UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

"Factores farmacológicos asociados al aumento de crisis migrañosa en un hospital de Piura, 2020-2023"

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Chu Ruiz, Maximo Alan

Jurado evaluador:

Presidente: Gómez Calero, Víctor Landsteiner

Secretario: Flores Rodríguez, Juan José

Vocal: Vences Balta, Aldo Danton

Asesor:

Fajardo Arriola, Carlos Eduardo

Código ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0740-0301

PIURA - PERÚ

2024

Fecha de sustentación: 25/07/2024

Reporte de Plagio

Factores farmacológicos asociados al aumento de crisis migrañosa en un hospital de Piura, 2022-2023

INFORME DE ORIGINALIDAD				
0% INDICE DE SIMILITUD	0% FUENTES DE INTERNET	0%	0% TRABAJOS DEL	
FUENTES PRIMARIAS			ESTUDIANTE	

Excluir citas Activo Excluir coincidencias < 3% Excluir bibliografía

Activo

MEDICINA INTERNA CMP: 35354 - RNE: 3065*

Declaración de originalidad

Yo, DR. Carlos Fajardo Arriola, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "Factores farmacológicos asociados al aumento de crisis migrañosa en un hospital de Piura, 2020-2023", autor Maximo Alan Chu Ruiz, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 0%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el domingo 23 de Julio de 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Piura, 24 de Julio de 2024

ASESOR

DR. Carlos Fajardo Arriola.

MEDICINA INTERNA CMP: 35354 - RNE: 3065

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0740-0301

DNI: 02841944

FIRMA:

AUTOR

Chu Ruiz, Maximo Alan

DNI: 75844659

FIRMA:

DEDICATORIA

quiero mucho

A mis queridos padres, María y Emiliano, por el amor incondicional, por ser mi fuente de fuerza y motivación, por ser mi ejemplo de constancia y dedicación y por todo el apoyo brindado en cada decisión de mi vida. Este logro también es de ustedes.

A mis hermanos, Marelyn, Ingrid y Edinson; y a mi sobrino Stefhano, por estar a mi lado en los momentos más importantes, por su apoyo incondicional y comprensión en cada paso de este proceso. Los

A mi abuelo, Santiago, mi maestro de vida, por sus consejos, por compartir conmigo su sabiduría y por sus palabras de aliento que me han permitió crecer como persona.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por cuidar de mí, por permitirme culminar mi carrera universitaria y ser mi refugio en los momentos más difíciles.

A mis padres, por ser mi motivación y ejemplo a seguir, porque todos mis logros han sido fruto de su apoyo y sacrificio durante toda mi carrera universitaria.

Al Dr. Carlos Fajardo Arriola, mi asesor, por su tiempo, apoyo y orientación durante toda la elaboración de este trabajo de investigación.

A mi mejor amigo, Eduardo, por su constante apoyo y amistad incondicional durante toda la carrera y por ayudarme a culminar esta investigación.

A mis familiares y amigos, por su motivación, buenos deseos y confiar en mi desde el primer día.

4

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la medicación excesiva y la automedicación son los factores farmacológicos asociados al aumento de crisis migrañosa en pacientes 18 a 65 años atendidos en el Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa, Piura. Periodo 2020-2023.

Material y métodos: Estudio observacional analítico retrospectivo de tipo cohorte en el cual se incluyó 128 pacientes con diagnóstico de migraña que acudieron al Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa de Piura durante el periodo 2020-2023, que cumplían con los criterios de inclusión establecidos. Se aplicó una encuesta validada por expertos vía telefónica. Los datos fueron procesados en el software estadístico STATA v.18.5. Se calculó estimador de la magnitud de asociación riesgo relativo, reportando sus intervalos de confianza al 95%.

Resultados: En el estudio, el 88.28% de participantes eran de sexo femenino. Entre los pacientes con aumento de crisis migrañosa, la frecuencia del sexo femenino fue mayor (94.92%) comparado con el sexo masculino (5.08%), (p = 0.03). Entre los participantes que reportaron automedicación, la duración de la cefalea de 1 día (42.19%) fue significativamente más frecuente (p = 0.001), comparado con los participantes sin automedicación. Entre los participantes que reportaron medicación excesiva, la duración de la cefalea mayor a 1 día (54.55%) fue significativamente más frecuente (p = 0.004), comparado con los pacientes sin medicación excesiva. Se halló que las variables independientemente asociadas a el aumento de crisis migrañosa fueron la automedicación (RRa 1.78, IC95% 1.21 – 2.63, p = 0.004) y medicación excesiva (RRa 1.98, IC95% 1.44 – 2.71, p = 0.000). Además, se identificó que el consumo de paracetamol (RRa 1.69, IC95% 1.16 – 2.44, p = 0.005), AINES (RRa 1.57, IC95% 1.10 – 2.24, p = 0.013) y AAS (RRa 1.63, IC95% 1.14 – 2.33, p = 0.007) fueron variables independientemente asociadas al aumento de crisis migrañosa.

Conclusiones: Los factores farmacológicos asociados al aumento de crisis migrañosa en pacientes de 18 a 65 años son mediación excesiva y automedicación.

Palabras clave: Crisis migrañosa, Automedicación, Medicación Excesiva.

ABSTRACT

Objective: To determine if excessive medication and self-medication are the pharmacological factors associated with the increase in migraine attacks in patients aged 18 to 65 years treated at the Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa, Piura. Period 2020-2023.

Material and methods: Retrospective analytical observational cohort study in which 128 patients with a diagnosis of migraine who attended the Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa de Piura during the period 2020-2023 were included, who met the established inclusion criteria. A survey validated by experts was applied by telephone. The data were processed in STATA v.18.5 statistical software. An estimator of the magnitude of the relative risk association was calculated, reporting its 95% confidence intervals.

Results: In the study, 88.28% of participants were female. Among patients with increased migraine attacks, the frequency of female sex was higher (94.92%) compared to male sex (5.08%), (p = 0.03). Among participants who reported self-medication, headache duration of 1 day (42.19%) was significantly more frequent (p = 0.001), compared to participants without self-medication. Among participants who reported excessive medication, headache duration greater than 1 day (54.55%) was significantly more frequent (p = 0.004), compared to patients without excessive medication. It was found that the variables independently associated with an increase in migraine attacks were self-medication (RRa 1.78, 95% CI 1.21 - 2.63, p = 0.004) and excessive medication (RRa 1.98, 95% CI 1.44 - 2.71, p = 0.000). In addition, it was identified that the consumption of paracetamol (RRa 1.69, 95% CI 1.16 - 2.44, p = 0.005), NSAIDs (RRa 1.57, 95% CI 1.10 - 2.24, p = 0.013) and ASA (RRa 1.63, 95% CI 1.14 - 2.33, p = 0.007) were variables independently associated with the increase in migraine attacks.

Conclusions: The pharmacological factors associated with an increase in migraine attacks in patients between 18 and 65 years of age are excessive medication and self-medication.

Keywords: Migraine attack, Self-medication, Excessive medication.

PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada "Factores farmacológicos asociados al aumento de crisis migrañosa en un hospital de Piura, 2020-2023", un estudio observacional analítico retrospectivo de tipo cohorte, que tiene el objetivo determinar que la medicación excesiva y la automedicación son los factores farmacológicos asociados al aumento de crisis migrañosa en pacientes 18 a 65 años atendidos en el Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa, Piura. Periodo 2020-2023.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

ÍNDICE

DE	DICAT	ГORIA3
AGF	RADE	CIMIENTOS4
RES	SUME	N5
ABS	STRA	<i>CT</i> 6
PRE	SEN	TACIÓN7
I.	INTR	RODUCCIÓN9
II.	ENU	NCIADO DEL PROBLEMA12
III.	Н	IPÓTESIS12
IV.	0	BJETIVOS12
	4.1.	OBJETIVO GENERAL
	4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS
V.	M	ATERIAL Y MÉTODOS13
	5.1.	DISEÑO DE ESTUDIO
	5.2.	POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO13
	5.2.1	POBLACION DE ESTUDIO:
	5.2.2	MUESTRA:
	5.2.3	MUESTREO:
	5.2.4	VARIABLES:
	5.3.	DEFINICIONES OPERACIONALES
	5.4.	PROCEDIMIENTO
	5.5.	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
VI.	R	ESULTADOS21
VII.	D	ISCUSIÓN29
VIII.	С	ONCLUSIONES33
IX.	R	ECOMENDACIONES34
X.	R	EFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS35
XI.	Al	NEXOS41

I.INTRODUCCIÓN

La migraña es considerada en la actualidad el principal problema neurológico en la atención primaria. Ocupada el 2do lugar dentro de las causas mundiales de discapacidad según el último estudio brindado por la Global Burden Disease. (1) La International Headache considera a la migraña en 3er lugar como causa de discapacidad en pacientes <50 años. (2) La 3ra clasificación internacional de cefaleas divide a la migraña según su frecuencia: A) Migraña episódica: Cefalea <15 días por mes y B) Migraña crónica: Cefalea ≥15 día por mes, donde 8 o más días deben presentar criterios para migraña con/sin aura, por más de 3 meses. (3) La migraña episódica afecta al 18% de mujeres y 6% de hombres, mientras que la migraña crónica al 2% de la población. (1)

La crisis migrañosa se suele presentar desde los 20 hasta los 50 años, comúnmente una crisis por semana o una crisis cada 2 meses, inicia como una molestia hemicraneal y pasado 30-120 minutos el dolor interfiere con las actividades diarias, en adultos tiene una duración de 4 a 72 horas. Se conforma por 3 fases: A) Fase de pródromos, precede al resto de la sintomatología entre pocas horas hasta 2 días, se caracteriza por síntomas inhibitorios o excitatorios.

B) Aura (1/3 de casos). (4) C) Fase cefálica asociada a síntomas como náuseas/vómitos, alodinia, fotofobia o fonofobia. (1)

Según la Sociedad Española de Neurología en todo paciente con crisis migrañosa se indica manejo supresor individualizado con terapias no específicas (AINEs y otros analgésicos) y específicas (Triptanes y Ergóticos) (5) En el manejo preventivo se emplean Betabloqueadores, Antidepresivos tricíclicos y Anticonvulsivantes para evitar el progrese de migraña episódica a crónica, para el manejo agudo, AINEs vía oral y otros analgésicos (Paracetamol) y para el manejo abortivo, triptanes y ergóticos. (6) El momento indicado para el tratamiento abortivo es el estado previo al dolor (fase premonitoria) para bloquear la activación trigeminal, y poder actuar desde el inicio del dolor. (7)

La automedicación es el uso de fármacos sin receta médica (Grupo V y VI). (8) La medicación excesiva consiste en tomar un medicamento en mayor dosis o tiempo indicado por el médico tratante. (9) El uso continuo e indiscriminado de medicamentos para la migraña puede intensificar la frecuencia de las cefaleas y por ende producir crisis migrañosa. (10) Para considerar una medicación excesiva en analgésicos no opiáceos y AINES se requieren 15 días/mes de consumo y para triptanes, ergóticos, analgésicos u opiáceos 10 días/mes. (11) En Argentina se realizó una entrevista vía telefónica a 2500 pacientes con migraña, empleando el Migraine Screen Questionnaire donde se evidenció que el 18% consumían analgésicos ≥10 días/ mes. (12) Un estudio de 32 años (1984-2015) conformado por 787 pacientes con cefalea por medicación excesiva, el porcentaje de pacientes con migraña preexistente aumentó de 44,3% a 53,3% (chi2 = 9,0, p = 0,01). (13) Acudir a tratamientos inadecuados para aliviar la cefalea por crisis migrañosa, sensibiliza los núcleos centrales de control del dolor y produce un cuadro permanente que culmina en migraña crónica. (14) Vicente-Herrero Teófila, et al en una encuesta europea a 3.342 pacientes, identificaron que el 32,3% refería crisis migrañosas de los cuales el 25,6% se automedicaba. (15)

El tratamiento para el aumento de crisis migrañosa debido a automedicación o medicación excesiva se compone de 3 pautas: 1) Educación y asesoramiento a pacientes (día 1), 2) Retiro de medicación excesiva remplazando por un antiemético (días 1-7) y 3) Terapia preventiva entre los días 1-7, empleando un fármaco diferente al utilizado excesivamente y seguimiento mínimo de 6 meses (16-17) Se ha demostrado que el manejo preventivo desde un inicio más retiro de medicación excesiva es superior al tratamiento preventivo sin retiro y el retiro con tratamiento preventivo opcional pospuesto. (18) También se ha demostrado que a 1 año de seguimiento la dependencia al fármaco disminuyó 44% a los 2 meses de retiro de medicamentos para migraña aguda frente a 26% por restricción de medicamentos de 2 días/semana. (19) En una revisión sistemática de 20 estudios (7 describían los patrones de cambio y descontinuación de triptanes, y 13 el uso excesivo de triptanes) se informó que los pacientes con medicación excesiva con triptanes presentaron mayor tasa de aceptación de abstinencia comparado con la medicación excesiva con opioides o analgésicos combinados. (20) La Academia Europea de Neurología recomienda el retiro de la medicación excesiva cuando la educación no es efectiva y brindar manejo preventivo. (21)

Con relación a los antecedentes, a nivel nacional solo se encontró con un artículo de investigación original realizado en Lambayeque, que buscaba determinar la frecuencia y características de la automedicación en pacientes con cefalea

donde se demostró que, de una muestra de 348 pacientes, 256 se automedicaban con un promedio de 1-2 días a la semana, con una media de 2 semanas al mes, llegando a la conclusión que la automedicación en pacientes que presentan cefalea es alta. (22)

Se encontraron dos estudios realizados en Estados unidos, el primer estudio es de cohorte de 611 pacientes que investigaba el impacto negativo de la medicación excesiva en la migraña crónica, evaluando las características de la cefalea y el uso de medicamentos mediante regresión lineal, se concluyó que el número medio de días con cefalea fue de 24,2 de 30 días, el promedio de días que usaron medicamentos sintomáticos fue de 23,5 de 30 días, donde 383 pacientes usaron analgésicos simples, 244 pacientes analgésicos combinados, 131 pacientes triptanes 131 (21%), 25 pacientes opioides y 6 pacientes ergotaminas.(23) El segundó estudio de 610 pacientes se evidenció que número de días con cefalea fue de 24,3 de 30 días, el promedio de días que se emplean fármacos para calmar la cefalea por mes (21.5 días), donde el 62% fueron analgésicos simples, 41% analgésicos combinados y 21% triptanes. (24) Por otro lado, en un estudio realizado en Italia, se empleó la abstinencia como tratamiento en pacientes con migraña crónica que abusaban de la medicación excesiva en un promedio de 3 meses, donde participaron 137 pacientes, demostrando que solo en 39 pacientes el retiro del fármaco no tuvo éxito debido a frecuencia basal de la cefalea (>69 días/3 meses) (OR: 2,97; IC del 95%: 1,32-6,65). (25)

Un estudio realizado en Madrid, conformado por 65 pacientes (57 mujeres y 8 hombres) con diagnóstico de migraña crónica, de los cuales 49 pacientes (75,4%) abusaban de medicamentos antimigrañosos, en un seguimiento de 19 meses, demostrando que la medicación excesiva es el principal factor para la aparición de migraña crónica, además de los pacientes que se trataron con abstinencia el 66,2% pudo revertir la migraña crónica a episódica. (26)

Al encontrarme en un país donde existe una gran población que padece de migraña, donde la automedicación y la medicación excesiva son hábitos frecuentes. Además de contar con el tiempo y recursos necesarios para esta investigación, se busca determinar la asociación de factores farmacológicos como son la medicación excesiva y automedicación con el aumento de crisis migrañosa en un hospital de Piura durante los años 2020-2023. Mi motivación a

realizar este estudio es tener un mayor dominio sobre el tema, debido a que he sido en su momento un paciente con migraña, que llegó a presentar crisis de migraña por 4 meses por abusar de los medicamentos, con mi experiencia y los datos obtenidos en esta investigación contribuiré afirmando y extendiendo la poca información que existe hasta la actualidad sobre el uso inadecuado de medicamentos antimigrañosos en nuestro país, para que se pueda brindar un mejor manejo farmacológico, educar y concientizar al paciente sobre el impacto negativo que genera la medicación excesiva y la automedicación lo que les permitirá tener una mejorar calidad de vida.

II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Existe asociación entre la medicación excesiva y la automedicación con el aumento de crisis migrañosas en pacientes de 18 a 65 años atendidos en el Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa - Piura durante el periodo 2020-2023?

III. HIPÓTESIS

Hipótesis Alterna (Ha): Existe asociación entre la medicación excesiva y la automedicación con el aumento de crisis migrañosas en pacientes de 18 a 65 años.

Hipótesis Nula (H0): No existe asociación entre la medicación excesiva y la automedicación con el aumento de crisis migrañosas en pacientes de 18 a 65 años.

IV. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

 Determinar la asociación entre la medicación excesiva y la automedicación con el aumento de crisis migrañosas en pacientes de 18 a 65 años.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

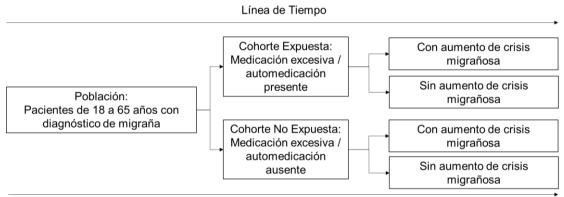
- Describir las características sociodemográficas, frecuencia de crisis migrañosa, medicación excesiva y automedicación en los pacientes incluidos.
- Describir la frecuencia con presencia y ausencia de aumento de crisis migrañosa según las características sociodemográficas.

- Describir la frecuencia y características de la crisis migrañosa (duración y consultas al año) según la presencia de automedicación y medicación excesiva.
- Describir los medicamentos, su dosificación y frecuencia con la que los empleaban los pacientes que se automedicaron y presentaron aumento de episodios de crisis de migraña
- Analizar la magnitud de asociación entre la automedicación y medicación excesiva con el aumento de crisis migrañosa en los pacientes incluidos.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional analítico con diseño de cohortes retrospectivas.



Línea de Investigación

Esquema del diseño

5.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO 5.2.1 POBLACION DE ESTUDIO:

Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de migraña atendidos en el Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa en el periodo 2020-2023.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico previo de Migraña que ingresen al Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa por cefalea tipo migrañosa.
- Pacientes de 18 a 65 años que ingresen al Hospital de Apoyo II-2 Santa
 Rosa que ingresan por cefalea y se les realiza el diagnóstico de migraña.

 Pacientes que cuenten con número de celular en el registro de datos del hospital.

Criterios de exclusión (ambas cohortes):

- Pacientes que ingresan al Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa por otro tipo de cefaleas primarias (tensional, en racimos, hemicránea paroxística y miscelánea)
- Pacientes que ingresan al Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa por cefaleas secundarias (neurológicas o sistémicas)
- Pacientes que ingresan al Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa por cefaleas por lesión de nervios craneales y de causa central.
- Pacientes < 18 y > 65 años con diagnóstico de migraña acuden al Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa.
- Pacientes que no puedan responder la encuesta vía telefónica.

5.2.2 MUESTRA:

Unidad de análisis:

Historia clínica de pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de migraña atendidos en el Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa en el periodo 2020-2023.

Unidad de muestreo:

Paciente de 18 a 65 años con diagnóstico de migraña atendidos en el Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa en el periodo 2020-2023.

Tamaño muestral:

El cálculo de tamaño muestral se realizó utilizando proporciones independientes de pacientes con migraña que se automedicaban y pacientes con migraña sin automedicación, reportados en el estudio realizado por Saldaña Flores, et al y fue ajustado con la población brindada por el hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa. (22)

$$n_1 = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{(\phi+1)\overline{P}(1-\overline{P})} - Z_{1-\beta}\sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}\right]^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2$$

$$= \phi n_1$$

Donde:

- $\bar{P} = (P_1 + \phi P_2)/(\phi + 1)$
- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (IC al 95%)
- $Z_{1-\beta} = 0.84$ (Potencia de Prueba 80%)
- n₁: Tamaño de muestra del grupo expuesto
- n₂: Tamaño de muestra del grupo no expuesto
- P₁ → proporción en expuestos
- P₂ → proporción en no expuestos
- ullet ϕ es la razón entre el tamaño muestral de no expuestos y el de expuestos

DATOS

Proporción en expuestos: 47,500 %
Proporción en no expuestos: 23,900 %
Riesgo relativo a detectar: 1.987
Razón de no expuestos/ expuestos: 1,00
Nivel de confianza: 95,0%

RESULTADOS

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*			
, ,	Expuestos	No	Total	
		expuestos		
80%	64	64	128	

^{*}Tamaño de muestra para aplicar el test x2 sin corrección por continuidad

5.2.3 MUESTREO:

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

5.2.4 VARIABLES:

Variable Dependiente:

 Crisis migrañosa: Cefalea tipo migraña con o sin aura que dura entre 4-72 horas, con síntomas asociados. (27)

Variable independiente:

- Automedicación: Se considera automedicación cuando se reporta consumo de medicamentos sin prescripción ni supervisión del tratamiento por parte de un médico (28)
- **Medicación Excesiva:** Medicación con fármacos antimigrañosos mayor a diez días por mes en un periodo mayor a tres meses. (29)

5.3. DEFINICIONES OPERACIONALES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE	ESCALA	REGISTRO		
VARIABLE	OPERACIONAL	VARIABLE	LOCALA	KLGISTKO		
Variable Dependiente						
	Diferencia entre los					
	episodios de crisis					
Aumento de	migrañosa 4 meses					
Crisis	después de la	Cualitativa	Nominal	1: Si		
migrañosa	exposición menos los	Oddillativa	Homman	0: No		
migranosa	episodios de crisis					
	migrañosa 4 meses					
	antes de la exposición					
	Variables	Independient	es			
	Consumo de					
	medicamentos		Nominal			
Automedicación	antimigrañosos	Cualitativa		1: Si		
Addinedicación	recetas por otra	Oddillativa		0: No		
	persona que no es					
	médico.					
Medicación excesiva	Medicación con AINES ≥15 días/mes y para triptanes ≥10 días/mes por más de 3 meses.	Cualitativa	Nominal	• 1: Si • 0: No		
	Variable intervinier	ntes: Sociode	mográficas	3		
Sexo	Características					
	socialmente	Cualitativa	Nominal	 Masculino 		
	construidas de	Politómica		 Femenino 		
	mujeres y hombres.					

Edad	Tiempo transcurrido	Cuantitativa	De razón	Edad cumplida en
	de vida del paciente.	Discreta		años
Estado civil	Situación actual de convivencia reconocida administrativamente por las leyes relativas al matrimonio.	Cualitativa Politómica	Nominal	SolteroCasadoViudoDivorciadoConviviente
Grado de	Último año académico	Cualitativa	Ordinal	Sin estudio
instrucción	aprobado			 Primaria
				 Secundaria
				 Universitaria
Nivel socioeconómico	Ingresos económicos por mes de una persona.	Cuantitativa	De razón	< 1500 soles> 1500 soles
Ocupación	Es el trabajo u empleo que ejerce actualmente.	Cualitativa	Nominal	 Estudiante Ama de casa Negocio propio Tengo una profesión No trabajo

5.4. PROCEDIMIENTO

El proceso inició solicitando al departamento de medicina interna del hospital Santa Rosa II-2, el permiso para la recolección de datos, posterior a su aprobación se procedió seleccionar historias clínicas de pacientes de 18 a 65 años que acuden por cefalea tipo migrañosa en el periodo 2020 – 2023, que cumplan con los criterios de inclusión, de las cuales se extrajeron datos personales (Sexo, edad, historia clínica), se solicitó el permiso al área de estadística del hospital para acudir al sistema informático Galeno mediante la historia clínica del paciente y así obtener su número de teléfono, ocupación, estado civil.

Para la recolección de datos se empleó una encuesta vía telefónica validada por expertos: 2 neurólogos, 2 médicos internistas y 1 médico de atención primaria. La encuesta se dividió en 3 partes, las primeras 5 preguntas para completar los datos sociodemográficos del paciente que no se encontraron en el sistema informático Galeno y la segunda parte constó de 16 preguntas, las primeras 6 preguntas nos permitieron identificar crisis de migraña 4 meses antes de la exposición, las siguientes 6 preguntas identificar la presencia de automedicación y medicación excesiva en los participantes y las 5 últimas preguntas evaluar aumento de crisis migrañosa 4 meses después de la exposición.

Se comunicó vía telefónica con los participantes que cumplían con los criterios de inclusión para explicarles la finalidad del proyecto de investigación, solicitar su consentimiento y empezar la encuesta. Los resultados del estudio se introducirán a la hoja de cálculo en Excel (Versión para Windows 2021) de acuerdo con el tamaño muestral para su análisis respectivo.

5.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de datos se empleó el software estadístico STATA v.18.5, posteriormente se exploró las variables y se realizó una limpieza. Los datos obtenidos tuvieron un análisis descriptivo preliminar, las variables cualitativas se expresaron en medidas de frecuencia y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas (edad) se le realizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de su distribución, al no ser una variable normal se utilizó mediana y percentil 25 y 75.

En el análisis bivariado se utilizó la prueba de independencia de chi cuadrado y Prueba Exacta de Fisher para las variables cualitativas y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. En el análisis multivariado se empleó modelos de regresión logística mediante la prueba de la Familia Poisson, se aplicó la función de enlace log y modelos robustos, con la finalidad de obtener el riesgo relativo crudo (RRc). Además, se elaboró un modelo de regresión logística que incluyó las variables de estudio y co-variables para obtener un modelo de regresión ajustado. Se consideró asociación significativa cuando la probabilidad de error sea inferior al 5% (p < 0.05), con un IC al 95%.

ASPECTOS ÉTICOS

La investigación fue realizada con la autorización del Comité de Ética e investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO) y el permiso del Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa de Piura, buscando respetar los principios de confidencialidad de acuerdo con la Declaración de Helsinki (30) y la Ley General de Salud De acuerdo a la Ley N° 29733, por ser una investigación que requiere de encuesta vía telefónica, se empleó el consentimiento informado, la información personal brindada por los pacientes se mantuvo en el anonimato, respetando la ley que protege los datos de cada paciente. (31) También según en cumplimiento del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú. (32)

LIMITACIONES

La principal limitación fue no encontrar todos los datos que el estudio requiera en la data brindada por el hospital, por lo que se tuvo que acudir al sistema informático Galeno del mismo hospital para completar nuestra recolección de datos. Además, algunos números telefónicos obtenidos en el sistema informático Galeno no estaban actualizados. Al ser un estudio de Cohorte retrospectivo el sesgo de memoria por parte de los encuestados puede estar presente

VI. RESULTADOS

Tabla 1. Datos sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico de migraña en el Hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa de Piura. Periodo 2020-2023.

Características	N=128	%
Edad*	37.5	27 - 47
Sexo		
Femenino	113	88.28
Masculino	15	11.72
Estado Civil		
Soltero (a)	57	44.53
Casado (a)	16	12.5
Viudo (a)	2	1.56
Divorciado(a)	0	0.00
Conviviente	53	41.40
Grado de Instrucción		
Sin educación	0	0.00
Primaria	3	2.34
Secundaria	72	56.25
Superior	52	40.63
Ocupación		
Estudiante	35	7.34
Ama de casa	37	28.91
Comerciante	31	24.22
Profesión	20	15.63
No trabajo	5	3.91
Nivel Económico		
<1500 soles	92	71.88
>1500 soles	36	28.12

Fuente: Elaboración propia, ficha de recolección de datos. *Mediana (p25-p75)

Tabla 2. Datos sociodemográficos y aumento de crisis migrañosa.

Variable	Aument	to de crisis migrañosa	
	Si (n=59, 46.09%)	No (n=69,53.91%)	p*
Edad*	38 (28 - 49)	36 (24 - 45)	0.16*
Sexo			
Femenino	56 (94.92)	57 (82.61)	0.03*
Masculino	3 (5.08)	12 (17.39)	
Estado Civil			
Soltero (a)	26 (44.07)	31 (44.93)	0.74***
Casado (a)	7 (11.86)	9 (13.04)	
Viudo (a)	0 (0.00)	2 (2.90)	
Divorciado(a)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Conviviente	26 (44.07)	27 (39.13)	
Grado de Instruc	ción		
Sin educación	0 (0.00)	0 (0.00)	0.10***
Primaria	3 (5.17)	0 (0.00)	
Secundaria	29 (50.00)	43 (62.32)	
Superior	26 (44.83)	26 (37.68)	
Ocupación			
Estudiante	17 (28.81)	18 (26.09)	0.44***
Ama de casa	20 (33.90)	17 (24.64)	
Comerciante	11 (18.64)	20 (28.99)	
Profesión	10 (16.95)	10 (14.49)	
No trabajo	1 (1.69)	4 (5.8)	
Nivel			
Económico			
<1500 soles	44 (74.58)	48 (69.57)	0.53**
>1500 soles	15 (25.42)	21 (30.43)	

Fuente: Elaboración propia, ficha de recolección de datos. * Prueba U de Mann-Whitney. **Prueba de Chi cuadrado. ***Prueba Exacta de Fisher. Mediana (p25-p75)

Según los datos sociodemográficos, se identificó una mediana de edad de 37 años. La mayoría de los participantes eran del sexo femenino 103 (88.28%). En relación con el estado civil, 57 (44.53%) de los participantes eran solteros, seguido de convivientes 53 (41.4%). La mayor parte de los participantes tenían como grado de instrucción el nivel secundario 72 (56.25%). En cuanto a la ocupación 37 (28.9%) de los participantes refirieron ser ama de casa, seguido de 35 (27.34%) participantes que eran estudiantes. La mayoría de los participantes, 92 (71.86%), tenían ingresos <1500 soles mensuales. (Tabla 1)

El aumento de crisis migrañosa se identificó en el 46.09% (59/128) de los participantes. Se identificó que, entre los participantes con aumento de crisis migrañosa, la mediana de edad fue mayor (38 años), el estado civil más frecuente fue soltero (44.07%) y conviviente 26 (44.07%), el grado de instrucción secundaria (50%), la ocupación más frecuente ama de casa (33.90%) y un ingreso menor a 1500 soles (74.58%). Sin embargo, la diferencia de frecuencia de estos resultados comparados con el grupo de pacientes sin crisis migrañosa (53.91%) no fue estadísticamente significativa. **(Tabla 2)**

Respecto al sexo, entre los pacientes con aumento de crisis migrañosa, la frecuencia del sexo femenino fue mayor (94.92%) comparado con el sexo masculino (5.08%), siendo estos resultados estadísticamente significativos (p = 0.03). **(Tabla 2)**

Tabla 3. Distribución de la frecuencia y presentación de cefalea tipo migrañosa en pacientes con automedicación y medicación excesiva

	Automedicación			Medicación E	Excesiva	
	Si N=64	No N=64	р	Si N=22	No N=106	р
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Duración de cefalea						
< 30 min.	5 (7.81)	14 (21.88)	0.001*	1 (4.55)	18 (16.98)	0.004**
1 hora	6 (9.38)	21 (32.81)		0 (0.00)	27 (25.97)	
1-3 horas	15 (23.44)	8 (12.50)		4 (18.18)	19 (17.92)	
>4 horas	11 (17.19)	6 (9.38)		5 (22.73)	12 (11.32)	
1 día	27 (42.19)	15 (23.44)		12 (54.55)	30 (28.30)	
Días a la sem	ana con cefalea	a				
1-2 días	14 (21.88)	27 (42.19)	<0.001**	0 (0.00)	41 (38.68)	<0.001**
3-4 días	25 (39.06)	31 (48.44)		8 (36.36)	48 (45.28)	
5-6 días	20 (31.25)	4 (6.25)		12 (54.55)	12 (11.32)	
7 días	5 (7.81)	2 (3.13)		2 (9.09)	5 (4.72)	
Semanas al n	nes con cefalea					
1 semana	9 (14.06)	13 (20.31)	0.09*	0 (0.00)	22 (20.75)	0.004**
2 semanas	26 (40.63)	35 (54.69)		9 (40.91)	52 (49.06)	
3 semanas	20 (31.25)	9 (14.06)		6 (27.27)	23 (21.70)	
4 semanas	9 (14.06)	7 (10.94)		7 (31.82)	9 (8.49)	
Consultas al	año por migrañ	a				
1 vez	16 (25.00)	1 (14.06)	0.59**	7 (31.82)	18 (16.98)	0.62**
2 veces	26 (40.63)	8 (42.19)		8 (36.36)	45 (42.45)	
3 veces	13 (20.31)	17 (26.56)		5 (22.73)	25 (23.58)	
4 veces	2 (3.13)	2 (3.13)		0 (0.00)	4 (3.77)	
>5 veces	7 (10.94)	9 (14.06)		2 (9.09)	14 (13.21)	

Fuente: Elaboración propia, ficha de recolección de datos. *Prueba de Chi cuadrado. **Prueba Exacta de Fisher

Entre los participantes que reportaron automedicación, la duración de la cefalea de 1 día (42.19%) fue significativamente más frecuente (p = 0.001), comparado con los pacientes sin automedicación. **(Tabla 3)**

Entre los participantes que reportaron automedicación, con mayor frecuencia tuvieron una duración en días de cefalea entre 3 a 4 días (39.06%), 2 semanas por mes con cefalea (40.63%) y más de dos consultas al año debido a este problema de salud (40.63%). **(Tabla 3)**

Entre los participantes que reportaron medicación excesiva, la duración de la cefalea mayor a 1 día (54.55%) fue significativamente más frecuente (p = 0.004), comparado con los pacientes sin medicación excesiva. **(Tabla 3)**

Entre los participantes que reportaron medicación excesiva, con mayor frecuencia tuvieron una duración en días de cefalea entre 5 a 6 días (54.55%), 2 semanas por mes con cefalea (40.91%) y más de dos consultas al año debido a este problema de salud (36.36%). **(Tabla 3)**

Tabla 4. Frecuencia de consumo de medicamentos empleados por pacientes que se automedicaron.

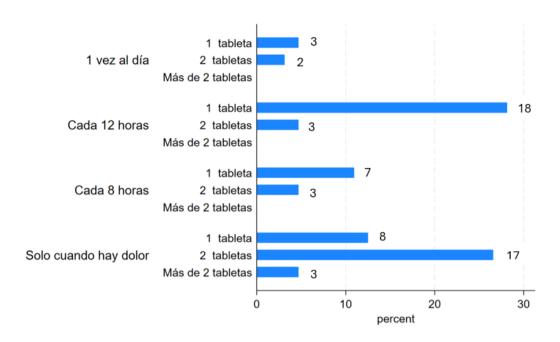
Aumento de crisis migrañosa					
	Si	No	TOTAL	p*	
	n (%)	n (%)	n (%)		
	N=59	N=69	N=128		
Automedicación					
Paracetamol	32 (54.24)	20 (28.99)	52 (40.63)	0.004	
AINES	28 (47.46)	18 (26.09)	46 (35.94)	0.01	
AAS	19 (32.20)	9 (13.04)	28 (21.88)	0.009	
Otros	13 (22.03)	12 (17.39)	25 (19.53)	0.51	

Fuente: Elaboración propia, ficha de recolección de datos. *Prueba de Chi cuadrado. AINES: Antiinflamatorios no esteroideos, AAS: Ácido acetilsalicílico.

Respecto al consumo de fármacos, se identificó en el total de la muestra que la frecuencia de consumo de paracetamol, AINES y AAS fue 40.63% (n = 52), 35.94% (n = 46) y 21.88% (n = 28), respectivamente. La categoría otros medicamentos incluyó el clonixinato de lisina, ergotamina, alcanzando una frecuencia de consumo de estos en el 19.53% (n = 25) de la muestra. **(Tabla 4)**

Entre los pacientes con aumento de crisis migrañosa, la frecuencia de automedicación con paracetamol (54.24%), AINES (47.46%) y AAS (32.20%) fue significativamente superior (p < 0.05), comparado con los pacientes sin aumento de las crisis migrañosas. **(Tabla 4)**

Figura 1. Dosificación de los medicamentos que emplearon los participantes para automedicarse.



Fuente: Elaboración propia, ficha de recolección de datos.

La mayoría de los participantes tomaron el medicamento solo cuando tenían dolor, específicamente 28 (43.75%), 21 (32.81%) participantes se automedicaban cada 12 horas, 10 (15.63%) participantes se automedicaban cada 8 horas y 5 (7.81%) participantes se automedicaban 1 vez al día. De los participantes que tomaron más de 2 tabletas, en todos los casos fueron 3 tabletas. La mediana de tabletas fue de 1.5 (rango 1-3 tabletas).

Tabla 5: Análisis de regresión logística cruda de la automedicación, medicación excesiva y el aumento de crisis migrañosa

Aumento de crisis migrañosa						
	Si	No	RRc (IC 95%)	p*		
	n (%)	n (%)				
	N=59	N=69				
Automedicación						
Si	38 (64.41)	26 (37.68)	1.81 (1.21-2.72)	0.004		
No	21 (35.59)	43 (62.32)	Referencia			
Medicación Exce	,	40 (02.02)	Referencia			
WEGICACION EXCE	ssiva					
Si	17 (77.27)	5 (22.73)	1.95 (1.41- 2.71)	0.000		
No	42 (39.62)	64 (60.38)	Referencia			

Fuente: Elaboración propia, ficha de recolección de datos. *Modelo de regresión logística con Familia Poisson. RRc, riesgo relativo crudo

Entre los participantes que tuvieron un aumento de episodios de crisis migrañosa, 38 (64.41%) se automedicaban. El riesgo de un aumento de crisis migrañosa fue 1.81 veces mayor en los pacientes que se automedicaron (RR 1.81 IC95% 1.21 - 2.72, valor p<0.05). **(Tabla 5)**

Entre los participantes que tuvieron un aumento de episodios de crisis migrañosa, 17 (77.27%) llevaban una medicación excesiva. El riesgo del aumento de crisis migrañosa fue 1.95 veces mayor en los pacientes con medicación excesiva (RR 1.95 IC95% 1.41- 2.71, valor p<0.001). **(Tabla 5)**

Tabla 6: Automedicación y medicación excesiva como factor de riesgo para aumento de episodios de crisis migrañosa

Variable	Aumento d	Aumento de episodios de crisis migrañosa				
	RRa*	IC 95%	Valor p			
Automedicación						
Si	1.78	1.21 – 2.63	0.004			
No		Referencia				
Medicación Excesiva						
Si	1.98	1.44 – 2.71	0.000			
No		Referencia				
Fármacos						
Paracetamol	1.69	1.16 – 2.44	0.005			
AINES	1.57	1.10 – 2.24	0.013			
AAS	1.63	1.14 – 2.33	0.007			

Fuente: Elaboración propia, ficha de recolección de datos. *Modelo de regresión logística con Familia Poisson. Riesgo relativo ajustado por edad, sexo, estado civil, ocupación, nivel socioeconómico.

Se halló que las variables independientemente asociadas a el aumento de crisis migrañosa fueron la automedicación (RRa 1.78, IC95% 1.21 – 2.63, p = 0.004) y medicación excesiva (RRa 1.98, IC95% 1.44 – 2.71, p = 0.000), luego de ajustar por edad, sexo, estado civil, ocupación y nivel socioeconómico.

Así mismo, se identificó que el consumo de paracetamol (RRa 1.69, IC95% 1.16 - 2.44, p = 0.005), AINES (RRa 1.57, IC95% 1.10 - 2.24, p = 0.013) y AAS (RRa 1.63, IC95% 1.14 - 2.33, p = 0.007) fueron variables independientemente asociadas al aumento de crisis migrañosa, luego de ajustar por edad, sexo, estado civil, ocupación y nivel socioeconómico.

VII. DISCUSIÓN

El presente estudio mostró que el 94.92% de los participantes de sexo femenino presentaron aumento de crisis migrañosa frente a un 5.08% de sexo masculino, con una significancia estadística de p = 0.03, lo que indicó una mayor susceptibilidad por parte del sexo femenino de presentar crisis migrañosa. Esto es similar a lo reportado en el artículo de revisión de Kalarani et al, donde mencionan que 70-80% de todas las mujeres que presentan migraña (18.9% a nivel mundial) presentan crisis de migraña, específicamente sin aura. (33) Asimismo Allais et al refieren que más del 50% de las mujeres con migraña sin aura presentan crisis migrañosa (34). Ambos artículos de revisión asocian la presentación de crisis migrañosa en el sexo femenino a la disminución del estrógeno durante la menstruación.

Se encontró que el 42.19% de los participantes que tuvieron cefalea tipo migrañosa con duración de 1 día, se automedicaban, siendo significativamente más frecuente (p = 0.001), comparado con los pacientes sin automedicación, asociando un aumento en la duración de la cefalea con la automedicación. Además, el 31.25% de los participantes tuvieron 5-6 días a la semana cefalea y el 7.81% participantes que tuvieron cefalea los 7 días de la semana se automedicaban asociando un mayor número de días a la semana con cefalea con la automedicación, con una significancia estadística de p <0.001. Existen algunas evidencias que contribuyen su asociación, como es el estudio transversal realizado por Brusa et al, quienes encontraron en pacientes con migraña que el número de días con dolor de cabeza en los últimos tres meses es mayor a 45 días en pacientes que se automedicaban y que es directamente proporcional a la cantidad de fármacos que se emplean (35) Así mismo Alshareef et al, encontró que la frecuencia de cefalea mayor a 15 días al mes está asociada a la automedicación y al uso excesivo de analgésicos para la migraña (36)

Con relación a la medicación excesiva, la duración de la cefalea mayor a 1 día (54.55%) fue significativamente más frecuente (p = 0.004), comparado con los pacientes sin medicación excesiva, asociando un aumento en la duración de la cefalea con la automedicación. Además. el 54.55% tuvieron una duración en días de cefalea entre 5 a 6 días y el 40.91%, 2 semanas por mes con cefalea con una significancia estadística de p < 0.001 y p = 0.004 respectivamente. Siendo similar a lo reportado en el artículo de revisión de Loder et al, donde refieren que en una encuesta aplicada a 104.950 participaron se encontró que el 3% presentaron cefalea mayor a 15 días al mes, de los cuales el 2% llevaba una medicación excesiva. (37) Es muy probable que tomar como rango de edad participantes de 18 a 65 años, considerando que había menor posibilidad de que personas mayores de 65 años cuenten con teléfono celular, haya influenciado en nuestra muestra 22/128 participantes con medicación excesiva, debido a que Vandenbussche et al, mencionan que, tras un análisis de múltiples estudios, encontraron que el 35% de los pacientes mayores de 64 años con cefalea, donde se incluye la migraña, llevan una medicación excesiva (38)

Respecto a los medicamentos empleados por los participantes que se automedicaron y su asociación con el aumento de crisis migrañosa, se encontró que el paracetamol fue el medicamento más utilizado, exactamente por 52 participantes, de los cuales el 54.24% (RRa 1.69, IC95% 1.16 - 2.44, p = 0.005) presentaron aumento de episodios de crisis de migraña, seguido por 46 participantes que se automedicaron con AINES de los cuales el 47.46% % (RRa 1.57, IC95% 1.10 - 2.24, p = 0.013) presentó aumento de crisis de migraña y 28 participantes que se automedicaron con ácido acetilsalicílico, de los cuales el 32.20% (RRa 1.63, IC95% 1.14 - 2.33, p = 0.007) presentaron aumento de crisis de migraña, siendo variables independientemente asociadas al aumento de crisis migrañosa. Esto es similar a lo reportado por AlQuliti y Alhujeily, quienes medicamentos comúnmente implicados encontraron que los automedicación y medicación excesiva son el paracetamol, AINES, cornezuelos de centeno, triptanes y opioides. (39) En el artículo de revisión de Kulkarni et al, también mencionan que el paracetamol y los AINES son los medicamentos que más frecuentemente son empleados por los pacientes que se automedican. (40) Respecto a los triptanes, artículos de revisión americanos y europeos, incluyen a este medicamento como uno de los más utilizados por parte de los pacientes que se automedican o llevan una medicación excesiva, por tal motivo fueron incluidos en la encuesta, sin embargo, ningún participante se automedicaba con triptanes y de los 22 pacientes con medicación excesiva todos emplearon AINES.

En relación con la dosificación de medicamentos que emplearon los participantes que se automedicaron, 28 participantes tomaron el medicamento solo cuando tenían dolor. De los participantes que tenían una automedicación horaria 21 participantes se automedicaban cada 12 horas y 10 participantes cada 8 horas, por último, solo 5 participantes se automedicaban cada 24 horas. La mediana de tabletas consumidas fue de 1.5 (rango 1-3 tabletas). Además, de los participantes que se automedicaron, 31 (48.43%) refirieron haber consumido medicamentos por cuenta propia, 63 (98.44%) participantes (Donde se incluían 30 participantes que consumían medicamentos por cuenta propia) refirieron haber consumido medicamentos recomendados por otra persona que no era médico, de los cuales 41 fueron un personal de farmacia, 12 un familiar y 10 un amigo. Esto es similar a lo referido por Saldaña et al, quienes mencionan en su estudio transversal que El promedio de medicamentos consumidos por día fue 1,95 con una mediana de 2 (rango: 1-7). Además, mencionan que de 256 participantes que se automedicaron, 118 (46%) tomaron medicamentos por cuenta propia y 138 (53,9%) participantes refirieron haber tomado medicina recomendada por personas que no eran médico, de los cuales 62 fueron familiares, 45 en la farmacia, 18 un amigo, 5 estudiantes de medicina, 4 una enfermera y 4 por otras personas. (22)

Por último, 38 (64.41%) de los participantes que se automedicaban tuvieron un aumento de episodios de crisis migrañosa (RRa 1.78, IC95% 1.21 – 2.63, p = 0.004) y 17 (77.27%) participantes que llevaban una medicación excesiva tuvieron un aumento de episodios de crisis migrañosa (RRa 1.98, IC95% 1.44 – 2.71, p = 0.000). Estos hallazgos sugieren que la automedicación y la medicación excesiva son factores de riesgo para presentar aumento de episodios de crisis migrañosa. Estudios previos apoyan nuestro resultado como es el estudio observacional transversal de Mehuys et al, donde se incluyeron 1.889 participantes que se automedicaban para calmar su dolor, de los cuales el 73%

padecían de migraña, este estudio concluyo que en los pacientes que se automedicaron su dolor empeoró (41) Otro estudio observacional de Schwedt et al, encontró aumento en la frecuencia de cefalea tipo migrañosa que llego a crisis migrañosa (24,3 días al mes) en pacientes que llevaban una medicación excesiva (21,5 días de medicación cada 30 días) (29)

VIII. CONCLUSIONES

- La distribución de pacientes por sexo mostró una mayor prevalencia por el sexo femenino (49.56%) frente al sexo masculino (20%), siendo el sexo femenino un factor estadísticamente significo asociado al aumento de crisis migrañosa (p <0.05).
- La automedicación se asoció significativamente con el aumento de la duración de la cefalea tipo migrañosa y a un mayor número de días a la semana con cefalea. Siendo estos resultados consistentes con lo encontrado en otros estudios.
- El paracetamol fue el medicamento más utilizado por los participantes que se automedicaban, seguido de los AINES y el ácido acetilsalicílico. Además, el consumo de paracetamol, AINES y AAS fueron variables independientemente asociadas al aumento de crisis migrañosa.
- En relación con la dosificación de medicamentos, 43.75% de los participantes tomaron el medicamento solo cuando tenían dolor, 32.81% de participantes cada 12 horas, 15.63% de participantes cada 8 horas y 7.81% de participantes cada 24 horas. La mediana de tabletas consumidas fue de 1.5 (rango 1-3 tabletas).
- De los pacientes que se automedicaron el 48.43% consumió medicamentos por cuenta propia y el 98.44% de participantes refirieron también consumir medicamentos recomendados por otra persona que no era médico.
- El presente estudio concluye en que se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los factores farmacológicos (automedicación y medicación excesiva) y el aumento de crisis migrañosa. Lo que es consistente con lo reportado en estudios previos.

IX. RECOMENDACIONES

- Debido a los hallazgos significativos entre los factores farmacológicos
 (automedicación y medicación excesiva) y el aumento de crisis migrañosa,
 se recomienda realizar estudios retrospectivos y prospectivos que evalúen
 ampliamente esta asociación en la población peruana, con el objetivo de
 mejor el tratamiento farmacológico de la migraña.
- Se recomienda realizar estudios epidemiológicos en pacientes que padecen de migraña para identificar las principales causas por las que se automedican y llevan una medicación excesiva, debido al gran impacto que estos factores presentan en la calidad de vida.
- Promover la educación de los pacientes con migraña sobre la importancia de seguir un manejo farmacológico brindado por un médico y no automedicarse o recibir indicaciones de medicación por terceros, ni llevar un régimen de la duración y frecuencia de su tratamiento con la finalidad de conseguir un mejor control de su enfermedad.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar-Shea AL, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice.
 Aten Primaria [Internet]. febrero de 2022 [citado 15 de mayo de 2022];54(2).
 Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8605054/
- Espinosa JFS, Ramírez JDC, Agudelo JMP. Prevalencia de migraña y análisis de factores asociados en estudiantes de medicina colombianos.
 Cienc E Investig Medico Estud Latinoam [Internet]. 15 de junio de 2018 [citado 15 de mayo de 2022];23(2). Disponible en: https://www.cimel.felsocem.net/index.php/CIMEL/article/view/1209
- Domínguez-Moreno R, Vega-Boada F, Mena-Arceo RG. Nuevos tratamientos contra la migraña. Med Interna México. Mayo-Junio 2019 [Citado 15 de Mayo de 2022]; 35(3):397-405. Disponible en: https://medicinainterna.org.mx/article/nuevos-tratamientos-contra-la-migrana/
- Pascual J. Cefalea y migraña. Med Programa Form Médica Contin Acreditado. Febrero de 2019 [Citado 15 de Mayo de 2022]; 12(71):4145-53. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541219300150?vi a%3Dihub
- Vicente-Herrero MT, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Ruiz de la Torre E, Reinoso Barbero L, Vicente-Herrero MT, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, et al. Tratamiento sintomático en migraña. Fármacos utilizados y variables relacionadas. Resultados de la encuesta europea sobre trabajo y migraña. Rev Soc Esp Dolor. junio de 2020 [Citado 17 de Mayo de 2022]; 27(3):178-91. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v27n3/1134-8046-dolor-27-03-00178.pdf
- Solano Mora A, Ramírez Vargas X, Solano Castillo A. Actualización de la Migraña. Rev.méd.sinerg. [Internet]. 1 de abril de 2020 [Citado 17 de Mayo de 2022]; 5(4):e447. Disponible en: https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/447
- 7. Gago-Veiga AB, Vivancos J, Sobrado M. Fase premonitoria, una etapa clave en la migraña. Neurología. 1 de mayo de 2021 [Citado 18 de Mayo

- de 2022]; 36(4):298-304. Disponible en: https://medes.com/publication/160990
- 8. Lifshitz A, Arrieta O, Burgos R, Campillo C, Celis MÁ, De la Llata M, et al. Self-medication and self-prescription. Gac México. 20 de abril de 2021 [Citado 19 de Mayo de 2022]; 156(6):5897. Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=515
- Martinez JD. El paciente con cefalea por uso excesivo de medicamentos en urgencias. Acta Neurol Colomb. [Internet]. 2020 Dic [Citado 19 de Mayo del 2022]; 36(4 Suppl 1): 29-32. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482020000600029&Ing=en.
- Masson E. Medication overuse headache: Updating of the French recommendations regarding the treatment strategies [Internet]. EM-Consulte. [Citado 20 de Mayo de 2022]. Disponible en: https://www.emconsulte.com/article/1468153/alertePM
- 11. Documento de revisión y actualización de la cefalea por uso excesivo de medicación (CUEM). Neurología. 1 de abril de 2021. [Citado 20 de Mayo de 2022]; 36(3):229-40. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revistaneurologia-295-articulo-documento-revision-actualizacion-cefalea-por-S0213485320302218
- 12. C. González-Oriaa, R. Belvísb, M.L. Cuadradoc,d, S. Díaz-Insae, A.L; et al. The prevalence of migraine in Argentina: A reappraisal Marco Lisicki, María L Figuerola, Lucas Bonamico, Daniel Lew, María T Goicochea, 2021 [Internet]. [Citado 22 de Mayo de 2022]. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102421989262?url_ver=Z 39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
- 13. Salhofer-Polanyi S, Zebenholzer K, Berndl T, Kastrati K, Raab S, Schweitzer P, et al. Cefalea por uso excesivo de medicamentos en 787 pacientes ingresados para tratamiento hospitalario durante un período de 32 años. Cephalalgia. 1 de julio de 2020 [Citado 22 de Mayo de 2022]; 40(8):808-17. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102420911210
- Rocha CS. De la migraña episódica a la migraña crónica: Causas y soluciones. Rev. med. Rebagliati 2018 [Citado 22 de Mayo de 2022];

- 1(4):33-37. Disponible en: https://revistamedicarebagliati.org.pe/wp-content/uploads/2021/06/4-ARTICULO_DE_REVISION.pdf
- 15. Herrero MTV, Torre ER de la, Barbero LR. Trabajo y migraña: encuesta europea. Med Balear. 2019 [Citado 22 de Mayo de 2022]; 34(3):30-7. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7085318
- Diener HC, Dodick D, Evers S, Holle D, Jensen RH, Lipton RB, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. Lancet Neurol. 1 de septiembre de 2019 [Citado 23 de Mayo de 2022]; 18(9):891-902. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(19)30146-2/fulltext
- 17. Barrientos U. N, Juliet P. R, Rapoport A, Salles G P, Milán S. A, Meza C. P, et al. Cefalea por abuso de medicamentos y sus marcadores clínicos. Rev Chil Neuro-Psiquiatr. Marzo de 2022 [Citado 23 de Mayo de 2022]; 60(1):26-39. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272022000100026
- 18. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Engelstoft IMS, Westergaard ML, Bendtsen L, et al. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication Overuse Headache. JAMA Neurol. Septiembre de 2020 [Citado 23 de Mayo de 2022]; 77(9):1-10. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7251504/
- 19. Tormenta IM, et al. La retirada completa es el tratamiento más factible para el dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos: Un ensayo aleatorizado controlado de etiqueta abierta, 2019 European Journal of Pain Wiley Online Library [Internet]. [Citado 24 de Mayo de 2022]. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejp.1383
- 20. Deighton AM, Harris LA, Johnston K, Hogan S, Quaranta LA, L'Italien G, et al. The burden of medication overuse headache and patterns of switching and discontinuation among triptan users: a systematic literature review. BMC Neurol [Internet]. 2021 [citado 14 de junio de 2022];21. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8561931/
- 21. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of

- medication-overuse headache. Eur J Neurol. 2020 [Citado 24 de Mayo de 2022]; 27(7):1102-16. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.14268
- 22. Saldaña-Flores D, Villalobos-Ticliahuanca G, Ballón-Manrique B, León-Jiménez F. Frecuencia y características de la automedicación en pacientes con cefalea en atención primaria en Lambayeque, Perú. Rev Médica Hered. 10 de enero de 2017 [Citado 18 de Abril de 2024]; 27(4):230. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2016000400006
- 23. Schwedt TJ, Sahai-Srivastava S, Murinova N, Birlea M, Ahmed Z, Digre K, et al. Determinantes de la interferencia del dolor y el impacto del dolor de cabeza en pacientes que tienen migraña crónica con uso excesivo de medicamentos: resultados del ensayo MOTS. Cephalalgia. 1 de septiembre de 2021 [Citado 24 de Mayo de 2022]; 41(10):1053-64. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03331024211006903
- 24. Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, Spare NM, Martin VT, Treppendahl C, et al. Headache characteristics and burden from chronic migraine with medication overuse headache: Cross-sectional observations from the Medication Overuse Treatment Strategy trial. Headache J Head Face Pain. 2021 [Citado 25 de Mayo de 2022]; 61(2):351-62. Disponible en:
 - //headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.14056
- 25. D'Amico D, Grazzi L, Guastafierro E, Sansone E, Leonardi M, Raggi A. Withdrawal failure in patients with chronic migraine and medication overuse headache. Acta Neurol Scand. Octubre de 2021 [Citado 24 de Mayo de 2022]; 144(4):408-17. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8453823/
- 26. Jiménez MD, López M del V, Pareja J, Ramírez M del C. Descripción de una serie de 65 pacientes con migraña crónica: patrón clínico y evolución. Actual Médica [Internet]. [citado 25 de mayo del 2022]; (807). Disponible en: https://actualidadmedica.es/articulo/807_or05/

- 27. Castillo AR, Zumbado MJB, Víquez MJ. Migraña: tratamiento de crisis y farmacoterapia profilactica. Rev Medica Sinerg. 1 de enero de 2020 [Citado 30 de Mayo del 2024]; 5(1):e334-e334. Disponible en: https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/334/701
- 28. Orueta R, Gómez-Calcerrada RM, Sánchez A. Actualización en Medicina de Familia. Automedicación. Med Fam SEMERGEN. 1 de marzo de 2008 [Citado 30 de Mayo del 2024]; 34(3):133-7. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-actualizacion-medicina-familia-automedicacion-13116852
- 29. Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, Spare NM, Martin VT, Treppendahl C, et al. Headache characteristics and burden from chronic migraine with medication overuse headache: Cross-sectional observations from the Medication Overuse Treatment Strategy trial. Headache J Head Face Pain. 2021 [citado 1 de Junio de 2024]; 61(2):351-62. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33432635/
- 30. WMA The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 26 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/
- 31. LEY N° 29733 Norma Legal Diario Oficial El Peruano [Internet]. [citado 26 de mayo de 2022]. Disponible en: https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-de-proteccion-de-datos-personales-ley-n-29733-660457-1/
- 32. Colegio Médico del Perú. Comité de Ética y Deontología. [Internet]. [Citado el 30 de Mayo de 2024]. Disponible en: https://www.cmp.org.pe/comite-de-vigilancia-etica-y-deontologica/
- 33. Kalarani IB, Mohammed V, Veerabathiran R. Genetics of Menstrual Migraine and Their Association with Female Hormonal Factors. Ann Indian Acad Neurol. 2022 [citado 1 de Junio de 2024]; 25(3):383-8. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9350771/
- 34. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Bergandi F, et al. Treating migraine with contraceptives. Neurol Sci. 1 de mayo de 2017

- [citado 1 de Junio de 2024]; 38(1):85-9. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-017-2906-9
- 35. Brusa P, Allais G, Scarinzi C, Baratta F, Parente M, Rolando S, et al. Self-medication for migraine: A nationwide cross-sectional study in Italy. PLoS ONE. 23 de enero de 2019 [citado 1 de Junio de 2024]; 14(1):e0211191. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6343913/
- 36. Alshareef M. Factors Associated with Over-the-Counter Analgesic Overuse among Individuals Experiencing Headache. Clin Pract. 5 de septiembre de 2022 [citado 1 de Junio de 2024]; 12(5):714-22. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9498430/
- 37. Loder EW, Scher AI. Medication overuse headache: The trouble with prevalence estimates. Cephalalgia. 1 de enero de 2020 [citado 1 de Junio de 2024]; 40(1):3-5. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522548/
- 38. Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, Lloyd J, Lupi C, Tischler H, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. J Headache Pain. 13 de julio de 2018 [citado 1 de Junio de 2024]; 19(1):50. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6043466/
- 39. AlQuliti KW, Alhujeily RM. Medication-overuse headache: clinical profile and management strategies. Neurosciences. enero de 2023 [citado 1 de Junio de 2024]; 28(1):13-8. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9987632/
- 40. Kulkarni GB, Mathew T, Mailankody P. Medication Overuse Headache. Neurol India. abril de 2021 [citado 1 de Junio de 2024]; 69(Suppl 1):S76. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003151/
- 41. Mehuys E, Crombez G, Paemeleire K, Adriaens E, Van Hees T, Demarche S, et al. Self-Medication With Over-the-Counter Analgesics: A Survey of Patient Characteristics and Concerns About Pain Medication. J Pain. febrero de 2019 [citado 1 de Junio de 2024]; 20(2):215-23. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30273688/

XI. ANEXOS

ANEXO 01

1. DATOS DEL PACIENTE:	
Edad:	Historia Clínica:
Sexo: M() F()	
Número de celular:	
2. DATOS CLÍNICOS:	
Lugar de atención: Consultorio () E	Emergencia ()
Año de atención:	
Diagnóstico:	
Nuevo () Reingreso () Continuador	()
3. DATOS DE TRATAMIENTO:	
Medicamentos empleados:	

DATOS GENERALES: 1. Edad: d) Superior 5. Ocupación: En años 2. Sexo: a) Estudiante a) Masculino b) Ama de casa b) Femenino c) Negocio propio/ Comerciante 3. Estado Civil d) Tengo una profesión universitaria e) No trabajo a) Soltero b) Casado 6. Nivel económico: c) Viudo a) < 1500 soles d) Divorciado b) > 1500 soles e) Conviviente 4. Grado de Instrucción: a) Sin educación

b) Primaria

c) Secundaria

CUESTIONARIO

4 meses antes de la exposición:

1.	¿Cuánto tiempo duraba el dolor de cabeza cuando presenta una crisis de
	migraña?

- a) Menos de 30 minutos
- b) 1 hora
- c) Entre 1 hora a 3 horas
- d) Mas de 4 horas
- e) Más de 1 día

2.	¿Cuántos d	ías a la	a semana	tenía	dolor	de	cabeza	tipo	migraf	ioso'	?
----	------------	----------	----------	-------	-------	----	--------	------	--------	-------	---

- a) 1-2 días
- b) 3 4 días
- c) 5 6 días
- d) 7 días

3. ¿Cuántas semanas al mes tenía dolor de cabeza tipo migrañoso?

- a) 1 semana
- b) 2 semanas
- c) 3 semanas
- d) 4 semanas

4. ¿Cuántos episodios de migraña por mes presentó durante estos 4 meses?

- a) No presentaba episodios
- b) 1 episodio
- c) 2 episodios
- d) 3 episodios
- e) Más de 4 episodios

5. ¿Cuántas veces acudió al médico durante estos 4 meses por dolor de cabeza?

- a) 1 vez
- b) 2 veces

- c) 3 veces
- d) 4 veces
- e) Más de 5 veces

Preguntas para identificar automedicación y medicación excesiva

- 6. ¿Qué medicamentos consume para calmar el dolor de cabeza?
 - a) Paracetamol
 - b) Ibuprofeno o Naproxeno
 - c) Aspirina (Ácido acetilsalicílico)
 - d) Sumatriptán o Naratriptán
 - e) Otro
- 7. ¿Quién le indicó tomar el medicamento?
 - a) Yo
 - b) Familiar
 - c) Amigo
 - d) Farmacia
 - e) Enfermera
 - f) Estudiante de medicina
 - g) Médico en consultorio
- 8. ¿Cuántas pastillas/ tabletas toma cuando le duele la cabeza?
 - a) No tomo pastillas
 - b) ½ pastilla
 - c) 1 pastilla
 - d) 2 pastillas
 - e) Mas de 2 pastillas
- 9. ¿Cuántas veces al día toma el medicamento?
 - a) 1 vez al día
 - b) 2 veces al día (Cada 12 horas)
 - c) 3 veces al día (Cada 8 horas)
 - d) Solo cuando tengo dolor de cabeza

- 10. ¿Si usted tomó AINES (Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno, Diclofenaco) o triptanes (Sumatriptán o Naratriptán), cuántos días al mes los tomó para calmar su dolor de cabeza?
 - a) No tomo
 - b) Menos de 10 días por mes
 - c) 10 días por mes
 - d) 15 días por mes
 - e) Más de 15 días por mes
- 11. ¿Por cuantos meses tomó AINES (Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno, Diclofenaco) o triptanes (Sumatriptán o Naratriptán) para calmar su dolor de cabeza?
 - a) 1 mes
 - b) 2 meses
 - c) 3 meses
 - d) Más de 3 mes

4 meses después de la exposición:

- 12. ¿Cuánto tiempo duraba el dolor de cabeza cuando presenta una crisis de migraña?
 - a) Menos de 30 minutos
 - b) 1 hora
 - c) Entre 1 hora a 3 horas
 - d) Mas de 4 horas
 - e) Más de 1 día
- 13. ¿Cuántos días a la semana tenía dolor de cabeza tipo migrañoso?
 - a) 1-2 días
 - b) 3 4 días
 - c) 5 6 días
 - d) 7 días
- 14. ¿Cuántas semanas al mes tenía dolor de cabeza tipo migrañoso?
 - a) 1 semana

- b) 2 semanas
- c) 3 semanas
- d) 4 semanas
- 15. ¿Cuántos episodios de migraña por mes presentó durante estos 4 meses?
 - a) No presentaba episodios
 - b) 1 episodio
 - c) 2 episodios
 - d) 3 episodios
 - e) Más de 4 episodios
- 16. ¿Cuántas veces acudió al médico durante estos 4 meses por dolor de cabeza?
 - a) 1 vez
 - b) 2 veces
 - c) 3 veces
 - d) 4 veces
 - e) Más de 5 veces

REFERENCIA: Saldaña-Flores D, et al. Frecuencia y características de la automedicación en pacientes con cefalea en atención primaria en Lambayeque, Perú. Rev Médica Hered. 10 de enero de 2017;27(4):230

ANEXO 02

FICHA DE VALIDACIÓN

Factores farmacológicos asociados al aumento de crisis migrañosa en el hospital de Apoyo II-2 Santa Rosa, Piura 2020-2023

I. INFORMACIÓN GENERAL

- Nombre del instrumento: Cuestionario de Factores farmacológicos asociados al aumento de crisis de migraña
- Autor del instrumento: Chu Ruiz, Maximo Alan

II. VALIDACIÓN POR ÍTEMS

Después de haber leído el cuestionario, califique cada pregunta basándose en la siguiente puntuación.

1: Muy bajo

2: **Bajo** (Requiere mejora)

3: **Alto**

			CRITERIOS				
	La pregunta	Calidad de	Existe relación	Se respalda	La pregunta		
PREG	ha sido	redacción	entre la	de	ha sido		OBSERVACIÓN
UNTA	formulada	de las	pregunta y las	fundament	elaborada	TOTAL	OBOLIVACION
UNIA	teniendo en	preguntas	variables	os teóricos	con	IOIAL	
	cuenta los				objetividad		
	objetivos						
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							

	La pregunta	Calidad de	Existe relación	Se respalda	La pregunta		
PREG	ha sido	redacción	entre la	de	ha sido		OBSERVACIÓN
UNTA	formulada	de las	pregunta y las	fundament	elaborada	TOTAL	OBSERVACION
	teniendo en	preguntas	variables	os teóricos	con		
	cuenta los				objetividad		
	objetivos						
6.							
7.							
8.							
9.							
10.							
11.							
TOTAL							

III.CALIFICACIÓN

Califique cada pregunta basándose en la siguiente puntuación.

ITENS	Muy bajo (0)	Вајо (1)	Alto (2)	Muy alto (3)
Pertinencia				
Calidad				
Relación				
Consistencia				
Objetividad				

0: Muy Bajo: 0-4 puntos

1: Muy Bajo: 5-7 puntos

2: Alto: 8-11 puntos

3: Muy Alto: 12-15 puntos

Total	Puntos	

CALIFICACIÓN TOTAL

		CRITERIOS EVALUADOS			Puntaje	
Nivel	Pertinenci a					
Puntaje total por criterios						

COEFICIENTE DE VALIDEZ

Puntaje total alcanzado	_		_
Puntaje total máximo		165	· <u> </u>

Puntaje total alcanzado: Sumatoria del puntaje total de los criterios empleados.

Puntaje total máximo: Total de ítems (11) x Puntaje máximo por ítem (15).

Validez baja	0.60 - 0.69
Validez aceptable	0,70 – 0,79
Validez buena	0,80 -0,89
Validez muy buena	0,90 – 1,00

Validado por:			
Profesión:			
Lugar de trabajo:			
Firma:	Fecha:	1	1