

Efectos adversos de la histamina y otras aminas biógenas: de la intoxicación escombroida a la intolerancia a la histamina

Informe aprobado por el Comité Científico Asesor de Seguridad Alimentaria en mayo de 2025

Grupo de trabajo: M. Carmen Vidal Carou*, M. Teresa Veciana Nogués*, Mariluz Latorre Moratalla*, Oriol Comas Basté*

Campus de l'Alimentació de Torribera, Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA-UB), Universitat de Barcelona

Miembros del Comité Científico Asesor: Marta Barenys Espadaler, Albert Bosch Navarro, Sara Bover Cid, Joaquim Castellà Espuny, Mariano Domingo Álvarez, M. Teresa Dordal Culla, Santiago Lavín González, Abel Mariné Font, Martí Nadal Lomas, José Juan Rodríguez Jerez, Jordi Salas-Salvadó, Vicent Sanchis Almenar, Jordi Serratosa Vilageliu, Antonio Velarde Calvo i M. Carmen Vidal Carou (presidenta).

Fecha de publicación: octubre de 2025

Este informe refleja el punto de vista de los autores y del Comité Científico Asesor, pero no refleja necesariamente el punto de vista de la institución por la cual trabajan.

Algunos derechos reservados

© 2025, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.



Los contenidos de esta obra están sujetas a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La licencia se puede consultar en la página [web de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Unidad promotora:

Agència Catalana de Seguretat Alimentària.

Asesoramiento lingüístico:

Servei de Planificació Lingüística del Departament de Salut.

DOI

10.62727/DSalut.ASPC/13959

Resumen

Los alimentos pueden contener cantidades variables de aminas biógenas, principalmente histamina, tiramina, putrescina y cadaverina, formadas por la actividad descarboxilasa de determinadas bacterias sobre los aminoácidos precursores. Estas aminas pueden encontrarse en los alimentos como resultado de la presencia de microbiota alterante, por falta de higiene o manipulación inadecuada, o bien de microbiota tecnológica propia de procesos de fermentación. Por tanto, la presencia y concentración de aminas biógenas depende de múltiples factores: la calidad microbiológica de la materia prima, las condiciones higiénicas durante la elaboración o el almacenamiento, la temperatura y otros parámetros tecnológicos en el caso de los fermentados.

El consumo de alimentos con contenidos elevados de histamina puede provocar una intoxicación alimentaria aguda, conocida como intoxicación histamínica, que se produce cuando la ingesta supera la capacidad del organismo de metabolizarla. Esta intoxicación se asocia fundamentalmente con el consumo de pescado, tanto en Cataluña como en Europa. Existe una gran variabilidad en las concentraciones de histamina en los alimentos implicados en los brotes, que oscilan entre los 200 y los 8.000 mg/kg.

Más recientemente se ha descrito otro trastorno relacionado con la ingesta de histamina, conocido como intolerancia a la histamina, debido a un déficit en la actividad de la enzima Di-Amino-Oxidasa (DAO), encargada de metabolizar esta amina en el intestino. En este caso, y a diferencia de la intoxicación, la ingesta de alimentos con niveles moderados o incluso bajos de histamina puede desencadenar la sintomatología.

El hecho de que pueda haber personas con mayor sensibilidad a la histamina debida a la variable capacidad de la DAO de degradarla puede ser un factor clave para entender la enorme diversidad en el contenido de histamina responsable de los brotes de intoxicación. Igualmente, la presencia de otras aminas en los alimentos, como la putrescina, la cadaverina o la tiramina, puede interferir en la actividad de la DAO, potenciando la acumulación plasmática de la histamina y, por tanto, también sus efectos adversos.

Palabras clave

histamina, aminas biógenas, intoxicación por histamina, intoxicación escombroida, intolerancia a la histamina, Diamino oxidasa (DAO), tiramina, putrescina, cadaverina, dietas bajas en histamina.

Abstract

Foods may contain varying amounts of biogenic amines, mainly histamine, tyramine, putrescine and cadaverine, which are formed by the decarboxylase activity of certain bacteria on precursor amino acids. These amines may be found in foods due to the presence of spoilage microbiota, poor hygiene or inappropriate handling, or as a result of the technological microbiota involved in fermentation processes. The presence and concentration of biogenic amines thus depends on numerous factors: the microbiological quality of the raw material, hygiene conditions during processing and/or storage, temperature and other technological parameters in the case of fermented foods.

Eating foods with high histamine content may lead to acute food poisoning, known as scombroid poisoning, which occurs when intake is greater than the body's ability to metabolise it. This poisoning is mostly associated in Catalonia and Europe with eating fish. The concentrations of histamine in the foods involved in outbreaks vary greatly, ranging from 200 to 8,000 mg/kg.

Another disorder related to histamine intake called histamine intolerance has recently been described, which is caused by impaired activity of the enzyme diamine oxidase (DAO) that metabolises this amine in the gut. Unlike poisoning, in this case eating foodstuffs with moderate or even low levels of histamine can trigger symptoms.

The fact that some people may be more sensitive to histamine because of DAO's variable ability to break it down may be a key factor in understanding the enormous variability in histamine content associated with poisoning outbreaks. Likewise, the presence of other amines in food such as putrescine, cadaverine or tyramine may disrupt DAO activity, increasing plasma histamine accumulation and, consequently, its adverse effects.

Keywords

Histamine, biogenic amines, histamine poisoning, scombroid poisoning, histamine intolerance, Diamine oxidase (DAO), tyramine, putrescine, cadaverine, low-histamine diets.

Index

1	Contexto y objetivo del informe	6
2	Histamina.....	7
3	La histamina y otras aminas biógenas en los alimentos	8
4	Intoxicación per histamina	15
4.1	Incidencia de la intoxicación por histamina	17
4.2	Dosis de histamina responsable de efectos adversos	18
5	Intolerancia a la histamina	21
5.1	Etiología de la intolerancia a la histamina.....	23
5.2	Diagnóstico y gestión dietética de la intolerancia a la histamina	26
6	Las incertidumbres de la intoxicación histamínica bajo el prisma de la intolerancia a la histamina	30
7	Bibliografía.....	33

1 Contexto y objetivo del informe

La intoxicación por histamina, es decir, la reacción adversa derivada de una ingesta excesiva de histamina, se describió por primera vez hace más de 60 años. Inicialmente, se conocía con el nombre de envenenamiento por escómbridos, intoxicación escombroides o escombroidosis por su vinculación con el consumo de pescado de esta familia. A pesar del conocimiento adquirido a lo largo de los años sobre esta intoxicación y la implementación de medidas para prevenir o limitar la acumulación de histamina en los alimentos, aún hoy supone una proporción significativa de las alertas alimentarias notificadas. Asimismo, aún existen algunas incertidumbres respecto a la cantidad de histamina necesaria para desencadenar la intoxicación, así como sobre los factores individuales que influyen en la gravedad de los síntomas.

Además de la intoxicación histamínica, en los últimos años se ha identificado otro trastorno relacionado con la ingesta de histamina conocido como intolerancia a la histamina. Esta condición se debe a una capacidad enzimática disminuida para degradarla en el intestino, lo que explica la presencia de un segmento de la población especialmente sensible a esta amina. El conocimiento de la intolerancia a la histamina ayuda a esclarecer algunas de las incógnitas históricamente asociadas a esta intoxicación.

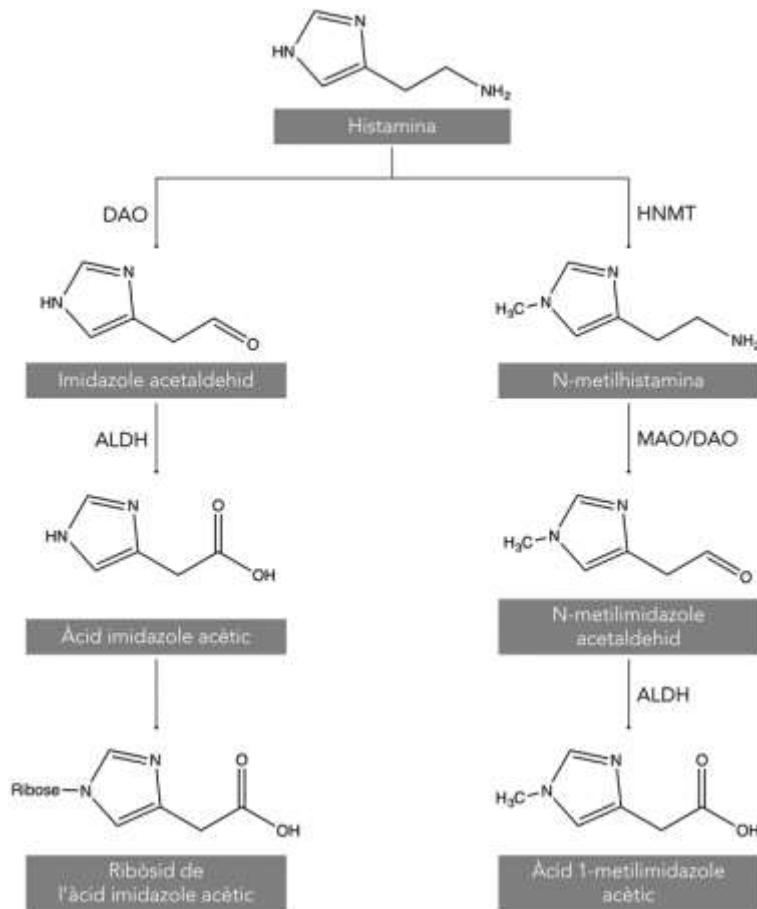
El objetivo de este informe es revisar la relevancia de la presencia de histamina y otras aminas biógenas en los alimentos, con especial atención a los efectos sobre la salud asociados a su ingesta, desde la conocida intoxicación hasta la intolerancia, para, finalmente, establecer conexiones entre ambos trastornos que ayuden a entender las incertidumbres de la intoxicación por histamina.

2 Histamina

La histamina (2-[4-imidazolil]etilamina) es una amina heterocíclica que se sintetiza mediante la descarboxilación enzimática de su aminoácido precursor, la histidina, en una reacción descrita por primera vez en 1907 [1,2]. En el organismo humano interviene en diversas funciones fisiológicas, como la estimulación de la secreción de ácido gástrico, la respuesta inflamatoria, la contracción de la musculatura lisa, la vasodilatación, la síntesis de citocinas y la neurotransmisión, entre otros [3].

En los seres humanos, la histamina se puede metabolizar por dos rutas, por metilación, mediante la enzima histamina-N-metiltransferasa (HNMT), o por desaminación por parte de la enzima diamino-oxidasa (DAO) (figura 1). La enzima HNMT se expresa en diferentes tejidos, entre los que destacan los riñones y el hígado, seguidos por el bazo, el colon, la próstata, los ovarios, las células de la médula espinal, y la tráquea y los conductos respiratorios [4]. En cambio, la expresión de la DAO se limita a menos tejidos, principalmente el intestino delgado, el colon ascendente, la placenta y los riñones [4]. En el intestino, la actividad DAO aumenta progresivamente desde el duodeno hasta el íleon, y se localiza principalmente en las vellosidades intestinales [5]. Dado que el epitelio intestinal es la principal puerta de entrada de la histamina de origen alimentario, la enzima DAO tiene un papel fundamental en la protección del organismo frente a la histamina exógena.

Figura 1. Metabolismo de la histamina en humanos. DAO: diamino-oxidasa; HNMT: histamina-N-metiltransferasa; ALDH: aldehído-deshidrogenasa; MAO: monoamino- oxidasa



3 La histamina y otras aminos biógenas en los alimentos

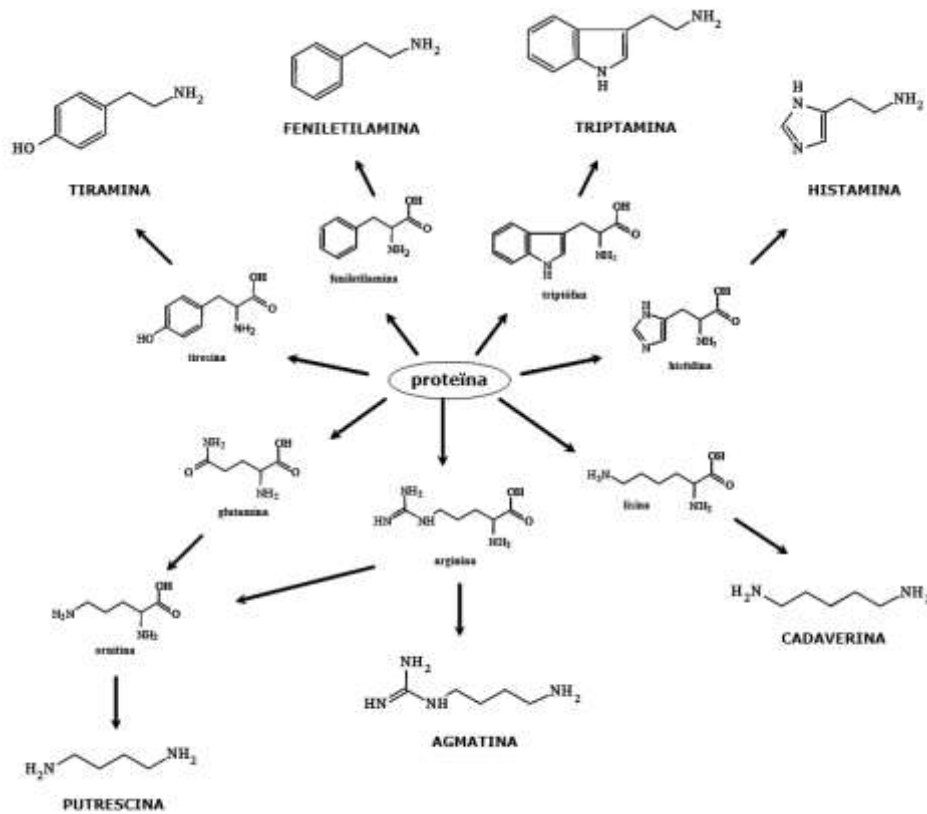
Las aminos biógenas son sustancias nitrogenadas de bajo peso molecular que pueden encontrarse en gran diversidad de alimentos y en concentraciones que pueden ser muy variables [1]. Tal y como muestra la figura 2, las aminos biógenas en los alimentos derivan principalmente de la descarboxilación bacteriana de aminoácidos precursores. Así, la presencia de histamina en los alimentos se debe a la descarboxilación de la histidina por la enzima L-histidina-decarboxilasa de origen bacteriano [6]. Otras aminos biógenas, como la tiramina (4-hidroxi-fenetilamina), la putrescina (1,4-diaminobutano) y la cadaverina (1,5-diaminopentano), proceden de la descarboxilación enzimática de los aminoácidos tirosina, ornitina (o agmatina) y lisina, respectivamente [6].

Por tanto, la acumulación de estas aminas en los alimentos requiere, además de la presencia de microorganismos aminogénicos, la disponibilidad de los aminoácidos precursores y las condiciones ambientales que favorezcan tanto el crecimiento como la actividad descarboxilasa de los microorganismos.

Varios grupos bacterianos, tanto asociados con la alteración de los alimentos como con un papel tecnológico en productos fermentados, son conocidos por su capacidad de descarboxilar aminoácidos y producir una o más aminas biógenas [7-9]. Aunque la capacidad de descarboxilar los aminoácidos es una propiedad dependiente de la cepa, algunas familias o géneros bacterianos se reportan con mayor frecuencia que otros como productores de aminas específicas [7,8]. Las Enterobacteriaceae, incluyendo especies mesófilas y psicrófilas como *Morganella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Proteus*, etc., y *Photobacterium phosphoreum*, son las bacterias productoras de histamina más prolíficas en el pescado [9]. Muchas cepas de enterobacterias aisladas de carne y verduras también han demostrado que poseen la capacidad de producir, principalmente, putrescina y cadaverina, aunque algunas cepas específicas también se han descrito como productoras de histamina, aunque con menor frecuencia e intensidad que las aisladas de productos de pescado [7-9].

Por otra parte, la tiramina se asocia habitualmente con microorganismos grampositivos, entre los que los *Enterococcus* son unos de los productores de tiramina más reconocidos [7,8]. Otras bacterias lácticas (incluyendo *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Oenococcus*, *Leuconostoc*, *Carnobacterium*, etc.) también muestran una elevada capacidad de producir tiramina, junto con otras aminas biógenas, como la feniletilamina, la putrescina y la cadaverina [7,8]. Las bacterias del género *Staphylococcus* se reportan con menor frecuencia como organismos aminogénicos, aunque se ha descrito actividad descarboxilasa en determinadas cepas. Otros microorganismos de los géneros *Clostridium*, *Vibrio*, *Acinetobacter*, *Plesiomonas*, *Pseudomonas*, *Aeromonas* y *Bacillus* también han sido aislados, y se ha comprobado que pueden producir aminas biógenas [7].

Figura 2. Estructuras químicas y vías de formación de las aminas biógenas en los alimentos [6]



Por lo general, los alimentos susceptibles de contener altos niveles de histamina u otras aminas biógenas son:

- Alimentos frescos que se deterioran microbiológicamente con facilidad (carne, pescado, etc.)
- Productos derivados de carne o pescado que se han elaborado o conservado en condiciones higiénicas poco adecuadas
- Alimentos y bebidas obtenidos por fermentación o maduración
- Alimentos que contienen sangre o vísceras
- Algunos productos vegetales (p. ex., tomate, berenjena)

Las figuras 3 y 4 muestran los contenidos de histamina y otras aminas en diferentes tipos de alimentos y bebidas, lo que refleja la gran variabilidad característica de la presencia de aminas biógenas en los alimentos, tanto entre categorías diferentes como entre productos dentro de una misma categoría.

El pescado fresco y los productos de la pesca suelen contener niveles bajos de aminas biógenas, cuando los hay. Sin embargo, la falta de frescura en el pescado crudo o los procesos de transformación higiénicamente deficientes en productos semiconservados o conservados pueden dar lugar a contenidos muy elevados de aminas, especialmente de histamina [10,11].

Un ejemplo es el valor de 657 mg/kg registrado en pescado en conserva (figura 3). Cabe destacar que la pérdida de frescura en el pescado, además de caracterizarse por la acumulación de histamina, también puede suponer la formación de cantidades elevadas de otras aminas, como la putrescina y la cadaverina. Por tanto, garantizar la calidad higiénica de las materias primas y de los procesos de producción de pescado y sus derivados es esencial para que no se acumulen aminas en este tipo de producto.

El binomio tiempo-temperatura es el principal factor de riesgo para la formación de histamina y otras aminas en la mayoría de productos pesqueros. Las temperaturas elevadas, en torno a 25-30 °C, son óptimas para el crecimiento de la mayoría de microorganismos histaminogénicos, pero también se ha observado una formación significativa en alimentos refrigerados (4-10 °C). Solo la conservación en hielo cerca de 0 °C ha demostrado ser eficaz para frenar la formación de histamina y otras aminas en pescado [11-13].

Otro factor clave que puede influir significativamente en la formación de histamina y otras aminas en pescado es el proceso de evisceración [14,15]. Diferentes estudios han demostrado que, durante el almacenamiento refrigerado, el contenido de aminas (cadaverina, putrescina, histamina y tiramina) aumenta de forma mucho más pronunciada en peces eviscerados [14]. Este hecho, aparentemente antiintuitivo, se ha asociado a la posible diseminación de bacterias descarboxilasa-positivas desde el tracto intestinal hacia la musculatura durante la evisceración, especialmente si el proceso no se realiza en condiciones de higiene estrictas.

En la carne fresca, en los productos cárnicos cocidos y en los curados, al igual que en el pescado, no se espera la presencia de aminas biógenas y, en caso de que las haya, normalmente son aminas relacionadas con la actividad de bacterias alterantes [7]. En este caso, como ocurre también con el pescado, las condiciones óptimas de higiene de las materias primas, los tratamientos y el almacenamiento son cruciales para evitar su acumulación.

Los alimentos fermentados son también susceptibles de acumular cantidades elevadas de aminas biógenas [1,16]. En estos productos, la presencia de aminas no solo depende de las condiciones higiénicas de las materias primas o de los procesos de elaboración y almacenamiento, sino también de la eventual capacidad aminogénica de las bacterias responsables de la fermentación [1,17]. Así, los quesos y derivados cárnicos crudos y curados son los productos generalmente más asociados a la presencia de cantidades elevadas de aminas, con valores que pueden superar fácilmente los 1.000 mg/kg (figura 4) [7]. Cabe destacar que la tiramina es habitualmente la amina más frecuente y abundante en este tipo de productos, ya que su formación está estrechamente relacionada con las bacterias lácticas responsables de los procesos fermentativos [1,6,17]. La presencia de las diaminas putrescina y cadaverina es también común, aunque sus niveles pueden ser más variables y, habitualmente, inferiores a los de la tiramina. La presencia de histamina es aún más variable. Las cantidades de histamina son normalmente bajas en la mayoría de quesos y derivados cárnicos fermentados, si bien se han encontrado productos con niveles elevados, de aproximadamente 400 mg/kg y 500 mg/kg, respectivamente (figura 3) [1,7].

En el caso de los quesos, la carga microbiana de las materias primas puede reducirse mediante tratamientos térmicos, una práctica habitual en la industria quesera. Tal y como se observa en las figuras 3 y 4, los contenidos de histamina o del total de aminas son más elevados en quesos elaborados a partir de leche cruda comparados con los elaborados con leche pasteurizada [18,19]. Esta diferencia subraya la importancia de controlar la calidad higiénica de las materias primas como medida preventiva para minimizar la acumulación de aminas.

En cuanto a los productos cárnicos fermentados, no es posible aplicar tratamientos térmicos convencionales a las materias primas, aunque algunas tecnologías alternativas no térmicas ofrecen posibilidades prometedoras en este sentido. La aplicación de tratamientos de alta presión en las materias primas (leche y carne de cerdo) puede ser efectiva para reducir la acumulación de aminas biógenas sin alterar las propiedades sensoriales del producto [20-22]. Sin embargo, aunque la calidad higiénica de las materias primas es sin duda uno de los factores más relevantes, otros factores, como el uso de cultivos iniciadores no aminogénicos, la formulación (por ejemplo, la presencia de sal, especias o nitritos) y las técnicas de conservación y envasado (como al vacío o el uso de atmósferas modificadas) pueden influir directamente en la actividad microbiana responsable de la producción de aminas [1,8,23].

La influencia de estos factores ayuda a entender la variabilidad entre productos, incluso dentro de la misma categoría.

En las bebidas fermentadas, como el vino y la cerveza, los contenidos de aminos son mucho menores que los descritos en los alimentos fermentados, ya que habitualmente no superan los 5 mg/L, si bien en algunos casos se han reportado valores cercanos a los 50 mg/L [7,24] (figuras 3 y 4). Aunque las concentraciones son más bajas, la presencia del alcohol puede potenciar su efecto tóxico a causa de un mecanismo que describiremos más adelante.

A diferencia de productos fermentados ampliamente estudiados como el vino, los embutidos o el queso, los fermentados de origen vegetal han sido poco explorados en cuanto a sus niveles de aminos biógenos. De hecho, en la opinión científica de la EFSA sobre el riesgo de la formación de aminos biógenos en alimentos fermentados, solo un 0,3 % de los 3.500 productos fermentados analizados correspondían a fermentados de origen vegetal [1]. Esta categoría incluye productos cada vez más apreciados y consumidos en nuestro entorno, como el chucrut y toda la gama de productos fermentados derivados de la soja. Estos alimentos vegetales fermentados pueden acumular niveles elevados de aminos biógenos, alcanzando valores de hasta 700 mg/kg [1,25].

Por último, algunas frutas y verduras pueden contener cantidades relativamente elevadas de aminos biógenos como componentes naturales, principalmente putrescina [26]. En cuanto a la histamina, solo algunas verduras presentan niveles significativos, como en el caso de las espinacas, el tomate y la berenjena [26]. En estos productos, los bajos niveles de histamina pueden tener un origen fisiológico, pero, por ejemplo, en las espinacas, una actividad enzimática microbiana no deseada durante el almacenamiento puede conducir a la acumulación de concentraciones elevadas [27]. La formación de histamina en este tipo de verduras se atribuye a la actividad de ciertas bacterias gramnegativas, principalmente de los grupos Enterobacteriaceae y Pseudomonadaceae, ya que el pH relativamente elevado de las espinacas favorece su crecimiento. Otros tipos de alimentos de consumo frecuente, como las legumbres, los cereales, la leche, el yogur y los huevos, no presentan contenidos relevantes ni de histamina ni de otras aminos biógenos (figuras 3 i 4).

Como ha quedado patente, y más allá de los potenciales efectos adversos para la salud, la presencia de niveles elevados de histamina y de otras aminas biógenas en los alimentos puede ser un indicador de materias primas con una calidad higiénica deficiente o de condiciones inadecuadas durante su procesamiento o almacenamiento [6]. Por este motivo, garantizar unas buenas prácticas a lo largo de toda la cadena alimentaria, desde la selección de las materias primas hasta su manipulación y conservación, suele ser la medida preventiva más eficaz para limitar la presencia de aminas biógenas en muchos de los alimentos anteriormente citados.

En los productos fermentados, además de mantener unas condiciones higiénicas óptimas, una estrategia clave para reducir la acumulación de aminas es la utilización de cultivos iniciadores específicamente seleccionados por no presentar actividad aminogénica [8,28]. En los últimos años, se ha propuesto también como estrategia de control el uso de microorganismos fermentadores que no solo eviten la formación de histamina, sino que también tengan capacidad para degradarla [28,29]. Además, una línea de estudio emergente se centra en la incorporación de ingredientes alimenticios con actividad enzimática DAO con el objetivo de mitigar la presencia de histamina y otras aminas en los alimentos fermentados [29].

Figura 3. Contenido de histamina en distintos tipos de alimentos, expresado en mg/kg. Datos presentados como: media, (desviación estándar), mediana y mínimo-máximo [7]



Figura 4. Contenido de aminas biógenas (histamina + tiramina + putrescina + cadaverina) en distintos tipos de alimentos, expresado en mg/kg. Datos presentados como: media, (desviación estándar), mediana y mínimo-máximo [7].

 Fruites 39,44 (46,36) 11,34 [ND – 179,57]	 Fruits secs 5,24 (7,65) 2,80 [ND – 39,51]	 Verdures i Hortalisses 20,25 (28,10) 9,93 [ND – 151,53]	 Llegums 15,60 (16,80) 6,14 [ND – 54,44]	 Cereals 2,34 (2,18) 1,80 [ND – 12,59]	 Xocolata 2,67 (3,37) 1,38 [ND – 13,88]	 Olis i greixos ND
 Peix fresc 6,22 (40,7) 1,25 [ND – 483,30]	 Peix en semiconserva 39,68 (35,00) 34,91 [ND – 156,90]	 Peix en conserva 15,30 (72,1) 6,00 [ND – 698,20]	 Llet i ous ND	 Formatge fresc 0,69 (2,25) ND [ND – 4,60]	 Formatge llet pasteuritzada 240,73 (340,37) 132,56 [1,02 – 1227,14]	 Formatge llet crua 399,10 (496,48) 183,69 [3,68 – 1795,00]
 Carn fresca 11,02 (25,09) 1,17 [ND – 125,17]	 Deriv. càrnics cuits 7,56 (5,00) ND [ND – 57,2]	 Deriv. càrnics crus curats 30,83 (61,13) 4,35 [ND – 3,17,10]	 Deriv. càrnics crus curats fermentats 233,74 (253,05) 172,50 [2,40 – 1385,60]	 Cervesa 8,07 (11,09) 4,00 [ND – 68,40]	 Vi 6,05 (7,62) 2,95 [0,25 – 56,40]	 Té i cafè ND

4 Intoxicación per histamina

Además del impacto en la calidad de los alimentos, el consumo de cantidades elevadas de histamina puede provocar efectos adversos para la salud, tanto en la población general como especialmente en grupos sensibles. La capacidad del organismo para metabolizar esta amina en el intestino es fundamental para evitar su absorción y acumulación plasmática.

Tradicionalmente, se ha considerado que la intoxicación por histamina es una intoxicación alimentaria que se produce cuando se ingieren alimentos con una concentración de esta amina que supera a los mecanismos fisiológicos para degradarla [1,30]. Sin embargo, como se argumentará más tarde, habría que revisar este concepto, ya que, aunque los síntomas de la intoxicación histamínica son debidos a la histamina, este no siempre es el único agente responsable.

Como se ha mencionado anteriormente, la intoxicación histamínica se conocía históricamente como escombroidosis o intoxicación escombroides, ya que a menudo se asociaba a la ingesta de pescado de la familia de los escómbridos, como el atún, el arenque y la caballa. Fue en 1946 cuando la histamina se identificó como el componente responsable de los efectos tóxicos provocados por el consumo de atún transportado de forma inadecuada [31]. Durante muchos años, esta intoxicación se vinculó casi exclusivamente con el consumo de pescado en mal estado. Sin embargo, con el tiempo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó utilizar el término intoxicación por histamina, ya que se determinó que otras especies de peces y otros alimentos también podían ser causa de esta intoxicación [32].

La intoxicación por histamina se manifiesta a menudo en brotes y se caracteriza por un período de incubación corto, de tan solo 20-30 minutos después de consumir el alimento responsable. Los síntomas suelen ser de gravedad baja o moderada, y normalmente desaparecen en un tiempo relativamente corto [1,33]. Las principales manifestaciones clínicas afectan a diferentes sistemas del organismo:

- **Piel:** enrojecimiento, erupciones, urticaria, prurito, inflamación y edema local.
- **Tracto gastrointestinal:** náuseas, vómitos y diarrea.
- **Función hemodinámica:** disminución de la presión arterial y palpitaciones.
- **Sistema nervioso:** cefaleas y hormigueo.
- **Sistema respiratorio:** opresión torácica y sensación de ahogo.

Dado que la sintomatología se asemeja a la de una reacción alérgica, con la histamina como factor común, la intoxicación por histamina a menudo pasa desapercibida o es mal diagnosticada, y se coloca con frecuencia en el cajón de sastre de las “falsas alergias alimentarias”. Según algunos autores, el diagnóstico puede basarse en una concentración plasmática aumentada de histamina en el paciente y en la identificación del alimento responsable que contiene una concentración elevada de esta sustancia [34,35]. Sin embargo, dado que la histamina se mantiene elevada en plasma durante un período de tiempo breve, para obtener valores representativos habría que extraer sangre en los primeros 30 a 60 minutos después del inicio de la reacción.

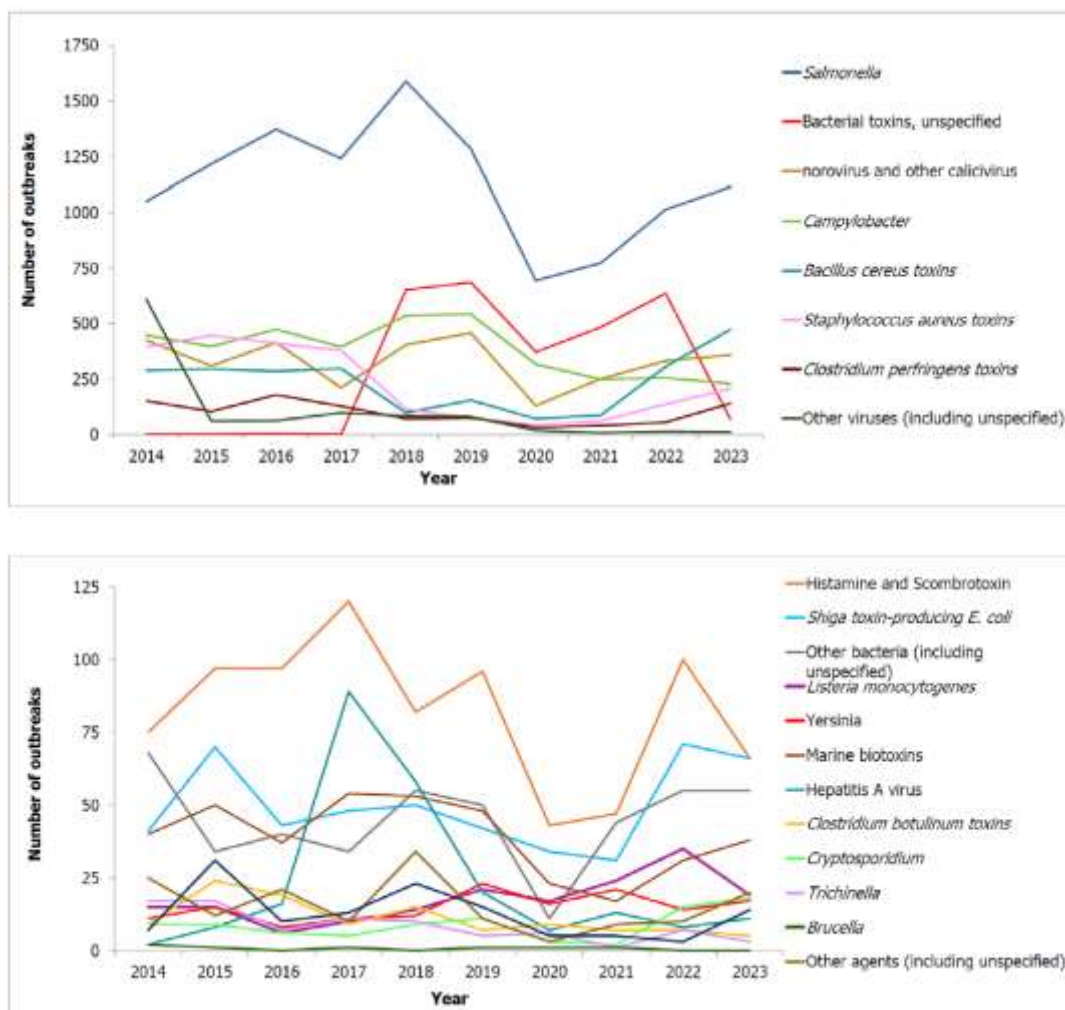
4.1 Incidencia de la intoxicación por histamina

La intoxicación por histamina es una de las enfermedades de origen alimentario incluidas anualmente en el informe emitido por la EFSA y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) [36]. Estas autoridades internacionales reconocen la intoxicación por histamina como una de las principales preocupaciones en materia de seguridad alimentaria, tanto por sus efectos en la salud de las personas como por sus repercusiones en el comercio global. En cuanto a su incidencia en la Unión Europea, durante la última década, el número de brotes de intoxicación por histamina ha oscilado entre los 75 y los 120 anuales, a excepción de los años 2020 y 2021, cuando registró mínimos históricos en el conjunto de las intoxicaciones alimentarias a causa de la pandemia de COVID-19 [36] (figura 5).

El pescado siempre ha sido el principal alimento causante de la intoxicación. Cabe destacar que los brotes de intoxicaciones por histamina en la UE se encuentran siempre por encima de los reportados por otras intoxicaciones alimentarias más conocidas, como las causadas por *Escherichia coli* productora de toxina de Shiga, *Listeria monocytogenes* o *Yersinia* (figura 5). En concreto, y según los datos disponibles más recientes, entre enero de 2021 y diciembre de 2023 se registraron 213 brotes, que afectaron a un total de 1.135 personas, de las cuales un 7 % requirieron hospitalización [36-38]. En España, en 2023 un brote importante afectó a 154 personas y se relacionó con el consumo de productos derivados de pescado en un restaurante o comedor laboral [36].

Si nos centramos en Cataluña, los datos de la Agencia Catalana de Seguridad Alimentaria (ACSA) muestran que, en 2017, el número de intoxicaciones histamínicas alcanzó un récord histórico, con la notificación de 14 brotes relacionados con el consumo de atún [39]. Esto posicionó la histamina como la segunda causa de toxiinfecciones alimentarias, solo por detrás del norovirus. Según los datos de la ACSA de 2022, la histamina pasó a ocupar la tercera posición, superada en este caso por el norovirus y la salmonela [39].

Figura 5. Número de brotes transmitidos por alimentos según el agente causal, notificados a la UE por los Estados miembro, 2014-2023 [36]

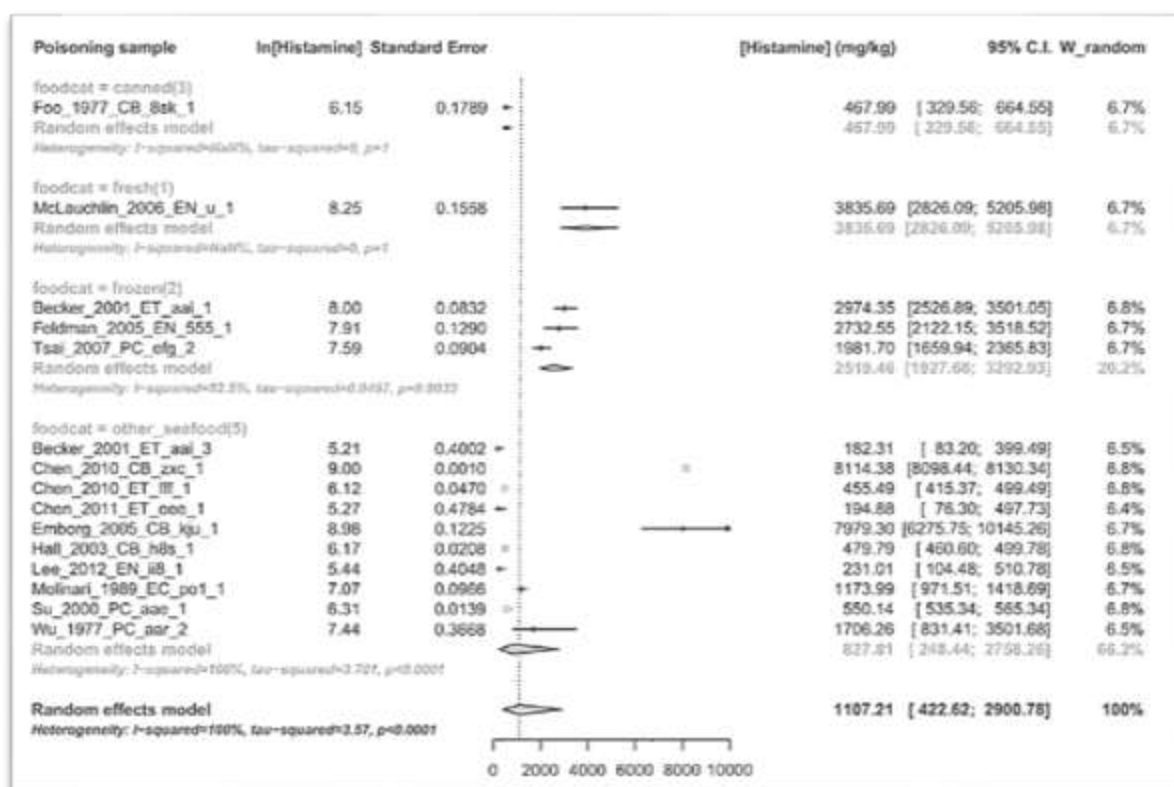


4.2 Dosis de histamina responsable de efectos adversos

En cuanto a la relación dosis-respuesta, la información disponible es escasa, antigua y poco concluyente. A día de hoy, todavía no existe consenso sobre la cantidad de histamina presente en alimentos necesaria para provocar un brote de intoxicación en la población general. Tal y como muestra la tabla 1, algunos estudios con voluntarios sanos han demostrado la ausencia de síntomas al ingerir niveles de histamina de entre 25-50 mg vehiculada en atún, pasta de arenque o zumo de pomelo o manzana [40-42]. Por otra parte, fueron suficientes niveles de histamina superiores a 75 mg para provocar cefaleas y síntomas gastrointestinales y dermatológicos al suministrarse a través de alimentos sólidos o bebidas no alcohólicas [40, 42, 43].

En el caso de la administración a través de bebidas alcohólicas, un estudio no registró efectos adversos al administrar niveles de histamina de hasta 100 mg en vino a personas sanas [41]. En cambio, otros estudios han descrito la aparición de síntomas después de la administración de cantidades mucho más bajas de histamina vehiculada mediante vino o vino espumoso [44,45]. Al mismo tiempo, la instilación de 120 mg de histamina directamente en el duodeno (no vehiculada por alimentos) provocó síntomas, como cefaleas, taquicardia, hipotensión, náuseas y diarrea, en personas diagnosticadas de urticaria crónica, pero no en voluntarios sanos [46,47].

Figura 6. Relación dosis-respuesta a la histamina en humanos. Esta tabla procede del informe científico *Scientific Opinion on risk-based control of biogenic amine formation in fermented foods*, elaborado por el Panel de Peligros Biológicos de la EFSA (BIOHAZ) [1]



Un factor que puede explicar la dificultad a la hora de establecer la dosis de histamina responsable de la intoxicación es la enorme variabilidad en la cantidad en la que se encuentra este compuesto en los alimentos responsables de los brotes notificados en la Unión Europea. Así lo puso de manifiesto el trabajo de Colombo y colaboradores en 2018, que identificó concentraciones de histamina que oscilaban entre los 200 y los 8.000 mg/kg en los alimentos causantes de los brotes de intoxicación ocurridos entre los años 1959 y 2013 en Europa (figura 6) [48].

Figura 7. Número de brotes transmitidos por alimentos según el agente causal, notificados en la UE por los estados miembros, 2014-2023 [36]

Administration	Histamine *amount ingested	Symptoms	Number of subjects showing symptoms / total number of subjects	Reference
<i>Solid foods</i>				
tuna	25 mg	no symptoms	0/8 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
herring paste	45 mg	no effect level	0/8 healthy volunteers	Van Gelderen et al., 1992
tuna	50 mg	no symptoms	0/8 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
herring paste	90 mg	warm face, flushing, headache	2/8 healthy volunteers	Van Gelderen et al., 1992
tuna	100 mg	mild headache, flushing	1/8 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
tuna	150 mg	mild headache, flushing	2/8 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
tuna	180 mg	mild to severe headache, flush	4/8 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
mackerel	300 mg	headache, flushing, oral tingling (no significant effects)	n.i. ^a /7 healthy volunteers	Clifford et al., 1989
<i>Non-alcoholic drinks</i>				
apple juice	25 mg	no statistically significant effects	n.i. ^a /25 healthy volunteers and 2 migraine patients	Lüthy and Schlatter, 1983
grapefruit juice	25 mg	no significant effect	0/4 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
grapefruit juice	50 mg	no significant effect	0/4 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
peppermint tea	75 mg	diarrhoea, headache, sneezing, flatulence	5/10 healthy females	Wöhrle et al., 2004
grapefruit juice	100 mg	mild headache, flushing	2/4 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
grapefruit juice	150 mg	mild headache, flushing	2/4 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
grapefruit juice	180 mg	severe headache, flushing	1/4 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
<i>Alcoholic drinks</i>				
wine	0.12 - 4.2 mg	no statistically significant effects	n.i. ^a /20 healthy volunteers	Lüthy and Schlatter, 1983
wine	100 mg	no effects	0/2 healthy volunteers	Lüthy and Schlatter, 1983
sparkling wine	4 mg	dizziness, headache, nausea, itching	12/40 patients with histamine intolerance	Menne et al., 2001
<i>Digestive histamine challenge</i>				
Instillation into the duodenum	120 mg	No symptoms	0/8 healthy volunteers	Kanny et al., 1993
Instillation into the duodenum	120 mg	urticaria, headache, accelerated heart rate, drop in blood pressure, nausea, diarrhoea	26/32 patients with chronic urticaria	Kanny et al., 1993; 1996

^a n.i. = not indicated

Dada la falta de consenso para establecer una dosis tóxica que produzca la intoxicación histamínica, algunos autores han propuesto niveles considerados seguros. Por ejemplo, Lehane y Olley [49] sugirieron una dosis segura de 30 mg de histamina, calculada a partir del nivel máximo de 100 mg/kg de histamina en alimentos, basándose en una ración de pescado de 300 g y un peso corporal del consumidor de 60 kg. Sin embargo, los mismos autores advirtieron que la precisión de este cálculo estaba limitada por la falta de conocimiento completo sobre la intoxicación por histamina. Rauscher-Gabernig y colaboradores [50] informaron que los niveles de histamina en la dieta comprendidos entre 6 y 25 mg por ingesta no provocaban efectos adversos. Posteriormente, el panel de expertos de la EFSA en riesgos biológicos propuso una exposición de entre 25 y 50 mg por persona e ingesta como segura en individuos sanos [1]. En la misma línea, en 2013, un comité conjunto de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y de la OMS [30] determinó una dosis máxima de histamina sin efecto adverso observable (NOAEL) de 50 mg.

Desde el punto de vista normativo, varios países han establecido límites en los niveles de histamina, aunque exclusivamente para el pescado y sus derivados. En la UE, la regulación sobre criterios microbiológicos de los alimentos (Reglamento 2073/2005) establece que, en especies con alto contenido de histidina, la concentración media no puede exceder de 100 mg/kg de media en un total de nueve muestras [51]. Este umbral se duplica en productos sometidos a procesos de maduración enzimática en salmuera. En otras regiones del mundo, como Canadá, Suiza y Brasil, el límite máximo establecido para el pescado y sus derivados es igualmente de 100 mg/kg, y en el caso de Australia y Nueva Zelanda se eleva hasta los 200 mg/kg [33]. En Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aplica una regulación más estricta, limitando la presencia de histamina a 50 mg/kg [52].

Además de la existencia de estos límites legales, la adopción generalizada de sistemas de gestión de la calidad en la industria agroalimentaria, como el análisis de peligros y puntos críticos de control (APPCC) y las buenas prácticas de fabricación, han contribuido a reducir significativamente los niveles de histamina en productos derivados de pescado.

5 Intolerancia a la histamina

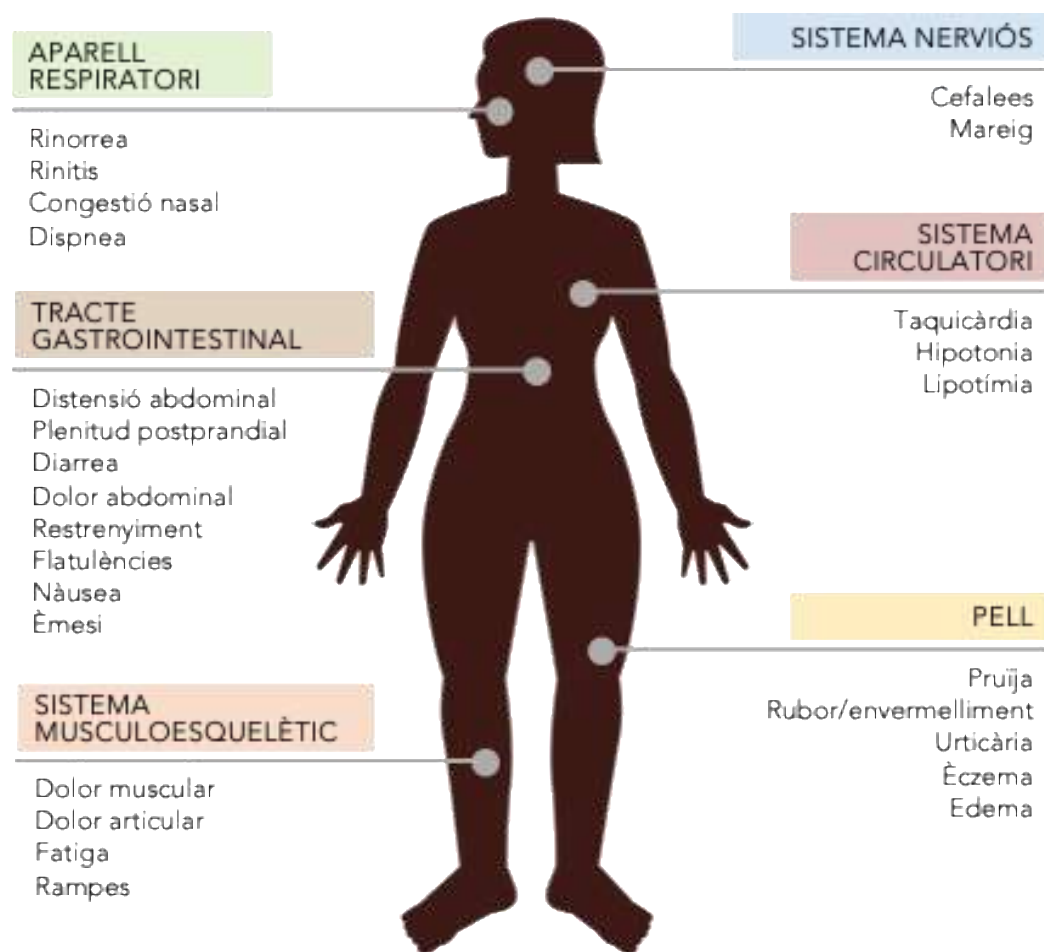
La intolerancia a la histamina es el desorden que se manifiesta en aquellas personas con dificultades para metabolizar esta sustancia de los alimentos en el intestino, lo que provoca la aparición de síntomas asociados a la acumulación de histamina en la sangre. Como se ha indicado anteriormente, la enzima DAO es la responsable de la degradación de la histamina procedente de la dieta y, por tanto, un déficit en la actividad de esta enzima es la causa más reconocida para esta intolerancia alimentaria [4].

Los síntomas de la intolerancia a la histamina comprenden tanto manifestaciones gastrointestinales como extraintestinales (figura 7). En un estudio realizado en 2019 por investigadores austríacos, se analizaron a fondo los síntomas experimentados por 133 pacientes, y se observó que las alteraciones gastrointestinales eran las más comunes y las de mayor gravedad [53]. Entre estas, un 92 % de los individuos intolerantes a la histamina manifestaban la presencia de distensión abdominal, y más del 50 % de los pacientes reportaron sensación de plenitud después de las comidas, diarrea, dolor abdominal y estreñimiento. En segundo lugar, se identificaron afectaciones del sistema nervioso y

cardiovascular como cefaleas, mareo y palpitaciones. También se reportaron una serie de síntomas respiratorios y dermatológicos (principalmente, rinorrea, congestión nasal, enrojecimiento y picor), aunque con menor frecuencia. Además, el estudio destacó que el 97 % de los pacientes con intolerancia a la histamina experimentaban combinaciones de tres o más síntomas que afectaban a diferentes órganos. En este estudio, el número medio de síntomas por paciente fue de $11,1 \pm 4,8$.

En otro estudio publicado a finales de 2024, que involucró a un centenar de pacientes con intolerancia a la histamina, se obtuvieron resultados similares, con un número medio de síntomas por paciente de $8,0 \pm 2,7$ y donde el 99 % de los individuos experimentaron simultáneamente tres o más síntomas [54]. Estas observaciones ponen de manifiesto la complejidad del cuadro clínico de esta intolerancia y su importante impacto sobre la calidad de vida de las personas afectadas.

Figura 8. Sintomatología de la intolerancia a la histamina



La baja especificidad y gran variabilidad de los síntomas son factores que dificultan establecer un criterio diagnóstico claro para esta intolerancia. Además, la falta de datos precisos hace que sea complicado determinar la incidencia actual de esta condición, aunque algunos autores la han estimado entre un 1 % y un 3 % de la población, un porcentaje que probablemente aumentará a medida que mejore el conocimiento de la intolerancia y se disponga de más herramientas diagnósticas [3].

Actualmente, la investigación sobre la prevalencia de la intolerancia a la histamina en función del género es todavía limitada, y los datos disponibles muestran resultados contradictorios. Mientras algunos estudios no detectan diferencias relevantes entre sexos, otros apuntan a una mayor incidencia en mujeres [55,56]. De hecho, existen estudios que han puesto de manifiesto variaciones en la actividad de la enzima DAO en función de las diferentes fases del ciclo menstrual, así como su aumento durante el embarazo como consecuencia de una mayor expresión de la enzima DAO en la placenta [55,57,58].

5.1 Etiología de la intolerancia a la histamina

Como ya se ha mencionado, la enzima DAO tiene un papel clave a escala intestinal en la defensa del organismo frente a la histamina procedente de los alimentos, ya que actúa como una barrera para evitar su absorción hacia la circulación sistémica. Varios estudios clínicos han documentado la prevalencia de déficit de DAO plasmático en personas que experimentan síntomas relacionados con la intolerancia a la histamina [59]. Aunque estos estudios presentan algunas limitaciones en el diseño o número de pacientes, la mayoría sugieren una relación entre la sintomatología y el déficit de DAO, y establecen una tendencia global que refuerza la importancia de esta enzima en el origen del trastorno. Los factores que pueden contribuir a un déficit funcional de la enzima DAO incluyen causas genéticas, patológicas o farmacológicas [1,5]. Recientemente también se ha señalado la presencia de disbiosis en la microbiota intestinal como posible causa o potenciador de la intolerancia a la histamina.

Respecto al origen genético de la intolerancia a la histamina, se han identificado más de 50 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que afectan al gen que codifica la DAO y, de estos, 4 variantes genéticas (rs10156191, rs1049742, rs1049793 y rs2052129) se han asociado con una funcionalidad reducida de la enzima en individuos de raza caucásica [60,61]. Uno de los estudios más recientes al respecto ha evaluado la prevalencia de estas cuatro variantes en individuos con síntomas de intolerancia a la histamina comparándolos con un grupo de controles sanos [54]. El 79 % de los pacientes con intolerancia a la histamina presentaban una o más de estas variantes genéticas (en el grupo de control, un 72 %). Aunque no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de estas variantes entre pacientes y controles, se observó una mayor presencia de alelos homocigotos entre los pacientes. Además, se encontró una asociación entre la actividad de la DAO en suero y la carga genética de una variante específica (rs2052129), con niveles significativamente más bajos en homocigotos. Por tanto, los resultados de este estudio sugieren que la presencia de variantes genéticas en homocigosis asociadas a la deficiencia de enzima DAO podría ser más relevante que la simple presencia de uno o más SNP, si bien son necesarios más estudios para confirmar el valor diagnóstico de esta prueba genética.

El efecto inhibitor de ciertos medicamentos [1] también puede provocar el déficit de DAO. Desde hace tiempo, se han publicado listas con aproximadamente un centenar de principios activos que podrían inhibir esta enzima, pero no hay datos experimentales sólidos que respalden la mayoría de estas afirmaciones. Algunos estudios señalan que el ácido clavulánico, un antibiótico utilizado con la amoxicilina, tiene un potente efecto inhibitor sobre la DAO [62,63]. También se ha descrito la interacción con otros fármacos de uso habitual, como la cimetidina, el verapamilo, la metoclopramida y la acetilcisteína [62,63]. Un trabajo publicado en 2015 observó el potencial inhibitor de la metformina sobre la enzima DAO, sugiriendo que los efectos secundarios gastrointestinales de este fármaco podría causarlos, al menos en parte, la acumulación de histamina [64]. Sin embargo, todavía son necesarios más estudios científicos que ofrezcan pruebas sólidas sobre estas interacciones.

El déficit de DAO también puede adquirirse de forma secundaria a ciertas patologías inflamatorias intestinales que alteran la integridad de la mucosa y que pueden reducir la actividad de la enzima [65]. Algunos estudios han identificado una posible relación entre una capacidad reducida de la enzima DAO y la existencia simultánea de trastornos específicos de malabsorción intestinal, como la intolerancia a la lactosa o a la fructosa [66]. También se ha propuesto una posible relación entre la intolerancia a la histamina y la sensibilidad al gluten no celíaca, dos trastornos de origen intestinal que comparten un importante número de manifestaciones clínicas [67].

Recientemente, se ha planteado una asociación etiopatogénica entre la intolerancia a la histamina y la presencia de disbiosis de la microbiota intestinal. En 2018, Schink y colaboradores fueron los primeros en sugerir que las alteraciones en la composición de la microbiota de las personas intolerantes, caracterizada por mayor abundancia de proteobacterias, menor abundancia de bifidobacterias y menor diversidad de especies, junto con daños en la mucosa intestinal, podrían contribuir al desarrollo de esta intolerancia [68].

También se ha señalado que una mayor presencia de bacterias histaminogénicas podría favorecer la acumulación de histamina en el intestino. En este sentido, Mou et al. (2021) identificaron 117 especies bacterianas de la microbiota intestinal con capacidad de producir histamina [69]. Posteriormente, un estudio desarrollado por Sánchez-Pérez y colaboradores confirmó diferencias en el perfil y la composición de la microbiota entre pacientes con intolerancia a la histamina y controles sanos [70], destacando mayor proporción de bacterias histaminogénicas y una reducción de bacterias con efectos beneficiosos sobre la salud intestinal. En un estudio piloto posterior, los propios autores observaron que una dieta baja en histamina combinada con suplementación exógena con DAO mejoraba el equilibrio bacteriano de los pacientes [71]. A pesar de sus resultados prometedores, estas conclusiones se basan en muestras reducidas, y se necesitan más estudios para determinar si la disbiosis observada es causa o consecuencia de este trastorno.

5.2 Diagnóstico y gestión dietética de la intolerancia a la histamina

A pesar de los avances relevantes en la comprensión de la intolerancia a la histamina, persiste el reto de definir un algoritmo diagnóstico consensuado. A día de hoy, el diagnóstico se basa en una combinación de criterios que incluyen la identificación de síntomas característicos y la exclusión de otros posibles trastornos, como reacciones alérgicas o mastocitosis sistémica [72]. También es importante saber si el paciente está tomando medicamentos que podrían inhibir específicamente la actividad de la enzima DAO. Una vez descartadas estas situaciones, si se presentan dos o más síntomas y estos mejoran o desaparecen con una dieta baja en histamina puede establecerse el diagnóstico de intolerancia a la histamina.

Actualmente, la investigación sobre la intolerancia a la histamina también se centra en la identificación y validación de un marcador diagnóstico [4,72]. Se han propuesto diversas pruebas, como la determinación de la actividad de la DAO en plasma mediante dispositivos de inmunoensayo ELISA y de radioinmunoensayo, pero la evidencia sobre su validez no es ni abundante ni concluyente. Como alternativa, se ha considerado medir la actividad de la DAO en muestras de biopsia intestinal, puesto que podría proporcionar información valiosa sobre la funcionalidad de la enzima en el intestino [73,74]. Por otro lado, Kofler y colaboradores propusieron una variante de la prueba de punción cutánea (prick-test) con histamina para el diagnóstico de esta intolerancia, consistente en leer los resultados de la prueba a los 50 minutos en lugar de los 15-20 minutos habituales [75]. En su estudio observaron que, aunque el tamaño inicial de la pápula era similar entre pacientes con sospecha de intolerancia a la histamina y controles sanos, la resolución era más lenta en los primeros, lo que sugiere una posible alteración en la degradación de la histamina.

Un estudio posterior encontró una correlación entre este retraso en la resolución de la pápula y niveles más bajos de actividad de la DAO plasmática [76]. Un estudio más reciente basado en una prueba de provocación oral con histamina controlada con placebo demostró que la respuesta al prick-test con histamina no diferenció entre pacientes con y sin intolerancia a la histamina, si bien es cierto que no se hizo una lectura tardía de la pápula [77].

En los últimos años, también se han intensificado los esfuerzos para identificar un marcador no invasivo, como los polimorfismos genéticos implicados en el trastorno como herramienta diagnóstica [54]. Existe la posibilidad de realizar un test genético capaz de identificar los cuatro SNP relacionados con una actividad reducida de la DAO y la presencia de estas variantes en homocigosis [54]. Por último, también se ha propuesto el uso de biomarcadores metabolómicos en orina [78]. Un estudio piloto con 32 pacientes con intolerancia a la histamina y 50 controles sanos mostró diferencias significativas en el perfil urinario de metabolitos de histamina, entre los que destacaba una reducción significativa de 1-metilhistamina, su principal metabolito, en los pacientes intolerantes [79].

En definitiva, a pesar de las estrategias diagnósticas propuestas, la realidad es que todavía no existe suficiente evidencia científica para ninguna de las pruebas propuestas, y este diagnóstico permanece como una cuestión importante por resolver.

Para intentar comprender, al menos parcialmente, los resultados contradictorios observados en algunas de las pruebas diagnósticas, debe considerarse que los estudios no han tenido en cuenta posibles diferencias según el origen del déficit de DAO (genético, patológico o farmacológico). Así, un déficit de causa genética o farmacológica implicaría una reducción de la actividad DAO en todo el organismo, lo que permitiría su detección mediante pruebas sanguíneas o genéticas. En cambio, si la disminución de la actividad de la DAO fuese secundaria a una patología intestinal o a una disbiosis, la reducción de la actividad enzimática se limitaría a la escala intestinal y podría no detectarse con las pruebas plasmáticas y genéticas. Los estudios futuros deberán tener en cuenta esta distinción y valorar los resultados obtenidos considerando el origen específico del déficit de DAO.

En cuanto al tratamiento de la intolerancia a la histamina, la recomendación principal consiste en seguir una dieta baja en esta amina [4]. El problema, como ya se ha mencionado, es que la histamina está presente en gran variedad de alimentos y en cantidades muy variadas.

Hay que tener en cuenta que existen múltiples factores que favorecen la acumulación de aminas en los alimentos, y que estas pueden aparecer en carnes, pescados y derivados si no se encuentran en un estado óptimo de frescura [1]. Además, los alimentos fermentados se excluyen sistemáticamente de estas dietas, al tener una elevada probabilidad de contener histamina y otras aminas [80].

Igualmente, en el marco de estas dietas también deben evitarse otros productos como las espinacas, las berenjenas, los tomates, los cítricos, la soja o los plátanos, entre otros, porque pueden contener histamina o niveles elevados de otras aminas que pueden incrementar la absorción de la histamina al competir por la DAO [1,4]. Por otra parte, el hecho de que no sea posible mencionar la presencia de histamina y otras aminas biógenas en las etiquetas de los alimentos dificulta considerablemente seguir dietas bajas en esta sustancia.

A pesar de las diferencias en la composición de las dietas empleadas en los distintos estudios de intervención, todos coinciden al destacar su eficacia para aliviar, o incluso eliminar, los síntomas asociados a la intolerancia a la histamina [4]. La mayoría de estas investigaciones se basan en muestras de pacientes relativamente pequeñas, con grupos de intervención que varían entre una decena y hasta 150 individuos, pero los resultados obtenidos son consistentes y muestran tasas de éxito que van del 33 % al 100 %. De hecho, en prácticamente todos los estudios analizados se ha observado una significativa mejora de la sintomatología en más del 75 % de los pacientes que han adoptado la dieta baja en histamina.

De forma similar a lo establecido para el manejo de la intolerancia a la lactosa, otra estrategia para el tratamiento de la intolerancia a la histamina es la suplementación exógena con enzima DAO [4]. Esta enzima, administrada por vía oral, puede contribuir a la degradación de la histamina ingerida a través de los alimentos, ayudando así a reducir la aparición de síntomas. Además, esta suplementación puede ofrecer una mayor flexibilidad dietética, al permitir la reintroducción controlada de alimentos con contenidos moderados de histamina que, de otro modo, habría que eliminar de forma estricta. La Comisión Europea aprobó en 2017 la comercialización de un complemento alimenticio a base de DAO incluido en el catálogo de “novel foods” [81]. Se trata de un extracto proteico obtenido del riñón del cerdo, formulado en cápsulas con recubrimiento entérico, una técnica diseñada para proteger la actividad enzimática durante el tránsito por el estómago y garantizar su liberación efectiva en el intestino, donde puede desempeñar su función.

En los últimos años, se ha descrito también el potencial de las enzimas DAO de origen vegetal, con una relevante actividad catalítica [82]. En particular, se han identificado los brotes germinados de algunas legumbres como fuentes naturales de esta enzima. Desde una perspectiva de aplicación comercial y dietética, el desarrollo de complementos o alimentos funcionales basados en DAO vegetal puede resultar especialmente atractivo para colectivos que siguen dietas vegetarianas o veganas, así como para personas que, por motivos religiosos, eviten el consumo de derivados de origen animal, especialmente el cerdo.

Actualmente, solo se dispone de cinco estudios de intervención que hayan evaluado la eficacia clínica del tratamiento con suplementos de DAO en pacientes que presentan sintomatología compatible con la intolerancia a la histamina [4]. A pesar de las dificultades para comparar sus resultados por las importantes diferencias en el diseño metodológico, las dosis administradas, la duración del tratamiento y los criterios utilizados para medir su efectividad, cabe destacar que todos los trabajos coinciden al señalar un efecto positivo de la suplementación, que muestra una reducción tanto en la frecuencia como en la intensidad de los síntomas [4]. A pesar de que los datos preliminares son alentadores, todavía es necesario llevar a cabo estudios de mayor duración y con diseños más rigurosos.

Desde que aparecieron las primeras referencias científicas relacionadas con la intolerancia a la histamina, hace más de 30 años, el interés por esta condición no ha dejado de crecer en la comunidad científica. Este creciente interés queda reflejado claramente en los últimos análisis bibliométricos, que muestran una producción ascendente de artículos científicos en áreas como la medicina, la nutrición y la ciencia y tecnología de los alimentos. Es importante señalar que casi el 80 % de los estudios publicados han aparecido en la última década.

Organismos internacionales de referencia, como la FAO, la OMS y la EFSA, llevan más de 10 años reconociendo la intolerancia a la histamina como una reacción adversa asociada a su ingesta, distinguiéndola de la intoxicación y destacando la necesidad de continuar investigando para mejorar el conocimiento, el diagnóstico y los tratamientos disponibles [1,30]. La naturaleza reciente, compleja y, en algunos aspectos, todavía debatida de esta entidad clínica, provoca que siga siendo un ámbito de investigación dinámico. Por tanto, es fundamental seguir impulsando estudios más sólidos, tanto desde el punto de vista metodológico como desde la perspectiva translacional, para profundizar en su fisiopatología y mejorar las herramientas disponibles para el diagnóstico y manejo dietético.

6 Las incertidumbres de la intoxicación histamínica bajo el prisma de la intolerancia a la histamina

Como se ha dicho anteriormente, aunque la intoxicación por histamina es conocida desde hace tiempo, y a pesar de que su incidencia sigue siendo relevante, todavía quedan muchas cuestiones sin resolver. Por ejemplo, es necesario profundizar en los motivos por los que diferentes cantidades de histamina en los alimentos pueden desencadenar reacciones adversas de forma tan variable, tanto en lo referente a la intensidad como a la tipología de los síntomas. Asimismo, sigue siendo un enigma por qué la ingesta de histamina en dosis equivalentes a las encontradas en brotes de intoxicación no genera la misma sintomatología cuando se administra de forma aislada. Con el fin de aportar luz a estas incertidumbres, es preciso ver, en primer lugar, el efecto potenciador que ciertas sustancias pueden ejercer sobre la toxicidad de la histamina, como otras aminas biógenas o el alcohol [1,83].

El alcohol, como su metabolito el acetaldehído, podría agravar los efectos adversos de la histamina al competir por la enzima ALDH (aldehído-deshidrogenasa), fundamental en su metabolismo y en el del alcohol [1]. Esta interacción explicaría por qué la toxicidad de la histamina puede ser más pronunciada cuando se consume junto a bebidas alcohólicas en comparación con otras matrices alimentarias. Por ejemplo, mientras que con bebidas no alcohólicas se necesitan concentraciones superiores a 75 mg de histamina para provocar efectos adversos, cuando esta amina se vehicula en bebidas alcohólicas, se ha observado que dosis bajas de 4 mg pueden desencadenar sintomatología clínica [40-45]. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los participantes de estos estudios también presentaban intolerancia a la histamina (tabla 1).

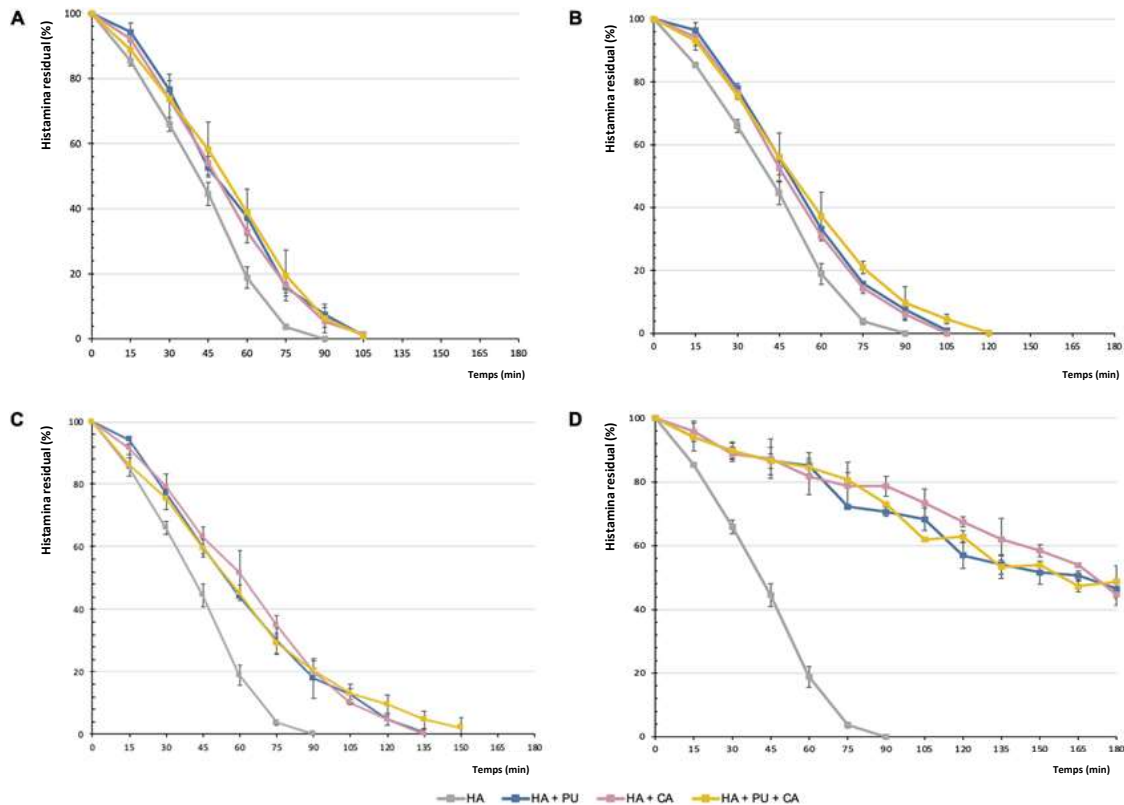
En referencia a otras aminas biógenas, estas pueden competir con la histamina por la enzima DAO, responsable de su degradación intestinal, lo que incrementaría su absorción. Se ha demostrado que varias aminas biógenas presentes habitualmente en los alimentos, como la putrescina, la cadaverina y la tiramina, también son sustratos de la enzima DAO, aunque con afinidades diferentes.

Los estudios experimentales en este ámbito son todavía limitados, pero un trabajo reciente ha evidenciado, mediante un modelo in vitro, que la presencia de putrescina y cadaverina reduce significativamente la degradación de histamina por parte de la DAO, y que este efecto es inversamente proporcional a su concentración (figura 8) [83]. Es decir, cuanto más elevados son los niveles de putrescina y cadaverina, mayor es la inhibición de la degradación de la histamina. Los efectos más marcados se observaron cuando estas dos diaminas se encontraban en concentraciones 20 veces superiores a la histamina, lo que provocó una reducción de la velocidad de degradación de la histamina del 70 % y 80 %, respectivamente.

Según dicho estudio, en ausencia de otras aminas, la histamina se degradaba completamente a los 90 minutos del ensayo, mientras que en presencia de niveles altos de putrescina o cadaverina, la cantidad de histamina degradada en ese mismo tiempo era cinco veces menor [83]. La putrescina y la cadaverina pueden estar presentes en niveles altos de forma simultánea a la histamina, especialmente en alimentos alterados microbiológicamente, dado que la presencia de las tres diaminas está fuertemente relacionada con la actividad de bacterias alterantes en los alimentos [1,7]. Este escenario inhibitorio también se observó para la tiramina cuando se encontraba en concentraciones 20 veces superiores a las de histamina. La tiramina es una de las aminas mayoritarias en alimentos fermentados, donde puede alcanzar concentraciones elevadas y a menudo muy superiores a las de la propia histamina [1,7]. Por tanto, este mecanismo de interferencia, además de explicar la gran variabilidad en los niveles de histamina responsables de los brotes de intoxicaciones, puede contribuir a entender por qué la exposición a una misma cantidad de histamina no siempre provoca los mismos efectos adversos cuando se encuentra en un alimento si se compara con su administración en solitario, ya que la presencia de otras aminas en la matriz alimentaria puede alterar su metabolismo y amplificar su acción.

Sobre la base de estas evidencias, queda pendiente profundizar en el estudio del efecto potenciador de la toxicidad de la histamina por parte de otras aminas para poder integrar, en un futuro, este factor “modulador” que considere la presencia de otras aminas biógenas en los estudios de evaluación del riesgo por exposición alimentaria a la histamina. Es decir, no solo evaluarlo en función de los niveles de histamina, sino también de su contexto amínico global.

Figura 9. Degradación de la histamina (25 mg/L) sola o con diferentes cantidades de putrescina, cadaverina o una mezcla de ambas diaminas (suma de cantidades equivalentes de putrescina y cadaverina). Proporciones de sustrato resultantes ensayadas (histamina:sust



Por otra parte, las diferencias poblacionales en la capacidad de degradar la histamina en el intestino también pueden ayudar a explicar algunas de las incertidumbres históricamente asociadas a la intoxicación por esta amina. La variabilidad en la actividad de la enzima DAO, que actúa como barrera frente a la histamina alimentaria, puede justificar, totalmente o en parte, el amplio abanico de dosis implicadas en los brotes de intoxicación y, en consecuencia, la dificultad para establecer un umbral claro de toxicidad.

En definitiva, tanto la dosis de histamina necesaria para provocar una intoxicación como la gravedad de los síntomas dependen no solo de la concentración de esta amina presente en el alimento, sino también de la presencia de otras aminas biógenas que pueden potenciar sus efectos, y de la capacidad individual para metabolizarlas, especialmente en el intestino. Este hecho obliga a revisar la definición clásica de la intoxicación por histamina y a reconocer que el responsable de los síntomas no es siempre el único agente responsable de la intoxicación. Comprender esta complejidad es esencial para avanzar hacia una visión más precisa y realista de la intoxicación alimentaria.

7 Bibliografía

1. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific Opinion on risk-based control of biogenic amine formation in fermented foods. EFSA J. 2011, 9, 1-93, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2393>
2. Windaus A, Vogt W. Synthese des Imidazolyl-äthylamins. Berichte der Dtsch Chem. Gesellschaft. 1907, 40, 3691-3695, <https://doi.org/10.1002/cber.190704003164>
3. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr. 2007, 85, 1185-1196, <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.5.1185>
4. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. Biomolecules. 2020, 10(8), 1181, <https://doi.org/10.3390/biom10081181>
5. Elsenhans B, Hunder G, Strugala G, Schümann K. Longitudinal pattern of enzymatic and absorptive functions in the small intestine of rats after short-term exposure to dietary cadmium chloride. Arch Environ Contam Toxicol. 1999, 36, 341-346, <https://doi.org/10.1007/s002449900480>
6. Vidal-Carou MC, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Bover-Cid S. Biogenic Amines: Risks and Control. Dins: Handbook of Fermented Meat and Poultry; Toldrá F, Hui Y, Astiasarán I, Sebranek J, Talon R. (ed.); John Wiley & Sons, Ltd: Oxford, 2014, p. 413-428, ISBN 9781118522653.
7. Bover-Cid S, Latorre-Moratalla ML, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Processing Contaminants: Biogenic Amines. Dins: Encyclopedia of Food Safety; Motarjemi Y, Moy G, Todd E. (ed.). Academic Press, San Diego, CA, 2014, Vol. 2, p. 381-391, ISBN 9780123786128.
8. Barbieri F, Montanari C, Gardini F, Tabanelli G. Biogenic Amine Production by Lactic Acid Bacteria: A Review. Foods. 2019, 8, 17, <https://doi.org/10.3390/foods8010017>
9. Visciano P, Schirone M, Tofalo R, Suzzi G. Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. Front Microbiol. 2014, 5, 500, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00500>
10. Veciana-Nogués MT, Mariné-Font A, Vidal-Carou MC. Biogenic amines as hygienic quality indicators of tuna. Relationships with microbial counts, ATP related compounds, volatile amines and organoleptic changes. J Agri Food Chem. 1997, 45, 2036-2041, <https://doi.org/10.1021/jf960911i>
11. Bitá S, Sharifian S. Assessment of biogenic amines in commercial tuna fish: Influence of species, capture method, and processing on quality and safety. Food Chem. 2024, 435, 137576, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.137576>
12. Baixas-Nogueras S, Bover-Cid S, Vidal-Carou MC. Chemical and sensory changes in Mediterranean hake (*Merluccius merluccius*) under refrigeration (6-8°C) and stored in ice. J Agric Food Chem. 2002, 50(22), 6504-10, <https://doi.org/10.1021/jf025615p>
13. Abuhlega TA, Ali MR. Biogenic amines in fish: Prevention and reduction. J Food Process Preserv. 2022, 46(10), <https://doi.org/10.1111/jfpp.16883>
14. Baixas-Nogueras S, Bover-Cid S, Teresa Veciana-Nogues MT, Vidal-Carou MC. Effect of Gutting on Microbial Loads, Sensory Properties, and Volatile and Biogenic Amine Contents of European Hake (*Merluccius merluccius* var. *mediterraneus*) Stored in Ice. J Food Protec. 2009, 72(8), 1671-1676, <https://doi.org/10.4315/0362-028X-72.8.1671>
15. Arulkumar A, Paramithiotis S, Paramasivam S. Biogenic amines in fresh fish and fishery products and emerging control. Aquac Fish. 2023, 8(4), 431-50, <https://doi.org/10.1016/j.aaf.2021.02.001>
16. Schirone M, Esposito L, D'Onofrio F, Visciano P, Martuscelli M, Mastrocola D, Paparella A. Biogenic Amines in Meat and Meat Products: A Review of the Science and Future Perspectives. Foods. 2022, 11, 788, <https://doi.org/10.3390/foods11060788>
17. Tabanelli G. Biogenic Amines and Food Quality: Emerging Challenges and Public Health Concerns. Foods. 2020, 9, 859, <https://doi.org/10.3390/foods9070859>
18. Novella-Rodríguez S, Veciana-Nogués MT, Roig-Sagués AX, Trujillo-Mesa AJ, Vidal-Carou MC. Evaluation of biogenic amines and microbial counts throughout the ripening of goat cheeses from pasteurized and raw milk. J Dairy Res. 2004, 71(2), 245-252, <https://doi.org/10.1017/S0022029904000147>
19. Sadighara P, Bekheir SA, Shafaroodi H, Basaran B, Sadighara M. Tyramine, a biogenic agent in cheese: amount and factors affecting its formation, a systematic review. Food Prod Process Nutr. 2024, 6, 30, <https://doi.org/10.1186/s43014-024-00223-x>
20. Latorre-Moratalla ML, Bover-Cid S, Aymerich T, Marcos B, Vidal-Carou MC, Garriga M. Aminogenesis control in fermented sausages manufactured with pressurized meat batter and starter culture. Meat Sci. 2007, 75, 460-469, <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2006.07.020>
21. Calzada J, del Olmo A, Picón A, Gaya P, Nuñez M. Reducing Biogenic-Amine-Producing Bacteria, Decarboxylase Activity, and Biogenic Amines in Raw Milk Cheese by High-Pressure Treatments. Appl Environ Microbiol. 2013, 79, 1277-83, <https://doi.org/10.1128/AEM.03368-12>

22. Borges A, Cózar A, Fraqueza M. Effect of high hydrostatic pressure challenge on biogenic amines, microbiota, and sensory profile in traditional poultry- and pork-based semidried fermented sausage. *J Food Sci.* 2020, 85(4), 1256-64, <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15101>
23. Gardini F, Özogul Y, Suzzi G, Tabanelli G, Özogul F. Technological factors affecting biogenic amine content in foods: A review. *Front Microbiol.* 2016, 7, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01218>
24. Moreira L, Milheiro J, Filipe-Ribeiro L. Exploring factors influencing the levels of biogenic amines in wine and microbiological strategies for controlling their occurrence in winemaking. *Food Res Int.* 2024, 190, 114558, <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114558>
25. Toro-Funes N, Bosch-Fuste J, Latorre-Moratalla ML, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Biologically active amines in fermented and non-fermented commercial soybean products from the Spanish market. *Food Chem.* 2015, 173, 1119-1124, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.10.118>
26. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Rabell-González J, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are They Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets? *Foods.* 2018, 7, 205, <https://doi.org/10.3390/foods7120205>
27. Lavizzari T, Veciana-Nogués MT, Weingart O, Bover-Cid S, Mariné-Font A, Vidal-Carou MC. Occurrence of biogenic amines and polyamines in spinach and changes during storage under refrigeration. *J Agric Food Chem.* 2007, 55, 9514-9519, <https://doi.org/10.1021/jf0713071>
28. Alvarez MA, Moreno-Arribas MV. The problem of biogenic amines in fermented foods and the use of potential biogenic amine-degrading microorganisms as a solution. *Trends Food Sci Technol.* 2014, 39, 146-155, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.07.007>
29. Moniente M, García-Gonzalo D, Llamas-Arriba MG, Virto R, Ontañón I, Pagán R, Botello-Morte L. Potential of histamine-degrading microorganisms and diamine oxidase (DAO) for the reduction of histamine accumulation along the cheese ripening process. *Food Res Inter.* 2022, 160, 111735, <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111735>
30. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization). Public Health Risks of Histamine and other Biogenic Amines from Fish and Fishery Products. Meeting report; World Health Organization: Roma, 2013.
31. Legroux R, Levaditi J, Segond L. Methode de mise en evidence de l'histamine dans les aliments causes d'intoxications collectives a l'aide de l'inoculation au cobaye. *C R Biol.* 1946, 140, 863-864
32. Taylor SL. Histamine poisoning associated with fish, cheese, and other foods. World Health Organization Press: Gènova, 50, 1985, Vol. 46.
33. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Histamine and Other Biogenic Amines in Food. From Scombroid Poisoning to Histamine Intolerance. Dins: *Biogenic Amines*. Proestos C. (ed.) IntechOpen. 2019, <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.84333>
34. Kovacova-Hanusikova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol.* 2015, 43, 498-506, <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.05.001>
35. Bédry R, Gabinski C, Paty MC. Diagnosis of scombroid poisoning by measurement of plasma histamine. *N Engl J Med.* 2000, 342, 520-521, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200002173420718>
36. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union One Health 2023 Zoonoses report. *EFSA J.* 2024, 22(12), 9106, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.9106>
37. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union One Health 2022 Zoonoses Report. *EFSA J.* 2023, 21(12), 8442, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8442>
38. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. *EFSA J.* 2022, 20(12), 7666, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7666>
39. Agència de Salut Pública de Catalunya (Generalitat de Catalunya). Memòria anual sobre la situació de la seguretat alimentària a Catalunya, 2020. Barcelona, 2022.
40. Van Gelderen CEM, Savelkoul TJF, van Ginkel LA, van Dokkum W. The effects of histamine administered in fish samples to healthy volunteers. *Clin Toxicol.* 1992, 30, 585-596, <https://doi.org/10.3109/15563659209017944>
41. Lüthy J, Schlatter C. Biogene Amine in Lebensmitteln: Zur Wirkung von Histamin, Tyramin und Phenylethylamin auf den Menschen. *Z Lebensm Unters Forsch.* 1983, 177, 439-443, <https://doi.org/10.1007/BF01409672>
42. Motil KJ, Scrimshaw NS. The role of exogenous histamine in scombroid poisoning. *Toxicol Lett.* 1979, 3, 219-223, [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(79\)90037-7](https://doi.org/10.1016/0378-4274(79)90037-7)
43. 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

44. Wantke F, Gotz M, Jarisch R. The red wine provocation test: Intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Allergy Proc.* 1994, 15, 27-32, <https://doi.org/10.2500/108854194778816599>
45. Menne A, Bodmer S, Amon U. Der Sektprovokationstest in der Diagnostik einer enteralen Histaminose. *Akt Dermatol.* 2001, 27, 310-314, <https://doi.org/10.1055/s-2001-11493>
46. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Schohn H, Feldman L, Mallie JP, Gueant JL. Abnormalities in histamine pharmacodynamics in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 1993, 23, 12, 1015-1020, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1993.tb00293.x>
47. Kanny G, Grignon G, Dauca M, Guedenet JC, Moneret-Vautrin DA. Ultrastructural changes in the duodenal mucosa induced by ingested histamine in patients with chronic urticaria. *Allergy.* 1996, 51, 12, 935-939, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04497.x>
48. Colombo FM, Cattaneo P, Confalonieri E, Bernardi, C. Histamine food poisonings: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018, 58, 1131-1151, <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1242476>
49. Lehane L, Olley J. Histamine fish poisoning revisited. *Int J Food Microbiol.* 2000, 58, 1-37, [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(00\)00296-8](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(00)00296-8)
50. Rauscher-Gabernig E, Grossgut R, Bauer F, Paulsen P. Assessment of alimentary histamine exposure of consumers in Austria and development of tolerable levels in typical foods. *Food Control.* 2009, 20, 423-429, <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2008.07.011>
51. European Commission Regulation 2073/2005/EC. Microbiological criteria for foodstuffs. *Off J Eur Union.* 2005, 338, 1-26
52. US Food and Drug Administration. Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guidance; 4th ed.; U.S. Department of Health and Human Services: Gainesville, 2020
53. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Holasek SJ, Mangge H. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res.* 2019, 17, 427- 433, <https://doi.org/10.5217/ir.2018.00152>
54. Duelo A, Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Ruiz-Casares E, Vidal-Carou MC, Latorre-Moratalla ML. Pilot Study on the Prevalence of Diamine Oxidase Gene Variants in Patients with Symptoms of Histamine Intolerance. *Nutrients.* 2024, 16, 1142, <https://doi.org/10.3390/nu16081142>
55. García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, Agúndez JAG. Improved analytical sensitivity reveals the occurrence of gender-related variability in diamine oxidase enzyme activity in healthy individuals. *Clin Biochem.* 2007, 40, 1339-1341, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.07.019>
56. Klocker J, Perkmann R, Klein-Weigel P, Mörsdorf G, Drasche A, Klingler A, Fraedrich G, et al. Continuous administration of heparin in patients with deep vein thrombosis can increase plasma levels of diamine oxidase. *Vascul Pharmacol.* 2004, 40, 293-300, <https://doi.org/10.1016/j.vph.2004.02.002>
57. Hamada Y, Shinohara Y, Yano M, Yamamoto M, Yoshio M, Satake K, Toda A, et al. Effect of the menstrual cycle on serum diamine oxidase levels in healthy women. *Clin Biochem.* 2013, 46, 99-102, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.10.013>
58. Maintz L, Schwarzer V, Bieber T, van der Ven K, Novak N. Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: a critical review. *Hum Reprod Update.* 2008, 14, 5, 485-495, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn014>
59. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Vidal-Carou MC, Soler-Singla L. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *J Physiol Biochem.* 2018, 74, 93-99, <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0571-3>
60. Ayuso P, García-Martín E, Martínez C, Agúndez JAG. Genetic variability of human diamine oxidase: Occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity. *Pharmacogenet Genomics.* 2007, 17, 687-693, <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328012b8e4>
61. Maintz L, Yu CF, Rodríguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, Weidinger S, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Eur J Allergy Clin Immunol.* 2011, 66, 893-902, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02548.x>
62. Sattler J, Hesterberg R, Lorenz W, Schmidt U, Crombach M, Stahlknecht CD. Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: relevance for clinical side effects? *Agents & actions.* 1985, 16, 91-94, <https://doi.org/10.1007/BF01983109>
63. Sattler J, Lorenz W. Intestinal diamine oxidase and enteral induced histaminosis: studies on three prognostic variables in an epidemiological model. *J Neural Transm Suppl.* 1990, 32, 291-314, https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9113-2_39
64. Yee WS, Lin L, Merski M, Keiser MJ, Gupta A, Zhang Y, Chien HC, et al. Prediction and validation of enzyme and transporter off-target for metformin. *J Phar Pharmacodyn.* 2015, 42, 463-475, <https://doi.org/10.1007/s10928-015-9436-y>
65. Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine Intolerance — The More We Know the Less We Know. *Nutrients.* 2021, 13, 2228, <https://doi.org/10.3390/nu13072228>

66. Enko D, Meinitzer A, Mangge H, Kriegshaüser G, Halwachs-Baumann G, Reininghaus EZ, Bengesser SA, et al. Concomitant Prevalence of Low Serum Diamine Oxidase Activity and Carbohydrate Malabsorption. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016, 2016, 4893501, <https://doi.org/10.1155/2016/4893501>
67. Griauzdaitė K, Maselis K, Žvirblienė A, Vaitkus A, Jančiauskas D, Banaitytė-Baleišienė I, Kupčinskas L, et al. Associations between migraine, celiac disease, non-celiac gluten sensitivity and activity of diamine oxidase. *Med Hypotheses*. 2020, 142, 109738, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109738>
68. Schink M, Konturek PC, Tietz E, Dieterich W, Pinzer TC, Wirtz S, Neurath MF, et al. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *J Physiol Pharmacol*. 2018, 69, 579-593, <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.4.09>
69. Mou Z, Yang Y, Hall AB, Jiang X. The taxonomic distribution of histamine-secreting bacteria in the human gut microbiome. *BMC Genom*. 2021, 22, <https://doi.org/10.1186/s12864-021-08004-3>
70. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Duelo A, Veciana-Nogués MT, Berlanga M, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Intestinal dysbiosis in patients with histamine intolerance. *Nutrients*. 2022, 14, 1774, <https://doi.org/10.3390/nu14091774>
71. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Duelo A, Veciana-Nogués MT, Berlanga M, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. The dietary treatment of histamine intolerance reduces the abundance of some histamine-secreting bacteria of the gut microbiota in histamine intolerant women. A pilot study. *Front Nutr*. 2022, 9, 1018463, <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1018463>
72. Jochum, C. Histamine Intolerance: Symptoms, Diagnosis, and Beyond. *Nutrients*. 2024, 16, 1219, <https://doi.org/10.3390/nu16081219>
73. Kuefner MA, Schwelberger HG, Hahn EG, Raithel M. Decreased histamine catabolism in the colonic mucosa of patients with colonic adenoma. *Dig Dis Sci*. 2008, 53, 436-442, <https://doi.org/10.1007/s10620-007-9861-x>
74. Lessof MH, Gant V, Hinuma K, Murphy GM, Dowling RH. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. *Clin Exp Allergy*. 1990, 20, 373-376, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1990.tb02796.x>
75. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-Skin-Prick Test: A Tool to Diagnose Histamine Intolerance. *ISRN Allergy*. 2011, 2011, 1-5, <https://doi.org/10.5402/2011/353045>
76. Wagner A, Buczyłko K, Zielińska-Bliźniewska H, Wagner W. Impaired resolution of wheals in the skin prick test and low diamine oxidase blood level in allergic patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019, 36, 538-543, <https://doi.org/10.5114/ada.2019.89504>
77. Bent RK, Kugle C, Faihs V, Darson U, Biedermann T, Brockow K. Placebo-controlled histamine challenge disproves suspicion of histamine intolerance. *J. Allergy Clin Immunol Pract*. 2023, 11, 3724-3731, <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.08.030>
78. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Bernacchia R, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. New approach for the diagnosis of histamine intolerance based on the determination of histamine and methylhistamine in urine. *J Pharm Biomed Anal*. 2017, 145, 379-385, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.029>
79. Sánchez-Pérez S, Celorio-Sardà R, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. 1-methylhistamine as urinary biomarker of histamine intolerance. A pilot study. *Front Nutr*. 2022, 9, 973682, <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.973682>
80. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Low-histamine diets: Is the exclusion of foods justified by their histamine content? *Nutrients*. 2021, 13, 1395, <https://doi.org/10.3390/nu13051395>
81. European Commission. Implementing Regulation (EU) 2017/2470 of 20 December 2017, establishing the Union list of novel foods in accordance with Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council, on 61 novel foods. *Off J Eur Union*. 2017, L 351, 72-201
82. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Rabell-González J, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Lyophilised Legume Sprouts as a Functional Ingredient for Diamine Oxidase Enzyme Supplementation in Histamine Intolerance. *LWT-Food Sci Technol*. 2020, 125, 109-201, <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109201>
83. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Costa-Català J, Iduriaga-Platero I, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC, Latorre-Moratalla ML. The rate of histamine degradation by diamine oxidase is compromised by other biogenic amines. *Front Nutr*. 2022, 9, 897028, <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.897028>