

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Ingesta de alimentos ricos en histamina asociados a migraña en estudiantes de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego”

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor (es):

Br. Cueva Torres, Ana María Rebeca

Jurado Evaluador:

Presidente: Rojas Rodriguez, Esmidio Elmer

Secretario: Sarachaga Carpio, José Antonio

Vocal: Vences Balta, Aldo Danton

Asesor:

Tirado Silva, Alejandro

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6104-9455>

Trujillo – Perú

2018

Fecha de sustentación: 2020/12/21

MIEMBROS DEL JURADO

PRESIDENTE

SECRETARIO

VOCAL

DR. TIRADO SILVA ALEJANDRO
ASESOR

DEDICATORIA

Dedico esta Tesis a Dios, por darme fortaleza para poder avanzar cada día y a mis padres, por su apoyo de manera incondicional para terminar este hermoso camino de la Medicina. Los amo infinitamente.

AGRADECIMIENTO

A Dios, Padre Todopoderoso:

Por darme paciencia, salud, amor y fuerzas para seguir adelante ante cualquier problema que se me presente en la vida, por Él y para Él.

A mis padres, Enrique y Adelina

A mi hermano, Enrique Milquiades

A mi tía, Nelida

A mis abuelitos, Milquiades y Agustín

Por su inmenso amor incondicional y ser mi guía en todo sentido tanto espiritual, personal y académico, a pesar de las vicisitudes de la vida siempre me han enseñado a no rendirme y a seguir perseverando.

A mi primo, Edwin Darwin

A mi amiga, Patricia del Rocio

Por ser un ejemplo de perseverancia en mi vida y de lucha constante para ser mejor persona, aunque ya no estén a mi lado siempre los llevaré en mi corazón, un abrazo de oso hasta el cielo.

A mi familia S.O.S:

Por adoptarme como una hija durante mi etapa universitaria, por sus cuidados y atenciones que me hacían sentir como en casa, muchas gracias Sra. Marcela, Don Oswaldo, Alfredo, Dayanna, Joansie y Juliana por hacer de mis días únicos.

**INGESTA DE ALIMENTOS RICOS EN HISTAMINA ASOCIADOS A MIGRAÑA
EN ESTUDIANTES DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR
ORREGO**

**INTAKE OF HISTAMINE-RICH FOODS ASSOCIATED WITH MIGRAINE IN
MEDICINE STUDENTS AT UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
ABSTRACT**

AUTOR: ANA MARÍA REBECA CUEVA TORRES

ASESOR: ALEJANDRO TIRADO SILVA

INSTITUCIÓN DE ESTUDIO: UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

CORRESPONDENCIA:

Nombres y apellidos: Ana María Rebeca Cueva Torres

Dirección: Av. Carrión 590, Urb. San Nicolás – Trujillo

Teléfono: +(51) 948632606

Email: rebecacuevat@gmail.com

ÍNDICE

CARATULA	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
RESUMEN.....	i
ABSTRACT.....	ii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
III. RESULTADOS.....	21
IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	24
V. CONCLUSIONES.....	30
VI. RECOMENDACIONES.....	31
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	32
VIII. ANEXOS.....	35
8.1 Anexo 01	
8.2 Anexo 02	
8.3 Anexo 03	
8.4 Anexo 04	

RESUMEN

Objetivo: Demostrar la asociación de la ingesta de alimentos ricos en histamina y la migraña en estudiantes de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Material y Métodos: Se realizó un estudio transversal en 188 estudiantes del primer al tercer año de estudios en la escuela profesional de medicina humana, quienes llenaron una encuesta elaborada en base al CODEX ALIMENTARIUS, de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación/Organización Mundial de la Salud, y el cuestionario Migraine Screen Questionnaire (MS-Q), seleccionados por muestreo no probabilístico, de noviembre a diciembre del 2019. En el análisis estadístico se utilizó la prueba de Chi Cuadrado y el Odds Ratio. **Resultados:** Se encontró un 68.5% de estudiantes de medicina con migraña han ingerido alimentos ricos en histamina, se halló asociación entre estas variables con un Odds Ratio de 3,65 el cual fue significativo ($p=0,000019$) con IC 95%(1,99-6,68), X^2 : 18,242. El porcentaje de migraña fue 65,2% siendo significativamente mayor en el primer año académico ($p=0,000$). El promedio de edad fue de 19,7 años ($p=0.005$) y el tiempo de inicio de dolor de cabeza tras la ingesta de alimentos ricos en histamina fue de 5,1 horas, los cuales fueron significativamente menores en los estudiantes con migraña ($p<0.05$). **Conclusiones:** La ingesta de alimentos ricos en histamina es un factor asociado a migraña en estudiantes de medicina, con mayor prevalencia en el primer año académico.

Palabras clave: Asociación, histamina, migraña (fuente:DECS/BIREME).

INTAKE OF HISTAMINE-RICH FOODS ASSOCIATED WITH MIGRAINE IN MEDICINE STUDENTS AT UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO

ABSTRACT:

Objective: To demonstrate the association between the intake of foods rich in histamine and migraine in medical students at Universidad Privada Antenor Orrego

Material and Methods: A cross-sectional study was carried out in 188 students from the first to the third year of studies at the professional school of human medicine, who filled out a survey prepared based on the CODEX ALIMENTARIUS, of the United Nations Organization for Agriculture and Food/World Health Organization, and the Migraine Screen Questionnaire (MS-Q), selected by non-probabilistic sampling, from November to December 2019. The Chi Square test and the Odds Ratio were used in the statistical analysis. **Results:** 68.5% of medical students with migraine had eaten histamine-rich foods, an association was found between these variables with an Odds Ratio of 3.65 which was significant ($p = 0.000019$) with 95% CI (1.99-6.68), $X^2: 18.242$. The percentage of migraine was 65.2%, being significantly higher in the first academic year ($p = 0.000$). The average age was 19.7 years ($p = 0.005$) and the onset time of headache after the ingestion of foods rich in histamine was 5.1 hours, which were significantly shorter in students with migraine ($p < 0.05$). **Conclusions:** The intake of foods rich in histamine is a factor associated with migraine in medical students, with a higher prevalence in the first academic year. **Key words:** Association, histamine, migraine (source:MeSH/NLM).

I. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS), menciona que el 30 % a nivel mundial han padecido de crisis de migraña como mínimo una vez, lo cual conlleva a optimizar los planes de tratamiento (1,2). En el 2016, fue considerada como la sexta enfermedad más importante que causa años vividos con discapacidad en todo el mundo, además en América Latina fue la séptima causa (3,4). Siendo en las mujeres (24,4%) tres veces más frecuente que en los hombres (7,4%). En la prevalencia se encontró que era más bajo en los mayores de 60 años (5,0% mujeres; 1,6% hombres) (5) afectando las actividades sociales, así también laborales según el género, siendo más frecuente en adultos en etapas de producción o laborales (6).

En nuestro país se ha observado que la migraña varía con la ubicación geográfica, siendo más frecuente en lugares de altura como Cerro de Pasco con 13.4% y a nivel del mar se presenta en el 3.6% de la población, en tanto que estos resultados en la altura podrían relacionarse con las manifestaciones clínicas del mal de la montaña crónico agravándose por el ejercicio (7,8).

Las personas con migraña tienen un mayor riesgo de desarrollar otras patologías como trastornos del estado de ánimo como ansiedad, trastornos de pánico y además se ha demostrado que las personas con migraña tienen más de 2.5 veces probabilidades de sufrir depresión en comparación con las que no tienen migraña y enfermedades crónicas como diabetes tipo II, síndrome metabólico, obesidad y enfermedades cardiovasculares (9,10,11).

Varias teorías han evolucionado hasta el concepto actual de que es una combinación de genética, epigenética, y los factores ambientales pueden estar implicados en la patogénesis de la migraña. Entre éstos, tanto la hiperexcitabilidad neuronal como la inflamación neurogénica juegan un papel fundamental, aunque su importancia relativa como disparadores de la cefalea es todavía una cuestión de debate (12). Una teoría menciona que durante la migraña y ataques de dolor de cabeza agudos, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) se libera en el sistema vascular del cerebro como un mediador de síntomas, CGRP se expresa en neuronas trigeminales que forman fibras C y fibras A, y por esta razón, pertenece a la Teoría vía trigeminovascular de la migraña. Además, CGRP se

deriva de cuerpos celulares de las neuronas motoras y es reconocido como un neuromodulador de la nocicepción, los receptores de CGRP (CGRP-R) se encuentran en células de músculo liso vasculares de las meninges en los que promueven la vasodilatación pero su mecanismo de acción en la migraña sigue siendo vago. Cuando se activa, CGRP-R, además de la vasodilatación, también inducen la desgranulación de mastocitos, con el consiguiente aumento en inflamación neurogénica a través de la liberación de histamina, prostaglandinas, Factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento endotelial vascular, y la serotonina produciendo la cefalea característica de la migraña (12,13). Otra teoría menciona de que la migraña sería una canalopatía y estaría alterado un canal iónico de calcio, el cual libera neurotransmisores y esto llevaría a una hiperexcitabilidad neuronal que es base fundamental biológica de la migraña (13).

Las características de la migraña comprende un desorden neurovascular crónico del sistema nervioso determinado por la recurrencia de dolor de cabeza que duran de 4 a 72 horas, episódicos, típico, recurrentes, habitualmente unilaterales y pulsátiles, de moderado a severo y a veces incapacitantes, agravándose con la actividad física, acompañadas de vómitos y/o náuseas, hipersensibilidad a los estímulos tales como la luz, sonido u olores, y otras molestias menos frecuentes, los cuales se presentan minutos u horas antes de iniciar la cefalea (14,15). Las manifestaciones clínicas pueden variar entre cada paciente, las características clínicas y fisiopatológicas recurrentes de la migraña pueden evolucionar con el tiempo, debido a la disminución de los umbrales nociceptivos en individuos vulnerables (16).

Según Stephen J. en una revisión sistemática menciona que el vínculo común entre los factores desencadenantes de la migraña parece ser una dificultad intrínseca en la adaptación a los cambios ambientales internos y externos. La base científica de estas asociaciones sigue siendo un área interesante de la especulación, pero sin una base clara causal (17). Es frecuente que los ataques de migraña puedan ser causados por estímulos externos como la menstruación, alteraciones hormonales, el estrés emocional, cambios de presión atmosférica, tratamiento hormonal sustitutivo, ayuno prolongado o alimentos como el vino tinto, cítricos, chocolate, alimentos fermentados o procesados (18,19,20).

En cuanto al tratamiento de la migraña el acetaminofeno y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno) son tratamientos de primera línea para las migrañas leves a moderadas, mientras que los triptanos (almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán) son tratamientos de primera línea para las migrañas moderadas a severas (21). Estudios mostraron que la dieta cetogénica (dieta muy baja en carbohidratos por lo general 50 mg/día, acoplado a un aumento relativo de la proteína y la grasa) es eficaz en la profilaxis de la migraña, el beneficio que van desde la reducción de la frecuencia, intensidad de ataque y desaparición de la migraña. En casi todos los casos la dieta cetogénica es efectiva en unos pocos días, lo cual se sugiere que la dieta cetogénica es una herramienta terapéutica prometedora para la prevención de la migraña (22). En cuanto a las dietas de eliminación se basan en la premisa de que ciertos alimentos (o componentes de los alimentos) son capaces de desencadenar un evento de la migraña en individuos susceptibles (23). También se menciona acerca de una dieta libre de histamina en los alimentos y/o vino, es decir moderando las cantidades de histamina en los alimentos puede disminuir la frecuencia e intensidad migraña (24). Se define como alimentos ricos en histamina a aquellos alimentos que contienen histamina en promedio más de 100 mg/Kg (25,26), actuando como desencadenante en la migraña, en apoyo de la teoría de la migraña como una enfermedad relacionada con la dieta se derivan de la observación de que ciertos alimentos y bebidas pueden actuar como activadores o factores precipitantes en la migraña. Por otra parte, los pacientes con migraña consumen menos chocolate, bebidas calientes y carnes procesadas que la población normal como prevención ante crisis migrañosas (19,20, 27).

La Sociedad Internacional de Cefaleas menciona que la cefalea atribuida al uso o exposición a una sustancia se considera a una cefalea que aparece por primera vez o que empeora en frecuencia y/o intensidad, en relación temporal a la exposición o la retirada de una sustancia o fármaco (18), denominándose a cada cefalea en base de la sustancia que la desencadena, como el tabaco, el alcohol y algunas sustancias como la histamina podría ser el desencadenante de las crisis. Es por ello necesario que el paciente este informado y reconozca la naturaleza de su enfermedad para evitarlos (15,28,29).

Algunos hábitos alimenticios tienen la capacidad para aumentar el estrés oxidativo y el estado inflamatorio mediante la inducción de vasodilatación cerebral y

respuestas neuroinmunológicas, el efecto de la alimentación tiene efectos significantes tanto en el riesgo de desencadenar migraña y en la frecuencia de los ataques de dolor de cabeza (30). Entre los desencadenantes dietéticos de la migraña, los alimentos que contienen amina, debido a su alto contenido de histamina, pueden mediar una respuesta inflamatoria estéril desencadenando migraña (31,32). Además, muchas de las personas con migraña son sensibles a la histamina cuando hay una actividad disminuida de DAO (Diamino oxidasa) (considerado disminuida cuando es menor a 80 HDU/ ml-Unidades degradantes de histamina/ml), la cual es una enzima fundamental para el metabolismo de la histamina, produciendo en estos pacientes una acumulación de histamina (31,33). Por lo tanto, la reducción de la síntesis de la histamina por la acción disminuida de la DAO y también a esto se suma el aumento de histamina, el cual es causado por la ingesta de alimentos ricos en histamina, en conjunto desencadenaría la cefalea en pacientes con migraña.

La histamina está presente en diversas cantidades en una diversidad de alimentos cuya existencia de la histamina se incrementa con la maduración de los alimentos, según Sarkadi menciona que “la histamina necesita de aminoácidos libres, la existencia de microorganismos con descarboxilasa positivas y un ambiente que favorezca el crecimiento bacteriano y la actividad descarboxilasa. Estos aminoácidos libres pueden estar en los alimentos como también pueden ser liberados por proteólisis durante el procesado o almacenamiento” (34). Muchas bacterias y levaduras tienen gran interacción de histidina descarboxilasa y por consiguiente pueden formar histamina, por ello según algunos autores señalan que “las concentraciones elevadas de histamina se encuentran primordialmente en productos de fermentación microbiana como el queso, vino, carne procesada o alimentos procesados microbialmente” (25,35,36).

El papel de la histamina en la inflamación neurogénica se describe la interacción de los mastocitos y las fibras nerviosas aferentes, la desgranulación de los mastocitos es estimulada por la liberación de neuropéptidos (como CGRP, Sustancia P y Péptido intestinal vasoactivo) desde las terminaciones nerviosas, lo cual conduce a la liberación de mediadores inflamatorios por neuronas aferentes que a su vez estimulan a otros mastocitos a desgranularse y, por lo tanto, mantienen y prolongan la inflamación (37).

El vínculo común entre los factores asociados a la migraña parece ser una dificultad en la adaptación a los cambios ambientales internos y externos (17). Con frecuencia pueden ser desencadenados por el alcohol, chocolate, alimentos fermentados o procesados (18,19,20). Se hace entonces necesario la identificación de los alimentos ricos en histamina debido a que disminuiría la frecuencia e intensidad de migraña en estudiantes universitarios (38). El conocimiento de la asociación de ingesta de alimentos ricos en histamina y la migraña puede generar cambios en los estudiantes que puedan disminuir la incidencia de migraña generando mayor rendimiento académico.

1.1. Antecedentes

Peatfield. R.C, et al (Inglaterra, 1995): Llevaron a cabo un estudio en la Clínica "Princess Margaret" de 1989 a 1991, entrevistaron a 429 pacientes con migraña, a los cuales fueron interrogados sobre los precipitantes dietéticos de sus dolores de cabeza, de los cuales el 16.5% informaron que los dolores de cabeza podrían ser precipitados por queso o chocolate y casi siempre por ambos; 18.4% por bebidas alcohólicas, 11.8% por vino tinto; 28% informaron que la cerveza precipitaría los dolores de cabeza. Hubo una asociación estadística definida entre la sensibilidad al queso/chocolate y vino tinto ($P < 0,001$) y también a la cerveza ($P < 0,001$) (20).

Wang X, et al (China, 2015): Realizaron una revisión sistemática y meta análisis sobre la prevalencia de migraña en estudiantes universitarios entre 1988 y 2014, la prevalencia combinada de la migraña se calculó utilizando el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird. Los datos se combinaron de 56 estudios independientes, analizando un total de 34,904 estudiantes. Encontrando que la prevalencia combinada de migraña fue del 16,1% [intervalo de confianza (IC) del 95%: 13,6% -18. 9%]: 11.3% (IC 95% 8.8% -14.4%) entre los estudiantes varones y 21.7% (IC 95% 18.0% -25.8%) entre las estudiantes. El análisis de subgrupos reveló que los criterios de diagnóstico ($P < 0,0001$) y la distribución por género ($P = 0,004$) afectaron significativamente la prevalencia de la migraña. El análisis acumulativo encontró que el IC del 95% se volvió más estrecho con el año de publicación ascendente y el tamaño de la muestra (39).

Mei-Ling Sharon Tai, et al (Sudeste Asiático, 2018): Realizaron un estudio transversal prospectivo en una clínica de neurología entre abril de 2010 y junio de 2017 sobre examinar los factores desencadenantes en la dieta de la migraña y la cefalea tensional en 684 pacientes malayos con dolor de cabeza, de los cuales 319 pacientes tuvieron migraña y 365 pacientes cefalea tensional, en los cuales los alimentos representaron 44,2% como desencadenantes de los ataques de migraña siendo los más comunes que se reportaron: el café (19,9%), chocolate (7,5%) y alimentos ricos en glutamato monosódico (5,6%). La regresión logística mostró que el chocolate (OR 2.16, IC 95% 1.06–4.41, $p = 0.035$) y café (OR 1.73, IC 95% 1.12–2.68, $p = 0.014$)

se asociaron significativamente con la migraña en comparación con la cefalea tensional (19).

1.2 Justificación

La migraña constituye la sexta causa más importante de los años vividos con discapacidad a nivel mundial, la cual es uno de los motivos de consulta más frecuente en el área de neurología, observado con mayor frecuencia en la población universitaria siendo una de las causas la ingesta de alimentos ricos en histamina, actuando como desencadenante en la migraña, en apoyo de la teoría de la migraña como una enfermedad relacionada con la dieta se derivan de la observación de que ciertos alimentos pueden actuar como activadores o factores precipitantes en la migraña, como lo son vino tinto, chocolate, embutidos o leche pasteurizada. Por lo tanto, la identificación de los alimentos ricos en histamina precozmente, al ser una variable modificable mediante cambios en el hábito alimenticio, es posible disminuir la frecuencia de migraña en los estudiantes universitarios, comprender esta asociación puede proporcionar información de utilidad para proponer estrategias preventivas en la reducción de los síntomas de la migraña y de este modo mejorar la calidad de vida en estos pacientes.

1.3 Enunciado del Problema:

- ¿La ingesta de alimentos ricos en histamina está asociada a migraña en estudiantes de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego?

1.4 Objetivos:

1.4.1 *Objetivo General:*

Demostrar la asociación de la ingesta de alimentos ricos en histamina y la migraña en estudiantes de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

1.4.2 *Objetivos Específicos:*

- Determinar la frecuencia de la ingesta de alimentos ricos en histamina en estudiantes de medicina con migraña
- Comparar la frecuencia de la ingesta de alimentos ricos en histamina en estudiantes con migraña y sin migraña
- Determinar las características epidemiológicas de la migraña

1.5 Hipótesis:

- **Ho:** La ingesta de alimentos ricos en histamina no se asocian con la migraña en estudiantes de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.
- **H1:** La ingesta de alimentos ricos en histamina están asociados con la migraña en estudiantes de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 Diseño del estudio

2.1.1. Tipo de estudio: El presente estudio corresponde:

1. Por la asignación de la investigación: Observacional
2. Por la comparación de grupos: Analítico
3. Por su naturaleza del estudio: Retrospectivo
4. Por la recolección de datos en un solo momento: Transversal

2.1.2. Diseño específico: Este estudio corresponde a un diseño -de transversal analítico.



2.2 Población, muestra y muestreo

Población diana o universal:

Todos los estudiantes de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego del primer al tercer año de estudios del semestre 2019 -2

Población de estudio:

Estudiantes de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego del primer al tercer año de estudios del semestre 2019 -2 que cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- I. Estudiantes de medicina de ambos sexos de la Facultad de Medicina matriculados en el semestre 2019 – 2 del primer al tercer año de estudios.
- II. Estudiantes con consentimiento informado en el presente estudio (ANEXO 01).

Criterios de exclusión:

- I. Estudiantes con alguna enfermedad psiquiátrica activa.
- II. Estudiantes con antecedente de traumatismo encéfalo-craneano.
- III. Estudiantes con antecedentes de epilepsia
- IV. Estudiantes con tratamientos farmacológico para alergia

2.3 Muestra y muestreo

Unidad de análisis:

Estará conformada por estudiante de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego matriculado en el semestre 2019 - 02 según los criterios de inclusión.

Tipo de muestreo:

- **No probabilístico – intencional** por conveniencia por la disposición que tengo para la preferencia de los estudiantes con migraña será de acuerdo a los criterios antes indicados.

Tamaño muestral:

$$n = \left(\frac{Z_{1-\alpha/2}}{e} \right)^2 P(1-P), \text{ si la población es infinita,}$$

$$n_F = \frac{Nn}{N+n}, \text{ si la población es finita,}$$

Los tamaños resultantes se multiplican por el efecto de diseño (deff).

Tamaño de muestra:

El tamaño muestral del universo de investigación para este trabajo, se determina por la posterior fórmula:

Donde:

n= Tamaño de muestra

N= 1654 (población estudiada de estudiantes de medicina humana matriculados en el semestre 2019-2 del 1° al 3° año)

Z= 1.96 (Desviación normal para un nivel de confianza de 95%)

P= 0.165 (20) Prevalencia de la característica en la población: basado en otros estudios.

Q= 1- P= 0.835

E= 0.05 (error de precisión)

$$n = \frac{Z^2(PQ)}{E^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2(0.165)(0.835)}{(0.05)^2}$$

$$n = 212$$

Como $n/N > 0.1$, entonces se reajusto a la muestra final (nf) con la siguiente formula:

$$nf = \frac{n}{1 + \frac{n}{N}} = 188 \text{ alumnos}$$

Cálculo: Usando EPIDAT 4.2:

Se necesitarán 188 estudiantes de medicina para el estudio.

Datos:

Tamaño de la población: 1654
 Proporción esperada: 16,500%
 Nivel de confianza: 95,0%
 Efecto de diseño: 1,0

Resultados:

Precisión (%)	Tamaño de la muestra
5,000	188

Asignación de la muestra en forma proporcional:

AÑOS	Nh	nh
1	774	88
2	504	57
3	376	43
Total	1654	188

n= 188

2.4 Definición operacional de variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	DIMENSIÓN
VARIABLE INDEPENDIENTE						
Ingesta de alimentos ricos en histamina	Los alimentos que contienen aminos, debido a su alto contenido de histamina a partir de 100 mg/Kg en alimentos (26).	Alimentos que contienen por lo menos: 350 mg de histamina en 1 Kg de embutidos o 162 mg de histamina en 1L de leche pasteurizada o 894mg de histamina en 1Kg de pescado congelado (35).	Cualitativa	Nominal	Encuesta	1: Ingesta de alimentos ricos en histamina 0: No ingesta de alimentos ricos en histamina
VARIABLE DEPENDIENTE						
Migraña	Cefalea de 4 a 72 horas de duración, episódicos, típico, recurrentes, habitualmente unilaterales y pulsátiles, de moderado a severo y a veces incapacitantes, agravándose con la	Para el diagnóstico de migraña se utilizó el Cuestionario Migraine Screen Questionnaire (MS-Q), el cual presenta una sensibilidad de 0,82; y una especificidad de 0,97 (40) presentando	Cualitativa	Nominal	Cuestionario	1: Diagnóstico de migraña 0: No diagnóstico de migraña

	actividad física, acompañadas de náuseas y vómitos, hipersensibilidad a los estímulos tales como la luz, sonido u olores, y otras molestias menos frecuentes, los cuales se presentan minutos u horas antes de iniciar la cefalea (18).	buena validez y seguridad, y consta de 5 preguntas. Cada una de los ítems tiene dos alternativas posibles (SI o NO). Cada pregunta vale un punto; puntuación de 4 o más será considerado como migraña.				
VARIABLES INTERVINIENTES						
Edad	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento del estudiante	Tiempo que ha vivido una persona mediante la fecha de nacimiento de acuerdo el DNI o partida de nacimiento (13,41).	Cuantitativa	Discreta	Encuesta	Años
Sexo	Características fenotípicas que determinan las diferencias entre hombre y mujer	Sexo reportado por los estudiantes (13).	Cualitativa	Nominal	Encuesta	Masculino Femenino

Año de estudio	Localización del estudiante según la escala de años de estudio para la aprobación de la carrera	Años de estudios reportado por los estudiantes (13,42).	Cuantitativa	Intervalo	Encuesta	0:Primero 1:Segundo 2: Tercero
Tiempo de dolor de cabeza por alimentos ricos en histamina	Periodo de dolor de cabeza que aparece en 2-12 horas tras la ingesta de alimentos ricos en histamina y remite en 72 horas (15).	Se definirá al tiempo de dolor de cabeza de acuerdo a lo encontrado en la entrevista directa realizada al estudiante.	Cuantitativa	Discreta	Encuesta	Horas

2.5 Procedimientos y Técnicas

- a. Se realizó un estudio transversal analítico en estudiantes de medicina del primer al tercer año de la escuela profesional de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego durante noviembre a diciembre del 2019. Se incluyeron estudiantes matriculados en semestre académico 2019-II y se excluyeron aquellos estudiantes con alguna enfermedad psiquiátrica activa, con antecedente de traumatismo encéfalo-craneano, con antecedentes de epilepsia y con tratamientos farmacológico para alergia.
- b. Se recolectaron variables sociodemográficas como edad, sexo, año de estudio, tiempo de dolor de cabeza por alimentos ricos en histamina, así como ingesta de alimentos ricos en histamina y migraña, como covariables de investigación.
- c. El cálculo de la muestra fue a través de la fórmula para población conocida, empleando el tamaño referencial de 2378 estudiantes, proporción de la población que tiene la característica de interés (16.5%), el nivel de confianza (95%) y el error de la estimación (5%), obteniendo 188 casos. El tipo de muestreo fue no probabilístico y la técnica de muestreo fue intencional.
- d. Cada participante recibió un cuestionario que constaba de dos partes: a) Datos sociodemográficos, que incluían las variables edad, sexo, año de estudio, tiempo de dolor de cabeza por alimentos ricos en histamina y para determinar alimentos ricos en histamina, se utilizó el criterio del CODEX ALIMENTARIUS de Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación/Organización Mundial de la Salud, el cual menciona que un alimento es rico en histamina cuando presenta en promedio 100 mg de histamina en 1Kg de alimento (ANEXO 03) y se detalló la frecuencia de su consumo (1, 2, 3 ó 4 veces al día) y la porción tomando como referencia a la International Society of DiAmino Oxidasa Deficiency en donde señala que existen 350 mg de histamina en 1 Kg de embutidos y su porción: 1 (más de 300g) y 2 (menos de 300 g); 162 mg de histamina en 1L de leche pasteurizada y su porción: 1 (más de 300 ml) y 2 (menos de 300ml); y 894mg de histamina en 1Kg de pescado congelado y su porción: 1 (más de 300g) y 2 (menos de 300g). Determinando la ingesta de alimentos ricos en histamina, si ingiere al menos uno de los alimentos antes

mencionados: embutidos (1 vez al día y más de 300g) o pescado congelado (1 vez al día y más de 300g) o leche pasteurizada (3 veces al día y más de 300ml), b) El cuestionario de migraña (MS-Q, Migraine Screen Questionnaire), consta de 5 preguntas, cada una de los ítems tiene dos alternativas posibles (SI ó NO) y cada pregunta vale un punto y la puntuación de 4 o más se consideró migraña (ANEXO 02). El tiempo promedio para el llenado del cuestionario fue aproximadamente de 5 minutos.

- e. Se brindó los cuestionarios anónimos y se recaudó información para ser utilizada para fines de la investigación. Se explicó a cada uno de ellos sobre el llenado de los cuestionarios, los cuales se entregaron después de que los participantes brindaron su consentimiento informado por escrito.
- f. El análisis se realizó a través de tablas de distribución de frecuencias, la variable edad fue presentada en años, tiempo de dolor de cabeza por alimentos ricos en histamina en horas y para el procesamiento y análisis de los datos se usó el paquete Estadístico IBM SPSS Statistics 25. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Se evaluó la asociación entre la ingesta de alimentos ricos en histamina, la migraña, y sexo a través la prueba de Chi cuadrado de Pearson.
- g. El estudio fue aprobado por la Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología de la Universidad Particular Antenor Orrego y por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Particular Antenor Orrego. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado escrito de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Los datos obtenidos fueron confidenciales y sólo fueron revisados por autor del estudio.
- h. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos (ANEXO 04) con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

2.6 Plan de análisis de datos

Para el procesamiento y análisis de los datos se usará el paquete Estadístico IBM SPSS Statistics 25.

- Estadística Descriptiva

En el análisis descriptivo de las variables cualitativas se determinarán porcentajes y/o gráficos de frecuencias.

- Estadística Analítica

Para determinar la asociación entre la Migraña y los alimentos ricos en histamina se usará la prueba de Chi cuadrado, la cual será considerada asociación significativa si la posibilidad de error es menor del 5% ($p < 0.05$).

	Migraña	No migraña	Total
Consumo de alimentos ricos en histamina	a	b	a + b
Consumo de alimentos no ricos en histamina	c	d	c + d
TOTAL	a + c	b + d	a + b + c + d

- **Odds ratio (OR):** Asimismo se medirá la fuerza de asociación con un intervalo de confianza al 95%.

2.7 Aspectos éticos:

Este proyecto se llevará a cabo según la “Declaración de Helsinki, artículo 24 – 32 reservando la confidencialidad y anonimato de los datos de los participantes” (43), según la ley N° 26842 “ley general de salud” (44), y según el Colegio Médico del Perú “código de ética y deontología del colegio médico del Perú, artículo 42 – 48” (45).

III. RESULTADOS

Tabla N° 01

Características demográficas de la población en estudio y su correlación con la migraña, durante el periodo noviembre - diciembre 2019

Características	n	Migraña		P	
		Si = 89	No = 99		
Edad(años)	20,0 ± 1,6	19,7 ± 1,5	20,3 ± 1,7	0.005	
Sexo	Femenino	60,1%(113)	57(64)	56(56,6)	0.296
	Masculino	39,9%(75)	32(36)	43(43,4)	
Años de estudios	1°	46%(88)	58(65,2)	30(30,3)	0.000
	2°	30%(57)	17(19,1)	40(40,4)	
	3°	24%(43)	14(15,7)	29(29,3)	
Tiempo de inicio de dolor de cabeza(horas)	6,7±2,5	5,1 ± 1,4	9,0 ± 1,9	0.000	
Alimentos ricos en histamina:	52,1%(98)				
Embutidos	57,1%(56)	75%(42)	25%(14)		
Pescado congelado	29,5%(29)	65,5%(19)	34,5%(10)		
Leche pasteurizada	13,2%(13)	53,8%(7)	46,2%(6)		

Tabla N° 02

Frecuencia de la ingesta de alimentos ricos en histamina en estudiantes con migraña de la escuela de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, durante el periodo noviembre - diciembre 2019:

Migraña	Ingesta de alimentos ricos en histamina			
	Si		No	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Si	61	68.5%	28	31.5%
Total	89	100.0%		

Fuente: Datos procesados por el autor

La frecuencia de ingesta de alimentos ricos en histamina en estudiantes con migraña fue de 61/89=68.5%.

Tabla N° 03

Frecuencia de la ingesta de alimentos ricos en histamina en estudiantes sin migraña de la escuela de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, durante el periodo noviembre - diciembre 2019:

Migraña	Ingesta de alimentos ricos en histamina			
	Si		No	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
No	37	37.4%	62	62.6%
Total	99	100.0%		

Fuente: Datos procesados por el autor

La frecuencia de ingesta de alimentos ricos en histamina en estudiantes sin migraña fue de 37/99= 37.4 %

Tabla N° 04

Asociación entre la ingesta de alimentos ricos en histamina y la migraña en estudiantes de la escuela de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, durante el periodo noviembre - diciembre 2019:

MIGRAÑA	INGESTA DE ALIMENTOS RICOS EN HISTAMINA					
	Si			No		
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Total	%
Si	61	68.5%	28	31.5%	89	100%
No	37	37.4%	62	62.6%	99	100%
Total	98		90		188	100%

Fuente: Datos procesados por el autor

$X^2 = 18,242$

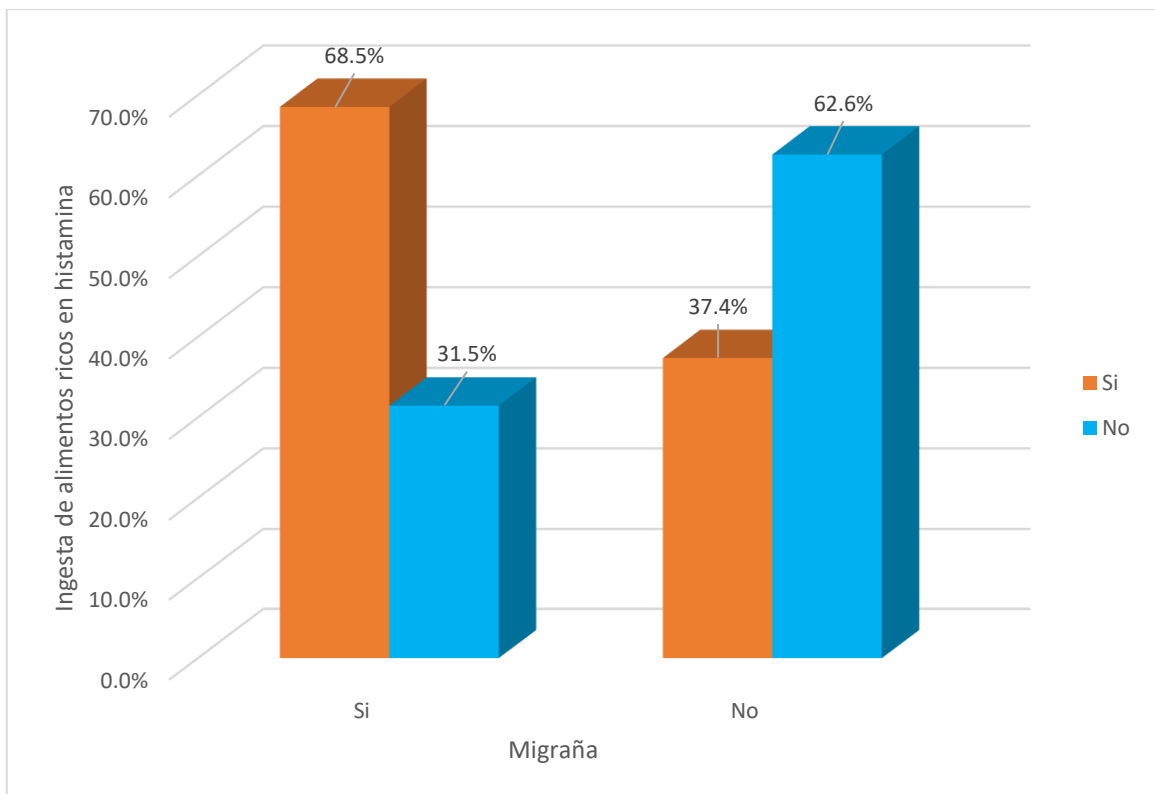
$p = 0,000019$

OR (IC 95%): 3,65(1,99 - 6,68)

En el análisis se observa que la ingesta de alimentos ricos en histamina se asocia a migraña a nivel muestral lo que se traduce en un odss ratio >1; expresa este mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95%, el límite inferior y el límite superior es mayor que 1, la prueba Chi Cuadrado de Pearson confirma que existen razones suficientes al nivel del 5% ($p < 0,05$) y finalmente se concluye que la ingesta de alimentos ricos en histamina está asociado a migraña.

GRÁFICO N°01

Asociación entre la ingesta de alimentos ricos en histamina y migraña en estudiantes de la escuela de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, durante el periodo Noviembre – Diciembre 2019:



La frecuencia de ingesta de alimentos ricos en histamina en el grupo con migraña fue de 68.5% mientras que en el grupo sin migraña fue de 37.4%.

IV. DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación entre la ingesta de alimentos ricos en histamina y la migraña en estudiantes de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, durante el periodo comprendido entre los meses noviembre y diciembre del 2019. Entre los eventos que precipitan las manifestaciones clínicas de la migraña se encuentra la ingesta de alimentos ricos en histamina, por lo que se creyó necesaria la realización de esta investigación para ahondar más sobre ambas entidades y aumentar la literatura que ayude a esclarecer dicha asociación. Un adecuado reconocimiento de los factores precipitantes en la migraña podría ayudar a estos pacientes a evitar una gran cantidad de dolores de cabeza (15,46).

Dentro de las características generales (Tabla 1), en la presente investigación se observó que la edad promedio de los estudiantes de medicina que tienen migraña fue de 19,7 años siendo menor de los que no tienen migraña 20,3 años; esta diferencia fue significativa ($p < 0,05$). Este hallazgo coincide con la revisión hecha por Galvez et al. en Lima, Perú en el 2011, en que los grupos de edad, se encontró que los estudiantes de medicina entre 15 y 20 años presentaron la mayor prevalencia de migraña (40,4%) (42). A semejanza con este estudio existe mayor prevalencia de esta patología entre la segunda y la tercera década de la vida coincidiendo con mayor responsabilidad académica y laboral, disminuyendo en la adultez tardía.

Además en cuanto a los estudiantes con migraña se observó mayor porcentaje en el sexo femenino que representó el 64% de este presente estudio (Tabla 1), pero no fue estadísticamente significativo ($p > 0,05$), parecido a lo observado en un estudio realizado por Lira D, et al. en Lima- Perú en el 2011, en el cual el sexo femenino obtuvo el 78.46% en Lima (7), también según Wang X, et al. en China en 2015, realizaron una revisión sistemática y meta análisis sobre la prevalencia de migraña en estudiantes universitarios entre 1988 y 2014, encontrando que la prevalencia combinada de migraña fue del 16,1% [intervalo de confianza (IC) del

95%: 13,6% -18. 9%]: 11.3% (IC 95% 8.8% -14.4%) entre los estudiantes varones y 21.7% (IC 95% 18.0% -25.8%) entre las mujeres (39). Asimismo, estos resultados son similares con lo expuesto por la International Headache Society (IHS) (15), señala que las mujeres son más proclives a sufrir de migraña, esto debido a que la migraña durante la edad escolar presenta similar prevalencia, pero después de la pubertad, suele ser permanente o aparecer de novo en el sexo femenino (47). Sin embargo, en el estudio realizado por Galvez et al. en Lima, Perú en el 2011 muestra una mayor frecuencia en el sexo masculino, reportándose una relación de 3:2 con un odds ratio exploratorio de 1,8 (IC 95%: 1,25 – 2,56), por lo que menciona que el pico de mayor frecuencia de migraña en mujeres esta entre la tercera y quinta década, en comparación con los hombres que se encuentra entre la segunda y tercera década (42). Por ello en la presente investigación se observa que el sexo no supone un factor que pueda intervenir de manera significativa en los resultados obtenidos.

En cuanto a la relación de la prevalencia de migraña por año académico se encontró mayor porcentaje de estudiantes con migraña en el primer año, sin embargo en los dos años siguientes el porcentaje fue menor (Tabla 1), estas diferencias fueron significativas en todos los años de estudio ($p < 0,000$), este estudio coincide con el que fue realizado por Galvez et al. en Lima, Perú en el 2011 se encontró que los estudiantes del primer año presentaron la mayor frecuencia de migraña (45,6%) de 217 estudiantes con migraña, mientras que los estudiantes de los siguientes años presentaron menor frecuencia (42), además otro estudio realizado por Cacace Giselle et al. en Asunción en el 2016 mostró mayor frecuencia de migraña en el primer año académico (75%) de 60 alumnos con migraña en comparación con los siguientes años académico esta diferencia fue significativa ($p < 0,05$)(13), esto puede deberse a la etapa de adaptación tras la salida de su periodo escolar, sumado a ello la mayor frecuencia de estrés y otros factores que desencadenan como el hecho mismo de estudiar medicina que según Wang X, et al (39) la migraña es más frecuente en estudiantes de medicina que en los universitarios que no estudian dicha carrera, existiendo un periodo de adaptación en el cual se encuentran presentes los estudiantes del primer año los cuales sienten mayor frecuencia de estrés y otros factores que desencadenan la migraña (malos hábitos de alimentación y de estudio, periodos cortos de sueño), pero la prevalencia de esta

enfermedad disminuyó en los siguientes años de estudio, posiblemente porque los estudiantes se encuentran ya adaptados a este estilo de vida.

El promedio del tiempo de inicio de dolor de cabeza en los que tienen migraña tras la ingesta de alimentos ricos en histamina se reportaron 61 de 89 fue de $5,1 \pm 1,4$ horas y de los que no tienen migraña el reporte fue de 37 de 99 con $9 \pm 1,9$ horas (Tabla 1), la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$), este resultado coincide lo planteado por la Sociedad Internacional de Cefalea, donde mencionan que los dolores de cabeza por migraña ocurren, en promedio, 5-6 horas después de la exposición a la histamina (14), además Finocchi menciona que los ataques precipitados por la comida aparecieron dentro de las 24 horas tras su ingestión (33), esto sugiere que la ingesta de alimentos ricos en histamina desencadena en menor tiempo el dolor de cabeza en personas con migraña que en las que no lo son.

El estudio actual mostró que el 57.1% de los alimentos ricos en histamina fueron embutidos (Tabla 1) siendo el factor desencadenante más frecuentemente implicado entre los estudiantes con migraña en este estudio, similar a un estudio realizado por Giselle et al. en donde el 47,9% de estudiantes de medicina presentaron un consumo elevado de alimentos enlatados siendo factor de riesgo 4 veces mayor en la frecuencia de migraña (13), cabe mencionar que el jamón cocido contiene menos aminos al ser un embutido cocido, además de que no se alcanzan temperaturas suficientemente elevadas para promover su formación, diferente de la salchicha y chorizo que es un tipo de embutido crudo curado en donde la probabilidad de que se generen nitrosaminas se incrementaría a lo largo de la maduración por la formación de nuevas aminos (51). También en un estudio realizado por Pechanek U, et al mostró que los embutidos contienen considerables contenidos de histamina a diferencia del pescado y queso que fueron menores (25). Además, en cuanto al consumo de pescados congelados represento un 29,5% de los alimentos ricos en histamina, según Gozzi, et al menciona que las especies como el atún, la caballa y el bonito, presentan un alto contenido del aminoácido histidina, precursora de la histamina, sufren este proceso por acción de la enzima histidina descarboxilasa de origen bacteriano, el contenido de histamina en estos peces recién capturados es despreciable pero, la carga microbiana propia y la incorporada en los procedimientos post-captura encuentran en el pescado un medio excelente para ser colonizado (48), siendo la cantidad promedio de histamina

aceptada es de hasta 100mg/Kg, mientras que en pescados secos saladas se menciona que ninguna unidad de muestra contendrá histamina en cantidades superiores a 200 mg/kg (26). En cuanto al consumo de leche representó el 13,2% de los alimentos ricos en histamina, coincidiendo con un estudio realizado por Torres, et al en donde se encontró que las comidas más consumidas en los estudiantes de primer año fue la leche (49), ello es similar con los resultados de un estudio realizado por Ponce, et al, en donde se observó que el consumo de alimentos declarado mostró que el 70% había consumido leche o yogur (50). Existen diversos alimentos ricos en histamina (35), pero en el presente estudio se consideró a aquellos que en los estudiantes de los primeros años es más frecuente su consumo esto debido a que probablemente tienen que adaptarse bruscamente a un nuevo estilo de vida, descuidando su alimentación, producto de la exigencia académica, aunque se ha observado que esta adaptación depende del colegio de procedencia y de las herramientas que tengan los estudiantes para afrontar los cambios, sumado a ello los estudiantes de los primeros años optan por consumir aquello que tengan más a la mano en su centro de estudios, por lo tanto las universidades deben cuidar tanto el bienestar físico como mental del estudiante durante los primeros ciclos, brindándole las herramientas necesarias para afrontar los cambios sin caer en malos hábitos ni trastornos de la conducta alimentaria.

En nuestro estudio se observa mayor porcentaje de ingesta de alimentos ricos en histamina en los estudiantes con migraña (68.5%) que en los estudiantes sin migraña (37.4%) (Tabla 2 y 3). Según Sociedad Internacional de Cefaleas, la cefalea atribuida al uso o exposición a una sustancia, se trata de una cefalea que aparece por primera vez o que empeora en frecuencia y/o intensidad, cada una de estas cefaleas se denomina en función de la sustancia que la desencadena, como algunas sustancias como la histamina podría ser el desencadenante de las crisis. La razón de que la ingesta de alimentos ricos en histamina se relaciona con la migraña se debe al papel de la histamina en la inflamación neurogénica (el cual es una teoría sobre la patogénesis de migraña) se describe la interacción de los mastocitos y las fibras nerviosas aferentes, la desgranulación de los mastocitos es estimulada por la liberación de neuropéptidos y esto conduce a la liberación de mediadores inflamatorios por neuronas aferentes que a su vez estimulan a otros mastocitos a desgranularse, manteniendo y prolongando la inflamación.

En la presente investigación la relación de la ingesta de alimentos ricos en histamina como factor asociado a migraña se obtuvo un Odds Ratio de 3,65 veces mayor con un intervalo de confianza al 95% (1,99 - 6,68), se evidenció que las mayores tasas de ingesta de alimentos ricos en histamina fueron en estudiantes con migraña siendo 3,65 veces mayor con respecto a los estudiantes sin migraña, por ello se postula una mayor asociación a migraña tras la ingesta de alimentos ricos en histamina (Tabla 04). Asimismo, mostraron tener asociación significativa ambas variables $X^2=18,242$; p-valor= 0,000019 (<0.05). Se observó que la frecuencia de la ingesta de alimentos ricos en histamina con migraña fue mayor que la proporción de pacientes que no tienen migraña con un valor p = 0,000019 y un intervalo de confianza al 95% (1,99 - 6,68), el límite inferior y el límite superior es mayor que 1, se concluye que la ingesta de alimentos ricos en histamina es un factor asociado para la migraña. Los hallazgos de este presente estudio coinciden con los de Mei-Ling Sharon Tai, et al en el Sudeste Asiático en el 2018 (19) realizaron un estudio transversal prospectivo entre abril de 2010 y junio de 2017 para examinar los factores desencadenantes en la dieta de la migraña y la cefalea tensional en 684 pacientes malayos con dolor de cabeza, de los cuales 319 pacientes tuvieron migraña y 365 pacientes cefalea tensional, en los cuales los alimentos representaron 44,2% como desencadenantes de los ataques de migraña siendo los más comunes que se reportaron: el café (19,9%), chocolate (7,5%) y alimentos ricos en glutamato monosódico (5,6%). La regresión logística mostró que el chocolate (OR 2.16, IC 95% 1.06–4.41, p= 0.035) y café (OR 1.73, IC 95% 1.12–2.68, p = 0.014) se asociaron significativamente con la migraña en comparación con la cefalea tensional. Así mismo en otro estudio ya mencionado en los antecedentes Peatfield. R.C, et al. en Inglaterra en el 1995, llevaron a cabo un estudio de 1989 a 1991, entrevistaron a 429 pacientes con migraña, a los cuales fueron interrogados sobre los precipitantes dietéticos de sus dolores de cabeza, de los cuales el 16.5% informaron que los dolores de cabeza podrían ser precipitados por queso o chocolate y casi siempre por ambos; 18.4% por bebidas alcohólicas, 11.8% por vino tinto; 28% informaron que la cerveza precipitaría los dolores de cabeza. Hubo una asociación estadística definida entre la sensibilidad al queso/chocolate y vino tinto (P < 0,001) y también a la cerveza (P < 0,001). Probablemente esta asociación se debe a que un porcentaje de estos estudiantes desconocían de su condición y no habían sido diagnosticados previamente por

personal médico calificado, lo que refleja la necesidad de generar mayor conciencia respecto a su salud, dado que su desconocimiento propicia el deterioro de la salud y de su productividad en la parte académica (52), aunado a esto el tener disponibles generalmente alimentos procesados (los cuales contienen gran cantidad de histamina) y comidas rápidas en la cafetería de la universidad genera su mayor consumo conllevando a la mayor frecuencia e intensidad de la migraña (13).

En cuanto a las limitaciones, al tratarse de un muestreo no probabilístico produce falta de representatividad, al ser un estudio transversal no se pudo establecer causa-efecto y la presentación de los desencadenantes dietéticos en una lista predeterminada podría haber introducido un sesgo de información. Esta información realizada por primera vez en estudiantes de medicina permite centrar la atención en aquellos alimentos que hacen vulnerables a las personas con migraña y de esta manera mejorar el rendimiento académico de los universitarios. Se concluye que aproximadamente las dos terceras partes de estudiantes de medicina presentaron migraña tras la ingesta de alimentos ricos en histamina, el estudio de Peatfield. R.C, concuerda con nuestra investigación en que existe dicha asociación entre la ingesta de alimentos ricos en histamina y migraña, actuando como precipitantes dietéticos de la migraña, por ello estamos de acuerdo con la identificación de dichos alimentos que tras el aumento de su consumo y frecuencia favorecen en la aparición de la migraña. Por tal motivo, se podría plantear que los hábitos alimenticios al ser un factor modificable en la migraña orientarían al estudiante a disminuir su consumo.

V. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de ingesta de alimentos ricos en histamina es mayor en estudiantes con migraña que sin ella.
2. La ingesta de alimentos ricos en histamina es un factor asociado a migraña en estudiantes de medicina de la Universidad Particular Antenor Orrego, con una asociación estadísticamente significativa.
3. La migraña fue más prevalente en estudiantes de sexo femenino, la edad promedio fue de 19,7 años, en el primer año académico se observó mayor prevalencia de migraña, el tiempo de inicio de dolor de cabeza tras la ingesta de alimentos ricos en histamina en promedio fue de 5,1 horas y el alimento rico en histamina más consumido en estudiantes con migraña fueron los embutidos.

VI. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda nuevas investigaciones que complementen el presente estudio, y permitan identificar más factores asociados a migraña y la ingesta de alimentos ricos en histamina, para que pueda servir como referencia para futuras investigaciones.
2. Se recomienda la implementación de programas nutricionales universitarios que sustituyan las comidas rápidas por alimentos saludables como frutas y verduras en las cafeterías universitarias.
3. Se recomienda realizar una investigación que abarque un mayor número de participantes y en otras escuelas profesionales de la universidad.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Organización Mundial de la Salud. Cefaleas [Internet]. WHO. World Health Organization; 2016 [cited 2020 Feb 19]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/es/>.
2. Richard B. Lipton, MD; Sagar Munjal, MD, MS; Dawn C. Buse, PhD. Unmet Acute Treatment Needs From the 2017 Migraine in America Symptoms and Treatment Study. *Headache*. 2019;59(8):1310-1323.
3. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain*. 2016;17(1):0–3.
4. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, et al. The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193–210.
5. Susan W. Broner, MD. Sarah Bobker, MD. Louise Klebanoff, MD. Migraine in Women. *Semin Neurol*. 2017; 37:601–610.
6. Buse D, Manack A, Serrano D, Reed M, Varon S, Turkel C, et al. Headache impact of chronic and episodic migraine: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012;52(1):3–17.
7. David Lira, Nilton Custodioa, Rosa Montesinosb , Julio Linaresa , Eder Herrerc, Liliana Bendezúa. Características clínicas de los pacientes con migraña del Servicio de Neurología de la Clínica Internacional. Perú.
8. Arregui et al. High prevalence of migraine in a high altitude population. *Neurology*. 1991; 41: 1668 – 70.
9. Lauren E. Friedman, Bizu Gelaye, Marta B. Rondon. Association of Migraine Headaches With Suicidal Ideation Among Pregnant Women in Lima, Peru. *Headache*. 2016;56:741-749.
10. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, et al Migraine and its psychiatric comorbidities *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2016;87:741-749.

11. Margaret Slavin, Jessica Ailani. A Clinical Approach to Addressing Diet With Migraine Patients. *Curr Neurol Neurosci Rep.*2017;17(2):17.
12. Patrizia Ferroni. Piero Barbanti. David Della-Morte. Raffaele. Redox Mechanisms in Migraine: Novel Therapeutics and Dietary Interventions. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2018;28(12).
13. Cacace Vely, Karina Giselle. Caballero Lopez, Angelica Beatriz. Prevalencia De Migraña En Estudiantes De Medicina De La Facultad De Ciencias Médicas Edificio De Ciencias Básicas, Asunción. *Revista Discover Medicine.* 2017;1(1)
14. Yuan H, Silberstein S. Histamine and Migraine. *Headache.* 2018;58(1):184-19.
15. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018.
16. Aurora SK and Brin MF. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache* 57: 109–125, 2016.
17. Stephen J. Peroutka. What Turns on a Migraine? A Systematic Review of Migraine Precipitating Factors. *Curr Pain Headache Rep* 18, 454. 2014.
18. Grupo De Estudio De Cefaleas De La Sociedad Andaluza De Neurología. *Guía Oficial De Cefaleas.* España. 2019.
19. Mei-Ling Sharon Tai. Jun Fai Yap. Cheng Beh Goh. Dietary trigger factors of migraine and tension-type headache in a South East Asian country, *Journal of Pain Research.* 2018;11:1255–1261.
20. R.C. Peatfield, MD. Relationships Between Food, Wine, and Beer-Precipitated Migrainous Headaches. *Headache.*1995;35:355-357.
21. Laura Mayans, Anne Walling. Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *Am Fam Physician.*2018;97(4): 243-251.
22. Piero Barbanti, Luisa Fofi, Cinzia Aurilia, Gabriella Egeo. Ketogenic Diet in Migraine: Rationale, Findings and Perspectives. *Neurol Sci.*2017;38(1):111-115.
23. Margaret Slavin, Jessica Ailani. A Clinical Approach to Addressing Diet with Migraine Patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 17:17. 2017.
24. F. Wantke, M. Gotz, R. Jarisch. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clinical and Experimental Allergy.* 1993;23:982-985.

25. Pechanek U, Pfannhauser W, Woidich H. [Content of biogenic amines in four food groups of the Austrian marketplace]. *Z Lebensm Unters Forsch*; 1983;176:335–340.
26. Comisión del codex alimentarius. Programa conjunto FAO/OMS sobre normas alimentarias comité del codex sobre higiene de los alimentos 50.^a reunión. Panamá. 2018.
27. Martin VT and Vij B. Diet and headache: part I. *Headache* 56: 1543–1552, 2016.
28. Zaeem Z, Zhou L, and Dilli E. Headaches: a review of the role of dietary factors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16: 101.
29. Aguirre Sánchez, J J. Casado Naranjo I. Moreno Moreno A. Prieto Albino L. Sánchez Sánchez A. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas. España. 2015
30. Ferrara LA, Pacioni D, Di Fronzo V, Russo B, Speranza E, Carlino V, Gargiulo F, and Ferrara F. Low-lipid diet reduces frequency and severity of acute migraine attacks. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25: 370–375.
31. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla L. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *J Physiol Biochem*. 2017.
32. Borkum JM. Migraine triggers and oxidative stress: a narrative review and synthesis. *Headache*. 2016;56: 12–35.
33. Finocchi C, Sivori G. Food as trigger and aggravating factor of migraine. *Neurol Sci* 33: S77–S80, 2012.
34. Sarkadi L. Histamine in food. In: Falus A, Grosman N, Darvas Z. Eds. *Histamine: biology and medical aspects*. Budapest, Hungary: Spring-Med Publishing. 2004: 176–85.
35. International society of DAO DEFICIENCY. Alimentos ricos en histamina. 2019.
36. Halász UNA, Baráth, UNA, Simon-Sarkadi L, Holzapfel WH. Aminas biogénicas y su producción por microorganismos en los alimentos. *Tendencias Food Sci Technol* 1994;5:42-9.
37. Jacob Worm, Katrine Falkenberg, Jes Olesen. Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets. *J Headache Pain*. 2019;20(1):30.
38. Rebeca Pardo Cebrián, Tatiana Fernández-Marcos, Teresa Lozano Herrera. Estudio epidemiológico sobre cefaleas en población universitaria española. *Psychologia*, 2017;11(2):13-27.

39. Wang X, Zhou HB, Sun JM. The prevalence of migraine in university students: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*;23(3):464-75. 2016.
40. Láinez, M.J, Castillo, J, Domínguez, M. *et al.* New uses of the Migraine Screen Questionnaire (MS-Q): validation in the Primary Care setting and ability to detect hidden migraine. *MS-Q in Primary Care. BMC Neurology.* 2010; 10-39.
41. Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española. Edición del Tricentenario.* 2018.
42. Aldo D. Galvez, Miguel Situ, Henry A. Tapia, Daniel Guillén, Frine Samalvides. Prevalencia de migraña en estudiantes de Medicina de una universidad de Lima – Perú. *Revista Neuropsiquiatria* 74 (4), 2011.
43. Asociación Medica Mundial. *Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association.* Asociación Medica Mundial. 2015.
44. Ley General de Salud, Congreso de la Republica, ley N° 26842. *Concordancias: D.S.N°007-98-SA.* Perú.2011.
45. Colegio Médico del Perú. *Código de ética y deontología.* Lima, 2012.
46. M.T. Adeva Bartolomé, J.I. Feroso García. Factores precipitantes de la crisis de migraña. *SEMERGEN* 2005;31(8):347-50.
47. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A. Aspectos generales de las cefaleas en la infancia. In: *Manual de Neurología Infantil.* A. Verdú, Panamericana: Madrid. 2014:487-494.
48. Gozzi, Marta S, Piacente, María L, Cruces, Virginia, & Díaz, Edith G. Influencia de la Temperatura de Conservación sobre la Formación de Histamina en Caballa (*Scomber japonicus*). *Información tecnológica.*2011;22(6):53-62.
49. Torres-Mallma Cristina, Trujillo-Valencia Claudia, Urquiza-Díaz Ana Lucía, Salazar-Rojas Ronald, Taype-Rondán Alvaro. Hábitos alimentarios en estudiantes de medicina de primer y sexto año de una universidad privada de Lima, Perú. *Rev. chil. nutr.* 2016;43(2):146-154.
50. Ponce Claudio, Pezzotto Stella M., Compagnucci Agustina Bertola. La alimentación en estudiantes del primer ciclo de la carrera de medicina de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina. *Rev. chil. nutr.* 2019;46(5):554-560.
51. Toldrá F, Aristoy M, Flores, M. Relevance of nitrate and nitrite in dry-cured ham and their effects on aroma development. *Grasas Y Aceites.*2009;60(3).

52. J Park J-W, Chu MK, Kim J-M, Park S-G, Cho S-J. Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications. Plos One 2016; 11(2):e0149577.

VIII. ANEXOS:

ANEXO 01

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTES

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes.

La presente investigación es conducida por Ana María Rebeca Cueva Torres, estudiante de la carrera de Medicina Humana de la Universidad Particular Antenor Orrego. El objetivo de este estudio es “Demostrar la asociación de la ingesta de alimentos ricos en histamina y la migraña en estudiantes de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego”.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá completar una encuesta. Esto tomará aproximadamente 5 minutos de su tiempo.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial, no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación y no será remunerada.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parece incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Desde ya agradezco su participación.

Firma del Participante

Fecha

ANEXO 02

El siguiente trabajo tiene como objetivo demostrar la asociación de la ingesta de alimentos a través de una sustancia que es la histamina que está presente en la comida que puede desencadenar migraña. Para ello usted ha sido seleccionado en este estudio. Por favor marcar en el paréntesis con una "X":

Sexo: () F () M

Edad: _____ años

Año de carrera: () 1° () 2° () 3° () 4° () 5°

A. ¿Ud. Tiene diagnóstico de migraña dado por un médico?

SI () NO ()

-Si su respuesta fue **SI** pase a la siguiente **encuesta**, si fue **NO** continúe resolviendo el presente **cuestionario**.

B. ¿Hace cuánto tiempo le diagnosticaron migraña? (meses): _____

CUESTIONARIO MS -Q

1. ¿Sufres de dolor de cabeza (Cefalea)?

SI () NO ()

2. ¿Esta cefalea dura más de 4 horas?

SI () NO ()

3. ¿Sufre Ud. Usualmente de náusea y/o vómito cuando tiene cefalea?

SI () NO ()

4. A ud. ¿Le molesta la luz o el ruido cuando tiene cefalea?

SI () NO ()

5. ¿La cefalea limita algunas de sus actividades físicas o intelectuales?

SI () NO ()

ANEXO 03

ENCUESTA SOBRE MIGRAÑA Y SUS CARACTERÍSTICAS ASI COMO LOS ALIMENTOS DE CONSUMO A DIARIO

ALIMENTO	CONSUMO	FRECUENCIA AL DÍA				PORCIÓN
		1	2	3	4	
Leche pasteurizada	Si () No ()					1. () Más de 300ml 2. () Menos de 300ml; _____
Pescado congelado	Si () No ()					1. () Más de 300 gr 2. () Menos de 300 gr; _____
Embutidos	Si () No ()					1. () Más de 300 gr 2. () Menos de 300 gr; _____

ALIMENTO	Ud. tuvo dolor de cabeza dentro de las 2 - 12 horas de haber ingerido:	El dolor de cabeza calmó dentro de las 72 horas haber ingerido:	¿Su dolor de cabeza fue bilateral?
Leche pasteurizada	Si () No ()	Si () No ()	Si () No ()
Pescado congelado	Si () No ()	Si () No ()	Si () No ()
Embutidos	Si () No ()	Si () No ()	Si () No ()

ALIMENTO	¿El dolor de cabeza que usted padeció fue?	¿Su dolor de cabeza fue tipo pulsátil?	¿Se incrementaba el dolor de cabeza al realizar actividad física?
Leche pasteurizada	Leve () Moderado () Severo ()	Si () No ()	Si () No ()
Pescado congelado	Leve () Moderado ()	Si () No ()	Si () No ()

	Severo ()		
Embutidos	Leve () Moderado () Severo ()	Si () No ()	Si () No ()

Gracias por participar.

ANEXO 04

“Ingesta de alimentos ricos en histamina asociados a migraña en estudiantes de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego”

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: __/__/__

Ficha N°: _____

I. GENERALIDADES:

1.1 Sexo

() F

() M

1.2 Edad: _____ años

1.3 Año de carrera:

() 1°, () 2°, () 3°

II. VARIABLES DE ESTUDIO:

1.1 Variable independiente

- Ingesta de alimentos ricos en histamina: ()

- Ingesta de alimentos no ricos en histamina: ()

1.2 Variable dependiente

- Migraña:

SI ()

NO: ()

1.3 Variables intervinientes

- Tiempo de inicio de dolor de cabeza (horas): _____