

# Nutraceuticos en el tratamiento de la migraña I: vitaminas

David Ezpeleta

## Resumen

La migraña es una enfermedad compleja cuyo tratamiento sintomático y preventivo es muy diverso. Además de los fármacos sancionados por las guías de práctica clínica, existe un grupo de sustancias que ha suscitado un creciente interés en los últimos años. Se trata de los nutraceuticos, que incluyen: vitaminas, minerales, derivados botánicos y otros suplementos. Este trabajo revisa el potencial terapéutico preventivo de las vitaminas en la migraña. La riboflavina dispone del mayor número de ensayos clínicos y su uso es habitual en la práctica clínica especializada en cefaleas. Otras vitaminas, como la vitamina B6, el ácido fólico, la vitamina D y la vitamina E tienen escasas evidencias que las apoyen, pero su potencial terapéutico es suficiente como para emprender ensayos clínicos controlados de calidad. El neurólogo y otros especialistas que atienden a pacientes con migraña deben estar familiarizados con las vitaminas y otros nutraceuticos para poder aconsejar con conocimiento de causa a aquellos pacientes que muestren interés por estas terapias.

**Palabras clave:** Migraña. Nutraceuticos. Vitaminas. Riboflavina. Homocisteína. Vitamina D.

## Abstract

*Migraine is a complex disease whose symptomatic and preventive treatment is truly diverse. In addition to drugs sanctioned by clinical guidelines, there is a group of substances that has aroused increasing interest in recent years. These are nutraceuticals, which include: vitamins, minerals, botanical derivatives and other supplements. This work reviews the preventive therapeutic potential of vitamins in migraine. Riboflavin has the largest number of clinical trials and is commonly used in headaches clinics. Other vitamins, such as vitamin B6, folic acid, vitamin D and vitamin E have little evidence to support them, but their therapeutic potential is enough to undertake quality-controlled clinical trials. The neurologist and other specialists who treat migraineous patients should be familiar with vitamins and other nutraceuticals in order to advise with full knowledge to those patients who show interest in these therapies. (Kranion. 2019;14:142-52)*

**Corresponding author:** David Ezpeleta, neuroezpeleta@gmail.com

**Key words:** Migraine. Nutraceuticals. Vitamins. Riboflavin. Homocysteine. Vitamin D.

## INTRODUCCIÓN

El interés por las terapias complementarias y alternativas en general, y por los remedios «naturales» en particular, es creciente entre los pacientes que padecen migraña y otras cefaleas<sup>1,2</sup>. El término

«nutraceutico», acuñado en 1989, deriva de nutrición (*nutrition*) y farmacéutico (*pharmaceutical*)<sup>3</sup>. Su definición y alcance no están claros<sup>4</sup>, pero se acepta que un nutraceutico es una sustancia que aporta beneficios fisiológicos y proporciona protección frente a enfermedades crónicas<sup>3,5</sup>. Su utilización por parte de

médicos y pacientes parece estar motivada, entre otros factores, por una insatisfacción con las terapias farmacológicas convencionales, sea por ineficacia o por sus efectos secundarios<sup>6</sup>. De hecho, se ha observado una tendencia a preferir sustancias nutracéuticas como tratamiento debido a la falsa creencia de que lo natural es mejor o es bueno en comparación con los fármacos estándar.

Los tratamientos nutracéuticos pueden clasificarse en: vitaminas, minerales, derivados botánicos y otros suplementos. Su creciente interés en relación con la migraña se ha visto reflejado en el número de artículos publicados, en continuo ascenso año a año<sup>7</sup>. De hecho, la mayoría de los ensayos clínicos se han llevado a cabo y publicado en los últimos diez años<sup>4</sup>. El neurólogo y otros especialistas que atienden a pacientes con cefaleas deben estar familiarizados con estas sustancias para poder aconsejar con conocimiento de causa a aquellos pacientes que muestren interés por ellas, tanto adultos como, especialmente, en edad pediátrica<sup>8-13</sup>. A nuestro juicio, las guías clínicas sobre diagnóstico y tratamiento de las cefaleas deberían incluir apartados específicos sobre terapias alternativas y complementarias y tratamientos nutracéuticos. La calidad de la evidencia es dispar y en general mala o regular, pero existe información más que suficiente para ser analizada, clasificada y hacer las oportunas recomendaciones.

En este trabajo se revisa el papel de las vitaminas como potencial tratamiento preventivo de la migraña. El resto de nutracéuticos (minerales, derivados botánicos y otros suplementos) e importantes cuestiones relacionadas con su marco legal, regulación y seguridad se afrontarán más adelante.

## VITAMINAS

Cualquier sustancia nutracéutica con un pretendido efecto clínico en una enfermedad concreta debería disponer de un mecanismo de acción que pueda integrarse de forma biológicamente plausible en la etiopatogenia y la fisiopatología de la enfermedad. La migraña es lo suficientemente compleja como para que la anterior premisa se cumpla con prácticamente todos los nutracéuticos y especialmente con las vitaminas. Se abren dos escenarios clínicos: si los sujetos con migraña tienen algún tipo de déficit vitamínico con mayor frecuencia que la población no migrañosa y si dicho déficit empeora la enfermedad, de modo que la suplementación pueda revertir la situación; si la suplementación con vitaminas en sujetos con migraña sin déficit puede tener un efecto preventivo de la enfermedad debido al efecto biológico de la vitamina en la fisiopatología migrañosa y si este efecto puede ser dependiente de la dosis.

## Vitamina A

La vitamina A, retinol o  $\beta$ -caroteno, es un antioxidante. El ácido retinoico, metabolito activo, está implicado en procesos de neuroplasticidad y de inmunomodulación<sup>14</sup>. La relación de la vitamina A con la cefalea es bien conocida, pues su hipervitaminosis, y probablemente su hipovitaminosis, pueden producir hipertensión intracranal<sup>15</sup>. Según esto, la vitamina A tendría difícil cabida en el tratamiento preventivo de la migraña, pero se dispone de alguna publicación que abre esta posibilidad.

Un estudio analizó si existía correlación entre migraña, proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP4) y proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as). Ambas proteínas se han asociado con la inflamación neurogénica estéril migrañosa. Se incluyó a 48 pacientes con migraña (criterios de la Clasificación Internacional de las Cefaleas, 2.<sup>a</sup> edición) y 40 controles pareados por edad y sexo. Las muestras se recogieron en períodos intercríticos. Se observaron niveles altos de PCR-as y bajos de RBP4, lo que sugiere algún tipo de implicación relevante de la vitamina A en la patogénesis de la migraña. La RBP se une a la vitamina A en proporción 1:1, y en caso de deficiencia de vitamina A, los niveles de RBP son bajos. Dado que la vitamina A tiene propiedades antiinflamatorias y según los resultados de este estudio, los autores sugieren que la suplementación con vitamina A podría ser de utilidad en el control de la enfermedad<sup>16</sup>.

Existe otro trabajo que, aun siendo anecdótico, traemos a colación, pues refleja bien el estilo de algunas publicaciones sobre agentes nutracéuticos y otros suplementos en el tratamiento de la migraña y otras muchas enfermedades. Se llevó a cabo un estudio piloto que incluyó a 30 individuos (19 mujeres y 11 hombres), con edades entre 25 y 45 años, con «diversos signos clínicos, frecuencia e intensidad de migraña durante los últimos 3-5 años». Se les indicó el siguiente tratamiento: a) 75 mg al día de sulfato de zinc durante 6 semanas; b) una cápsula de complejo vitamínico B al día durante los primeros 10 días; c) una cápsula de vitamina «A o E» al día durante los primeros 10 días. A las dos semanas del inicio del estudio, «algunos pacientes comunicaron cierto alivio de la frecuencia y la gravedad de las crisis, que fue espectacular a partir de la cuarta semana, momento en que la mayoría de los pacientes afirmaron haberse prácticamente recuperado de la horrible pesadilla de la enfermedad. Tras seis semanas, casi todos los pacientes no tenían migraña. Se siguió a los 30 pacientes durante tres años y, salvo dos mujeres que comunicaron cefalea leve muy ocasional durante todo el periodo de observación (que pudo ser un epifenómeno),

ninguno de los otros pacientes sufrió esta dolencia y se sintió liberado de la perpetua espada de Damocles de vivir con migraña» (sic)<sup>17</sup>.

## Vitamina B1

La vitamina B1 o tiamina actúa como cofactor de enzimas clave, como el complejo  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa mitocondrial y la transacetolasa. El primero está implicado en el metabolismo energético y la producción de glutamato, mientras que la transacetolasa participa en la síntesis de ácidos grasos y es de gran importancia para el metabolismo cerebral<sup>14</sup>. Aunque escasa, existe información sobre la relación entre tiamina y migraña.

Un reciente estudio de casos y controles ha valorado, mediante un cuestionario, la ingesta de tiamina en la dieta de pacientes con migraña y su asociación con la frecuencia de las crisis. Se incluyó a 50 sujetos migrañosos (38 mujeres y 12 hombres) y 50 sanos, pareados, de 20 a 60 años de edad. La ingesta de tiamina fue menor en los casos migrañosos que en los sujetos sanos controles ( $p < 0,001$ ), diferencia que no fue significativa tras ajustar por ingesta calórica. Los pacientes con alta frecuencia de crisis reportaron menor ingesta de tiamina en comparación con los pacientes cuya frecuencia de crisis fue moderada ( $p = 0,01$ ), diferencia que no fue significativa tras ajustar por ingesta calórica<sup>18</sup>. Los autores aducen a la relación entre disfunción mitocondrial y migraña para explicar el potencial efecto de la tiamina y otras vitaminas del grupo B en la prevención de la migraña. Sugieren también la pertinencia de evaluar la ingesta dietética de tiamina en los pacientes migrañosos y obrar en consecuencia<sup>18</sup>.

Se han descrito dos casos de migraña crónica (criterios de la Clasificación Internacional de las Cefaleas, 3.<sup>a</sup> edición beta) con respuesta a tiamina intravenosa<sup>19</sup>. El caso 1 tenía historia de migraña de más de 10 años de evolución, con situación de migraña crónica desde hace un año; el caso 2, historia de migraña desde hace 12 años, con cefalea prácticamente diaria en los últimos 7-8 meses. El contexto clínico de ambas pacientes llevó a sospechar una encefalopatía de Wernicke, cumpliendo los criterios de Caine<sup>20</sup>. En ambos casos, una resonancia magnética (RM) cerebral fue normal y la determinación de la vitamina en sangre comprobó niveles bajos (15,4 ng/ml y 17,5 ng/ml, respectivamente; rango: 25-75). La reposición de tiamina por vía endovenosa conllevó una rápida mejoría de la cefalea (en menos de 24 h) y de los síntomas y signos de la encefalopatía (mareo, vértigo, alteración de la marcha, nistagmo, cognición, otros), quedando en ambos casos una migraña catalogable de episódica de baja frecuencia. El déficit nutricional de

tiamina se atribuyó a las náuseas, vómitos y anorexia por la migraña. Los autores recuerdan que los vómitos recurrentes durante las crisis de migraña, así como la anorexia y el rechazo de alimento, se consideran factor de riesgo de encefalopatía de Wernicke. Comentan la posibilidad de un círculo vicioso, pues si un déficit de tiamina leve o moderado puede empeorar la evolución de una migraña, los crecientes síntomas de esta pueden empeorar el déficit, de modo que descartar un déficit de tiamina plasmática y su suplementación podría ser un tratamiento prometedor en este subgrupo de pacientes con migraña crónica. Finalmente, dejan que su pequeña aportación sobre la interrelación entre tiamina, náuseas y cefaleas sirva de inspiración a nuevas y mejores investigaciones al respecto<sup>19</sup>.

## Vitamina B2

La vitamina B2 o riboflavina tiene un importante papel en la producción de energía celular mediante sus dos formas activas coenzimáticas, implicadas en las reacciones de oxidación-reducción de numerosos procesos celulares<sup>21</sup>. Varios estudios con RM cerebral espectroscópica han puesto de manifiesto una depleción energética en la migraña, con hallazgos comparables en músculo esquelético y mitocondrias plaquetarias<sup>22-27</sup>, lo que justificó emprender estudios sobre riboflavina en la prevención de la migraña. Actualmente se dispone de varios trabajos que abogan sobre su utilidad en pacientes adultos. También hay datos en la población pediátrica, siempre más difícil de estudiar por su mayor respuesta al placebo que en adultos<sup>10</sup>, pero son menos consistentes<sup>21</sup>.

En 2017 se publicó una revisión sistemática sobre prevención de la migraña con riboflavina<sup>28</sup>. La búsqueda incluyó trabajos publicados desde 1966 hasta 2016. Se seleccionaron 11 estudios clínicos: cinco mostraron un efecto terapéutico positivo y consistente en adultos<sup>29-33</sup>, cuatro mostraron resultados dispares en niños y adolescentes<sup>34-37</sup>, y en dos ensayos en combinación con otras sustancias, no se observó beneficio clínico<sup>38,39</sup>. Los estudios en adultos, niños y adolescentes con riboflavina en monoterapia se resumen en las tablas 1 y 2. El perfil de acontecimientos adversos es muy favorable. Aparte de coloración amarilla de la orina, hecho que conviene avisar al paciente, los estudios apenas refieren casos aislados de diarrea, posible reacción alérgica, náuseas/vómitos y poliuria.

Entre todas las vitaminas, la riboflavina es la que tiene más estudios en prevención de la migraña con la suficiente calidad como para recomendarla en adultos. La *American Headache Society* le otorga un nivel de evidencia B (probablemente

**TABLA 1.** Estudios clínicos de riboflavina en monoterapia en prevención de la migraña en adultos

	Diseño	Pacientes	Dosis	Comparador	Duración	Resultado	Evidencia
Schoenen, et al., 1994 <sup>29</sup>	Abierto, no controlado, comparación con situación basal	49	400 mg/día	23 pacientes también recibieron 75 mg/d de aspirina	3 meses	La frecuencia de migraña se redujo de 8,7/mes (basal) a 2,9 mes ( $p < 0,01$ ); sin diferencias con/sin aspirina	Clase III
Schoenen, et al., 1998 <sup>30</sup>	Doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado	55	400 mg/día	Placebo	3 meses	Reducción del 59% en la frecuencia de migraña con riboflavina frente a placebo ( $p < 0,0001$ )	Clase I
Boehnke, et al., 2004 <sup>31</sup>	Abierto, no controlado, comparación con situación basal	23	400 mg/día	Ninguno	6 meses	La frecuencia de migraña se redujo de 4 días/mes (basal) a 2 días/mes a los 3 y 6 meses ( $p < 0,05$ )	Clase III
Nambiar, et al., 2011 <sup>32</sup>	Abierto, aleatorizado, comparador activo	100	100 mg/día	Propranolol 80 mg/día	3 meses	Ambos fármacos redujeron la frecuencia de cefalea de 4 a 2,8 crisis/mes, sin diferencias significativas entre grupos	Clase IV
Rahimdel, et al., 2015 <sup>33</sup>	Ciego simple, aleatorizado, grupos paralelos	90	400 mg/día	Valproato sódico, 500 mg/día	3 meses	La frecuencia de cefalea se redujo de 9,2 a 2,4/mes con riboflavina, y de 6,5 a 2,1/mes con valproato, sin diferencias significativas entre grupos	Clase II

Todos los estudios, salvo el de Rahimdel, et al., utilizaron criterios de migraña de la *International Headache Society*. Todos los estudios incluyeron a pacientes con migraña sin y con aura. Los grados de evidencia corresponden a los utilizados por la *American Academy of Neurology*<sup>41</sup>.

Adaptada de Thompson, et al., 2017<sup>28</sup>.

eficaz en la prevención e la migraña)<sup>40,41</sup>, y el Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología un nivel de evidencia II y un grado de recomendación C (probablemente eficaz en la prevención de la migraña)<sup>42</sup>. Su perfil riesgo/beneficio es muy favorable, hecho que debe tenerse en cuenta en la prevención de la migraña de poblaciones especiales<sup>42</sup>, como personas mayores e incluso niños y adolescentes, pese a disponerse de menos datos. Las altas tasas de respuesta a placebo en los ensayos clínicos sobre migraña llevados a cabo en niños y adolescentes han dificultado históricamente que fármacos activos, tanto en el tratamiento de las crisis como en la prevención de la enfermedad, hayan tardado en demostrar la eficacia que los estudios abiertos indicaban<sup>10</sup>. A nuestro juicio, la riboflavina tiene cabida en estas poblaciones.

Finalmente, se comenta un interesante trabajo de 2009 en la línea de la actual y futura investigación clínica farmacogenética. Se analizó la respuesta a riboflavina (400 mg/día, 4 meses, estudio abierto) en 64 sujetos migrañosos en quienes se genotipó su ADN mitocondrial<sup>43</sup>. Se puso la atención en el haplogrupo H, diferente a otros en términos de metabolismo energético. Cuarenta sujetos respondieron a riboflavina, 24 fueron no respondedores y 29 tenían haplogrupo H. La mayoría de los respondedores fueron no-H (67,5%) y la mayoría de los no respondedores fueron H (66,7%), con diferencia entre grupos significativa<sup>43</sup>. Este tipo de información puede tener importantes implicaciones clínicas, desde la preselección de probables respondedores hasta consideraciones farmacoétnicas, pues el haplogrupo H es el que habitualmente se encuentra en la población europea.

**TABLA 2.** Estudios clínicos de riboflavina en monoterapia en prevención de la migraña en niños y adolescentes

	Diseño	Pacientes	Dosis	Comparador	Duración	Resultado	Evidencia
MacLennan, et al., 2008 <sup>34</sup>	Doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado	48 niños de 5 a 15 años	200 mg/día	Placebo	3 meses	Sin reducción de la frecuencia de migraña con riboflavina (4,4/mes) frente a placebo (4,2/mes)	Clase I
Condo, et al., 2009 <sup>35</sup>	Retrospectivo	41 niños y adolescentes de 8 a 18 años	200 mg (21 pacientes) o 400 mg (20 pacientes)	Ninguno	3 meses	La frecuencia de migraña se redujo de 21,7/mes (basal) a 13,2 mes ( $p < 0,01$ )	Clase IV
Bruijn, et al., 2010 <sup>36</sup>	Doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, cruzado	42 niños de 6 a 13 años	50 mg/día	Placebo	10 meses	Sin diferencias significativas entre los grupos riboflavina y placebo	Clase I
Athaillah, et al., 2012 <sup>37</sup>	Doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado	98 adolescentes entre 12 y 19 años	400 mg/día	Placebo	3 meses	Reducción estadísticamente significativa de la frecuencia, la duración y la discapacidad (PedMIDAS) de la cefalea	Clase I

Todos los estudios incluyeron a pacientes con migraña sin y con aura. Los grados de evidencia corresponden a los utilizados por la *American Academy of Neurology*<sup>40,41</sup>.

Adaptada de Thompson, et al., 2017<sup>28</sup>.

## Vitamina B3

La vitamina B3, niacina o ácido nicotínico, está implicada en el metabolismo celular y tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Se le atribuyen efectos positivos en el metabolismo mitocondrial y, al igual que con otras vitaminas, se le ha prestado atención como posible agente antimigráñoso activo<sup>44</sup>. Las primeras publicaciones datan de la década de 1950<sup>45-48</sup>. Se trata de series de casos donde sujetos diagnosticados de migraña fueron tratados con niacina por vía parenteral (intramuscular y/o endovenosa) con diferentes dosis y pautas. Estos trabajos hablan de respuesta positiva o alivio completo en una gran proporción de los sujetos tratados<sup>44</sup>.

Hubo que esperar hasta 2003 para disponer de nueva información, cuando se publicó el caso de una mujer de 62 años, con historia de migraña de 40 años de evolución, con 2-3 crisis semanales en los últimos meses. Por recomendación de un amigo, que había observado que desde que tomaba niacina como hipolipemiantes su migraña había desaparecido, optó por hacer lo mismo, y comenzó a

automedicarse con 375 mg de niacina dos veces al día, experimentando igualmente una desaparición de su migraña<sup>49</sup>. El neurólogo, que la atendió dos semanas después, recomendó continuar con el mismo tratamiento. Tres meses después seguía bien, con dolor muy ocasional. Los autores argumentan el beneficio observado por un efecto de retroalimentación negativa de niacina y sus derivados en la vía de la quinuerina, lo que aumentaría la conversión del L-triptófano de la dieta en serotonina<sup>49</sup>.

Ese mismo año se publicaron otros dos casos clínicos<sup>50</sup>, dos varones jóvenes que experimentaron una respuesta completa a los 30-60 min de la toma de 500 mg de niacina por vía oral como tratamiento agudo de sus crisis. Ambos pacientes experimentaron rubefacción (*flushing*) a los 30 min de la toma. Al igual que el caso anterior, lo interesante es la explicación que dan los autores a su observación. Además del efecto negativo en la vía de la quinuerina, se arguye que la niacina podría inducir prostaglandina D2 en la piel (*flushing*) y producir su metabolito en plasma. Una alta cantidad de prostaglandina D2 podría regular a la baja el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en la

terminal trigeminal eferente, reduciendo la inflamación neurogénica y explicando su efecto terapéutico agudo<sup>50</sup>.

En 2005 se publicó una revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento de la migraña y la cefalea de tipo tensión con niacina<sup>51</sup>. Se analizaron nueve artículos que cumplieron los criterios de inclusión, todos ellos con un nivel de evidencia C (series de casos), concluyéndose que la niacina podría tener efectos beneficiosos en ambas cefaleas y que estaba justificado emprender ensayos clínicos al respecto<sup>51</sup>.

Finalmente, cabe mencionar aquí otros trabajos recientes. Se ha desarrollado un derivado del ácido nicotínico (AMG 333, de Amgen<sup>®</sup>) que es antagonista del TRPM8 (*transient-receptor-potential melastatin 8*), principal termosensor al frío en mamíferos, presente, entre otras muchas localizaciones, en los ganglios de la raíz dorsal y los ganglios trigeminal y esfenopalatino, fundamentales en la circuitería implicada en la migraña<sup>52</sup>. Los estudios de asociación de genoma completo (*Genome-Wide Association Studies, GWAS*) ya habían identificado polimorfismos intergénicos con el gen de TRPM8<sup>53,54</sup>, catalizando la búsqueda de fármacos antimigráñosos relacionados<sup>52</sup> y el inicio de programas de investigación clínica en humanos<sup>55,56</sup>.

## Vitamina B5

La vitamina B5 o ácido pantoténico no dispone de investigación específica en migraña. Esta vitamina aparece de forma esporádica en alguna publicación que ha utilizado polivitamínicos. Apenas mencionaremos una de ellas, a modo de anécdota y como crítica a desinformados entusiasmos que aparecen cada cierto tiempo. Se trata del singular «cóctel de Myers modificado», compuesto de magnesio, calcio, vitamina C, ácido pantoténico, vitamina B6, vitamina B12 y otras vitaminas del complejo B<sup>57</sup>. Según la experiencia del autor, este preparado, administrado por vía intravenosa, se ha mostrado eficaz en las siguientes enfermedades: crisis de asma, migraña, fatiga (incluyendo el síndrome de fatiga crónica), fibromialgia, espasmos musculares agudos, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis crónica, rinitis alérgica estacional, enfermedad cardiovascular y otros trastornos<sup>57</sup>.

## Vitamina B6

La vitamina B6 o piridoxina está implicada en el metabolismo del folato, la homocisteína y la síntesis de neurotransmisores. Tiene propiedades antioxidantes y actúa como cofactor en la vía de la quinurenina. La mayoría de las publicaciones que relacionan vitamina B6 y migraña lo hacen en

relación con el folato, la vitamina B12 y la vía metabólica de la homocisteína, de lo que se hablará después<sup>58-61</sup>. Que sepamos, solo existe un estudio de vitamina B6 en monoterapia como agente preventivo de la migraña<sup>62</sup>. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, con doble ciego, llevado a cabo en 66 sujetos con migraña con aura, 54 mujeres y 12 hombres, que recibieron 80 mg de vitamina B6 al día o placebo durante 3 meses. Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la intensidad y la duración de las crisis, pero no en su frecuencia.

## Vitamina B7

La vitamina B7 o biotina es un cofactor esencial implicado en el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y los aminoácidos, así como en la replicación celular<sup>14</sup>. Salvo un estudio que la menciona entre otras muchas sustancias en relación con una formulación comercial de riboflavina, magnesio, coenzima Q10, multivitaminas y elementos traza<sup>39</sup>, no existe, que sepamos, investigación específica sobre biotina en migraña.

## Vitamina B9 y vitamina B12

La vitamina B9 (folato) y la vitamina B12 (cobalamina) están biológicamente conectadas. Así, la deficiencia de vitamina B12 ocasiona una deficiencia funcional de folato. Al igual que la vitamina B6, están implicadas en el metabolismo de la homocisteína. El polimorfismo C677T de la MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa) reduce su capacidad enzimática, aumenta los niveles de homocisteína y es un factor de riesgo genético de migraña con aura<sup>59</sup>. Los niveles séricos bajos de estas tres vitaminas se correlacionan con un aumento de los niveles de homocisteína, alteración que puede normalizarse administrando vitamina B6, folato y vitamina B12 de forma aislada o en combinación. El aumento de homocisteína cerebral aumentaría la susceptibilidad a tener crisis de migraña vía los siguientes mecanismos potenciales: activación del receptor NMDA, inhibición del receptor GABA-A, estrés oxidativo, disfunción endotelial, activación plaquetaria, daño celular directo e inflamación neurogénica<sup>44,63</sup>.

En un estudio abierto con 16 niños afectados de migraña, hiperhomocisteinemia y polimorfismos C677T y A1298C de la MTHFR, se observó que el tratamiento con ácido fólico a dosis de 5 mg/día durante seis meses consiguió la resolución o reducción de las crisis de migraña<sup>64</sup>. Un ensayo clínico controlado, aleatorizado y con doble ciego estudió el efecto de la suplementación diaria con 2 mg de ácido fólico, 25 mg de vitamina B6 y 400 µg de vitamina B12 durante seis meses en 52 pacientes

diagnosticados de migraña con aura<sup>58</sup>. Se observó una reducción del 39% en la concentración de homocisteína y una mejoría significativa de la frecuencia, la intensidad y la discapacidad en el grupo activo en comparación con el placebo. La respuesta se asoció con el genotipo MTHFR C677T58. Otro ensayo clínico del mismo grupo, controlado, aleatorizado y con doble ciego, estudió el efecto de la suplementación diaria con 1 mg de ácido fólico, 25 mg de vitamina B6 y 400 µg de vitamina B12 durante seis meses en 300 mujeres diagnosticadas de migraña con aura, sin observarse eficacia clínica ni reducción de los niveles de homocisteína<sup>65</sup>. Se ha sugerido la pertinencia de determinar los niveles de homocisteína y los polimorfismos de la MTHFR en los pacientes con migraña, especialmente en quienes sufren migraña con aura<sup>61</sup>.

Un estudio observó una relación inversa entre el folato de la dieta y la frecuencia de migraña<sup>66</sup>. Otro estudio, caso-control, comunicó que los pacientes con migraña tienen una menor ingesta dietética de folato, pero sin encontrarse asociación con la frecuencia de migraña<sup>67</sup>. Un ensayo clínico reciente ha comunicado que la combinación de ácido fólico (5 mg/día) y vitamina B6 (80 mg/día) mejora algunas características clínicas de la migraña en comparación con ácido fólico (5 mg/día) y placebo<sup>60</sup>.

En definitiva, todos estos estudios hablan a favor de la utilidad del folato, la vitamina B12, y por parentesco metabólico de la vitamina B6, en la prevención de la migraña, pero es obvio que los diseños deben mejorarse y los resultados replicarse en ensayos clínicos controlados a mayor escala.

## Vitamina C

La vitamina C o ácido ascórbico es un antioxidante y está implicada en la síntesis de ácidos grasos y neurotransmisores. La primera referencia que hemos encontrado en relación con la migraña data de 1978. Se trata del curioso caso de un varón de 32 años que observó mejoría de su migraña con vitamina C hasta el punto de que pudo retirar el tratamiento con metisergida. Sin embargo, si no tomaba vitamina C, el dolor reaparecía. Se decidió hacer un ensayo clínico con el paciente (n = 1), 15 días tomando vitamina C o placebo (ácido cítrico) de forma ciega. El paciente identificó correctamente qué tomó en todos y cada uno de los días, sufriendo cefalea los días con placebo y ausencia de dolor o cefalea leve los días con vitamina C<sup>68</sup>.

Existen dos estudios abiertos del mismo autor sobre el uso vitamina C y otras sustancias en pacientes con migraña refractaria y «recalcitrante». En el primero se evaluó la eficacia de 120 mg de extracto de corteza de pino, 60 mg de vitamina C y

30 UI de vitamina E por cápsula, 10 cápsulas al día, durante tres meses<sup>69</sup>. En el segundo, la eficacia de 1.200 mg de extracto de corteza de pino y 150 mg de vitamina C al día durante tres meses<sup>70</sup>. En ambos casos se observó una mejoría en la frecuencia, intensidad y discapacidad de la migraña. El efecto observado se explicaría por la acción antioxidante del extracto y las vitaminas en diferentes puntos de la fisiopatología de la migraña (óxido nítrico, aura, NMDA, CGRP y hierro en la sustancia gris periacueductal, entre otros)<sup>69,70</sup>. Que sepamos, no se ha llevado ningún ensayo clínico controlado con esta vitamina.

## Vitamina D

La vitamina D es una prohormona, no una vitamina. Es hidroxilada en el hígado a 25-hidroxivitamina D y luego en el riñón y otros tejidos a 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol, forma biológicamente activa que se une al receptor nuclear de vitamina D. Podría participar en el control de hasta 200 genes implicados en diversos aspectos de la persona sana y enferma<sup>14,71</sup>. Sus efectos biológicos van más allá de la salud ósea y el metabolismo del calcio, y al igual que otras vitaminas, tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Son numerosos los estudios epidemiológicos que han relacionado niveles bajos de vitamina D con diferentes enfermedades, entre ellas las neurológicas, como esclerosis múltiple, deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, autismo, ictus, depresión, psicosis y migraña.

La relación entre vitamina D y migraña ha sido objeto de una muy reciente revisión *in extenso*<sup>71</sup>. Según sus autores, el porcentaje de sujetos con déficit o insuficiencia de vitamina D en la población migrañosa varía entre el 45 y el 100%; varios estudios han observado una correlación negativa entre el nivel de vitamina D y la frecuencia de la cefalea; y hay datos a favor de que la suplementación con vitamina D a dosis de 1.000-4.000 UI/día podría reducir la frecuencia de crisis de migraña<sup>71</sup>. Esta recomendación terapéutica se fundamenta principalmente en los datos de varios ensayos clínicos, todos publicados en los últimos seis años, que se comentan a continuación.

Un ensayo aleatorizado, controlado, con doble ciego, comparó la suplementación diaria de 10 µg (400 UI), 25 µg (1.000 UI) o placebo durante cuatro meses en un grupo heterogéneo de 251 sujetos con dolor musculoesquelético y cefalea<sup>72</sup>. No se demostró mejoría en la escala analógica visual ni en la puntuación del *Headache Impact Test* (HIT-6). El diagnóstico de cefalea no fue específico y se basó en la queja del paciente de sufrir dolor de cabeza. En otro ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y

controlado con placebo, 65 sujetos con migraña de 10 a 61 años recibieron vitamina D (50.000 UI semanales) o placebo durante 10 semanas. Se investigó también el efecto de la suplementación en el valor de la velocidad de sedimentación globular. Parece observarse algún efecto en variables de eficacia marginales<sup>73</sup>. Al igual que sucede con otros ensayos, es patente un sesgo de interpretación de los resultados, con conclusiones ambiguas o demasiado optimistas, como la que puede leerse en este trabajo: la suplementación con vitamina D puede ser útil en la reducción de la frecuencia de las crisis de migraña<sup>73</sup>. Los resultados de otro pequeño ensayo, también aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 48 sujetos, sugieren un beneficio de la vitamina D en pacientes con migraña<sup>74</sup>. Los autores reconocen las limitaciones de sus trabajos y que los datos deben replicarse en ensayos clínicos a mayor escala<sup>73,74</sup>.

Otro ensayo clínico aleatorizado, con doble ciego y controlado con placebo evaluó la eficacia y la tolerabilidad de simvastatina (20 mg, 2 veces al día) más vitamina D (1.000 UI, 2 veces al día), con un periodo basal de 12 semanas seguido de un periodo de intervención de 24 semanas, en 57 sujetos adultos con migraña episódica<sup>75</sup>. Los sujetos tratados con simvastatina más vitamina D mostraron una muy significativa reducción en el número de días con migraña en las semanas 1-12 y las 13-24 de tratamiento en comparación con el estado basal, en ambos casos frente a placebo. En el grupo de tratamiento activo, 8 pacientes (25%) experimentaron una reducción de días de migraña de al menos el 50% a las 12 semanas, y 9 pacientes (29%) a las 24 semanas de la aleatorización y asignación del tratamiento. Tal reducción solo se consiguió en un paciente (3%) del grupo placebo. Los acontecimientos adversos fueron similares en ambos grupos. Los autores concluyen que simvastatina más vitamina D es una pauta eficaz en la prevención de la migraña episódica en adultos. Argumentan que el efecto puede deberse a la función de la estatina en el endotelio<sup>75</sup>. Este ensayo utilizó vitamina D en el brazo terapéutico para evitar una deficiencia de la vitamina inducida por la estatina, pero también por su efecto sinérgico antiinflamatorio y en la mejoría de la función endotelial<sup>75</sup>.

El único ensayo clínico realizado en población pediátrica distribuyó a 53 sujetos de 8 a 16 años en cuatro brazos de tratamiento según sus niveles de 25-hidroxivitamina D: niveles normales (amitriptilina 1 mg/Kg), niveles normales (amitriptilina 1 mg/kg más vitamina D 400 UI/día), déficit leve (amitriptilina 1 mg/kg más vitamina D 800 UI/día) y déficit intenso (amitriptilina 1 mg/kg más vitamina D 5.000 UI/día). El tratamiento se mantuvo durante seis meses. Se observó una reducción significativa en la frecuencia

de crisis en los grupos que recibieron vitamina D en comparación con el grupo que solo recibió amitriptilina<sup>76</sup>.

## Vitamina E

La vitamina E o  $\alpha$ -tocoferol, además de tener propiedades antioxidantes<sup>69</sup>, bloquea la liberación de ácido araquidónico y la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas por su acción inhibitoria de las enzimas fosfolipasa A2 y ciclooxygenasa<sup>63</sup>. Entre los posibles mecanismos implicados en la migraña menstrual se encuentra la liberación de prostaglandinas. Los niveles de prostaglandinas en el endometrio entre las fases folicular y luteal se multiplican por tres, y aumentan más durante la menstruación<sup>63</sup> (Fig. 1). Durante la fase premenstrual, los niveles de prostaglandinas en suero están elevados<sup>77</sup>. Un ensayo clínico, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 51 mujeres con migraña, concluyó que la vitamina E a dosis de 400 UI/día reduce la frecuencia y la intensidad de los sofocos climatéricos<sup>78</sup>. Tales datos justifican el uso de antiinflamatorios no esteroideos en la prevención perimenstrual de las crisis de migraña y que se haya prestado atención a la vitamina E con este propósito<sup>63,79,80</sup>.

Se dispone de un ensayo clínico controlado que evaluó la eficacia de la vitamina E en la prevención de la migraña menstrual. Se incluyó a 72 mujeres con migraña menstrual que recibieron placebo (de apariencia idéntica a la vitamina E) durante 5 días (desde el día -2 al día +3 del sangrado), completando dos ciclos menstruales, seguidos por un mes de lavado y otros dos ciclos en que recibieron vitamina E (cápsulas blandas con 400 UI) con la misma pauta perimenstrual<sup>81</sup>. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la gravedad del dolor y las escalas de discapacidad. La vitamina E también fue superior a placebo en el alivio de los síntomas asociados a la migraña.

## Vitamina K

La vitamina K ejerce acciones que trascienden su función en la coagulación sanguínea. Diversas proteínas dependientes de la vitamina K, relacionadas y no relacionadas con la coagulación, tienen importantes funciones en el sistema nervioso<sup>82,83</sup>. Existe una relación inversa entre la migraña, la cefalea en racimos y la vitamina K, habiéndose publicado diversas observaciones clínicas e incluso un ensayo sobre el papel de los fármacos antivitamina K (warfarina, acenocumarol) en la prevención de estas cefaleas<sup>84-91</sup>. Como era de esperar, no existen referencias en relación con la suplementación de esta vitamina en la prevención de la migraña.

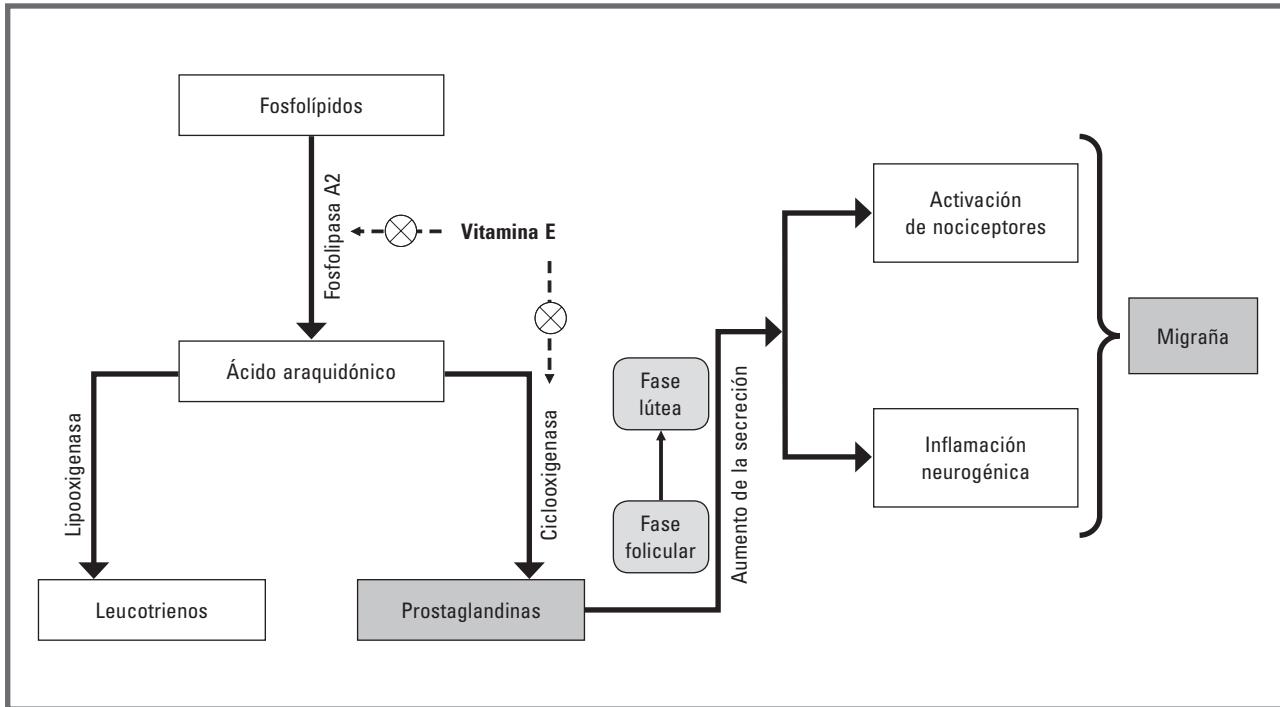


FIGURA 1. Relación entre prostaglandinas, migrana menstrual y acción de la vitamina E (adaptada de Shaik, et al., 2015<sup>63</sup>).

## COMENTARIOS

El uso de vitaminas en la prevención de la migrana no ha superado la prueba del metaanálisis<sup>92</sup>. Sin embargo, lejos de hablar de su ineficacia, esto pone de manifiesto el gran interés que existe al respecto, así como la necesidad de disponer de estudios observacionales y ensayos clínicos que sigan las directrices de la *International Headache Society*, tanto en el diseño y duración del experimento como en la selección de las variables de eficacia y su correcta interpretación<sup>40,41,93-98</sup>.

Salvo la riboflavina, con un grado de evidencia B/II (probablemente eficaz en la prevención de la migrana), el resto de vitaminas no consta en las actuales guías clínicas pediátricas y de adultos, o se hace mención de forma genérica y tangencial<sup>41,42,99</sup>. A nuestro juicio, todas las vitaminas con al menos un ensayo clínico deberían aparecer en las guías clínicas, aunque sea para constatar su ineficacia o el bajo nivel de su evidencia.

Las siguientes vitaminas tienen potencial en la prevención de la migrana: niacina, vitamina B6 aislada o en combinación con folato y vitamina B12, vitamina D y vitamina E, esta última en la migrana menstrual. Mientras aparecen pruebas a favor o en contra de su eficacia en migrana, ante pacientes con migrana episódica de alta frecuencia o migrana crónica que han agotado o no toleran otras opciones terapéuticas, determinar, por ejemplo, los niveles de homocisteína (cualquier paciente) o vitamina D

(pacientes en riesgo de déficit: sedentarismo, obesidad, poca exposición a la luz solar por trabajo o estilo de vida) y hacer un ensayo terapéutico en caso de detectarse alteraciones, merece consideración.

## BIBLIOGRAFÍA

- Wells RE, Bertisch SM, Buettner C, Phillips RS, McCarthy EP. Complementary and alternative medicine use among adults with migraines/severe headaches. *Headache*. 2011;51(7):1087-97.
- Zhang Y, Dennis JA, Leach MJ, Bishop FL, Cramer H, Chung VCH, et al. Complementary and alternative medicine use among US adults with headache or migraine: Results from the 2012 National Health Interview Survey. *Headache*. 2017; 57(8):1228-42.
- Kalra EK. Nutraceutical: definition and introduction. *AAPS PharmSci*. 2003;5(3):E25.
- Aronson JK. Defining 'nutraceuticals': neither nutritious nor pharmaceutical. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(1):8-19.
- 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.
- Sun-Edelstein C, Mauskop A. Complementary and alternative approaches to the treatment of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(6):539-44.
- Daniel O, Mauskop A. Nutraceuticals in acute and prophylactic treatment of migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18(4):14.
- Esparham A, Herbert A, Pierzchalski E, Tran C, Dilts J, Boorige M, et al. Pediatric headache clinic model: Implementation of integrative therapies in practice. *Children (Basel)*. 2018;5(6). pii: E74.
- Orr SL. The evidence for the role of nutraceuticals in the management of pediatric migraine: A review. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(5):37.
- Papetti L, Ursitti F, Moavero R, Ferilli MAN, Sforza G, Tarantino S, et al. Prophylactic treatment of pediatric migraine: Is there anything new in the last decade? *Front Neurol*. 2019;10:771.
- Green A, Kabbouche M, Kacperski J, Hershey A, O'Brien H. Managing migraine headaches in children and adolescents. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(3):477-82.
- Sangermani R, Boncimino A. The use of nutraceuticals in children's and adolescent's headache. *Neurol Sci*. 2017;38(Suppl 1):121-4.
- Tajti J, Szok D, Csáti A, Vécsei L. Prophylactic drug treatment of migraine in children and adolescents: An update. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(1):1.
- Evans E, Piccio L, Cross AH. Use of vitamins and dietary supplements by patients with multiple sclerosis: A review. *JAMA Neurol*. 2018;75(8):1013-21.
- Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin*. 2010;28(3):593-617.

16. Tanik N, Celikbilek A, Metin A, Gocmen AY, Inan LE. Retinol-binding protein-4 and hs-CRP levels in patients with migraine. *Neurol Sci.* 2015;36(10):1823-7.
17. Dhillon KS, Singh J, Lyall JS. A new horizon into the pathobiology, etiology and treatment of migraine. *Med Hypotheses.* 2011;77(1):147-51.
18. Faraji H, Paknahad Z, Chitsaz A. Dietary intake of thiamine in migraine patients and healthy subjects: a case-control study. *Clin Nutr Res.* 2018;7(1):40-7.
19. Prakash S, Kumar Singh A, Rathore C. Chronic migraine responding to intravenous thiamine: A report of two cases. *Headache.* 2016;56(7):1204-9.
20. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(1):51-60.
21. Orr SL. Diet and nutraceutical interventions for headache management: A review of the evidence. *Cephalgia.* 2016;36(12):1112-33.
22. Montagna P, Sacquegna T, Martinelli P, Cortelli P, Bresolin N, Moggio M, et al. Mitochondrial abnormalities in migraine. Preliminary findings. *Headache.* 1988;28(7):477-80.
23. Barbiroli B, Montagna P, Cortelli P, Funicello R, Iotti S, Monari L, et al. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by 31P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology.* 1992;42(6):1209-14.
24. Sangiorgi S, Mochi M, Riva R, Cortelli P, Monari L, Pierangeli G, et al. Abnormal platelet mitochondrial function in patients affected by migraine with and without aura. *Cephalgia.* 1994;14(1):21-3.
25. Lodi R, Kemp GJ, Montagna P, Pierangeli G, Cortelli P, Iotti S, et al. Quantitative analysis of skeletal muscle bioenergetics and proton efflux in migraine and cluster headache. *J Neurol Sci.* 1997;146(1):73-80.
26. Lodi R, Montagna P, Soriani S, Iotti S, Arnaldi C, Cortelli P, et al. Deficit of brain and skeletal muscle bioenergetics and low brain magnesium in juvenile migraine: an in vivo 31P magnetic resonance spectroscopy interictal study. *Pediatr Res.* 1997;42(6):866-71.
27. Reyngoudt H, Paemeleire K, Descamps B, De Deene Y, Achten E. 31P-MRS demonstrates a reduction in high-energy phosphates in the occipital lobe of migraine without aura patients. *Cephalgia.* 2011;31(12):1243-53.
28. Thompson DF, Saluja HS. Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: A systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(4):394-403.
29. Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine: results of an open pilot study. *Cephalgia.* 1994;14:328-9.
30. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology.* 1998;50:466-70.
31. Boehnke C, Reuter U, Flach U, Schuh-Hofer S, Einhäupl KM, Arnold G. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol.* 2004;11:475-77.
32. Nambiar NJ, Aiyappa C, Srinivasa R. Oral riboflavin versus oral propranolol in migraine prophylaxis: an open label randomized controlled trial. *Neurol Asia.* 2011; 16:223-9.
33. Rahimdel A, Zeinali A, Yazdian-Anari P, Hajizadeh R, Arefnia E. Effectiveness of vitamin B2 versus sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Electron Physician.* 2015;7:1344-8.
34. MacLennan SC, Wade FM, Forrest KML, Ratanayake PD, Fagan E, Antony J. High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Neurol.* 2008;23:1300-4.
35. Condo M, Posar A, Arbiziani A, Parmeggiani A. Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine. *J Headache Pain.* 2009;10:361-5.
36. Brujin J, Duivenvoorden H, Passchier J, Locher H, Dijkstra N, Arts WF. Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over trial. *Cephalgia.* 2010;30:1426-34.
37. Athaillah YD, Saing JH, Saing HB, Lelo A. Riboflavin as migraine prophylaxis in adolescents. *Pediatr Indones.* 2012;52:132-7.
38. Maizels M, Blumenbaum A, Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache.* 2004;44:885-90.
39. Gaul C, Diener HC, Danesch U, Migravent® Study Group. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain.* 2015;16:516.
40. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. 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(17):1346-53.
41. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology.* 2012;78:1337-45.
42. Ezpeleta D, Pozo Rosich P, editores. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Madrid: Lutzán 5, Ediciones SEN; 2015.
43. Di Lorenzo C, Pierelli F, Coppola G, Grieco GS, Rengo C, Ciccolella M, et al. Mitochondrial DNA haplogroups influence the therapeutic response to riboflavin in migraineurs. *Neurology.* 2009;72(18):1588-94.
44. Nattagh-Eshtivani 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.
45. Grenfell RF. Treatment of migraine with nicotinic acid. *Am Pract Dig Treat.* 1949; 3(9):542-4.
46. Cachin M, Beaumont JL. [Treatment of migraine by nicotinic acid]. *Sem Hop.* 1951; 27(24):977-9.
47. Fritton M. [Therapy of migraine with nicotinic acid amide (Benicot)]. *Medizinische.* 1955;(38):1350-1.
48. Lekar' PG. [Treatment of migraine with nicotinic acid]. *Zh Nevropatol Psichiatr Im S S Korsakova.* 1957;57(9):1164-5.
49. Velling DA, Dodick DW, Muir JJ. Sustained-release niacin for prevention of migraine headache. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(6):770-1.
50. Prousky JE, Sykes E. Two case reports on the treatment of acute migraine with niacin: its hypothetical mechanism of action upon calcitonin-gene related peptide and platelets. *J Orthomol Med.* 2003;18:108-10.
51. Prousky J, Seely D. The treatment of migraines and tension-type headaches with intravenous and oral niacin (nicotinic acid): systematic review of the literature. *Nutr J.* 2005;4:3.
52. Horne DB, Biswas K, Brown J, Bartberger MD, Clarine J, Davis CD, et al. Discovery of TRPM8 Antagonist (S)-6-((3-Fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)(3-fluoropyridin-2-yl)methyl)carbamoyl)nicotinic Acid (AMG 333), a clinical candidate for the treatment of migraine. *J Med Chem.* 2018;61(18):8186-201.
53. Gormley, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet.* 2016;48(8):856-66.
54. Gormley, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Corrigendum: Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet.* 2016;48(10):1296.
55. Single-Ascending Dose study of AMG 333 in healthy subjects and subjects with migraines [Internet]. Amgen Clinical Trials [acceso el 25 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.amgentrials.com/amgen/trialssummary.aspx?studyid=20130102>
56. Phase I, Double-Blind, Placebo, MAD Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK, and PD of AMG 333 in healthy subjects and migraine subjects [Internet]. Amgen Clinical Trials [acceso el 25 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.amgentrials.com/amgen/trialssummary.aspx?studyid=20130102>
57. Gaby AR. Intravenous nutrient therapy: the "Myers' cocktail". *Altern Med Rev.* 2002; 7(5):389-403.
58. Lea R, Colson N, Quinlan S, Macmillan J, Griffiths L. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(6):422-8.
59. Mauskop A. Nonmedication, alternative, and complementary treatments for migraine. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2012;18(4):796-806.
60. Askari G, Nasiri M, Mozaffari-Khosravi H, Rezaie M, Bagheri-Bidakhvandi M, Sadeghi O. The effects of folic acid and pyridoxine supplementation on characteristics of migraine attacks in migraine patients with aura: A double-blind, randomized placebo-controlled, clinical trial. *Nutrition.* 2017;38:74-9.
61. Rainero I, Vacca A, Roveta F, Govone F, Gai A, Rubino E. Targeting MTHFR for the treatment of migraines. *Expert Opin Ther Targets.* 2019;23(1):29-37.
62. Sadeghi O, Nasiri M, Maghsoudi Z, Pahlavani N, Rezaie M, Askari G. Effects of pyridoxine supplementation on severity, frequency and duration of migraine attacks in migraine patients with aura: A double-blind randomized clinical trial study in Iran. *Iran J Neurol.* 2015;14(2):74-80.
63. Shaikh MM, Gan SH. Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:469529.
64. Di Rosa G, Attinà S, Spanò M, Ingennieri G, Sgrò DL, Pustorino G, et al. Efficacy of folic acid in children with migraine, hyperhomocysteinemias and MTHFR polymorphisms. *Headache.* 2007;47(9):1342-4.
65. Menon S, Nasir B, Avgan N, Ghassabian S, Oliver C, Lea R, et al. The effect of 1 mg folic acid supplementation on clinical outcomes in female migraine with aura patients. *J Headache Pain.* 2016;17(1):60.
66. Menon S, Lea RA, Ingle S, Sutherland M, Wee S, Haupt LM, et al. Effects of dietary folate intake on migraine disability and frequency. *Headache.* 2015;55(2):301-9.
67. Sadeghi O, Maghsoudi Z, Khorvash F, Ghiasvand R, Askari G. Assessment of pyridoxine and folate intake in migraine patients. *Adv Biomed Res.* 2016;5:47.
68. Bali L, Callaway E. Vitamin C and migraine: a case report. *N Engl J Med.* 1978; 299(7):364.
69. Chayasisobhong S. Use of a pine bark extract and antioxidant vitamin combination product as therapy for migraine in patients refractory to pharmacologic medication. *Headache.* 2006;46(5):788-93.
70. Chayasisobhong S. Efficacy of *Pinus radiata* bark extract and vitamin C combination product as a prophylactic therapy for recalcitrant migraine and long-term results. *Acta Neurol Taiwan.* 2013;22(1):13-21.
71. Ghorbani Z, Togha M, Rafiee P, Ahmadi ZS, Rasekh Maghami R, Haghghi S, et al. Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature. *Neurol Sci.* 2019 Aug 3. doi: 10.1007/s10072-019-04021-z. [Epub ahead of print]
72. Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, Meyer HE, Natvig B, Mdala I, et al. Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway. *Pain.* 2014; 155(12):2591-8.
73. Mottaghi T, Askari G, Khorvash F, Maracy MR. Effect of Vitamin D supplementation on symptoms and C-reactive protein in migraine patients. *J Res Med Sci.* 2015; 20(5):477-82.
74. Gazerani P, Fuglsang R, Pedersen JG, Sørensen J, Kjeldsen JL, Yassin H, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D(3) supplementation in adult patients with migraine. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(4):715-23.
75. Buettner C, Nir RR, Bertisch SM, Bernstein C, Schain A, Mittleman MA, et al. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Ann Neurol.* 2015;78(6):970-81.
76. Cayir A, Turan MI, Tan H. Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(4):349-54.
77. Granella F, Sances G, Messa G, de Marinis M, Manzoni GC. Treatment of menstrual migraine. *Cephalgia.* 1997;17(Suppl 20):35-8.
78. Ziae S, Kazemnejad A, Zarei M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;64:204-7.

79. Lauritsen CG, Chua AL, Nahas SJ. Current treatment options: Headache related to menopause-diagnosis and management. *Curr Treat Options Neurol.* 2018;20(4):7.
80. MacGregor EA. Prevention and treatment of menstrual migraine. *Drugs.* 2010; 70(14):1799-818.
81. Ziae S, Kazemnejad A, Sedighi A. The effect of vitamin E on the treatment of menstrual migraine. *Med Sci Monit.* 2009;15(1):CR16-9.
82. Ferland G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions. *Adv Nutr.* 2012;3(2):204-12.
83. Ferland G. Vitamin K and brain function. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(8):849-55.
84. van Pujenbroek EP, Egberts AC, Trooster JF, Zomerdijk J. Reduction of migraineous headaches during the use of acenocoumarol. *Headache.* 1996;36(1):48.
85. Fragoso YD. Reduction of migraine attacks during the use of warfarin. *Headache.* 1997;37(10):667-8.
86. Kowacs PA, Piovesan EJ, de Campos RW, Lange MC, Zetola VF, Werneck LC. Warfarin as a therapeutic option in the control of chronic cluster headache: a report of three cases. *J Headache Pain.* 2005;6(5):417-9.
87. Wammes-van der Heijden EA, Smidt MH, Tijssen CC, van't Hoff AR, Lenderink AW, Egberts AC. Effect of low-intensity acenocoumarol on frequency and severity of migraine attacks. *Headache.* 2005;45(2):137-43.
88. Hakim SM. Warfarin for refractory chronic cluster headache: a randomized pilot study. *Headache.* 2011;51(5):713-25.
89. Maggioni F, Bruno M, Mainardi F, Lisotto C, Zanchin G. Migraine responsive to warfarin: an update on anticoagulant possible role in migraine prophylaxis. *Neurol Sci.* 2012;33(6):1447-9.
90. Russo A, Santi S, Geraldi D, De Paola M, Zani F, Pini LA. An unusual case report on the possible role of Warfarin in migraine prophylaxis. *Springerplus.* 2013;2(1):48.
91. Beh SC. A case of vestibular migraine resolving on warfarin and topiramate. *Headache.* 2018;58(4):599-600.
92. 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(2):224-33.
93. Modi S, Lowder DM. Medications for migraine prophylaxis. *Am Fam Physician.* 2006; 73:72-8.
94. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC, et al.; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalgia.* 2012;32(1):6-38.
95. Rizzoli P. Preventive pharmacotherapy in migraine. *Headache.* 2014;54:364-9.
96. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2015; 21:973-89.
97. Smith JH, Schwedt TJ. What constitutes an "adequate" trial in migraine prevention? *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19(1):52.
98. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al.; International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalgia.* 2018;38(5):815-32.
99. Oskoui M, Pringsheim T, Billinghurst L, Potrebic S, Gersz EM, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology.* 2019. pii: 10.1212/WNL.000000000008105. [Epub ahead of print].