

COL·LEGI DE DIETISTES-NUTRICIONISTES DE CATALUNYA

**CODINUCAT**

## POSTURA CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE DIETISTES - NUTRICIONISTES DE CATALUNYA (CODINUCAT) SOBRE LA RELACIÓN ENTRE LA ENZIMA DAO Y LA MIGRAÑA

Robert Belvís, Jordi González, Isabel Megías, Cristina Moreno, Miguel Reverte, Marta Planas, Inés Navarro y Nancy Babio.

Con el consenso y la revisión de:



## AUTORES

**Dr. Robert Belvís.** Licenciado en medicina. Especialista en neurología. Doctor en Medicina. Jefe Clínico. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Dexeus. Barcelona. Responsable de la Unidad de Cefaleas y Neuralgias del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

**Dr. Jordi González Menacho.** Licenciado en medicina. Especialista en neurología. Doctor en Medicina. Médico adjunto. Servicio de Neurología. Hospital de Sant Joan. Reus. Profesor asociado de Neurología. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona.

**Dra. Isabel Megias-Rangil.** Dietista-Nutricionista. Tecnóloga en alimentos. Dra. en Nutrición y metabolismo. Ex vocal del Col•legi de Dietistes-Nutricionistes de Catalunya. Unitat de Nutrició. Hospital Sant Joan. Reus. Profesora asociada en el Grado de Nutrición Humana y Dietética. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona.

**Sra. Cristina Moreno-Castilla.** Dietista-Nutricionista. Máster en Nutrición y Metabolismo. Ex-Vocal del Col•legi de Dietistes-Nutricionistes de Catalunya y ex tesorera de Societat Catalana d'Alimentació i Dietètica Clínica. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. Profesora asociada del Grado de Nutrición Humana y Dietética. Universitat de Lleida. Lleida.

**Sr. Miguel Reverte Lorenzo.** Dietista-Nutricionista. Tecnólogo de Alimentos. Tesorero del Col•legi de Dietistes-Nutricionistes de Catalunya. Director Ejecutivo de Nutriclínica Doctora Costa. Girona. Gerente Inocus. Seguretat Alimentària i Nutrició. Girona.

**Sra. Marta Planas Guillamón.** Dietista-Nutricionista. Tecnóloga en alimentos. Máster en seguridad alimentaria. Vicepresidenta del Col•legi de Dietistes-Nutricionistes de Catalunya.

**Sra. Inés Navarro Blanch.** Dietista-Nutricionista. Secretaria del Col•legi de Dietistes-Nutricionistes de Catalunya.

**Dra. Nancy Babio Sánchez:** Licenciada en Nutrición. Especialista en nutrición clínica. Especialista en obesidad y trastornos alimentarios. Doctora en Nutrición y Metabolismo. Presidenta del Col•legi de Dietistes-Nutricionistes de Catalunya y de la Societat Catalana d'Alimentació i Dietètica Clínica. Unitat de Nutrició Humana. Departamento de Bioquímica y Biotecnología. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. IISPV, Universitat Rovira i Virgili. Reus, España. Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España.

### **Autor de la correspondencia:**

**Nancy Babio.** C. Via Laietana, núm. 38, 1r 1a. 08003, Barcelona. Tel: 930 106 248.

E-mail: presidencia@codinuc.cat. Web:<http://codinuc.cat/>

Con el consenso de:



Revisado por:

**Joan Martí-Fàbregat.** Presidente de la Societat Catalana de Neurologia (SCN).

**Yaroslau Compta.** Vicepresidente de la SCN.

**Neus Fabregat i Fabra.** Coordinadora del Grup d'Estudi de Cefalees de la SCN.

**Anna Aymamí.** Coordinadora del grupo de Cefaleas de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC).

**Angelina Aumala.** Miembro del grupo de Cefaleas de la CAMFiC y de la Junta Permanente de la CAMFiC.

**Antoni Sisó Almirall** en nombre de la Junta Permanente de la CAMFiC.

**Aránzazu Ruiz de las Heras de la Hera.** Secretaria de la Comisión Directiva de la Sociedad Científica Española de Dietética y Nutrición (SEDYN).

**Luis Alberto Zamora España.** Vocal de la Comisión Directiva de SEDYN.

**Nancy Babio.** Presidenta de la Societat Catalana d'Alimentació i Dietètica (SCADC).

**Cristina Moreno.** Tesorera de la SCADC.

**Nancy Babio**  
**Marta Planas**  
**Miguel Reverte**  
**Elena Mestre**  
**Inés Navarro**  
**Roser Martí**  
**Núria Llata**

**Anna Pibernat**  
**Glòria Gómez**  
**Sònia Vallés**  
**Núria Llata**

**José Manuel Sánchez-Migallón**  
**Rita Simorra**

Junta de Gobierno del Col·legi de Dietistes-Nutricionistes de Catalunya (CODINUCAT).

Con el consenso de:



Revisado por:

**Mar Navarro López.** Presidenta del Colegio Oficial de Dietistas-Nutricionistas de Castilla y La Mancha (CODINCAM).

**María del Mar Martínez Molina.** Secretaria de CODINCAM.

**Jaime García Rozas.** Miembro colaborador de CODINCAM.

**Lujan Soler.** Decana del Colegio de Dietistas-Nutricionistas de Madrid (CODINMA).

**Elena Aguilar Aguilar.** Vocal de la Junta de gobierno de CODINMA.

**Luís Hidalgo.** Decano del Colegio de Dietistas-Nutricionistas de Murcia (CODINMUR).

**Ana Belén del Toro Ramírez**

**Alejandra Rivera Torres**

**Lourdes de la Bastida López**

**Idefonsa Sánchez Caro**

**Ana Márquez Guerrero**

**María Rodríguez Lazo**

**Luís J. Morán Fagúndez.**

Miembros de la Comisión de Trabajo de Nutrición Clínica del Colegio Profesional de Dietistas-Nutricionistas de Andalucía (CODINAN).

# ÍNDICE

<b>1. Abreviaturas</b>	7
<b>2. Resumen</b>	8
<b>3. Introducción</b>	9
3.1. La migraña	9
<i>Epidemiología de la migraña</i>	11
<i>Fisiopatología de la migraña</i>	12
<i>Diagnóstico de la migraña</i>	13
<i>Tratamiento de la migraña</i>	14
<i>Terapia preventiva</i>	16
3.2. La histamina	16
3.3. La enzima DAO	18
<i>Intoxicación histamínica aguda (escombrototoxicosis)</i>	18
<i>Histaminosis alimentaria o intolerancia a la histamina</i>	20
<i>Causas de un déficit de DAO</i>	21
3.4. Dieta de bajo contenido en histamina	22
3.5. Objetivo	22
<b>4. Métodos</b>	23
4.1. Criterios de inclusión	24
4.2. Criterios de exclusión	24
4.3. Búsqueda y selección de la información	24
<b>5. Resultados</b>	25
5.1. Búsqueda diamine oxidase & migraine (diaminooxidasa y migraña)	25
5.2. Búsqueda diamine oxidase & headache (diaminooxidasa y cefalea)	27
5.3. Búsqueda diamine oxidase & deficiency (diaminooxidasa y deficit)	28
5.4. Búsqueda histamine-free diet & migraine (dieta libre de histamina y migraña)	29
5.5. Búsqueda low-histamine diet & migraine (dieta baja en histamina y migraña)	29

5.6. Búsqueda histamine-free diet & headache (dieta libre de histamina y cefalea)	29
5.7. Búsqueda low-histamine diet & headache (dieta baja en histamina y cefalea)	30
5.8. Búsqueda histamine-free diet (dieta libre de histamina)	30
5.9. Búsqueda low histamine diet (dieta baja en histamina)	30
<b>6. Discusión</b>	31
6.1. Análisis de la relación causal entre la enzima DAO y la migraña	31
6.2 Análisis de la eficacia de la enzima DAO administrada en pacientes con migraña	32
6.3 Análisis de la eficacia de dietas bajas en histamina (DBH) en pacientes con migraña	33
<b>7. Conclusiones</b>	33
<b>8. Opinión de los expertos</b>	33
<b>9. Postura de las entidades firmantes de este documento</b>	34
<b>10. Mensajes clave</b>	36
<b>11. Financiación y declaración de potenciales conflictos de intereses</b>	37
<b>12. Bibliografía</b>	38

# 1. ABREVIATURAS

AINEs	Antinflamatorios no esteroideos
AHS	<i>American Headache Society</i>
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CODINUCAT	<i>Col·legi de Dietistes-Nutricionistes de Catalunya</i>
DAO	Enzima diaminoxidasa
DBH	Dieta de bajo contenido en histamina
EHF	<i>European Headache Federation</i>
FDA	Food and Drug Administration
GECSN	Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología
HDU	Unidades degradantes de histamina
HNMT	Histamina-N-metiltransferasa
ICHD	<i>International Classification of Headache Disorders</i>
IHS	<i>International Headache Society</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
REA	<i>Radioextraction assay</i>

## 2. RESUMEN

**Introducción:** Diversas noticias aparecidas en los medios de comunicación en los últimos siete años afirman que un déficit de la enzima diaminoxidasa (DAO) es la causa de la migraña y que, por lo tanto, ésta puede tratarse ingiriendo comprimidos de DAO por vía oral a modo de tratamiento enzimático sustitutivo y, realizando una dieta de bajo contenido en histamina.

**Objetivo:** El objetivo primario es revisar las evidencias científicas sobre la relación entre la enzima DAO y la migraña. Secundariamente, analizar la relación entre dieta de bajo contenido en histamina (DBH) y migraña.

**Métodos:** Revisión sistemática de la literatura a través de las bases de datos PubMed y Cochrane Plus, incluyendo estudios publicados entre Enero de 1988 y Junio de 2018. No se ha aplicado ningún filtro de idioma, de edad y/o especie.

**Resultados:** No existe ningún estudio que demuestre la relación entre el déficit de DAO y la migraña. Un reciente estudio que analiza la enzima DAO en pacientes con migraña y controles sanos presenta diversas limitaciones metodológicas y no aporta suficiente evidencia científica que fundamente un papel relevante de la enzima DAO en la génesis de la migraña.

No se han hallado estudios que demuestren la eficacia de las dietas con bajo contenido en histamina en pacientes con migraña. La Sociedad Internacional de las Cefaleas (IHS), máxima autoridad mundial en el estudio y tratamiento de la migraña, ni siquiera menciona la DAO en sus últimas revisiones sobre las opciones terapéuticas no farmacológicas de esta enfermedad.

**Conclusión:** Actualmente la bibliografía científica no evidencia una relación ni causal ni terapéutica entre la enzima DAO y la migraña. Asimismo, no existe suficiente evidencia científica que demuestre una asociación positiva entre el seguimiento de dietas con bajo contenido en histamina y la mejora del paciente con migraña. Se necesitan estudios bien diseñados y que demuestren esa relación causal para poder hacer recomendaciones terapéuticas.



## 3. INTRODUCCIÓN

Informaciones aparecidas en los últimos años en los medios de comunicación y en la red, afirman que un déficit de la enzima diaminoxidasa (DAO) es la causa de la migraña y que, por lo tanto, ésta puede tratarse ingiriendo comprimidos de la enzima DAO por vía oral a modo de tratamiento enzimático sustitutivo. Además, se considera en estos medios que dietas de bajo contenido en histamina podrían mejorar los síntomas de la migraña.

Dado que se está popularizando este tipo de tratamiento, el *Col•legi de Dietistes-Nutricionistes de Catalunya* (CoDiNuCat) ha invitado a especialistas en el ámbito a realizar una revisión de la literatura científica con el objetivo de realizar un posicionamiento científico al respecto.

### 3.1. La migraña

La migraña es una enfermedad común y frecuentemente discapacitante caracterizada por ataques episódicos de cefalea habitualmente moderada o grave que se acompaña de sintomatología variada de síntomas neurológicos, gastrointestinales y/o autonómicos.

Los expertos mundiales en migraña están agrupados en una sociedad científica, la *International Headache Society* (IHS). Indiscutiblemente, es la que posee mayor prestigio científico en este campo y es la encargada de editar los criterios mundiales de la migraña en la clasificación ICHD (*International Classification of Headache Disorders*)<sup>1,2</sup>. Asimismo, revisa periódicamente las evidencias de las teorías fisiopatológicas y de las terapias propuestas en los estudios indexados en las bases de publicaciones científicas habituales (PubMed, Cochrane Plus, etc.). La IHS consensuó por primera vez los criterios de migraña a nivel mundial en la primera clasificación ICHD de 1988. A partir de ese momento estableció las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas las cuales han sido actualizadas en los años 2004, 2013 y 2018.

La IHS aglutina a todos los grupos de neurólogos expertos mundiales en migraña como los de la *European Headache Federation* (EHF) o los de la *American Headache Association* (AHS). En el caso de España, se aúnan en el Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN), que está afiliada a la EHF y edita a nivel nacional las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas de la migraña<sup>3</sup> de acuerdo con las de la IHS.

La definición actual de migraña de la IHS queda reflejada en el código 1 de la 3ª edición de la clasificación ICHD<sup>1</sup> (ver Tabla 1). Existe 3 formas de migraña: la episódica sin aura, la episódica con aura y la crónica.

**Tabla 1.** Actuales criterios de migraña episódica con aura y sin aura, y de migraña crónica de la *International Headache Society* editados por la *International Classification of Headache Disorders* (ICHD3) en su 3ª Ed. del año 2013)<sup>1</sup>.

### **MIGRAÑA SIN AURA. Clasificación ICHD3. Código 1.1.**

- A. Al menos cinco ataques que cumplen los criterios B-D.
- B. Episodios de cefalea de entre 4 y 72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito).
- C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:
  - 1. Localización unilateral.
  - 2. Carácter pulsátil.
  - 3. Dolor de intensidad moderada o severa.
  - 4. Empeorada por o condiciona el abandono de la actividad física habitual (p. ej. andar o subir escaleras).
- D. Al menos uno de los siguientes durante la cefalea:
  - 1. Náuseas y/o vómitos.
  - 2. Fotofobia y fonofobia.
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD3.

### **MIGRAÑA CON AURA. Clasificación ICHD3. Código 1.2.**

- A. Al menos dos crisis que cumplen los criterios B y C.
- B. Uno o más de los síntomas de aura siguientes totalmente reversibles:
  - 1. Visuales.
  - 2. Sensitivos.
  - 3. De habla o del lenguaje.
  - 4. Motores.
  - 5. Troncoencefálicos.
  - 6. Retinianos.
- C. Al menos dos de las siguientes cuatro características:
  - 1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período de 5 minutos y/o dos o más síntomas se presentan consecutivamente.
  - 2. Cada síntoma de aura tiene una duración de entre 5 y 60 minutos.

## MIGRAÑA CRÓNICA. Clasificación ICHD3. Código 1.3.

- A. Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un período de 15 o más días al mes durante más de 3 meses que cumple los criterios B y C.
- B. Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D para la 1.1 Migraña sin aura y/o los criterios B y C de la 1.2 Migraña con aura.
- C. Durante un período de 8 o más días al mes por espacio de más de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes:
  - 1. Criterios C y D para la 1.1 Migraña sin aura.
  - 2. Criterios B y C para la 1.2 Migraña con aura.
  - 3. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña y se alivia con un triptán o derivados ergóticos.
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

La migraña suele ser una enfermedad episódica recurrente pero cuando los factores que precipitan los ataques de migraña no son controlados, el paciente experimenta un proceso de transformación hacia la migraña crónica, la forma más discapacitante de migraña. Esta transformación le ocurre a un 3-4% de pacientes cada año y la fase crónica puede durar meses o años.

### ***Epidemiología de la migraña***

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la IHS<sup>4,5</sup> estiman que la migraña afecta mundialmente al 18% de las mujeres y al 6% de los hombres. No obstante, la tasa podría ser mayor, puesto que alrededor del 60% de los pacientes no están diagnosticados.

La OMS, a través de su ranking *Global Disease Burden* del año 2017<sup>6</sup> considera que la migraña es la segunda enfermedad humana más discapacitante de todas las enfermedades humanas, dado que un día de migraña equivale en discapacidad a un día de ceguera o paraplejia<sup>4-6</sup>.

El ataque de migraña dura más de 24 horas en el 50% de los pacientes y el 20-40% de los pacientes presentan más de un ataque de migraña al mes con un pico de prevalencia entre los 25 y los 55 años, la etapa más productiva de la vida.

***La migraña es considerada por la OMS como la segunda enfermedad humana más discapacitante de todas las enfermedades humanas, dado que, un día de migraña equivale en discapacidad a un día de ceguera o paraplejia.***

Como consecuencia de todo ello, el impacto económico de la migraña es enorme. Se estima que la migraña es responsable de 112 millones de días de trabajo perdidos anualmente, suponiendo un coste en reducción de la productividad de 5-17 billones de dólares en los Estados Unidos<sup>7-12</sup>.

Por otra parte, el 50% de los pacientes con migraña se automedica y la mitad de los que se medican se muestran insatisfechos con los tratamientos<sup>4,5</sup>.

Como consecuencia de esta situación, en los medios de comunicación y en plataformas de información de la red, han proliferado las terapias sin asesoramiento médico especializado previo.

## ***Fisiopatología de la migraña***

Tras más de 100 años de estudios de autopsias, resonancias y tomografías computerizadas cerebrales, nunca se ha encontrado una lesión responsable de la migraña<sup>13</sup>.

Existe una alta prevalencia de pacientes en una misma familia y una alta concordancia entre gemelos por lo que es evidente un trasfondo genético en su génesis. Sin embargo, hoy podemos ya afirmar que no existe ninguna mutación que genere la migraña, pero sí un polimorfismo, es decir una variante genética heredada que predispone a padecer la enfermedad, como en tantas otras enfermedades.

¿Qué ocurre por lo tanto en el cerebro del paciente con migraña? La alteración cerebral heredada en la migraña es funcional. Se trata de una incorrecta habituación, es decir, una mala adaptación a ciertos estímulos repetitivos, y se desconoce cómo se genera. Podría deberse a un exceso del neurotransmisor neuronal excitatorio por excelencia en el dolor (el glutamato) o bien una deficiencia del principal neurotransmisor neuronal inhibitorio del dolor (el GABA). Las alteraciones en las concentraciones de estos neurotransmisores podrían estar inducidas por alteraciones de los canales iónicos, que son los canales que establecen la intercomunicación entre las neuronas en la sinapsis<sup>14,15</sup>.

**¿Qué ocurre en el ataque de migraña?** ? El paciente se somete a un factor exógeno (el estrés, la hipoglucemia del ayuno, algunos alimentos, los cambios atmosféricos) o endógeno (trastornos hormonales, insomnio, etc.) al que el paciente no se puede habituar correctamente, por lo que sus neuronas se hiperexcitan requiriendo un alto consumo energético y entonces se produce la primera fase del ataque de migraña, la **fase prodrómica**. Hasta 24 horas antes del inicio del aura y del dolor, un gran número de pacientes experimentan síntomas de disfunción como fatiga, retención de fluidos, bostezos, etc. Finalmente se producen ondas de despolarización eléctrica que se propagan por la corteza cerebral desde la parte posterior del cerebro hacia la anterior. Este fenómeno es conocido como depresión propagada cortical. Esta despolarización pretende reducir la hiperexcitabilidad neuronal que se ha generado y se acompaña de una disminución de flujo sanguíneo cerebral<sup>14,15</sup>.

Si la reducción del flujo sanguíneo cerebral supera el 20%, el paciente experimentará el **aura**, síntomas neurológicos habitualmente visuales seguidos de sensitivos y de trastornos del lenguaje. El aura aparece en un 15-25% de los pacientes y dura menos de 60 minutos habitualmente. Su desaparición se solapa con la aparición del dolor<sup>14,15</sup>.

El **dolor** se produce porque las neuronas, al experimentar la despolarización, liberan neuropéptidos como óxido nítrico, sustancia P, neuroquinina-A o el CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina). Estas sustancias inflaman las arterias de las meninges y los senos venosos provocando edema en sus paredes y trasudación plasmática. A este fenómeno se le conoce como **inflamación neurógena estéril** y activa las fibras del nervio oftálmico, primera rama del nervio trigémino, que transmite la señal de dolor al tronco del cerebro. De aquí, la señal va al tálamo y finalmente al córtex cerebral del dolor<sup>14,15</sup>.

Si el ataque de migraña se repite a menudo porque el factor al que no se habitúa persiste en la vida del paciente, se iniciará la cronificación de la migraña por un fenómeno conocido como **sensibilización**, provocándose la migraña crónica<sup>14,15</sup>.

### ***Diagnóstico de la migraña***

No existe ningún método diagnóstico basado en exploraciones complementarias (resonancias, análisis, etc.) para diagnosticar la migraña. Su diagnóstico se basa exclusivamente en los criterios clínicos consensuados mundialmente en la clasificación ICHD3 (Tabla 1). No obstante, existen en la actualidad múltiples investigaciones para hallar un biomarcador de migraña de imagen, biológico o genético.

Los estudios de imagen están analizando hierro cerebral, anisotropía de sustancia blanca, morfometría cortical y conectividad mediante métodos de postprocesado de imágenes de resonancia cerebral realizadas por ingenieros biomédicos. Actualmente, no se ha hallado todavía ninguna alteración en los postprocesados que se asocie a la migraña a pesar de los múltiples estudios realizados<sup>13,16</sup>.

Los estudios biológicos están centrados en determinaciones de neuropéptidos en sangre. El más avanzado es el CGRP (péptido del gen relacionado con la calcitonina), el cual se ha asociado a la migraña en varios estudios. Otros neuropéptidos son el VIP o el PACAP38, ninguno de ellos relacionados con la histamina o la DAO<sup>16</sup>.

En genética se está haciendo un gran esfuerzo internacional utilizando GWAS para detectar polimorfismos asociados a la migraña. Los realiza el *International Headache Consortium*, en el que están integrados hospitales de todo el mundo. A día de hoy, todavía no se ha relacionado ningún polimorfismo genético con la migraña aunque se perfilan como candidatos varios polimorfismos: APOA1BP, TBC1D7, FUT9, STAT6 y ATP5B, ninguno de ellos relacionado con la histamina ni con la enzima DAO. La base de datos del Consorcio ha incluido hasta el momento 59.674 pacientes con migraña y 316.078 controles, lo cual es una aproximación de la cantidad de muestras de sangre que se necesitan para demostrar una asociación genética en las enfermedades de alta prevalencia en la población como la migraña<sup>16,17</sup>.

## Tratamiento de la migraña

La IHS y el GECSN editan y revisan periódicamente las guías terapéuticas, en las que se actualiza la eficacia de las terapias farmacológicas utilizando el sistema de Medicina Basada en la Evidencia y estableciendo, por lo tanto, Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación (ver Tabla 2)<sup>3</sup>.

**Tabla 2.** Metodología de la Guía Oficial de Práctica Clínica en Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología 2015<sup>2</sup>. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación empleados.

<b>NIVEL I</b>	Ensayos clínicos controlados, prospectivos y con evolución ciega realizados sobre población representativa. Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados en población representativa. En ambos se requieren las siguientes características: a) Muestreo aleatorizado b) Objetivos claramente definidos c) Criterios de exclusión/inclusión claramente definidos d) Adecuado control de pérdidas de seguimiento e) Las características basales de los pacientes son explícitas en el texto y equivalentes entre los grupos o las diferencias han sido ajustadas estadísticamente.
<b>NIVEL II</b>	Estudios de cohortes prospectivos en una población representativa con evolución ciega que reúne los criterios a-e. Ensayos clínicos controlados, prospectivos y con evolución ciega realizados sobre población representativa que no cumple alguno de los criterios a-e.
<b>NIVEL III</b>	Todos los demás estudios controlados en una población representativa en los que la evolución es independiente del tratamiento del paciente.
<b>NIVEL IV</b>	Estudios no controlados, series de casos, casos aislados u opiniones de expertos.
<b>GRADO A</b>	Recomendación definitivamente efectiva, ineficaz o peligrosa. Requiere al menos un estudio concluyente de Nivel I o varios estudios de Nivel II.
<b>GRADO B</b>	Recomendación probablemente efectiva, ineficaz o peligrosa. Requiere al menos un estudio concluyente de Nivel II o varios estudios de Nivel III.
<b>GRADO C</b>	Recomendación posiblemente efectiva, ineficaz o peligrosa. Requiere varios estudios concluyentes de Nivel III.
<b>GECSN</b>	Recomendación eventualmente efectiva, ineficaz o peligrosa. No reúne los requisitos mínimos para Grado C, pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la guía práctica clínica.

La primera medida en la terapia del paciente con migraña es la identificación de sus factores precipitantes que de naturaleza individual, esto es, específicos de cada individuo. Los más frecuentes, son: el estrés, los trastornos hormonales, el insomnio, el ayuno, la falta de ejercicio, algunos alimentos o trastornos atmosféricos. El paciente tiene que eliminar o aprender a gestionar o sobrellevar estos factores cuando no los pueda eliminar<sup>14</sup>.

Desde el punto de vista farmacológico hay dos abordajes complementarios: la terapia preventiva y el tratamiento del ataque de migraña. Cabe decir que ninguno de estos fármacos fundamenta su acción en el sistema de la histamina.

*Los factores precipitantes de la migraña son individuales: el estrés, los trastornos hormonales, el insomnio, el ayuno, la falta de ejercicio, algunos alimentos o trastornos atmosféricos*

Existen 2 tipos de tratamientos: no específico (analgésicos simples y antiinflamatorios no esteroideos-AINEs) y específico (ergóticos y triptanes)<sup>3,14,18-20</sup>.

- ✓ **Analgésicos simples (paracetamol y metamizol).** Su eficacia por vía oral en el adulto es inferior al 10% y únicamente suelen funcionar en migrañas leves/moderadas, pero son eficaces en niños.
- ✓ **AINEs.** Se indican en ataques de migraña moderados. Son de nivel I de eficacia: ácido acetilsalicílico, naproxeno sódico, ibuprofeno y diclofenaco; y de nivel II: desketoprofeno, ketorolaco y flurbiprofeno.
- ✓ **Ergóticos.** Estaban indicados en migraña grave (ergotamina y dihidroergotamina) pero han sido desplazados por los triptanes, que presentan mayor eficacia y seguridad y menor riesgo de consumo abusivo. Además, las formulaciones comercializadas en España no son formulaciones puras y se presentan en combinación con otras sustancias (cafeína, barbitúricos, etc.) que pueden fomentar su consumo abusivo.
- ✓ **Triptanes.** Son la actual terapia de los ataques graves de migraña, existiendo siete formulaciones por vía oral (sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan y frovatriptan). Algunas están también comercializadas por vía nasal, sublingual o en inyecciones subcutáneas. Todas ellas presentan un nivel I de eficacia en el sistema de Medicina Basada en la Evidencia.

## **Terapia preventiva**

El objetivo de este tratamiento es mejorar la calidad de vida reduciendo la frecuencia de los ataques de migraña, su gravedad y su discapacidad. Se indica cuando hay más de dos ataques graves de migraña al mes o bien episodios de más de 48 horas. Entre un 25-50% de pacientes necesita esta terapia<sup>3,14,18-20</sup>.

Han mostrado nivel I de evidencia científica de eficacia en la prevención de la migraña: topiramato, ácido valpróico, metoprolol, atenolol, propranolol, nadolol, amitriptilina, flunarizina y botox. Son de nivel II: candesartan, zonisamida, lisinopril y venlafaxina. Actualmente, ninguna terapia no farmacológica ha mostrado un nivel I ni un nivel II de eficacia en la prevención de la migraña<sup>3,14,18-20</sup>.

La OMS definió actividad terapéutica en 2016 como “la prevención, el diagnóstico y el tratamiento satisfactorios de enfermedades físicas y mentales, el alivio de los síntomas de las enfermedades y la modificación o regulación beneficiosa del estado físico y mental del organismo”<sup>21</sup>. Por lo tanto, cualquier medida que se proponga o publicite como terapéutica puede y debe ser evaluada con el Sistema de Medicina Basada en la Evidencia que se aplica estrictamente a los fármacos, las cirugías, los dispositivos diagnósticos y las exploraciones médicas. En este sentido, la IHS decidió en octubre 2016 actuar sobre el campo de las terapias no farmacológicas en la migraña publicando un número especial de su revista oficial, *Cephalalgia*, sobre las evidencias de éstas en el tratamiento de la migraña. En esta extensa y exhaustiva revisión *Special issue on innovative non-pharmacological approaches in headache treatment*<sup>22</sup>, no se menciona la enzima DAO como terapia de la migraña.

**La IHS con el objetivo de poner orden en el campo de las terapias no farmacológicas, realizó una exhaustiva revisión donde no menciona la enzima DAO como tratamiento de la migraña en ninguna de sus 191 páginas.**

### **3.2. La histamina**

Dale y Laidlaw<sup>23</sup> fueron los primeros en observar los efectos de la histamina en 1910, pero no fue aislada por Best<sup>24</sup> hasta 1927 y, debido a sus múltiples efectos sobre múltiples tejidos, la llamaron histamina, nombre ya propuesto por Dale (significado etimológico de histos, tejido). Hasta entonces se la había llamado vaso-dilatina.

La histamina es una amina idazólica, hidrofílica, aromática y vasoactiva, cuya fórmula es  $C_5H_9N_3$  (2-(4-imidazol) etilamina). Se produce por descarboxilación del aminoácido histidina gracias a la enzima L-histidin descarboxilasa<sup>25</sup>.



Muchas células del cuerpo humano sintetizan histamina: mastocitos, células endoteliales, basófilos, plaquetas, neuronas, células enterocromafines, etc.<sup>25</sup>. La histamina no es capaz de atravesar eficazmente la barrera hemato-encefálica por lo que la mayoría de la histamina cerebral es sintetizada por el propio cerebro<sup>26</sup> y las neuronas que sintetizan histamina (neuronas histaminérgicas) se ubican en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior<sup>27</sup>. Por lo tanto, se debe diferenciar entre dos producciones y distribuciones de histamina, aisladas entre ellas: la histamina “sanguínea” y la histamina “neuronal”.

La interacción de la histamina con sus receptores H1R, H2R, H3R y H4R induce sus numerosos y diversos efectos biológicos: contracción de la musculatura lisa, vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular y de secreción mucosa, taquicardia, arritmias, reducción de la tensión arterial y aumento de la secreción gástrica<sup>25,28</sup>. También interviene en la hematopoyesis, neurotransmisión, inmunomodulación, ritmo día-noche, angiogénesis tumoral, etc.<sup>25,28</sup>. Por estos motivos, cualquier trastorno de la vía metabólica de la histamina suele provocar una sintomatología muy variada. Incluso hay hipótesis que relacionan la histamina “neuronal” con la enfermedad de Parkinson, algunas distonías, la encefalopatía de Wernicke, la narcolepsia, la esquizofrenia, la epilepsia, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer. Todas ellas, enfermedades no relacionadas con la migraña<sup>25</sup>.

La concentración habitual de histamina “sanguínea” es de (50-70 mg/l)<sup>25,28</sup> y no es representativa de la histamina “neuronal” pues como ya se ha mencionado, la histamina “sanguínea” no atraviesa eficazmente la barrera hemato-encefálica<sup>26</sup>. Esta histamina “sanguínea” proviene de dos fuentes: una endógena (mastocitos, células endoteliales, basófilos, plaquetas, células enterocromafines) y otra exógena (la histamina de los alimentos de la dieta).

Finalmente, la histamina es catabolizada por la diaminoxidasa (DAO) y por la histamina-N-metiltransferasa (HNMT). La DAO cataboliza la histamina extracelular y no se ha detectado en el sistema nervioso central<sup>29</sup>, mientras que la HNMT cataboliza la histamina intracelular y se expresa sobre todo en el sistema nervioso central.

Teniendo en cuenta que la DAO nunca se ha detectado en el cerebro de mamíferos<sup>29</sup> y que la histamina sanguínea no atraviesa eficazmente la barrera-hemato-encefálica<sup>26</sup>, no es esperable que la histamina de la dieta (que no llega de manera eficaz al cerebro) o que un déficit de la enzima DAO (enzima ausente en el cerebro) puedan inducir una enfermedad cerebral como la migraña.

### 3.3. La enzima DAO

La enzima diaminoxidasa (DAO), también llamada histaminasa, cataboliza la histamina extracelular y en los mamíferos se detecta fundamentalmente en el intestino delgado, colon ascendente, riñón, timo y placenta<sup>25,28</sup>. No se ha detectado en el cerebro<sup>29</sup>.

Una elevación de la concentración de histamina “sanguínea” puede ser debida a dos causas: un aporte excesivo de histamina en la dieta (intoxicación histamínica aguda) o un déficit de DAO (histaminosis alimentaria) y puede inducir patologías en humanos.

En ninguno de estos dos escenarios se han descrito alteraciones de la barrera hemato-encefálica. Es por tanto difícil plantear la posibilidad de que el acúmulo de histamina “sanguínea” en ambos casos pueda llegar al cerebro puesto que la barrera hemato-encefálica no permite el paso eficaz de histamina<sup>26</sup> y dado que en el cerebro no se ha detectado DAO, sino que la catabolización de la histamina “neuronal” es responsabilidad de otra enzima, la enzima HNMT<sup>29</sup>.

*Teniendo en cuenta que la DAO nunca se ha detectado en el cerebro de mamíferos y que la histamina sanguínea no atraviesa eficazmente la barrera hemato-encefálica, sería muy sorprendente que en la histamina, la dieta (que no llega de manera eficaz al cerebro) o que un déficit de la enzima DAO (enzima que no está en el cerebro) puedan incluir una enfermedad cerebral como la migraña.*

#### ***Intoxicación histamínica aguda (escombrototoxicosis)***

Un exceso de histamina en la alimentación, incluso en pacientes con DAO normal, puede producir una intoxicación histamínica aguda, pudiendo producir desde síntomas leves a incluso hipotensión, broncoespasmo y shock anafiláctico. Varios brotes poblacionales se han relacionado con la intoxicación histamínica sobre todo por pescado con altas concentraciones de la misma. Por este motivo también se le conoce como cuadro de intoxicación escombroides o escombrototoxicosis, dado que el pescado que la produce suele pertenecer a las familias de los escómbridos (atún, caballa, bonito). No obstante se han descrito casos procedentes de otras especies de las familias *Cupleidae* (sardina), *Engraulidae* (anchoqueta) y *Scaridae* (perico)<sup>30-32</sup>. Estos peces están infectados por bacterias productoras de histamina en sus músculos, agallas e intestinos y proliferan ante una mala conservación del pescado o su manipulación sin la higiene adecuada. Suelen ser bacterias de las especies *Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella* y *clostridios*<sup>30-32</sup>.

La sintomatología de la escombrototoxicosis (Tabla 3) es muy diversa, ya que puede aparecer a los cinco minutos de la ingesta del pescado u horas después, dependiendo de las concentraciones de histamina y de la susceptibilidad del individuo<sup>30-32</sup>.

**Tabla 3.** Principales síntomas de escombrototoxicosis<sup>30</sup>

- ✓ **CUTÁNEOS:** ERUPCIONES, URTICARIA, INFLAMACIÓN LOCALIZADA, ERITEMA EN CARA, CUELLO Y TRONCO.
- ✓ **DIGESTIVOS:** NÁUSEAS, VÓMITOS, DIARREA, DOLOR EPIGÁSTRICO, CÓLICOS.
- ✓ **CIRCULATORIOS:** HIPOTENSIÓN O HIPERTENSIÓN, EDEMA, TAQUICARDIA, PALPITACIÓN E INYECCIÓN CONJUNTIVAL.
- ✓ **NEUROLÓGICOS:** CEFALEA, HORMIGUEO, CALAMBRES, SENSACIÓN DE CALOR PERIBUCAL, PÉRDIDA DE VISIÓN.
- ✓ **RESPIRATORIOS:** BRONCOCONSTRICCIÓN, DIFICULTAD RESPIRATORIA.

Es muy improbable que una escombrototoxicosis induzca un solo síntoma y, en cualquier caso, la cefalea de esta naturaleza nunca ha sido referida como una cefalea migrañosa. De hecho, la IHS clasifica con código 8.1.7.1 y 8.7.1.2 la cefalea por histamina exógena, aguda y tardía, respectivamente. En el primer caso la cefalea desaparece tras 1 hora de la absorción de la histamina y en el segundo desaparece en 72 horas<sup>1</sup>. En cualquier caso, son cefaleas que clínicamente no se parecen a la migraña y se han observado en experimentación humana administrando histamina por vías no orales<sup>1,33</sup>.

En contra de cualquier papel responsable de la histamina en la migraña están los múltiples ensayos clínicos realizados en humanos en fase III utilizando, con eficacia, 1-10ng de histamina subcutánea/12h como prevención de la migraña<sup>33-38</sup>. Incluso se han realizado ensayos comparativos de histamina subcutánea contra algunos de los fármacos más eficaces en la prevención de la migraña tales como: topiramato, botox y ácido valpróico, observándose eficacias semejantes<sup>33-38</sup>. Se invoca un papel antiinflamatorio contra la inflamación neurógena estéril de la migraña mediado por el receptor H3 de la histamina como responsable de este efecto beneficioso<sup>33-38</sup>.

Por otra parte, cabe destacar que individuos sanos que han comido caballa infectada han presentado síntomas de intoxicación, en contraposición de si han recibido la misma dosis de histamina por vena, en cuyo caso se han mantenido asintomáticos<sup>30</sup>. Por ello, existe la hipótesis de que otra sustancia pueda ser la responsable de la escombrototoxicosis, tales como la trimetilamina, la putrescina, la cadaverina, la anserina, la espermina, la espermidina y la agmantina que se han propuesto en otras ocasiones. A pesar de ello, las autoridades sanitarias europeas establecen que el pescado es apto para el consumo si presenta entre 100 y 200mg/Kg de histamina (*Commission Regulation (EC) 2073/2005*), mientras que la *Food and Drug Administration (FDA, Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guidance)* establece un nivel máximo de 50ppm<sup>30</sup>.

## ***Histaminosis alimentaria o intolerancia a la histamina***

Un déficit de la enzima DAO, congénito o adquirido, se ha propuesto como responsable de un cuadro conocido como histaminosis alimentaria o intolerancia a la histamina, en el que aparecen los mismos síntomas de cualquier alergia en cualquier combinación (Tabla 4), pero no de forma aguda y con una dieta con un contenido normal en histamina. Incluso hay publicaciones que relacionan el déficit de DAO con la insuficiencia renal crónica, la hepatitis vírica y la urticaria crónica<sup>28</sup>. La Tabla 4 recoge los principales síntomas de histaminosis alimentaria.

**Tabla 4.** Principales síntomas de histaminosis alimentaria<sup>8</sup>.

<b>VÉRTIGO</b>	<b>HIPOTONÍA</b>
<b>CEFALEA</b>	<b>HIPERTENSIÓN</b>
<b>NÁUSEAS Y VÓMITOS</b>	<b>ARRITMIA</b>
<b>INSOMNIO</b>	<b>PRURITO</b>
<b>PROBLEMAS DE MEMORIA</b>	<b>ENROJECIMIENTO</b>
<b>URTICARIA, PIEL SECA, ATOPIA</b>	<b>RINORREA</b>
<b>RONQUIDO Y CONGESTIÓN</b>	<b>BRONCOCONSTRICCIÓN</b>
<b>DISNEA</b>	<b>DISMENORREA</b>
<b>METEORISMO</b>	<b>GASTRALGIA</b>
<b>DOLOR ABDOMINAL CÓLICO</b>	<b>FATIGA</b>
<b>DOLORES OSTEOARTICULARES</b>	<b>DOLORES MUSCULARES</b>

## Causas de un déficit de DAO

Las **causas de un déficit de DAO** pueden ser<sup>28</sup>:

- **Adquiridas:** efecto secundario a algunas enfermedades que afectan a la mucosa gastroentérica, a alcohol y a múltiples fármacos.

- **Genéticas:** diversos polimorfismos han sido relacionados con el déficit de DAO y, al mismo tiempo, con intolerancia alimentaria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, adenoma de colon y cáncer gastrointestinal. Ninguna de estas enfermedades ha sido relacionada con la migraña.

La concentración de la DAO se puede medir en los tejidos por medio de REA (*radioextraction assay*)<sup>28</sup>, pero lo que se hace habitualmente es medir la actividad *de la DAO* en plasma, por medio de un test ELISA, que se expresa en HDU (unidades degradantes de histamina). Los niveles normales de actividad de la DAO son mayores de 10 U/mL y los síntomas de histaminosis sólo aparecen ante niveles inferiores a 10 U/mL según los expertos, sobre todo si son inferiores a 3 U/mL<sup>28</sup>.

No obstante, una revisión de 2017 sobre la DAO en la histaminosis alimentaria publicada como un documento de consenso entre las Sociedades de Alergología de Alemania y Suiza<sup>39</sup> cuestiona la precisión de todos los actuales análisis de DAO en cualquier fluido biológico, incluyendo la sangre, y reclama más investigación. Estas dos sociedades hacen referencia a estudios en los que se analiza la enzima DAO en pacientes con posible histaminosis alimentaria y no mencionan ningún estudio en el que se haya analizado la enzima DAO en pacientes con migraña. Entre otras experiencias, se citan dos muy relevantes:

- ✓ Técnicas con anticuerpos monoclonales contra la DAO muestran actividad normal de la DAO en tejidos como riñón, intestino y placenta, mientras que esos mismos pacientes presentan actividades apenas relevantes de la DAO en plasma<sup>40</sup>.
- ✓ Los niveles de histamina en sangre se incrementan igual en pacientes con DAO normal que en pacientes con déficit de la actividad DAO en sangre<sup>41</sup>.

Esta extensa revisión germano-suiza<sup>39</sup> sirve de adelanto a la presente revisión pues a fecha febrero 2017, afirmaba que sólo se ha analizado la DAO en Medicina en dos estudios publicados, ambos en niños con problemas digestivos<sup>42,43</sup>, y no en pacientes con migraña.

Ninguno de los síntomas o enfermedades que se han mencionado relacionados con el déficit de DAO han sido constatados como asociados a la migraña ni son criterios de la misma, salvo las náuseas y los vómitos exclusivamente durante los ataques de migraña<sup>1</sup>.

Por otra parte, la migraña afecta al 8-16% de la población<sup>4,5</sup> mientras que la histaminosis alimentaria no llega al 1%<sup>28</sup>. Asimismo, el pico de debut de la migraña en la vida se produce entre los 10 y los 14 años en la mujer<sup>4,5,8-10</sup>, mientras que la histaminosis alimentaria, también más frecuentemente en mujeres pero suele aparecer en la cuarta década de la vida<sup>28</sup>. Ambas entidades, el déficit de DAO y la migraña, parecen presentar historias naturales muy diferentes.

### 3.4. Dieta de bajo contenido en histamina

El objetivo teórico de una dieta de bajo contenido en histamina es prevenir la aparición de la sintomatología derivada de una dieta con alto contenido en esta sustancia en ciertas poblaciones de riesgo. Así pues, se ha propuesto una dieta de bajo contenido en histamina como parte del tratamiento de diferentes entidades patológicas (urticaria crónica, dermatitis atópica, alergias alimentarias, intolerancia a la histamina, etc.)<sup>28,44-51</sup>. Aún así, son escasos y de poca calidad científica los estudios que han evaluado la eficacia de esta medida usada a nivel preventivo o como parte del tratamiento, hecho que hace que algunos autores cuestionen el uso de la dieta de bajo contenido en histamina de manera indiscriminada y poco individualizada<sup>52-55</sup>.

Además, recientes revisiones ponen de manifiesto que para la puesta en práctica de una dieta de bajo contenido en histamina se requiere mayor información sobre el contenido de aminas biógenas de los alimentos. La información actual no refleja un consenso homogéneo entre los especialistas y la variación existente en el contenido en aminas en los alimentos en los datos publicados hasta el momento dificulta que los Dietistas-Nutricionistas sean capaces de realizar un consejo dietético correcto a sus pacientes<sup>56</sup>. La histamina y otras aminas biógenas se hallan presentes en una amplia gama de alimentos, hecho que obstaculiza la realización práctica de la dieta y su compatibilidad con patrón de alimentación equilibrado. Además, no existe un consenso claro sobre el criterio a seguir para clasificar un alimento con alto contenido en histamina. A pesar de ello, la mayoría de autores limitan en sus dieta de bajo contenido en histamina el pescado azul y los pescados en conserva, las bebidas alcohólicas fermentadas (aunque su concentración en histamina es mucho menor a la del resto de alimentos, pero se atribuye al alcohol capacidad de inhibir la actividad DAO), alimentos fermentados y madurados (quesos curados, derivados cárnicos, chucrut, fermentados de la soja) y algunas frutas y verduras.

### 3.5. Objetivo

**La presente revisión pretende dilucidar si hay evidencias científicas reales de un nexo causal entre ambas entidades, el déficit de la enzima DAO y la migraña y si un tratamiento sustitutivo con la enzima DAO en pacientes con migraña y déficit de la enzima DAO sea eficaz como tratamiento preventivo de esta enfermedad. Del mismo modo, se valora la eficacia de las dietas con aporte reducido de histamina respecto a la migraña.**

Merece la pena, insistir antes de comenzar la revisión, en que el objetivo de la misma es examinar la relación causal/terapéutica entre un enzima específico (la DAO) y una enfermedad muy concreta (la migraña) por lo que se va a desestimar cualquier trabajo que no se ajuste a este planteamiento.

## 4. MÉTODOS

La información de esta revisión se ha obtenido mediante el análisis de artículos identificados y obtenidos a través de las bases de datos PubMed y Cochrane Plus y otras fuentes de información como citas de revisiones bibliográficas o metaanálisis publicados del tema de interés de la revisión.

Los términos de búsqueda utilizados, incluyendo los *MeSH terms*, tanto en PubMed como en Cochrane Plus en referencia a la diaminoxidasa (*diamino oxidase* en inglés) o DAO fueron los siguientes:

- ✓ *Migraine* (migraña).
- ✓ *Headache* (cefalea).
- ✓ *Deficiency* (deficiencia).

Para el estudio de la relación entre dieta de bajo contenido en histamina y migraña/cefalea se buscaron los siguientes términos:

- ✓ *Histamine-free diet* (dieta libre de histamina).
- ✓ *Low-histamine diet* (dieta baja en histamina).
- ✓ *Histamine* (histamina).

El objetivo de las búsquedas ha sido hallar:

- Estudios que hayan analizado la enzima DAO en pacientes con migraña, ya sea la concentración de DAO en un fluido/tejido corporal o la actividad plasmática de la DAO en unidades degradantes de histamina.

- Estudios que hayan analizado la eficacia de la enzima DAO administrada por cualquier vía en pacientes con migraña.

- Estudios que hayan analizado la eficacia de la dieta de bajo contenido en histamina en la migraña.

No se ha aplicado ningún filtro de idioma, edad, especie y el período de publicación analizado comprendió desde enero de 1988 hasta el 10 de Junio de 2018. Se ha seleccionado el año 1988 como fecha de inicio de la presente revisión por ser el año de la edición la primera guía de diagnóstico ICHD de la IHS y, por lo tanto, la primera vez en la historia de la Medicina que se establece un consenso mundial sobre los criterios de la migraña como enfermedad<sup>1</sup>.

#### **4.1. Criterios de inclusión**

Únicamente se han aplicado las normas de búsqueda referidas para poder evaluar cualquier información sobre los términos analizados.

#### **4.2. Criterios de exclusión**

Únicamente se han aplicado las normas de búsqueda referidas para poder evaluar cualquier información sobre los términos analizados. No se ha aplicado ningún criterio de exclusión.

#### **4.3. Búsqueda y selección de la información**

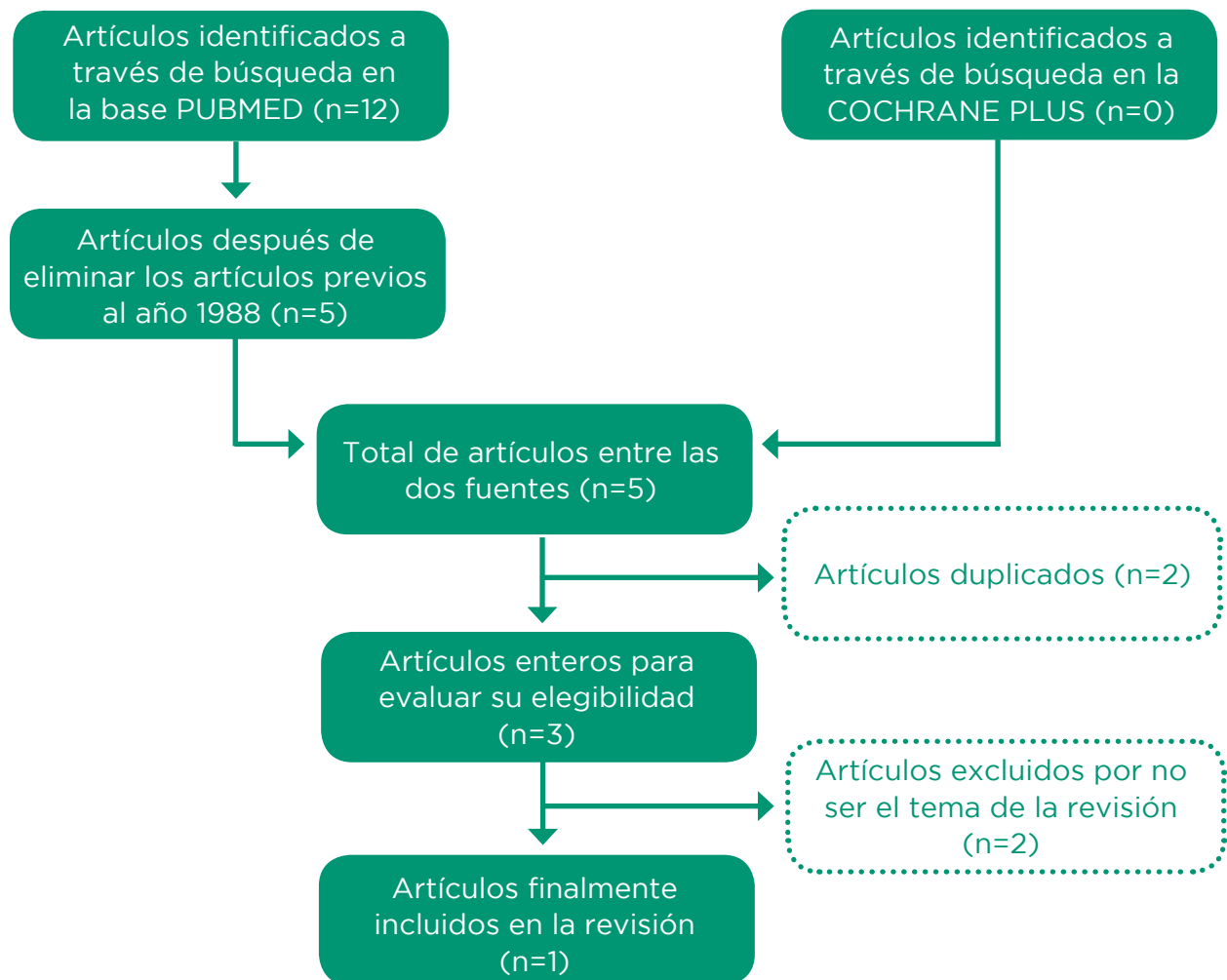
La búsqueda de información ha sido realizada por los tres primeros investigadores (RB, JG, IM) de forma independiente inicialmente. Todos ellos han realizado la búsqueda en las bases de datos PubMed y Cochrane Plus en base a la metodología establecida. Cada resultado de la búsqueda ha sido comprobado por los investigadores restantes. Cada investigador ha leído los títulos de los artículos de la búsqueda. Posteriormente, se han leído los resúmenes de los artículos o *abstracts*. Finalmente, se han abordado los artículos enteros mediante lectura pormenorizada. Las revisiones finalizaron el día 10 de Junio del año 2018 a las 24.00 horas.



## 5. RESULTADOS

### 5.1. Búsqueda *diamine oxidase & migraine* (diaminooxidasa y migraña)

La Figura 1 presenta el diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios incluidos en la presente revisión. Se han identificado 14 artículos, todos ellos en la base PubMed y ninguno en la base Cochrane Plus. Finalmente, se incluyen 7 estudios y se desechan los otros 7 por ser previos al año 1988. De los 7 estudios incluidos para valoración<sup>44-62</sup>, se excluyeron dos estudios por duplicidad. Por lo tanto, se incluyen para valoración 5 estudios de los 7 inicialmente hallados exclusivamente en la base PubMed con la búsqueda de los términos *diamine oxidase & migraine*. Se leyó y analizó de forma pormenorizada el texto íntegro de los 5 estudios.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la búsqueda *diamine oxidase & migraine*.

Dos de los estudios<sup>58-60</sup> publicados en tres artículos son genéticos de casos y controles y analizan únicamente polimorfismos de la enzima DAO en pacientes con migraña. No valoran los niveles de la enzima DAO ni su funcionalidad en ningún fluido corporal (sangre, líquido cefalorraquídeo, etc.) ni en pacientes con migraña ni en controles sanos.

El primer trabajo<sup>58,59</sup> es mexicano y analiza polimorfismos de la enzima DAO en 162 madres de niños alérgicos (80 con y 82 sin migraña). En el estudio se recoge que el diagnóstico de migraña no fue realizado por un neurólogo sino por un médico asesorado por un neurólogo (el cual no se identifica entre los autores). Los resultados de este estudio no son extrapolables porque la muestra presenta claramente un sesgo de selección (madres de niños alérgicos) y porque la muestra es muy pequeña. Estas limitaciones son reconocidas por los propios autores en las conclusiones del artículo. Se trata, por lo tanto, de un estudio genético de prueba de concepto que no suministra ninguna evidencia y que, en cualquier caso, no analiza la concentración o actividad de la enzima DAO en tejidos o fluidos corporales humanos.

El segundo estudio es español<sup>60</sup> y valora igualmente polimorfismos de la enzima DAO en 197 pacientes con migraña y 245 controles. De igual modo, la muestra es muy reducida y no analiza la concentración o actividad de la enzima DAO en tejidos o fluidos corporales humanos.

Ambos trabajos<sup>58-60</sup> mencionan entre sus citas bibliográficas los trabajos cooperativos internacionales, ya comentados en esta revisión, del *International Headache Genetics Consortium*<sup>16,17</sup>, grupo cooperativo mundial, que desde hace más de cinco años está buscando polimorfismos genéticos asociados a la migraña y aún no los ha encontrado en una muestra actual de 59.674 pacientes con migraña y 316.078 controles<sup>16,17</sup>. Estas cifras dan una idea de las muestras de sangre que se requieren en estudios de genética para hallar evidencias estadísticamente significativas y, por lo tanto, de la escasa relevancia de los dos trabajos referidos.

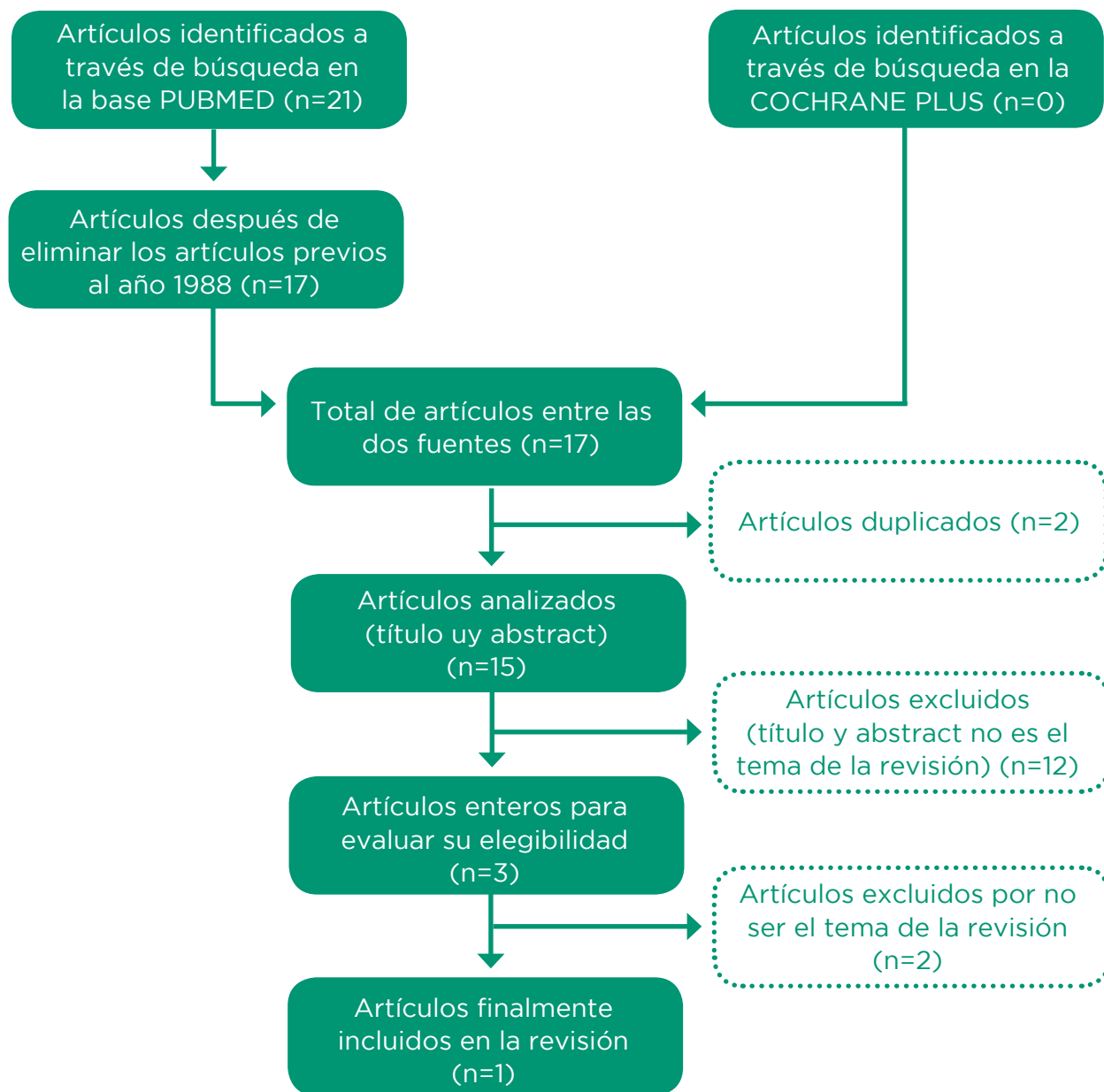
El tercer estudio<sup>61</sup> es español y se publicó en junio de 2017. Este estudio sí que analiza la enzima DAO en sangre de seres humanos desde el punto de vista funcional fijando su normalidad por encima de 80 HDU/mL. Las HDU son unidades degradantes de histamina y, por lo tanto, se trata de un análisis sanguíneo cualitativo, no cuantitativo, realizado en un estudio de casos y controles que incluye 137 pacientes con migraña episódica (menos de 15 días de cefalea/mes) y 61 controles sanos. La conclusión de este estudio<sup>61</sup> es que un 87% de los pacientes con migraña episódica y un 44% de los controles sanos presentan un déficit funcional de la enzima DAO.

El cuarto estudio<sup>62</sup> es un ensayo clínico en el que se ha administrado DAO versus placebo a 100 pacientes con migraña episódica con déficit funcional de DAO (<80 HDU/mL) para analizar su eficacia en la prevención de la migraña. Tras finalizar el estudio fueron excluidos 18 pacientes del análisis de eficacia. Las variables utilizadas como *endpoint* de eficacia fueron número de ataques/mes y duración de los ataques en horas/día en el período basal respecto a un mes de tratamiento. Los autores no aclaran cuál fue la variable primaria y cuál la secundaria. La muestra estudiada en ambos grupos estaba compuesta por más de 80% de mujeres. La duración de los ataques se redujo de 6.14 horas a 4.76 antes y después del tratamiento ( $p=0.0217$ ). En el grupo placebo también se observó una reducción de 7.53 a 6.68 pero no en forma significativa ( $p=0.3034$ ). Cuando se compararon ambos grupos en la reducción de los síntomas, la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ( $p=0.6040$ ). Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos en número de ataques de migraña ni en intensidad de los mismos.

No se describen limitaciones del estudio.

## 5.2. Búsqueda *diamine oxidase & headache* (diaminooxidasa y cefalea)

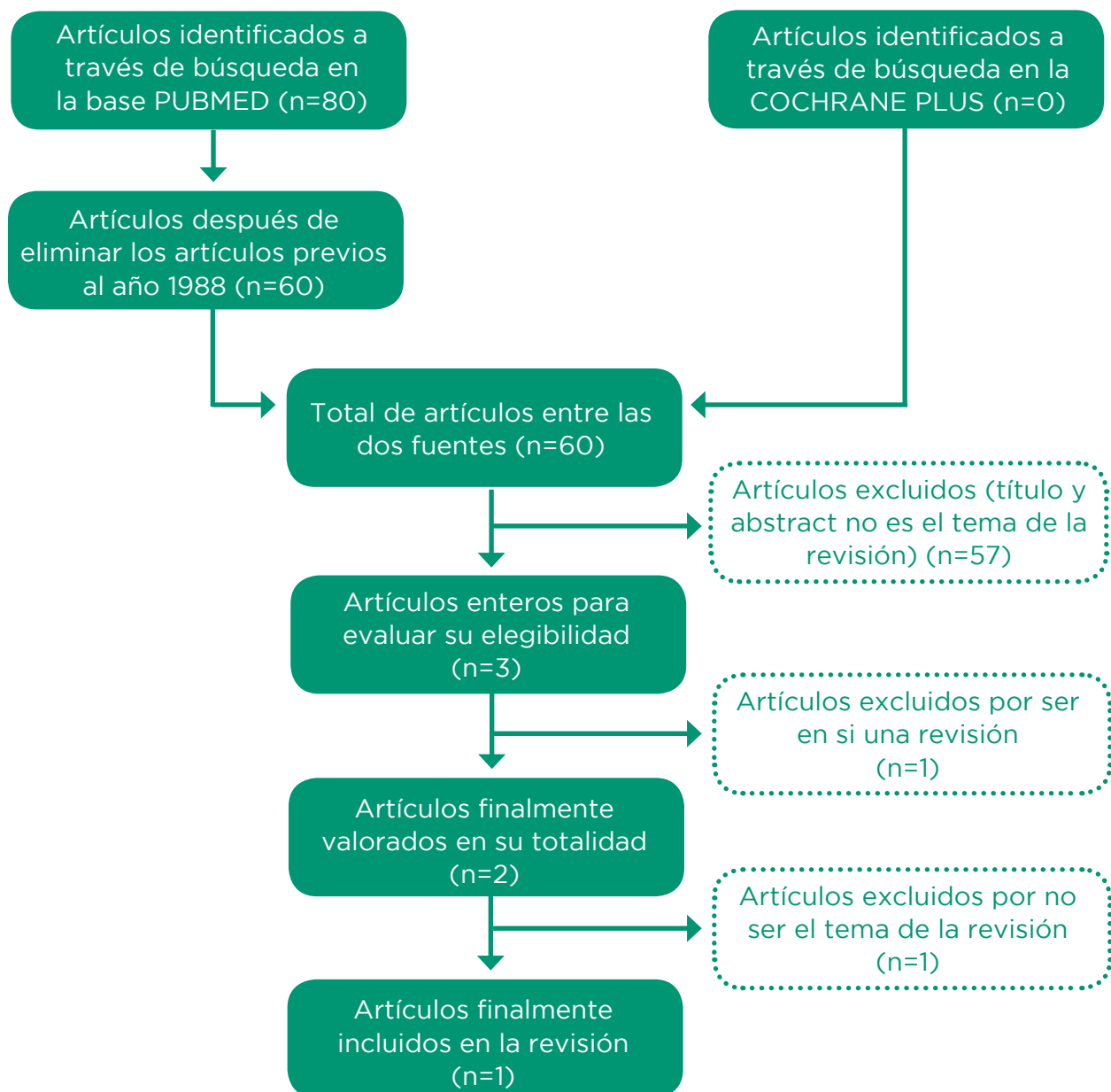
En la base PubMed se encontraron 23 resultados y ninguno en la base Cochrane Plus (Figura 2). De los 23 estudios, 4 de ellos se eliminan por ser previos al año 1988 y, además, no abordan la enzima DAO ni las cefaleas. De los 19 estudios restantes, 11 no evalúan la relación entre DAO y dolor de cabeza, sino entre DAO y sintomatología digestiva, eczema o alergias de forma descriptiva, sin realizar ninguna intervención. Otros dos son estudios que están duplicados. Los 6 estudios restantes son los ya mencionados en el apartado anterior<sup>57-59</sup>.



**Figura 2.** Diagrama de flujo de la búsqueda *diamine oxidase & headache*.

### 5.3. Búsqueda *diamine oxidase & deficiency* (diaminooxidasa y déficit)

En la base Cochrane Plus no se encontró ningún resultado y en la base PubMed aparecen 82 resultados de los que 20 se eliminan porque son previos al año 1988 (Figura 3). De los 62 restantes, 57 de ellos no tratan el déficit de DAO en humanos. De los cinco artículos que tratan el déficit de la enzima DAO en humanos: dos son revisiones utilizadas en este documento<sup>28</sup> y el otro es un estudio en niños con dolor abdominal ya comentado anteriormente en el presente trabajo<sup>43</sup>. Por último, los dos estudios que cumplen criterios son el estudio<sup>61</sup> que realizó un análisis funcional de la DAO en sangre de humanos y el ensayo clínico con DAO en pacientes con migraña que ya han sido considerados en el apartado previo<sup>62</sup>.



**Figura 3.** Diagrama de flujo de la búsqueda *diamine oxidase & deficiency*.

A continuación, se ha procedido a buscar todas las referencias bibliográficas citadas en los cinco artículos analizados mencionados<sup>57-62</sup> sin hallar nuevos trabajos que valoren el tema objeto de la presente revisión.

Finalmente, se han visitado las webs de los fabricantes de productos relacionados con la enzima DAO e informaciones disponibles en la red y en los medios de comunicación de los investigadores que centran su actividad en esta sustancia con objeto de acceder a las citas bibliográficas referidos por ellos. Los recursos científicos obtenidos por estas vías han sido coincidentes con las consideradas en este estudio y que, de manera explícita, se han enumerado en los apartados previos<sup>57-62</sup>.

#### **5.4. Búsqueda *histamine-free diet & migraine* (dieta libre de histamina y migraña)**

No se obtuvo ningún resultado en la base Cochrane Plus. En la base PubMed aparece tan sólo un resultado<sup>44</sup> en el que se evalúa el efecto de una dieta de bajo contenido en histamina en 100 pacientes con alergia alimentaria o intolerancia a la histamina, no en pacientes diagnosticados de migraña.

#### **5.5. Búsqueda *low-histamine diet & migraine* (dieta baja en histamina y migraña)**

No se obtuvo ningún resultado ni en la base Cochrane Plus ni en PubMed.

#### **5.6. Búsqueda *histamine-free diet & headache* (dieta libre de histamina y cefalea)**

No se logró ningún resultado en la base Cochrane Plus. En la base PubMed aparecen 6 resultados<sup>28,44,45 64-66</sup>. Dos de ellos son revisiones sobre el tema<sup>28,45,64</sup>. Maintz<sup>28</sup> aborda la relación entre histamina e intolerancia a la histamina, apareciendo la cefalea como uno de los posibles síntomas de la intolerancia a la histamina. Jarisch<sup>64</sup> propone dieta de bajo contenido en histamina para pacientes con intolerancia a la histamina o pacientes con cefalea crónica.

Respecto a los otros cuatro, Wantke<sup>45</sup> analizó en 45 pacientes con intolerancia a alimentos o al vino (n=17) y cefalea crónica (n=28) el efecto de una dieta de bajo contenido en histamina durante 4 semanas (hay que destacar que la IHS recomienda 3 meses<sup>1</sup>) que provoca una mejoría de la cefalea, entre otros síntomas. Se trata de un estudio de intervención con unos criterios de inclusión poco claros, un tiempo de intervención escaso en pacientes con cefalea (no migraña) y sin grupo control. El mismo autor, Wantke<sup>44</sup> (estudio citado en la búsqueda *histamine-free diet & migraine*) evaluó el efecto de una dieta de bajo contenido en histamina en 100 pacientes con alergia alimentaria o intolerancia a la histamina, no en pacientes diagnosticados de migraña, hallando mejoría en gran parte de los síntomas. El tiempo de estudio fue también de sólo 4 semanas mientras que la IHS recomienda 3 meses<sup>1</sup>. Maintz<sup>65</sup> analizó los niveles de DAO en pacientes con eczema atópico, pacientes con intolerancia a la histamina y pacientes control. No se trata pues de un estudio de intervención dietética.

Finalmente, Wöhrl<sup>66</sup> llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado en el que se incluyeron 10 mujeres a las que se administró placebo versus histamina pura (realizando previamente una dieta de bajo contenido en histamina) sin encontrar diferencias significativas en los síntomas hallados entre placebo versus histamina. Ninguno de estos dos estudios<sup>65,66</sup> analizó la dieta de bajo contenido en histamina en pacientes con migraña.

### **5.7. Búsqueda *low-histamine diet & headache* (dieta baja en histamina y cefalea)**

No se halló ningún resultado en la base Cochrane Plus. En PubMed se encontró una única publicación<sup>42</sup>. Se trata de un estudio observacional retrospectivo ya comentado en el que se exponen 16 pacientes pediátricos diagnosticados de intolerancia a la histamina con síntomas digestivos (y dolor de cabeza en 5 de los 16) que mejoran sus síntomas tras el inicio de una dieta de bajo contenido en histamina.

### **5.8. Búsqueda *histamine-free diet* (dieta libre de histamina)**

En la base Cochrane Plus se obtuvo solo un estudio ya comentado anteriormente<sup>42</sup>. En la base PubMed aparecen 21 resultados, 2 de ellos fueron descartados por ser anteriores a 1988 y 4 de ellos por ser trabajos en animales de investigación. De los 15 restantes, tan sólo 4 no han sido comentados todavía en esta revisión. Sin embargo, ninguno de los mismos son estudios de intervención en dieta de bajo contenido en histamina en migraña.

### **5.9. Búsqueda *low-histamine diet* (dieta baja en histamina)**

No se encontró ningún resultado en la base Cochrane Plus. En la base PubMed se encontraron 12 resultados, uno de ellos se descartó por ser anterior a 1988, y 3 de ellos por ser trabajos en animales de investigación. De los 8 restantes, únicamente 2 no han sido comentados hasta el momento en esta revisión, pero ninguno de éstos son estudios de intervención en dieta de bajo contenido en histamina en migraña.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. Análisis de la relación causal entre la enzima DAO y la migraña

Hasta la fecha, no existe evidencia científica robusta que establezca una relación causal entre un déficit de DAO y la migraña como para recomendar ingerir la enzima DAO por vía oral en pacientes con migraña. Tampoco se han hallado evidencias de que dietas con bajo contenido en histamina puedan ser eficaces en la prevención o tratamiento de la migraña.

Los resultados existentes en los estudios detallados presentan importantes limitaciones metodológicas. Así pues, los resultados provenientes del estudio<sup>61</sup> donde se encontró un déficit de DAO en el 87% de las personas con migraña y de un 44% en los controles sanos induciría a considerar el déficit de DAO como una de las enfermedades humanas más prevalentes, a pesar de que el 44% de la humanidad no presenta los variados síntomas de la histaminosis alimentaria, siendo los alimentos con histamina base de la mayoría de las dietas. De hecho, una cifra de 44% de controles sanos con un déficit de DAO se contrapone a la prevalencia detallada en la literatura científica<sup>28</sup> que establece dicho déficit en menos de 1% de la población.

También es importante destacar que un reciente documento de consenso entre las Sociedades de Alergología de Alemania y Suiza<sup>39</sup> cuestiona la precisión de todos los análisis de DAO en cualquier fluido biológico, incluyendo la sangre, y reclama mayor investigación. Una limitación adicional del citado estudio<sup>61</sup> es que incluyen dos pacientes por cada control cuando en estadística se recomienda lo contrario, como mínimo un control por cada caso. Por otra parte, no se especifica si los analistas de las muestras de sangre eran ciegos al origen, es decir, si el analista sabía si la muestra era de un paciente o de un control, ni el método de enmascaramiento que se empleó.

Los autores tenían como objetivo analizar el déficit de DAO en pacientes con migraña y, no analizaron la histamina en la sangre de los pacientes porque no era su objetivo. Si se considera que un déficit de DAO puede estar relacionado con la migraña, se está indirectamente infiriendo que en los pacientes con migraña existe una acumulación de histamina. Por lo tanto, los investigadores que defienden una hipótesis histaminérgica deberían seleccionar como variable principal la concentración de histamina en sangre o en algún tejido o fluido corporal en sus estudios, en pacientes con migraña y en controles sanos. No es el caso de este artículo que sólo concentra su esfuerzo y atención en analizar la DAO.

Los autores concluyen que se necesitan más estudios para establecer mejor el valor de corte de la actividad DAO, para permitir no solo un diagnóstico más preciso de la intolerancia a la histamina así como para explicar razonablemente la variabilidad encontrada en los niveles de actividad DAO sérica.

## 6.2. Análisis de la eficacia de la enzima DAO administrada en pacientes con migraña

El único ensayo clínico<sup>62</sup> encontrado concluyó que los pacientes con migraña suplementado con enzima DAO durante un mes redujeron significativamente la duración de los ataques en 1.4 h, mientras que en los pacientes tratados con placebo también hubo reducción de los ataques pero sin diferencia estadística. La conclusión de la eficacia se obtiene en un ensayo aleatorizado con placebo comparando independientemente el antes y después en los dos grupos, y no entre ellos. Sin embargo, cuando se compara la reducción de los ataques de migraña entre ambos grupos, no se observó diferencias significativas entre el tratamiento con DAO y el tratamiento con placebo.

El ensayo utiliza como conclusión de la eficacia la duración en horas del ataque de migraña. La IHS edita periódicamente Guías en las que recomienda de forma consensuada cómo se tiene que realizar un ensayo en migraña episódica, crónica, cefalea en racimos, cefalea en tensional, etc. La Guía vigente de Recomendación de cómo diseñar un ensayo clínico en la prevención de la migraña episódica<sup>63</sup> establece que la variable duración en horas del ataque de migraña no es una variable válida (*...migraine attack duration is not a valid endpoint in migraine prevention clinical trials...*). Es lógico que no sea válida, pues la duración de un ataque depende directamente del tratamiento analgésico que tome el paciente dado que hay una gran heterogeneidad de analgésicos en el mercado y además hay analgésicos de absorción rápida y otros de lenta.

Los autores defienden que “la duración de los ataques de migraña ha sido utilizada como medida de eficacia para analizar el impacto y calidad de vida de un tratamiento” y basan dicha afirmación en 3 citas. Sólo uno de las tres citas es un ensayo, y utiliza duración de los ataques de migraña como variable secundaria de eficacia, no como primaria.

Los investigadores sí analizan la variable número de ataques de *migraña/mes* y no hay diferencias. Ésta sí que es la variable considerada por la IHS como variable principal en un ensayo de prevención de la migraña episódica.

Adicionalmente, la IHS recomienda que cualquier ensayo en Fase II tenga una duración mínima de 3 meses y si es de Fase II, de 6 meses con cuatro semanas de observación posteriores. El plazo mínimo de 3 meses está generalizado en la mayoría de enfermedades con dolor y el objetivo del mismo es evitar el efecto placebo. Los autores del ensayo en las conclusiones reconocen que es un ensayo muy corto pero no argumentan el motivo de diseñar un estudio de solo un mes de duración.

Una singularidad de este ensayo<sup>62</sup> es que, tras finalizar la fase activa de tratamiento de sólo 1 mes, los investigadores eliminan un 18% de la muestra en el análisis de eficacia aduciendo dispersión extrema de resultados de las variables. No cabe decir que eliminar un porcentaje tan elevado puede introducir sesgos.

Por lo tanto, la conclusión de este ensayo aplicando las recomendaciones de la IHS es que el tratamiento con DAO no es eficaz en la prevención de la migraña en un estudio que ha incluido 82 pacientes y ha utilizado una variable que no está recomendada y durante un período de tiempo que es sólo un tercio del mínimo recomendado.



Cabe destacar que en todo estudio es importante controlar determinadas variables confusoras entre los grupos tales como actividad física, hábito tabáquico, ingesta energética, etc, características que se desconocen en este estudio. De hecho, la reducción significativa en el grupo tratamiento pudo haberse debido a diferentes variables confusoras no tenidas en cuenta y no se detalló como limitaciones del estudio. Un estudio cruzado en donde cada voluntario actuase como su propio control podría haber reducido esta limitación.

### **6.3. Análisis de la eficacia de dietas bajas en histamina (DBH) en pacientes con migraña**

En la exhaustiva revisión realizada en las bases de PubMed y Cochrane Plus no se han encontrado evidencias científicas que demuestren que las DBH puedan ser eficaces en la prevención o tratamiento de la migraña. De hecho, la IHS no adjudica a fecha octubre de 2016 ningún nivel de evidencia a los trabajos realizados con dietas con bajo contenido en histamina y los califica como “no evaluables”<sup>6</sup>.

## **7. CONCLUSIONES**

Con la bibliografía actual, podemos afirmar que hasta la fecha no existe evidencia científica robusta que establezca una relación causal entre un déficit de DAO y la migraña que permita recomendar ingerir la enzima DAO por vía oral en pacientes con migraña. Tampoco se han hallado evidencias científicas que demuestren que dietas con bajo contenido en histamina puedan ser eficaces en la prevención o tratamiento de la migraña.

## **8. OPINIÓN DE LOS EXPERTOS**

**E**l principio de precaución tendría que tenerse presente en la publicidad de las acciones terapéuticas, especialmente en aquellos casos en los que las investigaciones se encuentren en sus primeras fases y no se cuente con niveles apropiados de evidencia científica. Sólo mediante metodología de investigación rigurosa, empleo de buenas prácticas clínicas, sin conflictos de intereses y publicación de resultados en revistas clínicas internacionales de impacto puede lograrse una evidencia científica de calidad que, en esta ocasión y por el momento, no se ha alcanzado en el tema que se aborda.

Del mismo modo, actualmente no existen argumentos científicos suficientes que relacionen el seguimiento de una dieta de bajo contenido o libre de histamina con la mejoría de la migraña, por lo que no se debería indicar un tratamiento terapéutico orientado hacia ello en este tipo de pacientes.

Dado que tanto los colegios profesionales como las sociedades científicas tienen que proteger la vulneración de las normas esenciales del ejercicio y la deontología profesional, es importante

que incidan en la necesidad de que todo profesional debe desarrollar la práctica de la medicina, y en este caso específico, de la nutrición y la dietética en base estrictamente a la evidencia científica.

Es obligación de todos los profesionales sanitarios respetar la deontología profesional y recurrir a las más recientes posturas o consensos científicos donde se establecen las Guías Clínicas para tratar las diversas patologías.

Adicionalmente, los autores del presente documento de posicionamiento declaramos que el mismo se empezó a gestar en mayo de 2017 antes de que publicaran los dos únicos estudios de DAO y migraña que existe<sup>61,62</sup> ante la avalancha de informaciones sobre DAO y migraña en los medios de comunicación e Internet desde el año 2011. El presente documento no es, por tanto, una réplica a dichos estudios<sup>61,62</sup> y, si sólo se habla exclusivamente de ellos, es porque, lamentablemente, son los únicos estudios que existen.

Treinta y nueve profesionales del campo de la salud provenientes de 9 entidades científicas y profesionales han participado en la gestión o revisión de este documento de posicionamiento al que, en ningún momento, se le ha dotado de confidencialidad explícita. Es por ello que el manuscrito en proceso llegó al conocimiento de algunos de los investigadores que participan en los citados dos estudios<sup>61,62</sup>, pertenecientes al *Grup de Recerca Amines i Poliamines Bioactives dels Aliments, Departament de Nutrició, Ciències del'Alimentació i Gastronomia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona* quienes se pusieron en contacto con el CoDiNuCat. A requerimiento del CoDiNuCat han aportado amablemente, la información de la que disponen sobre migraña y DAO desde el punto de vista causal/terapéutico o de dietas bajas en histamina y migraña en un extenso informe. Dicho grupo, de cuya independencia no dudamos pues reconocemos su sólido prestigio, ha tenido un plazo de tiempo razonable para reunir la información requerida, pues para ello son los únicos expertos conocidos en el tema DAO y migraña. No obstante, la documentación relevante aportada ya constaba en esta revisión y se han aportado muchos trabajos que no versan sobre los temas objeto de este documento de revisión y posicionamiento. Insistimos una vez más que éste es un documento de posicionamiento muy concreto sobre DAO y migraña, y dietas de bajo contenido en histamina y migraña. No se trata en este documento la relación entre alimentación y migraña,

## 9. POSTURA DE LAS ENTIDADES FIRMANTES DE ESTE DOCUMENTO

**D**ado que, hasta la fecha, la comunidad científica internacional desconoce la relación entre la enzima DAO y las dietas de bajo contenido en histamina con la migraña y que la Sociedad Internacional de las Cefaleas, máxima autoridad mundial en el estudio y tratamiento de la migraña, no menciona la DAO en sus últimas revisiones de terapia de la migraña, las entidades firmantes de este documento aconsejan a los pacientes que estén diagnosticados de migraña no someterse a ningún análisis de DAO, tratamiento con enzimas DAO o a realizar una dieta de bajo contenido en histamina, excepto en el contexto de un estudio autorizado bajo consentimiento informado como han hecho los investigadores de los únicos dos estudios<sup>60,62</sup> que han analizado este tema.

Las informaciones aparecidas desde el año 2011 en los medios de comunicación y en Internet no se sustentaban en ningún estudio o ensayo publicado hasta el año 2017. En la actualidad han aparecido dos estudios que podemos considerar PoC (*proof of concept*) y que, por lo tanto, no suministran ninguna evidencia científica ni de la relación causal ni de relación terapéutica entre DAO y migraña.

Los firmantes de este documento animan a que se continúe investigando el papel de la DAO en la migraña divulgando los resultados de dichas investigaciones en foros estrictamente científicos y no comerciales hasta que se el papel causal/terapéutico de la DAO en la migraña sea fehacientemente demostrado.

El CoDiNuCat insiste a todos sus colegiados el estricto cumplimiento del código deontológico y realizar el abordaje dietético nutricional en base a la evidencia científica.

## 10. MENSAJES CLAVE

- ✓ La migraña es considerada por la OMS como la segunda enfermedad humana más discapacitante de todas las enfermedades humanas, dado que un día de migraña equivale en discapacidad a un día de ceguera o paraplejía.
- ✓ Ninguna técnica de análisis funcional de la DAO ha sido validada y todas están cuestionadas en la actualidad, especialmente en sangre.
- ✓ La administración de histamina produce el mismo incremento de histamina sanguínea en pacientes con déficit de DAO que en pacientes con DAO normal.
- ✓ La histamina no atraviesa eficazmente la barrera hemato-encefálica, por lo que un hipotético incremento de histamina en sangre no puede acceder de manera eficaz al cerebro.
- ✓ No se han detectado, hasta la fecha, concentraciones de DAO en los cerebros de los mamíferos. La histamina cerebral es sintetizada por neuronas histaminérgicas del propio cerebro gracias a la enzima HNMT y no se ha demostrado que esté correlacionada con la histamina sanguínea.
- ✓ Tanto la intoxicación alimentaria aguda de histamina con DAO normal (escombrototoxicosis) como la histaminosis alimentaria por déficit de DAO producen sintomatología muy variada y en cualquier caso, hasta el momento, la cefalea que puede aparecer no se ha descrito como migrañosa.
- ✓ La IHS en su exhaustiva y reciente revisión, no menciona la enzima DAO como tratamiento de la migraña en ninguna de sus 191 páginas.
- ✓ **No existe a día de hoy evidencia científica robusta que establezca una relación causal entre un déficit de DAO y la migraña, por lo que no está justificada la recomendación de ingerir la enzima DAO por vía oral en pacientes con migraña. Del mismo modo, no se han hallado evidencias científicas que demuestren que dietas con bajo contenido en histamina puedan ser eficaces en la prevención o tratamiento de la migraña.**

## 11. FINANCIACIÓN Y DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERESES

Los doctores en Medicina, especialistas en Neurología y expertos en cefaleas, Robert Belvís y Jordi González Menacho, ambos miembros del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología y de la International Headache Society, han aceptado un encargo del CoDiNuCat para realizar esta postura científica que se incluye en la Voz Científica del CoDiNuCat. Ambos declaran haber recibido honorarios para realizar esta revisión. Asimismo, ambos declaran no tener ningún nexo familiar, laboral ni económico con las empresas que comercializan productos relacionados con la enzima DAO y ser totalmente independientes de los investigadores relacionados con la enzima DAO en la migraña así como con la institución que les ha hecho el encargo de esta revisión científica.

Las doctoras en Nutrición y Metabolismo, Isabel Megias y Nancy Babio, así como la Sra. Cristina Moreno, el Sr. Miguel Reverte, y las Sra. Marta Planas e Inés Navarro, todos ellos Dietistas-Nutricionistas y miembros o ex miembros de la Junta de la Gobierno del CoDiNuCat, declaran no haber recibido ninguna remuneración ni tener ningún tipo de conflicto de interés a declarar.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018 Jan; 38(1):1-211
2. Belvis R, Mas N, Roig C. Changes introduced into the recent International Classification of Headache Disorders: ICHD-III beta classification. *Rev. Neurol.* 2015; 60: 81-89.
3. Ezpeleta D, Pozo-Rosich P. Guidelines of the Spanish Society of Neurology for the diagnoses and treatment of headaches. Madrid: Ed. Luzon5 S.A.; 2015.
4. World Health Organization & Lifting the Burden (The Global Campaign against Headache). Atlas of Headache Disorders and Resources in the World; 2011.
5. Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen R, Katsarava Z, Martelletti P, Stovner LJ. Lifting the burden: the first 7 years. *J Headache Pain.* 2010; 11: 451-455.
6. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1211-1259.
7. Lipton RB, Stewart WF, von Korff M. Burden of migraine: Societal costs and therapeutic opportunities. *Neurology.* 1997; 48: S4-S9.
8. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache.* 2001; 41: 646-657.
9. Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. Epidemiology and economic impact of migraine. *Curr Med Res Opin.* 2001; 17: S4-S12.
10. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, et al. Burden of migraine in the United States: Disability and economic costs. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 813-818.
11. Auray JP. Socio-economic impact of migraine and headaches in France. *CNS Drugs.* 2006; 20: 37-46.
12. Stewart WF, Wood GC, Razzaghi H, Reed ML, Lipton RB. Work impact of migraine headaches. *J Occup Environ Med.* 2008; 50: 736-745.
13. Belvís R, García-Martí G. ¿Es realmente normal el cerebro de una persona con migraña entre los ataques? Resonancia cerebral avanzada en migraña. *Dolor. Investigación clínica y terapéutica.* 2015; 30: 28-41.

14. Belvis R, Mas N, Aceituno A. Migraine attack treatment: a tailor-made suit, not one size fits all. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2014; 9: 26-40.
15. Belvís R. Puesta al día en migraña. En: *Dolor. Investigación, clínica y terapéutica.* Barcelona: Ed. Permanyer; 2015.
16. Belvis R, Pozo-Rosich P, Pascual J. New Insights into diagnostic biomarkers of migraine: Biological, genetic and radiological. *Int J Neuro Disord Interv.* 2015; 1: 1-10.
17. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, Farh KH, Cuenca-Leon E, Muona M, Furlotte NA, Kurth T, Ingason A, McMahon G, Ligthart L, Terwindt GM, Kallela M, Freilinger TM, Ran C, Gordon SG, Stam AH, Steinberg S, Borck G, Koiranen M, Quaye L, Adams HH, Lehtimäki T, Sarin AP, Wedenoja J, Hinds DA, Buring JE, Schürks M, Ridker PM, Hrafnisdottir MG, Stefansson H, Ring SM, Hottenga JJ, Penninx BW, Färkkilä M, Artto V, Kaunisto M, Vepsäläinen S, Malik R, Heath AC, Madden PA, Martin NG, Montgomery GW, Kurki MI, Kals M, Mägi R, Pärn K, Hämmäläinen E, Huang H, Byrnes AE, Franke L, Huang J, Stergiakouli E, Lee PH, Sandor C, Webber C, Cader Z, Muller-Myhsok B, Schreiber S, Meitinger T, Eriksson JG, Salomaa V, Heikkilä K, Loehrer E, Uitterlinden AG, Hofman A, van Duijn CM, Cherkas L, Pedersen LM, Stubhaug A, Nielsen CS, Männikkö M, Mihailov E, Milani L, Göbel H, Esserlind AL, Christensen AF, Hansen TF, Werge T; International Headache Genetics Consortium., Kaprio J, Aromaa AJ, Raitakari O, Ikram MA, Spector T, Järvelin MR, Metspalu A, Kubisch C, Strachan DP, Ferrari MD, Belin AC, Dichgans M, Wessman M, van den Maagdenberg AM, Zwart JA, Boomsma DI, Smith GD, Stefansson K, Eriksson N, Daly MJ, Neale BM, Olesen J, Chasman DI, Nyholt DR, Palotie A. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet.* 2016; 48: 856-866.
18. Belvís R, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Individual triptan selection in migraine attack therapy. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2009; 4: 70-81.
19. Belvis R, Mas N. Treatment of chronic migraine with intramuscular pericranial injections of onabotulinumtoxin a. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2014; 9:181-192.
20. Belvís R. Investigación terapéutica en migraña: «y sin embargo se mueve». *Kranion.* 2013; 10: 33-52.
21. Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional. 1.1. Definiciones. Organización Mundial de la Salud. [Consultado el 20 de Marzo de 2017]. Disponible en: [http://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/definitions/es/](http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/).
22. Special issue on innovative non-pharmacological approaches in headache treatment. *Cephalalgia.* 2016; 26: 1101-1192.
23. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-aminazolyethylamine. *J Physiol.* 1910; 41: 318-344.
24. Best, CH, Dale HH, Dudley HW, Thorpe WV. The nature of the vaso-dilator constituents of certain tissue extracts. *J Physiol.* 1927; 62: 397-417.

25. Ramos-Jiménez J, Garduño-Torres B, Arias-Montaño JA. Histamina y comunicación intercelular: 99 años de historia. *Rev Biomed.* 2009; 20: 100-126.
26. Garbarg M, Barbin G, Bischoff S, Pollard H, Schwartz JC. Dual localization of histamine in an ascending neuronal pathway and in non-neuronal cells evidenced by lesions in the lateral hypothalamic area. *Brain Res.* 1976; 106: 333-348.
27. Wada H, Inagaki N, Itowi N, Yamatodani A. Histaminergic neuron system: morphological features and possible functions. *Agents Actions (Suppl).* 1991; 33: 11-27.
28. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 1185-1196.
29. Burkard WP, Gey KF, Pletscher A. Diamine oxidase in the brain of vertebrates. *J Neurochem.* 1963; 10: 183-186.
30. Field-Cortazares J, Calderón-Campos R. Escombroidosis, Intoxicación por Histamina. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2008; 25: 91-94.
31. Morrow JD. Evidence that histamine is the causative toxin of escombroid-fish poisoning. *New England Journal Medicine.* 1991; 324: 16-20.
32. Mcinerney J. Scombroid poisoning. *Ann Emerg Med.* 1996; 28: 236-237.
33. Krabbe AA, Olesen J. Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine, clinical results and receptor mechanisms. *Pain.* 1980; 8: 253-259.
34. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Benjamín TH, Tene CE. Nalpha-methyl histamine safety and efficacy in migraine prophylaxis: phase III study. *Can J Neurol Sci.* 2006; 33: 195-199.
35. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Barreto-Vizcaíno S, Rivera-Castaño L, Garcia-Solorzano A, López-Blanca C, Membrilla-Maldonado M, Muñoz-Solis R. Subcutaneous histamine versus sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized, controlled, double-blind study. *Eur J Neurol.* 2007; 14: 1079-1084.
36. García-Martín E, Martínez C, Serrador M, Alonso-Navarro H, Navacerrada F, Agúndez JA, Jiménez-Jiménez FJ. Histamine-N-methyl transferase polymorphism and risk for migraine. *Headache.* 2008; 48: 1343-1348.
37. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Barreto-Vizcaíno S, Gutiérrez I, Rivera-Castaño L, Trujillo-Hernández B, Baltazar LM. Subcutaneous histamine versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind study. *Eur Neurol.* 2008; 59: 237-242.
38. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán S, Barreto-Vizcaíno S, Rivera-Castaño L, Rios-Madariaga C. Subcutaneous histamine versus botulinum toxin type A in migraine prophylaxis: a randomized, double-blind study. *Eur J Neurol.* 2009; 16: 88-94.



39. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Schäfer C, Werfel T, Zuberbier T, Worm M. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo J Int.* 2017; 26: 72-79.
40. Kofler H, Aberer W, Deibl M, Hawranek TH, Klein G, Reider N, Fellner N. Diamine oxidase (DAO) serum activity: not a useful marker for diagnosis of histamine intolerance. *Allergologie.* 2009; 32: 105-109.
41. Giera B, Straube S, Konturek P, Hahn EG, Raithel M. Plasma histamine levels and symptoms in double blind placebo controlled histamine provocation. *Inflamm Res.* 2008; 57(Suppl 1): S73-S74.
42. Rosell-Camps A, Zibetti S, Pérez-Esteban G, Vila-Vidal M, Ferrés-Ramis L, García-Teresa-García E. Histamine intolerance as a cause of chronic digestive complaints in pediatric patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013; 105: 201-206.
43. Hoffmann KM, Gruber E, Deutschmann A, Jahnel J, Hauer AC. Histamine intolerance in children with chronic abdominal pain. *Arch Dis Child.* 2013; 98: 832-833.
44. Wantke F, Götz M, Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy.* 1993; 23: 982-985.
45. Wantke F, Götz M, Jarisch R. The histamine-free diet. *Hautarzt.* 1993; 44: 512-516.
46. Guida B, De Martino CD, De Martino SD, Tritto G, Patella V, Trio R, D'Agostino C, Pecoraro P, D'Agostino L. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54: 155-158.
47. Chung BY, Cho SI, Ahn IS, Lee HB, Kim HO, Park CW, Lee CH. Treatment of Atopic Dermatitis with a Low-histamine Diet. *Ann Dermatol.* 2011; 23 (Suppl 1): S91-S95.
48. Hanusková E, Plevková J. Histamine intolerance. *Cesk Fysiol.* 2013; 62: 26-33.
49. Kovacova-Hanusкова E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol.* 2015; 43: 498-506.
50. Manzotti G, Breda D, Di Gioacchino M, Burastero SE. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016; 29: 105-111.
51. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, Staubach P. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31: 650-655.

52. Jansen SC, van Dusseldorp M, Bottema KC, Dubois AE. Intolerance to dietary biogenic amines: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 233-240.
53. Reese I. Diagnostic and therapeutic procedure for two popular but quite distinct adverse reactions to food - fructose malabsorption and histamine intolerance. *Ther Umsch.* 2012; 69: 231-237.
54. Reese I. Debating histamine intolerance: are adverse reactions to histamine-containing foods fact or fiction? *Hautarzt.* 2014; 65: 559-566.
55. Reese I. Histamine intolerance - are the criteria of an adverse reaction met?. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2016; 59: 771-776.
56. San Mauro Martin I, Brachero S, Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergol Immunopathol.* 2016; 44: 475-483.
57. Yuan H, Silberstein SD. Histamine and Migraine. *Headache* 2018; 58(1): 184-193.
58. Meza-Velázquez MR, López-Márquez FC, Rosales-González MG, Gutiérrez-Díaz N, Rivera-Guillen M, Espinosa-Padilla S. Presentación de enfermedad alérgica y migraña: ¿puede deberse a un déficit en la degradación de histamina? *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2014; 23: 43-47.
59. Meza-Velázquez R, López-Márquez F, Espinosa-Padilla S, Rivera-Guillen M, Ávila-Hernández J, Rosales-González M. Association of diamine oxidase and histamine N-methyltransferase polymorphisms with presence of migraine in a group of Mexican mothers of children with allergies. *Neurologia.* 2016; S0213-4853: 30012-30013.
60. García-Martín E, Martínez C, Serrador M, Alonso-Navarro H, Ayuso P, Navacerrada F, Agúndez JA, Jiménez-Jiménez FJ. Diamine oxidase rs10156191 and rs2052129 variants are associated with the risk for migraine. *Headache.* 2015; 55: 276-286.
61. Izquierdo J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Vidal-Carou MC, Luis Soler-Singla. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *J Physiol Biochem.* 2017 Jun 17. doi:10.1007/s13105-017-0571-3. [Epub ahead of print].
62. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Soler-Singla L, Vidal-Carou MC. Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: A randomized double-blind trial. *Clin Nutr.* 2018 Feb 15. pii: S0261-5614(18)30014-1.
63. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee members: Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlo C, D'Amico D, Diener HC, Hansen JM, Lanteri-Minet M, Loder E, McCrory D, Plancade S, Schwedt T. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012; 32(1): 6-38.
64. Jarisch R, Wantke F. Wine and headache. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996; 110(1): 7-12.

65. 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: 1106-1112.

66. 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: 305-311.

ISBN (PDF): 978-84-09-07262-0

1.ª edición: Noviembre de 2018

Libro bajo licencia Creative Commons BY-NC-ND

