SOCIEDAD INTERNACIONAL DEL
DÉFICIT DE DAO

¿ESTAMOS ANTE UN NUEVO SÍNDROME? MANIFESTACIONES DIGESTIVAS Y NEUROLÓGICAS DEL DÉFICIT DE DAO

Madrid , 19 de febrero 2014

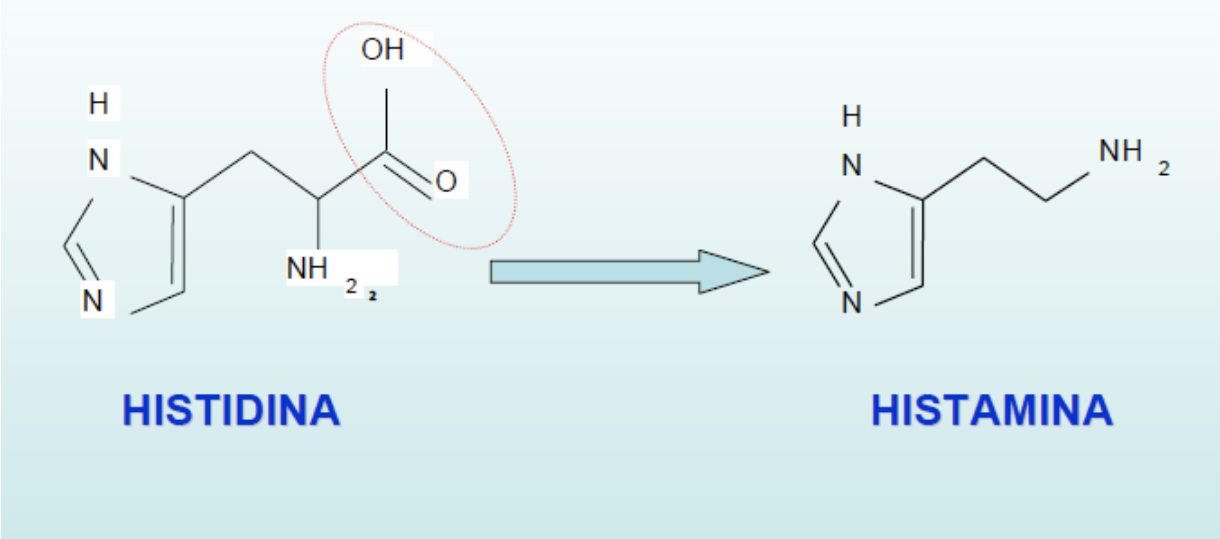
Dr. J. Izquierdo Casas
Servicio de Neurología. IDC Hospital General de Catalunya
Facultad de Ciencias de la Salud. Universitat Internacional de Catalunya.

idcsalud
Hospital General de Catalunya

Universitat
Internacional
de Catalunya

HISTAMINA

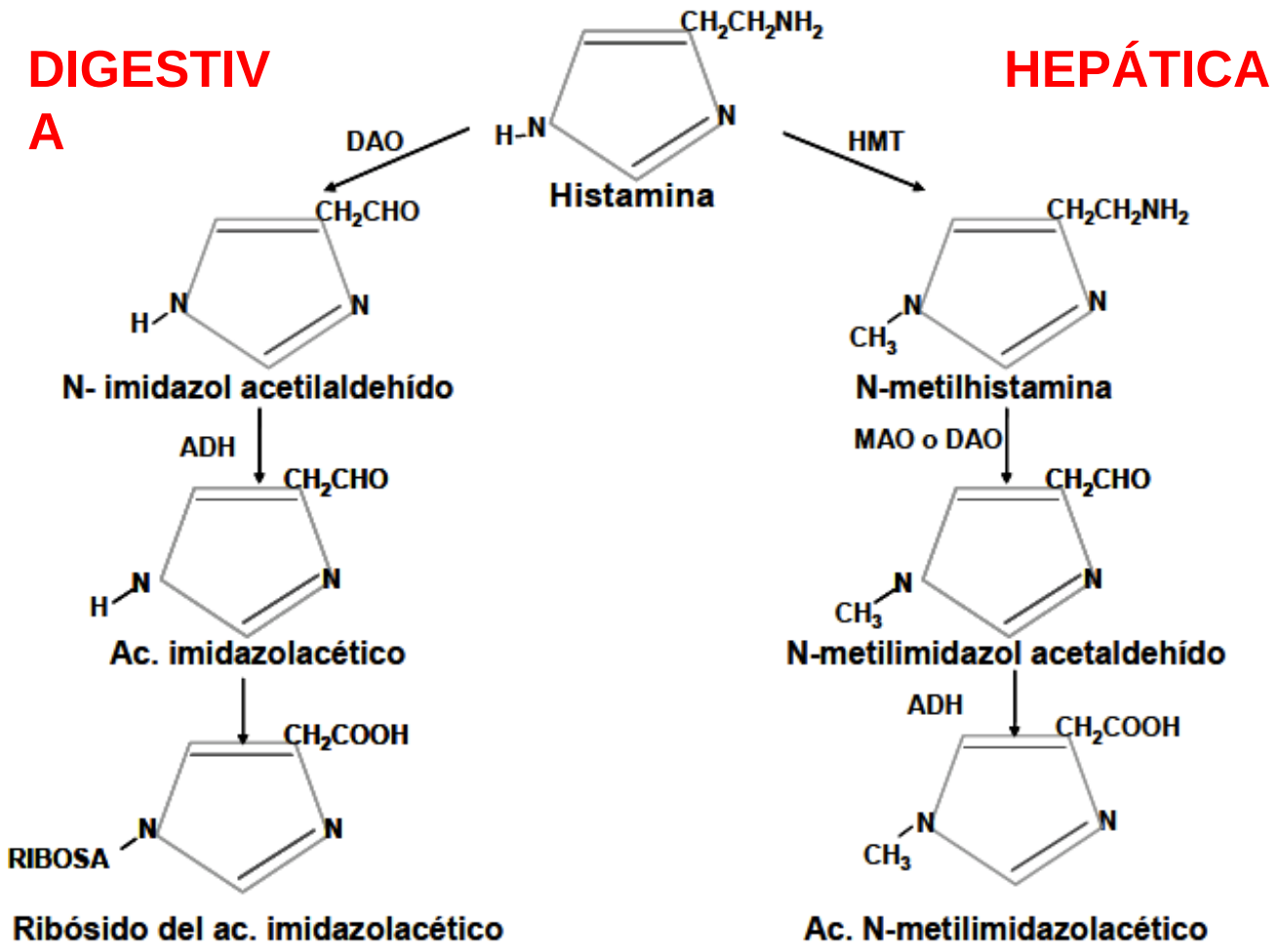
- La histamina es un componente abundante de la alimentación derivada de la histidina.



- Se encuentra ampliamente distribuida en nuestro organismo formando parte de procesos fisiológicos:

  – Mediador en respuestas alérgicas.
  – Regulación de la secreción gástrica.
  – Neurotransmisión.
  – Musculatura lisa bronquial y vascular.

- Sus principales vías de metabolización usan la vía digestiva y la hepática.



PRINCIPALES EFECTOS

SISTEMA NERVIOSO	**Migraña**
SISTEMA DIGESTIVO	Náusea, diarrea, dolor abdominal
CUTÁNEOS	Eccema, urticaria, edemas.
SISTEMA CERDIOVASCULAR	Hipotensión.
OTROS	Dolor muscular, contractura.

L. Maintz and N. Novak, “Histamine and histamine intolerance,” *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 85, no. 5,pp. 1185–1196, 2007.

- Cuando existe un aumento de la concentración de histamina en plasma, puede deberse a distintos mecanismos:

1. Reacción alérgica mediada por IgE.
2. Exceso de ingesta-INTOXICACIÓN.
3. Disminución de la capacidad de degradación.

Wohrl S,HemmerW, FockeM,RappersbergerK, JarischR. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. Allergy Asthma Proc 2004;25:305–11

AUMENTO DE LA HISTAMINA EN PLASMA

- Hay múltiples alimentos que la contienen.

Alimento	Contenido (mg/kg)	Alimento	Contenido (mg/kg)
Berenjena[54]	26	Setas y champiñones[52]	nd – 1,8
Aguacate[54]	23	Carnes curadas (jamón salado)[52]	nd – 10
Bebidas alcohólicas (vino tinto, vino blanco, vino espumoso, cerveza embotellada)[52]	nd – 13 nd – 21 nd – 6,3 nd – 2	Carne fresca (ternera, cerdo)[52]	nd – 4
Judías[52]	nd – 2	Carnes curadas (beicon[54], chorizo, salchicha, salami, fuet, sobrasada)[52]	nd – 350
Carne cocida (jamón dulce)[52]	nd – 5	Leche pasteurizada[55]	nd – 162
Champagne[54]	67	Olivas[52]	nd – 2
Col blanca fermentada (Xucrut)[54]	10 – 200	Pescado azul (semiconservas de anchoas o arengada)[52]	nd – 1.500
Espinacas[52]	20 – 30	Pescado fresco[11]	nd –19,75
Harina de trigo y arroz[52]	nd – 5	Pescado azul (fresco: atún, sardina, boquerón)[52]	nd – 10
Queso de cabra[55]	nd – 87,1	Pescado congelado[11]	nd – 894
Queso curado[55]	nd – 162,1	Pescado azul fresco y congelado (merluza, bacalao)[52]	nd – 2
Queso emmental[54]	10 – 500	Productos vegetales fermentados (derivados de soja)[52]	nd – 2.300
Queso fresco[52]	nd – 5	Zumos de frutas[52]	nd – 1,5
Queso rallado[55]	nd – 556,4	Tomate (fresco, salsa)[52]	0,5 – 8
Queso rallado guardado[55]	nd – 1071	Salchichas[54]	10 – 50
Queso rocafort[54]	2000	Vinagre[54]	500
Yogurt[52]	nd – 13	Vinagre de sidra[54]	20
Legumbres (lentejas, garbanzos y judías)[52]	nd – 10	Vinagre balsámico[54]	nd – 4000
Leche cruda[55]	nd – 389,9	Chocolate[52]	nd – 0,5

nd: no detectado

- Mal funcionamiento de los sistemas de metabolización (DAO).

1. Secundario. Enfermedades inflamatorias intestinales.

2. Interacción farmacológica con potencial efecto inhibidor de la DAO.

Indicación farmacológica	Principio activo
Analgésicos	Ácido acetil salicílico, Ácido meclofenàmic, Ácido mefenàmic, Diclofenaco, Indometacina, Ketoprofeno, Meperidina, Morfina d'origen animal
Anestésicos	Tiopental, Prolocaína, Barbitúric
Antitusivos	Codeína
Citoestáticos	Ciclofosfamida
Expectorante	Ambroxol
Mucolíticos	Acetilcisteïna
Relajantes musculares	D-Tubocurarina, Alcuroni
Antiinflamatorios	Naproxeno

Indicación farmacológica	Principio activo	Indicación farmacológica	Principio activo
Analgésicos	Metamizol, Ácido acetil salicílico	Diuréticos	Amiloride, Furosemida
Antihistamínicos	Difenhidramina, Cimetidina, Prometazina,	Expectorantes	Ambroxol (Mucosán)
Antiarrítmicos	Propafenona, Quinidina	Mucolíticos	Acetilcisteina (Fluimicil, Frenacil)
Antiasmáticos	Teofilina	Antipalúdicos	Cloroquina
Antidepresivos	Amitriptilina, Tranilcipromina	Antibióticos	Ácido Clavulánico, Isoniazida (Augmentine, Amoxiplus)
Antihipertensivos	Dihidralazina, Verapamilo	Antieméticos	Metoclopramida (Primperan)
Antirreumáticos	Acemetacina	Neurolépticos	Haloperidol
Antisépticos	Acriflavina	Procinpeticos	Metoclopramida
Antituberculosos	Isoniazida	Tranquilizantes	Diazepam
Bronquiolíticos	Aminofilina	Relajantes musculares	Pancuroni
Cardiotónicos	Dobutamina		

3. Origen genético del déficit de DAO:

- Se considera que la intolerancia a histamina por un déficit genético alcanza al 2-5% de la población.

- Un 25% de población puede padecer una alteración de la DAO por una ingesta aumentada de histamina

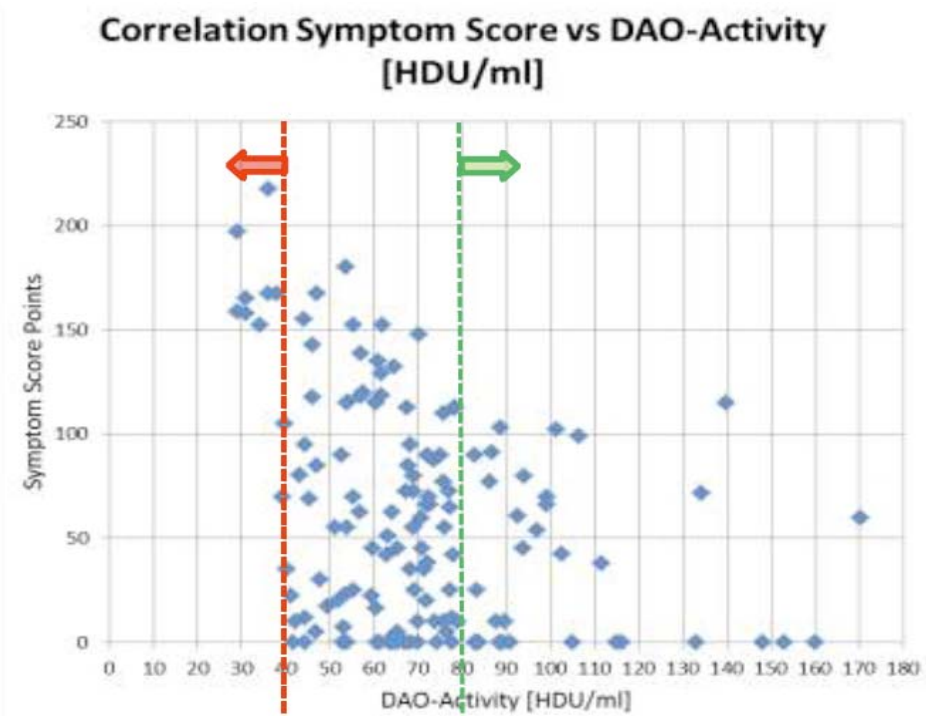
Missbichler A. Diagnostischer Nachweis der Aktivität von Diaminooxidase in Serum oder Plasma. (Diagnostic proof of the DAO activity in serum and plasma.) In: Jarisch R, ed. Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit. (Histamine intolerance. Histamine and motion sickness.) Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2004:8

DIAMINO OXIDASA

- Glicoproteina soluble homodimérica con subunidades de 75-125 kDa y 75ª aminoácidos.
- Cromosoma 7q35.
- Grupo de las amino oxidasas.
- Mayor expresión:
  - Intestino
  - Riñón
  - Placenta

- La actividad enzimática DAO normal es aquella superior a 80 HDU/ml.

  – Se correlacionaron pacientes sintomáticos con actividad plasmática DAO en 2006 y se revalidó en abril de 2012 con resultados similares.



MIGRAÑA Y MUJER

- MIGRAINE:…….. 43.000.000
- MIGRAÑA:……..2.570.000

- **DEFINICIÓN:**

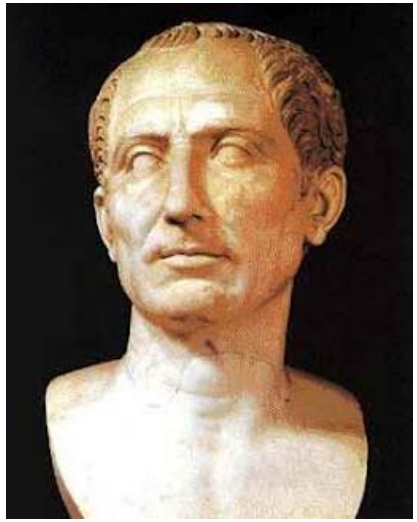
  – Cefalea frecuente, episódica y recurrente que constituye el motivo más habitual de consulta neurológica.

  – Afecta a un 12% de la población general con predominio en el sexo femenino (25% de mujeres en edad reproductiva)

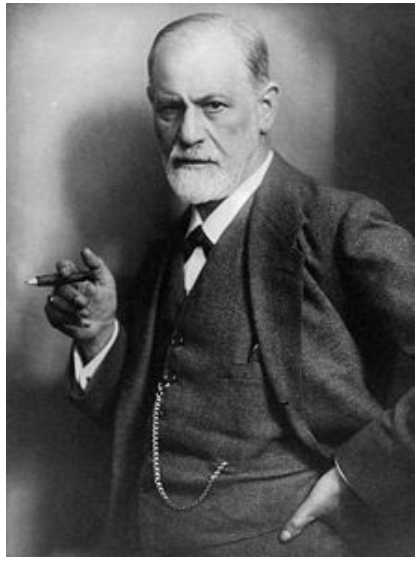
  – El 92% es población activa.

Rasmussen, B. K. (2001). Epidemiology of headache. *Cephalalgia an international journal of headache*, *21*(7), 774-777.

Láinez JM, Vioque J, Hernández Y, Titus F. Prevalence of migraine in Spain. An assesment of the questionnaire's vality by clinical interview. *Olesen J, Headache epidemiology. New York: Raven Press, Ltd.*; 1994. p. 221-5.



D. Miguel de Ceruantes Saauedra



- **DIAGNÓSTICO:**

  - Es de tipo clínico.
    1. Como mínimo 5 ataques cumplen los criterios:
    2. Duración entre 4-72 horas (sin tratamiento)
    3. Como mínimo dos de las siguientes:
       - Unilateral.
       - Pulsátil.
       - Intensidad del dolor moderada o grave.
       - Se agrava con la actividad física.
    4. Durante el dolor como mínimo uno de los siguientes:
       - Náuseas y/o vómitos.
       - Fotofobia/fonofobia.
    5. El dolor no es atribuible a otras causas.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004;24 Suppl 1:9-160.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Russell, M. B., & Olesen, J. (1995). Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *Bmj Clinical Research Ed.*, *311*(7004), 541-544

Nyholt, D. R., Dawkins, J. L., Brimage, P. J., Goadsby, P. J., Nicholson, G. A., & (1998). Evidence for an X-linked genetic component in familial typical migraine. *Human Molecular Genetics*, *7*(3), 459-463.

Nyholt, D. R., Lea, R. A., Goadsby, P. J., Brimage, P. J., & Griffiths, L. R. (1998). Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. *Neurology*, *50*(5), 1428-1432.

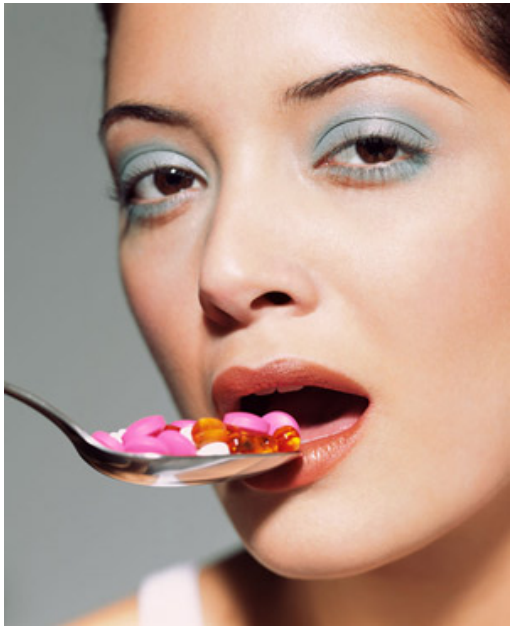
PSICOLÓGICOS	Estrés, post-estrés, ansiedad, depresión
HORMONALES	Menstruación, ovulación, anovulatorios
ALIMENTARIOS	Alcohol, lácteos, chocolate, ayuno, tomates, comida china …
ESTÍMULOS SENSORIALES	Luminosidad, ruido, olores.
AMBIENTALES	Cambios atmosféricos, altitud, polución.
SUEÑO	Exceso y déficit de sueño
FARMACOLÓGICOS	Nitroglicerina, estrógenos…
DOLOR	Dolor cefálico o cervical de otro origen.
OTROS	Traumatismo craneal, ejercicio físico, fatiga.

- **TRATAMIENTO**

- TRATAMIENTO DE LA CRISIS:

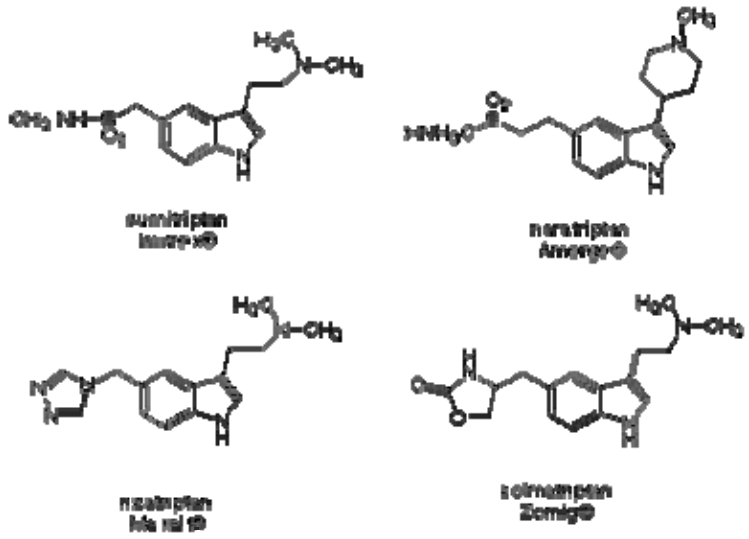
  - AINES:
    - AAS, Naproxeno, Ibuprofeno, diclofenaco, dexketoprofeno, ketorolaco.

  - ERGÓTICOS:
    - Tonopán.
    - Hemicraneal.



– TRIPTANES:

- Agonistas del receptores 5-HT1B/D.
- Inhiben la vasodilatación meníngea.
- Disminuyen la liberación de neuropéptidos en terminaciones del territorio del trigémino.



- **TRATAMIENTOS PREVENTIVOS:**

  - Una cuarta parte de pacientes lo van a necesitar.
  - Reducción de número y/o intensidad de episodios.
  - Eliminar el riesgo de cronificación por abuso de analgesia.

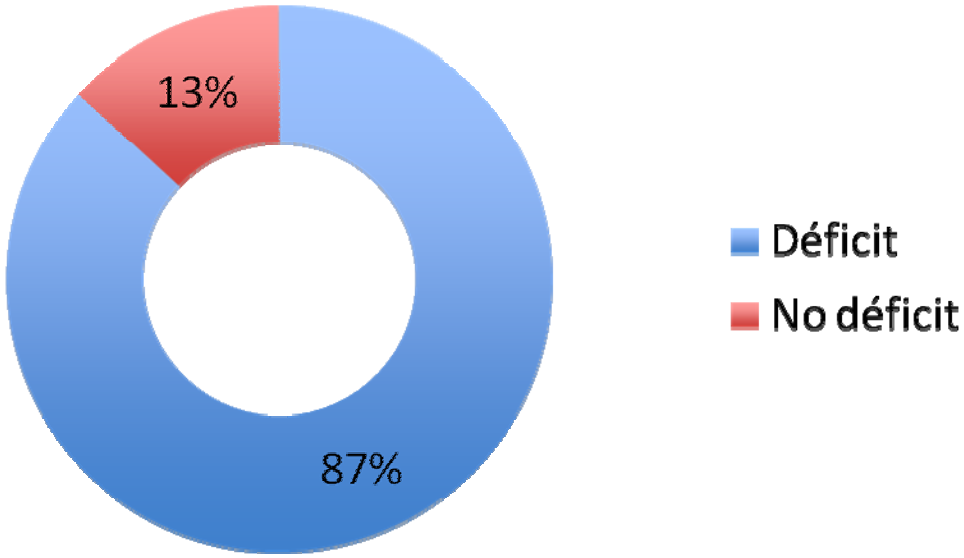
  - El momento en que se inician y es retiran se ha de consensuar con el paciente.
    - Número de crisis al mes.
    - Factores desencadenantes.
    - Duración de los episodios.
    - Cantidad de analgesia utilizada...

BETABLOQUEANTES	
	Propanolol
	Nadolol
	Atenolol
ANTAGONISTAS DEL CALCIO	
	Flunaricina
ANTIDEPRESIVOS	
	Amitriptilina
NEUROMODULADORES	
	Topiramato
	Valproato

FUTURO

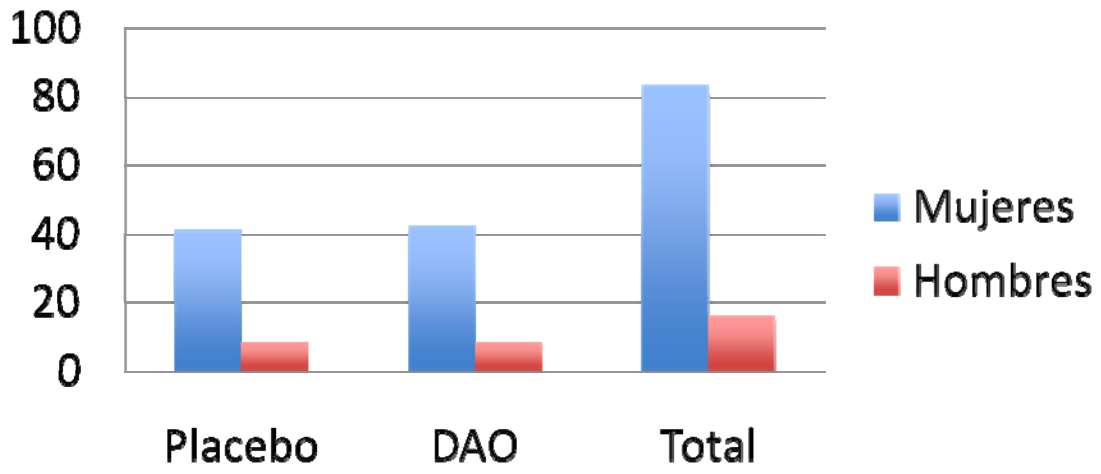
MIGRAÑA Y DÉFICIT DE DAO

- 137 pacientes diagnosticados de migraña (IHS).
- 119 afectos de déficit de DAO.



- SEXO

Variable	Estadistico	Grupo Placebo n (%) (N = 49)	Grupo DAO n (%) (N = 50)	Total n (%) (N = 99)
Sexo	Mujer	41 (49.4)	42 (50.6)	83 (100.0)
	Hombre	8 (50.0)	8 (50.0)	16 (100.0)
	Total	49 (49.5)	50 (50.5)	99 (100.0)



- EDAD

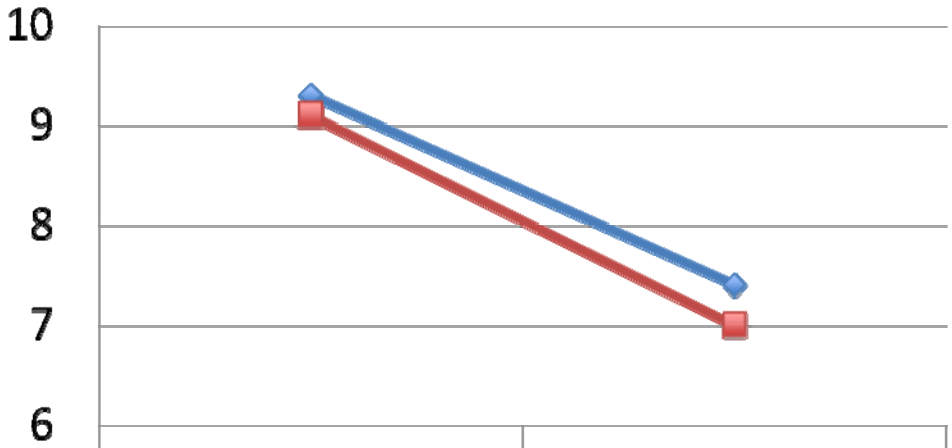
Variable	Estadistico	Grupo Placebo n (%) (N = 49)	Grupo DAO n (%) (N = 50)	Total n (%) (N = 99)
Edad	N	49	50	99
	Mean (SD)	43.2 (11.4)	40.7 (11.3)	41.9 (11.3)
	SE	1.6	1.6	1.1
	95% CI	(39.9, 46.5)	(37.5, 43.9)	(39.7, 44.2)
	Median	41.1	39.8	40.9
	(Min, Max)	(23.8, 64.9)	(18.4, 65.5)	(18.4, 65.5)
	(Q1, Q3)	(35.2, 52.4)	(32.2, 49.4)	(33.0, 51.0)

- # ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DAO

Variable	Estadistico	Grupo Placebo n (%) (N = 49)	Grupo DAO n (%) (N = 50)	Total n (%) (N = 99)
Actividad enzimática de DAO (HDU/ml)	N	49	50	99
	Mean (SD)	54.5 (13.7)	53.5 (10.8)	54.0 (12.3)
	SE	2.0	1.5	1.2
	95% CI	(50.6, 58.5)	(50.5, 56.6)	(51.6, 56.5)
	Median	56.5	54.4	55.6
	(Min, Max)	(18.6, 79.6)	(22.6, 79.0)	(18.6, 79.6)
	(Q1, Q3)	(48.9, 62.1)	(47.4, 59.6)	(47.4, 61.8)

• NÚMERO DE CRISIS

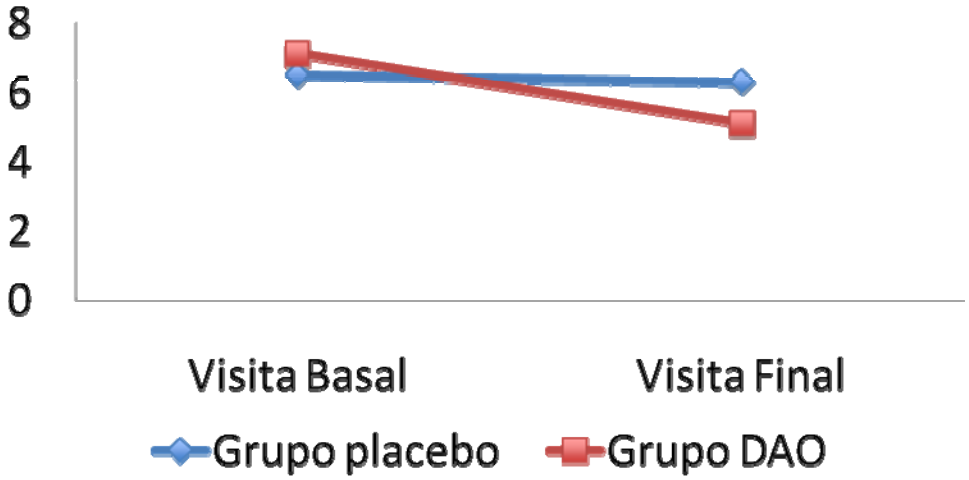
Variable	Estadístico	Grupo Placebo n (%) (N = 49)	Grupo DAO n (%) (N = 50)	Total n (%) (N = 99)
Número de Episodios de Migraña en el último mes en la Visita Basal	N	49	50	99
	Mean (SD)	9.3 (5.2)	9.1 (4.6)	9.2 (4.9)
	SE	0.7	0.7	0.5
	95% CI	(7.8, 10.8)	(7.8, 10.4)	(8.2, 10.2)
	Median	9.0	9.0	9.0
	(Min, Max)	(0.0, 20.0)	(1.0, 20.0)	(0.0, 20.0)
	(Q1, Q3)	(5.0, 13.0)	(6.0, 12.0)	(5.0, 13.0)
Número de Episodios de Migraña en el último mes en la Visita 1	N	48	50	98
	Mean (SD)	7.4 (4.9)	7.0 (4.7)	7.2 (4.8)
	SE	0.7	0.7	0.5
	95% CI	(5.9, 8.8)	(5.7, 8.3)	(6.2, 8.1)
	Median	7.0	7.0	7.0
	(Min, Max)	(0.0, 20.0)	(0.0, 19.0)	(0.0, 20.0)
	(Q1, Q3)	(4.0, 10.0)	(3.0, 10.0)	(4.0, 10.0)
Diferencia en el Número de Episodios de Migraña entre la V1 y la VBasal	N	48	50	98
	Mean (SD)	-1.8 (4.4)	-2.1 (4.2)	-2.0 (4.3)
	SE	0.6	0.6	0.4
	95% CI	(-3.1, -0.6)	(-3.3, -0.9)	(-2.8, -1.1)
	Median	-1.0	-1.0	-1.0
	(Min, Max)	(-15.0, 8.0)	(-15.0, 9.0)	(-15.0, 9.0)
	(Q1, Q3)	(-4.0, 1.0)	(-4.0, 1.0)	(-4.0, 1.0)



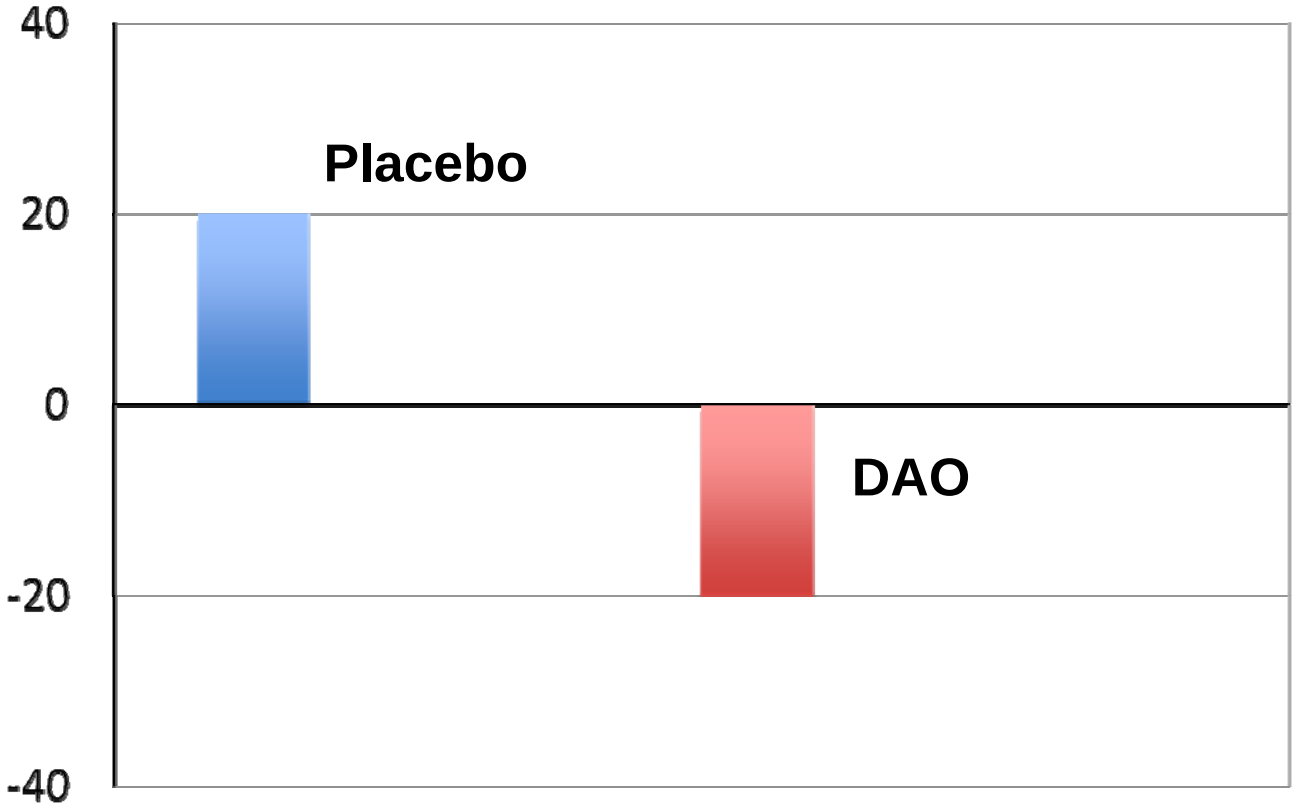
	Visita Basla	Visita Final
Placebo	9,3	7,4
DAO	9,1	7

• DURACIÓN DE CRISIS

Variable	Estadistico	Grupo Placebo n (%) (N = 49)	Grupo DAO n (%) (N = 50)	Total n (%) (N = 99)	P-valor#
Duración media (horas) de los Episodios de Migraña en la Visita Basal	N	48	50	98	
	Mean (SD)	6.5 (2.8)	7.1 (9.9)	6.8 (7.3)	0.374
	SE	0.4	1.4	0.7	
	95% CI	(5.7, 7.3)	(4.3, 9.9)	(5.3, 8.3)	
	Median	6.4	5.9	6.1	
	(Min, Max)	(1.9, 13.5)	(0.0, 72.0)	(0.0, 72.0)	
	(Q1, Q3)	(4.3, 8.0)	(3.4, 8.1)	(3.9, 8.0)	
Duración media (horas) de los Episodios de Migraña en el último mes en la Visita 1	N	45	47	92	
	Mean (SD)	6.3 (3.3)	5.1 (3.5)	5.7 (3.4)	0.030
	SE	0.5	0.5	0.4	
	95% CI	(5.4, 7.3)	(4.1, 6.1)	(5.0, 6.4)	
	Median	5.9	4.6	5.2	
	(Min, Max)	(0.3, 14.6)	(0.0, 22.0)	(0.0, 22.0)	
	(Q1, Q3)	(4.0, 8.6)	(3.0, 6.5)	(3.2, 7.3)	



- USO DE ANALGESIA-TRIPTANES



Mann-Whitney: p<0,022

- ACONTECIMIENTOS ADVERSOS-SEGUIMIENTO
  - No se han detectado efectos adversos en ninguno de los grupos de estudio.
  - Todos los pacientes salvo dos completaron el protocolo.

CONCLUSIONES

- La migraña es una enfermedad con alta prevalencia en la mujer, con un gran impacto negativo en la vida familiar y laboral.

- El aumento en los niveles de histamina es un mediador relacionado en la génesis de la crisis de migraña.

- Este aumento puede deberse a una alteración en su metabolismo por una baja actividad enzimática DAO.

- El déficit de actividad DAO es muy prevalente en los pacientes con migraña.

- La suplementación enzimática ha demostrado reducir el número de horas de dolor al mes y el consumo de analgesia en pacientes con migraña.

- El uso de la DAO es seguro al no haber mostrado efectos adversos.

SOCIEDAD INTERNACIONAL DEL
DÉFICIT DE DAO

MUCHAS GRACIAS

idcsalud
Hospital General de Catalunya

Universitat
Internacional
de Catalunya