



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA



Histaminosis alimentaria no alérgica (HANA)



Inés Planas Prieto

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

Histaminosis alimentaria no alérgica

Revisión bibliográfica



Lugar y fecha de presentación: 5 de julio 2016. Facultad de Farmacia. Sala de Juntas

Tutora

M^a Luisa Vizquete Chacón

Alumna

Inés Planas Prieto

Resumen

En los últimos años se ha observado un creciente interés por las patologías relacionadas con la alimentación, ya sean procesos alérgicos, intolerancias alimentarias, sensibilidad o histaminosis. La prevalencia de estas enfermedades, tanto en población pediátrica como en adultos ha aumentado francamente en las últimas dos décadas. No obstante, el inicio del estudio del mecanismo de liberación de histamina no alérgico se remonta a los años ochenta. Desde aquella época, investigadores y clínicos han ido relacionando progresivamente los síntomas más prevalentes, cefaleas, estreñimiento y diarrea. Con el paso de los años se han ido consolidando las investigaciones respecto a este tema.

El síndrome HANA es un mecanismo de liberación endógena de histamina. Se caracteriza por ser una reacción silente, es decir, los afectados no pierden la salud inmediatamente, sino que van entrando en un deterioro progresivo de la misma que va empeorando su calidad de vida. La histamina es una amina biógena que está presente en numerosos alimentos de forma natural al igual que en las células de nuestro organismo. La liberación de histamina por los mastocitos, basófilos u otras células, y su posterior unión a sus receptores (RH₁-RH₄), son los responsables de la gran cantidad de síntomas que desencadenan.

En esta revisión ofrecemos una visión global de la Histaminosis Alimentaria No Alérgica (HANA). Para ello, estudiaremos la molécula de histamina, así como sus funciones y metabolismo. Explicaremos el concepto de histaminosis y la clasificación atendiendo al origen de la histamina. Analizaremos la sintomatología, diagnóstico y tratamiento, incluyendo una entrevista personal a un paciente. Nos centraremos en la implicación del sistema inmunitario intestinal, sometiendo a debate otras perspectivas de esta enfermedad. No obstante, un mejor conocimiento de la fisiopatología, factores desencadenantes y herramientas diagnósticas puede ayudar a aclarar el debate actual alrededor de las enfermedades alimentarias.

Palabras clave: Histaminosis, histamina, enfermedad alimentaria, Síndrome de histaminosis alimentaria no alérgica

Abreviaturas

APC: Células presentadoras de antígenos

BHE: Barrera hematoencefálica

DAO: enzima diamino oxidasa

DC: Células dendríticas

EC: Enfermedad celiaca

FM: Fibromialgia

GALT: Gut-Associated Lymphoid Tissue

GPCR: Receptores acoplados a la proteína G

HANA: Histaminosis alimentaria no alérgica

HDC: Histidina descarboxilasa

HNMT: Histamina-N-metiltransferasa

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

RH: Receptor de histamina

SGNC: Sensibilidad al gluten no celiaca

SHC: Síndrome Sensibilidad central

SII: Síndrome de Intestino Irritable

SNC: Sistema nervioso central

TAB: Test de activación de basófilos

TCR: Receptor de células T

TLH: Test de liberación de histamina

TMH: Test de liberación de histamina modificado

TNF: Factor de necrosis tumoral

Índice

1.	Introducción	5
1.1.	¿Qué es la histamina?	5
1.2.	Funciones de la histamina mediada por los receptores	6
1.2.1.	Receptor de histamina H ₁ (RH ₁)	6
1.2.2.	Receptor de histamina H ₂ (RH ₂)	8
1.2.3.	Receptor de histamina H ₃ (RH ₃)	9
1.2.4.	Receptor de histamina H ₄ (RH ₄).....	10
1.3.	Metabolismo de la histamina.....	12
1.5.	¿Qué es la histaminosis?	13
1.5.1.	Histaminosis exógena.....	14
1.5.2.	Histaminosis endógena	15
1.5.3.	Otros procesos mecanismos liberadores de histamina	16
2.	Objetivos de la revisión	17
3.	Metodología	17
4.	Resultados y discusión	18
4.1.	Síndrome histaminosis alimentaria no alérgico (HANA)	18
4.1.1.	Implicación del sistema inmunitario intestinal	18
4.1.2.	Sintomatología	21
4.1.3.	Diagnóstico.....	25
4.1.4.	Tratamiento.....	27
4.1.5.	Evolución del enfermo tras el tratamiento	27
4.1.5.1	¿Cómo afecta el estrés?.....	28
4.1.6	Entrevista a un paciente diagnosticado de HANA	28
4.2.	Relación celiaquía con histaminosis.....	29
4.3.	Síndrome Sensibilidad Central (SSC)	30
5.	Conclusiones.....	33
6.	Bibliografía	34
7.	Anexos.....	40

1. Introducción

1.1. ¿Qué es la histamina?

La histamina [2-(4-imidazol) etilamina] es una amina endógena sintetizada a partir de la descarboxilación de la L-histidina, una reacción catalizada por la enzima histidina descarboxilasa (HDC), que requiere piridoxal fosfato (vitamina B6) como cofactor. Estructuralmente tiene un anillo imidazol y un grupo etilamino como cadena lateral (**Figura 1**). Se encuentra distribuida ampliamente en todo el cuerpo. (Ramos-Jiménez y col., 2009)

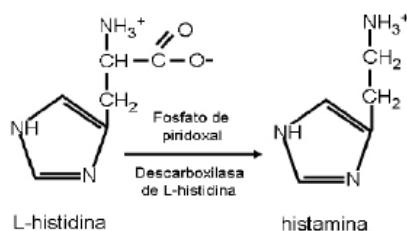


Figura 1: Síntesis de la histamina

El estudio farmacológico de la histamina comenzó con su descubrimiento por Henry H Dale a principios del siglo XX (Zampeli y Tiligada, 2009). Dale y Laidlow estudiaron su efecto biológico y descubrieron que inducía contracción del músculo liso intestinal y vasodilatación, acciones a las que se agregaron el inotropismo positivo, la contracción del músculo liso de las vías respiratorias y el estado de choque. Esta última observación permitió identificar inicialmente a la histamina como un modulador de la respuesta alérgica inmediata (Ramos-Jiménez y col., 2009). Numerosos estudios han confirmado que la histamina tiene una función esencial como modulador de la inflamación y de la respuesta inmune, tanto en condiciones normales como en patológicas (Thurmond y col., 2008). Se ha demostrado también una función relevante como neuromodulador, participando en la regulación del ciclo sueño-vigilia, la ingestión de agua y alimento, las conductas motora y sexual, el aprendizaje y la memoria, entre otras funciones (Haas y Panula, 2003).

A nivel periférico la histamina es sintetizada por mastocitos, linfocitos, basófilos, plaquetas y células entero-cromafines de la mucosa gástrica (Coruzzi y col., 2001). Atraviesa de manera poco eficaz la barrera hemato-encefálica, por lo que la histamina presente en el SNC proviene de las neuronas histaminérgicas, y en menor proporción, de los mastocitos (Ramos-Jiménez y col., 2009).

Los mastocitos y basófilos son las principales células de almacenamiento de histamina y se localizan mayoritariamente en la piel y las mucosas (Montes y col., 2015). La histamina se almacena en gránulos y es liberada en respuesta a diversos estímulos, por un mecanismo

conocido como desgranulación y caracterizado por exocitosis rápida y transitoria (Zampeli y Tiligada, 2009). En el SNC, la histamina es almacenada en vesículas en las terminales nerviosas de las neuronas histaminérgicas y su liberación es inducida por despolarización, inhibiéndose en ausencia de Ca^{2+} o por concentraciones elevadas de Mg^{2+} , lo cual indica la participación de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y que el mecanismo de liberación (exocitosis) es similar al descrito para los neurotransmisores. La regulación de la síntesis y la liberación se lleva a cabo por autorreceptores del subtipo H_3 y por heterorreceptores muscarínicos M_1 , adrenoceptores α_2 y GABA_β (Ramos-Jiménez y col., 2009).

Actualmente se considera que los múltiples efectos de la histamina en los vertebrados son mediados principalmente por receptores que pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR), habiéndose identificado cuatro subtipos: H_1 , H_2 , H_3 , H_4 los cuales se expresan diferencialmente en diversos tipos de células (Panula y col., 2015).

1.2. Funciones de la histamina mediadas por los receptores

Cuando la histamina es liberada de los mastocitos, los basófilos, las neuronas histaminérgicas u otras células, se une a sus receptores y produce diversas respuestas que dependen del subtipo de receptor que fue activado y del tejido blanco (Akdis y Simons., 2006).

1.2.1. Receptor de histamina H_1 (RH_1)

Fueron los primeros receptores en ser identificados al estudiarse la participación de la histamina en respuestas alérgicas. Son el blanco de acción de los llamados antihistamínicos clásicos, antagonistas de los RH_1 . Se localizan principalmente en el músculo liso de los bronquios, el intestino, las vías urinarias y vasos sanguíneos, así como las células cromafines de la médula de las glándulas suprarrenales, las células endoteliales vasculares y los linfocitos. También tiene una amplia distribución en el SNC, principalmente en la corteza, hipocampo, el núcleo accumbens, el tálamo y el hipotálamo posterior (Ramos-Jimenez y col., 2009).

Los RH_1 se acoplan a proteínas $\text{G}\alpha_q/11$ que al ser activadas estimulan la acción de la fosfolipasa C (PLC_β) sobre el 4,5-bifosfato de fosfatidil-inositol (PIP_2) para generar 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol (DAG) (Esbenshade y col., 2003). El IP_3 se

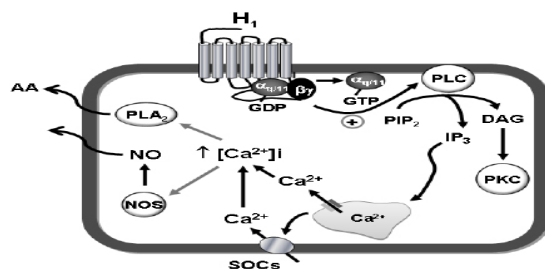


Figura 2: Esquema señalización intracelular acoplada a la activación del RH_1

une a receptores presentes en el retículo endoplasmático promoviendo la liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares. El vaciamiento de éstos genera la apertura de canales situados en la membrana celular, lo cual produce la entrada de Ca^{2+} del medio extracelular. A su vez, el DAG activa a la proteína quinasa C (PKC), dependiente de Ca^{2+} y fosfolípidos, lo que conlleva la fosforilación de receptores, enzimas, canales iónicos y otras proteínas, desencadenando respuestas celulares (Hough, 2001). El aumento en la concentración de Ca^{2+} debido a la activación de los RH_1 puede inducir otras vías de señalización como la formación de ácido araquidónico (AA) por activación de la fosfolipasa A_2 (PLA_2), así como de óxido nítrico (NO) por estimulación de la sintasa de óxido nítrico (Li, Burkhardt, y col., 2003).

A nivel cardiaco, la activación de los RH_1 tiene efecto inotrópico negativo. Los RH_1 se expresan en las células cromafines de la médula de las glándulas suprarrenales, que forman parte del sistema nervioso simpático; la activación de los receptores induce la liberación de los transmisores adrenalina y noradrenalina (Ramos-Jimenez, 2009).

La histamina desencadena la triple respuesta de Lewis, caracterizada por eritema central, edema y eritema periférico con palidez central (Parson y Ganellin, 2006). El eritema se debe a la vasodilatación de las arteriolas, meta-arteriolas y capilares, lo que ocasiona enrojecimiento cutáneo, disminución de la resistencia periférica y descenso de la presión arterial. Esta acción es mediada por los RH_1 y, en menor medida, por los RH_2 . A su vez, la activación de los RH_1 aumenta la permeabilidad vascular, con la consiguiente extravasación de líquido y de proteínas plasmáticas, dando lugar a edema. Además, su estimulación activa las terminales nerviosas libres de fibras C no mielinizadas, produciendo prurito (Stander y Steinhoff, 2002). Estas reacciones son bloqueadas por antagonistas de los RH_1 ; por lo que se emplean para controlar condiciones alérgicas (Lovell y Vender, 2007).

En relación con el sistema inmune, la estimulación de los RH_1 aumenta la adhesión y quimiotaxis de los eosinófilos y los neutrófilos (Tanaka e Ichikawa, 2006). Asimismo, se ha observado que la activación de los RH_1 favorece la proliferación de las células T y B (Nakane y col., 2004). Las células endoteliales también expresan RH_1 y su activación incrementa la expresión de moléculas de adhesión. Otros efectos de los RH_1 son la disminución de la inmunidad humoral y la estimulación de la producción de IgE (Akdis y Simons, 2006).

Resumidamente, los efectos principales mediados por estos receptores incluyen: contracción del músculo liso bronquial, prurito, dolor, permeabilidad vascular aumentada, hipotensión,

liberación de mediadores de la inflamación, generación de prostaglandinas, reclutamiento de células inflamatorias, secreción de moco de la mucosa bronquial, cefalea, taquicardia y activación de nervios aferentes vagales de vías aéreas (mediante estimulación de los receptores de la tos) (Ramos-Jimenez y col., 2009).

1.2.2. Receptor de histamina H₂ (RH₂)

Los receptores H₂ se identificaron al estudiar el efecto de la histamina en la secreción ácida del estómago, sin embargo, hoy en día se conoce que se expresan en el sistema nervioso central (SNC) y en diversos tejidos a nivel periférico tales como el músculo liso vascular y pulmonar, los hepatocitos, las células endoteliales y epiteliales, los neutrófilos, eosinófilos, monocitos, células dendríticas y linfocitos. Con respecto a su localización celular, al igual que los RH₁, los RH₂ son postsinápticos (Haas y Panula, 2003).

La activación de los RH₂ induce la interacción de proteínas G_{αs} con adenilil ciclasas (AC), las cuales catalizan la conversión de ATP a AMPc. El AMPc activa a la proteína quinasa A (PKA), que fosforila a otras proteínas como la proteína de unión a CRE (CREB), una proteína

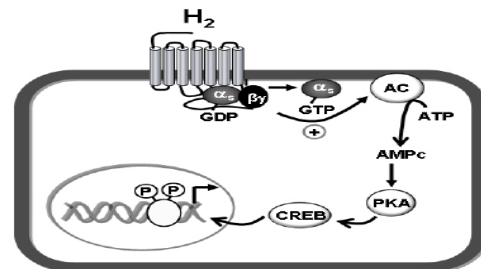


Figura 3: Esquema señalización intracelular acoplada a la activación del RH₂

nuclear que se une al elemento de respuesta al AMPc (CRE) dentro del promotor de genes que responden al AMPc activando la transcripción (Ramos-Jimenez y col., 2009).

El receptor H₂, como hemos mencionado anteriormente, actúa como un potente estimulador de la secreción ácida gástrica (Chen y col., 2006), induce también relajación del músculo liso bronquial, vascular y uterino, y a nivel cardiaco resulta en efectos inotrópico y cronotrópico positivos. La regulación de la secreción gástrica, una de las funciones más conocidas de la histamina, es producida por células neuroendocrinas semejantes a las cromafines presentes en la mucosa gástrica, donde su síntesis y liberación es estimulada por la gastrina, sintetizada en las células G del antro gástrico y, en menor medida, en el intestino delgado proximal, el colon y el páncreas. La gastrina induce la activación de los receptores CCK2 acoplados a proteínas G_{αq}/11, lo cual provoca un aumento en la concentración intracelular de Ca²⁺ que conduce a la exocitosis de la histamina. Una vez liberada, la histamina activa RH₂ localizados en las células oxínticas o parietales, induciendo la estimulación de adenilil ciclasas y la formación de AMPc. Este segundo mensajero activa a la PKA, kinasa que estimula a la ATPasa-H⁺/K⁺ responsable de la liberación de ácido clorhídrico (Schubert y Peura, 2008).

En relación con el sistema inmune, los leucocitos expresan RH_2 y la estimulación de estos receptores reduce la activación, quimiotaxis y desgranulación de los neutrófilos y eosinófilos. Asimismo, se ha observado que los RH_2 inhiben la síntesis de anticuerpos en los linfocitos B, la proliferación de linfocitos T y la inmunidad celular (Jutel y col., 2001).

Recapitulando, entre los efectos principales mediados por este receptor se incluyen: un aumento en la permeabilidad vascular, la estimulación de la secreción gástrica del HCl, la relajación del músculo liso, la producción de moco de las vías aéreas, la acción cronotrópica (+) en músculo del atrio, la acción inotrópica (+) en músculo ventricular, el efecto lipolítico en células sebáceas, la estimulación de células T supresoras, la quimiotaxis de neutrófilos y basófilos y la liberación de sus enzimas, la citotoxicidad y proliferación de linfocitos, la actividad de los natural killer, además de producir síntomas tales como hipotensión, cefalea y taquicardia (Ramos-Jimenez y col., 2009).

1.2.3. Receptor de histamina H_3 (RH_3)

Los receptores H_3 fueron identificados farmacológicamente en 1983 como autorreceptores presinápticos que inhibían la liberación de la histamina en el cerebro de rata (Ramos-Jimenez y col., 2009). La mayoría de los RH_3 se encuentran en las neuronas del SNC, aunque también pueden encontrarse en nervios periféricos del corazón y tracto gastrointestinal (Leurs y col., 2005). La expresión de estos receptores no está limitada a las neuronas histaminérgicas, por lo que actúan también como heterorreceptores.

Los RH_3 activan a proteínas $G\alpha i/o$, cuyas subunidades $\alpha i/o$ inhiben adenilil ciclasas (AC) disminuyendo la concentración intracelular de

AMPC, lo que conlleva una inhibición de los eventos corriente abajo de esta vía de señalización, como la disminución de la transcripción de genes activada por CREB. La activación del receptor induce también la formación de ácido araquidónico (AA) por activación de la fosfolipasa A2 (PLA₂), la inhibición de la apertura de canales de Ca^{2+} activados por voltaje de alto umbral (HVA), y la activación de kinasas de proteína activadas por mitógenos (MAPKs) (Ramos-Jimenez y col., 2009). Se ha reportado que los RH_3 se encuentran activos en ausencia de histamina (Wieland, Bongers y col., 2001).

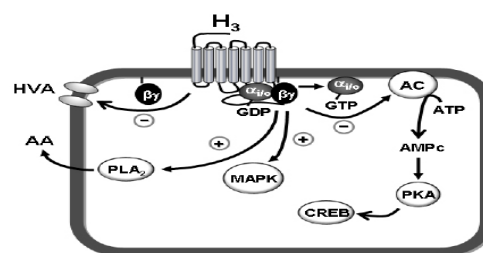


Figura 4: Esquema señalización intracelular acoplada a la activación del RH_3

Debido a que los RH₃ son expresados principalmente en el SNC, no se ha reportado una participación importante en la función del sistema inmune. Sin embargo, se ha descrito que la activación del receptor inhibe la liberación de citoquinas por macrófagos alveolares, mastocitos y células dendríticas (Ramos-Jiménez y col., 2009).

Respecto a sus funciones previene la broncoconstricción excesiva, inhibe la secreción de ácido gástrico, produce una vasodilatación de vasos cerebrales, y actúa como inhibidor de la síntesis y liberación de la histamina y otros neurotransmisores.

1.2.4. Receptor de histamina H₄ (RH₄)

Los receptores H₄ han sido los últimos en identificarse. Se encuentra principalmente en células de origen hematopoyético, como las células dendríticas, los mastocitos, los eosinófilos, los monocitos, los basófilos y las células T, lo que indica que tienen una función importante en el sistema inmune (Thurmond y col., 2008). Por otro lado, existen niveles considerables de RH₄ en células del pulmón, hígado, bazo, sistema nervioso central, neutrófilos, eosinófilos, corazón y músculo esquelético (Coge y col., 2001).

Los RH₄ se acoplan a proteínas G α i/o activándola, las subunidades α i/o inhiben adenilil ciclasas (AC) disminuyendo la concentración intracelular de AMPc. La activación del receptor implica también la estimulación de kinasas de proteína activadas por mitógenos (MAPKs) (Morse y col., 2001).

El RH₄ muestra diferencias estructurales significativas con respecto a los RH₁ y RH₂; por lo que los agonistas y antagonistas de estos receptores no tienen efecto sobre los RH₄. Sin embargo, los ligandos para el RH₃ pueden también unirse a los RH₄, debido a la alta homología estructural entre ellos (Jablonowski y col., 2003).

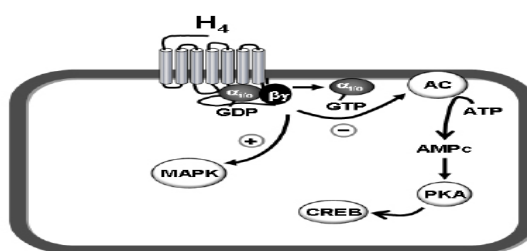


Figura 5: Esquema señalización intracelular acoplada a la activación del RH₄

La activación de los RH₄ promueve la quimiotaxis de los mastocitos, eosinófilos y células dendríticas por movilización de Ca²⁺ intracelular, sin efecto en la desgranulación (Gutzmer y col., 2005), así como la polimerización de la actina, cambios en la morfología celular y en la expresión de moléculas de adhesión, eventos requeridos para la migración celular. La

activación de estos receptores puede regular la función de los linfocitos T, ya sea por acción directa o modulando otras células como las dendríticas (Dunford y col., 2006).

En conjunto, estos datos permiten considerar a la histamina como un agente relevante en el funcionamiento normal del sistema inmunológico y como un blanco terapéutico en patologías del mismo

Receptor H1	Localización	Músculo liso de vía aérea y gastrointestinal, aparato cardiovascular, médula suprarrenal, células endoteliales, linfocitos, SNC
	Función	Respuestas alérgicas, contracción del músculo liso, liberación de hormonas, regulación del ciclo vigilia-sueño. Aumenta prurito, dolor, vasodilatación, permeabilidad vascular, hipotensión; enrojecimiento, dolor de cabeza, taquicardia, broncoconstricción, estimulación nervios aferentes de las vías respiratorias y receptores de la tos; disminuye el tiempo de conducción del nodo AV.
Receptor H2	Localización	SNC, corazón, músculo liso de útero y vascular, basófilos, mastocitos, linfocitos B y T.
	Función	Estimulación secreción de ácido gástrico, relajación músculo liso, hipotensión, enrojecimiento, dolor de cabeza, taquicardia, acción cronotrópica (+) en músculo del atrio, la acción inotrópica (+) en músculo ventricular, broncodilatación, producción de moco.
Receptor H3	Localización	Neuronas SNC, nervios periféricos, mastocitos gástricos.
	Función	Inhibición de la síntesis y liberación de la histamina y otros neurotransmisores. Previene la broncoconstricción excesiva; mediador de el prurito (sin la implicación de mastocitos)
Receptor H4	Localización	Pulmón, hígado, bazo, sistema nervioso central, neutrófilos eosinófilos, corazón, músculo esquelético
	Función	Respuestas inmunes, quimiotaxis de eosinófilos y células mastoides, producción de citocinas y quimiocinas. Diferenciación de mieloblastos y promielocitos

Cuadro 1: Resumen de las actividades mediadas por los receptores de histamina

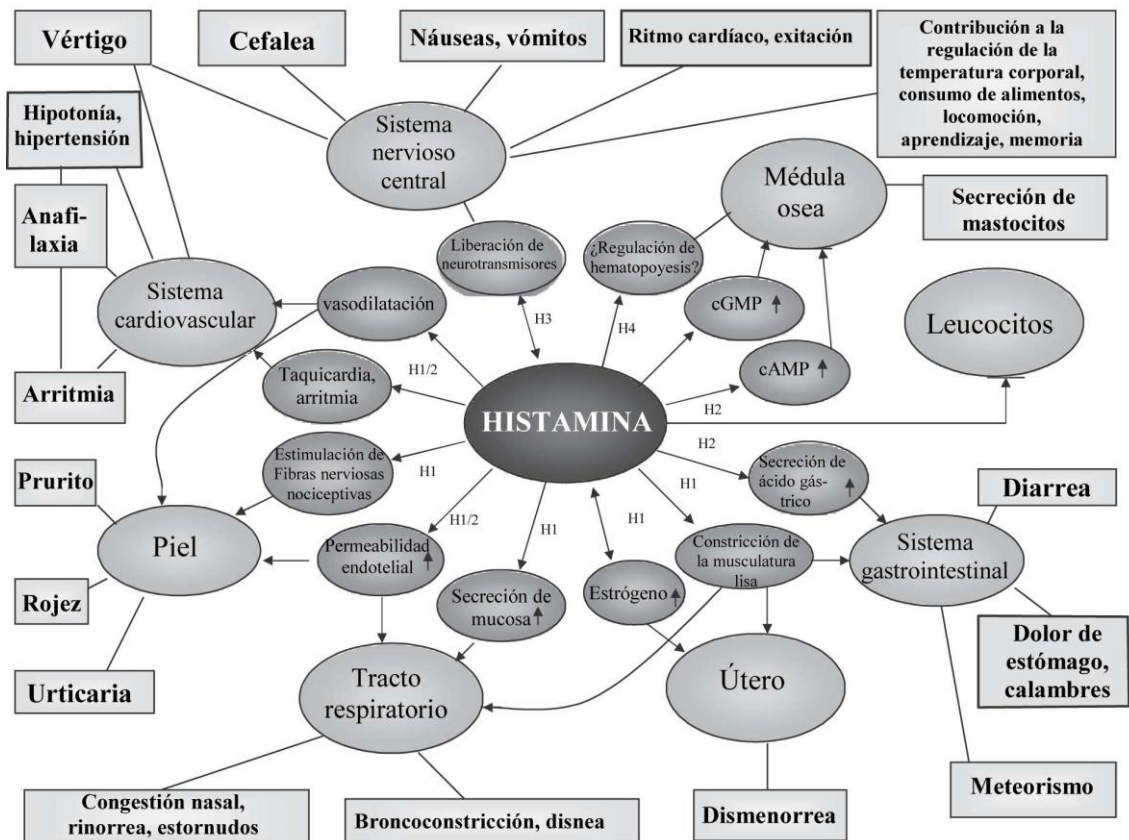


Figura 6: Resumen de los síntomas mediados por la histamina. Adaptada de Maintz y Novak, 2007

1.3. Metabolismo de la histamina

La histamina puede metabolizarse siguiendo 2 rutas: Por desaminación oxidativa mediante DAO o por metilación del anillo por la histamina-N-metiltransferasa (HMT). Dependerá de la ubicación de la histamina. Dado que la proteína DAO se almacena en la membrana plasmática asociada a estructuras vesiculares, se ha propuesto que sea la proteína responsable de captar la histamina extracelular tras la liberación de mediadores (Maintz y Novak, 2007). La DAO inactiva la histamina por oxidación, degradando el principal grupo amino de la histamina produciendo acetaldehído imidazol. En cambio, la histamina-N-metiltransferasa (HMT), es una enzima citosólica que inactiva la histamina por medio de metilación del anillo imidazólico formando N⁴-metilhistamina, que precisa el transporte de histamina al interior de la células ya sea a través de endocitosis mediada por receptores o por transportadores específicos (Schwelberger, 2004).

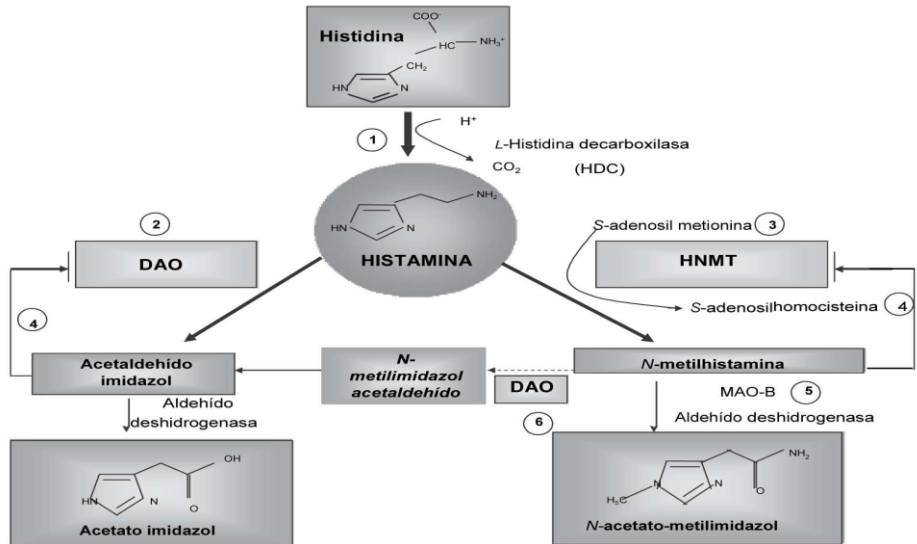
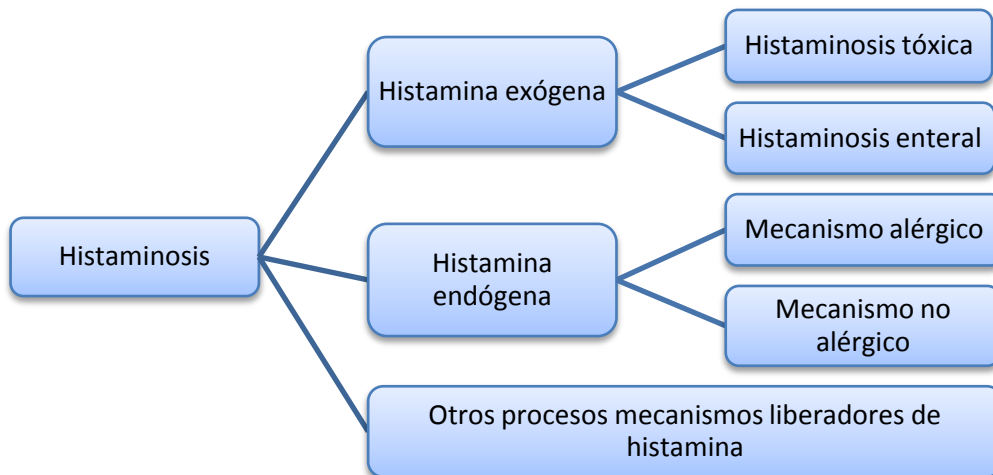


Figura 7: Resumen del metabolismo histamínico. Adaptada de Maintz y Novak, 2007

La histamina presente en los alimentos se asocia habitualmente con otras aminas biogénicas farmacológicamente activas y se produce a partir del aminoácido L-histidina por los microorganismos que poseen actividad de histidina decarboxilasa durante el procesamiento o deterioro de los alimentos. Para que la histamina cause reacciones adversas y síntomas debe ser reabsorbida en el intestino y transportada por el torrente sanguíneo sin que las enzimas, diaminooxidasa (DAO) e histamina N-metiltransferasa (HMT) presentes en las células epiteliales intestinales la inactiven (Schwelberger, 2009).

1.4. Qué es la histaminosis?

La histaminosis es el acúmulo de histamina tisular capaz de ocasionar síntomas clínicos. La histaminosis puede clasificarse según cuál sea la procedencia de la histamina.



Cuadro 2: Esquema clasificación histaminosis según procedencia de la histamina

1.4.1. Histamina exógena:

1.4.1.1. Histaminosis tóxica:

La histaminosis toxica o intoxicación por histamina está ocasionada por la ingesta de alimentos con elevados niveles de histamina, generalmente debido a su mala conservación (fundamentalmente pescados y carnes). La patogénesis de la intoxicación de la histamina no se explica únicamente por la acción de la histamina; se han propuesto otros mecanismos tales como la inhibición o potenciación de las enzimas que controlan la histamina y las presencias de otros agonistas a la histamina (Hungerford, 2010). Los síntomas típicos de intoxicación por histamina incluyen: sudoración, náuseas, vómitos, diarreas, sensación de ardor en la boca, intenso dolor de cabeza, dificultad respiratoria y urticaria (Visciano y col., 2015). El curso de la intoxicación por histamina es generalmente leve y autolimitada, tiene una duración de un período corto de tiempo (horas) y no requiere tratamiento. En los casos graves de intoxicación histamina, se requiere la intervención terapéutica: oxigenoterapia, antihistamínicos orales y se administran broncodilatadores (Kovacova-Hanuszkova y col., 2015). Estos síntomas pueden estar presentes durante unas horas o un día, excepcionalmente puede causar la muerte. El diagnóstico se confirma por el aumento de la concentración plasmática en el paciente o en el alimento contaminado (Bedry y col., 2000).

1.4.1.2. Histaminosis enteral o intolerancia a la histamina :

La intolerancia a la histamina o histaminosis enteral, se describe como un estado en el que se produce un desequilibrio entre la acumulación de histamina y la capacidad del organismo para degradarla (Schwelberger, 2009). En una situación normal, la histamina presente en la dieta es desintoxicada por las aminooxidasas, sin embargo, las personas con una baja actividad de diaminoxidasas (DAO) sufren el riesgo de una toxicidad histamínica. En esta situación, al haber una disminución de la degradación de histamina, se produce un exceso de histamina que provoca síntomas similares a una reacción alérgica. Estos síntomas, dolor de cabeza, diarrea, urticaria, pueden reducirse mediante una dieta sin histamina o con fármacos antihistamínicos (Maintz y Novak, 2007).

El principal problema con el diagnóstico de la intolerancia histamínica es la variedad de pruebas que actualmente se usan. Un diagnóstico adecuado de la intolerancia histamínica debe comenzar con un exhaustivo registro de los síntomas después de consumir alimentos, identificar cuál de ellos puede ser la causa y determinar su contenido de histamina. El diagnóstico definitivo precisa de una provocación con histamina oral, a doble ciego y controlado por placebo en combinación con una determinación de las concentraciones de

histamina en plasma y parámetros físicos objetivos (frecuencia cardiaca, presión arterial, eritema). Para verificarlo, es necesario medir la actividad intestinal de DAO y HMT y completarla con un análisis de DAO y los polimorfismos genéticos de HMT para identificar una posible predisposición genética. El único tratamiento efectivo de una intolerancia histamínica confirmada es evitar los alimentos ricos en histamina, lo que es muy difícil ya que el contenido de histamina no se especifica normalmente por los productores y debe deducirse a través de las recomendaciones generales (Schwelberger, 2009).

1.4.2. Histamina endógena:

1.4.2.1. Mecanismo alérgico:

Se entiende por alergia la reacción adversa a los alimentos de patogenia inmunológica mediada por la unión de anticuerpos IgE frente a las proteínas del alimento. Normalmente, los síntomas se presentan de manera inmediata (durante el periodo digestivo) tras la ingesta del alimento desencadenante (Genius y col., 2010).

1.4.2.2. Mecanismo antígeno-anticuerpo específicos no alérgicos:

Se trata de una liberación de histamina inducida específicamente por un antígeno, debida a una interacción celular directa entre linfocitos y mastocitos. El antígeno alimentario es captado en el tubo digestivo por las células M, capaces de transportar por endocitosis grandes moléculas sin ser degradadas hasta las placas de Peyer, donde se inicia el reclutamiento y la activación de mastocitos que actúan a su vez como células presentadoras de antígeno para los linfocitos (Bachelet y Levi, 2006).

Se trata del mismo mecanismo capaz de inducir tolerancia inmunológica específica a los alimentos, pero con la peculiaridad de que el mastocito que presenta el antígeno al linfocito T a través de moléculas MHC (major histocompatibility complex) tipo II, también expresa en su membrana moléculas CD80, entre otras, capaces de coestimular al complejo receptor TCR-CD28, induciendo así una activación de ambos, linfocito T y mastocito, que conlleva la liberación de histamina por este último (Zivny y col., 2001).

El hecho de que sea un mecanismo célula a célula nos explica el carácter silente del proceso durante un tiempo que puede ser variable de un enfermo a otro. En los casos de histaminosis no alérgica (HANA), una dieta que excluya totalmente al alimento o alimentos responsables del cuadro, conlleva a una regresión paulatina de los síntomas. Este tipo de dieta tendrá en cuenta

otros factores que puedan coexistir en el paciente, como una patología alérgica o un consumo crónico de fármacos (Weissler y col., 2008).

1.4.3. Otros mecanismos liberadores de histamina:

Existen situaciones y estímulos como el estrés, las infecciones, la vibración, los cambios de temperatura, las quemaduras, los cambios de presión atmosférica, etc., etc., que pueden provocar la liberación no específica de histamina.

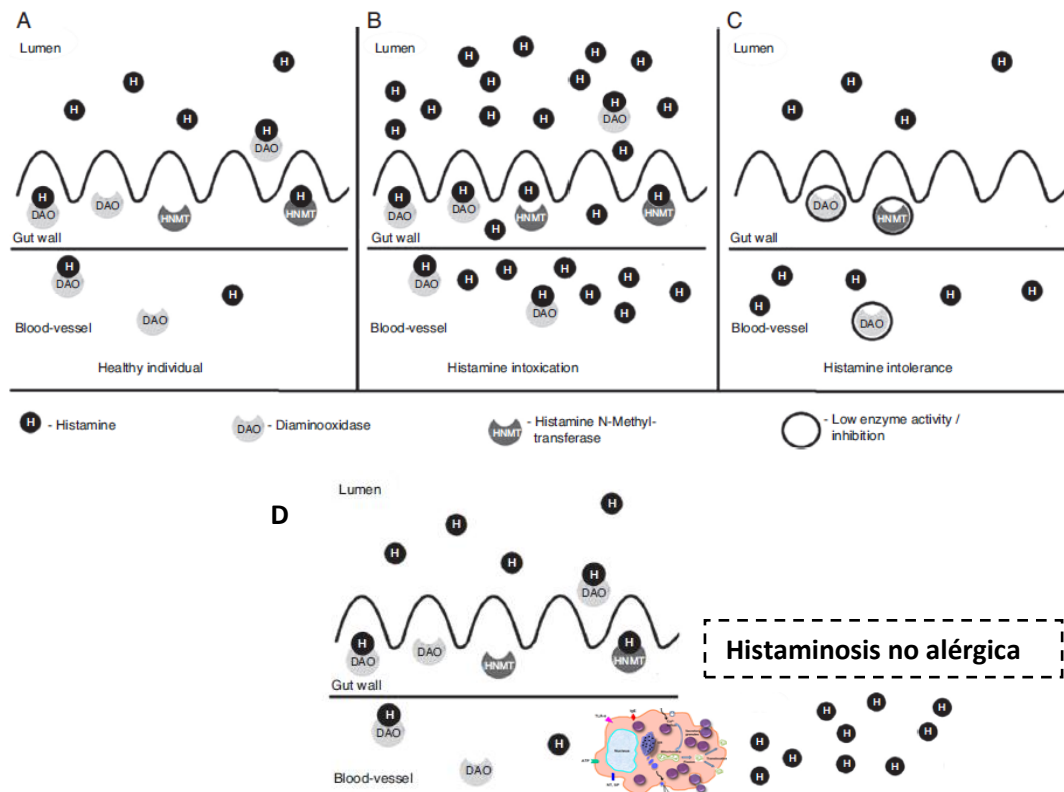


Figura 8: Degradación de histamina en el intestino. (A) Individuo sano. Concentración normal de histamina en la comida. La mayoría de la histamina es inactivada por la encima DAO o HNMT, solo una pequeña cantidad de histamina pasa a la sangre pero no causa síntomas. (B) Intoxicación por histamina. Un individuo sano ingiere alimentos con altos niveles de histamina (más de 500mg/kg). La actividad enzimática de DAO o HNMT es normal, pero es insuficiente para inactivar el exceso de histamina. La histamina pasa a la sangre y produce los síntomas. (C) Intolerancia a la histamina. Los individuos que sufren intolerancia a la histamina, presentan una actividad enzimática DAO y HNMT en el intestino disminuida o inhibida y es insuficiente para inactivar la histamina proveniente de alimentos con una concentración normal de histamina. La histamina pasa a la sangre y produce síntomas (Kovacova-Hanusikova y col., 2015). (D) Histaminosis no alérgica. Mecanismo antígeno-específico no alérgico. Proceso inmunológico en el que se produce una interacción celular directa entre linfocitos y mastocitos que conlleva la liberación de histamina por éste último.

2. Objetivos de la revisión

El objetivo principal de esta revisión es el acercamiento a la Histaminosis Alimentaria No Alérgica, la cual se conoce como síndrome de HANA.

Se pretende dar una visión íntegra de esta enfermedad; cuáles son sus síntomas principales, protocolos de diagnóstico y tratamiento. Además se ofrece un análisis general de los aspectos biológicos y clínicos de la histamina. Por otro lado, se establece una relación entre este síndrome con otras patologías relevantes.

Se ofrece información actualizada sobre este tema, ya que es una de las líneas de investigación más modernas y que está sometida a numerosos debates por los clínicos e investigadores médicos del sector.

3. Metodología

Para la documentación bibliográfica se han realizado búsquedas sistemáticas en bases de datos como NCBI, SCIENCE DIRECT, SCIELO y GOOGLE ACADEMICO utilizando diferentes combinaciones de descriptores: histamina, intolerancia a la histamina, histaminosis, receptores, sistema inmune, sensibilidad a la histamina...

Se han obtenido gran número de artículos tras la aplicación de diferentes medios de descarte y la lectura de un número significativo, se han elegido 82 artículos científicos de los cuales se ha extraído la información relevante en cuanto al tema que nos ocupa para llevar a cabo esta revisión.

También se ha entrevistado a un médico especialista en esta enfermedad en varias ocasiones durante los meses de febrero a mayo del 2016, para obtener un punto de vista más clínico y completo de la enfermedad. Así mismo, se ha entrevistado a una paciente para conocer de forma personal la problemática real en torno al síndrome de HANA.

Por último, se ha asistido al VI Congreso de la Sociedad Andaluza para el Estudio de Intolerancias Alimentarias (SAEIA) que tuvo lugar el 7 de Noviembre en Sevilla. En dicho congreso se abordaron temas referentes a la enfermedad y su relación con otras patologías como la celiaquía y fibromialgia.

4. Resultados y discusión

4.1. Síndrome histaminosis alimentario no alérgica (HANA)

La histaminosis alimentaria no alérgica (HANA) es la pérdida de salud por una ingesta moderada de uno o más alimentos en buen estado de salud, capaces de provocar la liberación de histamina endógena por un mecanismo inmunológico no alérgico. Es una enfermedad adquirida para la cual no existen marcadores genéticos. Se trata de un mecanismo antígeno-anticuerpo específico no alérgico, explicado previamente en la introducción.

4.1.1. Implicación del sistema inmunitario intestinal

El sistema inmunitario intestinal recibe continuamente una carga antigénica, procedente de la dieta y de bacterias comensales, y es capaz de diferenciar los patógenos invasivos de los antígenos inocuos (Ramiro-Puig y col., 2008).

El intestino posee numerosos mecanismos de defensas capaces de limitar el acceso de sustancias nocivas al organismo. Esta barrera intestinal está integrada por elementos tales como enzimas digestivas pancreáticas, el epitelio intestinal y las bacterias que constituyen la flora intestinal. Sin embargo, la barrera más efectiva la constituye el tejido linfoide asociado al intestino, también conocido como GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue).

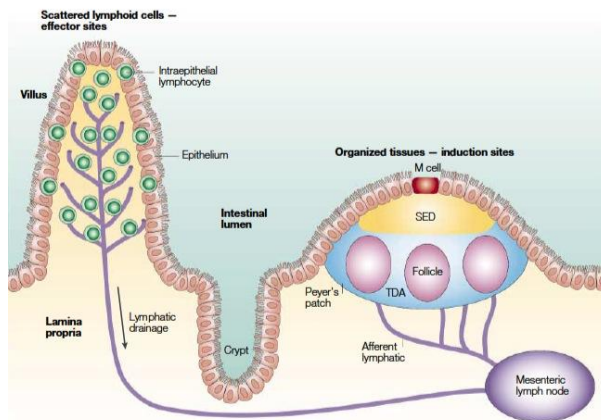


Figura 9: Elementos que integran el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal (GALT).

Tomada de Google

El GALT se divide en dos compartimentos: 1. GALT organizado, responsable de la inducción de la respuesta inmunitaria intestinal, el cual está constituido por folículos linfoides aislados, folículos linfoides asociados o placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos; 2. GALT difuso, encargado de efectuar la respuesta inmunitaria, este compartimento está integrado por poblaciones de linfocitos dispersas en el

entramado epitelial o en la lamina propia intestinal (Mowat, 2003).

- Captación de antígenos luminales

Los antígenos luminales pueden penetrar en la mucosa intestinal y alcanzar el GALT a través de células M presentes en la placa de Peyer. La membrana apical de las células M favorecen la adhesión y captación de antígenos luminales como macromoléculas, virus, bacterias. También

pueden captar ciertas proteínas alimentarias e IgA. Tras la captación se produce la transcitosis, es decir, las células M transportan los antígenos luminales a través de sus vesículas hasta ser liberados en el espacio extracelular. Los enterocitos podrían ser otra vía de entrada de antígenos aunque presentan menor accesibilidad que las células M, debido al recubrimiento externo del glicocáliz que impide la entrada de macromoleculares y microorganismos (Chambers y col., 2004).

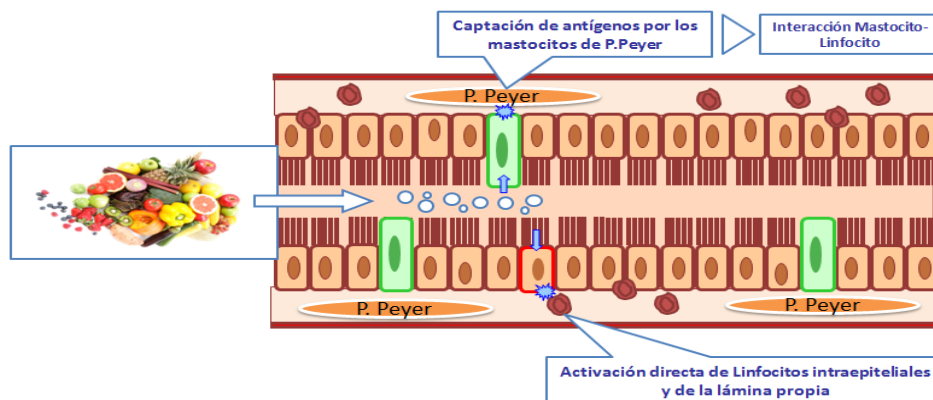


Figura 10: Esquema del procesamiento de antígenos.

- Inducción de la respuesta inmunitaria

Las células M captan y transportan los antígenos luminales hacia las células presentadoras de antígenos (APC) situadas en la placa de Peyer. Las APC procesan los antígenos hasta péptidos antigénicos que se expresarán en la membrana plasmática asociados a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) para ser reconocidos por el receptor de células T (TCR). Las APC activadas pueden interactuar con linfocitos T de la placa de Peyer o migrar hacia los ganglios linfáticos mesentéricos. Una vez activados, los linfocitos Th pueden diferenciarse en dos subpoblaciones efectoras, Th1 y Th2, atendiendo al tipo de citoquina que secretan (Ramiro-Puig y col., 2008).

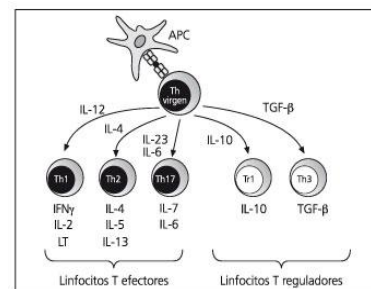


Figura 11: Clasificación de linfocitos Th activados.

Adaptada de Mowat, 2003

Los linfocitos Th1 se caracterizan por secretar interferón (IFN), interleucina 2 (IL-2), linfotóxina (TNF-β). Su función principal es la defensa mediada por fagocitos contra infecciones víricas, bacterianas y algunos protozoos. Por su parte, los linfocitos Th2 productores de IL-4, IL-5 e IL-13 actúan como mediadores de reacciones alérgicas actúan como mediadores de reacciones alérgicas (Ramiro-Puig y col., 2008).

Los linfocitos T activados en el GALT presentan un patrón de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas diferente al de los linfocitos activados en órganos linfoides periféricos, lo que promueve su movilización hacia mucosas y, en concreto, a aquella donde se inició la respuesta.

Los linfocitos que alcanzan la lámina propia del intestino se distribuyen en diferentes compartimentos. Las células plasmáticas permanecen en la lámina propia donde finalizan su maduración a células secretoras de IgA. Los linfocitos Th también permanecen en la lámina propia y se distribuyen uniformemente a lo largo de las vellosidades y criptas, mientras que los linfocitos Tc migran preferentemente al epitelio, convirtiéndose así en IEL. Ambos tipos linfocitarios activados se mantienen en estado latente como células memoria y, una vez se reencuentran con el antígeno, ejercen las funciones efectoras para las que se hallan programados (Ramiro-Puig y col., 2008).

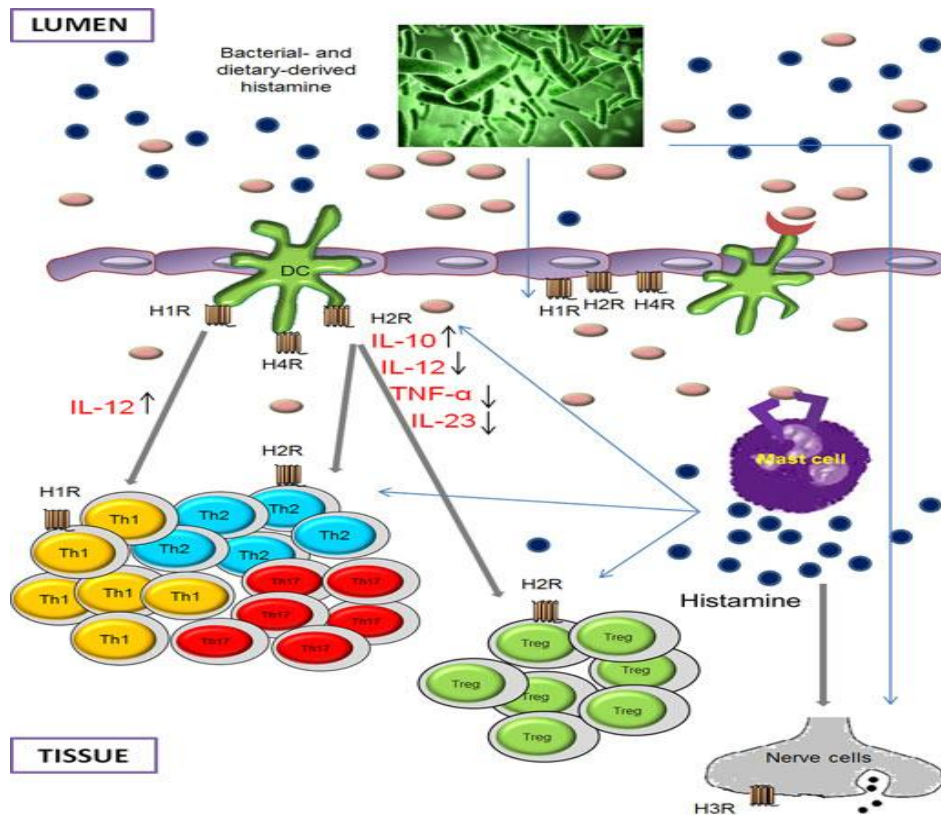


Figura 11: Principales fuentes celulares de histamina dentro del tracto gastrointestinal. La histamina altera la respuesta de las células dendríticas favoreciendo la secreción de IL-12 a través del RH₁, mientras que la activación RH₂ promueve la secreción de IL-10 e inhibe la secreción de IL-12, TNF-α y IL-23. Además, la activación de RH₁ promueve la polarización de los linfocitos Th1, mientras que la activación de RH₂ suprime la polarización de Th1 y Th2, lo que favorece la polarización a células T reguladoras. El receptor H₄ favorece la polarización Th2, por

otro lado, RH₄ posee propiedades quimiotácticas. La activación de las células epiteliales con histamina influye en la función de barrera. Las neuronas entéricas se activan a través de RH₃.

4.1.2. Sintomatología

La mayoría de los síntomas se desarrollan principalmente debido a un aumento en la concentración de histamina en el organismo. Las funciones de la histamina están mediadas a través de sus receptores explicados con anterioridad. Los síntomas secundarios resultan del hecho de que el aumento de concentración de histamina estimula la síntesis y liberación de catecolaminas, que puede causar aumento paradójico de la presión arterial (a pesar de que la histamina en sí provoca su disminución), taquicardia, arritmias, nerviosismo, sensación de temblor y alteraciones del sueño (Kovacova-Hanuszkova y col., 2015).

Entre los síntomas predominantes en la histaminosis alimentaria encontramos: dolor muscular, dolor de cabeza, cansancio, desequilibrios y mareos, trastornos de audición, trastornos del sueño, ansiedad, rinitis, cistitis, menstruación dolorosa, sensación de frío/calor, parestesias, prurito, sequedad, hinchazón abdominal, dolor abdominal, depresión, diarrea y estreñimiento entre otros.

Histamina	Efectos clínicos
0-1	Referencia
1-2	↑ Secreción de ácido gástrico
	↑ Frecuencia cardíaca
3-5	Taquicardia, dolor de cabeza, enrojecimiento, urticaria, prurito
6-8	↓ Presión arterial
7-12	Broncoespasmo
≈ 100	Para cardíaco

Cuadro 3: Efectos de la histamina según la concentración de histamina en plasma (ng/mL).

Adaptado de Maintz y Novak, 2007.

Se han agrupado los síndromes y patologías que se incluyen dentro de la histaminosis alimentaria no alérgica por aparatos (López-González y Esteban, 2010):

- Aparato digestivo: Síndrome del intestino irritable, trastornos gastrointestinales funcionales.
- Dermatología: Acné, alopecia, dermatitis atópica, prurito, psoriasis, urticaria crónica.
- Ginecología: Dismenorrea primaria (endometriosis), dolor pélvico crónico, síndrome de vestibulitis vulvar, síndrome premenstrual.

- Medioambiente: hipersensibilidad electromagnética, sensibilidades químicas múltiples
- Neurología: Cefalea tensional, migraña, esclerosis múltiple.
- Otorrinolaringología: Faringitis crónica, laringitis crónica, disfonía crónica, acufenos, hiperacusia, inestabilidad-mareos-vértigo, síndrome de Ménière.
- Psiquiatría: Anorexia-bulimia nerviosa, depresión, trastornos de ansiedad generalizada, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo.
- Sistema somatosensorial: Fibromialgia, hiperalgesia generalizada, síndrome fatiga crónica.
- Urología: Cistitis intersticial, cistopatías crónicas inflamatorias, vejiga hiperactiva, síndrome uretral femenino.

4.1.2.1. Sistema nervioso

Los síntomas neurológicos incluyen dolores de cabeza, jaquecas y migrañas entre otros. El dolor de cabeza inducido por histamina es un dolor de cabeza vascular causado principalmente por monóxido de nitrato endotelial bajo la estimulación de RH_1 , que también se encuentra en las arterias intracraneales más grandes. El aumento del número de mastocitos cerebrales está asociado con trastornos patológicos como la migraña, cefaleas en racimos y esclerosis múltiple (Huszt, 2004).

En los pacientes diagnosticados de migraña, se observó de un aumento de los niveles plasmáticos de histamina no sólo durante los ataques de migraña, sino también en las etapas asintomáticas de la enfermedad. Limitar la ingesta de histamina en los alimentos llevó a la desaparición de los síntomas de la migraña. Hoy en día sabemos que la histamina puede provocar, mantener y agravar el dolor de cabeza (Steinbrecher y Jarisch, 2005). Además de los receptores H_1 , otros subtipos de receptores de histamina pueden estar implicados en la fisiopatología de dolores de cabeza. La activación de RH_3 presinápticos inhibe la liberación de sustancia P y otros neurotransmisores liberados por neuronas sensoriales primarias, lo que sería relevante para los efectos descritos (Millán-Guerrero y col., 2006).

Los efectos de la histamina sobre el ciclo sueño-vigilia están mediados por los RH_1 , RH_2 y RH_3 . (219). La vigilia puede inducirse al potenciar la transmisión histaminérgica bloqueando los autorreceptores H_3 mientras que se promueve el sueño al inhibir la actividad de la HDC, por hiperpolarización de las neuronas histaminérgicas con agonistas GABAérgicos (Alstadhaug, 2014).

4.1.2.2. Sistema gastrointestinal

El nervio vago regula la movilización de histamina de las células enterocromafines del estómago mediante el control de su sensibilidad a la gastrina, y la histamina controla la secreción de ácido gástrico mediante la activación de la bomba de protones en las células parietales a través de la activación H_2 . Los antagonistas de H_2 se utilizan para el tratamiento de la enfermedad de úlcera péptica. La histamina liberada de los mastocitos, están asociados con la respuesta inmune contra la microbiota intestinal, por lo que juega un papel importante en la infección del tracto gastrointestinal, inflamación, y la génesis tumoral (Haas y col., 2008).

Respecto al síndrome de intestino irritable (SII) consiste en una combinación de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes no atribuibles a alteraciones bioquímicas ni estructurales. Es un desorden motor del tracto gastrointestinal sin lesión orgánica demostrable. Se asume que el SII engloba diversos procesos etiopatogénicos diferentes, con distinta fisiopatología, pero con unas manifestaciones intestinales similares. Los síntomas predominantes incluyen: Dolor abdominal (hipersensibilidad visceral) cólico, generalizado/localizado y ruidos abdominales, trastornos de la evacuación, estreñimiento y/o diarrea e hipersecreción de moco (Man y Fernández, 2013).

4.1.2.3. Psiquiatría

Debido a síntomas similares (pérdida de peso, diarrea, dolor abdominal...) la histaminosis puede imitar la anorexia nerviosa, siendo erróneamente diagnosticada. El diagnóstico preciso y la dieta pobre en histamina en estos pacientes pueden conducir al aumento de peso y la mejora de todos los síntomas (Maniyar y col., 2013).

4.1.2.4. Otorrinolaringología

El acúfeno es la percepción de un ruido subjetivo generado por una actividad neural sonora anómala, sin sonido externo que lo produzca. La actividad neural anómala que genera el acúfeno puede producirse principalmente en varias circunstancias: a) por disfunción del sistema auditivo (hipoacusia, traumatismo acústico o hiperacusia); b) por interacciones somatosensoriales en las neuronas multisensoriales del núcleo coclear dorsal y en los colículos inferior y superior; c) por procesos que afectan al sistema nervioso central como diversas sensibilizaciones centrales funcionales o excitabilidad aumentada del sistema límbico, producidas ambas, por alteraciones conductuales, preocupaciones, miedos, angustia, depresión; o como procesos patológicos vasculares, traumáticos, tóxicos, infecciosos, metabólicos o tumorales (patología en el sistema nervioso central); d) por multipatología

orgánica de tipo metabólico, vascular, articular o neurológico; y e) por el componente biopsicosocial de estrés (López-González y Esteban, 2010).

4.1.2.5. Sistema somatosensorial

La fibromialgia es un trastorno de disregulación central del dolor. En pacientes predispuestos a la disfunción neuroendocrina, de neurotransmisores y neurosensoriales, una serie de factores estresantes o gatillos producen la aparición de los síntomas clínicos. En la FM, las neuronas del asta dorsal muestran una hiperrespuesta a la estimulación somática nociceptiva y no nociceptiva. Esto es conocido como “sensibilización central”, y se piensa que resulta en hiperalgesia y alodinia. Se caracteriza por presentar los siguientes síntomas: Dolor difuso: crónico, persistente, molesto, punzante; Perturbaciones del sueño: aumento de despertares y sueño no reparador, anomalías en la arquitectura del sueño, onda anormal en el sueño no REM; Fatiga y rigidez: generalmente matutinas; Sensibilidad: presencia de puntos sensibles, sensibilidad a presión, frío, dolor eléctrico (Villanueva y col., 2004).

4.1.2.6. Aparato reproductor

En el tracto genital femenino, la histamina es producida principalmente por mastocitos, células endoteliales y epiteliales en el útero y los ovarios. Las mujeres con histaminosis a menudo sufren cefalea relacionados con el ciclo menstrual o dismenorrea. Estos síntomas se pueden explicar por la interacción entre la histamina y las hormonas sexuales femeninas y su capacidad para soportar las contracciones uterinas. La histamina parece estimular, de una forma dependiente de la dosis, la síntesis del estradiol por medio de RH_1 ; mientras que solo se observó un efecto moderado en la síntesis de progesterona. Las dolorosas contracciones uterinas en la dismenorrea primaria vienen causadas principalmente por un incremento en la producción de mucosa de la prostaglandina PGF_2 estimulada por estradiol y atenuada por progesterona (Jarisch, 2015).

La capacidad de respuesta de los mastocitos en relación con el ciclo menstrual y su liberación de histamina también se han investigado. Los experimentos en ratas revelaron niveles elevados de histamina uterinos, mediados por el estradiol, además de una mayor contractilidad uterina, lo que podría ser una señal de la modulación de los receptores de histamina miométriales secundarias a los esteroides ováricos. La intensidad de los síntomas de la histaminosis puede variar en función de la fase del ciclo menstrual (Hamada y col., 2013).

Debido a la interacción con las hormonas sexuales femeninas, efectos vasoactivos, y la capacidad para estimular el crecimiento y la proliferación celular, la histamina desempeña un papel importante en la interacción entre el embrión y el útero durante el embarazo y sustancialmente ayuda en el proceso de desarrollo de la placenta (Pap, 2004).

4.1.3. Diagnóstico Síndrome HANA

El diagnóstico de HANA para un médico formado en este tema era exclusivamente clínico, es decir que el estudio analítico es exclusivamente para saber la etiología de los alimentos responsables.

El principal problema a la hora de diagnosticar un síndrome HANA es que el paciente prioriza su síntoma mayor, ya sea dolor de cabeza, colon irritable o cualquiera de los síntomas característicos, por lo que acude al especialista correspondiente. De los pacientes diagnosticados, en base de miles de enfermos, aproximadamente un 30-40% proceden de consultas de medicina interna, donde acuden por dolencias de fibromialgia o fatiga crónica; entre un 20-25% a través de las consultas de traumatología debido a problemas de deshidrataciones de discos intervertebrales; sobre un 10-12% de consultas de digestivo; un porcentaje algo menor en neurología y pequeños porcentajes en consultas de alergias, dermatología, hepatología y psiquiatría, entre otras (Elorza, 2015).

La histaminosis no alérgica, no presenta ninguna relación causa-efecto con la ingesta del alimento tan clara e inmediata como en la alergia, por lo que el diagnóstico de forma empírica es imposible. No es detectable mediante IgE específica porque no es una respuesta alérgica. Otras técnicas serológicas (IgG, IgM) no ponen de manifiesto este mecanismo ya que son necesario tests reactivos celulares. Asimismo, otras pruebas alérgicas de provocación cutánea, carecen de valor (Elorza, 2015)

Para el correcto diagnóstico del síndrome de HANA se emplean estudios específicos tales como:

- Medir la liberación específica de histamina en el medio tras incubar las células vivas en presencia del antígeno: test de liberación de histamina modificado (TMH).

El test de liberación de histamina modificado (TMH) es, según expertos, la de mayor rentabilidad diagnóstica. El TMH es un TLH modificado para detectar el tipo de sensibilidad, en este caso de alimentos, que estamos buscando. Estudia la respuesta inmunológica de las células del paciente al contacto con los alimentos, es una reproducción "in vivo" por lo que es

un test directo. Al haber un aumento de liberación de mediadores inflamatorios implica la activación celular y detecta la sensibilización a ese alimento (Blanco, 2016).

Las muestras de sangre heparinizada se dividen en 4 alícuotas. A dos alícuotas se le añaden ácido perclórico con el fin de conocer el contenido total de histamina en la muestra y en las otras dos se le añaden EDTA para calcular la histamina basal. Todas las alícuotas se centrifugan y en el sobrenadante se cuantifica el contenido de histamina. Posteriormente se introduce una cantidad fija de sangre heparinizada en todos los tubos a analizar, se introducen los alérgenos en soluciones acuosas tamponadas y se incuban (Elorza y col., 1982). Esta técnica analiza cuánto se eleva el valor de histamina cuando se somete al efecto del alérgeno. Si el paciente está sensibilizado, los mastocitos comienzan a liberar histamina. Esa histamina se detecta mediante un detector de fluorescencia que recoge la intensidad de una señal luminosa y el osciloscopio determina un gráfico de histamina. (Anexo I y II)

- Medir activación celular mediante receptores que se expresan en la membrana celular “de novo” (CD63), tras la correcta incubación de las células inmunológicas con el antígeno alimentario (TAB). (Anexo III)

Los basófilos constituyen una fracción minoritaria de leucocitos en sangre periférica (<0,2%), son capaces de liberar el contenido de sus gránulos tras un proceso de activación dependiente del estímulo antigénico. Esta activación provoca la fusión intracitoplasmática de los gránulos y la fusión de la membrana de éstos con la membrana plasmática, con lo que las moléculas expresadas en la membrana granular (CD63), se expresan en la membrana del basófilo cuando éste se encuentra activado. La molécula CD63 es una proteína que se expresa no sólo en los gránulos del basófilo y en la superficie de éste cuando se activa, sino también en monocitos, macrófagos y plaquetas. La expresión de este marcador se correlaciona con la desgranulación, lo que hace que esta molécula sea un marcador ideal de activación del basófilo. El test de activación de basófilos (TAB) mide la expresión de la proteína CD63 presente en estado de reposo en los gránulos citoplasmáticos de los basófilos inactivos, que se expresa en su superficie cuando se activan. Esta molécula puede ser detectada mediante citometría de flujo, utilizando dos anticuerpos monoclonales: Anti CD63 PE y anti IgE FITC. La citometría de flujo ha sido confirmada como un método fiable para cuantificar la degranulación de basófilos tras el estímulo antigénico en reacciones de hipersensibilidad (Sanz y col., 2003).

4.1.4. Tratamiento

El tratamiento requiere un manejo multidisciplinario, actuando sobre las razones multifactoriales que la compone.

Se basa principalmente en dietas terapéuticas personalizadas. El objetivo es que a la persona afectada se le instaure una dieta exenta de los alimentos que no pueda tomar. Tenemos la posibilidad de conocer a que antígenos alimentarios está sensibilizado el mastocito mediante la determinación TMH. Teniendo en cuenta esto, podemos actuar y reducir la interacción inmunoneurologica (Elorza, 2015).

Dado que no existen evidencias científicas que justifiquen la utilidad de ningún otro tratamiento actualmente, la dieta es la única solución para esta enfermedad. La dieta terapéutica es personal para cada paciente ya que el tipo de histaminosis variará de un individuo a otro. El objetivo es que a la persona afectada se le instaure una dieta exenta de los alimentos que no pueda tomar, sin embargo, se presenta cierta dificultad para conseguir este objetivo debido a la ubicuidad de las proteínas alimentarias en los alimentos elaborados industrialmente (Elorza, 2015).

Por otro lado, se recomienda el uso de probióticos ya que va a tener una actividad inmunológica y puede variar transitoriamente la microbiota intestinal. Tanto la dieta como los probióticos pueden regular la modulación que realiza la microbiota intestinal a nivel de los sistemas inmunológicos y nerviosos localizados en la mucosa intestinal, y por tanto, puede actuar sobre procesos locales y sistémicos en el huésped (El Aidy y col., 2015). También está demostrado, la capacidad que tienen los probióticos de restaurar la integridad de la barrera epitelial, esto es mejora la permeabilidad intestinal (Wang y col., 2014).

4.1.5. Evolución del enfermo tras el tratamiento

Inicialmente el 95-97% de los enfermos tienen una evolución favorable, sin embargo a partir de unos meses de dieta se observan distintos modelos de evolución. El 68-70% de los enfermos evolucionan favorablemente llevando a cabo los consejos dietéticos hasta la reintroducción de los alimentos más importante, éste sería el cuadro de evolución más favorable. Aproximadamente, entre un 18-20% de los enfermos cuando empiezan a mejorar, al desaparecer la sintomatología predominante, abandonan la dieta por cuenta propio por lo que recaen nuevamente. Por último, alrededor del 10% de los pacientes presentan dos procesos distintos:

- a) Aun haciendo bien la dieta, debido a circunstancias personales y sometidos a un gran estrés, empeoran sus síntomas.
- b) Otro grupo minoritario afectados por sensibilizaciones secundarias a otros alimentos, siendo su sensibilización, en algunos aspectos, cambiante.

La histamina puede ser liberada directamente en ausencia de proteína alimentaria, por mecanismos no inmunológicos, como puede ser el estrés. Sin embargo, el estrés por sí mismo, no es la causa determinante de un síndrome HANA, aunque si puede ser el precipitante de una falta adecuada de respuesta al tratamiento (Mesa, 2015).

4.1.5.1. ¿Cómo afecta el estrés?

La respuesta del estrés está controlada por el SNC en coordinación con los tres sistemas encargados de mantener la homeostasis: el sistema nervioso autónomo, endocrino e inmune. El principal efector de la respuesta al estrés es el eje hipotálamo-hipofisis-glandulas suprarrenales (HHS) (Gomez y Escobar, 2006).

En una situación de estrés se segregan en primer lugar, noradrenalina y adrenalina, además de cortisol y CRF (precursor de liberación de cortisol), hormona de crecimiento y somatostatina (precursor de GH), sustancia P, neurotoxina Y, VIP y hormonas tiroideas entre otras. Los mastocitos de las células que tienen más receptores pueden estar estimulados por CRF, VIP, somatostatina, estímulos físicos, fracciones IgE. Cuando se produce la estimulación de mastocitos se libera citocinas, histamina, triptasa, etc. Esta liberación de histamina desencadena los síntomas característicos de la histaminosis, explicados con anterioridad.

4.1.6. Entrevista a un paciente diagnosticado de HANA

Síntesis de la entrevista realizada a una mujer A.R. diagnosticada de HANA desde hace muchos años, su historia nos facilita la comprensión de la realidad de esta enfermedad. La entrevistada dio permiso para exponer sus vivencias en esta revisión.

- ¿Cuáles fueron los primeros síntomas que empezó a notar?

La respuesta es complicada, fueron tantos y durante tanto tiempo...

Te puedo enunciar algunos como por ejemplo: mamas fibroquísticas, endometriosis, dolor de presión, contracturas varias, dolor de estómago, ardores, insomnio, desprendimiento de vítreo en ambos ojos, diarreas, caída de cabello, estreñimiento. Dolor de cabeza, hinchazón abdominal, acufenos, mareos, etc.

- ¿Durante cuánto tiempo estuvo sufriendo esos síntomas sin ser consciente de la enfermedad?
Prácticamente toda mi vida, aunque empeoraron en los últimos diez a quince años.
- ¿Cómo lo diagnosticaron? ¿Qué pruebas llevaron a cabo para el diagnóstico?
Mediante una anamnesis realizada por la doctora que me trata y la confirmación mediante un análisis de sangre.
- ¿Cuál fue su tratamiento inicial? ¿Qué tratamiento tiene actualmente?
Eliminar totalmente de mi dieta los alimentos que me salieron positivos, así como varios complementos alimentarios, que sigo tomando. Actualmente el tratamiento es el mismo.
- ¿Presentan alguna sintomatología actualmente? ¿Cómo es su estado de salud actual en general?
Mi estado de salud ha mejorado mucho, han desaparecido el 90% de mis síntomas y me encuentro mucho mejor.
- ¿Qué tipo de alimentación siguen actualmente?
Sigo desechando de mi dieta los alimentos que me dieron positivos en la analítica, así como toda clase de aditivos y conservantes. Tampoco consumo alimentos procesados.

4.2. Relación celiaquía e histaminosis

La EC, considerada hasta hace pocos años sólo como una enteropatía sensible al gluten, es hoy definida como un proceso inmune sistémico mediado por alteraciones producidas por gluten y prolaminas afines en individuos genéticamente susceptibles (Polanco y Ruiz, 2002). Para que un paciente sea celíaco tiene que cumplir las siguientes características:

- ✓ Respuesta positiva a una Dieta Libre de Gluten (DLG).
- ✓ Presencia de autoanticuerpos específicos: anti-transglutaminasa /anti-endomisio/anti-gliadina.
- ✓ Alteraciones de las microvellosidades intestinales, desde una afectación moderada hasta una aplasia de microvellosidades.
- ✓ Prueba genética positiva, con presencia de haplotipos HLA-DQ2 y/o DQ8.

HANA es una enfermedad adquirida, no tenemos datos para pensar que haya un componente genético. Tras la activación de las placas de Peyer se produce una liberación de leucocitos (Bachelet y col., 2006). Todos los síntomas llevan a dos procesos causantes: Inflamatorio y Autoinmune, explicados anteriormente.

Tanto la EC, como la SGNC, son enfermedades cuya sintomatología y tratamiento quedan englobados dentro del diagnóstico y tratamiento de HANA. Siendo el síndrome HANA una

entidad más amplia en la que consideramos los alimentos que con más frecuencia provocan las respuestas inmunológicas no alérgicas causantes de la liberación de histamina endógena (Maintz y Novak, 2007).

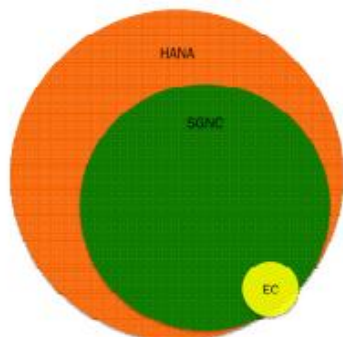


Figura 12: Esquema incidencia HANA

Se calcula que el 40% de la población tiene problemas de Histaminosis a algún alimento. A la cabeza de los alimentos que con más frecuencia producen esta reacción está la leche, incluyendo a todos los derivados lácteos, que se encuentra en un 92% de los pacientes con HANA. Según estudios recientes, la Histaminosis al trigo en los pacientes con HANA ha ido aumentando en los últimos años, pasando de un 39,3% en

2011 a un 60% en 2015. Éste es un dato preocupante, teniendo en cuenta que en los anteriores 20 años se había mantenido su prevalencia alrededor del 40% y que en sólo 5 años ha aumentado un 20% más. La prevalencia de la Histaminosis al trigo es más frecuente en mujeres. No hay ningún rango de edad en el que se dé con mayor frecuencia de forma significativa. Gracias a estudios y experiencias de especialistas, encontrar todos los alimentos que provocan un aumento de Histamina endógena en el paciente es lo que nos ayuda a solucionar el problema, tanto si los marcadores genéticos de celiaquía son positivos como si son negativos. Sin ignorar que 1 de cada 20.000 pacientes con HANA, tiene una EC sin Histaminosis al trigo. Posiblemente éste sea el paciente realmente con EC, sin HANA, el resto están todos dentro del diagnóstico de la Histaminosis (López, 2016).

4.3. Síndrome de Sensibilidad Central (SSC)

Existen otras perspectivas clínicas que establece el síndrome HANA como una patología perteneciente al Síndrome de Sensibilidad Central (SSC), denominándola síndrome de histaminosis crónica (SHC). Éste síndrome engloba distintos procesos con características comunes, todos ellos de etiología desconocida pero que tienen una fisiopatología y síntomas semejantes, además tienen en común una sensibilización del sistema nervioso central (SNC). A este concepto pertenecen patologías como la fibromialgia, el síndrome de la fatiga crónica, el síndrome del intestino irritable, migrañas o cefaleas tensionales, síndrome de piernas inquietas, cistitis intersticial, entre otros, todos ellos estarían dentro del SSC.

La sensibilización central es un fenómeno fisiológico en el que las neuronas del SNC están hiperexcitadas, produciéndose una hipersensibilidad de estas y una amplificación de las respuestas del SNC a los estímulos periféricos: dolor, olor, ruidos, alimentos, productos

químicos, estrés, fármacos, etc., que provoca una hiperrespuesta a éstos y que se mantiene en el tiempo a pesar de la desaparición del estímulo (Neblett, y col., 2013).

En el SSC existe por tanto una desregulación neurosensorial que va a producir alteraciones neuroendocrinas y del sistema inmunológico, ya que existe una estrecha relación entre ambos. La sensibilización periférica se debe a la acción de los mediadores químicos liberados en el lugar de la lesión o inflamación: prostaglandinas, ATP, serotonina, histamina, citoquinas, las cuales van a conectar con el sistema inmunológico y con el sistema nervioso central. La cronificación del proceso dará lugar a un aumento del estrés oxidativo y de los radicales libres, lo cual provocará un aumento de las sustancias proinflamatorias e inmunológicas, causará la disfunción en las mitocondrias, etc. Fruto de la disfunción de todos estos sistemas íntimamente relacionados aparecerá una sintomatología compleja y variada.

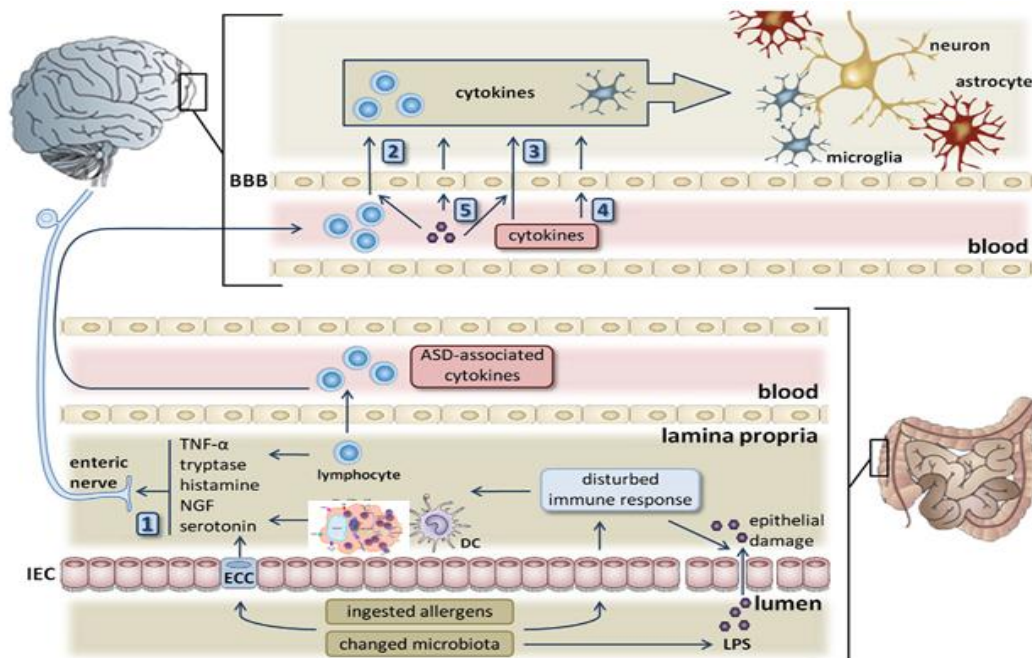


Figura 13: Relación sistema nervioso central, sistema inmunológico y sistema endocrino. Tras la alteración inmune en el tracto gastrointestinal, las células epiteliales intestinales se convierten en células más permeables y los enterocromafines (ECCs), linfocitos, mastocitos (MC) y células dendríticas (DC) secretan todo tipo de factores neuroinmunes que pueden estimular los nervios entéricos. Además, las citoquinas y los linfocitos están presentes en la circulación. Posteriormente, los linfocitos pueden pasar la barrera hematoencefálica (BBB), las citoquinas plasmáticas (IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α) pueden pasar la barrera hematoencefálica y las citoquinas (IL-1 β , TNF- α) se puede unir a las células endoteliales del cerebro que inducen una respuesta inmune.

La histaminosis alimentaria no alérgica (HANA) se refiere únicamente a la histaminosis endógena producida principalmente por la alimentación mientras que la teoría del síndrome de sensibilidad central hace mención a una hipersensibilidad del sistema nervioso central que

va a producir alteraciones neuroendocrinas e inmunológicas al existir una estrecha relación entre ellos. Ambas teorías tienen una base común, la liberación de histamina endógena es la desencadenante de las patologías y síntomas que se describen. Sin embargo, el concepto de SSC supone un reto de la medicina actual, no se trata de una enfermedad estructural lineal donde se establecen unas relaciones claras de causa-efecto que expliquen los síntomas y signos que aparecen en los enfermos, sino de una disfunción generalizada consecuencias de la disregulación de varios sistema desde el punto de vista de su funcionamiento. Además establece la búsqueda de nuevas líneas terapéuticas con el fin de mejorar la sintomatología y calidad de vida de los pacientes.

Hay cierto debate clínico entorno a estas afirmaciones por lo que es necesario continuar investigando sobre este campo para poder obtener una información veraz. Aún faltan datos reales de epidemiología a nivel mundial, ya que los datos actuales son obtenidos de pequeños grupos de investigación a nivel estatal. Por otro lado, son necesarias publicaciones a nivel internacional que justifiquen la veracidad de esta patología, así como llegar a un consenso para unificar la nomenclatura de los síndromes que refieren al mismo concepto.

Por último, sugerir la discusión acerca de nuestro estilo de vida actual, el cual es excesivamente higiénico, con hábitos alimenticios poco saludables y se caracteriza por predominar un estrés de carácter crónico. Hay publicaciones en las que se ha demostrado que existe una relación inversamente proporcional entre las enfermedades bacterianas, las cuales han disminuido, con respecto a las enfermedades crónicas que han aumentado.

5. Conclusiones

El síndrome de histaminosis alimentaria no alérgica (HANA) es una enfermedad alimentaria, cuyo estudio pertenece a una de las líneas de investigación más novedosas que existen. Se trata de una liberación de histamina endógena inducida por un antígeno, debida a la interacción celular directa entre linfocitos y mastocitos. Este mecanismo es capaz de inducir la tolerancia inmunológica específica a los alimentos, por lo que estamos frente a una enfermedad inmunológica.

Frecuentemente pacientes que han sido diagnosticados de migraña, cefaleas o fibromialgia presentan síntomas digestivos como dolor abdominal, hinchazón de abdomen, gases, estreñimiento y/o diarreas, entre otros. Estos pacientes, tras un estudio por parte del especialista, se demuestra que no existe una patología orgánica de base del tubo digestivo que pueda explicar los síntomas, por lo que son diagnosticados de “síndrome de intestino irritable”, “digestiones lentas”. Otras veces presentan síntomas tan dispares como mareos, acufenos, alopecia, prurito, dermatitis, sensación de frío o calor, ansiedad, menstruación dolorosa, alteraciones del sueño. Sin embargo, los estudios referentes al síndrome de HANA pueden afirmar que en estos pacientes existe un mecanismo inmunológico que explica esta sintomatología, centrándose principalmente en la respuesta inmunológica a nivel intestinal.

El inicio del estudio de esta patología se remonta a los años ochenta, en un principio el diagnóstico se basaba en la sospecha del alimento implicado mediante la historia clínica del paciente y la realización de dietas de exclusión y reintroducción del mismo, por lo que no existían unos parámetros objetivos. Con los nuevos descubrimientos e investigaciones, empezamos a entender algunos de los mecanismos implicados en las reacciones adversas de los alimentos y de esta manera se empiezan a desarrollar técnicas de diagnóstico in vitro para estas enfermedades: Test de liberación de histamina, test de activación de basófilos, etc.

Los recientes avances científicos, argumentados mayoritariamente en la observación clínica de los pacientes, han contribuido significativamente para lograr un mayor conocimiento de las enfermedades producidas por alimentos. No obstante existe cierta discrepancia y debate en torno a estas patologías por lo que son necesarias continuas investigaciones en este campo que aporten veracidad; seguir investigando para conseguir nuevas técnicas de diagnóstico y alcanzar nuevas terapias de tratamiento que sean capaces de aumentar el bienestar del paciente.

6. Bibliografía

- Akdis, Cezmi A.; Simons, F. Estelle R. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *European journal of pharmacology*, 2006; 533 (1), 69-76.
- Alstadhaug, Karl B. Histamine in migraine and brain. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2014; 54 (2), 246-259.
- Amon, U., et al. Enteral histaminosis: Clinical implications. *Inflammation research*, 1999; 48 (6), 291-295.
- Bacb, Jean-François. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New England journal of medicine*, 2002; 347 (12), 911-920.
- Bach, Jean-François. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New England journal of medicine*, 2002; 347 (12), 911-920.
- Bachelet, Ido; Levi-Schaffer, Francesca; Mekori, Yoseph A. Mast cells: not only in allergy. *Immunology and allergy clinics of North America*, 2006; 26 (3), 407-425.
- Bédry, Régis; Gabinski, Claude; Paty, Marie-Claire. Diagnosis of scombroid poisoning by measurement of plasma histamine. *New England Journal of Medicine*, 2000; 342 (7), 520-521.
- Blanco, M. Consulta Síndrome Hipersensibilidad Central. Hospital Viamed, Sevilla. 2016
- Brown, Eric M.; Sadarangani, Manish; FINLAY, B. Brett. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature immunology*, 2013; 14 (7), 660-667.
- Catassi, Carlo, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*, 2015; 7 (6), 4966-4977.
- Chambers, Stephen J., et al. Rapid in vivo transport of proteins from digested allergen across pre-sensitized gut. *Biochemical and biophysical research communications*, 2004; 325, (4), 1258-1263.
- Chen, Duan, et al. Differentiation of gastric ECL cells is altered in CCK 2 receptor-deficient mice. *Gastroenterology*, 2002; 123 (2), 577-585.
- Cogé, Francis, et al. Structure and expression of the human histamine H 4-receptor gene. *Biochemical and biophysical research communications*, 2001; 284 (2), 301-309.
- Coruzzi, G., et al. Role of histamine H3 receptors in the regulation of gastric functions. *J Physiol Pharmacol*, 2001; 52 (4), 539-553.
- Crivellato, Enrico; Vacca, Angelo; Ribatti, Domenico. Setting the stage: an anatomist's view of the immune system. *Trends in Immunology*, 2004; 25 (4), 210-217.
- D'Argenio, Valeria; Salvatore, Francesco. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clinica Chimica Acta*, 2015; 451, 97-102.
- Dembiński, Artur, et al. Role of capsaicin-sensitive nerves and histamine H 1, H 2, and H 3 receptors in the gastroprotective effect of histamine against stress ulcers in rats. *European journal of pharmacology*, 2005; 508 (1), 211-221.
- Dunford, Paul J., et al. The histamine H4 receptor mediates allergic airway inflammation by regulating the activation of CD4+ T cells. *The Journal of immunology*, 2006; 176 (11), 7062-7070.
- DY, Michel; Schneider, E. Histamine-cytokine connection in immunity and hematopoiesis. *Cytokine & growth factor reviews*, 2004; 15 (5), 393-410.

- El Aidy, Sahar; Van Den Bogert, Bartholomeus; Kleerebezem, Michiel. The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. *Current opinion in biotechnology*, 2015; 32, 14-20.
- Elorza, FL.; Rubio N.; Lizaso M. Estandarización del test de liberación de histamina. *Allergology et Immunopathology*, 1982; 10 (3), 221-228.
- Elorza. Ponencia presidencial. VI Congreso Sociedad Andaluza Para El Estudio De Intolerancias Alimentarias (SAEIA). Sevilla. 2015
- Esbenshade, timothy a., et al. Differential activation of dual signaling responses by human H1 and H2 histamine receptors. *Journal of receptors and signal transduction*, 2003; 23 (1), 17-31.
- Genuis, Stephen J. Sensitivity-related illness: the escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity. *Science of the Total Environment*, 2010; 408 (24), 6047-6061.
- Gómez-González, B.; Escobar, A. Estrés y sistema inmune. *Rev Mex Neuroci*, 2006; 7 (1), 30-8.
- Guida, B., et al. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *European journal of clinical nutrition*, 2000; 54 (2), 155-158.
- Guillianio, Mark J.; Foxx-Orenstein, Amy E.; Lebman, Deborah A. The microenvironment of human Peyer's patches inhibits the increase in CD38 expression associated with the germinal center reaction. *The Journal of Immunology*, 2001; 166(4), 2179-2185.
- Gutzmer, Ralf, et al. Histamine H4 receptor stimulation suppresses IL-12p70 production and mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells. *The Journal of Immunology*, 2005; 174 (9), 5224-5232.
- Haas, Helmut L.; Sergeeva, Olga A.; Selbach, Oliver. Histamine in the nervous system. *Physiological reviews*, 2008; 88 (3), 1183-1241.
- Haas, Helmut; Panula, Pertti. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 2003; 4 (2), 121-130.
- Hamada, Yasuhiro, et al. Effect of the menstrual cycle on serum diamine oxidase levels in healthy women. *Clinical biochemistry*, 2013; 46 (1), 99-102.
- Hough, Lindsay B. Genomics meets histamine receptors: new subtypes, new receptors. *Molecular Pharmacology*, 2001; 59 (3), 415-419.
- Huang, Jing-Feng; Thurmond, Robin L. The new biology of histamine receptors. *Current allergy and asthma reports*, 2008; 8 (1), 21-27.
- Human Microbiome Project Consortium, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012; 486 (7402), 207-214.
- Hungerford, James M. Scombroid poisoning: a review. *Toxicon*, 2010; 56 (2), 231-243.
- Husby, S., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2012; 54 (1), 136-160.
- Huszti, Z. Histamine in CNS-resident non-neuronal cells. *Histamine: biology and medical aspects*. Budapest, Hungary: SpringerMed Publishing, 2004; 272-80.
- Jablonowski, Jill A., et al. The first potent and selective non-imidazole human histamine H4 receptor antagonists. *Journal of medicinal chemistry*, 2003; 46 (19), 3957-3960.
- Jarisch R. Histamine intolerance in women. In: Jarisch R, editor. *Histamine intolerance, histamine and seasickness*. Berlin, Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2015; 109-115.

- Johansson, S. G. O., et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2004; 113 (5), 832-836.
- Jutel, Marek, et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature*, 2001; 413 (6854), 420-425.
- Kelley, James; Walter, Lutz; Trowsdale, John. Comparative genomics of major histocompatibility complexes. *Immunogenetics*, 2005; 56 (10), 683-695.
- Kovacova-Hanuszkova, E., et al. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergologia et Immunopathologia*, 2015; 43 (5), 498-506.
- Lefrançois, Leo; Puddington, Lynn. Intestinal and pulmonary mucosal T cells: local heroes fight to maintain the status quo. *Annu. Rev. Immunol.*, 2006; 24, 681-704.
- Leurs, Rob, et al. Molecular and biochemical pharmacology of the histamine H4 receptor. *British journal of pharmacology*, 2009; 157 (1) , 14-23.
- Leurs, Rob, et al. The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2005; 4 (2),107-120.
- Li, Huige, et al. Histamine upregulates gene expression of endothelial nitric oxide synthase in human vascular endothelial cells. *Circulation*, 2003; 107 (18), 2348-2354.
- López, M. Conferencia Celiaquía e histaminosis: nuestra experiencia.VI Congreso Sociedad Andaluza Para El Estudio De Intolerancias Alimentarias (SAEIA). Sevilla. 2015
- López-González MA, Esteban F editores. Acúfeno como señal de malestar. Capítulo 42. *Síndrome de Sensibilidad Central y acúfenos Sevilla: Publidisa*, 2010; 819-847
- Lovell, P.; Vender, R. B. Management and treatment of pruritus. *Skin therapy letter*, 2007; 12 (1), 1-6.
- Maintz, Laura, et al. Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: a critical review. *Human reproduction update*, 2008; 14 (5), 485-495.
- Maintz, Laura; Bieber, Thomas; Novak, Natalija. Histamine intolerance in clinical practice. *Dtsch Arztebl*, 2006; 103(51-52), 3477-83.
- Maintz, Laura; Novak, Natalija. Histamine and histamine intolerance. *The American journal of clinical nutrition*, 2007, 85 (5), 1185-1196.
- Man, Fernando; Fernández, Luis María Bustos. Síndrome de intestino irritable:¿ Un trastorno funcional?. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, 2013; 43 (4), 321-334.
- Maniyar, F. H., et al. Imaging the premonitory phase of migraine-new insights into generation of the migraine attack. *The journal of headache and pain*, 2013; 14 (1), 112.
- Martín, Ismael San Mauro, et al. ¿ Es el gluten el gran agente etiopatogenico de enfermedad en el siglo xxi?. *Nutrición hospitalaria*, 2014; 30, (06), 1203-1210.
- Mearin, Fermín; Peña, Enrique; Balboa, Agustín. Importancia de la dieta en el síndrome del intestino irritable. *Gastroenterología y Hepatología*, 2014; 37 (5), 302-310.
- Mesa J. M. Protagonismo del tubo digestivo en la histaminosis alimentaria no alérgica. VI Congreso Sociedad Andaluza Para El Estudio De Intolerancias Alimentarias (SAEIA). Sevilla. 2015
- Millán-Guerrero, Rebeca O., et al. N-alpha-methyl histamine safety and efficacy in migraine prophylaxis: phase III study. *Can J Neurol Sci*, 2006; 33 (2),195-9.
- Montes, J.; Flores, J.; Alfonso, B. E. Histamina, receptores y antagonistas. *Rev Med Hosp Gen Mex*, 2005; 68 (3), 104-109.

- Morse, Kelley L., et al. Cloning and characterization of a novel human histamine receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001; 296 (3),1058-1066.
- Mowat Allan Mcl. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature Reviews Immunology*, 2003; 3 (4),331-341.
- Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 331-41.
- Moya-García, A. A., et al. Structural features of mammalian histidine decarboxylase reveal the basis for specific inhibition. *British journal of pharmacology*, 2009; 157 (1), 4-13.
- Nakane, H., et al. Histamine: Its novel role as an endogenous regulator of Con A–dependent T cell proliferation. *Inflammation Research*, 2004; 53 (7), 324-328.
- Neblett, Randy, et al. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *The Journal of Pain*, 2013; 14 (5), 438-445.
- Newberry, Rodney D.; LORENZ, Robin G. Organizing a mucosal defense. *Immunological reviews*, 2005; 206 (1), 6-21.
- Obuchowicz, R., et al. Involvement of central and peripheral histamine H3. *Journal of physiology and pharmacology*, 2004; 55 (1), 255-267.
- Ortiz Lucas, M.; Saz Peiró, P.; Sebastián Domingo, J. J. Hipótesis inmune del síndrome del intestino irritable: Segunda parte: papel de las citokinas. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2010; 102 (12), 711-717.
- Panula, Pertti, et al. International union of basic and clinical pharmacology. XCVIII. histamine receptors. *Pharmacological reviews*, 2015, 67 (3), 601-655.
- Pap, Erna. Connection between histamine and the sexual steroids. *Histamine: Biology and Medical Aspects*. Budapest, Basel: SpringMed Publishing, Karger AG, 2004; 317-328.
- Parsons, Mike E.; Ganellin, C. Robin. Histamine and its receptors. *British journal of pharmacology*, 2006; 147 (1), 127-135.
- Peng, Jin-feng, et al. Development of an automated on-line pre-column derivatization procedure for sensitive determination of histamine in food with high-performance liquid chromatography–fluorescence detection. *Journal of Chromatography A*, 2008; 1209 (1), 70-75.
- Petersen, J., et al. Analysis of genetic polymorphisms of enzymes involved in histamine metabolism. *Inflammation Research*, 2003; 52, 69-70.
- Polanco, I.; Ruiz Díaz, A. Exposición al gluten y aparición de enfermedades autoinmunes en la enfermedad celiaca. *Ciencia pediátrica*, 2002; 22 (9), 9-319
- Ramiro-Puig, E., et al. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2008; 100 (1), 29-34
- Ramos-Jiménez, Judith; Garduño-Torres, Belén; Arias-Montaña, José Antonio. Histamina y comunicación intercelular: 99 años de historiam, *Rev Biomed*, 2009; 20, 100-126.
- Ribes, Carmen. *Enfermedad celíaca*. Ministerio de Sanidad y Consumo, Publicaciones, Documentación y Biblioteca, 1991.
- Saavedra Hernández, Danay. La molécula CD28 y su función en la activación de células T. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 2013, 29 (4), 359-367.

- Sanz, María Luisa, et al. Test de activación de basófilos en el diagnóstico de alergia a medicamentos. En Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud, 2003; 9-47.
- Sapone, Anna, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *International archives of allergy and immunology*, 2010; 152, (1), 75-80.
- Schubert, Mitchell L.; Peura, David A. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*, 2008; 134 (7), 1842-1860.
- Schwelberger HG. Diamine oxidase (DAO) enzyme and gene. In: Falus A, editor. *Histamine: biology and medical aspects*. Budapest: SpringMed Publishing; 2004; 43–52.
- Schwelberger HG. Histamine N-methyltransferase (HNMT) enzyme and gene. In: Falus A, editors. *Histamine: biology and medical aspects*. Budapest: SpringMed Publishing, 2004; 53-9.
- Schwelberger, H. G. Histamine intolerance: Overestimated or underestimated?. *Inflammation research*, 2009; 58, 51-52.
- Shaikh, P. Zuber, et al. *International Journal Of Pharmacy & Life Sciences*. *Int. J. of Pharm. & Life Sci.(IJPLS)*, 2011; 2 (10), 1154-1173.
- Sicherer, Scott H.; Sampson, Hugh A. Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010; 125 (2), 116- 125.
- Smith, Donald W.; Nagler-Anderson, Cathryn. Preventing intolerance: the induction of nonresponsiveness to dietary and microbial antigens in the intestinal mucosa. *The Journal of Immunology*, 2005; 174 (7), 3851-3857.
- Sociedad Andaluza Para El Estudio De Intolerancias Alimentarias (SAEIA). 2016 [en línea] [consultado en enero 2016] <http://www.saeia.es/>
- Ständer, Sonja; Steinhoff, Martin. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Experimental dermatology*, 2002; 11 (1),12-24.
- Steinbrecher, I.; Jarisch, R. Histamin und Kopfschmerz. *Allergologie*, 2005; 28 (3), 85-91.
- Tanaka, Satoshi; Ichikawa, Atsushi. Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: immune regulatory roles of histamine produced by leukocytes. *Journal of pharmacological sciences*, 2006; 101 (1), 19-23.
- Thomsen, Lars Lykke; OLESEN, Jes. Nitric oxide in primary headaches. *Current opinion in neurology*, 2001; 14 (3), 315-321.
- Thurmond, Robin L.; Gelfand, Erwin W.; Dunford, Paul J. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008;7 (1), 41-53.
- Tirupathi, Chinnaswamy, et al. Role of Ca²⁺ signaling in the regulation of endothelial permeability. *Vascular pharmacology*, 2002; 39 (4), 173-185.
- Tisoncik, Jennifer R., et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2012; 76 (1), 16-32.
- Vieira, Pedro L., et al. IL-10-secreting regulatory T cells do not express Foxp3 but have comparable regulatory function to naturally occurring CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells. *The Journal of Immunology*, 2004; 172 (10), 5986-5993.
- Villanueva, V. L., et al. Fibromialgia: diagnóstico y tratamiento. El estado de la cuestión. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 2004; 11 (7), 50-63

- Visciano, Pierina, et al. Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. *Biogenic Amines in Fermented Foods*, 2015; 73.
- Wang, Yan; Kasper, Lloyd H. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, behavior, and immunity*, 2014; 38, 1-12.
- Weissler, Adaya; Mekori, Yoseph A.; Mor, Adam. The role of mast cells in non-allergic inflammation. *The Israel Medical Association journal*, 2008; 10 (12), 834.
- Wieland, Kerstin, et al. Constitutive activity of histamine H3 receptors stably expressed in SK-N-MC cells: display of agonism and inverse agonism by H3 antagonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001; 299 (3), 908-914.
- Zampeli, E.; Tiligada, E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *British journal of pharmacology*, 2009; 157(1), 24-33.
- Zhang, Mai; Thurmond, Robin L.; Dunford, Paul J. The histamine H 4 receptor: a novel modulator of inflammatory and immune disorders. *Pharmacology & therapeutics*, 2007; 113 (3), 594-606.
- Zivny, J. H., Et Al. Mechanisms of immune tolerance to food antigens in humans. *Clinical Immunology*, 2001; 101 (2), 158-168.

7. Anexos

Anexo I: Esquema procedimiento test de liberación de histamina (TLH)

