



## Introducción

En este artículo desglosaremos diferentes interacciones entre los receptores de histamina en enfermedades como el cáncer, donde la histamina produce una regulación compleja y afinada del fenotipo y funciones de las diferentes células inmunitarias, interviniendo en el tratamiento, desarrollo y predisposición de esta patología. Su implicación en trastornos neurológicos y su intervención en el ciclo circadiano; Inclusive la eficacia que ha mostrado en tratamiento de enfermedades neuro-inmunológicas potencialmente neurodegenerativas. Los nuevos estudios que demuestran la intolerancia a la histamina como una patología que tenemos que considerar ampliamente en los diagnósticos diferenciales de trastornos gástricos y expondremos diferentes estudios de interés que demuestran como algunos receptores intervienen en filtración y reabsorción renal, el dolor, el comportamiento, entre otros. Encontraremos que muchos de estos estudios no cuentan con suficiente evidencia científica que respalde la posibilidad de la incursión de estos como dianas definitivas; sin embargo, ponen un nuevo trazo para continuar las investigaciones sobre la histamina como un gran recurso que está siendo explotado en diferentes áreas de la medicina y promete grandes resultados.

## Objetivo

Establecer los avances científicos, moleculares y clínicos sobre la histamina.

## Metodología

En este artículo se realizó una revisión sistemática sobre la evidencia disponible en las interacciones que puede intervenir la histamina. Se hizo una búsqueda sistemática en bases de datos como PubMed, Google Scholar, Springer Link y Frontiers. Se encontró una amplia variedad de artículos dentro de los cuales se encuentran revisiones sistemáticas, reporte de casos, estudios retrospectivos, estudios multicéntricos y revisiones bibliográficas, donde se seleccionó como término de búsqueda la histamina, se seleccionaron 67 artículos que contenían en su título la histamina donde se encontraba contenido el desarrollo de nuevos estudios en diferentes áreas médicas donde no fuera considerada la histamina como un marcador de alergia.

## Introduction

In this article, we will break down different interactions between histamine receptors in diseases such as cancer, where histamine produces a complex and fine-tuned regulation of the phenotype and functions of the different immune cells, intervening in the treatment, development, and predisposition of this pathology. Its implication in neurological disorders and its intervention in the circadian cycle; Including the efficacy that it has shown in the treatment of potentially neurodegenerative

neuroimmunological diseases. The new studies show histamine intolerance as a pathology that we have to consider widely in the differential diagnoses of gastric disorders and we will present different studies of interest that show how some receptors are involved in the renal filtration and reabsorption, pain, and behavior, among others. We will find that many of these studies do not have sufficient scientific evidence to support the possibility of their incursion as definitive targets; however, they set a new line to continue research on histamine as a great resource that is being exploited in different areas of medicine and promises great results.

## Aim

Establish molecular and clinical scientific advances in histamine.

## Methodology

*In this article, a systematic review was conducted on the available evidence on the interactions that histamine can intervene. A systematic search was carried out in databases such as PubMed, Google Scholar, Springer Link, and Frontiers. A wide variety of articles were found, including systematic reviews, case reports, retrospective studies, multicenter studies, and bibliographic reviews, where histamine was selected as the search term, 67 articles containing histamine in their title were selected, where the development of new studies in different medical areas where histamine was not considered as an allergy marker was contained.*

## En presencia de la histamina

Se conoce a la histamina como una amina vasoactiva biogénica implicada en síntomas como los producidos en las alergias, sus interacciones con diferentes receptores por medio de vías extra e intracelulares produce mediadores inflamatorios que afectan el sistema inmunitario, ya sea como factores pro inflamatorios o mediadores para establecer la homeostasis después de lesiones o procesos inflamatorios(1).

La producción de esta sustancia en el cuerpo humano está dada por los mastocitos, originados en la médula ósea y se encuentran en los tejidos. Los mastocitos junto con los basófilos representan la fuente de histamina en el sistema inmunitario, donde se almacenan en gránulos citoplasmáticos junto a otras aminas como la serotonina, proteasas, factores angiogénicos, entre otros que son liberados por determinados estímulos(2).

La liberación de histamina está mediada por receptores inhibidores o activadores, que desencadenan diferentes modalidades de liberación y desgranulación de histamina. Los mastocitos se activan con la estimulación del antígeno mediado por inmunoglobulina E (IgE) llevando a cabo la liberación de mediadores de histamina para desencadenar respuestas inflamatorias;

en algunas enfermedades como la dermatitis atópica y la urticaria crónica se encuentra un aumento drástico en las concentraciones séricas de IgE motivo por el cual ha advertido la necesidad de realizar estudios sobre las funciones de la IgE en la maduración de los mastocitos para el desarrollo de nuevas líneas terapéuticas de enfermedades inflamatorias.(3).

Estas funciones fisiológicas moduladoras y multifacéticas están mediadas por cuatro receptores acoplados a proteína G, transmembrana 7, asignados como (H1R, H2R, H3R, H4R), expresados principalmente en el cerebro, que abordan diferentes áreas de estudio dado su heterogeneidad molecular y actividades constitutivas(4), no solo en el desarrollo de enfermedades alérgicas como se pensaba.

A su vez, en avances terapéuticos, gracias a su papel en la regulación de histamina junto con neurotransmisores del sistema nervioso central y la posibilidad de alcanzar diferentes y complejos procesos sobre el receptor de histamina, como es el caso del desarrollo de los antihistamínicos; sin embargo, su capacidad y participación en diferentes estados corporales nos ayuda a entender un poco más a su alcance e importancia sobre el nuevo desarrollo y entendimiento en el área médica como posibles tratamientos basados en la estructura de nuevos antihistamínicos(5).

Los antagonistas H1R se han estudiado múltiples veces para la investigación de tratamiento de alergias dado a reacciones de hipersensibilidad tipo 1 los cuales se expresan en células como los mastocitos y sedantes desde muchos años atrás, sin embargo, su papel sigue colaborando en nuevos desarrollos gracias a su estructura cristalina (5). H2R se expresa en las células parietales de la mucosa gástrica, musculares, epiteliales, endoteliales, neuronales, hepatocitos y células inmunitarias(6), de igual manera, ayudo a la investigación y desarrollo de trastornos gastrointestinales como los fármacos para el tratamiento de la úlcera gástrica y se encuentran involucrados en la producción de citocinas de linfocitos Th1(1,6).

En cuanto H3R, se identificaron funciones en el sistema nervioso central y en los receptores periféricos y presinápticos para controlar la liberación de histamina y otros neurotransmisores; Participa principalmente en función de la barrera hematoencálica adicionalmente como autor receptor heterogéneo con retroalimentación negativa sobre histaminérgicos, llevando así, inhibición sobre otras neuronas como las estudiadas en acciones que promueven funciones tales como la vigilia considerándose así un agonista inverso de primera clase para el tratamiento de patologías como la narcolepsia(7). H4R se expresa preferentemente en el intestino, el bazo, el timo, la médula ósea, las células hematopoyéticas periféricas y las células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo; Motivo por el cual se encuentra en estudios clínicos para posibles bases terapéuticas contra enfermedades relacionadas con el sistema inmune, en gran medida expresada en los mastocitos donde exacerba

la generación de histamina y citoquinas motivo por el cual, han sido llevados a cabo estudios sobre una mayor efectividad en sus propiedades antialérgicas (6).

De la misma manera que cada receptor favorece una adaptación, la interacción entre ellos nos brinda conocimiento de alcances mucho más importantes, como es el caso de H2R, quien antagoniza algunos de los efectos mediados por H1R y conduce a la relajación de las células del músculo liso, lo que provoca vasodilatación. En un modelo murino de inflamación pulmonar, la pérdida de H2R tiene un efecto sobre las células T asesinas naturales (NK) invariantes, lo que agrava la inflamación local, reacción vista con frecuencia en enfermedades como el COVID-19 (6).

Se afirma que la histamina puede actuar sobre el riñón de forma autocrina en condiciones fisiológicas y tanto de forma autocrina como paracrina en condiciones patológicas, en las que la reserva renal inducible de histamina o podría estar involucrada una fuente extrarrenal, como los mastocitos. Los datos generales plantean la hipótesis de redundancia entre H1R Y H2R en la hemodinámica renal, tanto mediando el aumento del flujo sanguíneo renal como reduciendo la resistencia vascular, los H1R y H4R participan en el complejo proceso de formación de la orina, estando H1R involucrado principalmente en la filtración glomerular y el H4R en la reabsorción tubular(8).

## Histamina más que una amina

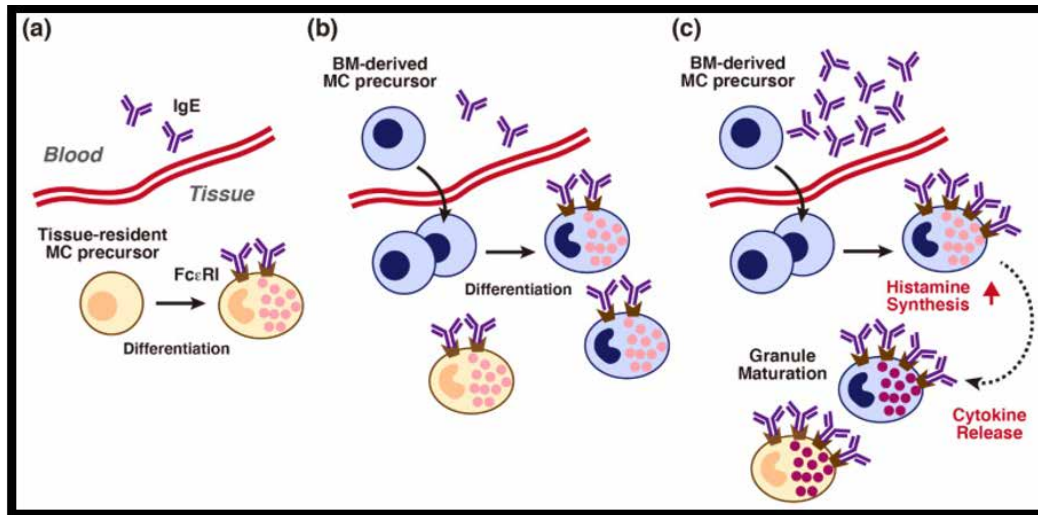
Los mastocitos y los basófilos representan la fuente más importante de histamina en el sistema inmunitario. La histamina se almacena en gránulos citoplasmáticos junto con otras aminas y se libera rápidamente al activarse con una variedad de estímulos. Además, la liberación de histamina de los mastocitos y los basófilos está regulada por varios receptores activadores e inhibidores (2).

Los mastocitos se distribuyen en casi todos los tejidos vascularizados y participan en la regulación de una amplia gama de respuestas inmunitarias y producen una amplia variedad de mediadores pro inflamatorios, en 1953, Riley y West identificaron por primera vez la presencia de histamina en los mastocitos (3)

Los mastocitos generalmente se identifican por su expresión superficial de c-kit, que es el receptor del factor de células madre (SCF, ligando c-kit), y FcεRI, que es el receptor de alta afinidad de IgE y estos dos receptores están estrechamente relacionados. La IgE activa los mastocitos, la participación de diferentes receptores puede desencadenar diferentes modalidades de liberación y desgranulación de histamina (3)

El mediador químico (2-[3H-imidazol-4-il] etanamina) más conocido como histamina, lleva a cabo su síntesis mediante la descarboxilación del aminoácido histidina por la enzima L-histidina descarboxilasa (HDC), que se

**Ilustración 1:** Posibles efectos de la inmunoglobulina E (IgE) sobre la maduración local de los mastocitos tisulares.



**Fuente:** Tomada para fines académicos de Tanaka et al. 2021(3)

expresa en neuronas, células parietales, células de la mucosa gástrica, mastocitos y basófilos; la degradación de la histamina está mediada por la enzima diamino oxidasa (DAO) y la histamina N-metiltransferasa (HNMT), que se expresa en el sistema nervioso central (1)

HDC es la enzima limitante de la velocidad para la síntesis de histamina, Pertenece a la familia de las descarboxilasas dependientes de la vitamina B, incluida la descarboxilasa de L-aminoácido aromático (dopa descarboxilasa). HDC es diferente de las otras descarboxilasas en términos de la presencia del dominio adicional carboxilo terminal y su inducción transcripcional a varios estímulos, varios estudios demostraron que la IgE sola induce la síntesis de histamina, principalmente en el citosol. Los progenitores comprometidos con los mastocitos se infiltran desde la médula ósea hacia los tejidos tras la inflamación y luego proliferan en respuesta a factores ambientales, incluido el ligando c-kit. En la Ilustración 2 se representa la maduración de los mastocitos en los tejidos conectivos en murinos; la expresión superficial de FcεRI, podría inducirse durante la maduración y aumenta drásticamente, cuando los mastocitos inmaduros se exponen a concentraciones más altas de IgE, porque los niveles de expresión superficial de FcεRI, están regulados positivamente por IgE, estudio que aún espera estar demostrado en las células humanas.

Los mastocitos y basófilos, quienes se caracterizan por la expresión del tetramérico con gran afinidad por el receptor IgE y la habilidad de sintetizar histamina, guardan varias diferencias. Los basófilos son una población de células inmunitarias maduras circundantes de vida corta, (Representando aproximadamente el 1% de los leucocitos sanguíneos) que son reclutados en los tejidos tras la inflamación, mientras que los mastocitos residen en los tejidos y son células distribuidas a lo largo de la mucosa y tejidos conectivos. (2)

La desgranulación de mastocitos y basófilos puede ser iniciada y modulada por dependientes de IgE y no dependientes de IgE, estímulos que activan, una amplia variedad de receptores, que pueden mejorar la respuesta a otros estímulos, que da como resultado la liberación de histamina, sin embargo, la activación de basófilos también puede ser inhibida por reguladores negativos de señalización que reducen la entrada de calcio y da la activación celular (2)

La histamina liberada por los mastocitos y los basófilos ejerce sus actividades biológicas mediante la activación de los cuatro receptores acoplados a proteínas G (GPCR) quienes confieren sus efectos pleiotrópicos. Las conformaciones activas e inactivas de estos receptores coexisten en equilibrio. Los agonistas de estos receptores estabilizan la conformación activa, mientras que los antagonistas estabilizan la conformación inactiva (1). En la tabla 1. Se observa los diferentes efectos de la histamina mediados por sus cuatro receptores en la cascada de activación intracelular.

Si bien la activación de H1R y H2R explica principalmente algunos trastornos alérgicos mediados por mastocitos y basófilos, la expresión selectiva de H4R en las células inmunitarias está descubriendo nuevas funciones para la histamina (posiblemente derivada de mastocitos y basófilos) en trastornos alérgicos, inflamatorios y autoinmunes. Por lo tanto, el conocimiento profundo de la liberación de histamina de los mastocitos y los basófilos y sus efectos biológicos está preparado para descubrir nuevas vías terapéuticas para un amplio espectro de trastornos(2). En la Tabla 2. Encontramos una descripción general de los subtipos de receptores de histamina humana.

**Tabla 1:** Funciones inmunológicas mediadas por la señalización de los receptores de histamina.

RECEPTOR	EXPRESIÓN	SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR	ACTIVIDAD INMUNOLÓGICA
H1R	Células endoteliales, células nerviosas, células epiteliales, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, CD y células T y B	fosfolipasa C (PLC), PIP2, diacilglicerol (DAG), inositol trifosfato (IP3), Ca <sup>2+</sup> y proteína quinasa C (PKC)	Reacciones alérgicas e inflamación, liberación de histamina, quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos, capacidad de presentación de antígenos, actividad Th1/IFN- $\gamma$ y reclutamiento de células Th2; Disminuye la inmunidad humoral y la producción de IgE.
H2R	Células endoteliales, nerviosas, epiteliales, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, DC y células T y B	Adenil ciclasa (AC), monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), proteína quinasa A (PKA), proteína de unión al elemento de respuesta cAMP (CREB) y proteínas de intercambio activadas por Camp (EPAC)	Aumenta la producción de IL-10 y la inmunidad humoral; disminuye la inmunidad celular; inhibe las células Th2 y las citoquinas, la quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos; suprime IL-12p70 de MoDC
H3R	Neuronas histaminérgicas, monocitos, eosinófilos	Inhibidor de adenil ciclasa y cAMP; aumenta los niveles de Ca <sup>2+</sup>	Control de la inflamación neurogénica, aumento de la actividad proinflamatoria y capacidad de presentación de antígenos
H4R	Eosinófilos, CD, células de Langerhans, neutrófilos, células T, basófilos y mastocitos	Inhibidor de adenil ciclasa y cAMP; aumenta los niveles de Ca <sup>2+</sup>	Afecta las funciones de pDC y mDC, diferenciación Th1/Th2, quimiotaxis de eosinófilos y mastocitos, producción de IL-6, leucotrieno B4 y migración de células T $\gamma / \delta$ ; aumenta la secreción de IL-17 por las células Th17 y el reclutamiento de T reguladoras; suprime IL-12p70 de MoDC

**Fuente:** Tomado para fines académicos basados en Branco et al. 2018 (1)

**Tabla 2:** Descripción general de los subtipos de receptores de histamina humana

	H1R	H2R	H3R	H4R
<b>Localizaciones de tejidos</b>	Ubicuo (principalmente pulmón, SNC, vasos sanguíneos)	Ubicuo (principalmente estómago, corazón, SNC)	Neuronas (SNC y SNP)	Médula ósea, células hematopoyéticas
<b>Relevancia fisiológica</b>	Broncoconstricción, vasodilatación, ingesta de alimentos, regulación sueño-vigilia	Secreción de ácido gástrico	Liberación de neurotransmisores ( $\rightarrow$ regulación sueño-vigilia, atención/cognición, ingesta de alimentos)	Respuestas inmunitarias ( $\rightarrow$ quimiotaxis, IL-, IFN-modulación)
<b>Condiciones fisiopatológicas</b>	Reacciones alérgicas, vómitos, trastornos del sueño y la vigilia	Úlceras gástricas	Deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos del sueño-vigilia, epilepsia, dolor, etc.	Enfermedades inflamatorias (alergia, asma, prurito, artritis), dolor, etc.

**Fuente:** Tomado para fines académicos basado en Panula et al 2015 (4).

La histamina se sintetiza y almacena en altas concentraciones dentro de los gránulos en las llamadas células "profesionales", basófilos y mastocitos, donde se asocia con heparina. Basado en un método sensible de cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas, la histamina de células distintas de los mastocitos se presenta en altas concentraciones en células similares a las enterocromafines en el estómago, los ganglios linfáticos y el timo, con niveles modestos en el hígado, los pulmones y en las várices de las neuronas histaminérgicas en el cerebro, La histamina actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso y como mediador local en el intestino, la piel y el sistema inmunitario; Provoca cambios fisiológicos complejos, que incluyen neurotransmisión, inflamación, contracción del músculo liso, dilatación de los capilares, quimiotaxis, producción de citoquinas y secreción de ácido gástrico (4).

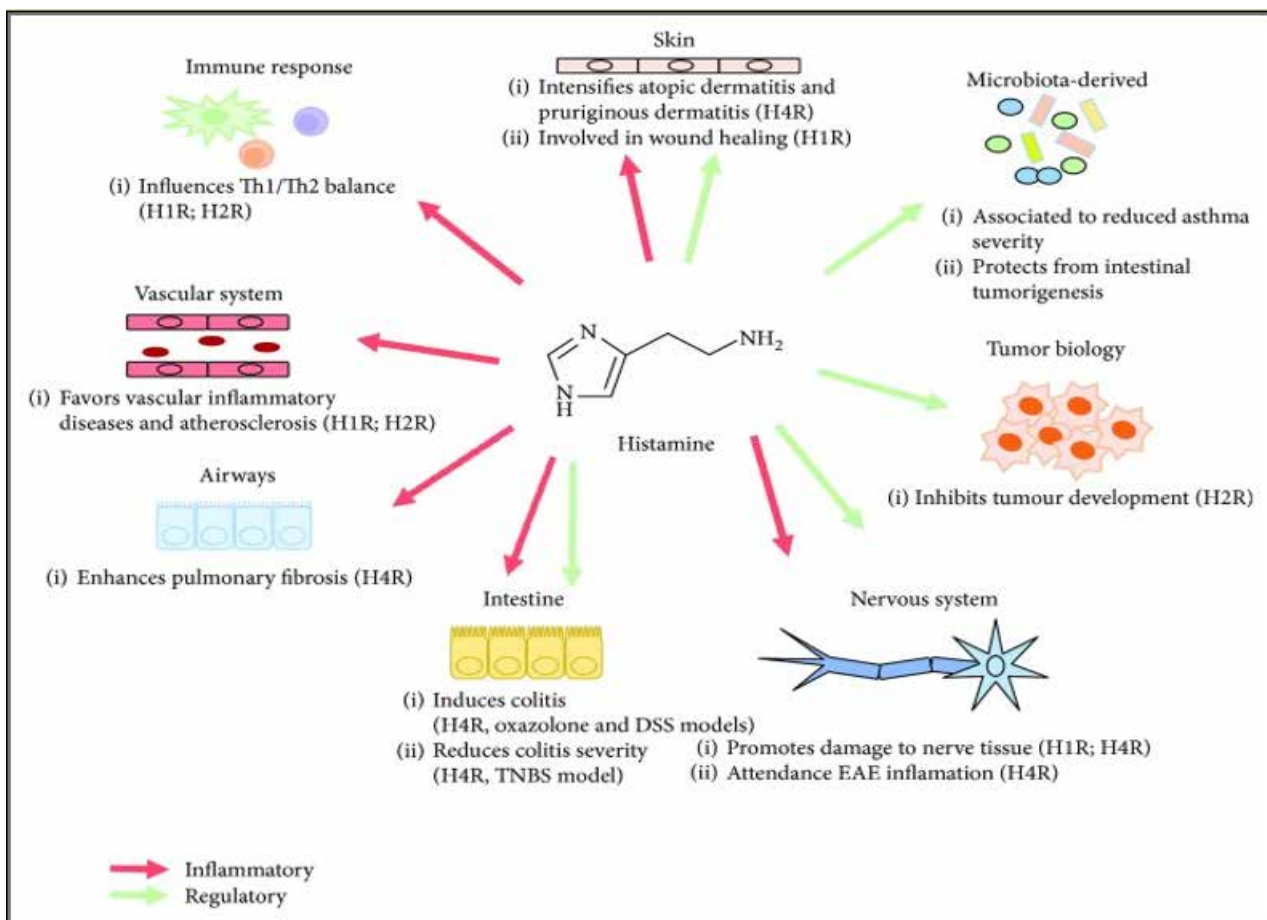
Estos cambios biológicos ocurren a través de los cuatro subtipos de receptores y han demostrado ser una de las familias de dianas farmacológicas más gratificantes hasta la fecha. Comparten una topología de membrana común, que comprende un extremo N extracelular, un extremo C intracelular y siete hélices transmembrana (TM) interconectadas por tres bucles intracelulares y tres bucles extracelulares. Las concentraciones relativas de histamina requeridas para activar los respectivos

subtipos de receptores de histamina son diferentes. Por ejemplo, los receptores H1 y los receptores H2 tienen una afinidad relativamente baja por la histamina en comparación con los receptores H3 y los receptores H4, por lo que las concentraciones locales de histamina y la presencia de diferentes subtipos de receptores añaden especificidad a las respuestas histaminicas. (4)

Cada uno de los avances realizados en el estudio de esta sustancia contribuye un poco más en diferentes áreas y se determinan nuevos caminos donde diferentes sustancias podrían intervenir para determinar nuevos avances en el entendimiento y desarrollo de nuevas alternativas de estudio, diagnóstico y tratamientos de diferentes enfermedades.

La histamina desempeña funciones duales según el tipo de célula y el receptor. Como inductor de la inflamación, la histamina puede contribuir a la fibrosis pulmonar, enfermedades cardiovasculares y aterosclerosis, dermatitis atópica, daño al sistema nervioso central y colitis en algunos modelos experimentales, además de favorecer la polarización de la respuesta inmune a un perfil Th1. Por otro lado, la histamina puede regular la inflamación en modelos de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) y colitis, favorecer la cicatrización de heridas en lesiones cutáneas e inhibir el desarrollo

**Ilustración 2:** Principales acciones de la histamina en el control de la respuesta inmune



**Fuente:** Tomado para fines académicos de Branco et al. 2018

tumoral. Además, la histamina derivada del microbiota puede regular el cuadro inflamatorio del asma. Las flechas rojas indican acción proinflamatoria; las flechas verdes indican la acción reguladora de la histamina (1).

Múltiples laboratorios gracias a la comprensión adquirida en los factores de transcripción y potenciales específicos del progenitor biopotencial de basófilos y mastocitos han optado por investigar mucho más a fondo en gen de HDC, el cual codifica la histidina carboxilasa, determinando que es una enzima limitante de la velocidad para la síntesis de histamina debido a que estímulos extracelulares llevan a un aumento de transcripción, síntesis, reposición y acumulación de histamina que exacerba la inflamación alérgica y la anafilaxia con el fin de encontrar herramientas útiles para el tratamiento de alergias, cuadro clínico que tiene un gran costo en el sistema de salud.(9)

El estudio de la histamina inicio a mediados de la década de 1900, donde varios científicos posterior a su síntesis química comienzan a evidenciar su producción en diferentes lugares motivo que lleva a su fisiología encontrando así su papel en reacciones como la hipersensibilidad, posterior a esto inician una serie de descubrimientos y avances donde a través de pruebas en diferentes receptores surgen descubrimientos ejemplares como la acción de la histamina en el cuerpo humano como mediador de algunas respuestas inmunológicas y adicionalmente como la inhibición de esta sustancia colaboraba con el manejo de determinadas enfermedades.

Los primeros fármacos antagonistas de los receptores de histamina se desarrollaron en las décadas de 1930 y 1950, más de 20 años después de su descubrimiento en 1910, El receptor H2 fue descubierto a principios de la década de 1970 y el receptor H3 a principios de la década de 1980 y finalmente, el receptor H4, fue identificado utilizando técnicas de biología molecular a principios del milenio. (4)

## Histamina tumoral

Las personas alérgicas conocen muy bien los efectos fisiológicos de la histamina: secreción nasal, estornudos, ojos llorosos y urticaria. La histamina se ha estudiado en los últimos años es la mejora en la eficacia de la inmunoterapia contra el cáncer (10).

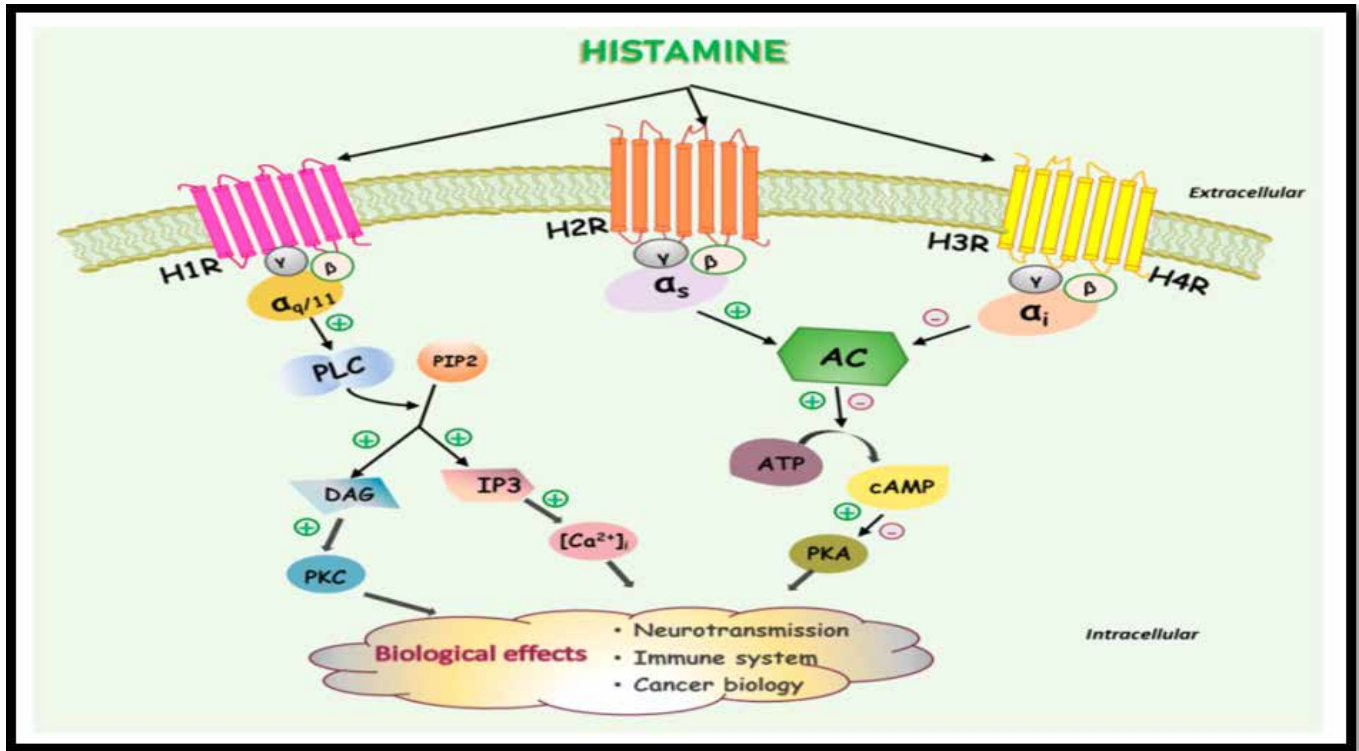
El cáncer es una enfermedad compleja y muy heterogénea. A pesar de los avances en la investigación del cáncer en las últimas décadas, los resultados de la terapia del cáncer no son del todo satisfactorios. Para superar esta enfermedad fatal y mejorar la eficacia terapéutica, es necesaria una mejor comprensión de los diferentes participantes celulares y moleculares en el tumor y el microambiente tumoral (TME), el entorno que rodea a un tumor y la identificación de nuevos objetivos moleculares potenciales. (11)

La asociación entre la alergia y el cáncer se ha explorado en muchos estudios epidemiológicos. En un estudio se comenzaron a estudiar las respuestas alérgicas en pacientes con cáncer, evidenciando que estas de una forma continua aceleran el crecimiento del tumor y anulaban la respuesta de los huéspedes a la inmunoterapia, efectos que fueron parcialmente revertidos por un antihistamínico H1, dado estos hallazgos comenzaron a analizar los niveles de histamina en sangre en pacientes con cáncer antes de tratamiento y se correlaciono inversamente con su respuesta al tratamiento. Estos resultados indicaron que las concentraciones de histamina en sangre pueden servir como un biomarcador para la respuesta a la inmunoterapia y que el antihistamínico H1 se puede usar como complemento de la terapia de bloqueo del punto de control inmunitario (10)

La histamina es uno de los principales mediadores implicados en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Otra de las principales fuentes celulares de histamina son las células gástricas tipo enterocromafines (ECL), mientras que las células epiteliales o las células T también liberan cantidades menores, la expresión de HR en una variedad de líneas celulares de cáncer humano ha respaldado el papel de la histamina como factor de crecimiento autocrino que aumenta la tasa de proliferación celular. Además, se ha demostrado que la histamina estimula diversos eventos asociados con la carcinogénesis, como la invasión celular, la migración y la angiogénesis, lo que demuestra su papel crucial en la progresión del cáncer. (11) En la ilustración 3. se evidencian las vías de señalización que median los efectos biológicos de los subtipos de receptores de histamina. Cada receptor es activado por histamina endógena. Los efectos biológicos dependen de los subtipos de HR y tipos de células. (11)

Recientemente se ha prestado atención al TME; Consiste en una mezcla compleja de matriz extracelular y células no transformadas, como células inmunitarias, células endoteliales y células estromales. Si bien las células tumorales pueden influir en el microambiente mediante la liberación de moléculas de señalización extracelular; las células en el TME también interactúan constantemente con las células tumorales, lo que afecta la evolución y el crecimiento tumoral, la invasión y la metástasis (11). El Sistema inmunitario participan en las dos líneas de defensa, la inmunidad innata y adaptativa. Las células inmunes son componentes importantes del microambiente tumoral porque, por un lado, pueden eliminar las células tumorales y, por otro lado, pueden proporcionar las condiciones necesarias para facilitar el crecimiento y la progresión del tumor, lo que resalta su naturaleza dicotómica del sistema inmune. Cada vez hay más pruebas indican que la histamina puede modular la proliferación celular y la diferenciación de células normales y malignas (12) Por lo tanto, la regulación micro ambiental de la progresión tumoral puede ser una estrategia eficaz para tratar el cáncer.

**Ilustración 3:** Vías de señalización que median los efectos biológicos de los subtipos de receptores de histamina.



**Fuente:** Tomada para fines académicos de Nguyen et al. 2021.

Se han observado altas concentraciones de histamina en varios tumores malignos humanos, como el cáncer colorrectal, el cáncer de mama y el melanoma maligno, así como en muchos carcinomas experimentales, lo que sugiere la participación de la histamina en la biología del cáncer, así como los niveles de histamina en sangre en pacientes con el tumor sólido recién diagnosticado son casi tres veces mayores a los de los individuos sanos o controles de enfermedades no cancerosas.

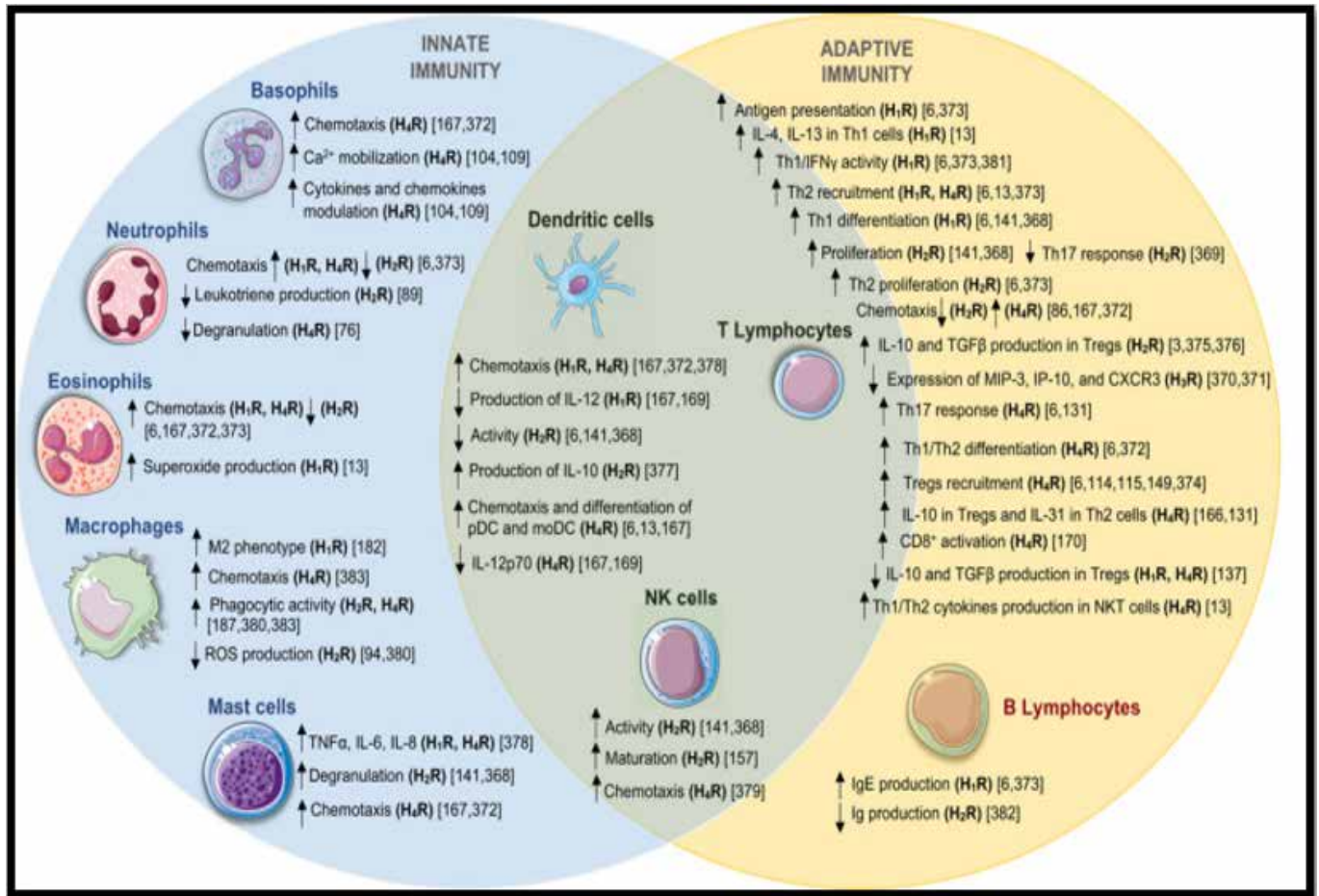
Después de la extirpación quirúrgica de la neoplasia maligna, el nivel de histamina permanece alto 2 meses y luego cae a rangos normales 3 meses después de la cirugía, estos hallazgos sugieren que la síntesis de histamina aumenta en presencia de un tumor. Durante la progresión del tumor, la histamina se ha implicado en una serie de actividades de las células tumorales, desde las etapas fundamentales del crecimiento y la invasión del tumor hasta la metástasis. Sin embargo, su impacto en la progresión tumoral sigue siendo controvertido en cuanto a si la histamina ejerce efectos perjudiciales o beneficiosos, facilitando la inhibición o promoción del cáncer (11)

La histamina produce una regulación compleja del fenotipo y funciones de las diferentes células inmunitarias, produciendo distintos efectos según el subtipo de receptor activado y su señalización. Esta amina es capaz de promover respuestas inflamatorias e inmunorreguladoras que contribuyen a condiciones

patológicas, así como a la función homeostática, equilibrando las reacciones inflamatorias (12).

En conjunto, los subtipos de histamina y HR pueden tener un impacto más amplio en el reclutamiento de varios tipos de células inmunitarias en el TME, así como en la regulación de las actividades que median en la inmunidad tumoral. Las funciones multidimensionales del sistema histamínico en la regulación de las células inmunitarias en el TME, ejerciendo así actividad protumoral o antitumoral, los cuales se describen en la Ilustración 4. Este conocimiento puede generar nuevas soluciones terapéuticas en inmunoterapia tumoral; sin embargo, los roles específicos de la histamina y sus receptores afines en la inmunomodulación deben aclararse completamente en estudios futuros.(11,12)

La inmunidad antitumoral mediada por células T juegan un papel central en la defensa del huésped contra el cáncer. Sin embargo, las células cancerosas pueden coevolucionar con el microambiente inmunitario del tumor y desarrollar diferentes estrategias para evadir la destrucción inmunitaria de las células T. Las células T que se infiltran en el tumor a menudo, manifiestan una función efectora alterada, una disfunción, y no logran eliminar las células cancerosas debido a varias señales inhibitorias de las células. Terapias como el bloqueo del punto control inmunitario han producido importantes beneficios clínicos, sin embargo, muchos pacientes con cáncer no pueden beneficiarse de estos tratamientos

**Ilustración 4:** Efectos inmunomoduladores mediados por la señalización del receptor de histamina en la inmunidad innata y adaptativa.

**Fuente:** Tomado para fines académicos de Sarasola et al. 2021 (12)

(13) Un estudio sobre el diclorhidrato de histamina como adyuvante de la inmunoterapia con IL-2 en función de su capacidad para preservar la función de los linfocitos T y las células NK como células antitumorales y así al reducir la formación de especies de oxígeno reactivas (ROS).

Un estudio publicado en el 2021 sobre el uso de medicamentos de uso común, los antihistamínicos H1 se asocian con una mejor supervivencia de los pacientes con melanoma y cáncer de pulmón que recibieron inmunoterapia con anticuerpos monoclonales (mAb) anti-PD-1 o anti-PD-L1. demostrando que los antihistamínicos H1 bloquean específicamente la unión de la histamina H1R que se expresa ubicua en muchos tipos de células en varios tejidos, este estudio detectó altas concentraciones de histamina en la sangre de pacientes con cáncer de mama y cáncer de colon y en tumores de modelos murinos.

Al analizar muestras de pacientes de *The Cancer Genome Atlas*, descubrieron una fuerte asociación entre la expresión de H1R y la disfunción de las células T en muchos tipos de cáncer. Esto fue respaldado además por una correlación inversa que encontraron entre la expresión de H1R y la supervivencia de pacientes con cáncer de mama y cáncer de pulmón. Estos hallazgos sugieren que el eje

histamina-H1R promueve la progresión del cáncer. Se correlacionó con el grado de infiltración de macrófagos asociados a tumores (TAM) en el microambiente tumoral (TME). En tumores de humanos y ratones, se encontró que los macrófagos eran el tipo celular dominante que expresa H1R, y su expresión aumentó en comparación con la de los tejidos normales. Los TAM representan un tipo de célula inmunitaria abundante y heterogénea en muchos cánceres, y se pueden caracterizar como antitumorales M1 o protumorales M2, aunque los estados funcionales exactos de los TAM son mucho más complejos.

Se encontró que la deficiencia o el bloqueo de H1R sesga la polarización de los macrófagos derivados de la médula ósea haciendo un fenotipo antitumoral más proliferativas, más citotóxico y eficaz para destruir células tumorales. Los resultados sugirieron que los factores derivados de tumores favorecían naturalmente la polarización similar a protumorales, pero el bloqueo del receptor H1 disminuye este efecto. (10).

En la ilustración 5. se muestra como Durante las reacciones alérgicas, los mastocitos y los basófilos liberan histamina de las reservas internas preformadas después del entrecruzamiento del receptor 1 de IgE-Fcε

inducido por alérgenos. Las propias células tumorales también pueden producir histamina. Demostrando que los TAM son el tipo de célula principal que expresa H1R en los tumores, y que la activación de H1R en los TAM induce: (1) remodelación de la firma génica de los TAM hacia un fenotipo similar a M2; (2) activación de la liberación de calcio intracelular; (3) un aumento en la expresión de la superficie celular de la molécula inhibidora VISTA; y (4) supresión de CD8<sup>+</sup> Función de las células T, incluida la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y perforina-1 (PRF-1), a través de la unión de VISTA a su supuesto receptor P-selectina glicoproteína ligando-1 (PSGL-1) en las células T. Estos efectos de la histamina promueven el crecimiento tumoral e inhiben la respuesta de los huéspedes a la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales (mAb) anti-PD-1 y anti-CTLA-4. Los antihistamínicos H1 bloquean la unión de la histamina a H1R en los TAM y disminuyen los efectos promotores de tumores de la histamina mencionados anteriormente. Como resultado, el tratamiento con antihistamínicos H1 aumenta la inmunidad antitumoral y la eficacia de la inmunoterapia.

La expresión del gen H1R se correlaciona significativamente con el pronóstico del cáncer. De acuerdo con este hallazgo, la activación de H1R promueve el crecimiento celular, la migración y la invasión de células tumorales, incluidos varios tipos de cánceres gastrointestinales. Por el contrario, se descubrió que los antagonistas de H1R, como la terfenadina y la clorfeniramina, reducen la proliferación de células tumorales e inducen la apoptosis, lo que destaca a H1R

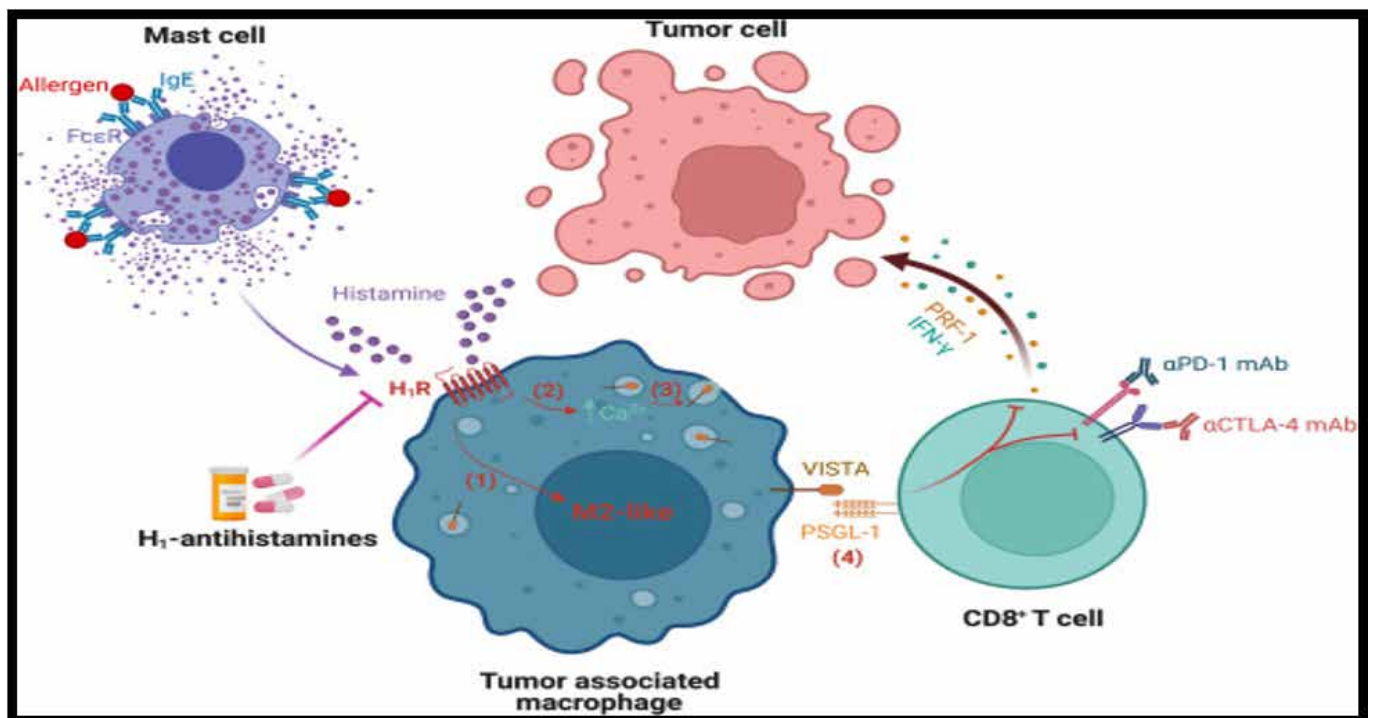
como un objetivo atractivo y prometedor en el tratamiento del cáncer.

Además, se demostró que la activación de H2R disminuye la función inmunitaria del huésped al alterar el equilibrio TH1 y TH2 y suprimir las células T citotóxicas CD8<sup>+</sup>. La cimetidina, un antagonista selectivo de H2R, revirtió la supresión de la función inmune mediada por H2R a través de múltiples mecanismos de acción. La cimetidina también inhibió la angiogénesis y las vías metastásicas de las células tumorales(11). En la Tabla 3. se exponen los agonistas y antagonistas de cada grupo.

En un estudio realizado en carcinoma oral de células escamosas, se observó que hay un aumento de H1R en los tejidos con Cancer oral y que este incremento de actividad promovía la carcinogénesis por inflamación del ácido araquidónico y la activación del facto NK-kB, al estudiar la expresión H4R observaron que las muestras tenían un recuento de mastocitos más alto y una inmunorreactividad de H4R más baja. Concluyendo que la activación de H4R inducen la detención del ciclo celular y que al observar un aumento de mastocitos estos podrían promover carcinogénesis(14)

La estimulación de H4R suprime la proliferación celular e induce la detención del ciclo y la muerte celulares apoptótica en varios tipos de células cancerosas. De hecho, se ha demostrado que el clobenpropit y varios otros agonistas H4R suprimen la metástasis de algunos tipos de Cancer, lo que sugiere que el nivel de expresión de H4R es un marcador pronóstico potencial para estos tipos de cáncer. (11).

**Ilustración 5:** Efectos de los antihistamínicos H 1 sobre la polarización TAM, la función de las células T CD8 + y la eficacia de la terapia de bloqueo del punto de control inmunitario



Fuente: Tomado para fines académicos de Chen et al. 2022 (10)

El metabolismo diferente de la histamina, el TME distinto y el receptor de histamina que está involucrado junto con su vía de señalización asociada pueden determinar el resultado en diversos tipos de cáncer. Se demostró en un estudio que el H4R tiene un papel importante en una variedad de etapas durante el desarrollo del tumor y en múltiples células, incluidas las células cancerosas y las células en el TME, para comprender las vías moleculares desencadenadas por estos receptores se necesitan aun muchos estudios, se considera que esto podría abrir nuevas perspectivas para el tratamiento del cáncer; de igual manera se evidencio que en la mayoría de tipos de cáncer, la expresión del gen del H4R y proteína es significativamente menor, reducida en los tumores en comparación con el tejido normal adicionalmente se le asociaron características clinicopatologicas y posiblemente con el grado de diferenciación de células cancerosas y progresión tumoral lo que sugiere que H4R también podría representar un nuevo biomarcador pronostico potencial (15).

A pesar de los enormes avances en la investigación del cáncer en las últimas décadas, los resultados terapéuticos de los tratamientos actuales no son satisfactorios. Se han realizado varios intentos para identificar nuevos objetivos potenciales para el tratamiento del cáncer. Las altas concentraciones de histamina, junto con la sobreexpresión de los receptores de histamina (11).

**Sobreviviendo al COVID-19 con histamina**

La liberación de histamina por parte de los mastocitos perivasculares afecta los vasos linfáticos adyacentes, induciendo así las células inmunitarias a través de su luz, estimulando la respuesta inflamatoria aguda; En los pulmones, esto puede causar broncoconstricción, aumento de la producción de moco, aumento del vaso

permeabilidad con edema, micro trombosis e infiltración de leucocitos, predominantemente neutrófilos (16).

La enfermedad por coronavirus COVID-19 es causada por un síndrome respiratorio agudo severo, donde sus manifestaciones clínicas varían de síntomas y signos inespecíficos leves a graves con neumonía y síndrome de dificultad respiratoria (17). La infección por coronavirus activa las células presentadoras de antígenos, como los macrófagos, que muestran antígenos virales a las células T y B, dando como resultado la producción de anticuerpos y aumentando la secreción de citoquinas en forma de tormenta de citoquinas.

Células inmunitarias como los mastocitos se ven implicados ya que son importantes coordinadores de la inmunidad tanto innata como adaptativa, de esta manera se producen lesiones endoteliales y microtrombosis en los pulmones y otros órganos de los pacientes con COVID-19 lo que conlleva a los pacientes en algunas ocasiones a requerir ventilación mecánica y desarrollar insuficiencia multiorgánica (16).

Muchos estudios se han centrado en el uso de inmunonutrientes como las vitaminas incorporándolas en el manejo de COVID-19, utilizaron vitamina D gracias a su posibilidad de preservar la estabilidad de los mastocitos, ayudando a la inhibición de liberación de histamina a partir de la activación de los mastocitos, incluida la activación por IgE y el efecto positivo de la suplementación con vitamina D en los niveles de inmunidad humoral funcional determinados por los niveles de IgG.

La vitamina E reduce la susceptibilidad a las infecciones respiratorias, así como a las enfermedades relacionadas con las alergias, como el asma teniendo un efecto inhibitorio sobre la proliferación, secreción y supervivencia

**Tabla 3:** Distribución de subtipos de HR y sus agonistas y antagonistas específicos

RECEPTOR	DISTRIBUCIÓN	AGONISTA	ANTAGONISTA
HR1	Células B, células cancerosas, condrocitos, células dendríticas, células endoteliales, eosinófilos, hepatocitos, mastocitos, monocitos, neutrófilos, células nerviosas, músculo liso y células T	Histaprodifen, metilhistaprodifen y suprahistaprodifen	Astemizol, cetirizina, clorfeniramina, ciproheptadina, difenhidramina, fexofenadina, loratadina, mepiramina, feniramina, pirlamina, terfenadina y triprolidina
HR2	Células B, células cancerosas, condrocitos, células dendríticas, células endoteliales, eosinófilos, células epiteliales, células parietales gástricas, hepatocitos, mastocitos, monocitos, neutrófilos, células nerviosas, músculo liso y células T	Amtamina, dimaprit e impromidina lafutidina, ranitidina y tiotidina	Burimamida, cimetidina, famotidina,
HR3	Células cancerosas, eosinófilos,	lmetit, immepip,	Clobenpropit, ciproxifan, JNJ5207852, JNJ10181457, OUP-186, pitolisant
HR4	Basófilos, células cancerosas, células dendríticas, células hematopoyéticas, hepatocitos, leucocitos, mastocitos, monocitos, neutrófilos y células T y monocitos, neutrófilos y células T	Clobenpropit, JNJ28610244, 4-metilhistamina, ST-1006, VUF 6884 y VUF 8430	A-940894, A-987306, JNJ7777120, J N J 1 0 1 9 1 5 8 4 , JNJ39758979, tioperamida, VUF 6002 tioperamida, VUF 6002 y ZPL-3893787

**Fuente:** Tomado para fines académicos de en Nguyen et al. 2021 (11)

de los mastocitos. Los efectos de la vitamina E sobre la función de los mastocitos podrían estar relacionados con las propiedades antioxidantes de la vitamina D. La vitamina C es un antioxidante hidrosoluble que posee propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladores y al administrarla exhibieron una disminución de la hipersensibilidad bronquial a la histamina y broncoconstricción en pacientes con COVID-19. (16).

También se han estudiado minerales como el Zinc por ser el oligoelemento esencial más abundante que desempeña funciones importantes en el desarrollo, la diferenciación y el funcionamiento de las células inmunitarias, el selenio, ácidos grasos como el omega 3 y fitoquímicos como los flavonoides y la curcumina demostrando que la actividad de los mastocitos puede ser regulada por diversos nutraceuticos que han ganado interés para el tratamiento de la COVID-19. De esta forma, la inmunonutrición podría conducir a una reducción de la síntesis o liberación de histamina y otros mediadores mastocitos que se considera que median, al menos en parte, las alteraciones inmunológicas y microvasculares presentes en la COVID-19.

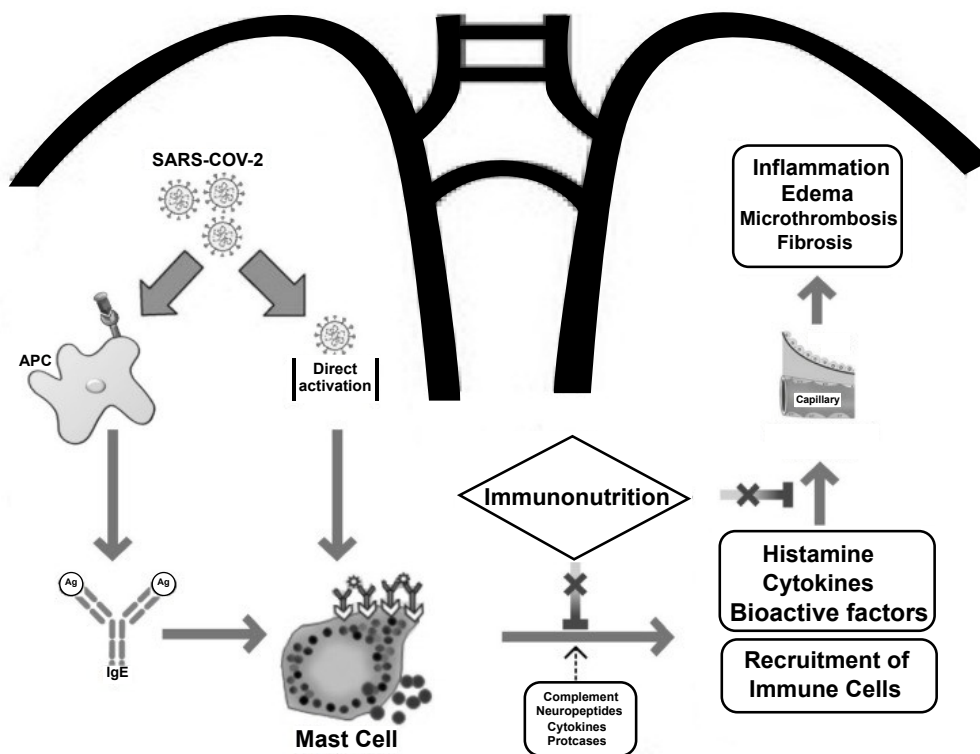
La histamina fue la primera amina biogénica inflamatoria que se caracterizó, En el año 2020 cuando inician múltiples estudios por analizar una nueva enfermedad y como controlarla. Lo único que se sabía era que la histamina era un potente mediador inflamatorio, que promueve cambios vasculares y tisulares y posee una alta actividad quimioatrayente. Se incluyeron teorías que

el uso de ligandos de H4R selectivos y la modulación del sinergismo de H1R y H4R podría ser más efectivo en el tratamiento de afecciones inflamatorias del pulmón.

El bloqueo de H4R en un modelo de fibrosis pulmonar aliviaba la respuesta inflamatoria (6); Por este motivo se inician estudios sobre el uso de receptores histamínicos para el manejo de esta enfermedad. Inicialmente se propuso el uso del antagonista de H1R, debido a su modo de acción, lo cual hace parecer más probable su éxito. Sin embargo, posterior a esto aparecen informes donde sugieren que el Antagonista H2R podría aliviar los síntomas, acelerar la recuperación y ayudar a combatir el COVID-19. Se realizó un estudio que mostró una tasa de mortalidad en pacientes mayores de 80 años mucho más alta, motivo por el cual se comenzaron a revisar registros donde se evidenciaba que los pacientes que tomaban famotidina tenían una disminución en la tasa de mortalidad, la cual no era estadísticamente significativo (17).

Se llevo a cabo un modelo informático para evaluar la unión de los compuestos candidatos a objetivos virales. La famotidina fue uno de los tres primeros candidatos de la lista de drogas acertadas obtenidas. Algunos estudios demostraban que tomaban famotidina tenían un riesgo reducido de deterioro que condujo a intubación y un riesgo reducido de muerte, en algunos otros se determinaron sesgos en cuanto el manejo de

**Ilustración 6:** Representación esquemática de la actividad moduladora de inmunonutrientes con uso potencial en COVID-19 sobre mastocitos e histamina durante la infección por SARS-CoV-2. APC: células productoras de antígeno (macrófagos o células dendríticas).



**Fuente:** Tomado para fines académicos de Kakavas et al. 2021(16)

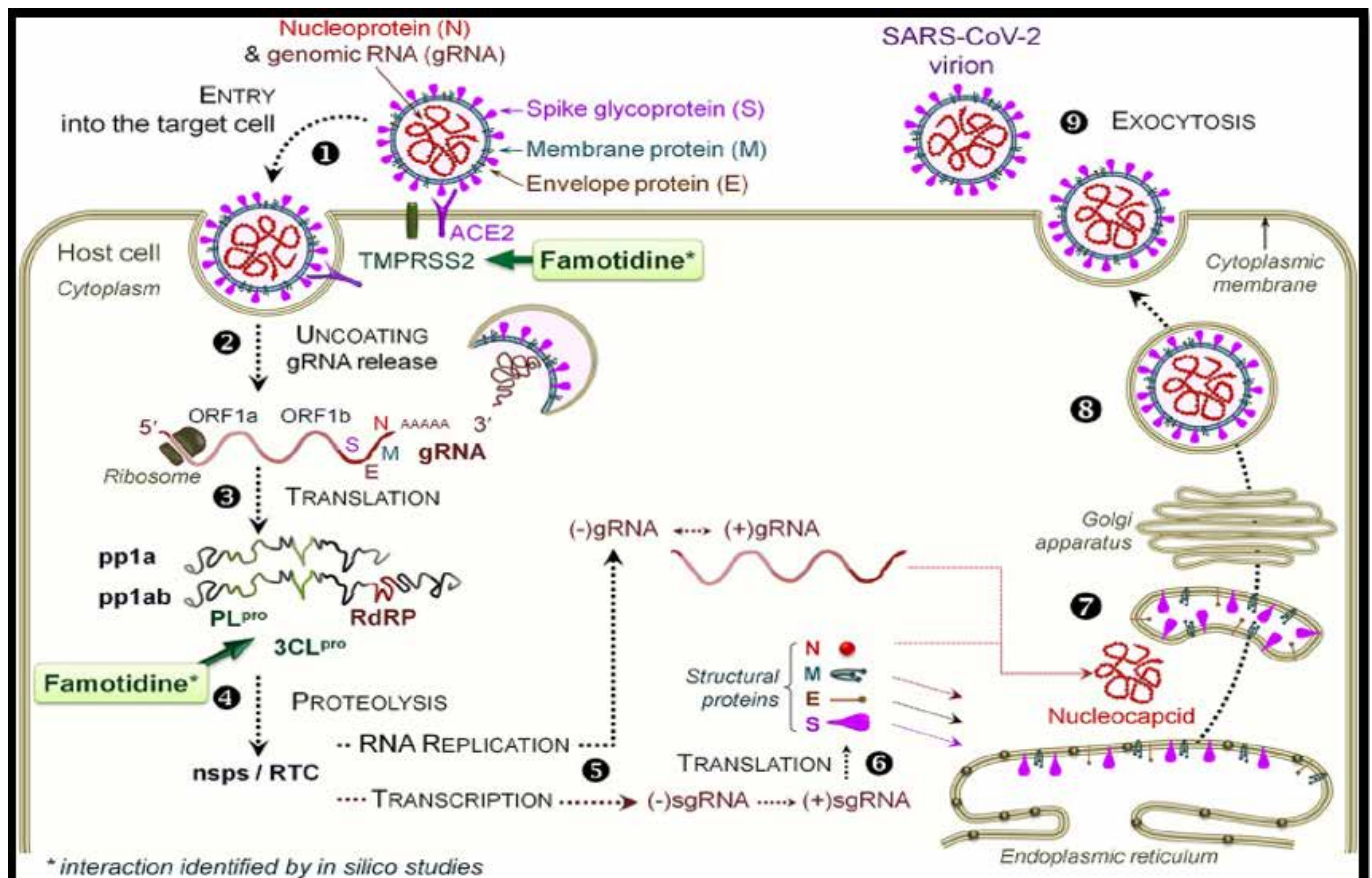
este medicamento y comenzaron a ver que existía alta probabilidad que los pacientes mejoraran sin fármacos por lo que sugerían continuar estudios ambulatorios; Por otro lado, otro estudio no apoyó ninguna asociación entre el uso de famotidina y la gravedad de la enfermedad (17).

En la Ilustración 7. Evidenciamos como La unión y entrada del virus en la célula huésped (1). requiere la interacción de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) con la glicoproteína S viral, que es procesada por la proteasa transmembrana celular serina 2 (TMPRSS2). Después de la fusión viral con la membrana citoplasmática de la célula diana, el ARN genómico monocatenario de sentido positivo [(+) gRNA] del virus se libera en el citoplasma del huésped (2). y los marcos de lectura abiertos (ORF) 1a y 1b se traducen en las poliproteínas pp1a y pp1ab (3). Estos son escindidos por el virus similar a la papaína (PL<sup>pro</sup>) y similar al 3C (3CL<sup>pro</sup>) proteasas para generar 16 proteínas no estructurales (nsps), incluida la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRP), un componente central del complejo de replicación-transcripción (RTC)(4). Durante la replicación (5), el ARN genómico de sentido negativo [(-) gRNA] sirve como molde para el (+)gRNA, mientras que los ARN subgenómicos anidados [(+) sgRNA] producidos por transcripción fragmentada a través de intermediarios de cadena negativa [(-) sgRNA] (5) se traducen en las

proteínas estructurales (6) y accesorias del SARS-CoV-2. Las nucleocápsidas ensambladas a partir de ARNg encapsulado por la proteína N y las proteínas estructurales S, E y M insertadas en el retículo endoplásmico se mueven a lo largo de la vía secretora (7) y forman viriones maduros que se transportan a la superficie celular en vesículas (8) y se liberan de la célula infectada por exocitosis (9). Las flechas en negrita indican los sitios de acción del antagonista del receptor de histamina H<sub>2</sub> famotidina según lo propuesto por estudios computacionales, pero no confirmado experimentalmente.

Varios informes no especializados y sin evidencia sugirieron que la famotidina proporcionaba un beneficio clínico para el tratamiento de la COVID-19, pero otros antagonistas de los H2R como la cimetidina no, infiriendo así la famotidina no actuaba a través de su conocido mecanismo de acción como inhibidor de H2R. Por este motivo se iniciaron nuevos análisis farmacocinéticos para modelar los niveles circulantes sistémicos de famotidina y cimetidina en varias dosis, donde se reflejaban diferencias de absorción, farmacocinética y fármaco distribución entre la famotidina y la cimetidina, esto llevo a la conclusión que la famotidina alcanza concentraciones sistémicas funcionalmente relevantes, mientras que la cimetidina no lo hace dado las propiedades farmacocinéticas y de fármaco distribución distintivas de

**Ilustración 7:** Presentación esquemática del ciclo de vida del SARS-CoV-2 en la célula huésped y sitios propuestos de acción de famotidina.



Fuente: Tomado para fines académicos de Ennis et al. 2021(17)

los dos agentes siendo la famotidina un antagonista de H2R y al mismo tiempo un agonista inverso (18).

La explicación más sencilla de la actividad aparente de la famotidina como terapia para el COVID-19 es que el fármaco actúa a través de su antagonismo de la señalización de la histamina y a través de su activación sesgada por la arrestina, todo como resultado de la unión de la famotidina a H2R. Infiriendo de este modo, el COVID-19 está mediado, al menos parcialmente, por la liberación patológica de histamina. La falta de protección proporcionada por la administración oral del antagonista H2 como la cimetidina puede explicarse por niveles sistémicos insuficientes del fármaco después de la administración oral y no contradice el beneficio potencial proporcionado por famotidina (18).

Si la famotidina alivia los síntomas clínicos de COVID-19 y actúa a través de interacciones inhibitoras y antagonistas conocidas con los H2R, entonces debe haber una fuente histopatológica de liberación de histamina en los tejidos dañados, incluido el pulmón periférico. Una de las fuentes celulares más comunes de histamina son los mastocitos, por lo que se utilizó el SARS-CoV-2 para infectar experimentalmente a los monos verdes africanos. En la necropsia, se tomaron muestras de secciones de pulmón de los monos verdes africanos donde se demostró que el parénquima pulmonar enfermo y de control eran totalmente diferentes, el parénquima pulmonar enfermo mostraba un aumento significativo en la presencia y densidad de mastocitos (18).

Muchas revisiones buscaban explicar los hallazgos clínicos y patológicos de COVID-19 basados en modelos estándar de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas antivirales que no consideraban el papel potencial de la activación y desgranulación de los mastocitos. Las revisiones enfatizaban la cascada de respuesta de células inflamatorias asociada con monocitos, macrófagos y respuestas adaptativas de células T y B auxiliares y efectoras (18).

Al inicio de la pandemia, surgieron pruebas en pacientes hospitalizados con COVID-19 tratados con famotidina tenían un riesgo reducido de resultados graves y la mortalidad. Varios grupos han planteado la hipótesis de que este efecto de la famotidina probablemente se deba a la inhibición directa de H2R, en lugar de la actividad antiviral. De hecho, más tarde se demostró que la famotidina no tiene actividad antiviral contra el SARS-CoV-2, mientras que los informes contradictorios sobre su eficacia en los casos agudos de COVID-19 y la disponibilidad de mejores tratamientos para la COVID-19 hicieron que el fármaco se usara gradualmente. Sin embargo, el aumento en los problemas de salud anormales en algunos sobrevivientes de COVID-19, que ahora se describe ampliamente bajo el término "COVID prolongado" y la posibilidad de que algunos de estos síntomas puedan estar asociados con el daño inflamatorio a largo plazo inducido por el virus a nivel vascular, ha reavivado el

interés por este fármaco.

Un estudio de resultados reciente de más de 250 000 pacientes infectados con COVID-19 encontró que el bloqueo del receptor de histamina mejoró significativamente los resultados en pacientes que necesitaban asistencia respiratoria y sugirió que esto podría deberse a la capacidad de la famotidina para bloquear las señales proinflamatorias que surgen de la activación del H2R (19).

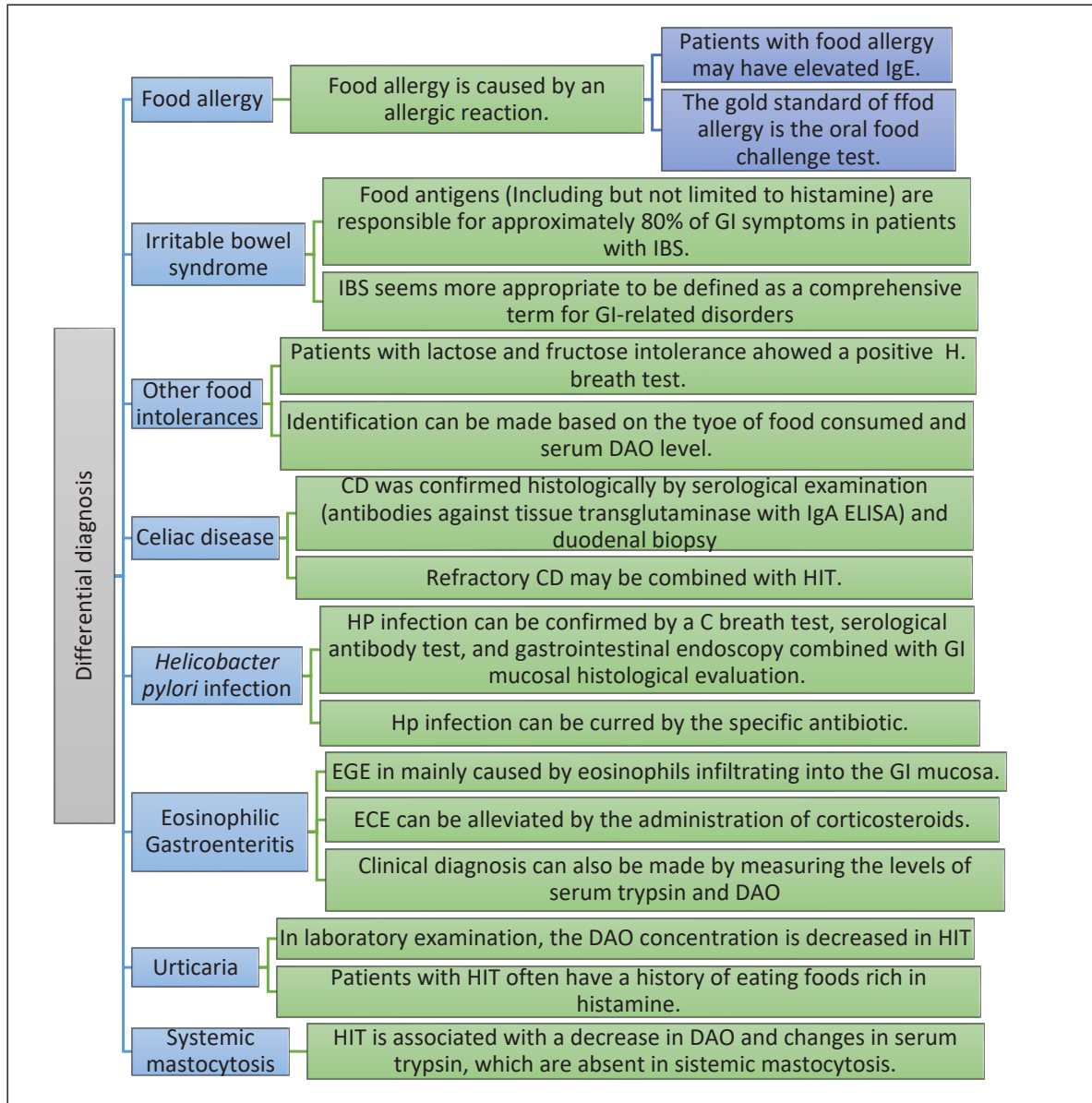
A pesar de que la famotidina puede considerarse una droga extremadamente segura en el uso normal, se destacó una revisión reciente en el que se ha asociado con un aumento de delirio, donde las reacciones del sistema nervioso central, incluido el delirio, se atribuyeron a los antagonistas H2R dando por hecho que al interrumpir el tratamiento con antagonistas H2 que desarrollaron delirio, aliviaría los síntomas (17). Se ha observado que a menudo se requiere precaución al prescribir antihistamínicos antagonistas para personas con riesgo de delirio y se recomienda una evaluación individual del paciente e indagar sobre la edad, presencia de insuficiencia renal o hepática ya que la mayoría de los efectos secundarios del SNC se desarrollan en estos pacientes. (20)

Si bien la famotidina no tiene actividad antiviral contra el SARS-CoV-2, los nuevos estudios reportan que la famotidina podría considerarse un tratamiento de segunda línea para limitar la inflamación vascular inducida por el virus (19). A partir de estudios previos, los efectos inmunomoduladores de los antagonistas de H2R están bien caracterizados, pero se requieren más investigaciones para explorar su posible implicación en el manejo en el COVID-19 (17).

#### Intolerancia a la Histamina

La intolerancia a la histamina (HIT) por sus siglas en inglés, también conocida como histaminosis enteral o sensibilidad a histamina dietética es una enfermedad descubierta hace muy poco, es una intolerancia alimentaria causada por la acumulación e ingestión de histidina. Tiene una prevalencia acumulada del 3 al 6% y es mucho más frecuente en niños. Debido a sus manifestaciones clínicas inespecíficas como el prurito, rubefacción, edema, distensión abdominal posprandial, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, mareos, dolores de cabeza, hipotensión, taquicardia, entre otros (21).

La HIT a menudo se diagnosticaba erróneamente como otras enfermedades como la alergia alimentaria, síndrome de colon irritable, enfermedad celiaca, entre otras en la Ilustración 8. Podemos ver los diferentes diagnósticos diferenciales. En la última década, la HIT ha ganado un mayor reconocimiento social y científica. Se ha encontrado que la HIT es causada principalmente por la genética, trastornos del microbioma intestinal, alimentos y medicamentos y otras enfermedades relacionadas como las enfermedades alérgicas, intestinales, infecciones crónicas y mastocitosis (21).

**Ilustración 8:** Diagnóstico diferencial de TIH

**Fuente:** Tomada para fines académicos de Zhao et al. 2022

Generalmente se cree que la acumulación anormal de histamina en el cuerpo es causada por una disminución en la capacidad de las enzimas para degradar la histamina. Sin embargo, la histamina tiene otras fuentes además de las células, como los alimentos (ver Tabla 4.) Los alimentos comunes ricos en histamina incluyen pescados y mariscos, alimentos añejos o fermentados como el tocino, el queso y los pepinillos. La formación de aminas biogénicas en los alimentos requiere la disponibilidad de aminoácidos libres, la presencia de microorganismos descarboxilasa positivos y condiciones que permitan el crecimiento bacteriano y la actividad descarboxilasa (21).

La histidina se produce por procesos autolíticos o bacterianos. Por lo tanto, las altas concentraciones de histamina están presentes principalmente en productos de fermentación microbianos (21).

La ingestión de pescado descompuesto que contiene altas concentraciones de histamina provoca síntomas de intoxicación por pescado con escombrotóxina, una mezcla de histamina y bioactivos postulados que ocurre simultáneamente en el pescado escombroides descompuesto, una sustancia mucho más tóxica que una dosis equivalente de histamina pura, siendo una de las causas más comunes de intoxicación en Europa causada por mal manejo del pescado y déficit en su refrigeración (22).

Debido a que tales casos se registraron con mayor frecuencia con peces del suborden Scombridae (atún, caballa), anteriormente se usaba el término "envenenamiento por escombroides". La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda etiquetar esta condición como "Intoxicación por histamina" (23).

**Tabla 4:** Alimentos que provocan HIT.

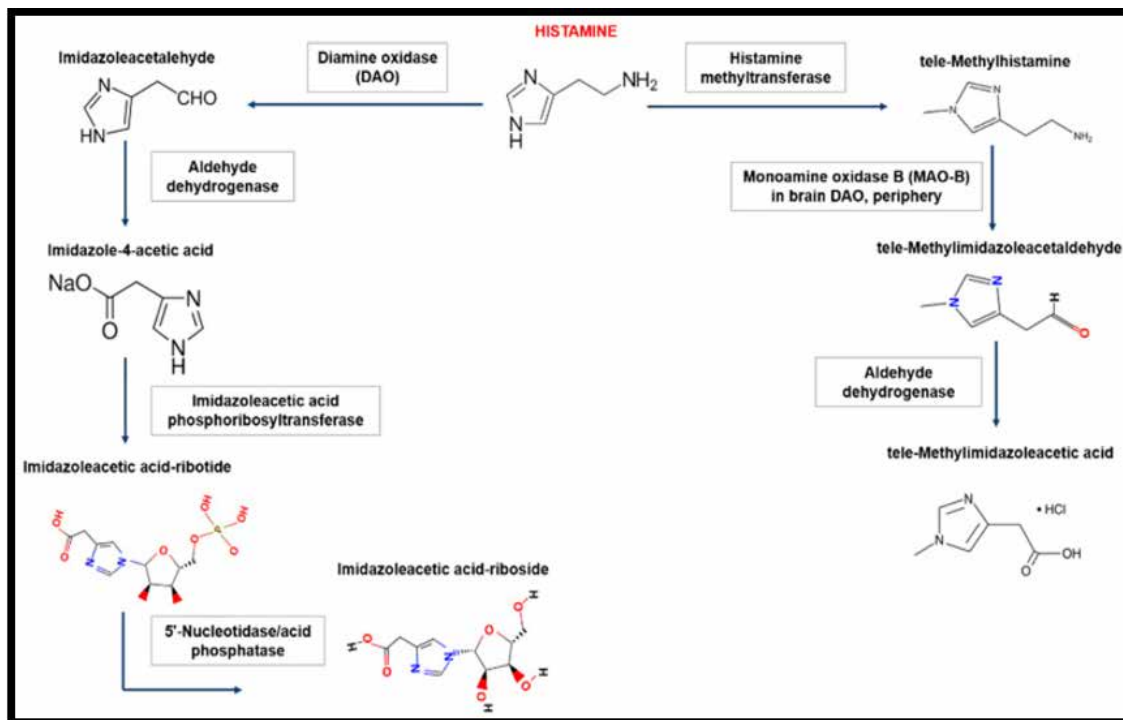
<b>Alimentos ricos en histamina</b>	Pescado, chucrut, productos cárnicos ahumados y quesos
<b>Alimentos que promueven la liberación de histamina</b>	Cítricos, papaya, fresas, claras de huevo, chocolate, nueces, pescado, cerdo, queso, salchicha fermentada, pimientos verdes, germen de trigo y brotes de soja
<b>Alimentos que Inhiben Competitivamente la DAO</b>	Pescado, salchicha fermentada y chucrut

**Fuente:** Tomado para fines académicos de Zhao et al. 2022 (21).

Genéticamente la HIT está relacionada con las enzimas que degradan la histamina, En primer lugar, nos referimos a una disminución de la actividad de la enzima "barrera", diamino oxidasa (DAO)(23). Un déficit cuantitativo y/o funcional de DAO, la principal enzima extracelular dedicada al catabolismo de la histamina a lo largo del tracto digestivo también podría contribuir a la patogenia de la HIT, mientras que la distribución heterogénea de los receptores de histamina podría explicar la variabilidad del fenotipo clínico entre los sujetos (24).

desaminación oxidativa de la histamina DAO conduce a la formación de imidazol acetaldehído, luego, a través del aldehído deshidrogenasa, se forma ácido imidazol-4-acético. Este último producto, después de la unión de la molécula de ribosa, forma otra forma de excreción. El producto de la metilación de la histamina, catalizada por la HMNT, es la telemetilhistamina, que posteriormente se convierte por la monoamino oxidasa en acetaldehído de telemetilimidazol. Este último se convierte luego en ácido telemetilimidazol. Este último se convierte luego en ácido

**Ilustración 9:** Metabolismo de la histamina de amina biogénica



**Fuente:** Tomada para fines académicos de Shulpekova et al. 2021(23)

En el cuerpo humano, la histamina se metaboliza de dos maneras: Ilustración 9. (1) desaminación oxidativa extracelular del grupo amino primario por la enzima DAO y (2) metilación intracelular del anillo de imidazol por la enzima HMNT. La inhibición de las enzimas se lleva a cabo mediante productos de reacción del tipo de retroalimentación negativa y xenobióticos (drogas). La

telemetilimidazolacético con la participación de aldehído deshidrogenasa. (23)

La DAO es sintetizada por los enterocitos intestinales maduros y se libera constantemente de la mucosa intestinal durante la digestión, así como a la circulación sanguínea. El deterioro de la mucosa gastrointestinal

causado por diversas enfermedades y medicamentos también puede reducir la actividad de la DAO. Según se informa, la DAO del guisante blanco previno la toxicidad de la histamina in vitro en células de adenocarcinoma colorrectal epitelial heterogéneas humanas (25).

La supresión experimental de la DAO se acompaña del desarrollo de anafilaxia en respuesta a la administración oral de una dosis fisiológica de histamina. La deficiencia adquirida de DAO puede deberse a efectos farmacológicos o enfermedades intestinales, en particular, deficiencia de lactasa, enfermedad celíaca y enfermedades inflamatorias. La actividad de esta enzima es especialmente elevada en riñones, hígado, bazo, colon, pulmones, leucocitos, megacariocitos, próstata, ovarios, neuronas histaminérgicas de la médula espinal, hipotálamo y neuronas periféricas (23). Las alteraciones en la flora intestinal también pueden conducir a un aumento de los niveles de histamina, la presencia de bacterias, levaduras y mohos que forman histamina en el tracto gastrointestinal puede aumentar la sensibilidad de algunas personas a la ingestión de histamina. La HIT puede ser una comorbilidad en la mayoría de los casos. Los estudios sobre deficiencia de DAO/HNMT o el aumento de histamina sérica se asocian con enfermedades alérgicas como la rinitis alérgica o el asma (21,24).

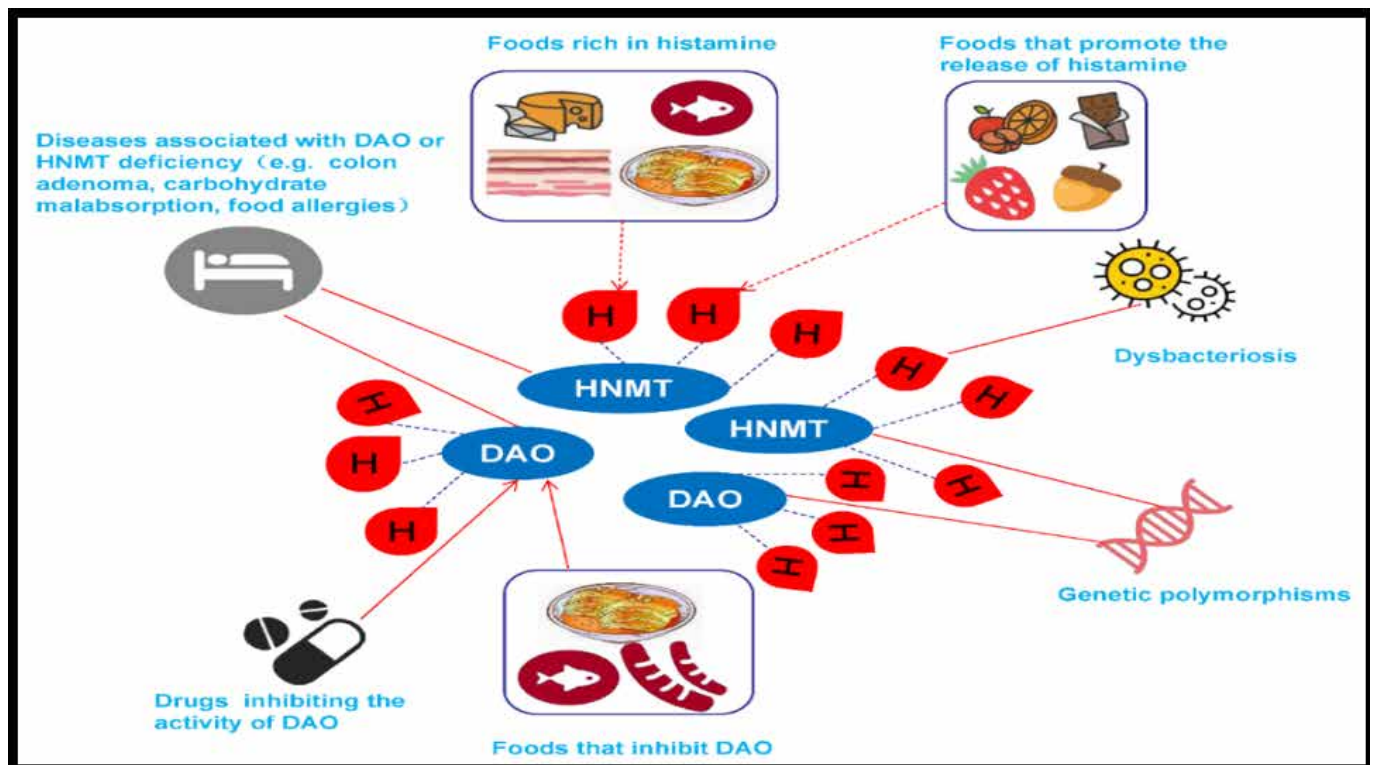
En la Ilustración 10. Se señalan las causas de HIT. La gota roja con H representa la histamina. La etiología de la HIT está relacionada principalmente con polimorfismos genéticos de DAO o HNMT, enfermedades asociadas

al déficit de DAO o HNMT, disbiosis, fármacos que inhiben la actividad de la DAO, alimentos ricos en histamina, alimentos que inhiben la DAO y alimentos que favorecen la liberación de histamina.

En un análisis retrospectivo en una cohorte de pacientes con sospecha de HIT para evaluar el papel de la medición de DAO en suero en la identificación de subconjuntos clínicamente distintos de HIT y la respuesta a tratamiento. El tratamiento con una dieta baja en histamina y/o suplementos de DAO fue generalmente efectivo para reducir la gravedad de los síntomas. Los pacientes con niveles más altos de DAO tenían tasas más bajas de éxito terapéutico en comparación con los pacientes con niveles de DAO bajos o intermedios. Concluyendo que los niveles séricos basales de DAO podrían contribuir al diagnóstico de HIT mediante la identificación de subconjuntos clínicamente distintos de pacientes con grados específicos de gravedad de la enfermedad y perfiles de respuesta al tratamiento (24).

La actividad de DAO se ha propuesto como marcador de la integridad de la mucosa intestinal. Un estudio analizó los efectos de la histamina en células tumorales neuroendocrinas ileales humanas, que son un modelo para células enterocromafines intestinales. Los resultados indicaron que las células enterocromafines participan en la intolerancia intestinal o reacciones alérgicas a los componentes de los alimentos asociados con niveles elevados de histamina. En las enfermedades inflamatorias del intestino, la reducción de la actividad de

**Ilustración 10:** Causas de HIT



Fuente: Tomada para fines académicos de Zhao et al. 2022 (21)

DAO se relacionó con el grado de daño de la mucosa. En la enfermedad de *Crohn*, la DAO se discutió como marcador para la evaluación de la enfermedad. Además, se encontró que el contenido y la secreción de histamina aumentaron significativamente en la mucosa afectada en la enfermedad de *Crohn* y en la colitis ulcerosa, concluyendo que la histamina contribuye a las reacciones de la mucosa en el intestino y refleja el grado de inflamación del colon (26).

Entre los enfoques terapéuticos, el estándar de oro es una dieta baja en histamina. Se considera que una buena respuesta a tal dieta es la confirmación de HIT. Junto con las medidas dietéticas, la suplementación con DAO que apoya la degradación de la histamina ingerida se recomienda como tratamiento subsidiario para las personas con deficiencia intestinal de DAO. En casos agudos y clínicamente más graves, o en casos en los que la histamina ingerida no se puede eliminar por completo siguiendo una dieta baja en histamina, se pueden usar antihistamínicos H1 o posiblemente H2 (27)

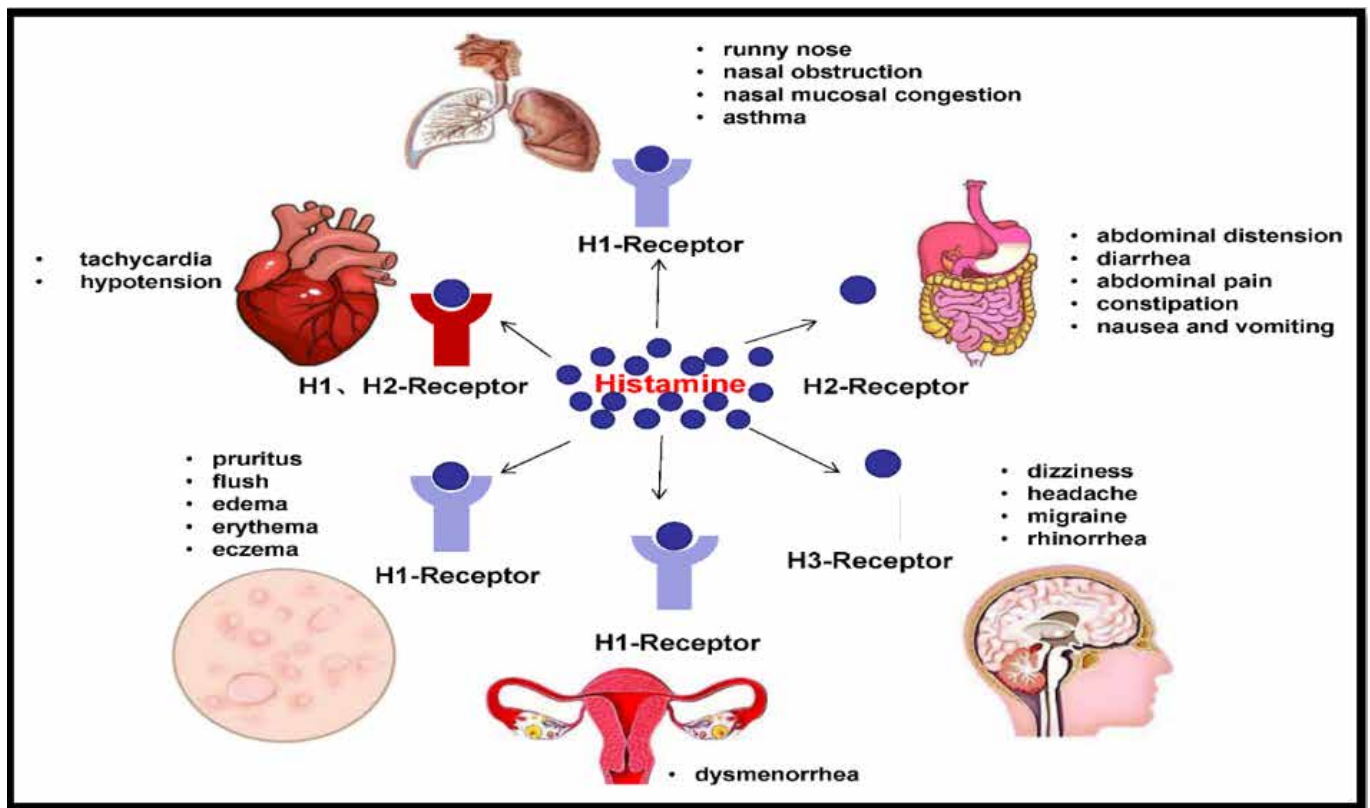
Las interacciones modificadas con los receptores de histamina causadas por su síntesis diferente pueden tener implicaciones adicionales. Los agonistas o antagonistas de los receptores de histamina o ambos agregados simultáneamente modificarán aún más este escenario ya complicado. Además de esto, están los factores ambientales y la predisposición genética. Esto hace que sea un problema muy complicado de tratar desde el punto

de vista terapéutico. La histamina también puede influir negativa o positivamente en las infecciones parasitarias y bacterianas y desglose a un trastorno específico. (28).

Se considera que la determinación de la actividad DAO como la histamina podrían ser adecuadas para identificar un déficit de DAO de origen genético o farmacológico, pero serían inútiles para determinar un déficit secundario a determinadas enfermedades intestinales. Por el contrario, existen determinadas alternativas, como la biopsia intestinal, la prueba de provocación con histamina o la metabolómica histamínica en orina, que podrían permitir diagnosticar la intolerancia histamínica por déficit de DAO sin excluir ninguna de las posibles causas etiológicas (29).

En resumen, la histamina exógena ingerida generalmente se degrada enzimáticamente por desaminación oxidativa dentro del intestino con la actividad de DAO. La intolerancia de algunos individuos hacia cantidades moderadas o pequeñas de histamina exógena en el intestino y la cantidad de histamina exógena resulta en un desequilibrio entre la actividad de la DAO endógena en el intestino y la cantidad de histamina exógena ingerida. Esto provoca un aumento de la permeación transepitelial de histamina, seguido de acumulación en el plasma sanguíneo, lo que da lugar a diversos síntomas fisiológicos como los señalados en la Ilustración 11.

**Ilustración 11:** Manifestaciones clínicas de HIT



Fuente: Tomado para fines académicos de Zhao et al. 2022 (21)

La disponibilidad de la actividad de DAO endógena puede verse afectada y deteriorada por varios factores, como la inhibición de la enzima a través del alcohol, las drogas u otras aminas biogénicas, por desnutrición que conduce a deficiencia de los factores de otras enzimas (30). Una parte importante para la caracterización de esta enfermedad es llegar a su diagnóstico de una manera sencilla la tabla 5. muestra una secuencia de cómo se debería abortar esta enfermedad y su tratamiento adecuado

Al igual que en la intolerancia a la lactosa, se utiliza la suplementación con lactasa, se ha propuesto el suministro exógeno de la enzima DAO para HIT (27). Un estudio investigo la actividad de la DAO porcino requerida para la degradación de histamina encontrada en estudios clínicos y comidas típicas que contienen histamina concluyendo que la suplantación con DAO porcina exógena para apoyar la DAO endógeno en el intestino humano reduce los síntomas fisiológicos asociados con la histamina sin embargo variables como la cantidad requerida de DAO y la degradación eficiente aún se encuentran en discusión y requiere estudios mayores (30).

**Sistema Nervioso deficiente por problemas histamínicos**

Existen dos grupos de histamina en el cerebro: neuronal y no neuronal. En la Ilustración 12. Se explica la síntesis y metabolismo de la histamina en las neuronas (31). La histamina como neurotransmisor regula los ciclos de sueño y vigilia, el apetito, la memoria y la respuesta al estrés y su disfunción está implicada en múltiples trastornos (32).

La HNMT se expresa en varios órganos, incluido el SNC. Un estudio evaluó las características fenotípicas y los comportamientos mediados por HNMT, los ratones con deficiencia de HNMT tenían aumento de histamina en tejidos cerebrales, de la misma forma se evidencio

comportamientos agresivos mayores y una disminución de la actividad locomotora teniendo periodos más largos de inmovilidad, posterior a estos hallazgos se inició un tratamiento con zolantidina, un antagonista H2R, demostrando disminución en el número de ataques de ratones, mientras que la pirilamina, antagonista de H1R no tuvo efecto. Estos resultados indicaron que la activación elevada de histamina y H2R relacionada con la deficiencia de HNMT provoco comportamientos agresivos (32, 33).

Las neuronas NTM se disparan durante la vigilia y se vuelven silenciosas durante el sueño. En consecuencia, los niveles de histamina en LCR son más altos durante la vigilia y más bajos durante el sueño (34).

Aunque existen hallazgos contradictorios relacionados con el sistema histamínérgico y la enfermedad de Alzheimer (EA), se han detectado niveles reducidos de histamina en varias áreas del cerebro de pacientes con EA (ver ilustración 13.) (35). En los últimos años la reutilización de fármacos "antiguos" propone medicamentos con la mayor afinidad a HNMT para mejorar la neurotransmisión de histamina mediante la inhibición de su enzima catabólica como posible estrategia terapéutica en pacientes con EA debido a sus efectos sobre las funciones cognitivas y la neuro plasticidad (36).

La histamina y sus receptores también juegan un papel importante en la fisiopatología de la depresión como se muestra en la Ilustración 14. Los antagonistas de H3R pueden reducir la muerte celular excitotóxica mediada por el receptor NMDA o D1 por el hetero complejo D1R-H3R-NMDAR. **(B)** El heterómero D1R-H3R puede integrar señalización relacionada con DA e histamina que puede ser inhibida por antagonistas de H3R. **(C)** H3R puede afectar la depresión al inhibir directamente la liberación de 5-HT. **(D)** H3R puede afectar la excitación y el sueño al inhibir directamente la liberación de MCH. (37).

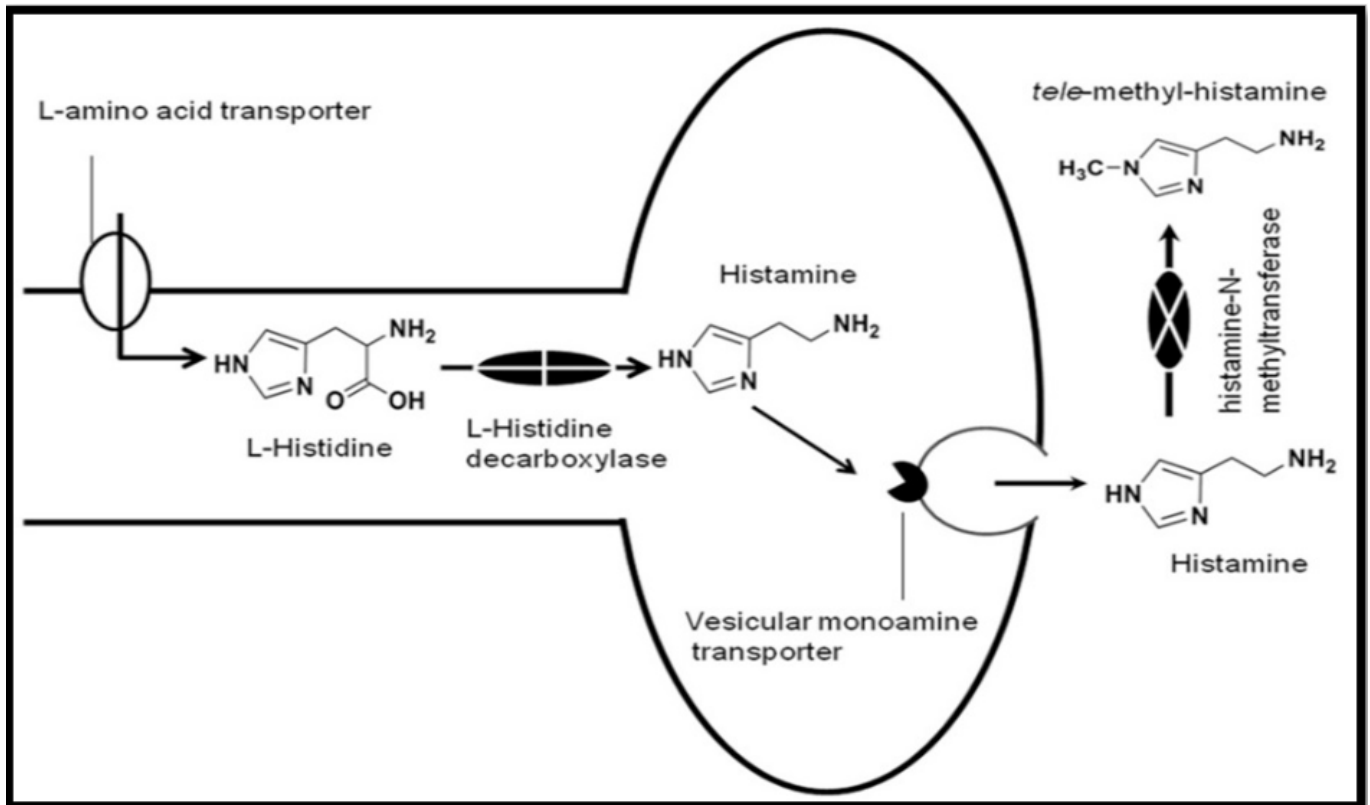
Un estudio demostró que los impulsos ascendentes

**Tabla 5:** Abordaje para diagnóstico y tratamiento de HIT

	<b>Piel</b>	<b>Tracto Gastrointestinal</b>	<b>Sistema Respiratorio</b>
<b>1. Evidenciar las manifestaciones clínicas</b>	Prurito, rubor y edema	Distensión abdominal posprandial, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vomito	Secreción nasal, obstrucción nasal y congestión de la mucosa nasal
<b>2. Excluir con otras enfermedades</b>	Alergias a comidas	Síndrome intestino irritable	Enfermedad celiaca
<b>3. Realizar métodos de detección de HIT</b>	Infección por Helicobacter Pylori	Gastroenteritis Eosinofílica	Urticaria, Mastocitosis Sistémica
	Historia y manifestaciones clínicas	Concentraciones y actividad DAO	Prueba de provocación oral con histamina
<b>4. Realizar un tratamiento efectivo</b>	Histamina 50- Prueba de punción cutánea	Biopsia intestinal	Terapia diagnóstica
	Antihistamínico	Límite de histamina en dieta	Suplemento DAO
	Tratamiento urticaria severa causada por HIT		

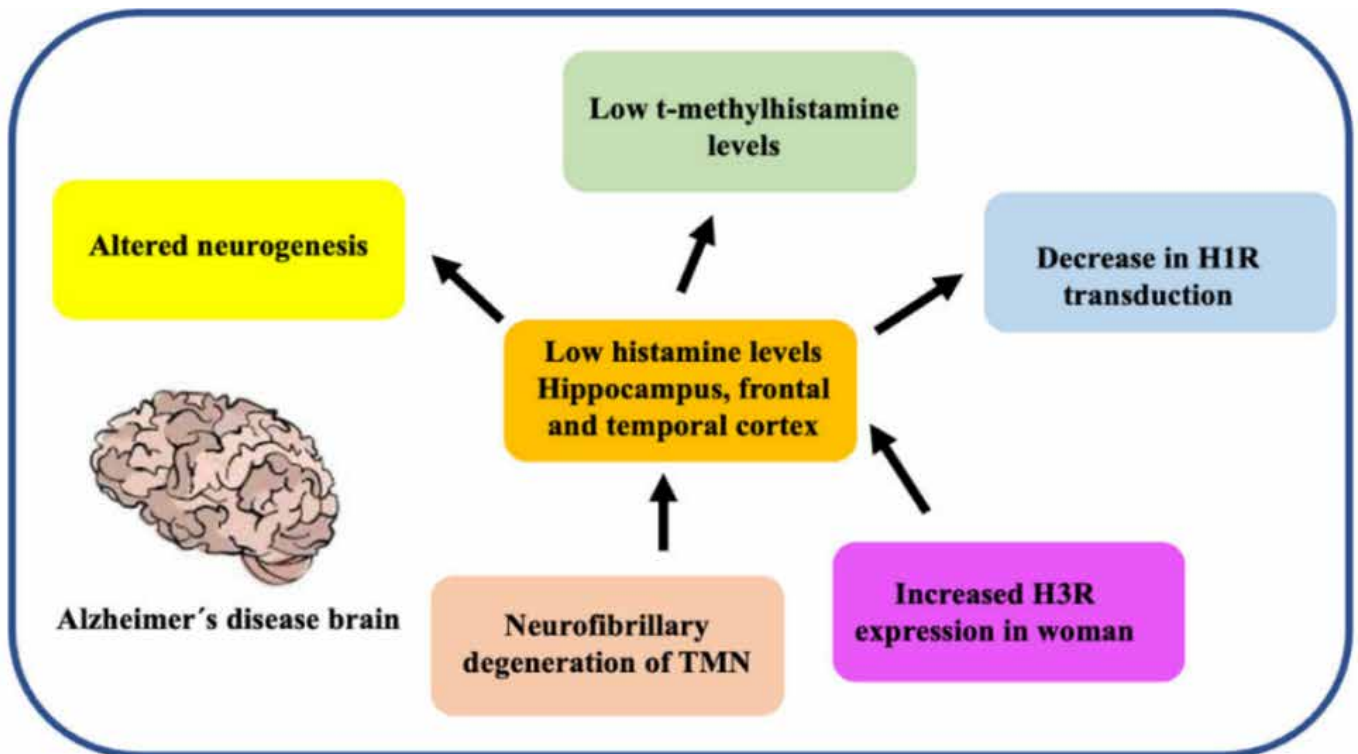
**Fuente:** Tomado para fines académicos de en Zhao et al. 2022 (21).

Ilustración 12: Síntesis y metabolismo de la histamina en las neuronas.

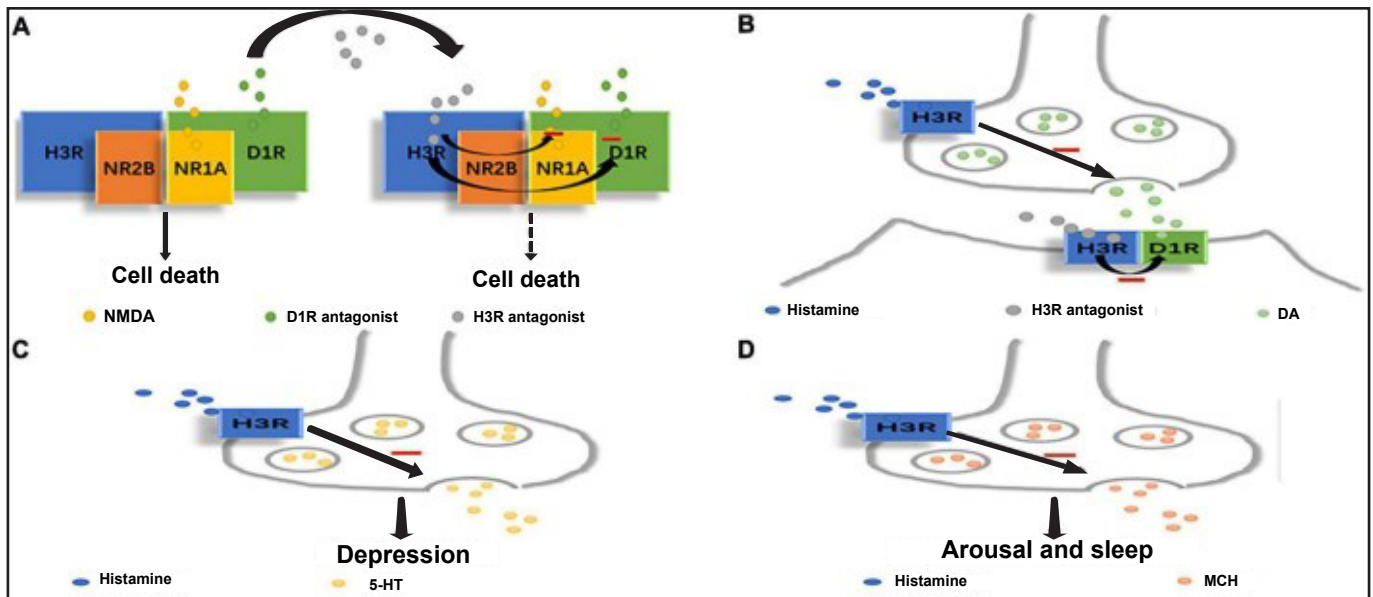


Fuente: Tomado para fines académicos de Thakkar, 2011(31)

Ilustración 13: Principales cambios en el sistema histaminérgico en el cerebro de pacientes con EA



Fuente: Tomada para fines académicos de Flores- Clemente et al. 2021(35).

**Ilustración 14:** Esquema que representa cómo la histamina puede regular otros transmisores relacionados con la depresión

**Fuente:** Tomada para fines académicos de Qian et al. 2022 (37)

responsables de la vigilia proceden de la formación reticular del tronco del encéfalo. (38). La glándula pineal quien produce melatonina y ayuda a mantener el ritmo circadiano, en un estudio se evidencio la correlación inversa entre la señalización de histamina y la necesidad de dormir. Los comportamientos mediados por el ritmo circadiano de la melatonina y la histamina en los mastocitos están involucrados en diferentes vías con varios factores incluido el NF- $\kappa$ B, el cual se destaca como actor clave común, interviniendo en diferentes vías de señalización que modulan el patrón circadiano de SNC (39).

El antihistamínico de venta libre, la difenhidramina, usado para aliviar alergias, tiene actividad antagonista H1R y es capaz de penetrar la barrera hematoencefálica, el antidepressivo doxepina, que afecta a los receptores colinérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos y adrenérgicos, también es un antagonista H1R selectivo. Tanto la doxepina como la difenhidramina aumentaron el sueño de movimientos oculares no rápidos en ratones (40). A demás, la exposición prolongada del SNC al H1R antagonista difenhidramina puede causar deficiencia en el rendimiento cognitivo o psicomotor al día siguiente (41). De acuerdo con este hallazgo preclínico, un ensayo aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con insomnio primario crónico mostro que la doxepina evitaba despertarse temprano en la mañana y mejoraba el sueño en la última parte de la noche (40,41).

Un estudio realizado utilizo el pez cebra, modelo importante para la investigación conductual y estudio de trastornos neuropsiquiátricos, demostró que H3R es importante para la agresión del pez cebra, de igual manera rebelan un papel potencial en la ansiedad y una

mayor actividad neuronal lo que confiere a H3R posibles novedosos tratamientos terapéuticos para afecciones humanas caracterizadas por una agresión excesiva. (42).

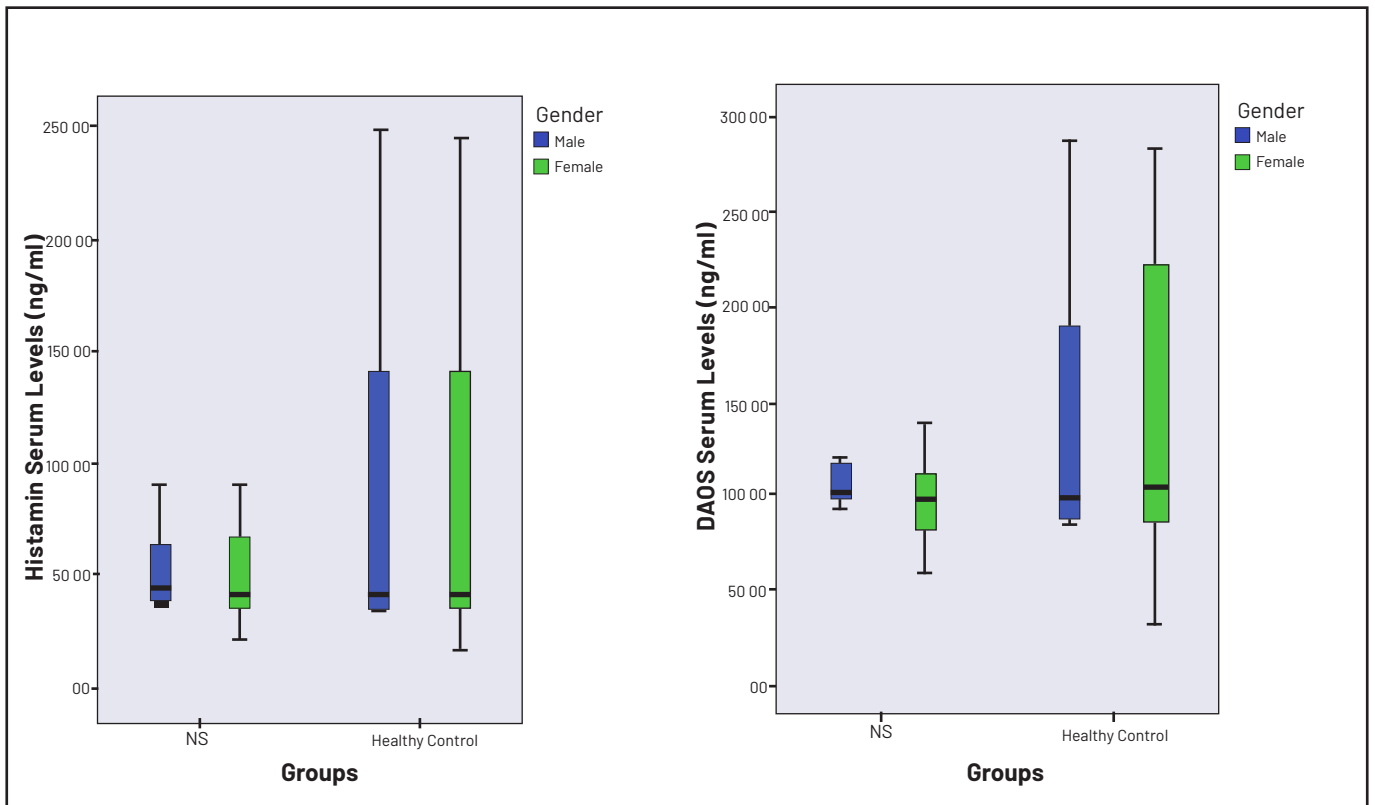
### Esclerosis múltiple atenuada por histamina

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica del sistema nervioso central que también es la principal causa de enfermedad neurodegenerativa no traumática entre adultos jóvenes. El mecanismo preciso y la patogenia de la EM aún se desconoce; se ha sugerido que el sistema y las células inmunitarias, así como los factores genéticos y ambientales, son factores de riesgo para la susceptibilidad a la EM (43).

Los eventos moleculares y celulares contribuyen a la desmielinización severa, la consiguiente neurodegeneración y la formación de lesiones, principalmente en la sustancia blanca del nervio óptico, el tronco encefálico, los ganglios basales, la medula espinal y la sustancia gris de la corteza cerebral. (44).

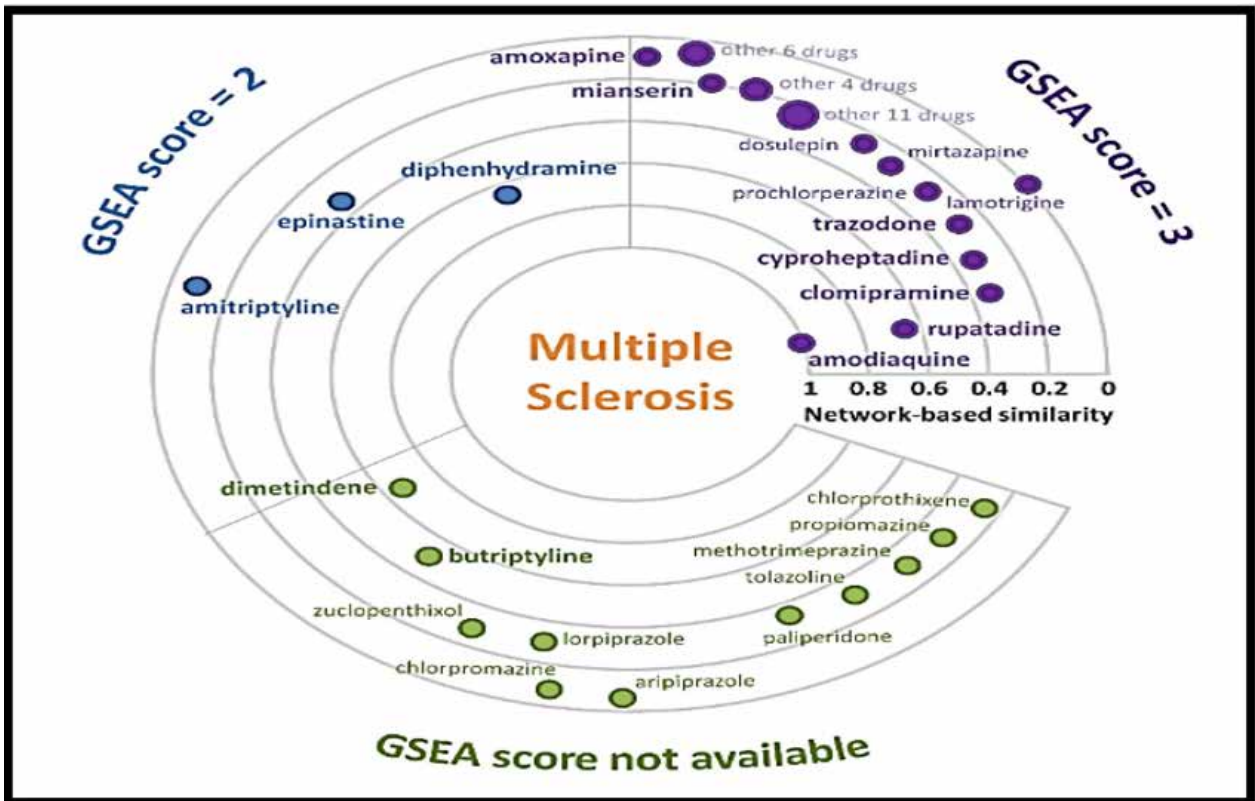
Dado a la intervención de histamina y sus efectos sobre las células inmunitarias y la producción de citoquinas un estudio realizo una medición de los niveles séricos de histamina y DAO en pacientes con EM encontrando que estos niveles fueron más bajos que los de los sujetos control, adicionalmente informaron niveles elevados de histamina en LCR en pacientes con EM, en la ilustración 15 A y B, se evidencian los resultados. Por lo tanto, más estudios serán necesarios para aclarar el papel potencial de la histamina y la enzima diamino oxidasa en la patogenia de la EM (43).

**Ilustración 15:** Diagrama de caja del nivel sérico de histamina en dos grupos etiquetados por género (A) y diagrama de caja del nivel sérico de diamina oxidasa en dos grupos etiquetados por género (B).



Fuente: Tomada para fines académicos de Rafiee Zadeh et al. 2018 (43)

**Ilustración 16:** Medicamentos candidatos a la histamina reutilizables para la esclerosis múltiple



Fuente: Tomado para fines académicos de Amadio et al. 2022 (44)

De igual manera está bien establecido que la histamina está directamente involucrada en la enfermedad regulando la diferenciación de los precursores de oligodendrocitos, reduciendo la desmielinización y mejorando el proceso de remielinización. Un estudio mostro que varios antagonistas de los H1R, especialmente rupatadina y difenhidramina se pueden priorizar como nuevos fármacos candidatos para ser reutilizados para la EM al poseer valores de similitud relevantes basados en la red y puntuaciones de entidades moleculares como genes, proteínas, metabolitos o fenotipos entre EM y los fármacos candidatos pertenecientes a la clase de histamina y predichos por SAveRUNNER como reutilizables para la EM como se muestra en la Ilustración 16. Se ha demostrado que la sobreexpresión de H1 en las células T se vuelve promotora de la enfermedad y los antagonistas H1 reducen la gravedad y la patología de la enfermedad en estudios realizados en ratones (44).

Histamina solución y no causa de prurito

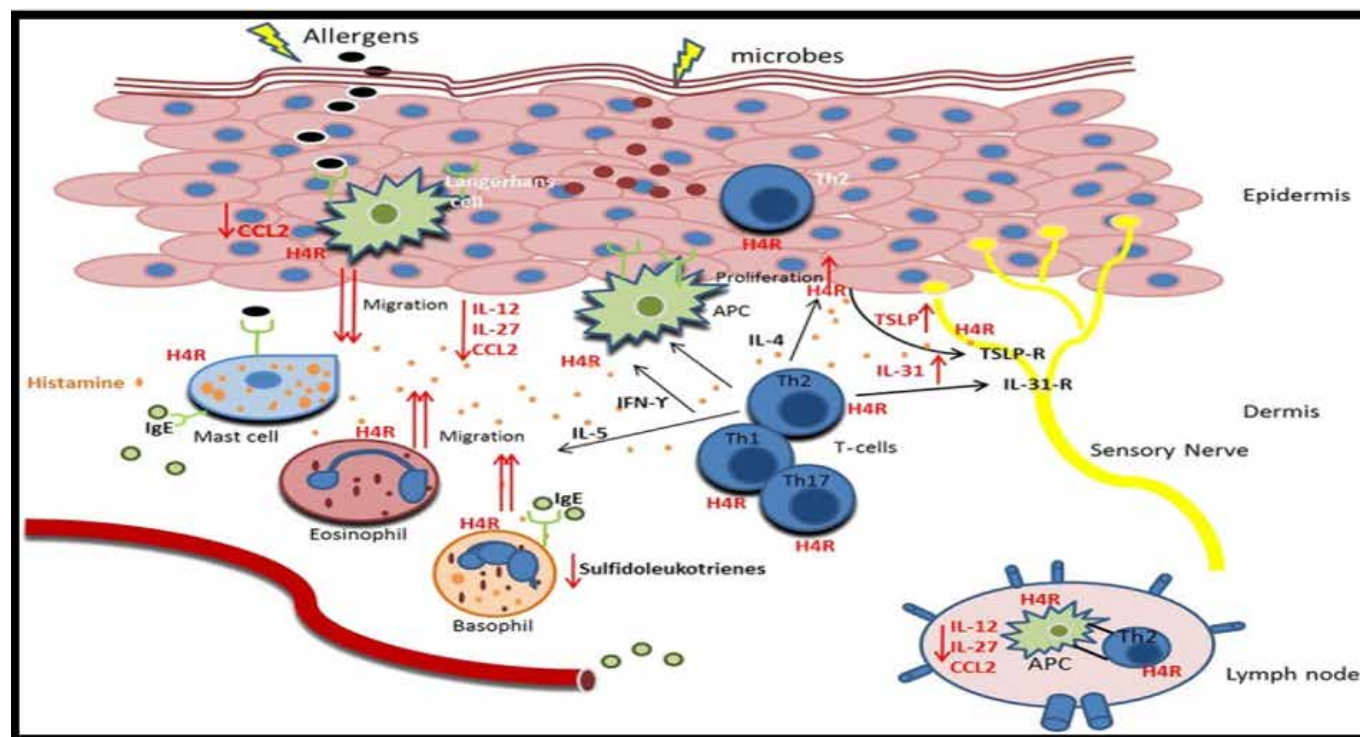
La dermatitis atópica (DA) y la psoriasis son enfermedades comunes de la piel con un alto impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes dado por sus síntomas como lesiones cutáneas eczematosas y picor intenso. Dado que los niveles de histamina están muy elevados en la piel inflamada es probable que la histamina desempeñe un papel relevante en la patología de la enfermedad. Se ha demostrado que los antagonistas H4R muestran efectos antipruriginosos y antiinflamatorios no solo en ratones sino también

en los primeros ensayos clínicos en humanos (ver Ilustración 16.) H4R se expresan en los queratinocitos y diferentes poblaciones de células inmunitarias, que desempeñan un papel en la piel inflamada de la DA. La participación del FcεRI desencadena la liberación de histamina de los mastocitos y los basófilos. La histamina, a su vez, puede mediar varios efectos proinflamatorios y antiinflamatorios a través de su unión a los H4R los cuales se encuentran resaltados en rojo en la ilustración. (45)

La estimulación de H4R en las células mononucleares de sangre periférica humana y las células Th2 conduce a una regulación positiva de los niveles de expresión de ARNm de IL-31 una citoquina que está fuertemente relacionada con la inducción de prurito, los H4R son candidatos prometedores para el tratamiento de la DA en humanos (45).

El estudio histológico de los habones presentes en urticaria crónica ha permitido conocer mejor las diferentes células y mediadores que participan en la enfermedad, los basófilos y los mastocitos, como productores principales de histamina, desempeñan un papel efector en la formación del habón y el angioedema en la urticaria. Mecanismos inmunitarios en la patogénesis de la urticaria crónica espontánea (46).

Ilustración 17: El papel de los receptores de histamina H4 en células humanas relevantes en la DA



Fuente: Tomado para fines académicos de Katrin Schaper- Gerhardt et al. 2020 (45)

**Tabla 6:** Usos de la histamina

Respuesta inmunitaria e inflamación	funciones fisiológicas	sistema nervioso central	Cáncer
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Alergia, asma y enfermedades autoinmunes</li> <li>•Prurito crónico, rinitis alérgica</li> <li>•Regulación de la función de las CD</li> <li>•Reacciones anafilácticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Diferenciación celular, proliferación</li> <li>•Hematopoyesis y la regeneración celular</li> <li>•Vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Déficit relacionado con el comportamiento agresivo</li> <li>•Neuro modulación y el estado de vigilia</li> <li>•Trastornos neurodegenerativos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Adyuvantes en la quimioterapia contra el cáncer.</li> <li>•regulación del crecimiento y la progresión del cáncer de mama</li> </ul>

**Fuente:** Elaboración propia de los autores, con fines académicos para este estudio

**Tabla 7:** Patologías relacionadas con la histamina

INDIRECTAS	DIRECTAS
Comportamiento agresivo	Asma
Ciclos anormales de sueño y vigilia	Enfermedades autoinmunes
Comportamiento bivalente en la regulación de células de la inmunidad	Vasodilatación
Esclerosis múltiple	Aumento de la permeabilidad vascular
Trastornos neurodegenerativos	progresión de reacciones alérgicas
Cancer	Dermatitis alérgica
COVID-19	Urticaria crónica
Alzheimer	Trastornos gastrointestinales (GIT)
Psoriasis	

**Fuente:** Elaboración propia de los autores con fines académicos.

### Conclusiones

La histamina demuestra un papel muy importante en el desarrollo de nuevas terapéuticas con agonistas o antagonistas de cada uno de los receptores de histamina, a su vez juega un rol en los mecanismos de acción de muchas enfermedades, en la Tabla 6. se describen las más importantes.

Los estudios mencionados en esta revisión no cuentan con suficiente evidencia científica que respalde la posibilidad de la incursión de estos como dianas definitivas, algunos se muestran en la Tabla 7.; Sin embargo, ponen un nuevo trazo para continuar las investigaciones sobre la histamina como un gran recurso que está siendo explotado en diferentes áreas de la medicina y promete grandes resultados.

### Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

#### Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

#### Confidencialidad de datos:

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

#### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

## Bibliografía

1. Branco ACCC, Yoshikawa FSY, Pietrobon AJ, Sato MN. Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation. Vol. 2018, *Mediators of Inflammation*. Hindawi Limited; 2018.
2. Borriello F, Iannone R, Marone G. Histamine release from mast cells and basophils. En: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer Science and Business Media, LLC; 2017. p. 121-39.
3. Tanaka S, Furuta K. Roles of ige and histamine in mast cell maturation. Vol. 10, *Cells*. MDPI; 2021.
4. Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WLS, et al. International union of basic and clinical pharmacology. XCVIII. histamine receptors. *Pharmacol Rev*. 1 de julio de 2015;67(3):601-55.
5. Peng X, Yang L, Liu Z, Lou S, Mei S, Li M, et al. Structural basis for recognition of antihistamine drug by human histamine receptor. *Nat Commun*. 1 de diciembre de 2022;13(1).
6. Eldanasory OA, Eljaaly K, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Histamine release theory and roles of antihistamine in the treatment of cytokines storm of COVID-19. Vol. 37, *Travel Medicine and Infectious Disease*. Elsevier USA; 2020.
7. Ekaterini Tiligada C, Tiligada E, Ennis M. Themed Section: New Uses for 21st Century Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2020;177:469. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.v177.3/issuetoc>
8. Grange C, Gurrieri M, Verta R, Fantozzi R, Pini A, Arianna I, et al. Themed Section: New Uses for 21st Century Histamine in the kidneys: what is its role in renal pathophysiology? 2019; Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.v177.3/issuetoc>
9. Huang H, Li Y, Liang J, Finkelman FD. Molecular regulation of histamine synthesis. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
10. Chen S, Luster AD. Antihistamines for cancer immunotherapy: More than just treating allergies. *Cancer Cell*. 10 de enero de 2022;40(1):9-11.
11. Nguyen PL, Cho J. Pathophysiological roles of histamine receptors in cancer progression: Implications and perspectives as potential molecular targets. Vol. 11, *Biomolecules*. MDPI; 2021.
12. Sarasola M de la P, Táquez Delgado MA, Nicoud MB, Medina VA. Histamine in cancer immunology and immunotherapy. Current status and new perspectives. Vol. 9, *Pharmacology Research and Perspectives*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
13. Li H, Xiao Y, Li Q, Yao J, Yuan X, Zhang Y, et al. The allergy mediator histamine confers resistance to immunotherapy in cancer patients via activation of the macrophage histamine receptor H1. *Cancer Cell*. 10 de enero de 2022;40(1):36-52. e9.
14. Bertran-Faus A, Polis-Yanes C, González-Navarro B, Jané-Salas E, Estrugo Devesa A, Marí-Roig A, et al. Role of histamine in Oral Lichen Planus, Leukoplakia and in Squamous-Cell Oral Carcinoma. Systematic review. *Av Odontostomatol*. 2021;37:169-76.
15. Vanina Medina CA, Massari NA, Nicoud MB, Medina VA. Themed Section: New Uses for 21st Century Histamine receptors and cancer pharmacology: an update. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2020;177:516. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.v177.3/issuetocAbbreviationsAML,acutemyeloid>
16. Kakavas S, Karayiannis D, Mastora Z. The complex interplay between immunonutrition, mast cells, and histamine signaling in covid-19. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI; 2021.
17. Ennis M, Tiligada K. Histamine receptors and COVID-19. Vol. 70, *Inflammation Research*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 67-75.
18. Malone RW, Tisdall P, Fremont-Smith P, Liu Y, Huang XP, White KM, et al. COVID-19: Famotidine, Histamine, Mast Cells, and Mechanisms. *Front Pharmacol*. 23 de marzo de 2021;12.
19. Raghavan S, Leo MD. Histamine Potentiates SARS-CoV-2 Spike Protein Entry Into Endothelial Cells. *Front Pharmacol*. 25 de abril de 2022;13.
20. Chazot PL, Johnston L, Mcauley E, Bonner S. Histamine and delirium: Current opinion. Vol. 10, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
21. Zhao Y, Zhang X, Jin H, Chen L, Ji J, Zhang Z. Histamine Intolerance—A Kind of Pseudoallergic Reaction. Vol. 12, *Biomolecules*. MDPI; 2022.
22. Hungerford JM. Histamine and Scombrottoxins. Vol. 201, *Toxicon*. Elsevier Ltd; 2021. p. 115-26.
23. Shulpekova YO, Nechaev VM, Popova IR, Deeva TA, Kopylov AT, Malsagova KA, et al. Food intolerance: the role of histamine. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI; 2021.
24. Cucca V, Ramirez GA, Pignatti P, Asperti C, Russo M, Della-Torre E, et al. Basal Serum Diamine Oxidase Levels as a Biomarker of Histamine Intolerance: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients*. 1 de abril de 2022;14(7).
25. Schnedl WJ, Enko D. Considering histamine in functional gastrointestinal disorders. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Inc.; 2020. p. 1-8.
26. Schnedl WJ, Enko D. Histamine intolerance originates in the gut. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021.
27. Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine intolerance—the more we know the less we know. A review. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021.
28. Smolinska S, Winiarska E, Globinska A, Jutel M. Histamine: A Mediator of Intestinal Disorders—A Review. Vol. 12, *Metabolites*. MDPI; 2022.
29. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine intolerance: The current state of the art. Vol. 10, *Biomolecules*. MDPI AG; 2020. p. 1-26.
30. Kettner L, Seitel I, Fischer L. Evaluation of porcine diamine oxidase for the conversion of histamine in food-relevant amounts. *J Food Sci*. 1 de marzo de 2020;85(3):843-52.
31. Thakkar MM. Histamine in the regulation of wakefulness. Vol. 15, *Sleep Medicine Reviews*. 2011. p. 65-74.
32. Naganuma F, Nakamura T, Yoshikawa T, Iida T, Miura Y, Kárpáti A, et al. Histamine N-methyltransferase regulates aggression and the sleep-wake cycle. *Sci Rep*. 1 de diciembre de 2017;7(1).
33. Yoshikawa T, Nakamura T, Yanai K. Histamine N-Methyltransferase in the Brain. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
34. Williams RH, Chee MJS, Kroeger D, Ferrari LL, Maratos-Flier E, Scammell TE, et al. Optogenetic-mediated release of histamine reveals distal and autoregulatory mechanisms for controlling arousal. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(17):6023-9.
35. Flores-Clemente C, Nicolás-Vázquez MI, Jiménez EM, Hernández-Rodríguez M. Inhibition of astrocytic histamine n-methyltransferase as a possible target for the treatment of alzheimer's disease. Vol. 11, *Biomolecules*. MDPI; 2021.
36. Mera Jimenez E, Zolek T, Hernández Perez PG, Miranda Ruvalcaba R, Nicolás Vásquez MI, Hernández Rodríguez M. Drug Repurposing to Inhibit Histamine N-Methyl Transferase. *Molecules* 2023 [Internet]. febrero de 2023;28(576):1-14. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9867436/pdf/>

- molecules-28-00576.pdf
37. Qian H, Shu C, Xiao L, Wang G. Histamine and histamine receptors: Roles in major depressive disorder. Vol. 13, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2022.
  38. Díez García A, Garzón M. Regulación de las fases del ciclo vigilia-sueño por la histamina. *Revista de Neurología* [Internet]. 2017;64:267-77. Disponible en: [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)
  39. Pham L, Baiocchi L, Kennedy L, Sato K, Meadows V, Meng F, et al. The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators. Vol. 70, *Journal of Pineal Research*. Blackwell Publishing Ltd; 2021.
  40. Shan L, Swaab DF. Changes in Histaminergic System in Neuropsychiatric Disorders and the Potential Treatment Consequences. *Curr Neuropharmacol*. 11 de febrero de 2022;20(2):403-11.
  41. Hu W, Chen Z. The roles of histamine and its receptor ligands in central nervous system disorders: An update. Vol. 175, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2017. p. 116-32.
  42. Reichmann F, Rimmer N, Tilley CA, Dalla Vecchia E, Pinion J, Al Oustah A, et al. The zebrafish histamine H3 receptor modulates aggression, neural activity and forebrain functional connectivity. *Acta Physiologica*. 1 de diciembre de 2020;230(4).
  43. Rafiee Zadeh A, Falahatian M, Alsahebfosoul F. Serum levels of histamine and diamine oxidase in multiple sclerosis [Internet]. Vol. 7, *Am J Clin Exp Immunol*. 2018. Disponible en: [www.ajcei.us/ISSN:2164-7712/AJCEI0086352](http://www.ajcei.us/ISSN:2164-7712/AJCEI0086352)
  44. Amadio S, Conte F, Esposito G, Fiscon G, Paci P, Volonté C. Repurposing Histaminergic Drugs in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 1 de junio de 2022;23(11).
  45. Katrin Schaper-Gerhardt C, Schaper-Gerhardt K, Roszbach K, Nikolouli E, Werfel T, Gutzmer R, et al. Themed Section: New Uses for 21st Century The role of the histamine H 4 receptor in atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Pharmacol*. 2020;177:490.
  46. Sánchez J, Sánchez C, López M, Velásquez Lopera MM. Mecanismos inmunitarios en la patogénesis de la urticaria crónica espontánea. *Revista Asociacion Colombiana de Dermatologia*. 2021;29:14-28.