabla 5). El IMC tiene la utilidad de valorar el sobrepeso u obesidad sobre todo a partir de los 6 años. El índice de Waterlow para el peso relaciona el peso real con el peso esperado para la talla actual. Está indicado para valorar la malnutrición aguda. El índice de Waterlow para la talla relaciona la talla actual con la talla media que le correspondería para su edad. Está indicado para valorar la presencia de malnutrición crónica. El índice nutricional de Shukla-McLaren relaciona el peso y la talla de un individuo con el peso medio y la talla media para su edad y sexo. Se utiliza para clasificar las alteraciones nutricionales por exceso o por defecto (203).

INDICE DE MASA CORPORAL (QUETELET)

$\frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla}^2 \text{ (m)}}$	Normal: P15-P85 ($z \leq -1$ y $z \geq +1$) Sobrepeso: >P85, $z > +1$ Obesidad: >P97, $z > +2$ Subnutrición aguda: $z < -2$ Subnutrición grave: $z < -3$
---	--

INDICE DE WATERLOW para el peso

$\frac{\text{Peso real (kg)}}{\text{Peso en P}_{50} \text{ para talla actual (kg)}} \times 100$	Normal: $\geq 90\%$ Desnutrición leve: 80-89% Desnutrición moderada: 70-79% Desnutrición Severa: <70%
---	--

INDICE DE WATERLOW para la talla

$\frac{\text{Talla real (cm)}}{\text{Talla en P}_{50} \text{ para la edad (cm)}} \times 100$	Normal: > 95% Desnutrición leve: 90-94% Desnutrición moderada: 85-89% Desnutrición grave: <85%
--	---

INDICE DE NUTRICIÓN de Shukla-McLaren

$\frac{\text{Peso actual (kg)}}{\text{Talla actual (cm)}} \times 100$	Obesidad: >120% Sobrepeso: >110% Normal: 90-110% Desnutrición leve: 85-89% Desnutrición Moderada: 75- 84% Desnutrición Severa: <75%
$\frac{\text{Peso en P}_{50} \text{ (kg)}}{\text{Talla en P}_{50} \text{ (cm)}}$	

Tabla 5. Fórmulas para el cálculo de los diferentes índices Nutricionales con sus respectivos valores de normalidad y patológicos (202-205).

Con los datos determinados se obtuvieron los percentiles y se calculó la puntuación Z normalizada (“Standard Desviation Score” o Z-score (DS)) calculándose la media de la desviación estándar para poder comparar los datos (206)(Tabla 6). El cálculo de la puntuación z permite un seguimiento más preciso y es el único medio para hacer comparaciones entre niños de diferente edad y sexo. Se compararon con los estándares normales de referencia elaborados por Fernández y colaboradores en 2011 (207).

<p>Calculo de puntuación Z o Z-score:</p> $\frac{\text{Valor antropométrico real} - \text{Mediana (P}_{50}\text{)}}{\text{Desviación Estándar}}$
--

Tabla 6. Cálculo de la puntuación Z. El cálculo de la puntuación Z permite comparar datos antropométricos de niños de diferente edad y sexo. La desviación estándar se obtiene a partir de las tablas originales o a partir de los percentiles (para valores superiores a P₅₀ se calcula dividiendo el valor de la distancia P₉₇-P₅₀ por 1,88; y para los valores inferiores a P₅₀, dividiendo la distancia P₅₀-P₃ por 1,88 (205).

Se solicitó un consentimiento informado a los padres o tutores para la inclusión de los datos de sus hijos en un fichero para poder analizarlo en menores de 12 años. Y en mayores de 12 años se solicitó a los padres o tutores y al paciente (Anexo 1).

A los niños que se les determinó la actividad DAO considerados como controles se les solicitó un consentimiento informado a los padres o tutores para la inclusión de los datos de sus hijos en un fichero para poder analizarlo en menores de 12 años. Y en mayores de 12 años se solicitó a los padres o tutores y al paciente (Anexo 2).

Análisis estadístico

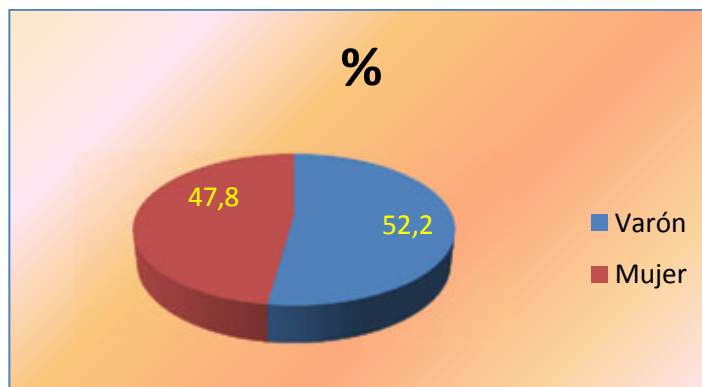
Se realizó análisis descriptivo de las variables calculando media, desviación estándar e intervalos de confianza al 95% para las variables cuantitativas continuas, y proporciones y porcentajes para las cualitativas. Para el contraste de las hipótesis de igualdad, se utilizó la t de Student y, en el caso de no poder asumir sus requisitos de utilización, el test de U de Mann-Whitney, o el test de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas.

Para los cálculos se utilizó IBM® SPSS® Statistics Versión 22. Se consideran valores de significación estadística $p < 0.05$.

4. RESULTADOS

Se incorporaron al estudio 67 pacientes que cumplían las condiciones de IH. En la tabla 7 se muestra un resumen de los datos demográficos y clínicos de los pacientes. De los 67 pacientes, en 64 se pudieron obtener datos antropométricos antes del inicio del tratamiento y en 61 tras 1 mes con el tratamiento.

Hubo un ligero predominio de la incidencia de IH en pacientes de sexo masculino frente a femenino (35/32; 52,2%-47,8% respectivamente) (Gráfica 1 y Tabla 7) sin que hubiera una diferencia significativa ($p > 0,05$. *t de Student*).



Gráfica 1. Distribución de los pacientes con Intolerancia a la Histamina según género.

La media de edad al inicio de los síntomas fue de 6 años y 5 meses con un rango entre 1 mes y 13 años y 7 meses. La media de edad al diagnóstico fue de 8 años y 2 meses con un rango entre 17 meses y 14 años y 11 meses.

El intervalo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 22 meses con un rango entre 1 mes y 9 años y 11 meses en el paciente que se tardó más en diagnosticar (Tabla 7).

Se comparó el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico entre los primeros 15 casos diagnosticados con el intervalo de los 15 últimos casos diagnosticados. En los primeros 15 casos hubo un intervalo de 25,1 meses y en los últimos 15 casos hubo un intervalo de 19,2 meses. A pesar que en los últimos 15 casos había disminuido el intervalo en casi 6 meses no hubo diferencia significativa ($p= 0,2$. t de Student).

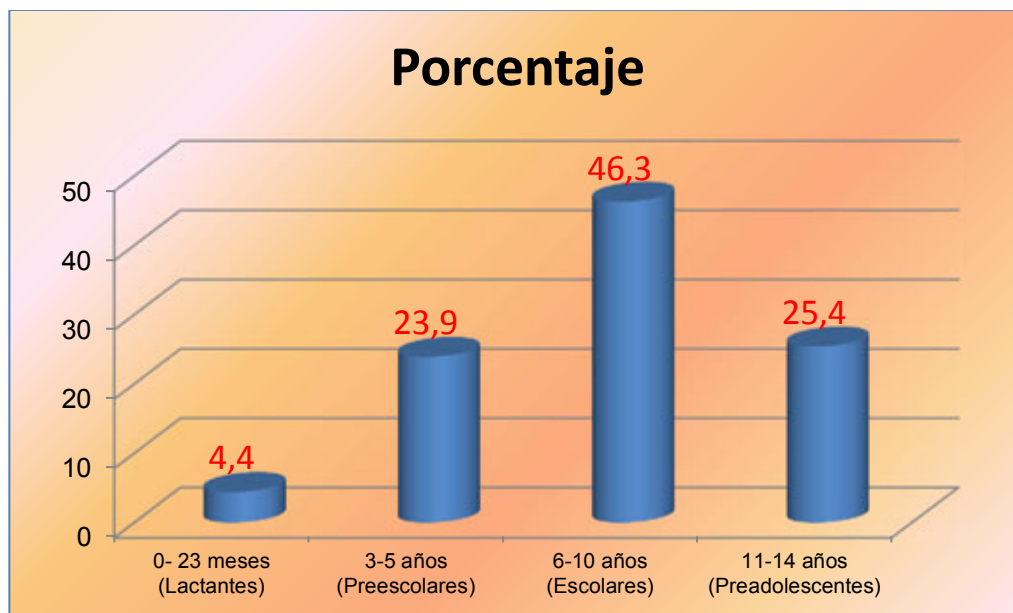
Nº pacientes:	67
Sexo (Hombre/mujer)	35/32 (52,2%/47,8%)
Edad de Inicio de síntomas	6 años y 5 meses
Rango de edad al inicio de síntomas	1mes – 13 años y 7 meses
Edad de Diagnóstico	8 años y 2 meses
Rango entre el inicio de síntomas y diagnóstico	1 mes – 9 años y 11 meses
Intervalo medio entre inicio síntomas y diagnóstico	22 meses
Síntoma dominante (como síntoma principal)	Dolor abdominal difuso: 70,1% Vómitos: 17,9% Diarrea: 11,9% Distensión abdominal: 1,5%
Síntomas predominantes digestivos	Dolor abdominal difuso: 89,6% Vómitos intermitentes: 49,2% Diarrea intermitente: 34,3% Distensión abdominal: 9% Flatulencia: 13,4% Estreñimiento: 1,5%
Síntomas extra-digestivos	Cefalea: 50,7% Exantema-urticaria: 16,4% Prurito: 6% Crisis de sudoración-palidez: 6% Broncoespasmo-asma: 4,5% Tos: 3% Mareos: 3% Halitosis: 3% Pérdida de peso: 1,5% Sin Síntomas extra-digestivos: 26,9%

Tabla 7. Tabla de datos demográficos y clínicos de los 67 pacientes con Intolerancia a la Histamina. Se observa un predominio del dolor abdominal inespecífico como síntoma principal. Como síntomas predominantes está el dolor abdominal inespecífico seguido de los vómitos y diarrea. También destaca la presencia de distensión abdominal y flatulencia. En pocos casos se asoció estreñimiento. Los síntomas extra-digestivos fueron variados pero predominaba la cefalea en más de la mitad de los casos. Un 26,9% sólo presentó síntomas digestivos sin ningún síntoma extra-digestivo detectado.

El inicio de los síntomas fue a cualquier edad. Distribuyendo los casos por años de edad no hubo un predominio claro de diagnóstico en ningún grupo (Gráfico 2). Sin embargo, al representar la distribución de los casos diagnosticados por grupos de edad pediátrica: lactantes (0-23 meses), preescolares (2 años hasta 5 años y 11 meses), escolares (6 años hasta 10 años y 11 meses) y preadolescentes (11 años hasta 14 años y 11 meses), aunque no hubo diferencias significativas entre los distintos grupos de edad, se encontró un predominio del grupo de edad de escolares con casi la mitad de los casos (46,3%), mientras que el de lactantes menores de 2 años fue el grupo con menor incidencia (4,4%). Los grupos preescolar y preadolescente tuvieron una incidencia muy similar (23,9% y 25,4% respectivamente) (Gráfico 3).



Gráfica 2. Número de casos por grupos de edad de un año respecto al inicio de los síntomas. Aparecen casos en todos los grupos de edad y no se observa predominio en ningún grupo de edad.

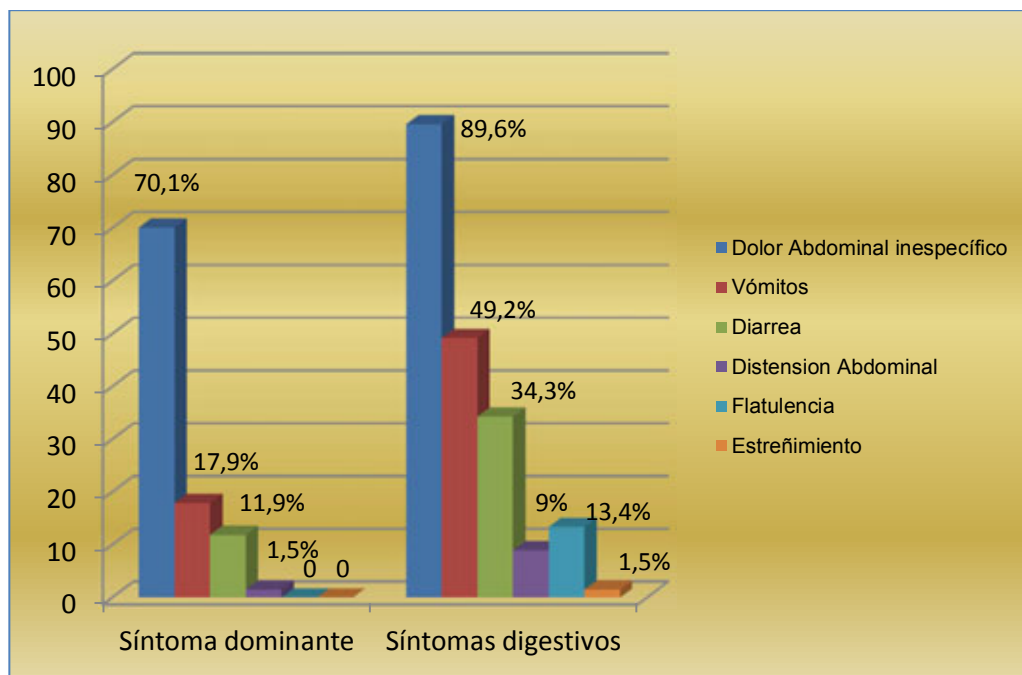


Gráfica 3. Porcentaje de casos diagnosticados por grupos de edad pediátrica. Casi la mitad de casos se diagnostica en el grupo de edad Escolar. El grupo con menor número de diagnósticos es el de lactantes, aunque no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad.

Manifestaciones clínicas

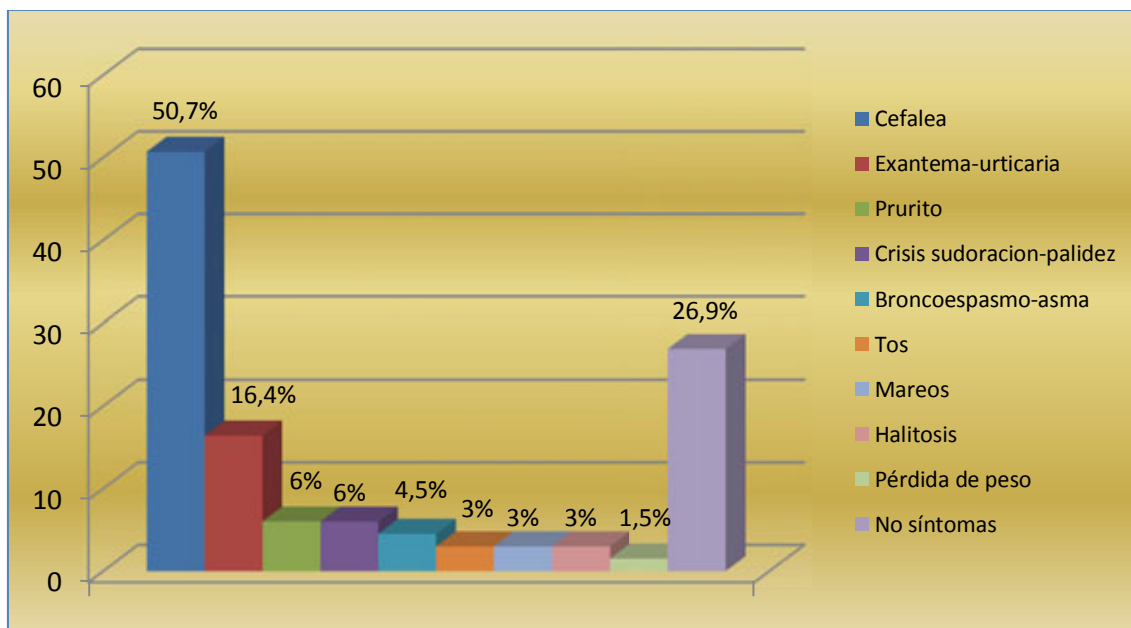
El síntoma dominante, considerado aquel como el principal y causante de la consulta, en 47 casos fue el dolor abdominal (70,1%), seguido por los vómitos (12 casos; 17,9%), diarrea (8 casos; 11,9%) y distensión abdominal (1 caso; 1,5%) (Tabla 7)

Los síntomas predominantes, en general, estuvieron relacionados con el aparato digestivo: dolor abdominal inespecífico (60 casos, 89,6%), vómitos intermitentes (33, 49,2%), diarrea intermitente (23, 34,3%), distensión abdominal (6,9%), flatulencia (9, 13,4%) y estreñimiento (1, 1,5%) (Gráfica 4 y Tabla 7).



Gráfica 4. Incidencia del síntoma dominante y de los síntomas más frecuentes digestivos. El síntoma dominante considerado como aquel que era la principal manifestación clínica y que causaba la visita en la consulta en una gran mayoría (70,1%) era el dolor abdominal inespecífico, seguido de los vómitos (17,9%). En cuanto a síntomas digestivos más frecuentes la gran mayoría (89,6%) asociaban dolor abdominal, seguido de vómitos en casi la mitad de los casos(49,2%).

Respecto a los síntomas no digestivos relacionados con la IH los más frecuentes fueron: cefalea (34 casos, 50,7%), exantema-urticaria (11 casos, 16,4%), prurito (4 casos, 6%), crisis de sudoración-palidez (4 casos, 6%), broncoespasmo-asma (3 casos, 4,5%), tos (2 casos, 3%), mareos (2 casos, 3%), halitosis (2 casos, 3%) y pérdida de peso (1 caso, 1,5%). No se recogieron síntomas extra-digestivos en 18 casos (26,9%) (Gráfica 5 y Tabla 7).



Gráfica 5. Incidencia de los síntomas extra-digestivos. El síntoma extra-digestivo más frecuente fue la cefalea que la presentaban la mitad de los casos (50,7%). Más raro fue ya la presencia de otros síntomas como exantema, prurito, etc. No presentaron síntomas extra-digestivos el 26,9%.

Estudios de Alergia Alimentaria

En 48 casos (71,6%) se hicieron estudios de alergia IgE mediada a múltiples alimentos mediante la práctica de test cutáneos (prick test) y/o CAP-RAST. En todos ellos los resultados fueron negativos.

El test alérgico más empleado fue el test fx5, que se realizó en 22 casos (45,8% de los test realizados). Respecto a los test alérgicos individuales, el más realizado fue a proteínas de leche de vaca, en 27 casos (56,3%) seguido del estudio a clara y yema de huevo (20 casos, 41,7%) y a pescado (12 casos, 25%). También se hicieron estudios de alergia a marisco (5 casos, 10,4%), gluten (5 casos, 10,4%), trigo (4 casos, 8,3%), anisakis (3 casos, 6,3%), bacalao (2 casos, 4,2%), trigo (4 casos, 8,3%), cereales (3 casos, 6,3%), soja (3 casos, 6,3%), frutos secos (2 casos, 4,2%) y cacahuete (2 casos, 4,2%). Se realizó en 10 casos un estudio a alérgenos individuales, concretamente al calamar, gamba, arroz, lentejas, garbanzos, fruta, manzana, plátano, fresa y cacao. En todos los casos los estudios alérgicos fueron negativos (Tabla 8).

Alimento estudiado	Nº pacientes
Phadiatop infant (leche, huevo, cacahuete, soja, gamba, neumoalergenos)	3
Test fx5 (leche, clara, bacalao, trigo, bacalao, cacahuete y soja)	22
Proteínas leche de vaca	27
Huevo	20
Pescado	12
Marisco	5
Gluten	5
Trigo	4
Otros:	
- Anisakis	3
- Bacalao	2
- Calamar	1
- Gamba	1
- Trigo	4
- Arroz	1
- Cereales	3
- Soja	3
- Lentejas	1
- Garbanzos	1
- Frutos secos	2
- Cacahuete	2
- Fruta	1
- Manzana	1
- Plátano	1
- Fresa	1
- Cacao	1
No estudiados	19 (28,4%)
Total estudiados	48 (71,6%)

Tabla 8. Estudios de Alergia Alimentaria. El test más empleado fue el fx5. El alimento más estudiado fue la leche de vaca seguido del huevo y el pescado. Se hicieron estudios de alergias alimentarias en el 71,6% de los pacientes con Intolerancia a la histamina. Todos los estudios de alergia fueron negativos.

Estudios Metabólicos

Se realizó en 9 casos un estudio metabólico completo (amonio, ácido láctico, aminoácidos en sangre, ácidos orgánicos en orina, carnitina y/o acilcarnitinas, de forma basal o en los episodios de abdominalgia o vómitos) que fueron normales. En 3 casos más, el estudio metabólico se limitó a la determinación de amonio y ácido láctico (Tabla 9).

Tipo de estudio	Nº pacientes
Amonio y ácido láctico	3
Amonio, ácido láctico, aminoácidos, ácidos orgánicos, carnitina, acilcarnitinas	9
Total estudios metabólicos	12

Tabla 9. Estudios metabólicos. Se realizaron para descartar errores congénitos del metabolismo, particularmente en pacientes con vómitos cíclicos.

Estudios de Enfermedad Celiaca

En 65 casos (97%) se descartó enfermedad celiaca. En la mayoría (53 casos, 79,1%) mediante la determinación de IgA total y IgA-Anticuerpos antitransglutaminasa, y en 12 casos (17,9%) mediante la determinación de IgA total y IgA-Anticuerpos antitransglutaminasa y estudio histopatológico de biopsia duodenal obtenida con pinza de biopsia a través de gastroscopio pediátrico. En todos estos casos fue negativo la IgA-Anticuerpo antitransglutaminasa. El estudio histopatológico de la biopsia duodenal fue normal en los casos que se realizó por lo que se descartó una enfermedad celiaca (Tabla 10).

Tipo de estudio	Nº Pacientes (%)
IgA total y Ac antitransglutaminasa	53 (79,1)
IgA total, Ac antitransglutaminasa y biopsia duodenal	12 (17,9)
Total estudios	65 (97)

Tabla 10. Estudios realizados para descartar enfermedad celiaca. Se realizaron en el 97% de los pacientes estudiados.

Un caso estaba previamente diagnosticado de enfermedad celiaca con varios años con dieta sin gluten y con Anticuerpos antitransglutaminasa negativos cuando se diagnosticó de Intolerancia a la Histamina.

Determinaciones de la Actividad de DiaminoOxidasa (DAO) Plasmática

La determinación de la actividad de DAO plasmática se realizó en los 67 casos (Tabla 11). Los niveles de actividad de DAO en plasma en 60 casos fue inferior a 10 kU/L (valor normal >10 kU/L) con intervalo entre 1,3 y 8,6 y desaparición de los síntomas en la primera semana tras iniciar la dieta baja en histamina.

De los 60 casos con actividad de DAO inferior a 10 kU/L, 4 fueron inferiores a 3 kU/L y 56 entre 3 y 10 kU/L. La media del valor de la actividad DAO fue de 7,36 kU/L.

En los 7 casos que los valores de actividad DAO fueron normales, sus determinaciones variaron entre 11 kU/L y 31,6 kU/L (superiores a 10 kU/L) pero respondieron muy bien a la dieta con desaparición de la sintomatología por lo que se les incluyó en el diagnóstico de IH.

La media de la actividad DAO en los 67 casos fue de 7,36 con un error estándar de 0,59 y un intervalo de confianza al 95% entre 6,19 y 8,53. La desviación estándar fue de 4,80 (Tabla 11 y 12).

Determinación de Actividad DAO	Nº pacientes (%)
Normales (>10kU/L)	7 (10,4)
Patológicos	
- < 3 kU/L	4 (6)
- 3-10 kU/L	56 (83,6)
- Total patológicos	60 (89,6)
- Media: 7,36 kU/L	
DAO en controles	23
- Media: 13,08kU/L	

Tabla 11. Determinaciones de la Actividad de diaminoxidasa (DAO) en los 67 pacientes. En 7 pacientes (10,4%) el valor fue normal y en 60 pacientes fue patológico (89,6%). De ellos el 6% tuvo valores inferiores a 3kU/L y un 89,6% valores entre 3-10kU/L.

Determinación de Actividad de DAO y comparación con individuos controles

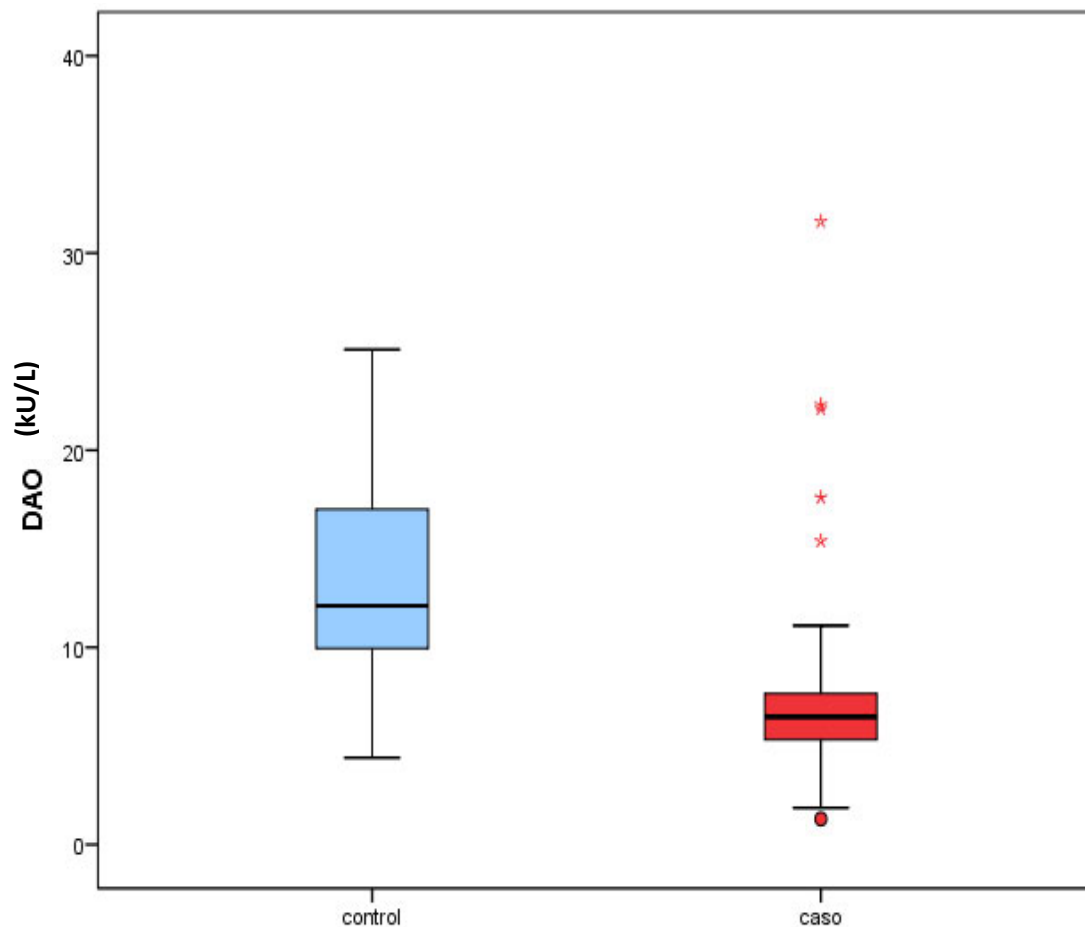
Se determinó la actividad DAO en pacientes considerados controles, sin sintomatología digestiva ni alérgica y que acudían a consulta de cirugía pediátrica. A estos controles se les debía hacer una analítica por otra causa, generalmente un preoperatorio. Se solicitó a los padres/tutores un consentimiento informado para realizar la determinación de la actividad DAO y poder recoger sus datos (Anexo 2).

Dichos controles fueron 23 casos y presentaron una media de actividad DAO de 13,08 kU/L con un error estándar de 1,06 y un intervalo de confianza al 95% entre 10,89 y 15,28. La desviación estándar fue de 5,08. Dos de los casos presentaban un valor de 4,5kU/L y otros tres de 9,6kU/L, siendo el valor normal a partir de 10kU/L.

Se compararon a nivel estadístico los valores medios de actividad DAO de los pacientes con IH con los valores medios de los pacientes considerados controles encontrando diferencia significativa ($p < 0,05$, t de Student) (Tabla 12).

Actividad de DAO	CASOS	CONTROLES
Media (kU/L)	7,36	13,08
Desviación estándar	4,80	5,08
Intervalo de confianza (95%)	6,19-8,52	10,89-15,28
Error estándar	0,59	1,06

Tabla 12. Comparación de la media de la actividad DAO entre los casos y controles. Se encontró diferencia significativa entre la media de actividad de DAO de los casos y controles ($p < 0,05$, t de Student).



Grafica 6. Gráfica box-plot que compara los niveles medios de Actividad de Diaminoxidasa (DAO) de los controles y los casos. Hay 5 individuos que están fuera del grupo al representar valores desproporcionados respecto al total del grupo de casos (valores atípicos).

Determinación de los niveles de Histamina en plasma y orina

Se determinaron los niveles de histamina en sangre y orina en 8 casos con actividad de DAO disminuida, pero sólo en un paciente estuvieron elevados por lo que se dejó de determinar en los siguientes pacientes.

Estudio de la Infección por Helicobacter pylori

En 54 casos (80,6%) se estudió la posibilidad de que el paciente presentase una infección gástrica por *Helicobacter pylori*. En ocho casos (14,8%) las pruebas fueron positivas para *Helicobacter pylori*. Se pautó tratamiento erradicador y se eliminó, pero persistió la sintomatología digestiva por lo que se buscaron otras causas, entre ellas la intolerancia a la histamina.

En 46 casos las pruebas fueron negativas, 37 solo mediante la realización del test de aliento de la Urea C-13 (TAU), 4 mediante el estudio histopatológico de biopsias gástricas obtenidas mediante gastroscopio pediátrico y 5 casos mediante el estudio de TAU y biopsias gástricas.

En 13 casos (19,4%) no se estudió ni mediante gastroscopia ni TAU (Tabla 13).

Estudio de infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Nº pacientes (%)
Total casos estudiados	54 (80,6)
Total casos NO estudiados	13 (19,4)
Casos positivos, tratado y erradicado	8 (14,8)
Test aliento urea C-13 (TAU)	37 (68,6)
Estudio histológicos de Biopsia gástrica	4 (7,4)
TAU + Biopsias gástricas	5 (9,3)

Tabla 13. Estudio de la Infección por *Helicobacter pylori*. Se realizó en el 80,6% de los casos. Un 14,8% presentaron infección por *Helicobacter pylori* que se erradicó y persistió la sintomatología. En el resto de casos no se detectó infección por *Helicobacter pylori*.

Otros estudios digestivos realizados

A todos los individuos se les realizaron previamente estudios de coprocultivos y parásitos en heces que fueron negativos.

En 8 casos (11,9%) se realizó calprotectina fecal que fue normal.

En 7 casos (10,4%) se realizó el test de hidrógeno espirado con sobrecarga de lactulosa para el sobrecrecimiento bacteriano. En 3 casos fueron positivos y el resto normales.

En 6 casos (9%) se estudió la malabsorción de azúcares mediante test de hidrógeno con sobrecarga de lactosa o fructosa (en 4 se estudió la intolerancia a la lactosa y en 2 la malabsorción de fructosa). En todos los casos los resultados fueron normales.

En 3 casos (4,5%) se hizo elastasa fecal y 2 casos (3%) test de sudor, que tuvieron un valor normal (Tabla 14).

Otros estudios digestivos	Nº pacientes
Calprotectina fecal	8
Test hidrógeno para el sobrecrecimiento bacteriano	7
Test hidrógeno espirado con lactosa	4
Test hidrógeno espirado con fructosa	2
Elastasa fecal	3
Test de sudor	2

Tabla 14. Otros estudios digestivos realizados. Se realizaron para descartar por las manifestaciones clínicas y la evolución la posibilidad que fuera una enfermedad inflamatoria intestinal (calprotectina fecal), sobrecrecimiento bacteriano (test de hidrógeno con sobrecarga de lactulosa), intolerancia a la lactosa o malabsorción de fructosa (test de hidrógeno con sobrecarga de lactosa o fructosa), fibrosis quística (Elastasa fecal, test sudor).

Estudios de Endoscopia Digestiva

Se realizaron estudios endoscópicos digestivos en 16 casos (23,9%), 15 fueron gastroscopias y en un caso además de la gastroscopia se hizo una colonoscopia. La visión endoscópica fue normal en todos los casos.

En todas las gastroscopias se tomaron biopsias esofágicas, duodenales y gástricas que fueron normales. En la colonoscopia también se tomaron biopsias de recto y colon que fueron normales.

Estudios de Imagen

Respecto a los estudios de imagen, en 32 casos se hizo ecografía abdominal, en 5 casos se hizo tránsito digestivo alto, en 1 caso TAC abdominal, en 2 casos se hizo Resonancia magnética nuclear del aparato digestivo (EnteroRM) y en 3 casos con síntoma predominante de vómitos se hizo un TAC cerebral (Tabla 15). En todos los casos los resultados fueron negativos.

Tipo de estudio	Nº pacientes
Ecografía Abdominal	32
Tránsito digestivo alto	5
TAC abdominal	1
EnteroRM	2
TAC cerebral	3

Tabla 15. Estudios de imagen realizados. La ecografía se realizó en casos con dolor abdominal con sospecha de organicidad. El tránsito digestivo se realizó en casos con vómitos persistentes. El TAC abdominal en caso de ecografía abdominal normal y alta sospecha de dolor abdominal orgánico. La resonancia magnética nuclear de aparato digestivo (EnteroRM) se realizó para descartar enfermedad de Crohn y el TAC cerebral en los casos con vómitos persistentes para descartar la presencia de un tumor cerebral.

Patología Asociada

De los 67 casos, 19 presentaban otra patología relevante asociada: 3 asma, 1 reflujo gastroesofágico, 1 sensibilidad al gluten no celiaca, 3 alergia a proteínas de leche de vaca IgE no mediada, 2 casos con enfermedad celiaca, 3 casos con sobrecrecimiento bacteriano, 1 caso de anorexia nerviosa, 4 casos de dermatitis atópica y 1 caso de sensibilidad química múltiple (Tabla 16).

Tipo de Patología asociada	Nº pacientes
Asma	3
Reflujo gastroesofágico	1
Sensibilidad al gluten no celiaca	1
Alergia proteínas de leche de vaca IgE no mediada	3
Enfermedad Celiaca	2
Sobrecrecimiento bacteriano	3
Anorexia nerviosa	1
Dermatitis Atópica	4
Sensibilidad química múltiple	1

Tabla 16. Patología asociada a los casos diagnosticados de intolerancia a la histamina.

En 6 familias se diagnosticó a más de un miembro de intolerancia a la histamina. En dos familias fueron 2 hermanos y la madre, en 3 familias fue la madre y en otra familia fue una hermana con migraña.

Tratamiento

El tratamiento se basó en una dieta baja en alimentos con histamina. Los 67 casos realizaron dieta baja en histamina durante un mínimo de 1 mes y desapareció la sintomatología.

En 4 casos que mejoraron con la dieta pero presentaban alguna recaída se tuvieron que añadir antihistamínicos H₁ y H₂ (dexclorfeniramina y ranitidina). También en uno de estos casos se añadió suplementos de zinc oral.

En 8 casos que respondían a la dieta pero presentaban recaídas al reiniciar la dieta normal se probó la diaminoxidasa oral de origen porcino (Daosin[®]). La pauta de tratamiento era de 1 cápsula de 1,65 g (que corresponde a 4,2 mg de diaminoxidasa) antes de la comida y otra antes de la cena (208). Se observó mejoría en 3 casos y en los otros 5 casos no hubo respuesta (Tabla 17).

Tratamiento	Nº Pacientes	Eficacia	
		Si	no
Dieta baja en histamina	67	67	0
Ranitidina	3	3	0
Dexclorferinamina	3	3	0
Zinc	3	3	0
Diaminoxidasa	8	3	5

Tabla 17. Tratamientos realizados en los pacientes con diagnóstico de Intolerancia a la Histamina. Los 67 casos respondieron a la dieta baja en histamina. En 3 casos que respondieron a la dieta pero persistía cierta sintomatología se añadieron al tratamiento antihistamínicos H₁ (dexclorferinamina), antihistamínico H₂ (ranitidina) y zinc. En 8 casos se ensayó el tratamiento con Diaminoxidasa, respondiendo 3 casos.

4.1. Estudio Nutricional

En 64 pacientes (95,5%) de los 67 casos diagnosticados de IH se realizó estudio antropométrico nutricional previo al inicio de la dieta baja en histamina. Y en 61 casos (91%) además del estudio nutricional al inicio de la dieta también se completó el estudio nutricional al mes de llevar la dieta baja en histamina. Hubo 3 casos que no se incluyeron para el estudio nutricional previo a la dieta, 2 de ellos porque sólo estaba registrado el peso y no la talla; y el otro no estaba registrado ni el peso ni la talla. De los 6 casos que no se incluyeron en el estudio nutricional tras un mes de dieta baja en histamina, un caso fue por no estar registrada la talla y los otros cinco por no estar registrado ni el peso ni la talla.

4.1.1. Valoración nutricional previa a realizar el tratamiento dietético

Los 64 casos, antes del inicio de la dieta baja en histamina, tenían una media de peso de 29,4Kg con un error estándar de 1,60 y con una media de *Standard Deviation Score (DS)* o puntuación Z de -0,2 y un error estándar de 0,14. En ningún caso fue inferior a -1,88 DS, considerado como el percentil 3 (P_3), siendo el valor inferior de -1,71 DS. En cambio, sí que encontramos 5 casos con una DS de peso superior a 1,88, equivalente al percentil 97 (P_{97}) considerado como obesidad, siendo el valor mayor de 3,15 DS.

La media de la talla fue de 127,7cm con error estándar de 2,77 y con una DS -0,4 y un error estándar de 0,13. Pero analizándolo a nivel individual en 5 casos encontramos una DS inferior a -1,88 (P_3), siendo el valor mínimo de -3,1 DS. Respecto a una DS superior a 1,88 (P_{97}), dos casos la presentaban, siendo el valor máximo de 2,39 DS.

La media del IMC fue de 17,0kg/m² con un error estándar de 0,36 y una media de DS de 0,0 con un error estándar 0,14 y con un valor mínimo de -1,51 DS y sin ser inferior en ningún caso a -1,88 DS (P_3) que indicaría desnutrición. En cambio, a nivel individual 12 casos presentaban un percentil superior a P_{85} , considerado como sobrepeso por la OMS. De los 12 casos, 7 sobrepasaban el

P₉₇ considerado como obesidad (obesidad 7 casos, sobrepeso 5)(Gráfica 7). Calculamos la prevalencia de sobrepeso respecto a todo el grupo siendo un 7,8% de prevalencia de sobrepeso, 10,9% de obesidad y un 18,8% de sobrepeso y obesidad.

Todas estas medias de peso, talla e IMC estaban dentro de la normalidad para curvas de Fernández y colaboradores de 2011 para sexo y edad (207).

Los índices nutricionales calculados también fueron normales con una media de índice de Waterlow para el peso de 97,2% (Normal \geq 90%) y un error estándar de 1,62. Pero 18 casos (28%) presentaban unos valores inferiores a 90% considerados de desnutrición. De ellos, 15 casos era una desnutrición leve, 2 casos moderada y 1 caso severa siendo el mínimo un valor de 69,7%.

La media del índice de Waterlow para la talla fue de 98,3% (Normal \geq 95%) con un error estándar de 0,63. En cambio, 14 casos presentaban valores inferiores a 95%, siendo 12 indicadores de desnutrición leve y 2 con desnutrición moderada siendo el valor mínimo de 86,3%. Ningún caso presentaba datos de desnutrición severa.

La media del índice nutricional Shukla-McLaren fue de 95,5% (Normal \geq 90%) con un error estándar de 1,94. En 27 casos se detectó datos inferiores al 90%. De ellos 10 casos tuvieron una desnutrición leve, en 16 casos una desnutrición moderada y 1 caso una desnutrición severa (Tabla 18 y Gráfica 8).

4.1.2. Valoración nutricional tras realizar el tratamiento dietético y comparativa con la valoración nutricional previa

Tras un mes con la dieta baja en histamina se obtuvieron parámetros antropométricos nutricionales de 61 casos. La media del peso fue de 29,9kg con un error estándar de 1,66 y una DS de -0,11 con un error estándar de 0,14. En ningún caso fue inferior a -1,88 (P₃). Y el menor peso era de -1,57DS. En 5 casos también presentaban un peso con una DS superior a 1,88 (P₉₇) siendo el

valor más alto de 3,06 DS que correspondía al caso con DS de 3,15 antes del inicio de la dieta baja en histamina.

La media de la talla era de 129,1cm con un error estándar de 2,72, con una DS -0,35 y un error estándar de 0,15. En 3 casos se presentaron valores inferiores a 1,88 DS (P_3), siendo el valor mínimo de -2,37 DS y sólo un caso sobrepasaba los 1,88 DS (P_{97}) siendo de 2,48 DS.

La media de IMC tras un mes de dieta baja en histamina era de 17,0 kg/m² con un error estándar de 0,37 y con una DS 0,03 y un error estándar de 0,15. Un paciente tenía valores inferiores a -1,88 DS (P_3) siendo de -1,9 DS. Analizando los casos de sobrepeso y obesidad, encontramos que de los 12 casos con IMC superior a P_{85} antes de iniciar la dieta baja en histamina, tras un mes de dieta han pasado a 11 casos. Encontramos que 4 pacientes con obesidad mantienen la obesidad, 3 pacientes con sobrepeso mantienen el sobrepeso, 3 casos pasan de obesidad a sobrepeso, un caso de sobrepeso a peso normal y un caso de peso normal a sobrepeso. En un caso que presentaba sobrepeso antes de iniciar la dieta baja en histamina no se obtuvieron datos tras un mes de dieta (Gráfica 7).

Globalmente no había diferencia significativa entre las medias de los datos obtenidos antes de iniciar la dieta y tras un mes con dieta baja en histamina para una $p < 0,05$ entre la desviación estándar o puntuación z del peso, talla y IMC (Tabla 19) ($p > 0,05$. *t de Student*).

Los índices nutricionales persistían también normales con una media del índice de Waterlow para el peso de 97,4%, con un error estándar de 1,72. En 18 casos se detectó un grado de desnutrición, que en 14 casos era un grado de desnutrición leve (80-89%), en 3 casos desnutrición moderada (70 y 79%) y uno persistía en un grado de desnutrición severa con un valor de 69,7%. Un caso pasó de una nutrición normal a una desnutrición leve tras la dieta (de 90,1% a 87,6%) y otro caso pasó de una desnutrición leve a moderada (de 80,9% a 79,3%).

La media del índice de Waterlow para la talla fue de 98,6% con un error estándar 0,57. En 13 casos se detectó algún grado de desnutrición que en 12 casos era desnutrición leve (80-90%) y en uno de desnutrición moderada (85-90%) siendo el valor inferior de 88,7%. Hubo dos casos que pasaron de una nutrición normal a desnutrición leve tras la dieta y otro caso de leve a moderada. En cambio también hubo dos casos que pasaron de una desnutrición moderada a leve y otros dos de desnutrición leve a nutrición normal.

La media del Índice nutricional de Shukla-McLaren, estuvo en el 95,8%, con un error estándar de 1,97 estando en parámetros de eunutrición. Pero en 23 casos eran inferiores al 90%. En 9 casos se encontraron valores de desnutrición leve, en 13 casos de desnutrición moderada y en un caso de desnutrición severa. Hubo dos casos que empeoraron la nutrición de normal a leve y otros dos casos que empeoraron de leve a moderada desnutrición. En cambio 4 casos mejoraron de desnutrición moderada a leve y otros 4 casos de desnutrición leve a nutrición normal (Tabla 18 y Gráfica 8).

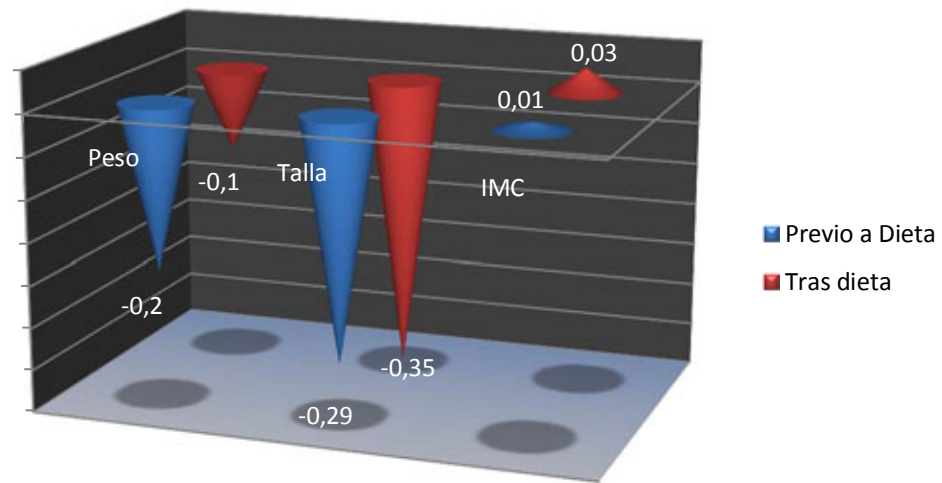
No hubo diferencias significativas entre los datos obtenidos antes de iniciar la dieta y tras un mes con dieta baja en histamina para los diferentes índices nutricionales (Tabla 19) ($p > 0,05$. *Prueba de Wilcoxon*).

Valor Antropométrico	Antes de Iniciar la dieta (n=64)		Tras 1 mes de dieta (n=61)	
	Media (Error estándar)	Puntuación Z (Error estándar)	Media (Error estándar)	Puntuación Z (Error estándar)
PESO (kg)	29,4 (1,60)	-0,2 (0,14)	29,9 (1,66)	-0,1 (0,14)
TALLA (cm)	127,7 (2,77)	-0,29 (0,13)	129,1 (2,72)	-0,35 (0,15)
IMC (kg/m²)	17,0 (0,36)	0,01 (0,14)	17,0 (0,37)	0,03 (0,15)
Índice Waterlow (Peso)	97,2% (1,62)		97,4% (1,72)	
Índice Waterlow (Talla)	98,3% (0,63)		98,6% (0,57)	
Índice Sukla-McLaren	95,5 (1,94)		95,8 (1,97)	

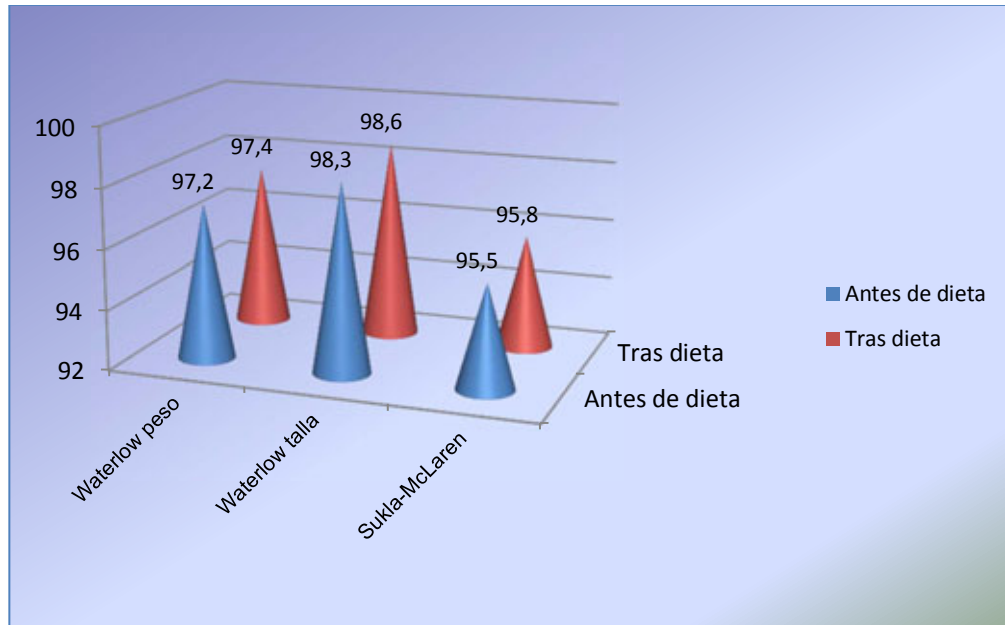
Tabla 18. Datos antropométricos antes y tras la dieta baja en histamina. Se realizó un análisis de la media del peso y talla e índices nutricionales cuando se diagnosticaron de intolerancia a la histamina antes de iniciar la dieta baja en histamina y tras un mes con la dieta baja en histamina.

Parámetros comparados antes y después del tratamiento dietético	Valor de <i>p</i>
Z score Peso	0,59
Z score Talla	0,87
Z score IMC	0,77
Índice Waterlow (peso)	0,93
Índice Waterlow (talla)	0,23
Índice Nutricional de Shukla-McLaren	0,91

Tabla 19. Valores de *p* (prueba de Wilcoxon) en la comparativa de los datos antropométricos z score de peso, talla, IMC, índice Waterlow para el peso y talla e índice nutricional. Todos tuvieron una $p > 0.05$ sin alcanzar diferencia significativa.



Grafica 7. Datos antropométricos de la desviación estándar o puntuación Z del peso, talla e IMC (índice de masa corporal). Comparación de los datos antropométricos antes de iniciar la dieta baja en histamina y al mes de iniciarla.



Grafica 8. Datos de los índices nutricionales. Se calcularon el índice de Waterlow para el peso y la talla y el índice de Shukla-McLaren cuando se diagnosticaron de intolerancia a la histamina antes de iniciar la dieta baja en histamina y tras un mes de dieta.

5. DISCUSIÓN

En un periodo de 3 años y 9 meses se han recogido 67 casos de pacientes menores de 15 años remitidos a la consulta de gastroenterología pediátrica del Hospital Universitario Son Espases que cumplían las condiciones de Intolerancia a la histamina. Es la mayor serie recogida respecto a otras series publicadas de pacientes pediátricos con el diagnóstico de intolerancia a la histamina. En pacientes pediátricos sólo hemos encontrado la serie de Hoffmann (163) que incluía a 16 pacientes.

A diferencia de lo publicado en adultos (21,151) en dónde se observa que hay una mayor incidencia en mujeres, no encontramos diferencias significativas respecto al género en la incidencia de IH en pacientes en edad pediátrica, observándose una ligera predominancia en los niños frente a las niñas (52,2% vs 47,8%). Este dato, sugiere que factores hormonales pueden ser importantes en la mayor prevalencia de IH en mujeres (151).

La media de edad del inicio de los síntomas fue de 4 años, teniendo dos casos que según referían los padres, la sintomatología se inició al mes de vida aunque esta sintomatología fácilmente se podría confundir o solaparse con las manifestaciones clínicas del cólico del lactante: irritabilidad, llanto, regurgitaciones-vómitos, rechazo de la ingesta, etc.

El intervalo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, de 22 meses, consideramos que fue muy prolongado pero que al ir conociendo más esta entidad se ha ido acortando evitándose pruebas innecesarias, invasivas y costosas que podían retrasar el diagnóstico. Este intervalo osciló entre un margen de hasta los 9 años y 11 meses en el caso de un paciente, que fue el periodo más prolongado, hasta el periodo de tan solo un mes, que es lo que se tardaba en obtener el resultado de los valores de actividad de DAO. Tras encontrarnos con los primeros casos y la buena respuesta a la dieta baja en histamina, los siguientes se detectaron más rápidamente y el intervalo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico disminuyó, así como el número de pruebas realizadas.

Analizando los primeros 15 casos, encontramos un intervalo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de 25,1 meses y en los últimos 15 casos un intervalo medio de 19,2 meses. El tiempo de diagnóstico se acortó en 6 meses pero no se observaron diferencias significativas (*t de Student*).

Algunos autores (120,136,160) recomiendan para el diagnóstico realizar, tras una mejoría con dieta baja en histamina, una prueba de provocación retornando en un corto periodo a la dieta normal. Nosotros no lo hicimos porque tras meses o años con dolor abdominal, vómitos y/o diarrea principalmente y ver la mejoría con la dieta, los padres eran reacios a provocar una recaída precoz. De todas formas en algunos casos se producían transgresiones dietéticas y el paciente recaía en la sintomatología aunque es una variable que no se analizó.

Algunos autores (12,122,151,161,209-214) han propuesto pruebas de provocación con histamina oral con distintos protocolos asumiendo ciertos riesgos que incluso pueden requerir hacer la provocación en una unidad de cuidados intensivos y restringidas sólo a adultos. En pacientes pediátricos no hemos encontrado ningún protocolo estandarizado de provocación con histamina.

Los síntomas principales han sido digestivos (abdominalgia inespecífica, vómitos intermitentes y diarrea intermitente principalmente) al ser pacientes derivados a una consulta de gastroenterología pediátrica por dichas manifestaciones clínicas. La mayoría de los casos (89,6%) han tenido dolor abdominal difuso crónico y la mitad vómitos intermitentes (49,2%), siendo síntomas en muchos casos invalidantes que obligaban al paciente a perder días, semanas o meses de asistencia al colegio o instituto.

Otros síntomas que nos han llamado la atención han sido la distensión abdominal y flatulencia que pueden llevar a ser interpretados como una malabsorción de hidratos de carbono o un sobrecrecimiento bacteriano, o ir asociados a una IH. El test de sobrecrecimiento bacteriano no es un test muy utilizado en pediatría pero en nuestra serie hemos encontrado 3 pacientes con test de sobrecrecimiento bacteriano positivo asociado a la IH que podría ser el

desencadenante de la IH por la destrucción de la DAO a nivel intestinal a causa de la inflamación crónica intestinal que produce, o por la misma formación a nivel intestinal de la histamina por parte de las bacterias a partir de la histidina de las proteínas ingeridas.

Hemos encontrado que la mitad de los casos asociaban como sintomatología extra-digestiva la cefalea. Éste es un dato que puede estar infravalorado, porque normalmente en la anamnesis para el estudio del dolor abdominal crónico no se suele investigar y los padres al no relacionarlo con el dolor abdominal muchas veces no lo refieren. Conviene entonces hacer referencia a él de forma expresa en la anamnesis para el diagnóstico de la IH. La presencia de esta sintomatología extra-digestiva junto con los síntomas digestivos nos hacen más probable la posibilidad del diagnóstico de IH.

No hemos encontrado en la literatura otras series pediátricas de IH con predominio de síntomas digestivos excepto la publicación de Hoffmann y colaboradores (163) que en una revisión de 26 meses diagnosticaban de IH a 16 pacientes dónde también predominaba el sexo masculino y el síntoma de dolor abdominal crónico inespecífico.

Previamente al diagnóstico de IH, se descartó la existencia de alergia alimentaria en 48 casos mediante test cutáneos y/o IgE específica plasmática hacia los alérgenos alimentarios más frecuentes o que se sospechaba por la historia clínica ya que una de las principales causas que se sospecha con la clínica digestiva es que exista una alergia a algún alimento en concreto. Los pacientes en los que no se realizó fueron en general los últimos casos diagnosticados o aquellos en los que se había realizado una analítica reciente con actividad DAO baja y ya se instauró el tratamiento con la dieta baja en histamina con buena respuesta, por lo que ya no se buscaron otras causas de su patología.

También se hicieron estudios metabólicos (ácido láctico, amonio, aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en orina, carnitina y acilcarnitinas, porfirinas) en 9 casos para descartar patología en relación a errores congénitos del metabolismo de debut tardío y asociados sobre todo a

vómitos y abdominalgia como la enfermedad de Jarabe de Arce, porfirias o transtornos de la betaoxidación (215).

La enfermedad celiaca es una entidad bien conocida y con relativa frecuencia de debut pediátrico y que generalmente presenta sintomatología digestiva como abdominalgia, vómitos y/o diarrea. Por ello, en 65 casos (97%) se descartó esta patología. En dos casos no se realizó el estudio porque se adelantó la analítica por parte de su pediatra de atención primaria y no incluyó la determinación de celiacía. Al presentar una actividad DAO disminuida y la desaparición de los síntomas con el tratamiento con dieta baja en histamina ya no se buscó descartar la enfermedad celiaca en estos casos. Además los cereales que contienen gluten no son un alimento considerado rico en histamina por lo que no se retira en la dieta del tratamiento de la IH. De todas formas creemos que en el diagnóstico de IH se debería incluir una serología a enfermedad celiaca negativa.

La infección gástrica por *Helicobacter pylori* puede producir una gastritis crónica además de úlceras gástricas y duodenales. Presenta una sintomatología inespecífica que puede ir acompañada de dolor abdominal y vómitos (216). En muchos casos puede estar presente y mantenerse asintomático el paciente, pero en caso de tener sintomatología se recomienda la erradicación (217). De los 67 casos, en 54 se buscó esta infección gástrica que en ocho casos fue positivo y se realizó tratamiento erradicador, comprobando posteriormente mediante TAU su eliminación. En estos casos, a pesar de la erradicación del *Helicobacter pylori*, la sintomatología persistía por lo que entonces se estudió la posibilidad de que presentaran una intolerancia a la histamina. Ya que presentaron una disminución de la actividad DAO, se pautó el tratamiento con dieta baja en histamina, con desaparición de la sintomatología.

Como apoyo al diagnóstico se realizó la determinación de la actividad DAO plasmática en los 67 casos. En 7 casos, los valores de actividad DAO indicaban una poco probable IH, con valores superiores a 10kU/L, (concretamente, en el rango entre 11 y 31,6 kU/L) pero presentaban una

sintomatología muy clara de IH y respondieron muy bien a la dieta baja en histamina. Esta particularidad también está descrita por Maintz (142) y puede ocurrir hasta en un 17% de los casos. En algún paciente con actividad DAO normal, que posteriormente ha recaído y que responde bien a la dieta, se han repetido los niveles de actividad de DAO siendo inferiores a 10kU/L durante la recaída.

En los primeros casos diagnosticados de intolerancia a la histamina se realizaron determinaciones de histamina en sangre y orina pero presentaban valores normales coincidiendo con lo publicado por Hoffmann y colaboradores (163). Sólo en un caso presentó valores elevados y coincidió que se realizó la determinación en un momento de dolor abdominal agudo y cefalea. Al ser una determinación con un coste económico elevado, que los resultados los teníamos al cabo de 1-2 meses y no encontrar una correlación clínica, se dejó de realizar esta prueba en los restantes pacientes.

En 8 casos (11,9%), dentro del estudio de dolor abdominal inespecífico, se realizó la determinación de calprotectina fecal para descartar una enfermedad orgánica, particularmente la enfermedad de Crohn, y los resultados fueron negativos (218).

En 6 de los casos (9%), por presentar unas manifestaciones clínicas (dolor abdominal, flatulencia, diarrea) con sospecha de sobrecrecimiento bacteriano, se realizó el test de hidrógeno espirado con sobrecarga de lactulosa. En 3 casos fue positivo, pero persistió la sintomatología a pesar del tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano y mejoró tras iniciar dieta baja en histamina. Pensamos que un sobrecrecimiento bacteriano en estos casos puede ser el desencadenante del déficit de DAO, al producir una inflamación en el intestino delgado que puede producir la disminución en la actividad DAO y desencadenar una IH (127-129). La causa podría ser también por la formación de histamina por las bacterias intestinales a través de la histidina de las proteínas ingeridas (21). Por lo tanto, las dos entidades (sobrecrecimiento bacteriano e IH) estarían asociadas. Este es un aspecto que no lo hemos encontrado en la revisión bibliográfica.

A través del test de hidrógeno espirado, en 4 casos se estudió la malabsorción de lactosa mediante sobrecarga de lactosa. En dos casos fue positivo, y hubo una mejoría de la sintomatología - sin desaparecer del todo - con dieta sin lactosa, pero consiguiendo la normalización de la clínica tras realizar una dieta baja en histamina.

Dentro de los protocolos para estudio de dolor abdominal crónico en los casos más severos e invalidantes se hicieron endoscopias digestivas, que en 15 casos fueron gastroscopias y en uno colonoscopia. Se tomaron en todos los casos biopsias esofágicas, gástricas y duodenales para descartar sobre todo esofagitis péptica por reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica, gastritis o úlcera gástrica por *Helicobacter pylori*, gastritis colágena, úlcera duodenal, duodenitis por parásitos y enfermedad celiaca. En todos los casos se obtuvieron también resultaron normales.

En un grupo importante también se realizaron estudios de imagen, que en 32 casos (47,8%) fue la ecografía abdominal como prueba de despistaje de patología hepática, biliar, pancreática o masa abdominal. En caso de sospecha importante de enfermedad inflamatoria intestinal, además de colonoscopia, se realizó TAC abdominal y/o enteroRM. En 3 casos con síntoma predominante de vómitos se realizó TAC craneal para descartar algún tipo de tumor cerebral o hipertensión endocraneal que también fue normal.

Respecto a los antecedentes recogidos de los pacientes, en 19 casos presentaban otra patología relevante que está descrita asociada a la IH, como 3 casos de asma, 3 casos de sobrecrecimiento bacteriano, 4 casos de dermatitis atópica, y un caso diagnosticado de sensibilidad química múltiple.

El asma está relacionada con la histamina al formar parte de la fisiopatología del asma ya que la histamina endógena es liberada por los basófilos tras el estímulo externo de un alérgeno. La histamina tiene la propiedad de favorecer la contracción del músculo liso a nivel bronquial produciendo broncoespasmo (219). La histamina exógena de los alimentos también podría favorecer la aparición de crisis de asma. El sobrecrecimiento bacteriano consiste en la proliferación excesiva de bacterias a nivel del

intestino delgado. Como consecuencia se produce una digestión de los nutrientes que todavía no se han absorbido por parte de las bacterias produciendo gases, deposiciones líquidas y ácidas e inflamación intestinal (220-221). Esta inflamación, pensamos que puede favorecer la destrucción de las células intestinales productoras de DAO produciendo un déficit de la actividad de DAO facilitando entonces una mayor absorción intestinal de la histamina, además de producirse entonces una mayor cantidad de histamina por la bacterias mediante la decarboxilación del aminoácido histidina hacia histamina.

Se han descrito casos de IH asociados a dermatitis atópica sin ser desencadenada por alguna alergia alimentaria. Estos casos de dermatitis atópica mejoran con dieta baja en histamina (222). En nuestra serie hemos encontramos 4 casos de IH y dermatitis atópica, y la dieta puede ayudar a controlar pacientes alérgicos a muchos alimentos. En los estudios de Chung y colaboradores (222) y Maintz (142) se observó que un subgrupo de estos pacientes pueden mejorar con la dieta baja en histamina con lo que la disminución en la degradación de la histamina influiría en esta patología. Dentro de estos grupos se podrían incluir los 3 casos de alergias a proteínas de leche de vaca IgE no mediada.

Uno de nuestros casos presentó una sospecha de anorexia nerviosa y fue estudiada en la unidad de psiquiatría infanto-juvenil. Dicho paciente mostró mejoría tras iniciar la dieta baja en histamina y pudo darse de alta de la unidad. En la revisión bibliográfica encontramos publicado el de una paciente adulta con diagnóstico de anorexia nerviosa que presentaba aversión a los alimentos por los vómitos y dolor abdominal que le producían y que también mejoraba con dieta baja en histamina (146).

El síndrome de fatiga crónica es un síndrome que podría englobar a otras entidades como la fibromialgia, síndrome de colon irritable, síndrome premestruoal y la sensibilidad química múltiple (223-226). En algunos casos se han ensayado dietas bajas en histamina con buena respuesta. En el Hospital Universitario Son Espases tuvimos un caso con diagnóstico de sensibilidad

química múltiple y respuesta a la sintomatología digestiva con dieta baja en histamina. También nos hemos encontrado con otro caso de un niño diagnosticado de sensibilidad química múltiple, no incluido en el estudio, con respuesta de la sintomatología digestiva a la dieta baja en histamina. En este caso el diagnóstico fue el mismo que su madre que también respondió a la dieta baja en histamina.

Otras patologías que han presentado los pacientes de nuestra serie, en principio sin relación con la intolerancia a la histamina, han sido 2 casos de enfermedad celiaca y 1 caso de reflujo gastroesofágico.

El reconocimiento de este cuadro clínico de intolerancia a la histamina no está exento de polémica al presentar una sintomatología diversa e inespecífica a veces difícil de asociar y existir pocas publicaciones. Este estudio observacional y retrospectivo presenta un número importante de casos pediátricos que pretendemos que ante la presencia de pacientes con cuadros digestivos susceptibles de corresponder a una IH se piense más en ella, se puedan diagnosticar más casos, se pueda conocer más esta entidad y se eviten numerosas pruebas innecesarias.

Para intentar llegar al diagnóstico, se debería sospechar la IH ante casos con dolor abdominal inespecífico sin signos de alarma (227)(Tabla 20) de más de 3 meses de duración asociado a otros síntomas digestivos típicos de IH o extra-digestivos como la cefalea. En estos casos, en el protocolo diagnóstico creemos que se debería realizar una analítica general con hemograma, bioquímica sanguínea con función hepática, renal y pancreática, descartar una enfermedad celiaca con IgA total e Ac antitransglutaminasa-IgA y determinar la actividad DAO plasmática. En heces, realizar coprocultivo y estudio de parásitos. En caso que los estudios fuesen normales con una actividad DAO disminuida se debería ensayar un tratamiento con dieta baja en histamina. En caso que la actividad DAO fuese normal y los otros estudios también son normales creemos que vale la pena, si existe mucha sospecha clínica de IH, ensayar un tratamiento dietético con una dieta baja en histamina que deberá responder en la primera semana de tratamiento.

SIGNOS DE ALARMA	
En la Historia clínica	En la exploración
<ul style="list-style-type: none"> - Localización del dolor lejos de zona periumbilical - Cambios en el ritmo o características de las deposiciones - Sangre en las heces o con el vómito - Náuseas y/o vómitos - Artritis-artrálgeas - Diarrea nocturna - Dolor nocturno que despierta al niño - Fiebre - Síndrome miccional - Pérdida de peso - Anorexia 	<ul style="list-style-type: none"> - Hepatomegalia - Esplenomegalia - Distensión abdominal - Anomalías perianales (úlceras y/o fisuras anales)

Tabla 20. Signos de alarma en el dolor abdominal crónico pediátrico detectados a través de la historia clínica o en la exploración física (227).

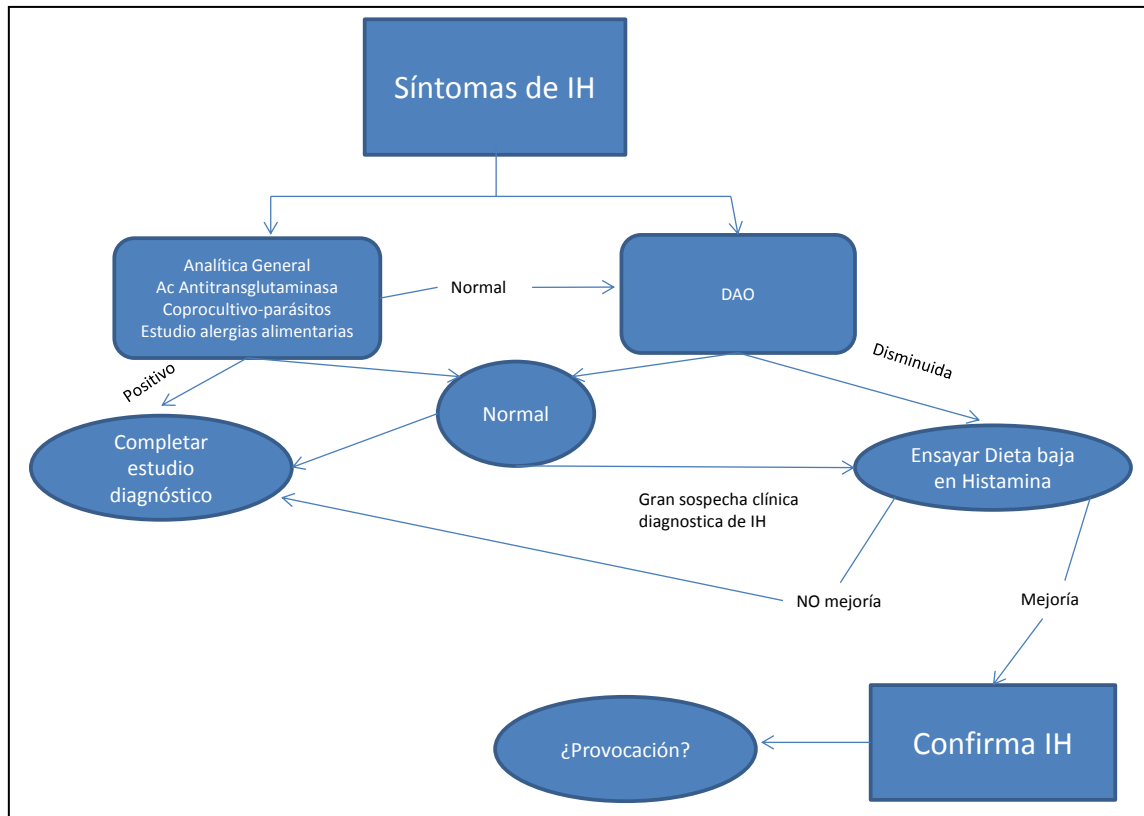


Figura 8. Esquema de posible protocolo para diagnosticar la intolerancia a la histamina (IH). Un paciente que presenta síntomas típicos de IH de forma crónica se debería hacer una analítica general con anticuerpos antitransglutaminasa, cultivos de heces, descartar alergia alimentaria y determinación de actividad Diaminooxidasa (DAO). Si todo es normal pero hay una gran sospecha clínica por la historia clínica se puede ensayar un tratamiento con dieta baja en histamina. Si la DAO está reducida se debe realizar un ensayo terapéutico con dieta baja en histamina que si responde confirma la IH. Se puede programar luego una provocación. En caso que no presente mejoría se debe buscar otra etiología.

Estudio Nutricional

Al ser la IH una patología con sintomatología y molestias digestivas, pensamos que podía producir un rechazo en la alimentación y/o pérdida de nutrientes mediante los vómitos o diarrea en los casos que los tuvieran, y ello facilitar la aparición de cuadros de malnutrición.

El tratamiento consistió en recomendar una dieta con alimentos con bajo contenido de histamina, cuya respuesta suele ser en los primeros días y mantenerla durante un mes en los casos respondedores (desaparición de la sintomatología previa) para luego ir introduciendo los alimentos retirados de forma individual. Al indicar una dieta restrictiva durante un mes, hicimos también una valoración nutricional al cabo de este mes de dieta para observar si esta circunstancia afectaba su estado nutricional.

No hemos encontrado ninguna serie de pacientes con intolerancia a la histamina, tanto adultos como pediátricos, en los que se haya realizado un estudio nutricional para valorar el efecto de la patología en el estado nutricional de los pacientes ni tampoco hemos encontrado ningún trabajo que valore el efecto del tratamiento con dieta baja en histamina en el estado nutricional de los pacientes después de completar el mes de dieta baja en histamina.

El estudio antropométrico global de los pacientes, tanto del peso, de la talla, del IMC y de los índices nutricionales, fue normal para su edad y sexo tanto en el momento del diagnóstico como tras un mes con dieta baja en histamina. No encontramos que se afectara el estado nutricional al diagnóstico de IH, a pesar de las manifestaciones clínicas predominantes digestivas. Tampoco hemos encontrado globalmente parámetros de desnutrición tras un mes con una dieta restrictiva baja en histamina.

Sin embargo, analizando el IMC de forma individual no encontramos ningún caso con parámetros de desnutrición, en cambio 5 casos sí que estaban en rango de sobrepeso y 7 casos en rango de obesidad según las recomendaciones de la OMS (228-230). En nuestro estudio encontramos una prevalencia de sobrepeso y obesidad (edades entre 2 y 14 años) inferior a los

datos del estudio de prevalencia de sobrepeso y obesidad en España “enKid” para el subgrupo de edad entre 2 y 13 años (231-233). En concreto, en nuestro estudio detectamos una prevalencia de sobrepeso del 7,8% comparado con la prevalencia de 13,0% en el estudio enKid. Respecto a la obesidad, en nuestro estudio hubo una prevalencia de obesidad de 10,9% comparada con una prevalencia de 14,5% en el estudio enKid. La prevalencia de sobrecarga ponderal (sobrepeso y obesidad) en nuestro estudio fue de 18,8% y en el estudio enKid del 27,5%.

Tras el mes de dieta baja en histamina, un caso entró en rango de desnutrición (-1,9 DS. $<P_3$). Respecto a los casos en rango de sobrepeso y obesidad, 3 pacientes con sobrepeso y 4 con obesidad se mantenían en el mismo rango. Es decir la realización de la dieta prácticamente no les afectó, aunque hubo 3 casos que mejoraron pasando de obesidad a sobrepeso y un caso de sobrepeso a un peso normal. También hubo un caso que cambió de peso normal a sobrepeso tras un mes de dieta.

Respecto a los índices nutricionales (índice de Waterlow para el peso y la talla e índice nutricional de Shukla-McLaren) que analizan mejor la posibilidad de desnutrición (234), los pacientes estuvieron globalmente en rangos normales. En concreto, analizando individualmente el Índice de Waterlow para el peso, que estudia mejor la desnutrición aguda, encontramos que tras un mes de dieta sólo dos casos habían empeorado su grado de desnutrición. Uno pasó de desnutrición leve a moderada y otro de nutrición normal a desnutrición leve.

En el caso del índice de Waterlow para la talla, que analiza la desnutrición crónica, hubo tres casos que empeoraron tras el mes de dieta. En dos casos pasaron de nutrición normal a desnutrición leve y uno de desnutrición leve a moderada. Pero también hubo tres casos que mejoraron, dos de ellos pasaron de desnutrición moderada a leve y otro de desnutrición leve a nutrición normal.

En relación al índice nutricional de Shukla-McLaren hubo 4 casos con empeoramiento nutricional tras el mes de dieta. Dos de ellos pasaron de

desnutrición leve a moderada y otros dos de nutrición normal a leve. Pero también hubo 4 casos con mejoría nutricional. Dos pasaron de desnutrición moderada a leve y otros dos de desnutrición leve a nutrición normal.

En resumen, en el estudio nutricional no encontramos que la sintomatología digestiva implicase un estado de desnutrición en los pacientes y tampoco el tratamiento con dieta baja en histamina empeorase su estado nutricional hacia la desnutrición aunque se debería ir vigilando sobre todo si se prolonga la dieta más de un mes. Por el contrario la presencia de sobrepeso u obesidad no descartaba el presentar una IH.

6. CONCLUSIONES

El presente estudio, que incluye 67 pacientes, representa hasta el momento la serie de pacientes pediátricos evaluados más amplia disponible en la literatura y la única que incluye la valoración del estado nutricional.

Como conclusiones del trabajo realizado remarcamos:

- La intolerancia a la histamina es una enfermedad poco conocida y cuya incidencia está subestimada. Por este motivo, el intervalo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico es generalmente muy prolongado. Puede presentarse a cualquier edad pediátrica, con similar incidencia en ambos géneros. Es por tanto un cuadro a tener en cuenta en pacientes con problemas digestivos crónicos e inespecíficos sin un diagnóstico claro.
- El síntoma digestivo predominante es el dolor abdominal inespecífico, sin criterios de organicidad y el síntoma extradigestivo predominante es la cefalea. Así pues, la asociación de dolor abdominal crónico, vómitos y/o diarrea con cefalea ha de hacer sospechar una IH.
- Para el diagnóstico de la IH, la determinación de la actividad DAO plasmática puede ayudar a seleccionar los pacientes para la realización de una dieta específica con alimentos bajos en histamina, aunque la presencia de valores normales no excluye necesariamente la IH, y, si hay una gran sospecha clínica, se debería realizar un ensayo terapéutico con una dieta baja en histamina. El diagnóstico de la IH se confirma con una respuesta a la dieta baja en histamina con desaparición de la sintomatología digestiva y extra-digestiva. La determinación de histamina en sangre y orina no es útil para el diagnóstico.
- El cuadro clínico digestivo de la IH no se ha visto relacionado a una malnutrición franca pero sí que se puede asociar a una desnutrición leve en algún caso o a riesgo de desnutrición. Por otra parte, la presencia de

sobrepeso u obesidad no descarta la IH. El tratamiento con la dieta baja en histamina no provoca cuadros de malnutrición.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Arrang JM, Drutel G, Garbarq M, Ruat M, Traiffort E, Schwartz JC. Molecular and Functional diversity of histamine receptors subtypes. *Ann NY Acad Sci* 1995; 10(757):314-23.
2. Maslinski C, Fogel WA. Cababolism of histamine. In Uvnäs B, editor. *Handbook of experimental pharmacology. Histamine and histamine antagonists. Vol 97.* Berlin, Heidelberg. Springer, 1991.
3. Silla Santos MH. Biogenics amines: their importance in foods. *Int J Food Microbiol* 1996; 29:213-31.
4. Dale HD, Laidlaw PD. The physiological action of β -iminazolyethylamine. *J Physiol (London)* 1910; 41:318-344.
5. Weiss S, Robb GP, Ellis LB. The systematic effects of histamine in man. *Arch Intern Med* 1932; 49:360-396.
6. Maintz L, Bieber T, Novak N. Histamine intolerance in clinical practice. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(51-52):3477-83.
7. Moya-García AA, Pino-Ángeles A, Gil-Redondo R, Morreale A, Sánchez-Jiménez F. Structural features of mammalian histidine decarboxylase reveal the basis of specific inhibition. *British Journal of Pharmacology* 2009;157:4-13.
8. Vlieg-Boerstra BJ, van der HS, Oude Elberink JN, Kluin-Nelemans JC, Dubois AE. Mastocytosis and adverse reactionsto biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med* 2005;63:244-9.
9. Ring J. *Angewandte Allergologie. (Implemented allergology.)* Munich, Germany: Urban & Vogel, 2004.
10. Schwelberger HG. Histamine N-Methyltransferase (HNMT) enzyme and gene. In: Falus A, editors. *Histamine: biology and medical aspects.* Budapest: SpringMed Publishing 2004; p.53-9.

11. Yamauchi K, Sekizawa K, Suzuki H, et al. Structure and function of human histamine N-methyltransferase: critical enzyme in histamine metabolism in airway. *Am J Physiol* 1994;267:L342-9.
12. Maintz L, Novac N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1185-96.
13. Bieganski T, Osinska Z, Maslinski C. Inhibition of plant and mammalian diamine oxidase by substrate analogues. *Agents Actions* 1982;12:41-6.
14. Huetz GN, Schwelberger HG. Simultaneous purification of the histamine degrading enzymes diamine oxidase and histamine N-methyltransferase from the same tissue. *Inflamm res* 2003; 52(suppl 1):S65-S66.
15. Bieganski T. Biochemical, physiological and pathophysiological aspects of intestinal diamine oxidase. *Acta Physiolo Pol* 1983; 34:139-54.
16. Bieganski T, Kusche J, Lorenz W, Hesterberg R, Stahknecht CD, Feussner KD. Distribution and properties of human intestinal diamine oxidase and its relevance for the histamine catabolism. *Biochim Biophys Acta* 1983; 756:196-203.
17. Herman JJ, Brenner JK, Colten HR. Inhibition of histaminase release from human granulocytes by products of histaminase activity. *Science* 1979;206:77-8.
18. Raithel M, Kufner M, Ulrich P, Hahn EG. The involvement of the histamine degradation pathway by diamine oxidase in manifest gastrointestinal allergies. *Inflamm Res* 1999;48(suppl):S75-6.
19. Schwelberger HG, Hittmair A, Kohlwein SD. Analysis of tissue and subcellular localization of mammalian diamine oxidase by confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Inflamm Res* 1998;47(suppl):S60-1.

20. Klocker J, Matzler SA, Huetz GN, Drasche A, Kolbitsch C, Schwelberger HG. Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues. *Inflamm Res* 2005;54(suppl):S54-7.
21. Veciana Nogués MT, Vidal Carou MC. Dieta baja en histamina. En: Salas-Salvadó J, Bonada Sanjaume A, Trallero Casaña R, Saló Solà M, Burgos Peláez R Editores. *Nutrición y dietética clínica*. Barcelona: Ediciones Elsevier España, 2ª edición, 2008. p. 443-448.
22. Bodmer S, Imark C, Kneubühl M. 1999. Biogenic amines in foods: histamine and food processing. *Inflamm Res*. 48(6):296-300.
23. Halasz A, Barath A, Simon-Sarkadi L, Holzapfel W. Biogenic amines and their production by microorganisms in food. *Trends Food Science Technol* 1994; 5:42-9.
24. Straub BW, Kircherer M, Schilcher SM, Hammes WP. The formation of biogenic amines by fermentation organisms. *Zschr lebensm m Unters Forsch* 1995; 201:79-82.
25. Cataldi M, Borriello F, Granata F, Annunziato L, Marone G. Histamine receptors and antihistamines: from Discovery to clinical applications. *Chem Immunol Allergy* 2014; 100:214-26.
26. Pino Angeles A, Reyes Palomares A, Melgarejo E, Sanchez Jimenez F. Histamine: an undercover agent in multiple rare diseases? *J Cell Mol Med* 2012; 16(9):1947-60.
27. Thurmond RL. The histamine H4 receptors: from orphan to the clinic. *Front Pharmacol* 2015; 31(6):65.
28. Steinhoff M, Griffiths C, Church M, Luger TA. Histamine. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's textbook of dermatology*. Oxford, United Kingdom: Blackwell Science, 2004:9.50-2.
29. Arrang JM, Morisset S, Gbahou F. Constitutive activity of the histamine H3 receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28:350-7.

30. Tabarean IV. Histamine receptor signaling in energy homeostasis. *Neuropharmacology* 2015; Jun 21.
31. Ellenbroek BA, Ghiabi B. The other side of the histamine H3 receptor. *Trends Neurosci* 2014; 37(4):191-9.
32. Schneider EH, Seifert R. The histamine H4-receptor and the central and peripheral nervous system: A critical analysis of the literature. *Neuropharmacology* 2015; May 15.
33. Gómez Ramírez J. Regulation of histamine synthesis and release in the central nervous system by H3 receptor transduction mechanisms. Tesis doctoral. Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Universitat Autònoma de Barcelona 2002. <http://hdl.handle.net/10803/3479>.
34. Leurs R, Chazot PL, Shenton FC, Lim HD, Iwan JP de Esch. Molecular and biochemical pharmacology of the histamine H4 receptor. *British Journal of Pharmacology* 2009;157:14-23.
35. Zampeli E and Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *British Journal of Pharmacology* 2009;157:24-33.
36. Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7:41-53.
37. Verma A, Deb DK, Sassano A, Kamphampati S, Wickrema A, Uddin S et al. Cutting edge: activation of the p38 mitogen activated protein kinase signaling pathway mediates cytokine-induced hemopoietic suppression in aplastic anemia. *J Immunol* 2002; 168:5984-8.
38. Nakamura Y, Kambe N, Saito M, Nishikomori R, Kim YG, Murakami M, et al. Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria. *J Exp Med* 2009; 206:1037– 46.

39. Black AK. Unusual urticarias. *J Dermatol* 2001; 28(11):632-4
40. Lasiglie D, Traggiai E, Federici S, Alessio M, Buoncompagni A, Accogli A et al. Role of IL-1 beta in the development of human T(H)17 cells: lesson from NLPR3 mutated patients. *PLoS One* 2011; 6:e20014.
41. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed Ali V, Yudkin JS, Humphries S et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998; 102:1369–76.
42. Winterkamp S, Weidenhiller M, Otte P, Stolper J, Schwab D, Hahn EG et al. Urinary excretion of N-methylhistamine as a marker of disease activity in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:3071-7.
43. Fogel WA, Lewinski A, Jochem J. Histamine in idiopathic inflammatory bowel diseases – not a standby player. *Folia Med Cracov* 2005; 46: 107-18.
44. Grimaldi D, Agati P, Pierangeli G, Franceschini C, Guaraldi P, Barletta G et al. Hypocretin def124Kashikar-Zuck S, Ting TV. Juvenile fibromyalgia: current status of research and future developments. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(2):89-96.
45. Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Ghosh AK, Bilguvar K, O’Roak BJ, Mason CE et al. L-histidine decarboxylase and Tourette’s syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362:1901-8
46. Lucotte G, Lagarde JP, Funalot B, Sokoloff P. Linkage with the Ser9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families. *Clin Genet* 2006; 69: 437-40.
47. Durr A, Tassin J, Vidailhet M, Durif F, Jedynak P, Agid Y et al. D2 dopamine receptor gene in myoclonic dystonia and essential myoclonus. *Ann Neurol* 2000; 48: 127-8.

48. Lipnik-Stangelj M. Multiple role of histamine H1-receptor-PKC-MAPK signalling pathway in histamine-stimulated nerve growth factor synthesis and secretion. *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1375-81.
49. Carvalho OP, Thornton GK, Hertecant J, Houlden H, Nicholas AK, Cox JJ et al. A novel NGF mutation clarifies the molecular mechanism and extends the phenotypic spectrum of the HSAN5 neuropathy. *J Med Genet* 2011; 48:131-5.
50. Einarsdottir E, Carlsson A, Minde J, Toolanen G, Svensson O, Solders G et al. A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet* 2004; 13:799-805.
51. Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Histamine and histamine receptors in pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Neuropharmacology*. 2010; 59:180-9.
52. Brune M, Castaigne S, Catalano J, Gehlsen K, HO AD, Hofmann WK et al. Improved leukemia-free survival after postconsolidation immunotherapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia: results of a randomized phase 3 trial. *Blood*. 2006; 108: 88-96.
53. Osefo N, Ito T, Jensen RT. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009; 11: 433-41.
54. Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol*. 2010; 3:497-516.
55. Pochampally RR, Ylostalo J, Penfornis P, et al. Histamine receptor H1 and dermatopontin: new downstream targets of the vitamin D receptor. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:1338-49.
56. Leurs R, Church MK, Tagliabatella M. H1- antihistamines: inverse agonism, antiinflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32:489-98.

57. Matsuki M, Sato N, Matsuda K, et al. Brugada syndrome whose ST-segment changes were enhanced by antihistamines and antiallergenic drugs. *Intern Med.* 2009; 48:1009-13.
58. Jilma B, Pernerstorfer T, Dirnberger E, et al. Effects of histamine and nitric oxide synthase inhibition on plasma levels of von Willebrand factor antigen. *J Lab Clin Med.* 1998; 131:151-6.
59. Wang KY, Tanimoto A, Yamada S, et al. Histamine regulation in glucose and lipid metabolism via histamine receptors: model for nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Am J Pathol.* 2010; 177: 713-23.
60. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58: 1281-300, xii.
61. Imamura I, Watanabe T, Hase Y, et al. Histamine metabolism in patients with histidinemia: determination of urinary levels of histamine, N tau-methylhistamine, imidazole acetic acid, and its conjugate(s). *J Biochem.* 1984; 96:1925-9.
62. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF jr, Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-second national institute of allergy and infectious disease/food allergy and anaphylaxis network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:391-7.
63. Lee JK, Vadas P. Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41:923-38.
64. Rutkowski K, Dua S, Nasser S. Anaphylaxis: current state of knowledge for the modern physician. *Postgrad Med J* 2012; 88:458-64.
65. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832.

66. Raithel M, Kufner M, Ulrich P, Hahn EG. The involvement of the histamine degradation pathway by diamine oxidase in manifest gastrointestinal allergies. *Inflamm Res* 1999;48;(suppl):S75-6.
67. Lieberman P. The basic of histamine biology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106(2 suppl): S2-5.
68. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:S114.
69. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JS, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:S1.
70. Lau CH, Gupta RS. The pediatrician's role in the diagnosis and management of food allergy. *Pediatr Ann* 2013; 42(7):116-21.
71. Echeverria Zudaire LA, del Olmo de la Lama MR, Santana Rodriguez C. Anafilaxia en pediatría. *Protoc diagn ter pediatr* 2013; 1:63-80.
72. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Grattan CE, Greaves MV, Henz BM et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticarial. *Allergy* 2006; 61:316-20.
73. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui U, Balardini I, Bernstein JA, Canonica GW et al. Diagnosis and treatment of urticarial and angioedema: a worldwide perspective. *WAO J* 2012; 5:125-47.
74. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticarial: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol* 2013; 93(5):500-8.
75. Lessof MH, Gant V, Hinuma K, Murphy GM, Dowling RH. Recurrent urticarial and reduced diamine oxidase activity. *Clin Exp Allergy* 1990;20:373-6.

76. Grenberger PA. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J* 2014; 5(1):31.
77. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, uses and clinical features of different types of urticaria. *Allergologica* 2005. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009; 19(suppl 2):21-6.
78. Calderón Rodríguez S, Alonso Lebrero E. Urticaria y angioedema. *Protoc diagn ter pediatr* 2013; 1:207-18.
79. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Schohn H, Feldman L, Gueant JL. Abnormalities in histamine pharmacodynamics in chronic urticarial. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:1015-1020.
80. Kkakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticarial in children. *Pediatr Allergol Immunol* 2008; 19:363-6.
81. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004; 21(2):102-8.
82. Lang DM. Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticarial/angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35(1):10-6.
83. Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Res Pract* 2014; Article ID 674709.
84. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticarial: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5):1270-7.
85. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticarial: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol* 2013; 93(5):500-8.

86. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechipia S et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14:214-20.
87. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Tolga Yavuz S, Karablut E, Sackesen C et al. Chronic urticarial: Etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156:224-30.
88. Khan DA. Chronic urticaria: Standard management and patient education. *UpToDate* 2015.
89. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1270.
90. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:631.
91. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69:868.
92. Fine LM, Bernstein JA. Urticaria Guidelines: Consensus and Controversies in the European and American Guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15(6):535.
93. Guida B, De Martino CD, De Martino SD, et al. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:155-8.
94. Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, Roberts IJ. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid fish poisoning. *N Engl J Med* 1991; 324:716-20.

95. Tortorella V, Masciari P, Pezzi M, Mola A, Tiburzi SP, Zinzi MC, Scozzafava A, Verre M. Histamine poisoning from ingestión of fish or scombroid síndrome. *Case Rep Emerg Med* 2014; ID 482531.
96. Taylor SL. Histamine food poisoning: toxicology and clinical aspects. *Crit Rev Toxicol* 1986; 17:91-128.
97. Jansen SC, van Dusseldorp M, Bottema KC, Dubois AE. Intolerance to dietary biogenic amines: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:233- 40.
98. Bover-Cid S, Holzapfel W. Biogenic amine production by bacteria. In: Morgan D, Whithe A, Sánchez-Jimenez F, Bardócz S, eds. *Biogenically active amines in food*. Luxembourg City, Luxembourg: EC Publication 2000:20-9.
99. Prester L. Biogenic amines in fish, fish products and shellfish: a review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2011; 28(11):1547-60.
100. Behling AR, Taylor SL. Bacterial histamine production as a function of temperature and time of incubaton. *J Food Sci* 1982;47:1311-14.
101. Fleming LE, Washington G. Scombroid fish poisoning. *Shoreland's Travel Medicine Monthly* 1998; 2:2.
102. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Scombroid fish poisoning-Illinois, South Carolina. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989; 38:140.
103. Russell FE, Maretic Z. Scombroid poisoning: mini review with case histories. *Toxicon* 1986; 24:967-73.
104. Marcus EN. Scombroid (histamine) poisoning. *UpToDate* 2014.
105. Taylor SL, Stratton JE, Nordlee JA. Histamine poisoning (scombroid fish poisoning): an allergy-like intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1989; 27:225.

106. Lehane L, Olley J. Histamine fish poisoning revisited. *Int J Food Microbiol* 2000; 58(1-2):1-37.
107. Attaran RR, Probst F. Histamine fish poisoning: a common but frequently misdiagnosed condition. *Emerg Med J* 2002; 19:474-475.
108. Hijano Baola A, Carreño Freire P, Estevez Muñoz JC, García de la Rasilla Cooper C. Sospecha de escombroidosis. *SEMERGEN* 2005; 31(7):329-30.
109. Hungerford JM. Scombroid poisoning: a review. *Toxicon*. 2010 Aug 15;56(2):231-43.
110. U.S. Food and Drug Administration. Scombrototoxin poisoning and decomposition. <http://www.fda.gov/food/foodborneillnesscontaminants/buystoreservesafefood/ucm335658.htm>.
111. Reglamento (CE) nº 2073/2005 de la comisión de 15 de noviembre de 2005 relativo a los criterios microbiológicos aplicables a los productos alimenticios. *Diario Oficial de la Unión Europea*. L 338 de 22.12.2005, p.1-33.
112. Reglamento (UE) N° 1019/2013 de la comisión de 23 de octubre de 2013 que modifica el anexo I del Reglamento (CE) nº 2073/2005 en lo relativo a productos de la pesca. *Diario Oficial de la Unión Europea*. L 282/46 de 24.10.2013 p1-2.
113. Dickinson G. Scombroid fish poisoning syndrome. *Ann Emer Med* 1982; 11:487.
114. Guss DA. Scombroid fish poisoning: successful treatment with cimetidine. *Undersa Hyperb Med* 1998; 25:123.
115. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Scombroid fish poisoning associated with tuna steaks-Louisiana an Tennessee, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:817.

116. Wallace BJ, Guzewich JJ, Cambridge M et al. Sea food-associated disease outbreaks in New York, 1980-1994. *Am J Prev Med* 1999; 17:48.
117. Becker K, Southwick K, Reardon J et al. Histamine poisoning associated with eating tuna burgers. *JAMA* 2001; 285:1327.
118. Hungerford JM. Scombroid poisoning: a review. *Toxicon* 2010; 56:231-43.
119. Prester L. Biogenic amines in fish, fish products and shellfish: a review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Assess* 2011;28(11):1547-60.
120. Schwelberger HG. Histamine intolerance: a metabolic disease? *Inflamm Res* 2010; 59(supl 2):s219-s221.
121. Bruijnzeel-koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D et al. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995;50:623-635.
122. Maintz L, Yu CF, Rodriguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy* 2011; 66:893-902.
123. Aksoy S, Raftogianis R, Weinshilbourn R. Human histamine N-methyltransferase gene: Structural characterization and chromosomal localization. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 219:548-54.
124. Preuss CV, Wood TC, Szumlanski CL, Raftogianis RB, Otterness DM, Girard B et al. Human histamines N-methyltransferase pharmacogenetics: common genetic polymorphisms that alter activity. *Mol Pharmacol* 1998; 53:708-17.
125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>, N.S.n.p.d.

126. Ayuso P, Garcia-Martin E, Martinez C, Agundez JA. Genetic variability of human diamine oxidase: occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17(9):687-93.
127. Petersen J, Raitherl M, Schwelberger HG. Analysis of diamine oxidase gene polymorphisms in patients with inflammatory bowel disease. *Infamm Res* 2001; 50 suppl 2:S68-9.
128. Petersen J, Raitherl M, Schwelberger HG. Histamines N-methyltransferase and diamines oxidase gene polymorphisms in patients with inflammatory and neoplastic intestinal disease. *Inflamm Res* 2002; 51 Suppl 1:S91-2.
129. Raitherl M, Ulrich P, Hochberger J, Hahn EG. Measurement of gut diamines oxidase activity. Diamines oxidase as a new biologic marker of colorectal proliferation? *Ann N Y Acad Sci* 1998; 859:262-266.
130. Küfner MA, Schwelberger HG, Hahn EG et al. Decreased histamines catabolism in the colonic mucosa of patients with colonic adenoma. *Dig Dis Sci* 2008; 53(2):436-442.
131. Schmidt WU, Sattler J, Hesterberg R, Roher HD, Zoedler T, Sitter H et al. Human intestinal diamine oxidase (DAO) activity in Crohn's disease: a new marker for disease assessment? *Agents Actions* 1990; 30:267-270.
132. Backhaus B, Raithel M, Hahn EG. Nicht-immunologisch induzierte Histaminfreisetzung an vitalen menschlichen darmschleimhautbiopsien durch stimulation mikt polyaminen. *Allergo J* 2005;14:41.
133. Götz M, Jarisch R, Layritz C, Niederberger V, Raithel M. Disease patterns in the presence of histamine intolerance. In: *Histamine intolerance. Histamine and seasickness*. Jarisch R (ed). Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015; p. 46-95.
134. López Palacios N. Estudio del polimorfismo genético de un solo

- nucleótido no sinónimo de la diaminooxidasa (REFSNP ID RS1049793) en la enfermedad de Crohn. Tesis Doctoral. ISBN: 978-84-692-1086-4 Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Madrid 2009.
135. Pacifi GM, Donatelli P, Giuliani L. Histamines N-methyl transferase: inhibition by drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34:323-2-327.
 136. Amon U, Bangha E, Küster T, Menne A, Wollrath IB, Gibbs BF. Enteral histaminosis: clinical implications. *Inflamm res* 1999; 47: 291-295.
 137. Bieganski T, Feussner KD, Hesterberg R, Richter H, Lorenz W. The importance of human intestinal diamine oxidases in the oxidation of histamine and/or putrescine. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1980; 28:901-6.
 138. Kielwein G. Biogene amine in Lebensmitteln: Milch und Milchprodukte. In Beutling DM, editor. *Biogene Amine in der Ernährung*. Berlin: Springer 1996:104-35.
 139. Schwelergar HG: Histamine intolerance: Overestimated or underestimated? *Inflamm res* 2009; 58(supl.1): s51-s52.
 140. Götz M, Jarisch R, Layritz C, Niederberger V, Raithel M. Disease patterns in the presence of histamine intolerance. In: *Histamine intolerance. Histamine and seasickness*. R Jarisch Editor. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015 p 45-95.
 141. Missbichler A. Diagnostischer nachweis der aktivitat von diaminooxidase in serum oder plasma. In: Jarisch R (ed). *Histaminintoleranz. Histamin und seekrankheit*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2004, 8-17.
 142. Maintz L, Benfadal S, Allam JP, Hagemann T, Fimmers R, Novak N. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2006 117(5): 1106-1112.

143. Jarisch R. Histamin-Intoleranz (Histamine intolerance). *Aerztemagazin* 2004;8:1-4.
144. Götz M. Pseudo-allergies are due to histamine intolerance. *Wien Med Wochenschr* 1996; 146(15):426-30.
145. Maintz L, Schwarzer V, Bieber T, Van der Ven K, Novak N. Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: a critical review. *Hum Reprod* 2008; 14(5):485-495.
146. Stolze I, Peters KP, Herbst RA. Histaminintoleranz imitiert anorexia nervosa. *Hautarzt* 2010; 61: 776-778.
147. Yoshizawa M, Tashiro M, Fukudo S, Yanai K, Utsumi A, Kano M et al. Increased brain histamine H1 receptor binding in patients with anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2009; 15:329-35.
148. Mercer LP, Kelly DS, Haq A, Humphries LL. Dietary induced anorexia: a review of involment of the histaminergic system. *J Am Coll Nutr* 1996; 15:223-30.
149. Reese I. Streitthema histaminintoleranz. Gibt es tatsachlinch unvertraglichkeits-reaktionen nach aufnahme histaminhaltiger nahrungsmittel? [Debating histamine intolerance. Are adverse reactions to histamine-containing foods fact or fiction?]. *Der Hautarzt* 2014;6:559-566.
150. Jarisch R, Wantke F, Raither M and Hemmer W. Histamine an biogenic amines. In: *Histamine intolerance. Histamine and Seasickness*. Jarisch R (ed). Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015, 3-43.
151. Weidenhiller M, Layritaz C, Hagel AF, Kuefner M, Zopf Y, Raithel M. Histaminintoleranz-Syndrom (his): vielfalt der mechanismen von physiologischer, pathophysiologischer und toxischer wirkung und deren unterscheidung [Histamine intolerance syndrome (HIS): plethora of physiological, pathophysiological and toxic mechanisms and their differentiation]. *Z Gastroenterol* 2012; 50:1302-1309.

152. Rosell Camps A, Zibetti S, Pérez Esteban G, Vila Vidal M, Ferrés Ramis L, Garcia-Teresa Garcia E. Intolerancia a la histamina como causa de síntomas digestivos crónicos en pacientes pediátricos. *Rev Esp Enfer Dig* 2013; 4:201-207.
153. Hoffmann K, Gruber E, Jahnel J, Deutschmann A, Hauer A. Histamine intolerance in pediatric gastroenterological practice- Diagnosis, occurrence and response to histamine-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48 (supl 3): E54.
154. Jarisch R. ed Histamin-intoleranz. Histamin und Seekrankheit.(Histamine intolerance. Histamine and motion sickness). Stuttgart, Germany: Georg Thieme verlag KG, 2004.
155. Colome Rivero G, Tormo Carnicer R, Rosell Camps A, Seguroola Gurrutxaga H, Cárdenas Lagranja G. Diaminooxidase low levels and paediatric gastrointestinal pathology. 47Th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 9-12 June 2014. Jerusalem, Israel.
156. Böttcher I, Klimek L. Das Histaminintoleranz-syndrom. Seine Bedeutung für die HNO-Heilkunde [Histamine Intolerance syndrome. Its significance for ENT medicine]. *HNO* 2008;56(8):776-83.
157. Komericki P, Klein G, Reider N, Hawranek T, Strimitzer T, Lang R et al. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien Klein Wochenschr* 2011; 123: 15-20.
158. Fiedler EM, Pelchrzim R, Focke M, Zuberbier T, Worm M. Bedeutung von exogen zugeführtem Histamin bei Patienten mit atopischer Dermatitis.(Histamine intolerance. Effect of ingested histamine on the skin status of atopic patients) *Allergo J* 2004; 13:S49-50.
159. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 305-11.

160. Niggemann B, Wahn U, Sampson HA. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5:11-3.
161. Music E, Korosec P, Silar M, Adamic K, Kosnik M, Rijavec M. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125(9-10): 239:43.
162. Kohn JB. Is there a diet for histamine intolerance? *J Acad Nutr Diet* 2014; 114(11):1860.
163. Hoffmann KM, Gruber E, Deutschmann A, Jahnel J, Hauer AC. Histamine intolerance in children with chronic abdominal pain. *Arch Dis Child* 2013; 98(10):832-833.
164. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-Skin-Prick test: a tool to diagnose histamine intolerance. *ISRN Allergy* 2011; 2011:1-5.
165. Kufner MA, Ulrich P, Raithel M, Schwelberger HG. Determination of histamine degradation capacity in extremely small human colon samples. *Inflamm Res* 2001; 50(Suppl):S96-7.
166. Petersen J, Drasche A, Raithel M, Schwelberger HG. Analysis of genetic polymorphisms of enzymes involved in histamine metabolism. *Inflamm res* 2003; 52(supl 1): S69-S70.
167. Schwelberger HG, Drasche A, Petersen J, Raither M. Genetic polymorphisms of histamine degrading enzymes: From small-scale screening to high-throughput routine testing. *Inflamm res* 2003; 52(supl 1): S71-S73.
168. Tufvesson G, Tryding N. Determination of diamine oxidase activity in normal human blood serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1969; 24: 163-8.
169. Wantke F, Proud D, Siekierski E, Kagey-Sobotka A. Daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: a critical approach to routine diamine oxidase assessment. *Inflamm Res* 1998;47:396 – 400.

170. García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, Agúndez JAG. Improved analytical sensitivity reveals the occurrence of gender-related variability in diamine oxidase enzyme activity in healthy individuals. *Clinic biochem* 2007; 40:1339-41.
171. Mayer I, Missbichler A, Wantke G, Focke M, Reichl H, Winter M et al. Optimierter radioextraktionsassay zur quantitativen bestimmung der aktivität von diaminoxidase (DAO) in humanem serum und plasma [Optimized radioextraction assay for the quantitative measurement of the activity of diamine oxidase (DAO) in human serum and plasma]. *Allergologie* 2005; 28:1-8.
172. Steinbrecher I, Jarisch R. Histamin und kopfschmerz [Histamines and headache]. *Allergologie* 2005; 28: 84-91.
173. Töndury B, Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P, Seifert B, Ballermer-Weber BK. Histaminintoleranz: wie sinnvoll ist die bestimmung der diaminoxidase-aktivität im suerum in der alltäglichen klinischen praxis? [Histamines intolerance: is the determintation of diamine oxidases activity in the serum useful in routine clinical practice?]. *Allergologie* 2008; 31: 350-6.
174. Kofler H, Aberner W, Deibi M, Hawranek T, Kleih G, Reider et al. Diamine oxidase (DAO) serum activity: not a useful marker for diagnosis of histamine intolerance. *Allergologie* 2009; 32: 105-9.
175. Jarisch R, Raithel M. Diagnosis of histamine intolerance. In: *Histamine Intolerance. Histamine and Seasickness*. Jarisch R Editor. Springer-Verlag Heidelberg. Berlin 2015 p.9-13.
176. Weidenhiller M, Traenkner A, Schwab D, Hahn EG, Raithel M. different kinetics of mediator release can be detected during allergic reactions after oral provocation (double blind placebo-controlled food challenge). *Inflamm Res* 2002; 51(suppl 1):29-30.
177. Jarisch R, Wantke F. Wine and headache. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;110:7-12.

178. Johnston CS. The antihistamine action of ascorbic acid. *Subcell Biochem* 1996;25:189 –213.
179. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterolo J* 2013; 1(3): 151-5.
180. Reese I. Diagnostisches und therapeutisches vorgehen bei zwei populären, aber sehr unterschiedlichen nahrungsmittelunverträglichkeiten- Fructosemalabsorption und hisaminintoleranz. *Therapeutische Umschau* 2012; 69(4):231-237.
181. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(5): 1114-24.
182. Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, Tripodi S, Calvani M. Food protein-induced enterocolitis syndrome, from practice to theory. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(8): 707-15.
183. Collinet-Adler S, Ward HD. Cryptosporidiosis: environmental, therapeutic and preventive challenges. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29(8): 927-35.
184. Gabbard SL, Lacy BE. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Nutr Clin Pract* 2013; 28(3): 307-16.
185. Lucendo AJ, Arias A. Eosinophilic gastroenteritis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6(5):591-601.
186. Evans RW, Whyte C. Cyclic vomiting síndrome and abdominal migraine in Adults and children. *Headache* 2013; 53:984-993.
187. Guandalini S, Assiri A. Celiac disease: a review. *JAMA Pediatr* 2014; 168(3):272-8.
188. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F et al. Diagnosis of gluten related disorders: celiac disease, wheat allergy and

- non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21(23): 7110-9.
189. Molina-Infante J, Santolaria S, Montoro M, Esteve M, Fernández-Bañares F. Sensibilidad al gluten no celiaca: una revisión crítica de la evidencia actual. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 37(6):362-371.
190. Sandhu BK, Paul SP. Irritable bowel síndrome in children: pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20(20):6013-23.
191. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58(6):795-806.
192. Siczekowska A, Landowski P, Zagozdzon P, Kaminska B, Lifschitz C. Small bowel bacterial overgrowth associated with persistence of abdominal symptoms in children treated with a proton pump inhibitor. *J Pediatr* 2015; 166(5):1310-1312.
193. Wantke F, Götz M, Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histmine-induced food intolerance and supporting treatment for chronical headaches. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 982-985.
194. Sarkadi L. Histamine in food. In: Falus A, Grosman N, DARvas Z, Eds. *Histamine: biology and medical aspects*. Budapest, Hungary: Spring-Med Publishing 2004:176-85.
195. Pechanek U, Pfannhauser W, Woidich H. Content of biogenic amines in four food groups of the Austrian Marketplace. *Z Lebensm Unters Forsch* 1983; 176:335-40.
196. Gordon Millichap J, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol* 2003; 28:9-15.
197. Missbichler A, Mayer I, Pongracz C, Gaboer F, Komericki P. Supplementation of enteric coated diamine oxidase improves intestinal

- degradation of food-borne biogenic amines in case of histamine intolerance. Clin Nutr suppl. 6th Annual Conference of the European Nutraceutical Association (ENA). March 13th 2010, Vienna, Austria.
198. Izquierdo J, Mon D, Lorente M, Soler Singla L. Un estudio randomizado doble ciego para el tratamiento con Diaminooxidasa (DAO) en pacientes con migraña y déficit de actividad DAO. XXI World Congress of neurology 2013. Viena. Austria.
199. Tormo R. Valores de Diaminooxidasa en sangre y tratamiento dietético en pacientes afectados de vómitos y otros síntomas gastrointestinales y neurológicos. Congress of the European society for parenteral and enteral nutrition (ESPEN) and European society for clinical nutrition and metabolism. 2013. Leipzig. Germany.
200. Tormo R. Valores de diaminooxidasa en sangre y tratamiento dietético en síndrome de vómitos cíclicos (SVC). Congress of the European society for parenteral and enteral nutrition (ESPEN) and European society for clinical nutrition and metabolism. 2013. Leipzig. Germany.
201. Izquierdo J, Mon D, Lorente M, Soler Singla L. Estudio doble ciego, comparativo y controlado con placebo para la evaluación de la eficacia de la suplementación con enzima diaminooxidasa (DAO) vs placebo en el tratamiento preventivo de la migraña. Congreso europeo de farmacia INFARMA. Barcelona 2013.
202. Bueno M, Moreno LA, Bueno G. Valoración clínica, antropométrica y de composición corporal. En: Tratado de Nutrición Pediátrica. R Tojo Editor. Ediciones Doyma 2001 Barcelona. P- 477-490.
203. Rosell Camps A, Zibetti S. Valoración del estado nutricional. En: Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 3^a edición Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Ergón SA Madrid 2012. p- 713-722.

204. Martínez Costa C, Pedrón Giner C. Valoración del estado nutricional. En: Protocolos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2º Edición Ergón SA. Madrid 2010 p-313-318.
205. Martínez Costa C. Valoración Nutricional. En: Tratado de Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica de la SEGHNP. Argüelles Martín F, García Novo MD, Pavón Relinchón P, Román Riechmann E, Silva García G y Sojo Aguirre A editores. Ergón SA Madrid 2010 p-631-340.
206. Aplicación nutricional de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. www.gastroinf.es/nutricional.
207. Fernández C, Loreto H, Vrotsou, Aresti U, Rica I, Sánchez E. Estudio de crecimiento de Bilbao. Curvas y tablas de crecimiento (Estudio Transversal). Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre 2011.
208. www.daosin.es.
209. Jarisch R. Histamin – Intoleranz. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag; 2004, 1-124.
210. Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B et al. Diagnostic approach for suspected pseudoallergic reaction to food ingredients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7(1):70–77.
211. Giera B, Straube S, Konturek PC et al. Plasma histamine levels and symptoms in double blind placebo controlled histamine provocation. *Inflamm Res* 2008; 57S1:1–2.
212. Kanny G, Grignoa G, Dauca M et al. Ultrastructural changes in the duodenal mucosa induced by ingested histamine in patients with chronic urticaria. *Allergy* 1996; 51:935–939.
213. Pollock I, Murdoch RD, Lessof MH. Plasma histamine and clinical tolerance to infused histamine in normal, atopic and urticarial subjects. *Agents and Actions* 1991; 32:359–365.

214. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M et al. Histamine Intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25 (5):305–311.
215. Saudubray JM, Sedel F. Enfermedades metabólicas hereditarias: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. P Sanjurjo, A Baldellou editores. 3ª edición Ergon Madrid 2010; p-63-112.
216. Pacífico L, Osborn JF, Tromba V, Romaggioli S, Bascetta S, Chiesa C. *Helicobacter pylori* infection and extragastric disorders in children: a critical update. *World J Gastroenterol* 2014; 20(6):1379-401.
217. Koletzko S, Jones NL, Goodman J, Gold B, Rowland M, Cadrenal S et al. Evidence-based Guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53:220-243.
218. Bonnin Tomás A, Vila Vidal M, Rosell Camps A. Calprotectina fecal como marcador diferencial entre patología gastrointestinal orgánica y funcional. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99(12): 689-693.
219. Moschino L, Zanconato S, Bozzetto S, Baraldi E, Carraro S. Childhood asthma biomarkers: present knowledge and future steps. *Paediatr Respir Rev* 2015; May 12.
220. Vanderhoof JA, Pauley-Hunter RJ. Etiology and pathogenesis of small intestinal bacterial overgrowth. *UpToDate* 2015 may.
221. Gutierrez IM, Kang KH, Calvert CE, Johnson VM, Zurakowski D, Kamin D et al. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth and diagnostic yield of duodenal aspirates in children intestinal failure: a retrospective review. *J Pediatr Surg* 2012; 47(6):1150-4.

222. Chung BY, Cho SI, Ahn IS, Lee HB, Kim HO, Park CW et al. Treatment of Atopic Dermatitis with a Low-histamine Diet. *Ann Dermatol* 2011; 23(supl 1):S91-S95.
223. Kashikar-Zuck S, Ting TV. Juvenile fibromyalgia: current status of research and future developments. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(2):89-96.
224. Kimura Y, Walco GA. Fibromyalgia in children and adolescents: clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate* 2015 may.
225. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA* 2014;311(15): 1547-55.
226. Goldenberg DL. Differential diagnosis of fibromyalgia. *UpToDate* 2015 may.
227. Berberl Tornero O, Maluenda Carrillo C, Pereda Pérez A. Dolor abdominal crónico y recurrente en el niño y adolescente. En: *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (eds). 3ª Edición. Ergon. Madrid 2012; pág 43-54.*
228. Baker S, Barlow S, Cochran W, Fuchs G, Klish W, Krebs N et al. Overweight children and adolescents: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(5):533.
229. CDC. National Center for Health Statistics 2000. <http://www.cdc.gov/growthcharts/zscore>.
230. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-3.
231. Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodríguez C, Ribas Barba L, Delgado Rubio A. Prevalence and determinants of obesity in

- Spanish children and Young people. *Br J Nutr* 2006; 96 (Suppl. 1):S67-72.
232. Serra Majem L, Bautista Castaño I. Aspectos epidemiológicos del sobrepeso y obesidad infantil en España. *Rev Esp Pediatr* 2008; 64(1):27-34.
233. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin* 2003; 121(19):725-32.
234. Moreno Villares, JM, Varea Calderón V, Bousoño García C, Lama Moré R, Redecillas Ferreiro S, Peña Quintana L. Evaluación del estado nutricional de niños ingresados en el hospital en España; estudio DHOSPE (Desnutrición Hospitalaria en el Paciente Pediátrico en España). *Nutr Hosp* 2013; 28(3):709-718.

Anexo 1

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL REGISTRO DE PACIENTES
MENORES DE 12 AÑOS CON INTOLERANCIA A LA HISTAMINA**

El/La Dr.....informa al paciente Sr./Sra.....y a su tutor legal Sr./Srade la existencia de un proyecto de estudio sobre la intolerancia a la histamina y pide su participación.

El Dr Antonio Rosell Camps, de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Son Espases con objeto de conocer mejor la enfermedad de Intolerancia a la Histamina y mejorar la asistencia a los pacientes que la requieren, ha puesto en marcha un Registro de los pacientes menores de edad que la padecen o han padecido. Por ello, solicitamos su permiso para que los datos de su hijo/a referentes a su enfermedad de base, las características clínicas y nutricionales puedan ser recogidos y valorados en conjunto con los de otros niños con intolerancia a la Histamina. Dichos datos se manejaran de forma anónima siempre de acuerdo con los principios recogidos en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

He leído la hoja de información que se me ha entregado, he sido informado y he podido realizar todas las preguntas necesarias para comprender el estudio que se realiza.

Autorizo la incorporación de los datos de mi hijo/a en el registro de Intolerancia a la Histamina. Comprendo que es una participación voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera.

En....., a de de

Firma padre/madre/tutor

Firma del Médico

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES MAYORES DE 12
AÑOS. REGISTRO DE PACIENTES CON INTOLERANCIA A LA HISTAMINA**

El/LaDr./Dra.....informa al paciente
Sr./Sra.....y a su tutor legal
Sr./Sra

de la existencia de un proyecto de estudio sobre la intolerancia a la histamina y pide su participación.

Y les pregunta si quieren participar

El Dr Antonio Rosell Camps, de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Son Espases con objeto de conocer mejor la enfermedad de Intolerancia a la Histamina y mejorar la asistencia a los pacientes que la requieren, ha puesto en marcha un Registro de los pacientes menores de edad que la padecen o han padecido.

Por ello necesitamos incluir los datos de tu tratamiento en una base de datos. Para ello no hemos de hacerte ningún tipo de prueba. Dichos datos se manejaran de forma anónima siempre de acuerdo con los principios recogidos en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Las personas que trabajamos en este estudio te garantizamos que tus datos sólo serán conocidos por nosotros.

Tanto mis padres como yo estamos de acuerdo y hemos preguntado las dudas que teníamos.

En....., a de de

Firma del paciente

Firma del Médico

Anexo 2**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIO DE
DIAMINOOXIDASA (DAO) EN PACIENTES SANOS Y REGISTRO**

El/La Dr.....informa al paciente Sr./Sra.....y a su tutor legal Sr./Srade la existencia de un proyecto de estudio sobre la intolerancia a la histamina y pide su participación.

El Dr Antonio Rosell Camps, de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Son Espases con objeto de conocer mejor la enfermedad de Intolerancia a la Histamina y mejorar la asistencia a los pacientes que la requieren, ha puesto en marcha un Registro de los pacientes menores de edad que la padecen o han padecido.

Por ello, solicitamos su permiso para la determinación de la diaminoxidasa (DAO) junto con la analítica preoperatoria a su hijo a pesar que no presenta síntomas de esta enfermedad para poder comparar los datos de DAO con pacientes afectos de intolerancia a la histamina.

Dichos datos se manejaran de forma anónima siempre de acuerdo con los principios recogidos en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

He leído la hoja de información que se me ha entregado, he sido informado y he podido realizar todas las preguntas necesarias para comprender el estudio que se realiza.

Autorizo la incorporación de los datos de mi hijo/a en el registro de Intolerancia a la Histamina. Comprendo que es una participación voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera.

En....., a de de

Firma padre/madre/tutor

Firma del Médico

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIO DE
DIAMINOOXIDASA (DAO) EN PACIENTES SANOS MAYORES DE 12 AÑOS
Y REGISTRO**

El/La Dr.....informa al paciente Sr./Sra.....y a su tutor legal Sr./Srade la existencia de un proyecto de estudio sobre la intolerancia a la histamina y pide su participación.

El Dr Antonio Rosell Camps, de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Son Espases con objeto de conocer mejor la enfermedad de Intolerancia a la Histamina y mejorar la asistencia a los pacientes que la requieren, ha puesto en marcha un Registro de los pacientes menores de edad que la padecen o han padecido.

Por ello, solicitamos su permiso para la determinación de la diaminoxidasa (DAO) junto con la analítica preoperatoria a su hijo a pesar que no presenta síntomas de esta enfermedad para poder comparar los datos de DAO con pacientes afectos de intolerancia a la histamina.

Dichos datos se manejaran de forma anónima siempre de acuerdo con los principios recogidos en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

He leído la hoja de información que se me ha entregado, he sido informado y he podido realizar todas las preguntas necesarias para comprender el estudio que se realiza.

Tanto mis padres como yo autorizo la incorporación de los datos de mi hijo/a en el registro de Intolerancia a la Histamina. Comprendo que es una participación voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera.

En....., a de de

Firma paciente

Firma del Médico