



n.º 585
Suplemento

el farmacéutico.es
P R O F E S I Ó N Y C U L T U R A

Migraña y déficit de DAO (Diamino Oxidasa)



MAYO



Edita:

MAYO

©2020 EDICIONES MAYO, S.A.
Aribau, 168-170 / 08036 Barcelona
López de Hoyos, 286 / 28043 Madrid

Directores de El Farmacéutico:
Francesc Pla y Asunción Redín

Foto portada: ©Lars Kastilan/123RF
Depósito legal: B-6591-2020

Reservados todos los derechos. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 7021970/93 2720447).

www.edicionesmayo.es

Antoni X. Torres-Collado,
Eva Morán-Salvador
PhD. Medical Writer

● Migraña y déficit de DAO (Diamino Oxidasa)

La migraña es un trastorno cuyo síntoma principal es un dolor de cabeza de tipo pulsátil, que normalmente sólo afecta a uno de los hemisferios. Es una enfermedad altamente incapacitante que acarrea complicaciones a quienes la padecen. Una deficiencia en la enzima que degrada la histamina, la diamino oxidasa (DAO), es una de las causas de esta patología. Este artículo intenta arrojar un poco de luz sobre este tema.

“ La migraña es la sexta enfermedad de mayor prevalencia a nivel mundial; afecta a un 5-8% de hombres y a un 15-20% de mujeres, llegando al máximo en la edad adulta »

¿Qué es la migraña?

Definición y epidemiología

La migraña es un trastorno neurológico complejo y común, caracterizado por ataques de cefalea moderada-grave, incapacitante, normalmente pulsátil y unilateral (aunque puede ser bilateral), acompañada de sensibilidad frente a estímulos sensoriales, náuseas y/o vómitos¹.



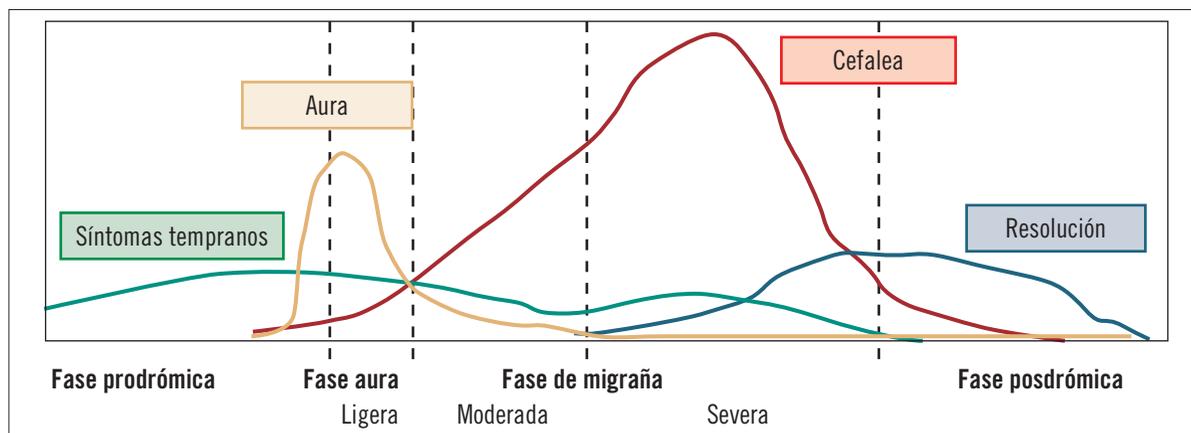


Figura 1. Fases durante las crisis de migraña

La migraña es la sexta enfermedad de mayor prevalencia a nivel mundial²; afecta a un 5-8% de los hombres y a un 15-20% de las mujeres, y llega al máximo en la edad adulta³. En España la prevalencia se sitúa en el 12% de la población general; afecta a más de 4 millones de pacientes (un 80% mujeres)⁴. El informe del Global Burden of Disease Study 2017 (GBD2017) sitúa a la migraña como la segunda causa de discapacidad en todo el mundo⁵. La migraña implica un problema de salud que puede afectar a cualquier ámbito de la persona que la sufre⁶.

Clasificación

En función del número de crisis mensuales, se puede distinguir entre **migraña episódica** y **migraña crónica**, y pueden ser con aura o sin ella. El aura visual es la forma más común (ocurre en un 90% de los pacientes), seguida por los déficits sensoriales y motores (cosquilleo en una pequeña área hasta una parte del cuerpo, cara y lengua) y hasta trastornos del lenguaje¹.

La migraña episódica se caracteriza por presentar cefalea recurrente hasta 15 días al mes, clasificadas como **migraña sin aura** o **migraña con aura**, entre otras formas⁷. La prevalencia de la migraña episódica en España es del 12%, y un 20-30% de estos pacientes sufren más de 4 crisis anuales⁷.

La migraña crónica se define como una cefalea que aparece 15 o más días al mes, durante más de 3 meses (al menos 8 días al mes), que presenta cualquiera de las características de cefalea migrañosa¹. El 8% de todos los casos de migraña corresponden a migraña crónica, que en España en concreto afecta a un 2% de la población⁷. Anualmente, un 3% de los casos de pacientes con migraña episódica se transforman en migraña crónica¹.

Sintomatología y diagnóstico

La sintomatología referida por el paciente con migraña comprende más de un tipo de cefalea, acompañada de

trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y calambres abdominales, junto con mareos, vértigos o visión borrosa⁸.

El diagnóstico clínico de la migraña se basa en los síntomas comunicados por los pacientes que excluyen otras causas¹. Junto con la historia clínica y la revisión de los factores de riesgo, siempre se debe realizar una exploración física general y neurológica completa¹. En el diagnóstico de la migraña es difícil distinguir los episodios de migraña de las cefaleas³.

Manejo y tratamiento de la migraña

La terapia farmacológica de la migraña distingue entre el tratamiento sintomático y el preventivo⁹. El tratamiento sintomático se centra en el alivio del dolor, y su prescripción es necesaria en la mayoría de los pacientes con migraña, mientras que el tratamiento preventivo está indicado para pacientes con crisis recurrentes de migraña, ya que sus objetivos comprenden la reducción de la frecuencia de crisis, el número de días y la intensidad de los síntomas⁹.

¿Qué sucede en la migraña?

Fases de las crisis de migraña

Durante el ataque de migraña suceden 4 fases establecidas de forma temporal (figura 1)^{7,8,10-12}:

- **Fase prodrómica o premonitoria.** Precede al inicio de la cefalea. Se produce desde días hasta horas antes de la migraña. Los síntomas característicos y frecuentes son: cambios en el estado anímico (ansiedad, depresión, irritabilidad o euforia), sonofobia, estreñimiento, aumento de la sed y micción, antojos de comida, dolor en el cuello, falta de concentración y bostezos frecuentes.
- **Fase del aura.** Precede inmediatamente o acompaña a la migraña. Se inicia de forma gradual, desarrollándose durante minutos hasta 1 hora.

- **Fase de cefalea o migraña.** Suele durar entre 4 y 72 horas, según cada persona y la frecuencia en que se suceden los ataques.
- **Fase posdrómica.** Al cesar el dolor, durante unas horas o días después pueden surgir síntomas similares a la fase prodrómica.

Mecanismos fisiopatológicos

El mecanismo detrás del dolor de la migraña sugiere un papel fundamental de la inflamación de origen neuronal periférica¹³. Determinados factores externos e internos, como el estrés, los cambios hormonales o la depresión cortical propagada, pueden inducir el estadio inflamatorio¹⁴. Algunos neuropéptidos, al interactuar con los vasos sanguíneos, provocan vasodilatación, extravasación de plasma, activación de células gliales satélite y desgranulación de mastocitos¹³. Los mastocitos secretan mediadores proinflamatorios y neurosensibilizadores preformados, que incluyen los siguientes: histamina, bradiquinina, serotonina, factor de necrosis tumoral, triptasa, mediadores lipídicos de la inflamación y citoquinas. Los mediadores producidos por los mastocitos son capaces de provocar la inflamación local y reducir el pH local, por lo que reducen el umbral nociceptivo, sensibilizan las neuronas y, a su vez, provocan la liberación de más neuropéptidos¹⁵.

La migraña es el resultado de una inflamación debida a la liberación local de neuropéptidos, como el péptido unido al gen de la calcitonina (CGRP). Una vez liberados, estos neuropéptidos inducen la liberación de histamina de los mastocitos adyacentes. A su vez, la histamina sistémica evoca la liberación de CGRP, por lo que se establece un vínculo bidireccional entre la histamina y los neuropéptidos en la inflamación neurogénica¹⁶.

¿Qué es la histamina?

La histamina se descubrió como una curiosidad química en 1907, por parte de Windaus y Vogt¹³. Es una monoamina idazólica sintetizada a partir de la descarboxilación del amino ácido L-histadina, catalizada por la enzima L-histidín carboxilasa¹⁷. Participa en multitud de mecanismos, tanto inmunológicos como fisiológicos: estimulación de la secreción gástrica, contracción muscular, vasodilatación, proliferación/diferenciación celular, desarrollo embrionario, procesos de cicatrización, permeabilidad o inmunomodulación (figura 2)¹³. Al mismo tiempo, actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso y regula ciertas funciones del cuerpo, como el control de la temperatura, la memoria, vigilia/sueño y la sensación de dolor¹⁹. La histamina se encuentra en todos los tejidos del organismo, principalmente en la piel, el tejido conectivo, los pulmones y el

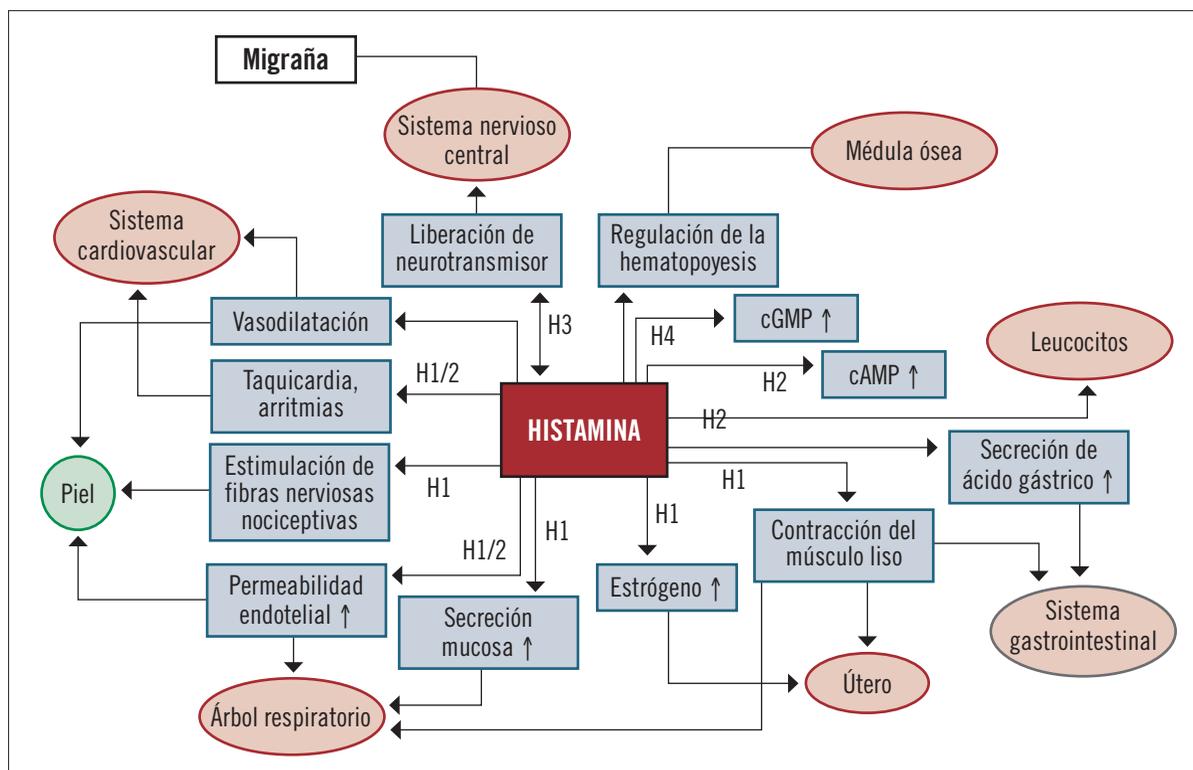


Figura 2. Efectos biológicos mediados por la histamina. Adaptada de Maintz y Novak¹⁸

Tabla 1. Alimentos con alto contenido en histamina

Bebidas alcohólicas fermentadas	Cerveza, vino espumoso, vino
Productos lácteos	Leche, yogur, queso curado, crema
Embutidos fermentados	Jamón, chorizo, sobrasada
Huevos	Clara de huevo
Grasas	Chocolate
Pescados grasos (frescos y enlatados) y mariscos	Salmón, atún, sardina, mejillones
Verduras, legumbres y frutas	Espinacas, tomate, berenjenas, calabaza, calabacín, chucrut, aguacate, cítricos, plátanos, kiwi, fresas, piña, nueces y derivados de soja fermentados

Adaptada de Duelo et al.²³.

tracto gastrointestinal¹³. Podemos encontrar histamina en una amplia variedad de tipos celulares: mastocitos, basófilos, células endoteliales, células endimarias, neuronas, células gliales, células dendríticas, células T, plaquetas, células cromafines adrenales, y células similares a enterocromafines gástricas¹³. En el sistema nervioso central (SNC), la histamina es producida por las neuronas histaminérgicas que se encuentran en el núcleo tuberomamilar, localizado en la parte posterior del hipotálamo, y extienden sus axones a través del cerebro^{13,17}.

Tras su liberación, es catabolizada por la histamina-N-metiltransferasa (HNMT) o la DAO. Los polimorfismos genéticos de las enzimas que metabolizan la histamina son responsables de la variación interindividual en el metabolismo de la histamina y están asociados con diversas enfermedades²⁰. En el SNC, la histamina es inactivada por la HNMT, que se encuentra dentro de las células epiteliales, las células hematopoyéticas, las neuronas y las células gliales. La HNMT se expresa en el citosol de las células, por lo que oxida la histamina en el espacio intracelular, a diferencia de la DAO, que ejerce su papel inactivando la histamina de forma extracelular¹⁸. Los efectos de la histamina se producen a través de 4 receptores distintos acoplados a las proteínas G (H1, H2, H3 y H4), que difieren entre sí por sus propiedades farmacológicas y las señales de transducción (figura 2)¹⁷.

La histamina, aparte de ser sintetizada de forma endógena, se introduce en el organismo a través de la ingestión de alimentos que contienen elevadas concentraciones de esta amina²¹. De hecho, el contenido de las aminas presentes en los alimentos (entre ellas, la histamina y la tiramina) ha sido ampliamente estudiado debido a sus

efectos potencialmente tóxicos²². La histamina exógena puede ser sintetizada por varias bacterias fermentadoras que realizan la descarboxilación microbiana de histidina presente en la fuente²¹. Existen muchos alimentos con un alto contenido natural de histamina (tabla 1).

¿Qué es la diamino oxidasa?

La DAO es responsable de la metabolización en el espacio extracelular de la histamina liberada e ingerida en la dieta¹⁸. Esta enzima (también conocida como histaminasa) utiliza el oxígeno para la degradación de la histamina²⁴.

La DAO es una glucoproteína con un funcionamiento óptimo en un pH de 7,2²⁴. El gen humano *AOC1*, que codifica DAO, se encuentra en el cromosoma 7q36.1, con un total de 10 pares de kilobases, que constituyen 5 exones y 4 intrones²⁴. Se almacena en estructuras vesiculares asociadas a la membrana de células epiteliales y, tras un estímulo, es secretada a la circulación¹⁸. Encontramos DAO en diversos tejidos²⁵. Se ha sugerido que la DAO puede estar involucrada en la regulación de la división celular o en la diferenciación²⁰. En este sentido, la DAO se expresa en tejidos de alta proliferación, como la médula ósea y la mucosa intestinal, donde sus niveles basales plasmáticos están correlacionados positivamente con la madurez y la integridad de la mucosa intestinal²⁰. También la encontramos en la placenta y el riñón, y en cantidades reducidas en la circulación¹⁸.

La actividad de la DAO es particularmente elevada en la mucosa intestinal, donde es la principal enzima encargada de degradar la histamina alimentaria o exógena. Se ha relacionado la actividad reducida de la DAO con un daño en la mucosa intestinal en las enfermedades inflamatorias e intestinales, y en pacientes en tratamiento con quimioterapia¹⁸. La evaluación de los niveles plasmáticos y en la mucosa intestinal de la DAO se utiliza para determinar la destrucción de la barrera de esta mucosa, ya que se producen un aumento de los niveles circulantes y una disminución en la mucosa intestinal frente a la necrosis y la destrucción de células de la misma²⁶.

Déficit de DAO y migraña

La sintomatología provocada por el déficit de DAO está directamente relacionada con su actividad enzimática (figura 2). Su deficiencia desencadena un cuadro que posee muchas veces una sintomatología muy parecida a la de la patología alérgica²⁷.

La deficiencia de esta enzima puede deberse a varios factores. El factor más común es la variación alélica en el gen que codifica dicha enzima y que disminuye su actividad enzimática. También puede deberse a que su síntesis o transporte al espacio extracelular esté disminuida por algún proceso fisiopatológico, o incluso por el consumo de fármacos o alcohol²¹.

Varios estudios han apuntado que una deficiencia en la actividad enzimática, a la hora de degradar la histamina y así evitar los efectos de su acumulación en el organismo, está relacionada con la migraña. En un trabajo de Izquierdo-Casas et al.²⁸, en el que se evaluaba a 137 pacientes con migraña y 61 controles, se observó que la actividad total de la DAO estaba disminuida en los pacientes migrañosos comparada con la de un grupo control en el que no se cumplían los criterios para la migraña. En concreto, los autores observaron una disminución de un 87 y un 44%, respectivamente, tomando valores inferiores a 80 unidades de histamina degradadas (HDU)/mL como referencia para la deficiencia de DAO. En otro estudio se analizaron las variantes alélicas tanto de la DAO como de la HNMT en mujeres mexicanas madres de niños alérgicos, la mitad de las cuales presentaba además migraña. En consonancia con el anterior trabajo, se observó una mayor frecuencia de variantes alélicas asociadas a una menor actividad enzimática en las mujeres que presentaban síntomas de migraña en comparación con las que no presentaban dicha sintomatología²⁹. En la misma dirección se llevó a cabo un estudio en la región norte de la India, en el que se analizaron 250 pacientes migrañosos junto con sus respectivos 250 controles, y se observó que la población migrañosa presentaba con mayor frecuencia los alelos de la DAO relacionados con una actividad enzimática menor. Además, en este trabajo también se observó una asociación de estos alelos con el sexo femenino, que, como se sabe, presenta una mayor prevalencia de migraña³⁰. Otro estudio mostró que los individuos que padecen migraña presentan con más frecuencia ciertas variantes alélicas del gen de la DAO que codifican para proteínas que muestran una menor actividad enzimática³¹. De este modo, los portadores de tales variantes alélicas de la DAO presentarían unos niveles más elevados de histamina circulante y más problemas asociados a un exceso de esta amina biogénica.

La actividad de la DAO en el plasma se correlaciona de manera inversa con la permeabilidad del intestino, también afectada en ciertas patologías, como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn o el síndrome del intestino irritable, que suelen formar parte de la comorbilidad de la migraña. En estas patologías, las uniones entre las células epiteliales que recubren la luz intestinal no son impermeables, permitiendo el paso de sustancias que estarían implicadas en la fisiopatología. En esta línea, Honzawa et al.³² analizaron la actividad plasmática de la DAO en un grupo de pacientes con distintas enfermedades que afectan a la permeabilidad intestinal. Se comprobó que los pacientes mostraban una menor actividad de la DAO que los controles sanos, y que esta actividad era independiente de la gravedad de la patología que tuvieran.

Tabla 2. Síntomas provocados por el déficit de DAO. Comorbilidad de la migraña

Sistema	Sintomatología característica
Sistema nervioso central	Migraña, cefaleas, resaca, mareos, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, vértigo, insomnio
Sistema digestivo	Síndrome del intestino irritable, estreñimiento, saciedad, dolor de estómago, vómitos, distensión abdominal
Piel	Urticaria, atopía, psoriasis
Sistema muscular	Fibromialgia, dolores musculares, astenia
Sistema cardiovascular	Hipotensión, hipertensión y arritmias
Sistema esquelético	Dolores osteopáticos
Sistema respiratorio	Rinorrea, asma

DAO: diamino oxidasa. Adaptada de Maintz y Novak¹⁸.

Embarazo y migraña

La DAO, que degrada la histamina, se produce en grandes cantidades en la placenta y se supone que actúa como una barrera metabólica para prevenir la entrada excesiva de histamina bioactiva en la circulación fetal o materna.

Algunos estudios demuestran que la actividad de la DAO es 500-1.000 veces superior en la etapa del embarazo. Las mujeres que sufren migraña y otros síntomas asociados al déficit de DAO notan una mejoría muy importante durante la etapa de gestación. Este aumento de la DAO empieza entre el segundo y el tercer mes de gestación, y muchas mujeres describen que hasta la lactancia no vuelven a tener síntomas³³.

Síntomas asociados (comorbilidad de la migraña)

Los síntomas provocados por el déficit de DAO están relacionados con su falta de actividad enzimática, que deriva en la acumulación de la histamina. Éstos son muy variados y dependerán del órgano afectado a través de los receptores específicos para la histamina que ese órgano exprese (figura 2 y tabla 2)²¹.

Diagnóstico

Hace unos años, la única forma de diagnosticar el déficit de DAO era a través de una anamnesis completa del paciente. Cuando al menos coinciden dos de los síntomas típicos de la acumulación de histamina y el paciente presenta mejoría si se excluyen de la dieta los alimentos ricos en histamina o con un suplemento de DAO, se daba

por buena la hipótesis de que el paciente sufría intolerancia a la histamina por déficit de DAO. Pero hoy en día, con los avances clínicos y científicos, se puede diagnosticar este déficit de forma objetiva a través de las variantes genéticas que codifican la proteína DAO (gen *AOC1*) y que presentan una menor capacidad de metabolizar la histamina. De todos modos, es recomendable valorar otros parámetros, ya que puede haber casos de déficit de DAO secundario que no se reflejarían en dicha prueba de ADN, aunque sean minoritarios. El déficit de DAO adquirido puede deberse al consumo de fármacos bloqueadores de la enzima DAO, a la inflamación de las microvellosidades intestinales (celiaquía, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y anorexia nerviosa), a intervenciones quirúrgicas, al consumo de bebidas alcohólicas o al periodo menstrual, entre otros factores. En estos casos, al no realizarse biopsias de la DAO intestinal, se incluirían otros parámetros analíticos, como la actividad de DAO en plasma, la histamina en plasma y la histamina en orina de 24 horas. La posibilidad de una mastocitosis debe excluirse a través de un análisis de la triptasa sérica, al igual que las alergias alimentarias y/o ambientales, empleando los métodos de diagnóstico usuales para estos casos.

El uso de un diario de comidas se ha mostrado útil para evitar la toma de alimentos que provocan la aparición de los síntomas asociados al déficit de DAO.

Tratamiento de la migraña por déficit de DAO

El tratamiento de la migraña por déficit de DAO se basa en la reducción o la eliminación de alimentos ricos en histamina (tabla 1), ya sea por procesos de deterioro, como la carne o el pescado, por procesos de fermentación, como el queso, o porque contienen histamina de forma natural, como las espinacas, los alimentos ricos en otras aminas, como los cítricos, los alimentos liberadores de histamina, como la clara de huevo o la leche y, por último, se limita el consumo de alimentos bloqueadores de la enzima DAO, como las bebidas alcohólicas. Una dieta en la que se eliminan este tipo de alimentos ha demostrado mejorar la migraña y otros síntomas asociados provocados por la histamina, como el rubor, el picor, el edema en la mucosa de la boca, la diarrea o el estreñimiento.

En un estudio realizado en pacientes tras una dieta libre de histamina se observó que ésta incrementó los niveles de DAO en un 50% de los que la siguieron, y que un 79% manifestó una mejora de la sintomatología asociada a la intolerancia de la histamina³⁴.

Recientemente se ha realizado un ensayo clínico con 100 pacientes con migraña (clasificados según los criterios de la International Headache Society) y deficiencia de DAO (definida como valores <80 HDU/mL), en los que se administró de manera aleatoria placebo o un suplemento de DAO en comprimidos. La duración de la migraña disminuyó de

manera significativa, y el tratamiento con DAO mostró una tendencia positiva³⁵. Estos datos han sido corroborados en un trabajo posterior realizado en 212 pacientes que presentaban un diagnóstico de migraña y deficiencia de DAO. Se les pautó una dieta libre de histamina durante 3 meses y se les administró un suplemento de DAO antes del desayuno, el almuerzo y la cena. Tras 3 meses de tratamiento, un 34,9% de los pacientes refirió una remisión completa de sus síntomas, y un 35,8% tener menos ataques y de menor duración e intensidad al mes. Un 29,3% de los pacientes no mostró mejorías significativas. De media, las reducciones fueron significativas, tanto en el número de ataques (de 8 a 2 mensuales) como en la duración (de 24 a 3 h) y la intensidad (de 8 a 4 en la Escala del Dolor)²³.

En otro estudio realizado en 28 pacientes con diagnóstico de intolerancia a la histamina, se pautó un suplemento de DAO antes de las comidas durante 4 semanas y posteriormente se indicó no tomar el suplemento durante el periodo de seguimiento. Los pacientes tenían que rellenar un cuestionario que incluía 22 síntomas característicos de la intolerancia a la histamina. Se observó que los síntomas (entre los que se encontraba la migraña) remitían en el periodo en que tomaban el suplemento de DAO y aumentaban en el periodo de seguimiento, cuando no lo tomaban³⁶.

En un estudio en el que se analizó de manera retrospectiva a 14 pacientes con un diagnóstico negativo para alergia a los alimentos mediada por IgE, enfermedad celíaca, hipersecreción gástrica e hipersensibilidad al níquel, y que previamente habían realizado una dieta de restricción de alimentos con histamina, se comprobó una mejora de su sintomatología. En los pacientes en quienes la suplementación con DAO se asociaba a la restricción de alimentos con histamina, se observó una mejora con respecto a la restricción en, al menos, uno de los síntomas y en la calidad de vida³⁷.

Cómo manejar la migraña por déficit de DAO desde la farmacia

El déficit de DAO causa la acumulación de histamina exógena o alimentaria, y desencadena la migraña debido al efecto inflamatorio y vasodilatador de esta amina. Como ya se ha mencionado anteriormente, la deficiencia de DAO puede ser el resultado de polimorfismos genéticos en el gen *AOC1* para la proteína DAO, o de una reducción o un bloqueo de la enzima DAO por causas adquiridas (toma de fármacos, enfermedades inflamatorias intestinales, resección del intestino delgado, menstruación, etc.)^{21,31}.

La detección del déficit de DAO en la población puede ser de gran ayuda en los pacientes diagnosticados con migraña, urticaria crónica, eccema atópico, enfermedades intestinales inflamatorias o fibromialgia^{28,35}. En concreto, un 15% de la población padece déficit de DAO: un 20% de

los afectados presenta 1 o 2 síntomas, un 41,3% 3 o 4, y un 33,8% más de 5. El **papel del farmacéutico** es de gran valor en la detección del déficit de DAO, pues puede sospechar que el paciente lo sufre si se identifican diferentes síntomas tras realizar una serie de preguntas (tabla 3).

Para determinar si el paciente presenta un déficit de DAO, se pueden realizar una serie de pruebas para recoger evidencias basadas en los parámetros básicos de diagnóstico (tabla 3). Las farmacias especializadas en déficit de DAO pueden realizar además el test genético molecular de la actividad de esta enzima³⁸. Este test es fácil de realizar, ya que no es de carácter invasivo: el farmacéutico toma la muestra de saliva (de la mucosa bucal en una torunda) y se envía al laboratorio, donde se realiza la genotipificación de alta sensibilidad de las variantes génicas más relevantes del gen *AOCI* (tabla 3). Seguidamente se obtiene el informe de resultados, en el que se especifican las variantes y la interpretación fenotípica de la reducción de la actividad de la DAO³⁸.

En caso de que el paciente presente deficiencia de la enzima DAO, el farmacéutico puede recomendar tratamientos para reducir los efectos de la acumulación de histamina, como la suplementación alimentaria con DAO (tabla 3) o la derivación al nutricionista para la elaboración de pautas alimentarias específicas, saludables y bajas en histamina, pues las dietas demasiado restrictivas sin una guía profesional pueden llegar a generar otros déficits nutricionales.

Suplementación con DAO en el paciente con migraña: alimentos para usos médicos especiales

Los alimentos para usos médicos especiales están destinados a satisfacer total o parcialmente las necesidades alimentarias de los pacientes cuya capacidad para ingerir, digerir, absorber, metabolizar o excretar alimentos normales o determinados nutrientes o metabolitos de los mismos sea limitada, deficiente o esté alterada, o bien que necesiten otros nutrientes determinados clínicamente, cuyo tratamiento dietético no pueda efectuarse únicamente modificando la dieta normal, con otros alimentos destinados a una alimentación especial, o mediante ambas cosas³⁹.

El aporte de DAO por vía oral es una estrategia clave en el manejo dietético de la migraña y otras patologías asociadas al déficit de esta enzima, ya que la histamina está presente en una medida u otra en muchos alimentos de la dieta habitual, y para un paciente con déficit de DAO resulta muy difícil suprimir alimentos histamínicos pues el contenido de histamina normalmente no está especificado por los fabricantes.

Los alimentos para usos médicos especiales que contienen DAO evitan la absorción sistémica de histamina exógena, aportando al paciente la cantidad de DAO necesaria que complementa la propia enzima del organismo, fortale-

Tabla 3. Herramientas de diagnóstico, detección y tratamiento del déficit de DAO en la oficina de farmacia

Preguntas clave para la sospecha diagnóstica del déficit de DAO
<ul style="list-style-type: none"> • ¿Padece crisis de migraña o dolor de cabeza al menos 2 veces al mes? • ¿En ocasiones tiene estreñimiento y/o diarrea sin saber la causa? • ¿Tiene sensación de hinchazón de abdomen, flatulencias, molestias o dolores, o digestiones pesadas después de las comidas? • ¿Le duele la espalda, tiene dolores musculares y/o articulares o contracturas? • ¿Se encuentra muy cansado y no sabe por qué? • ¿Alguna vez le han sugerido, insinuado o diagnosticado que tiene fibromialgia? • ¿Tiene la piel seca, se pone roja en determinadas ocasiones, le salen con frecuencia rojeces, granitos o erupciones, o le han dicho alguna vez que tiene piel atópica? • Si el paciente es un niño, ¿le han sugerido, insinuado o diagnosticado que tiene TDAH?
Parámetros básicos para el diagnóstico del déficit de DAO
<p>Variantes alélicas del gen de la DAO asociadas a un déficit de actividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rs10156191 • rs1049742 • rs1049793 • rs2052129
Tratamiento del déficit de DAO
<ul style="list-style-type: none"> • Dieta baja en alimentos histamínicos • Suplementación con enzima DAO

DAO: diamino oxidasa; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

ciendo la capacidad de degradación de la histamina de los alimentos localmente en el intestino delgado y recuperando el equilibrio natural de la histamina y de la DAO, reduciendo así la sintomatología de las patologías concomitantes³⁵. ●

Bibliografía

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3.^a ed. Cephalalgia. 2018; 38: 1-211.
2. 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 (Lond). 2017; 390: 1.211-1.259.

3. Kahrman A, Zhu S. Migraine and tension-type headache. *Semin Neurol.* 2018; 38: 608-618.
4. Matias-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, López-Gil A, Fernández C; Scientific Committee of the PALM Program. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia.* 2011; 31: 463-470.
5. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 954-976.
6. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol.* 2012; 19: 703-711.
7. González Oria C, Jurado Cobo CM, Viguera Romero FJ; Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología (SANCE). *Guía Oficial de Cefaleas* 2019.
8. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 174-182.
9. Ezepeleta D, Pozo Rosich, eds. *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2015. 3. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas.* Madrid: Luzán; 2015.
10. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci.* 2015; 35: 6.619-6.629.
11. Charles A. The evolution of a migraine attack: a review of recent evidence. *Headache.* 2013; 53: 413-419.
12. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev.* 2017; 97: 553-622.
13. Yuan H, Silberstein SD. Histamine and migraine. *Headache.* 2018; 58: 184-193.
14. Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Semin Immunopathol.* 2018; 40: 301-314.
15. Theoharides TC, Tsilioni I, Bawazeer M. Mast cells, neuroinflammation and pain in fibromyalgia syndrome. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 1-8.
16. Richardson JD, Vasko MR. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302: 839-845.
17. Worm J, Falkenberg K, Olesen J. Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets. *J Headache Pain.* 2019; 20: 1-12.
18. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 1.185-1.196.
19. Obara I, Telezhkin V, Alrashdi I, Chazot PL. Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief. *Br J Pharmacol.* 2019 [DOI: 10.1111/bph.14696].
20. Martínez C, Agúndez JAG. Histamine pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2009; 10: 867-883.
21. Kovacova-Hanusikova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015; 43: 498-506.
22. San Mauro Martín I, Brachero S, Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: a complete review. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016; 44: 475-483.
23. Duelo A, Berbel M, Mantecon-Laviguerie H, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Veciana-Nogués MT, et al. Low-histamine diet supplemented with exogenous diamine oxidase enzyme is useful for treating migraine in patients with dao deficiency. *Ann Nutr Metab.* 2018; 73 Supl 2: 1-93.
24. Schwelberger HG, Feurle J, Houen G. Mapping of the binding sites of human diamine oxidase (DAO) monoclonal antibodies. *Inflamm Res.* 2018; 67: 245-253.
25. Wolvekamp MC, De Bruin RW. Diamine oxidase: an overview of historical, biochemical and functional aspects. *Dig Dis.* 1994; 12: 2-14.
26. Cai J, Chen H, Weng M, Jiang S, Gao J. Diagnostic and clinical significance of serum levels of D-lactate and diamine oxidase in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2019 [DOI: 10.1155/2019/8536952].
27. Mušić E, Korošec P, Šilar M, Adami K, Košnik M, Rijavec M. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr.* 2013; 125: 239-243.
28. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Vidal-Carou MC, et al. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *J Physiol Biochem.* 2018; 74: 93-99.
29. Meza-Velázquez R, López-Márquez F, Espinosa-Padilla S, Rivera-Guillen M, Ávila-Hernández J, Rosales-González M, et al. Asociación de polimorfismos de diaminoxidasa e histamina N-metiltransferasa con la presencia, discapacidad y severidad de migraña en un grupo de madres mexicanas de niños alérgicos. *Neurología.* 2017; 32: 500-507.
30. Kaur S, Arif A, Siahbalaee Y, Ahmad U, Nargis F, Pandey AK, et al. Association of diamine oxidase (DAO) variants with the risk for migraine from North Indian population. *Meta Gene.* 2019 [DOI: 10.1016/j.mgene.2019.100619].
31. García-Martín E, Martínez C, Serrador M, Alonso-Navarro H, Ayuso P, Navacerrada F, et al. Diamine oxidase rs10156191 and rs2052129 variants are associated with the risk for migraine. *Headache.* 2015; 55: 276-286.
32. Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Chiba T. Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: importance of evaluation of small intestinal permeability. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 23E-25E.
33. Maintz L, Schwarzer V, Bieber T, Van der Ven K, Novak N. Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: a critical review. *Human Reprod Update.* 2008; 14: 485-495.
34. Lackner S, Malcher V, Enko D, Mangge H, Holasek SJ, Schnedl WJ. Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance. *Eur J Clin Nutr.* 2019; 73: 102-104.
35. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Soler-Singla L, et al. Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: a randomized double-blind trial. *Clin Nutr.* 2019; 38: 152-158.
36. Schnedl WJ, Schenk M, Lackner S, Enko D, Mangge H, Forster F. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol.* 2019; 28: 1.779-1.784.
37. 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.
38. Análisis del Estudio genético molecular de déficit de diaminoxidasa (DAO). *Majadahonda (Madrid),* 1-2 (2015).
39. Aecosan. Alimentos para usos médicos especiales. Disponible en: http://www.aecosan.mssi.gov.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/alimentos_usos_medicos.htm

DR
HEALTH
CARE

**Innovating in
DAO Deficiency**

MIGRASin®

EN EL 87% DE LOS CASOS, LA MIGRAÑA
TIENE SU ORIGEN EN UN DÉFICIT DE LA ENZIMA DAO

MIGRASin® es un alimento para usos médicos especiales indicado para el manejo dietético de la Migraña.

Las cápsulas inteligentes de **MIGRASin®** contienen DAO en pellets gastrorresistentes de liberación controlada en el intestino delgado que evitan el pH ácido del estómago y pellets que garantizan la liberación inmediata de vitamina B9 (ácido fólico), vitamina B6, vitamina B12 y cafeína que actúan como coadyuvantes en el manejo dietético de la migraña.

Tomando 1 cápsula de **MIGRASin®** antes de cada comida, se aumenta la cantidad de DAO en el intestino delgado y, por tanto, la capacidad de degradar la histamina alimentaria desencadenante de la migraña.

▶ ACONSEJADO PARA EL
MANEJO DIETÉTICO DE LA MIGRAÑA



CN 160142-1

DR Healthcare
C/ Escuelas Pías, 49. I 08017
Barcelona (ESPAÑA)
Teléfono: +34 935 533 692
info@dr-healthcare.com
dr-healthcare.com