



Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Oportunidades complementarias en el tratamiento de las migrañas



Carla Buonanotte^a, Eliseo Barral^b, Barissi Pablo^b y Carlos Federico Buonanotte^{c,*}

^a Servicio de Neurología, Sanatorio Allende Cerro, Córdoba, Argentina

^b Residente de Neurología, Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina

^c Jefe de Servicio de Neurología, Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de mayo de 2019

Aceptado el 22 de agosto de 2019

On-line el 16 de octubre de 2019

Palabras clave:

Cefalea

Migraña

Nutracéuticos

Profilaxis

Suplementos dietéticos

R E S U M E N

Introducción: El uso de nutraceuticos o suplementos dietarios/herbales para el tratamiento de la migraña en pacientes adultos es objeto de estudio reciente debido a que estos contribuirían al alivio del dolor de una manera eficaz, y con una tolerabilidad que las terapias farmacológicas convencionales actuales no siempre ofrecen. Existe un creciente interés en el uso de esto como tratamiento profiláctico en pacientes con migraña. El tratamiento nutraceutico consiste en la administración de vitaminas, suplementos y preparaciones a base de hierbas.

Objetivo: Efectuar una revisión bibliografía sobre el potencial uso del tratamiento nutraceutico en la práctica clínica en el abordaje de pacientes con migraña.

Métodos: En esta revisión se identificaron estudios observacionales, ensayos controlados aleatorios, revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre la eficacia y la seguridad de los nutraceuticos para el manejo de la migraña en adultos, a través de una búsqueda bibliográfica en las plataformas virtuales de PubMed, Medline, LILACS, SciELO, Medscape y Cochrane, entre otras. Los artículos fueron revisados y verificados por su contenido relevante.

Conclusiones: Esta revisión proporciona un resumen actualizado de las pautas existentes para el uso de ciertos nutraceuticos y suplementos dietarios en el abordaje de la migraña. Se provee información sobre la eficacia y los efectos secundarios potenciales de estos. El tratamiento nutraceutico individualizado sería de utilidad para disminuir la frecuencia, la intensidad y el impacto de la cefalea en los pacientes con migraña.

© 2019 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Complementary opportunities in migraine treatment

A B S T R A C T

Introduction: The use of nutraceuticals or food/herbal products for the treatment of migraine in adults patients has been the topic of recent studies due to these would contribute to pain relief in an effective and tolerable way, not always afforded by current conventional

Keywords:

Headache

Migraine

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: federicobuonanotte@gmail.com (C.F. Buonanotte).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2019.08.003>

1853-0028/© 2019 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Nutraceutical
Prophylaxis
Dietary supplements

pharmacologic therapies. There is a growing body of research on nutraceutical use for migraine prophylaxis. Nutraceutical treatment consists of taking vitamins, supplements and herbal preparations.

Aim: The present study aims at reviewing the potential use of nutraceutical treatment in clinical practice in the management of patients with migraine.

Methods: In this review, observational studies, randomized controlled trials, systematic reviews, and metaanalyses on the efficacy and safety of nutraceuticals for the management of migraine in adults patients through a literature research on the virtual platforms PubMed, Medline, LILACS, SciELO, Medscape, and Cochrane, among others. All the retrieved papers were reviewed and checked for content relevance.

Conclusions: This review provides information of existing guidelines for the use of certain nutraceuticals and dietary supplements in migraine management. Information is provided on the efficacy and potential side effects of these. An individualized nutraceutical treatment would be useful to reduce the frequency, intensity and impact of headache in patients with migraine.

© 2019 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La migraña es una enfermedad neurológica crónica, la más común en la práctica clínica, con una incidencia acumulativa estimada en la vida del 50% en las mujeres y el 20% en los hombres¹. Conceptualmente, es una enfermedad crónica con manifestaciones episódicas, con crisis de cefaleas acompañadas de náuseas o vómitos, fotofobia, sonofobia, agravadas por el movimiento. Se asocia con un alto grado de discapacidad funcional, con un pico de prevalencia entre los 22 y los 55 años, rango etario relacionado con la mayor productividad e impacto social e individual^{2,3}. En el 2016, se determinó que la migraña es la segunda a tercera causa de discapacidad global y la segunda causa de impacto o carga de las enfermedades neurológicas⁴. La migraña no solo representa un problema de salud pública, sino serias consecuencias socioeconómicas, por la limitación funcional.

Los mecanismos involucrados en los episodios de dolor son alteraciones estructurales y funcionales que determinan el problema como de causa neurovascular, influido por la predisposición genética del individuo⁵. Goadsby et al. describen el proceso, postulando que la generación del dolor migrañoso sea probablemente la combinación de factores directos como la activación de nociceptores en estructuras sensibles intracraneales con una disminución del normal funcionamiento del control endógeno nociceptivo que habitualmente modula o inhibe el dolor⁶. El manejo de las migrañas se relaciona con la frecuencia, la severidad y la duración de las crisis, las comorbilidades, la preferencia del paciente, la limitación funcional, la tolerancia a la medicación preventiva y la disponibilidad de recursos que, combinados, condicionan las opciones a considerar⁷. Para el tratamiento integral se dispone de recursos farmacéuticos y se deben incluir cambios en el estilo de vida, evitar los factores desencadenantes y aquellos que predisponen a la cronicación, facilitar la adherencia y persistencia de la terapia, combinadas con recursos no farmacológicos.

Los tratamientos farmacológicos incluyen un amplio espectro de medicaciones que tienen relativa eficacia, pero claramente no son una panacea ya que no funcionan en al menos el 30% de los pacientes^{8,9}. Ante esto, muchos pacientes, entre el 30 y el 80% de los migrañosos, buscan opciones no farmacológicas de diversa naturaleza, muchas de estas relacionadas con la medicina convencional^{8,10,11}.

Si bien el uso de medicina complementaria es creciente, permanece escasamente documentada y la heterogeneidad del diseño de los trabajos hace complejo su análisis de significación. Lo que sí es claro es el uso concurrente de la medicina complementaria asociado a la terapia médica convencional en pacientes con migrañas¹¹.

Las estrategias complementarias pueden fundamentar en muchos casos razones clínicas o científicas para su uso y podrían considerarse por la evidencia como sinérgicas con las terapias farmacológicas convencionales. Las estrategias complementarias pueden influir en la modulación de canales, disminuir los procesos inflamatorios, reducir la hiperexcitabilidad cortical o la disfunción mitocondrial¹².

La importancia, en la práctica clínica, de considerar la incorporación de opciones complementarias no farmacológicas en los pacientes con migrañas es razonable con las numerosas publicaciones que apoyan esta posibilidad¹³.

El objetivo del presente trabajo es revisar los variados recursos con evidencia, de intervención no farmacológica, en el manejo integral de las migrañas. En la [tabla 1](#) se mencionan las opciones terapéuticas que se describen a continuación en el texto.

Opciones terapéuticas

Suplementos dietarios/vitamínicos

El uso de suplementos dietarios es una consideración frecuente en la población general, particularmente en quienes tienen una dolencia crónica, a fin de poder evitar o limitar los efectos secundarios de los tratamientos descritos. Este tipo de

Tabla 1 – Alternativas terapéuticas en la migraña

Suplementos dietarios/vitamínicos
Vitamina B ₂ (riboflavina)
Vitamina B ₃ (niacina)
Vitamina B ₁₂ (cobalamina)
Vitamina D
Magnesio
Coenzima Q10
Melatonina
Ácido alfa-lipoico (ácido tióctico)
Intervenciones dietarias
Dieta baja en grasas
Dieta cetogénica
Omega-3
Probióticos
Fitomedicina
Hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>)
Rosa de Damasco (<i>Damask rose</i>)
Cilantro (<i>Coriandrum sativum</i>)
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)
Manzanilla (<i>Matricaria chamomilla</i>)
Aceite de lavanda
Citron syrup
Jengibre (<i>Zingiber officinale</i>)
Orujo de uva
Feverfew (<i>Tanacetum parthenium</i>)
Petasita (<i>Petasites hybridus</i>)
Cannabinoides
Combinaciones

tratamiento no farmacológico es de interés creciente y posiblemente está subestimado¹⁴.

Riboflavina (vitamina B₂)

Es un precursor hidrosoluble de flavina, necesaria para el transporte de electrones dentro del ciclo de Krebs. Es un elemento esencial para la producción de adenosín trifosfato (ATP) y, por ello, para la estabilidad de la membrana y las funciones relacionadas con la energía celular dentro de la mitocondria. Su uso se fundamenta en una posible disfunción mitocondrial dentro del cerebro migrañoso^{12,13,15}. Esta disfunción sería consecuencia de una potencial reducción de la fosforilación mitocondrial, defectos de la fosforilación oxidativa cerebral, bajos niveles de fosfocreatina, todos fenómenos que llevarían a la ineficiencia mitocondrial donde la riboflavina tendría su acción mejorando la eficiencia respiratoria¹⁶. Además, se relaciona la riboflavina como un factor requerido en la reducción de los niveles séricos de homocisteína. El aumento de la homocisteína se asocia con disrupción endotelial e induce depleción intracelular de magnesio, lo que contribuye al riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁷. Podría relacionarse con la elevación de homocisteína como iniciador de la migraña con aura. Esto vincula el incremento del riesgo cardiovascular en migrañas con aura¹⁶.

La riboflavina ha mostrado eficacia y tolerabilidad en la prevención de migrañas en adultos con base en series de casos y estudios abiertos¹⁸. Numerosos estudios han mostrado resultados clínicos favorables con la administración de 400 mg de riboflavina en adultos, con una reducción en los ataques de migrañas del 50% de los episodios, en algo más del 40% de los participantes, en relación con la frecuencia basal. Toma al menos 2 meses obtener el máximo

beneficio preventivo¹⁹. La evidencia preliminar considera que la respuesta a la riboflavina tendría quizás un componente genético¹⁹. La Academia Americana de Neurología (AAN) concluyó que la riboflavina es probablemente efectiva como tratamiento preventivo de migrañas catalogado como evidencia B¹². Por lo tanto, los estudios sobre eficacia de riboflavina han mostrado resultados favorables en la prevención de migrañas en adultos y tiene una recomendación fuerte por el beneficio, y unos mínimos efectos adversos con un NNT de 2,3¹⁸⁻²¹. Los efectos adversos menores reportados son diarrea y poliuria. La dosis de 400 mg por día es la recomendada^{8,22}.

Magnesio

Existe numerosa evidencia sobre la importancia del magnesio iónico en procesos bioquímicos y fisiológicos en el cuerpo humano. Al menos 325 enzimas son dependientes del magnesio, muchas de ellas relacionadas con la función del cerebro. Participa en las reacciones que involucran la formación y la utilización del ATP y por esto en el metabolismo energético. Si el déficit de ATP genera fallos en las bombas de membrana plasmática, la membrana se despolariza, ingresa calcio, se libera glutamato a través de receptores excitatorios N-metil-D-aspartato, generando una mayor despolarización y sosteniendo el ciclo, generando como consecuencia una disfunción neuronal excitatoria. Esto lo relaciona con la generación de migrañas^{12,13,15,16}. La hipótesis de la reducción potencial de magnesio fundamenta su propuesta como mecanismo antimigrañoso, hecho que ha sido ampliamente demostrado²³. Esta situación tendría el rol de intervenir en los neurotransmisores, la neuroinflamación, el bloqueo de receptor de glutamato (N-metil-D-aspartato) y la síntesis de óxido nítrico (ON), la afinidad por receptores serotoninérgicos, la regulación endocrina endógena, la liberación de sustancia P, la vasoconstricción, la agregación plaquetaria y la depresión cortical propagada^{16,24}.

Hay numerosos estudios que muestran la utilidad del magnesio tanto en el tratamiento de la crisis como en la profilaxis^{13,18,23-26}. La eficacia es superior en pacientes con niveles séricos reducidos de magnesio iónico sérico²⁴. La AAN lo categoriza como preventivo con evidencia B, pero hay revisiones que cuestionan su eficacia^{18,21,24,27}. Las dosis recomendadas son 600 mg de citrato de magnesio, mostrando en los ensayos controlados una reducción de los ataques de migraña de entre un 22 y un 43%^{8,20,26,27}. Los efectos adversos pueden ser irritación gástrica, diarrea, náuseas o debilidad. Las formulaciones con óxido de magnesio y formas queladas se absorben mejor limitando los efectos gastrointestinales. No debería indicarse en pacientes con colitis ulcerosa, diverticulitis, fallo renal o en quien tiene colostomía o ileostomía. No se recomienda en el embarazo²².

Coenzima Q10

Es un cofactor enzimático involucrado en el transporte de electrones en la mitocondria, generando energía en la respiración aeróbica, presente en la membrana celular de cada célula del cuerpo. Esta función se ejerce a través de la transformación de grasas y azúcares en energía¹⁶. Debido a su rol en la función mitocondrial y como antioxidante, se la ha considerado como potencialmente útil en la prevención de migrañas y la estabilización endotelial a través de la liberación de ON^{16,24}.

Estudios abiertos, con dosis de 100, 150 y 300 mg, han mostrado una reducción del 50% de los dolores en más del 61% de los participantes, en intensidad, días con dolor y días con náuseas, principalmente en dosis altas (100 mg 3 veces al día)^{10,23,24,28}. Si bien hay estudios abiertos y aleatorizados limitados, se la considera segura y efectiva como prevención en migrañas y la AAN la categoriza como efectiva con evidencia C^{12,18,21,28} y evidencia B y la calidad de la evidencia le otorga una recomendación fuerte con dosis de 300 mg divididos en 3 tomas de 100 mg al día^{8,20,29}. Hay estudios con población pediátrica (1 a 3 mg/kg) que muestran resultados favorables en frecuencia, intensidad y duración del dolor^{8,12,27,30}. Otras revisiones recientes muestran mejoría en frecuencia, duración y severidad³¹. Se han reportado como efectos adversos diarrea, anorexia, dispepsia, náuseas y reacciones cutáneas¹⁰.

Melatonina

La glándula pineal y su producto secretado, la melatonina, han sido vinculados a la fisiopatología de la migraña, así como a otros trastornos neurológicos y otras enfermedades sistémicas. Se mencionan la enfermedad de Parkinson, insomnio, epilepsia, demencias, diabetes, lupus, hipertensión, entre otros³². La influencia sobre la generación de migrañas podría darse a través de variaciones de factores externos, como la luz, particularmente o a través de estímulos hipotalámicos, que regula los ciclos de melatonina a través de la glándula pineal, influyendo las fibras descendentes inhibitorias sobre el núcleo caudal trigeminal³³. La melatonina tiene un efecto antiinflamatorio, inhibe la ON sintetasa y la liberación de dopamina, potencia el efecto del ácido gamma-aminobutírico y los opioides, regula las respuestas neurovasculares y modula la serotonina³⁴. Es posible que la secreción anormal de melatonina disminuya la actividad inhibitoria y la inhibición de la liberación del calcitonin gene related peptide (CGRP, «péptido relacionado con el gen de la calcitonina»), activando el sistema trigeminal y habiendo, por ello, menos analgesia^{32,33}. Las revisiones de trabajos en estudios controlados y no controlados muestra una fuerte correlación entre la melatonina y el alivio de las cefaleas. Los rangos de mejoría sobre los dolores basales estuvieron entre el 51 y el 83% en estudios no controlados y entre el 32 y el 56% en estudios controlados, lo que sin duda muestra que la migraña podría beneficiarse de la melatonina como tratamiento preventivo³². Hay estudios que muestran una eficacia comparable a la de la amitriptilina^{14,21}. Las dosis reportadas en los trabajos fueron de 4-6 mg de melatonina o 24 mg de agomelatina con el tratamiento continuo al menos por 3 meses^{14,32}. Los efectos adversos reportados incluyen principalmente disminución de la libido, somnolencia y fatiga.

Ácido alfa-lipoico (o ácido tióctico)

Es un cofactor de la piruvato deshidrogenasa con efecto neuroprotectivo y antiinflamatorio. Puede encontrarse en alimentos como papas, brócoli, espinaca, hongos y en vísceras como riñón e hígado²⁴. Actúa en el metabolismo del oxígeno mitocondrial y la producción de ATP. Un estudio aleatorizado mostró una clara reducción de la migraña luego de 3 meses de tratamiento con 600 mg de ácido tióctico, mejorando la intensidad, disminuyendo la frecuencia y los días con ataques de

migraña. La tolerancia fue excelente. Sin embargo, serán necesarios otros estudios para sostener estos resultados^{7,25,35,36}.

Vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble con importantes funciones en el cuerpo, favoreciendo la absorción de calcio, el fortalecimiento óseo y la acción en el sistema inmune y disminuyendo situaciones inflamatorias. Se han reportado varios estudios de casos con beneficio en migrañas con la suplementación de vitamina D^{21,36-38}. Se reporta mejoría en la reducción de ataques de migraña con una suplementación de 1.600-1.200 UI de vitamina D y calcio (1.000 mg) luego de un periodo de 6 a 8 semanas³⁸. El mecanismo no está establecido, pero podría involucrar sensibilización central³⁶.

Vitamina B₃

La niacina o ácido nicotínico ha sido estudiada con reportes de series de casos, con resultados favorables. El mecanismo que mejoraría las cefaleas podría ser vascular o a través de la mejora del metabolismo mitocondrial³⁶.

Otros

Otros suplementos que han mostrado resultados positivos en la prevención de migrañas son la vitamina B₁₂ y los folatos, ambos vinculados al metabolismo de la homocisteína. Se ha reportado la asociación de hiperhomocisteinemia y migrañas. La mutación del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa se asocia a una mayor prevalencia de migrañas. Se relaciona la cantidad de folato en la dieta con una relación inversa a la frecuencia de migrañas; hay trabajos que muestran la eficacia en reducir la frecuencia de crisis en migrañas con aura suplementando con 2 mg de folato, 25 mg de B₆ y 400 µg de B₁₂. Otros estudios controlados no reportan estos resultados. Quizás una población particular de pacientes con migraña, con determinado rasgo genético, podría beneficiarse^{28,36,38}.

Cannabinoides

El uso medicinal del cannabis está referido desde la antigua Grecia y China³⁹. Numerosos reportes hacen referencia a la función de los cannabinoides en la nocicepción^{16,39,40}. En el sistema nervioso central, la activación del receptor cannabinoide tipo 1 produce la inhibición de ácido gamma-aminobutírico, glutamato, serotonina, dopamina, acetilcolina, norepinefrina y colecistoquinina. El receptor cannabinoide tipo 2 se encuentra principalmente en el sistema inmunológico y tiene propiedades antiinflamatorias y efectos analgésicos y antieméticos⁴¹.

Se teoriza que un nivel reducido de anandamida en el líquido cefalorraquídeo y coincidentemente un alto nivel de CGRP y ON participaría en la migraña^{16,37,42,43}. El sistema cannabinoide es activo en el sistema trigeminal, lo que potencialmente lo vincula con la generación de migrañas, y la presencia de los receptores cannabinoides tipo 1 y 2 en la microglía se relacionaría con la migraña con aura^{39,41}. Otros usos en clínica neurológica han sido revisados⁴⁴.

Los beneficios parecen ir más allá de la analgesia, con notable mejoría del sueño y la calidad de vida. Si bien se han mostrado buenos resultados en cefaleas crónicas, migrañas crónicas, cefaleas por abuso de medicación y cefaleas en

racimos, estos han sido reportes de casos o series de casos. Estudios controlados sobre cannabinoides y migrañas o cefaleas podrán mostrar resultados y evidencia definitiva. Las dosis bajas de cannabinoides exógenos tienden a aliviar la migraña, mientras que las dosis más altas incluso provocan dolores de cabeza³. Estos hallazgos requieren que el tratamiento sea individualizado para que sea seguro y exitoso⁴². Los cannabinoides, los flavonoides y los terpenos tienen fuertes propiedades antiinflamatorias y analgésicas que actúan sinérgicamente en el dolor, y este beneficio podría extenderse a las cefaleas^{24,37,40,42}.

Intervenciones dietarias

Es obvio recomendar la evitación de desencadenantes alimentarios, identificados por el paciente o el médico, a través de un diario de registro. La dieta de exclusión podría colaborar en esta identificación. Elegir una dieta en especial debería considerarse con cuidado y oportunamente. Esto es, evitar los desencadenantes identificados, elegir una dieta en relación con comorbilidad y, finalmente, seleccionar aquellas con demostrada eficacia⁴⁵.

Han sido objeto de estudio las características de los patrones alimentarios en pacientes con migraña. Un estudio reciente evidencia que los patrones de ingesta alimentaria, incluidos la ingesta calórica total, el porcentaje calórico de los macronutrientes, el sodio, la cafeína, los ácidos grasos omega-3 y la frecuencia de alimentación, no diferirían significativamente entre pacientes con y sin migraña⁴⁶.

Por otro lado, la relación entre dieta y migraña podría establecerse por los factores inflamatorios como factor común. Los niveles de citocinas son mayores en pacientes obesos y se normalizan al bajar de peso, junto con el estrés oxidativo. Particularmente 2 tipos de adipocitocina, leptina y adiponectina, podrían involucrarse en la fisiopatología de la migraña⁴⁷.

La obesidad es un trastorno comórbido y se asocia frecuentemente con migrañas, y constituye un factor de riesgo para la cronificación del dolor. Se ha planteado la presencia de mediadores inflamatorios como mecanismo de asociación. La evidencia de que la reducción de peso es un factor preventivo de migrañas es limitada en este momento¹⁸.

Dieta baja en grasas

Su efecto se fundamenta en la relación de las dietas grasas y la síntesis de prostaglandinas, que facilitarían la sensibilización^{18,38,46,48}.

Un par de trabajos que incluyeron pacientes con migrañas y cambio de dieta a dieta baja en grasas con ingesta máxima diaria de 20 mg mostró resultados favorables en la frecuencia y reducción de la medicación de rescate^{18,38}.

Dieta cetónica

La dieta cetónica podría producir cambios metabólicos cerebrales alterando la excitabilidad neuronal, potencialmente disminuir la depresión cortical propagada, intervenir en el estrés oxidativo, proteger contra la neuroinflamación y reducir los radicales libres mitocondriales en el contexto de la acidosis y el metabolismo de la cetona^{38,49}. Es a través de esto que favorecería su utilidad afectando la predisposición a la migraña¹⁸. Con base en reportes de casos y series, podría

considerarse una oportunidad para ofrecerla a pacientes adultos con migrañas^{38,49}.

Omega-3

Basado en que los ácidos grasos (omega-6) son pronociceptivos y los ácidos grasos omega-3 son antinociceptivos, se ha reportado el beneficio de una dieta rica en omega-3 como estrategia mejoradora de migrañas^{18,38}. Análisis de estudios controlados muestran una disminución significativa en la duración de la migraña, no así en la frecuencia o la severidad^{21,50}.

Probióticos

Se ha estudiado la relación entre el microbioma intestinal y su influencia en el sistema nervioso. La variabilidad de la permeabilidad intestinal permitiría fluctuaciones en los niveles de los neurotransmisores. Esto ha sido demostrado para la ansiedad y la depresión. Los pacientes con migrañas sufren más frecuentemente trastornos gastrointestinales comparados con la población normal, y podría explicarse por un aumento de la permeabilidad intestinal y respuesta inflamatoria. Esta permeabilidad disregulada podría participar en el disparo de crisis migrañosas. Trabajos recientes muestran la posibilidad de mejorar el perfil clínico de la migraña con el uso de probióticos, posiblemente actuando como reparadores de la permeabilidad intestinal^{51,52}.

Fitomedicina

Hipérico (*Hypericum perforatum*)

Ha mostrado eficacia como antidepresivo y analgesia en el dolor agudo y neuropático. Su acción sería a través de limitar la inflamación neurógena, citocinas, inhibición de ON. Es a través de estos mecanismos que ha demostrado resultados favorables y potencial terapéutica en migrañas⁵³.

Rosa de Damasco

Utilizada desde los tiempos de Avicena como un tónico cerebral, su efecto es atribuido a flavonoides, terpenos, mircenos, ácidos carboxílicos y vitamina C. Se utiliza como aceite tópico. Si bien con limitación de estudios su uso tópico, parece ser útil en el alivio de migrañas⁵³.

Coriander (*Coriandrum sativum*)

Conocido como cilantro, de uso común en la medicina persa, es un aceite esencial extraído de los frutos secos. Estos contienen terpenos, terpenoides, linalool y geraniol como productos con efectos terapéuticos⁵³.

Ginkgo biloba

Se ha postulado como tratamiento natural en cuadro agudo y profilaxis. Actuaría a través de la modulación de glutamato y como un potente inhibidor plaquetario⁵³. Ha mostrado eficacia en estudios abiertos^{21,37,53}.

Manzanilla (*Matricaria chamomilla*)

Utilizada en la medicina persa en forma tópica. Contribuye a la inhibición del dolor vía inhibición de la ON sintetasa inducible e inhibición de la liberación de prostaglandina E2. Su uso tópico lo ha mostrado como seguro y eficaz⁵³.

Aceite de lavanda

La inhalación de aceite de lavanda durante 15 min al inicio de la cefalea mostró una mejora significativa al evaluar la reducción de la severidad del dolor con una escala visual análoga^{9,52}.

Citron syrup

La *Citrus medica*, conocida como cidro o citrón, es usada en la medicina tradicional persa y descrita como aliviador de las migrañas, entre otros usos. Estudios comparados con placebo mostraron mejoría de la duración del dolor en el tratamiento de las migrañas⁵⁴.

Jengibre

Ha sido utilizado por sus cualidades médicas durante siglos en la medicina china para el tratamiento de dolor, inflamaciones y síntomas musculoesqueléticos. Estudios de casos y casos controlados han mostrado la utilidad del jengibre en el episodio agudo de migraña, con una eficacia semejante al sumatriptán^{25,55,56}. Se ha descrito recientemente la reducción de CGRP con la administración de extractos de jengibre, mediado probablemente por las propiedades de antagonista de los canales del calcio, además de su efecto inhibidor sobre la ciclooxigenasa (COX)-1 y la ON sintetasa⁴².

Orujo de uva

Estudios recientes muestran su eficacia en la reducción de niveles de CGRP con el uso de orujo de uva, lo que podría generar una opción futura en la prevención de migrañas por esta acción⁴².

Feverfew (*Tanacetum parthenium*)

Es un miembro de la familia de las Asteraceae, y un tipo de crisantemo. El nombre tiene raíz en la palabra latina «febrífuga». Tiene su origen en los Balcanes, pero se desarrolla ahora en Europa, Sudamérica y América del Norte. El ingrediente, con propiedades antimigrañosas, es el partenolide, una lactona sesquiterpena que actúa vía inhibición plaquetaria, relaja el músculo vascular liso y tiene acción antiinflamatoria. Tiene propiedades de bloqueo de receptores serotoninérgicos e inhibe la liberación de serotonina⁵³. Los extractos de *Tanacetum parthenium* contienen factores que inhiben la síntesis de prostaglandinas. Estas propiedades le otorgan capacidad como profilaxis en migrañas²⁴. Adicionalmente, el feverfew contiene melatonina, por lo que el partenolide no sería el único producto antimigrañoso y actuaría, además, a través de la inhibición de la ON sintetasa¹⁶. También se describen propiedades como la inhibición del fos en el núcleo trigeminal, relacionado con la generación de migrañas, y como agonista parcial del receptor de potencial transitorio anquirina 1^{18,53}. Un estudio controlado mostró buena tolerancia y reducción de los ataques de migraña en dosis de 6,25 mg de extracto de feverfew⁵⁷. Si bien los estudios aleatorizados son controversiales, la AAN y la American Headache Society consideran que es probablemente efectivo y le dan categoría B de recomendación, así como la Federación Europea de Sociedades Neurológicas la categoriza como nivel C de recomendación^{8,53}. Los efectos adversos reportados en los estudios son: boca seca, úlceras bucales, anosmia, dolor abdominal y molestias gastrointestinales. Se ha descrito un «síndrome posfeverfew»,

con dolores y rigidez articular¹⁵. No se recomienda en el embarazo o la lactancia⁵³.

Petasita (*Petasites hybridus*)

Es una planta herbácea perenne, de la familia de las Asteraceae, nativa de Europa y Asia. Su uso en medicina data del año 65 d. C.¹⁶. En años recientes, el extracto de su raíz ha mostrado una creciente expectativa como tratamiento en la prevención de migrañas. Se la ha utilizado por siglos como analgésico, antifebril, para espasmos musculares y curación de heridas³⁶.

Los componentes activos de esta planta son petasina e isopetasinas, aceites volátiles, flavonoides y taninos. Poseen propiedades antiinflamatorias e inhiben la biosíntesis de leucotrienos. Más recientemente, se postula el mecanismo de acción en migrañas relacionado con el receptor TRPA1 y el receptor de potencial transiente TRPV4, que se expresan en neuronas sensitivas y median la liberación de sustancia P y CGRP, participando en la regulación nociceptiva^{37,53}. Actúa también a través de la inhibición de COX-3, COX-2 y débilmente COX-1^{15,16}.

Estudios de metaanálisis le otorgan una evidencia favorable, aunque la variedad de diseños metodológicos debilita las conclusiones. La dosis usual de los estudios es de 75 mg 2 veces al día. La recomendación como preventivo con base en estudios de calidad le otorgan un nivel A (American Headache Society) y debería ser ofrecido a los pacientes como prevención^{16,22,24,58,59}, y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas lo categoriza como nivel B o posiblemente útil en la prevención de migrañas²⁰. En el año 2016 esta recomendación fue cuestionada por seguridad.

Derivados de la petasita, como los alcaloides pirrolizidínicos, con potencial hepatotoxicidad, hacen razonable evaluar cuidadosamente su indicación, si bien su manufactura ha logrado reducir los niveles de alcaloides a rastros. En Alemania fue retirado del mercado por seguridad y en Inglaterra se rechazó la licencia de comercialización^{10,13,18,20,53}. Sin embargo, la Sociedad Canadiense de Cefaleas le da categoría de fuerte recomendación²⁰. Los productos comerciales actuales se encuentran libres de estos alcaloides (Petadolex[®]).

El S-petasin, un sesquiterpeno bioactivo, derivado de la familia Petasites, ha mostrado eficacia en la reducción de CGRP a través de la inhibición de los canales del calcio. El s-petasin y otras petasinas son los principales elementos bioactivos del *Petasites hybridus* y tiene una establecida eficacia en la prevención de migrañas⁶⁰.

Combinaciones

Diversas combinaciones de suplementos y vitaminas se han evaluado como preventivos; los diseños variados hacen compleja su evaluación controlada. En general, han mostrado eficacia en la disminución de parámetros relacionados con el dolor o efectos asociados como náuseas, irritabilidad, sensación de mejoría subjetiva^{9,10,18,21,29,61}.

En la **tabla 2** se describen las diferentes intervenciones mencionadas anteriormente en relación con su nivel de evidencia o el tipo de estudio en el cual fueron evaluadas.

Tabla 2 – Nivel de evidencia/tipo de estudio

Compuesto	Nivel de evidencia (AHS)/tipo de estudio
Petasita (<i>Petasites hybridus</i>)	A ²⁰
Vitamina B ₂ (riboflavina)	B ^{8,12,20}
Citrato de magnesio	B ^{8,12,20}
Feverfew (<i>Tanacetum parthenium</i>)	B ^{8,12,20}
Coenzima Q10	C ^{8,12,20}
Omega-3	U ²⁰
Melatonina	U ¹²
Cannabinoides	Serie de casos ⁵³
Hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>)	Modelo animal ⁵³
Cilantro (<i>Coriandrum sativum</i>)	Ensayo controlado aleatorizado ⁵³
Rosa de Damasco (Damask rose)	Ensayo controlado aleatorizado ⁵³
Manzanilla (<i>Matricaria chamomilla</i>)	Ensayo controlado aleatorizado ⁵³
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	Ensayo abierto ⁵³
Citron syrup	Ensayo controlado aleatorizado ⁵⁴
Aceite de lavanda	Ensayo ciego controlado por placebo ⁹
Dieta baja en grasas	Ensayo controlado aleatorizado ¹⁸
Probióticos	Ensayo controlado aleatorizado ⁵²
Dieta cetogénica	Serie de casos ⁴⁹
Ácido alfa-lipoico (ácido tióctico)	Ensayo controlado aleatorizado ^{25,35}
Vitamina B ₃ (niacina)	Serie de casos ³⁶
Vitamina B ₁₂ (cobalamina)	Ensayo abierto ³⁶
Vitamina D	Serie de casos ³⁶

AHS: American Headache Society.

Conclusión

Esta revisión proporciona un resumen actualizado de las pautas existentes para el uso de ciertos nutraceuticos y suplementos dietarios en el abordaje de la migraña. La importancia, en la práctica clínica, de considerar la incorporación de opciones complementarias no farmacológicas en pacientes con migrañas, de variadas modalidades, buena tolerancia y bajo riesgo, es razonable con las numerosas publicaciones que apoyan esta posibilidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con el presente manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB, AMPP Advisory Group. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*. 2008;28:1170-8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01666>.
- Terwindt GM, Ferrari MD, Tijhuis M, Groenen SM, Picavet HS, Launer LJ. The impact of migraine on quality of life in the general population: The GEM study. *Neurology*. 2000;55:624-9.
- Forde G, Duarte RA, Rosen N. Managing chronic headache disorders. *Med Clin North Am*. 2016;100:117-41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2015.09.006>.
- GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017;16:877-97.
- Aurora SK, Brin MF. Chronic migraine: An update on physiology imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache*. 2017;57:109-25.
- Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009;161:327-41.
- Buonanotte CF. Migrañas: Manejo práctico y oportunidades terapéuticas. Buenos Aires: Content Medicina; 2018. p. 37-50.
- Schwedt TJ. Preventive therapy of migraine. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24:1052-65, <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000635>.
- Rehman T, Ahmad S, Fatima Q. Effects of dietary supplementations and herbs on migraine - A systematic review. *J Complement Integr Med*. 2019;16, <http://dx.doi.org/10.1515/jcim-2018-0143>.
- Millstine D, Chen CY, Bauer B. Complementary and integrative medicine in the management of headache. *BMJ*. 2017;357:j1805, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j1805>.
- Adams J, Barbary G, Lui CW. Complementary and alternative medicine use for headache and migraine: A critical review of the literature. *Headache*. 2013;53:459-73, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02271.x>.
- Tepper SJ. Nutraceuticals and other modalities for the treatment of headache. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21:1018-31.
- Puledda F, Shields K. Non-pharmacological approaches for migraine. *Neurotherapeutics*. 2018;15:336-45, <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0623-6>.
- Wells RE, Bertisch SM, Buettner C, Phillips RS, McCarthy EP. Complementary and alternative medicine use among adults with migraines/severe headaches. *Headache*. 2011;51:1087-97.
- Taylor FR, Evans RW. "Natural" or alternative medications for migraine prevention. *Headache*. 2006;46:1012-8.
- Taylor FR. Nutraceuticals and headache: The biological basis. *Headache*. 2011;51:484-501, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01847.x>.
- McNulty H, Pentieva K, Hoey L, Ward M. Homocysteine B-vitamins and CVD. *Proc Nutr Soc*. 2008;67:232-7.
- Orr SL. Diet and nutraceutical interventions for headache management: A review of the evidence. *Cephalalgia*. 2016;36:1112-33, <http://dx.doi.org/10.1177/0333102415590239>.
- Thompson DF, Saluja HS. Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42:394-403, <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12548>.
- Rajapakse T, Pringsheim T. Nutraceuticals in migraine: A summary of existing guidelines for use. *Headache*. 2016;56:808-16, <http://dx.doi.org/10.1111/head.12789>.
- Wells RE, Beuthin J, Granetzke L. Complementary and integrative medicine for episodic migraine: An update of evidence from the last 3 years. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23:10, <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-019-0750-8>.
- Rios J, Passe MM. Evidenced-based use of botanicals, minerals, and vitamins in the prophylactic treatment of migraines. *J Am Acad Nurse Pract*. 2004;16:251-6.
- Mauskop A. Nonmedication, alternative, and complementary treatments for migraine. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18:796-806, <http://dx.doi.org/10.1212/01.CON.0000418643.24408.40>.
- Sun-Edelstein C, Mauskop A. Alternative headache treatments: Nutraceuticals, behavioral and physical treatments. *Headache*. 2011;51:469-83, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01846.x>.

25. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Foods and supplements in the management of migraine headaches. *Clin J Pain*. 2009;25:446-52, <http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0b013e318196f65>.
26. Von Luckner A, Riederer F. Magnesium in migraine prophylaxis-Is there an evidence-based rationale? A systematic review. *Headache*. 2018;58:199-209, <http://dx.doi.org/10.1111/head.13217>.
27. Okoli GN, Rabbani R, Kashani HH, Wierzbowski AK, Neilson C, Mansouri B, et al. Vitamins and minerals for migraine prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 2019;46:224-33, <http://dx.doi.org/10.1017/cjn.2018.394>.
28. Wells RE, Baute V, Wahbeh H. Complementary and integrative medicine for neurologic conditions. *Med Clin North Am*. 2017;101:881-93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2017.04.006>.
29. Hajhashemi P, Askari G, Khorvash F, Maracy MR, Nourian M. The effects of concurrent Coenzyme Q10 L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Cephalalgia*. 2019;39:648-54, <http://dx.doi.org/10.1177/0333102418821661>.
30. Sándor PS, di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2005;64:713-5.
31. Zeng Z, Li Y, Lu S, Huang W, Di W. Efficacy of CoQ10 as supplementation for migraine: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2019;139:284-93, <http://dx.doi.org/10.1111/ane.13051>.
32. Long R, Zhu Y, Zhou S. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14099, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000014099>.
33. Vogler B, Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell F, Bigal ME. Role of melatonin in the pathophysiology of migraine: Implications for treatment. *CNS Drugs*. 2006;20:343-50.
34. Peres MF. Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia*. 2005;25:403-11.
35. Magis D, Ambrossini A, Sandor P, Jacquy J, Laloux P, Schoenen J. A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic acid in migraine prophylaxis. *Headache*. 2007;47:52-7.
36. Nattagh-Eshstivani E, Sani MA, Dahri M, Ghalichi F, Ghavami A, Arjang P, et al. The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches: Review. *Biomed Pharmacother*. 2018;102:317-25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.059>.
37. Schiapparelli P, Allais G, Castagnoli Gabellari I, Rolando S, Terzi MG, Benedetto C. Non-pharmacological approach to migraine prophylaxis: Part II. *Neurol Sci*. 2010;31 Suppl 1:S137-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-010-0307-4>.
38. Martin VT, Vij B. Diet and headache: Part 2. *Headache*. 2016;56:1553-62, <http://dx.doi.org/10.1111/head.12952>.
39. Kim PS, Fishman MA. Cannabis for pain and headaches: Primer. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21:19, <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-017-0619-7>.
40. Baron EP. Medicinal properties of cannabinoids, terpenes, and flavonoids in cannabis, and benefits in migraine, headache, and pain: An update on current evidence and cannabis science. *Headache*. 2018;58:1139-86, <http://dx.doi.org/10.1111/head.13345>.
41. Rhyne DN, Anderson SL, Gedde M, Borgelt LM. Effects of medical marijuana on migraine headache frequency in an adult population. *Pharmacotherapy*. 2016;36:505-10, <http://dx.doi.org/10.1002/phar.1673>.
42. Leimuranta P, Khiroug L, Giniatullin R. Emerging role of (endo)cannabinoids in migraine. *Front Pharmacol*. 2018;9:420, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.00420>.
43. Sarchielli P, Pini LA, Coppola F, Rossi C, Baldi A, Mancini ML, et al. Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32:1384-90.
44. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82:1556-63, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363>.
45. Slavin M, Ailani J. A clinical approach to addressing diet with migraine patients. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17:17, <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-017-0721-6>.
46. Evans EW, Lipton RB, Peterlin BL, Raynor HA, Thomas JG, O'Leary KC, et al. Dietary intake patterns and diet quality in a nationally representative sample of women with and without severe headache or migraine. *Headache*. 2015;55:550-61, <http://dx.doi.org/10.1111/head.12527>.
47. Coppola G, di Lorenzo C, Serrao M, Parisi V, Schoenen J, Pierelli F. Pathophysiological targets for non-pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2016;36:1103-11, <http://dx.doi.org/10.1177/0333102415620908>.
48. Zaeem Z, Zhou L, Dilli E. Headaches: A review of the role of dietary factors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:101.
49. Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G, Caprio M. Ketogenic diet in migraine: Rationale, findings and perspectives. *Neurol Sci*. 2017;38 Suppl 1:111-5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-017-2889-6>.
50. Maghsoumi-Norouzabad L, Mansoori A, Abed R, Shishehbor F. Effects of omega-3 fatty acids on the frequency, severity, and duration of migraine attacks: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Neurosci*. 2018;21:614-23, <http://dx.doi.org/10.1080/1028415X.2017.1344371>.
51. Dai Y, Wang HY, Wang XJ, Kaye AD, Sun YH. Potential beneficial effects of probiotics on human migraine headache: A literature review. *Pain Physician*. 2017;20:E251-5.
52. Martami F, Togha M, Seifshahpar M, Ghorbani Z, Ansari H, Karimi T, et al. The effects of a multispecies probiotic supplement on inflammatory markers and episodic and chronic migraine characteristics: A randomized double-blind controlled trial. *Cephalalgia*. 2019;8, <http://dx.doi.org/10.1177/0333102418820102>.
53. Rajapakse T, Davenport WJ. Phytomedicines in the treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2019;33:399-415, <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-018-0597-2>.
54. Jafarpour M, Yousefi G, Hamed A, Shariat A, Salehi A, Heydari M. Effect of a traditional syrup from Citrus medica L. fruit juice on migraine headache: A randomized double blind placebo controlled clinical trial. *J Ethnopharmacol*. 2016;179:170-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.040>.
55. Maghbooli M, Golipour F, Moghimi Esfandabadi A, Yousefi M. Comparison between the efficacy of ginger and sumatriptan in the ablative treatment of the common migraine. *Phytother Res*. 2014;28:412-5, <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.4996>.
56. Cady RK, Goldstein J, Nett R, Mitchell R, Beach ME, Browning R. A double-blind placebo-controlled pilot study of sublingual feverfew and ginger (LipiGestic™ M) in the treatment of migraine. *Headache*. 2011;51:1078-86, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01910.x>.
57. Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO2-extract (MIG-99) in migraine prevention—a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2005;25:1031-41.
58. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, et al. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and

- the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78:1346-53.
59. D'Onofrio F, Raimo S, Spitaleri D, Casucci G, Bussone G. Usefulness of nutraceuticals in migraine prophylaxis. *Neurol Sci*. 2017;38 Suppl 1:117-20, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-017-2901-1>.
60. Slavin M, Bourguignon J, Jackson K, Orciga MA. Impact of food components on in vitro calcitonin gene-related peptide secretion-A potential mechanism for dietary influence on migraine. *Nutrients*. 2016;8, <http://dx.doi.org/10.3390/nu8070406>, pii: E406.
61. Tauchen J. Natural products and their (semi-)synthetic forms in treatment of migraine: History and current status. *Curr Med Chem*. En prensa 2019, <http://dx.doi.org/10.2174/0929867326666190125155947>.