



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Relación de la Histamina con el desarrollo de migrañas o cefaleas:

Revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico y dietético

Histamine relation to development of migraines and headaches:

Bibliographic review of pharmacological and dietary treatment.

Néstor Gericó Murillo

TUTORIZADO POR:

Sonia Santander Ballestín

M^a José Luesma Bartolomé

ÍNDICE

- **Resumen**
- **Introducción a la enfermedad**
- **Material y métodos**
- **Tratamiento farmacológico**
- **Tratamiento no farmacológico**
- **Intervención dietética**
 - I. Histamina y otras aminas biógenas
 - II. El papel de la dieta
 - III. Dietas preventivas o coadyuvantes
- **Conclusiones**
- **Bibliografía**

Resumen

El objetivo de la revisión bibliográfica es conocer y profundizar sobre la migraña, una enfermedad con mucha incidencia en nuestra sociedad, y sobre su relación con los alimentos, los hábitos dietéticos y el estilo de vida.

Se conocen varios alimentos y productos que activan de manera intensa los ataques agudos de migraña, en especial, la histamina y demás aminas biógenas son los componentes con un mayor impacto y, es crucial controlar su consumo.

Durante la búsqueda bibliográfica se han encontrado varios fármacos y estilos dietéticos que, con la evidencia científica actual, ayudan y reducen la cantidad y la intensidad de los ataques de migraña y sus síntomas.

PALABRAS CLAVE

“Histamina”, “Migraña”, “Aminas biógenas”, “Tratamiento”, “DAO”, “Dieta”.

Abstract

The main objective of this revision is to know and deepen about migraine, an illness with a very high incidence in our society, and about the relationship between food, dietary habits, and lifestyle with migraine.

Is known that many aliments and products are triggers of migraine acute attacks, especially, histamine and other biogenic amines are the food components with a greater impact and is very important to avoid and control consumption.

During the literature search, I have found many drugs and aliments that, with current evidence, help and reduce the severity and frequency of migraine acute attacks.

KEYWORDS

“Histamine”, “Migraine”, “Biogenic amines”, “Treatment”, “DAO”, “Diet”.

SIGLAS UTILIZADAS

Ácido acetilsalicílico (AAS), Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), Topiramato (TPM), Toxina Botulínica tipo A (BTA), Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD), DiaminoOxidasa (DAO), Ácido clorhídrico (CHL), Sistema nervioso central (SNC), Óxido de nitrógeno (NO), Intolerancia a la histamina (HIT), Lactobacilos (LAB), Cromatografía líquida (LC).

1. Introducción a la enfermedad.

La migraña es una enfermedad compleja, recurrente y familiar, cuyo síntoma principal y dominante es el dolor de cabeza. Es la causa más frecuente de discapacidad en menores de 50 años a nivel mundial ¹; su prevalencia global en adultos es de un 14,4 % para ambos sexos ¹, las mujeres presentan ataques más severos, intensos, desagradables y frecuentes que los hombres ². En España en el año 2019, 1,5 millones de personas tenían migraña crónica y un 40% de las personas que la padecían estaban sin diagnosticar ³.

Los ataques de migraña pueden durar entre 4 y 72 h y constan de 4 fases diferenciadas ⁴:

- En la primera fase, denominada preparatoria o premonitoria, no se padecen síntomas dolorosos, solamente se siente un mayor cansancio, fatiga, cambios de humor y falta de concentración. Se podría decir que es una etapa de preparación del organismo previa a la enfermedad en sí.
- La segunda fase no aparece en todas las personas afectadas. Se denomina aura y sucede en aproximadamente un tercio de los pacientes con migraña ⁴. En este estadio de la enfermedad se suceden problemas principalmente visuales, sensoriales, de movilidad y de habla. Las personas suelen explicar que no ven con claridad, ven todo borroso, que presentan dificultad para hacer movimientos voluntarios e incluso que no pueden expresar el habla con claridad. Es una etapa que incapacita al enfermo a realizar cualquier actividad que requiera un mínimo grado de aptitudes físicas.
- El dolor intenso y penetrante de cabeza aparece en la siguiente fase del ataque de migraña, se activa el nervio trigémino del cerebro y se generan latidos o pulsaciones continuadas y muy molestas en el cráneo del paciente. La intensidad de estos latidos puede incrementar con el movimiento de la cabeza, con los cambios de luz o con el ruido, y puede asociarse a vómitos, náuseas, lagrimeo y congestión nasal ⁴. La mayoría de las estrategias de tratamiento se dirigen a los síntomas que suceden en esta fase de la patología.
- La cuarta y última fase se denomina “post-dolor”, pues los síntomas más graves ya se han sucedido y sólo permanece el cansancio, el dolor de extremidades, la fatiga y la falta de concentración. Son los últimos coletazos del ataque de migraña.

En el diagnóstico de la migraña en el hospital se utilizan la historia y el examen clínicos, las pruebas de imagen no suelen ser necesarias en condiciones normales. El paciente debe haber tenido 5 ataques agudos con presencia de los síntomas característicos comentados anteriormente

(náuseas, fotosensibilidad, dolor intenso de cabeza etc.) en un periodo de tiempo relativamente escaso. Cada ataque suele durar 4 horas en las personas adultas ⁴. En el centro de salud, se pueden realizar otras pruebas complementarias como analíticas, auscultaciones o TACS cerebrales. El número de ataques de migraña en un mes natural nos sirve para clasificarla entre ocasional y crónica. Para determinar este número se suele empezar por el cálculo de los días libres de dolor porque son más fáciles de recordar y anotar.

La migraña crónica se diagnostica cuando el paciente presenta dolor de cabeza u otros síntomas durante más de 15 días del mes ⁴. En la migraña ocasional o aguda la recurrencia es menor y no llega a los 14/15 días al mes. El origen de los ataques reside normalmente en una combinación de factores ambientales y genéticos o hereditarios; también el patrón de alimentación, las hormonas, los fármacos u otras patologías pueden desencadenar ataques agudos. La etiología tan variable complica la intervención médica.

Como se ha comentado anteriormente, la migraña es una enfermedad recurrente que no tiene una cura o tratamiento claro y que puede controlarse con unos hábitos saludables concretos. Factores como el estrés, la ansiedad, el ayuno, los cambios atmosféricos y el sueño o el descanso insuficiente provocan un incremento en la frecuencia y la intensidad de los ataques.

Los aspectos más importantes en el tratamiento no farmacológico son:

1. Establecer rutinas y hábitos saludables. Ejemplo: irse a la cama sobre la misma hora siempre y dormir el mismo número de horas.
2. Mantener una correcta hidratación durante todo el día.
3. Realizar ejercicio aeróbico moderado un mínimo de 3 días a la semana.
4. Evitar situaciones de ayuno prolongado que aumentan el estrés y la ansiedad por la comida.
5. Practicar ejercicios de relajación como el yoga, el pilates o la meditación.
6. Reducir el consumo de cafeína y derivados.

2. Material y métodos.

Estrategia de búsqueda:

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en bases de datos electrónicas como PubMed o Science Direct. El objetivo de la búsqueda eran revisiones y estudios recientes, realizados entre el año 2016 y el 2023, con acceso libre o gratuito y con una relación de citas y menciones importante.

Todas las búsquedas han sido en inglés para abarcar una mayor cantidad de artículos y autores. Cabe destacar también, que todas las búsquedas se han producido entre Enero y Mayo de este mismo año.

La estrategia de búsqueda en las bases de datos se ha basado en la palabra “migraine” o sinónimos como “headache” junto (AND) a palabras relacionadas con la alimentación como “diet”, “low histamine”, “biogenic amines” o “aliments”, entre otras. Todas las estrategias exitosas están detalladas en la bibliografía.

También, algunas páginas web, reglamentos oficiales o asociaciones de consumidores han sido consultadas para obtener información más detallada sobre la situación actual en el contexto de la enfermedad y la alimentación.

Selección de los estudios:

Después de realizar la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se leyeron y se valoraron los títulos y los resúmenes de la mayoría de los artículos para poder excluir todos aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión mencionados anteriormente o que no aportaban información útil para nuestro trabajo. Los artículos seleccionados fueron descargados en formato pdf y, en algún caso impresos, para facilitar su visionado y se emplearon para la extracción de todos los datos e información de interés comentada en el trabajo.

3. Tratamiento farmacológico.

La intervención farmacológica depende primariamente del tipo de migraña de que se trate, de los síntomas, de la etiología etc. Por ello, es importante un diagnóstico concreto y detallado por parte de los profesionales de la salud. Un tratamiento temprano y rápido es muy eficaz en los ataques agudos de migraña, en estos casos, es crucial que el paciente reconozca los síntomas y comience el tratamiento lo antes posible. El tratamiento farmacológico de los ataques de migraña puede ser específico, no específico o coadyuvante ⁴.

El **tratamiento no específico** de la enfermedad está pensado para combatir los síntomas principales en los ataques. En la fase aguda de la enfermedad, el ácido acetilsalicílico (AAS) y el paracetamol son la primera opción contemplada por su efecto antipirético, antiagregante plaquetario y analgésico que nos permite reducir la intensidad de los dolores percibidos, además se pueden combinar entre ellos y asociarse inclusive con la cafeína ⁴ para ejercer un efecto aumentado. Para paliar el dolor de cabeza intenso se recomienda también tomar antiinflamatorios

no esteroideos (AINEs) como el ibuprofeno o el naproxeno. El mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, responsables del dolor y la inflamación, modificando la actividad de las enzimas COX-1 y COX-2. En pacientes que presentan también náuseas y vómitos se utilizan fármacos antieméticos como los antagonistas dopaminérgicos D2 (metoclopramida) ⁵. Se pueden combinar con AINEs cuando los síntomas son muy severos.

Todos estos fármacos están especialmente contraindicados en personas con problemas gastrointestinales, cardiovasculares y de excreción renal.

Para **tratar específicamente** la migraña, se ha desarrollado un grupo de fármacos denominado “triptanes”. Yang y colaboradores ⁵ los han descrito en su estudio como agonistas serotoninérgicos que actúan sobre los receptores 5HT-1 de la serotonina bloqueando la estimulación del nervio trigémino, reduciendo las descargas que provocan el dolor de cabeza y contrayendo los vasos sanguíneos del cráneo. Es la segunda opción favorita por los expertos después de los AINEs y se suelen combinar ambos grupos farmacológicos.

Los fármacos agonistas serotoninérgicos presentan efectos secundarios como la vasoconstricción y la agregación plaquetaria, y están contraindicados en pacientes hipertensos y con problemas cardiovasculares. Existen 7 tipos de triptanes disponibles en el mercado (Tabla 1) ⁴. Dependiendo de la intensidad, la duración y los síntomas asociados se elige uno u otro.

Se clasifican en dos grupos, diferenciándose por la velocidad de acción ⁶. Los fármacos sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, almotriptán y eletriptán pertenecen al grupo 1 y son considerados de acción rápida o inmediata, y los fármacos naratriptán junto a el frovatriptán son del grupo 2 y tienen una acción mucho más lenta ⁶.

FIGURA 1: Relación de triptanes en el mercado actual. (Modificada de ⁴)

Tratamiento	Vía de administración	Dosis habitual	Casos y situaciones de uso
Eletriptán	Oral	40 mg	Migrañas con intensidad moderada/fuerte
Rizatriptán	Oral	10mg	Migrañas con moderada intensidad de poco tiempo de duración. Asociada con síntomas gastrointestinales.
Sumatriptán	Oral, Nasal, Intramuscular	50mg, 20mg, 6mg	Niños y adolescentes. Dolores gastrointestinales y resistencia a la toma por vía oral/nasal.
Zolmitriptán	Oral, Nasal	5mg, 2,5mg	Ataques comunes que aparecen por la noche. Con síntomas gastrointestinales.
Frovatriptán	Oral	2,5 mg	Ataques de larga duración (>24h). Prevención de ataques en periodo de menstruación.
Naratriptán	Oral	2,5 mg	Ataques de larga duración (>24h).
Almotriptán	Oral	12,5 mg	Ataques comunes en intolerantes a otros triptanes.

Los triptanes más utilizados son sumatriptán y eletriptán. El primero se toma principalmente por vía oral en comprimidos de 50 mg, aunque también se puede administrar intranasal y parenteralmente. La dosis máxima diaria son 300mg ⁴. Su consumo está indicado en el inicio del ataque agudo para paliar los síntomas dolorosos. La marca “Imigran” lo comercializa a un precio de 12-13€ la caja de 200mg. Eletriptán se toma por vía oral también, en pastillas de menor gramaje (40mg) ⁴ y está indicado en los mismos casos. Se comercializa bajo la marca “Relmax”.

En muchas ocasiones, el efecto de un solo fármaco no es suficiente para combatir todos los síntomas generados por la migraña, por ello, se han descubierto una serie de combinaciones muy efectivas en estos casos.

La combinación de sumatriptán y naproxeno, tiene un efecto mucho mayor que ambos por separado ⁵. Es muy usada también la combinación de metoclopramida con un triptán o un AINEs para tratar las náuseas. Los antiinflamatorios, generalmente, se pueden combinar entre ellos para enfrentar un abanico de focos y de síntomas mucho mayor y con más efectividad.

Tratamiento coadyuvante o profiláctico.

El objetivo de este tipo de tratamiento es mejorar la calidad de vida del paciente y reducir el impacto de la enfermedad en su día a día.

Hay fármacos utilizados para prevenir y reducir la frecuencia de las migrañas, en el estudio de Hu, y colaboradores ⁷ se destaca el topiramato; este fármaco anticonvulsivo reduce la excitación anormal del cerebro, las convulsiones y los ataques epilépticos también se ven reducidos en personas con la enfermedad.

El topiramato (TPM) fue descubierto en 1979 en medio de un estudio sobre el tratamiento de la diabetes. Se absorbe fácilmente por vía oral y se deben tomar dosis de entre 25 y 100 mg/día durante varios meses para lograr el efecto profiláctico ⁷.

El mecanismo de acción sobre la acción de las migrañas está muy detallado; en el organismo, el TPM bloquea los canales de sodio y calcio activados y modula la apertura de los canales de potasio para prevenir la propagación de los potenciales de acción y reducir la despolarización de la membrana ⁷, todo ello, provoca una reducción importante en la excitabilidad y en las descargas neuronales. En el mismo estudio ⁷ se han realizado ensayos experimentales aleatorizados, doble ciegos y controlados en EE. UU que han concluido una acción positiva directa del TPM en la frecuencia y la severidad de los ataques de migraña en adultos, sin embargo, hacen falta más ensayos para demostrar la eficacia en niños y adolescentes.

Otro fármaco profiláctico que se utiliza es la toxina botulínica, en específico, la de tipo A (BTA). Desde 2010, Becker y colaboradores ⁸ han evidenciado su uso en la migraña crónica y en la prevención de los ataques agudos. Parece que presenta una mayor tolerancia que la mayoría de los fármacos antimigrañosos. El inconveniente del uso de la BTA es su alto coste de mercado y su complicada administración que causa bastante dolor y molestias en el paciente ⁸.

4. Tratamiento no farmacológico.

Para reducir el consumo de fármacos se han generado distintas vertientes alternativas como tratamiento de la migraña crónica.

El “mindfulness” es un método utilizado para conseguir la atención plena, la plena consciencia y centrarse en uno mismo sin importar lo ajeno ⁹. Esta técnica es exitosamente empleada en el tratamiento del estrés, de la depresión, de los dolores crónicos o de los trastornos de la conducta alimentaria entre otros, y desde hace poco tiempo, también en el tratamiento y la prevención de ataques de migraña. El “mindfulness” basa su eficacia en seis mecanismos diferentes: el

desacoplamiento, la intercepción, las vías neurológicas, los biomarcadores, la fisiología y la regulación cognitivo-afectiva. El foco principal de la intervención está en el control y la regulación del dolor, aprender a soportarlo y enfocarlo de manera positiva en las actividades diarias, así como, disfrutar y valorar los momentos “felices” sin dolor agudo ni molestias sensibles ⁹.

La fitoterapia también ha demostrado una fuerte relación con la prevalencia y duración de los ataques de migraña. En concreto, las sustancias activas del cannabis, el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), producen efectos en el sistema endocannabinoide reduciendo la nocicepción y la intensidad de los síntomas ¹⁰. También producen efectos antiinflamatorios y en la liberación de dopamina y de serotonina.

5. Intervención dietética.

Se han encontrado suficientes evidencias de que la dieta y los alimentos que consumimos tienen un efecto directo en la aparición de las migrañas. Los alimentos más determinantes en estos casos son los que poseen un elevado contenido en aminas biógenas, como los productos fermentados o madurados, las conservas y las semiconservas ¹¹.

El consumo de alcohol también tiene una asociación directa con la aparición de ataques de migraña debido a que el acetaldehído compite en el intestino con la histamina por su metabolización y provoca una acumulación de ésta, que como ya hemos comentado, es perjudicial ¹¹. También, la cafeína (sustancia estimulante más consumida a nivel mundial) activa los ataques de dolor en un 47% de las personas ¹¹; cuándo se retira el consumo de cafeína en consumidores asiduos durante un tiempo no habitual, se genera un síndrome de abstinencia a menor escala con síntomas como el dolor de cabeza bilateral y náuseas.

El glutamato monosódico, comúnmente utilizado para intensificar el sabor de las elaboraciones en la cocina asiática o sudamericana, puede ser un activador de migrañas, pero no está claro el mecanismo de acción y la evidencia actual no es suficiente ¹¹. También, los edulcorantes artificiales como el aspartamo han demostrado tener una influencia directa en la aparición de los ataques de migraña en varios estudios ciegos y aleatorizados realizados en EE. UU en las últimas décadas ¹¹.

Por su parte, las situaciones de ayuno prolongado se deben evitar porque aumentan significativamente la frecuencia de las migrañas debido al estrés provocado en el organismo, y las sustancias alergénicas por sí mismas no tienen relación alguna con la aparición de migrañas a pesar de generar síntomas similares como las náuseas y los vómitos ¹¹.

5.1. Histamina y otras aminas biógenas.

La histamina (C₅H₉N₃) es una molécula que deriva de un aminoácido esencial llamado histidina que se produce en una descarboxilación por la enzima L-histidina descarboxilasa. Se almacena en los mastocitos y basófilos sanguíneos y es excretada por vía intestinal previa degradación por la enzima DiaminoOxidasa (DAO) en la mucosa del intestino ¹².

La histamina en el organismo media y participa en todas las reacciones inflamatorias y alérgicas, además de otras muchas funciones en nuestro cuerpo muy variadas e importantes;

Participa en la regulación de la circulación local y sistémica, interviene en la contracción y la relajación del músculo liso y de los vasos sanguíneos, también, induce y estimula la secreción de ácido clorhídrico en el estómago necesaria para la digestión de las proteínas y la destrucción de bacterias patógenas ¹². En el sistema nervioso central (SNC) actúa como un neurotransmisor excitatorio e interviene en el proceso neuro inflamatorio; Cuando se produce la activación del nervio trigeminal se libera la histamina al plasma y actúa, sobre todo, en los receptores H₁ y H₃ mediadores de la inflamación.

Déficit de DAO:

El déficit de la enzima intestinal que metaboliza la histamina provoca su acúmulo en el plasma sanguíneo hasta cantidades superiores a los 100 mg/l y puede desencadenar en los síntomas de una intoxicación o de una intolerancia a la histamina ¹².

Este déficit de DAO es causado principalmente por mutaciones genéticas, y puede producirse a raíz de inflamaciones o lesiones intestinales y por la toma de sustancias tóxicas como drogas, alcohol y fármacos ¹². El déficit de la enzima, genera una acumulación de histamina en el plasma sanguíneo (histaminosis) con diversos efectos adversos previamente comentados, como la migraña o las náuseas. Niveles de la enzima inferiores a 10 u/ml se consideran bajos y nos alertan sobre una posible intolerancia y se requiere de una intervención dietética o farmacológica inmediata ¹³.

El tratamiento principal es la toma de suplementos con DAO exógena. La suplementación se recomienda realizarla previa a una ingesta, para complementar y ayudar a la enzima propia del organismo a degradar y metabolizar la histamina contenida en los alimentos consumidos. Es crucial y determinante no asociar su consumo a bebidas alcohólicas o a otros medicamentos, así como, evitar, en la manera de lo posible, la ingesta de alimentos con cantidades elevadas de histamina.

Los suplementos de DAO son muy fáciles de conseguir, en Internet hay multitud de tiendas especializadas que los comercializan. Por ejemplo, bajo el nombre comercial Daosin se ofrecen 20 comprimidos con DAO por sólo 13 €.

Intolerancia a la histamina (HIT):

Otra patología asociada a las aminas biógenas y a la DAO es la intolerancia a la histamina, (también denominada sensibilidad a la histamina alimentaria) generada en el intestino en presencia de disbiosis, lo que contribuye a la inflamación de la mucosa y reduce la presencia y la actividad de las enzimas presentes como la DAO ¹². La intolerancia a la histamina es una reacción no mediada por IgE y para su diagnóstico son necesarias técnicas específicas.

La inmensa mayoría de pacientes intolerantes a la histamina presentan daños o disbiosis en el microbiota como, por ejemplo, una menor cantidad de *Prevotellaceae*, *Ruminococcus* y *Faecalibacterium*, que son bacterias decisivas en la salud intestinal ¹⁴. Además, se han observado pacientes intolerantes en los que hay un exceso de bacterias del género *Staphylococcus* and *Proteus* ¹⁴, identificadas como grandes secretoras de histamina.

Es importante saber que la principal causa de la intolerancia no es la disbiosis intestinal (está mediada por condicionantes genéticos y hereditarios), pero sí que interviene críticamente en la severidad y diversidad de los síntomas entre los individuos afectados.

Tratamiento y prevención:

En el mantenimiento de un microbioma intestinal saludable juega un papel fundamental la alimentación; el consumo de alimentos ricos en fibra insoluble (cereales integrales, frutas y verduras) y de alimentos probióticos favorece el crecimiento de las bacterias positivas.

En este punto, es igual de importante lo que comemos cómo lo que dejamos de comer, así pues, evitar el consumo de grasas trans, de edulcorantes artificiales, de alimentos picantes o irritantes y de alcohol nos ayuda a mantener el microbiota intestinal en perfecto estado.

El tratamiento con fármacos como los AINEs provoca una degradación en el microbiota intestinal que genera úlceras y heridas que dificultan la expresión y la actividad de las enzimas como la DAO. Este tipo de fármacos son muy utilizados para combatir el dolor de cabeza e, ingeridos de manera crónica, pueden provocar problemas gastrointestinales, con el correspondiente déficit de enzimas, la histaminosis y sus síntomas asociados (dolor de cabeza, fatiga, mal humor) ¹⁵.

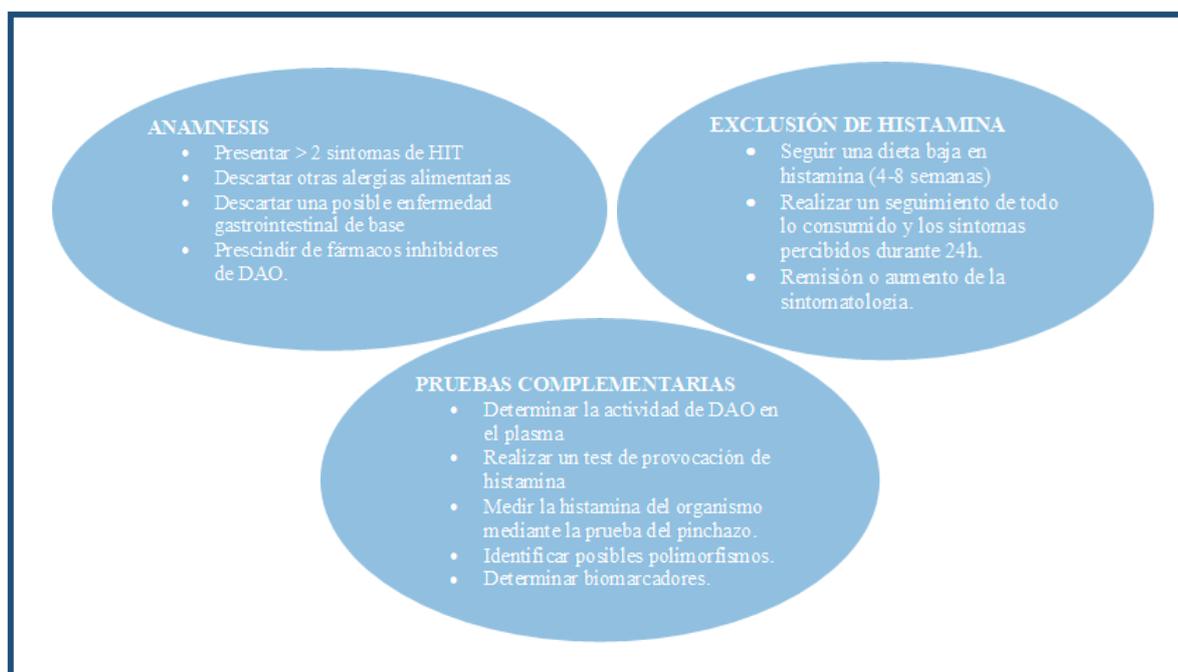
Cabe destacar, que si no se toman los fármacos adecuados se puede convertir en un problema crónico, por ello, es importante ir a la etiopatogenia de la enfermedad, y no sólo tratar los síntomas.

Diagnóstico:

Para diagnosticar la intolerancia se utiliza la técnica de Medición de Histamina (TMH). Esta técnica mide de forma directa y cuantitativa la intensidad de la reacción inmunológica que el alimento produce en el plasma sanguíneo, mediante la activación celular y la liberación de mediadores inmunológicos como la histamina y otras aminas biógenas. Esta prueba se encuentra fácilmente en farmacias y su precio no es muy elevado, puede ser útil para diagnosticar a pacientes con síntomas severos.

Otra manera de evaluar la existencia de intolerancia es mediante un cuestionario o test en el que se combinan la aparición de los síntomas y signos clínicos típicos de la enfermedad con la exclusión de otras posibles patologías ¹².

FIGURA 2: Criterios de evaluación de HIT recogidos de ¹².



En los últimos años se han buscado otras alternativas para el diagnóstico de la intolerancia a la histamina, por ejemplo, en el estudio de *Van Odiijk y Rentzos*¹⁶ se ha realizado un experimento con 7 personas diagnosticadas de intolerancia junto a 10 controles en el que se evaluaba la fluctuación en el contenido de DAO previa y posterior a la ingesta de una comida rica en histamina. Los resultados han sido concluyentes, los niveles de DAO séricos no cambian en el tiempo, se mantienen estables y por ello, no sirven como herramienta de diagnóstico de la intolerancia¹⁶.

5.2. El papel de la dieta.

Para tratar dietéticamente ambos problemas es necesaria una dieta baja o nula en aminas biógenas, y, ocasionalmente, una suplementación con DAO exógena.

Dieta baja en histamina

El objetivo de esta intervención dietética es reducir el contenido de histamina que se consume con los alimentos. Para ello, una serie de productos deben ser eliminados de la alimentación habitual y hay que llevar un seguimiento especial de todo lo consumido.

La cantidad de aminas en los alimentos no está clara ni reglamentada. En teoría, los alimentos con “bajo contenido” en histamina no deberían superar los 50mg/kg de alimento¹⁷, sin embargo, no hay una reglamentación obligatoria.

La comisión europea en el reglamento nº 1019/2013 determina que los productos de la pesca y sus derivados no deben superar nunca los 400mg/kg de histamina.

LA EFSA, en el 2011, asignó las dosis máximas saludables de la histamina y la tiramina en población sana. Un consumo mayor de 600 mg de tiramina por toma puede tener graves efectos para la salud; Para la histamina, esta cantidad se sitúa sólo en 25 mg por toma pudiendo ser incluso inferior en personas con intolerancia o déficit de DAO¹⁸.

En una dieta baja en histamina es importante evitar el consumo de muchos alimentos. Los más importantes son los productos de la pesca y sus derivados, las comidas y bebidas fermentadas, los productos curados/semicurados y sustancias estimulantes como el chocolate, el café o el té. Alimentos de origen vegetal recomendados son los cacahuetes, el kiwi, la papaya, las fresas, la piña y las legumbres en general (ver los contenidos de aminas en la tabla 3).

TABLA 3: Contenido en aminas biógenas en los productos de origen vegetal (mg/kg de alimento) (Modificados de ¹⁸ y ¹⁹)

Alimento	Histamina	Tiramina	Putrescina	Cadaverina
Espárrago blanco	0,34	0,69	13,08	0,12
Alubias	/	/	35	/
Acelga	0,79	1,9	6,38	0,13
Berenjena	39,42	0,6	34,3	/
Espinaca	31,77	2,05	4,48	/
Lechuga	/	/	2,85	/
Pimiento	/	/	90,04	0,05
Tomate	2,51	0,49	16,48	0,5
Soja (brotes)	/	/	44,71	0,21
Zumo de piña	2,44	0,87	1,79	1,21
Frutos rojos	/	/	60	5
Cerveza	1,23	6,31	3,16	1,28
Vino	3,63	2,42	/	/

En España, en el año 2011, AECOSAN realizó un estudio de mercado con una población de 3000 personas mayores de edad sobre el consumo de embutidos. La cantidad media consumida de embutido fue de 45 g por ingesta y el predominante fue el chorizo, que fue consumido en menor cantidad, pero en más tomas.

En el estudio de *Latorre-Moratalla* ¹⁷ se detallaron las cantidades de histamina y tiramina contenidas en los embutidos del mercado español. La tiramina es la amina dominante en los embutidos, su cantidad media en las muestras fue de 139mg/kg, pero se observaron unidades con cantidades de hasta 742mg/kg. Por su parte, la histamina se encuentra en menor dosis, con una media de unos 27mg/kg y con picos máximos de 475mg/kg en muestras de chorizo ¹⁷. La variación de cantidades se debe a diferencias en la calidad de la materia prima y a los procesos de preparación y transformación.

Hay que tener en cuenta, además, otros aminoácidos presentes en los alimentos como la tiramina, asociada directamente con la actividad enzimática de lactobacilos (LAB), o la putrescina y la cadaverina que interfieren en la actividad de DAO a nivel intestinal ¹⁸ y que pueden generar los mismos síntomas que la intolerancia a la histamina.

Si las cantidades de putrescina o cadaverina del alimento son 4 veces superiores a las de histamina, su degradación por DAO se ve reducida en un 35%, y si son entre 15 y 20 veces mayores se reduce en un 80% ¹⁸, lo que produce un acúmulo sanguíneo de la histamina que no se metaboliza y provoca la sintomatología conocida.

Otros aminoácidos como la tiramina o la espermidina sólo interfieren en la degradación de la histamina por DAO en cantidades extremadamente superiores.

TABLA 4: Contenido en histamina en productos animales del mercado español (Modificado de ¹⁸)

Alimento	Histamina (mg/kg)
Quesos	33.1 / 389.9
Embutidos	21.5 / 474,8
Pescado blanco	1.14 / 36.6
Pescado azul	3.3 / 111,3
Conservas de pescado	10,0 / 657,1
Carnes curadas	4.9 / 150

Estabilidad:

Las aminas son compuestos nitrogenados que se generan por descarboxilación de los aminoácidos del alimento por la acción de las enzimas y los microorganismos que se encuentran en su superficie. Los microorganismos que más frecuentemente intervienen en la formación de aminas son las enterobacterias y los LAB ¹⁷.

El método de cromatografía líquida (LC) y el de gases son los preferidos para medir la cantidad de aminas biógenas en los alimentos y se suelen combinar con técnicas espectro métricas de absorción o de detección.

El contenido de aminas en un producto depende de la calidad higiénica de la materia prima y de las condiciones de almacenamiento, transporte y producción. La temperatura de almacenamiento es crucial. En refrigeración (4-10°C), el potencial de formación de aminas biógenas por parte de

los microorganismos disminuye significativamente y se llega a reducir la cantidad final hasta un 40% ¹⁷.

El efecto del cocinado en el contenido de aminas está más cuestionado, diferentes estudios han relatado distintas conclusiones y hay mucha variabilidad dependiendo de las condiciones sometidas ¹⁹. Por lo general, se admite que las aminas son termoestables, por lo que los cambios en su contenido en los alimentos son debidos a la transferencia de masa con el agua de cocción. Puede diluir o concentrar su contenido (ganar o perder agua) dependiendo del alimento y del proceso culinario en concreto. En el estudio de *Sánchez-Pérez y colaboradores* ¹⁹, se evaluó el efecto de someter unas espinacas a condiciones de agua hirviendo con sal y sin sal; al finalizar la cocción se observó una reducción del 80% en el contenido de histamina en ambas muestras, independientemente de la sal.

TABLAS 5 y 6: Modelos de dieta baja en histamina para verano (elaboración propia).

SEMANA 1	L	M	Mx	J	V	S	D
DESAYUNO	Café con leche Pan integral + AOVE *						
COMIDA	Lentejas con arroz Manzana	Judía verde con patata hervida Ternera a la plancha Yogur natural	Ensalada de pasta (Lechuga, brotes, zanahoria, queso fresco, pasta, AOVE) Melocotón	Guisantes con jamón Pechuga de pollo a la plancha Yogur natural	Brócoli con patata hervida (aliño sal, AOVE) Ternera a la plancha Melocotón	Muslos de pollo asado con patatas Yogur natural	Paella de carne de Arroz integral y tacos de pavo Melón
MERIENDA	Fruta y/o yogur natural						
CENA	Ensalada al gusto Merluza a la plancha Melocotón	Fritada de calabacín, cebolla y patata Pechuga de pollo a la plancha Manzana	Sandwich vegetal (lechuga, canónigos, queso fresco, jamón york, AOVE) Manzana	Ensalada al gusto Bacalao / Merluza al horno con patatas Melocotón	Ensalada al gusto Tortilla de patata y cebolla Manzana	Bocadillo o Tostada al gusto (vegetal, mixto, pechuga de pollo con pimiento...) Melón	Ensalada de quinoa (lechuga, brotes, zanahoria, cebolla, pimiento, quinoa, pechuga de pollo, AOVE)

* **AOVE:** Aceite de Oliva Virgen Extra

- En las ensaladas hay que limitar el tomate, contiene grandes cantidades de aminas biógenas que nos activan los ataques de migraña.
- Evitar el consumo de embutidos (chorizo, fuet, salchichón, jamón serrano) y de carnes grasas.
- Limitar al máximo la ingesta de productos en conserva o semiconserva como el atún, la caballa, las anchoas o las sardinas.
- Fomentar el consumo de frutas de temporada y siempre, al natural.
- Cocinar sin utilizar especias fuertes como las pimientas, el curry o el pimentón.

SEMANA 2	L	M	Mx	J	V	S	D
DESAYUNO	Café con leche Tostada con jamón cocido						
COMIDA	Quinoa con verduras y pollo Sandía	Espagueti a la marinera (gambas y calamar) Yogur natural	Brócoli con salsa suave Pechuga de pollo a la plancha Melocotón	Lentejas con zanahoria y cebolla Yogur natural	Alcachofa rehogada con jamón Ternera a la plancha Melocotón	Arroz a banda Yogur natural	Ensalada de verano (patata, huevo cocido y vegetales) Sandía
MERIENDA	Yogur con avena y fruta						
CENA	Crema de calabacín y patata Sepia a la plancha Melocotón	Ensalada con huevo cocido y picatostes Manzana	Lubina al horno con patatas Manzana	Ensalada de lechuga Tortilla francesa Melocotón	Patatas al horno Filete de ternera a la plancha Manzana	Ensalada de melón (lechuga, pepino, melón, espinacas canónigos) Merluza a la romana Yogur natural	Bocadillo de tortilla /Hamburguesa completa casera Postre libre

5.3. Dietas preventivas o coadyuvantes.

Dieta DASH:

Este tipo de alimentación está diseñado para reducir la hipertensión y reducir la presión arterial en pacientes con problemas cardíacos y sobrepeso. La dieta es estricta en la cantidad de sal (menos de 1,5g diarios), en la cantidad y la calidad de las grasas (más omega 3 y, menos omega 6 y grasas trans), fomenta el consumo de minerales como el calcio, el potasio o el magnesio y el de la fibra dietética ²⁰. Los alimentos aconsejados son las frutas y las verduras, el pescado azul, los frutos secos, los cereales integrales y las carnes magras.

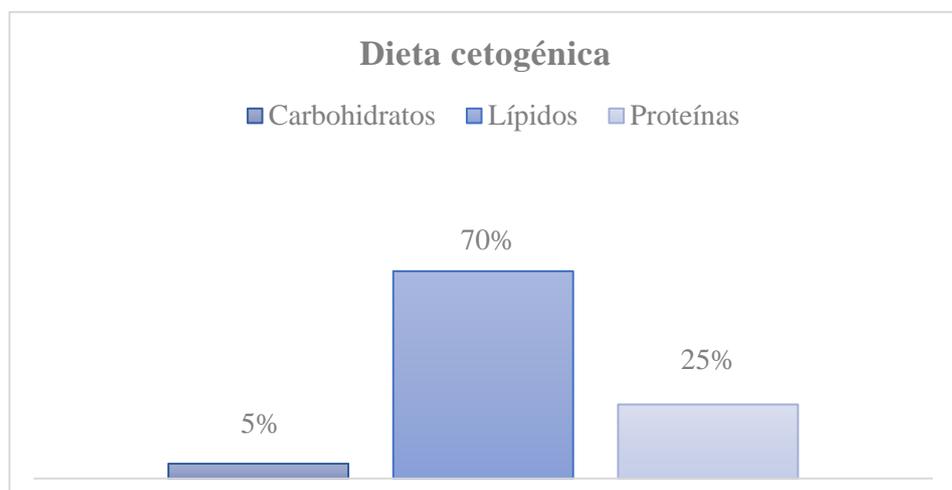
En la revisión de *Gazerani* ²⁰ se determina que este tipo de alimentación disminuye tanto la intensidad como la duración de los ataques de migraña. Los fundamentos no están del todo claros, pero se piensa que el efecto beneficioso viene dado por la relación del consumo de grasas con la liberación de serotonina plasmática.

Dieta cetogénica:

Se denomina “cetogénica” a un tipo de alimentación alta en grasas, entre el 70 y el 90%, y muy baja en carbohidratos, menos del 15% del valor calórico total de la dieta ²¹. Con estas proporciones de macronutrientes se consigue la movilización de los ácidos grasos, se incrementa la lipólisis, se utilizan las grasas como combustible energético, y se mantiene un estado de cetosis constante en el organismo beneficioso para algunas personas y en determinados contextos muy concretos. Es muy utilizada en pacientes con problemas respiratorios, con episodios de epilepsia y alternativamente, como método de pérdida de peso y de ganancia muscular.

En este estilo dietético, como es lógico, se prioriza el consumo de alimentos con un porcentaje graso elevado y una cantidad de carbohidratos mínima, de este modo, los alimentos consumidos frecuentemente en la dieta cetogénica son el aguacate, los frutos secos, las carnes y los pescados grasos, la mantequilla, los embutidos y las verduras pobres en carbohidratos. Se excluyen todo tipo de cereales, también el pan, y se limita el consumo de la patata y el boniato.

FIGURA 7: Porcentaje de Carbohidratos, Lípidos y Proteínas en una dieta cetogénica (Modificado de ²¹)



En el estudio de *Pietrzak y colaboradores* ²², se comenta que las personas que siguen una dieta cetogénica perciben una reducción importante en la severidad y la frecuencia de los ataques de migraña. El mecanismo de acción de la dieta sobre la evolución de la enfermedad puede ser similar al encontrado en la epilepsia, pero no está 100% claro actualmente.

Sin embargo, otro estudio experimental observó que la suplementación exógena de cuerpos cetónicos en una dieta normal no tiene ningún efecto en los ataques de migraña ²².

Las opiniones son diversas y los estudios también, pero lo que está claro es que las grasas juegan un papel fundamental en la migraña, y no dependen tanto de la cantidad (dieta DASH vs dieta cetogénica) si no de la calidad de la grasa ingerida.

Dieta mediterránea:

El modelo de la dieta mediterránea está basado en el consumo de vegetales, de legumbres, de frutas y de granos enteros con una menor ingesta de productos cárnicos. El consumo es significativamente superior en grasas monoinsaturadas gracias al aceite de oliva cultivado en las regiones mediterráneas de Italia, España y Portugal ²³.

Este patrón dietético es efectivo en la prevención de enfermedades como la diabetes, la obesidad, el Alzheimer o el cáncer, entre otras. En el estudio de *Bakirhan y colaboradores* ²³, se realizaron una serie de pruebas a 80 personas que padecían ataques de migrañas; se evaluó la adherencia de su alimentación a la dieta mediterránea mediante la herramienta MEDAS y se observó que los

individuos con menor puntuación en MEDAS reflejaban una mayor intensidad y frecuencia en los ataques agudos.

Una dieta mediterránea óptima nos aporta grandes cantidades de sustancias antioxidantes (polifenoles, carotenoides, vitaminas) y de grasas insaturadas que reducen el estrés oxidativo e inhiben la liberación de mediadores inflamatorios, lo que nos ayuda a reducir la cantidad y la intensidad de los ataques de migraña en los pacientes.

Dieta de eliminación:

Este modelo se basa en una dieta sin ningún alimento activador de la enfermedad, para ello, es necesario identificar todos y cada uno de ellos personal y específicamente ²⁴, es necesario tener constancia de los alimentos beneficiosos y perjudiciales para poder realizar esta dieta. Hay tres formas de hacerlo:

La primera, en la que la persona nota de manera clara que el consumo de “x” alimento le produce dolores de cabeza o náuseas y vómitos y, por tanto, deberá de evitarlo (requiere de un compromiso y unas habilidades notables) ¹¹. La segunda opción, requiere de una prueba serológica o un test de IgG para conocer e identificar que alimentos son “agresores” de nuestro organismo. En la última opción, el paciente tiene que apuntar en un papel todos los alimentos que consume y en qué momento del día, para intentar asociar los días con dolores en su conjunto con la alimentación del momento.

Podemos encontrar con dificultades a la hora de seguir esta dieta porque hay alimentos que producen el efecto negativo 2 o 3 días después y es difícil asociarlos al dolor; o que consumidos con otro alimento o según las condiciones de cocción tenga un efecto u otro. Existen muchos condicionantes y es imposible controlarlos en su totalidad ¹¹.

Este modelo de dieta tiene bastantes desventajas, necesita un grado de compromiso y de habilidades elevado por parte del paciente y además, en casi ninguna circunstancia se puede asegurar que un alimento es el culpable de los dolores, se puede intuir y experimentar, pero no va a ser 100% seguro. Por ello, se utiliza en intervenciones básicas a nivel teórico y está presente en muchas aplicaciones, webs o foros dedicadas al control y seguimiento de la migraña.

TABLA 8: Ejemplo de dieta de eliminación o baja en histamina (elaboración propia).

ALIMENTOS ACONSEJADOS	ALIMENTOS RESTRINGIDOS
Carnes magras (pollo, pavo, conejo)	Conservas y semiconservas (atún, caballa, salmón, anchoas, sardinas)
Pescados blancos (merluza, lubina, dorada)	Pescados azules (salmón, caballa) y marisco
Frutas de temporada al natural (no en almíbar) (peras, melocotones, uvas)	Productos cárnicos curados o semicurados (jamón serrano, chorizo, salchichón, fuet, quesos)
Verduras cocinadas (zanahoria, brócoli, espárragos, lechuga)	Tomate (natural o en conserva). Berenjena, calabacín, cebolla y espinacas.
Cereales integrales (arroz, trigo, avena)	Frutas cítricas y sus zumos (naranja)
Legumbres (garbanzos, lentejas, guisantes)	Chocolate y productos del cacao.
Lácteos (no queso)	Productos fermentados
Infusiones y zumos suaves (melocotón)	Especias y condimentos intensos (pimientas, glutamato, soja, vinagre)
AOVE	Café y azúcar

Suplementación:

El consumo de extra de una serie de minerales y vitaminas ha reportado múltiples beneficios en la prevención de migrañas.

Las vitaminas D, B2, B12 ²⁵ el magnesio, la carnitina y el niacina han reducido la frecuencia de los ataques en la mayoría de los experimentos documentados.

Hay una fuerte relación entre la aparición de dolores de cabeza y bajos niveles de **vitamina D** en el plasma (<35 ng/ml) ²⁶, no se conoce cuál es la causa y cuál la consecuencia porque diferentes estudios, dependiendo de las condiciones y de la población intervenida, aportan unas conclusiones u otras. Se piensa que puede tener este impacto dada su implicación en la regulación del sistema inmune y en la resolución de la inflamación con procesos inmunoreguladores y antiinflamatorios.

Sin embargo, sí que hay un consenso científico total en que la suplementación con vitamina D exógena a dosis variables dependientes de cada sujeto reduce de manera importante la cantidad de ataques migrañosos sin reducir la intensidad de estos ²⁵. Además, sería conveniente consumir

alimentos ricos en esta vitamina como los lácteos y las carnes magras, y tomar el sol durante, al menos, 15 minutos al día para poder sintetizar la cantidad de vitamina D necesaria.

También, existe una asociación entre niveles reducidos de **vitamina B12 y folatos** con el desarrollo de migrañas ²⁵. Los valores plasmáticos recomendados se encuentran entre 160-950 ng/ml para la B12, y entre 2,7-17 ng/ml en el caso del ácido fólico ²⁵.

La suplementación de **vitamina B2** como medio preventivo de los ataques de migraña está en entredicho por la comunidad científica. En la revisión de *Shaik y Gan* ²⁵ se correlacionaron diferentes intervenciones científicas con suplementaciones de esta vitamina. Los resultados fueron ambiguos, algunos experimentos afirmaban el poder de esta vitamina a dosis de 400mg/día ²⁵, y otros no encontraban efectos en la aparición de ataques a la misma dosis. Por ello, con la actual evidencia no se puede afirmar el rol de esta vitamina en la prevención de migrañas.

6. Conclusiones.

- i. La migraña es una enfermedad con mucha presencia e impacto en la sociedad actual, y necesita de una inmensa cantidad de recursos económicos y tecnológicos para su tratamiento.
- ii. Un diagnóstico rápido y eficaz puede permitir acometer el plan de tratamiento necesario en el momento deseado.
- iii. Problemas en la metabolización de las aminas biógenas pueden ser desencadenantes críticos de los ataques de migraña; el déficit de DAO o la intolerancia a la histamina son dos problemas graves que cursan con sintomatología muy intensa y que aparecen en el individuo por factores hereditarios y asociados al estilo de vida y alimentación.
- iv. Se han estudiado muchas dianas de intervención para esta patología y se han generado muchos fármacos capaces de disminuir y atenuar la sintomatología como los triptanes o los antiinflamatorios, pese a ello, un porcentaje elevado de la población sigue buscando alternativas más eficaces.
- v. La dieta puede ser una gran aliada en el tratamiento de la enfermedad, diferentes estilos dietéticos han demostrado efectos positivos en los pacientes a razón de menor severidad e intensidad en los ataques.
- vi. Las dietas de eliminación de alimentos activadores, la dieta mediterránea, las dietas modificadas en grasas (DASH y cetogénica) o la dieta baja en aminas biógenas (histamina, putrescina...) ejercen un efecto positivo en el tratamiento o la prevención de los ataques de migrañas.

- vii. Factores asociados al estilo de vida tienen gran incidencia en la aparición de los ataques; Situaciones como el estrés, el ayuno o la falta de sueño son determinantes.
- viii. Todas las modificaciones en la dieta y en el estilo de vida comentadas en la revisión pueden ser muy útiles en determinados casos y contextos para lograr una disminución en el consumo de fármacos, reducir el gasto sanitario y conseguir una calidad de vida aceptable.

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2016 Headache Collaborators (2018). *Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. *The Lancet. Neurology*, 17(11), 954–976. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3)
2. Razeghi Jahromi, S., Ghorbani, Z., Martelletti, P., Lampl, C., & Togha, M. (2019). Association of diet and headache. *The Journal of Headache and Pain*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1057-1>
3. Sociedad Española de Neurología (SEN). (22 de Julio de 2022). *La migraña afecta en España a más de 5 millones de personas*. <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link276.pdf>
4. Aguilar-Shea, A. L., Membrilla MD, J. A., & Diaz-de-Teran, J. (2022). Migraine review for general practice. *Atención Primaria*, 54(2), 102208. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102208>
5. Yang, C. P., Liang, C. S., Chang, C. M., Yang, C. C., Shih, P. H., Yau, Y. C., Tang, K. T., & Wang, S. J. (2021). Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, 4(10), e2128544. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28544>
6. Ong, J. J. Y., & De Felice, M. (2018). Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 15(2), 274–290. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0592-1>
7. Hu, C., Zhang, Y., & Tan, G. (2021). Advances in topiramate as prophylactic treatment for migraine. *Brain and behavior*, 11(10), e2290. <https://doi.org/10.1002/brb3.2290>
8. Becker W. J. (2020). Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. *Toxins*, 12(12), 803. <https://doi.org/10.3390/toxins12120803>
9. Wells, R. E., Seng, E. K., Edwards, R. R., Victorson, D. E., Pierce, C. R., Rosenberg, L., Napadow, V., & Schuman-Olivier, Z. (2020). Mindfulness in migraine: A narrative review. *Expert review of neurotherapeutics*, 20(3), 207–225. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1715212>
10. Poudel, S., Quinonez, J., Choudhari, J., Au, Z. T., Paesani, S., Thiess, A. K., Ruxmohan, S., Hosameddin, M., Ferrer, G. F., & Michel, J. (2021). *Medical Cannabis, Headaches, and*

Migraines: A Review of the Current Literature. *Cureus*, 13(8), e17407. <https://doi.org/10.7759/cureus.17407>

11. Martin, V.T. and Vij, B. (2016), *Diet and Headache: Part 1. Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56: 1543-1552. <https://doi.org/10.1111/head.12953>

12. Comas-Basté, O., Sánchez-Pérez, S., Veciana-Nogués, M. T., Latorre-Moratalla, M., & Vidal-Carou, M. D. C. (2020). *Histamine Intolerance: The Current State of the Art. Biomolecules*, 10(8), 1181. <https://doi.org/10.3390/biom10081181>

13. Schnedl, W. J., & Enko, D. (2021). *Histamine Intolerance Originates in the Gut. Nutrients*, 13(4), 1262. <https://doi.org/10.3390/nu13041262>

14. Smolinska, S., Winiarska, E., Globinska, A., & Jutel, M. (2022). *Histamine: A Mediator of Intestinal Disorders—A Review. Metabolites*, 12(10), 895. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/metabo12100895>

15. Hindiyeh, N. A., Zhang, N., Farrar, M., Banerjee, P., Lombard, L., & Aurora, S. K. (2020). *The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. Headache*, 60(7), 1300–1316. <https://doi.org/10.1111/head.13836>

16. Van Odijk, J., & Rentzos, G. (2023). *Is DAO in serum affected by food challenge with histamine rich meal? Journal of allergy and clinical Immunology*, 100097. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2023.100097>

17. Latorre-Moratalla, M., Comas-Basté, O., Bover-Cid, S., & Vidal-Carou, M. (2017). *Tyramine and histamine risk assessment related to consumption of dry fermented sausages by the Spanish population. Food and Chemical Toxicology*, 99, 78-85. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.11.011>

18. Sánchez-Pérez, S., Comas-Basté, O., Veciana-Nogués, M. T., Latorre-Moratalla, M. L., & Vidal-Carou, M. C. (2021). *Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods Justified by Their Histamine Content? Nutrients*, 13(5), 1395. <https://doi.org/10.3390/nu13051395>

19. Sánchez-Pérez, S., Comas-Basté, O., Rabell-González, J., Veciana-Nogués, M. T., Latorre-Moratalla, M. L., & Vidal-Carou, M. C. (2018). *Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are They Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets? Foods (Basel, Switzerland)*, 7(12), 205. <https://doi.org/10.3390/foods7120205>

20. Gazerani P. (2021). *A Bidirectional View of Migraine and Diet Relationship. Neuropsychiatric disease and treatment*, 17, 435–451. <https://doi.org/10.2147/NDT.S282565>

21. Dowis, K., & Banga, S. (2021). *The Potential Health Benefits of the Ketogenic Diet: A Narrative Review*. *Nutrients*, 13(5), 1654. <https://doi.org/10.3390/nu13051654>
22. Pietrzak, D., Kasperek, K., Rękawek, P., & Piątkowska-Chmiel, I. (2022). *The Therapeutic Role of Ketogenic Diet in Neurological Disorders*. *Nutrients*, 14(9), 1952. <https://doi.org/10.3390/nu14091952>
23. Bakarhan, H., Yıldırım, H., & Uyar Cankay, T. (2022). *Associations between diet quality, DASH and Mediterranean dietary patterns and migraine characteristics*. *Nutritional neuroscience*, 25(11), 2324–2334. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1963065>
24. Martin, V. T., & Vij, B. (2016). *Diet and Headache: Part 2*. *Headache*, 56(9), 1553–1562. <https://doi.org/10.1111/head.12952>
25. Shaik, M. M., & Gan, S. H. (2015). *Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine*. *BioMed research international*, 2015, 469529. <https://doi.org/10.1155/2015/469529>
26. Plantone, D., Primiano, G., Manco, C., Locci, S., Servidei, S., & De Stefano, N. (2022). *Vitamin D in Neurological Diseases*. *International journal of molecular sciences*, 24(1), 87. <https://doi.org/10.3390/ijms24010087>
27. Reglamento (UE) n ° 1019/2013 de la Comisión, de 23 de octubre de 2013, que modifica el anexo I del Reglamento (CE) n ° 2073/2005 en lo relativo a la histamina en los productos de la pesca.
28. AECOSAN (Agencia española de consumo, seguridad alimentaria y nutrición) (2011). *ENIDE (Encuesta Nacional de Ingesta Dietética Española)*.