

Factores dietéticos involucrados en la migraña aguda. Revisión sistemática

Laia Gasco Dalmau^{1*}, Enric Gibert Navarro^{1*}, Esther Castan Cuella^{1*}, Manel Santafe Martinez¹.

¹ *Unit of Histology and Neurobiology, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Rovira i Virgili University. Reus, Spain*

**Estos autores han contribuido por igual a este trabajo.*

Resumen

Fundamentos: La migraña es una patología con alta prevalencia en todo el mundo. Su etiología es poco clara. Hay evidencias que demuestran que la fisiopatología de la migraña implica factores inmunológicos y del estrés oxidativo, donde la dieta puede jugar un papel clave en la prevención de los ataques. El objetivo fue conocer el efecto de la ingesta de diferentes componentes de la dieta, en mujeres en edad fértil (entre dieciocho y cincuenta años de edad) que sufren migraña aguda.

Métodos: Se realizó una búsqueda en los buscadores Pubmed, "Web of knowledge" y Scopus en los años 2012-2017. En la estrategia de búsqueda se usaron sinónimos de migraña ("migraine" y "headache") y palabras clave de los objetivos ("diet", "oxidative stress" y "phyto").

Resultados: En la búsqueda inicial se encontraron 137 artículos en total, de los cuales se incluyeron 41 estudios en esta revisión. De estos artículos, 20 hacían referencia a factores dietéticos relacionados en el proceso de migraña; 4 a tratamientos fitoterapéuticos y 17 a procesos inflamatorios y estrés oxidativo relacionados con la migraña.

Conclusiones: Conocer y controlar el efecto de determinados alimentos/nutrientes sobre el organismo puede mejorar la sintomatología de la migraña clásica.

Palabras clave: Nutrientes, estrés oxidativo, inflamación, fitoterapia, mujer.

Dietary factors involved in acute migraine. Systematic review

Summary

Background: Migraine is a high prevalent disease worldwide and its aetiology is still unclear. There is evidence that the pathophysiology of migraine involves immune response and oxidative stress, while diet can play a key role in preventing migraine attacks. The objective was to know the effect of the different components of the diet on women between eighteen and fifty years of age suffering from acute migraine.

Methods: From a total number of 137 articles found only 41 studies were included in the final review. Twenty were related to diet factors and the migraine's process; 4 were related to phytotherapeutic treatments and the remaining 17 articles were about low-grade inflammation and oxidative stress process in relation to migraine.

Results: At first, it searched 137 articles were found in total, which 41 studies were included in this review. Of these articles, 20 were referred to a diet factors related with the migrain's process; 4 were referred to phytotherapeutic treatments and the remaining 17 articles were referred to a low-grade inflammation and oxidative stress process related with migraine.

Conclusions: Certain foods or nutrients in the diet, can improve the symptomatology of classic migraine.

Key words: Nutrient, oxidative stress, inflammation, phytotherapy, female.

Correspondencia: Manel M Santafe

E-mail: manuel.santafe@urv.cat

Introducción

La migraña, tanto aguda como crónica, es una enfermedad común y compleja que se caracteriza por un dolor de cabeza intenso acompañado de diferentes síntomas como náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia.

La prevalencia a nivel mundial de esta enfermedad es alta (10 - 15% (1) y similar a la española (12 - 13%). Además, es conocido que la prevalencia de la migraña es mayor en mujeres (17.2%) que en varones (8%) (2). A pesar de la alta prevalencia de la migraña en la población general, su fisiopatología no se conoce completamente (3).

Los ataques de migraña frecuentes afectan tanto la vida familiar como las relaciones sociales o la vida laboral. Esto implica que la persona tiene que hacer un sobreesfuerzo para continuar su día a día, pudiendo desencadenar depresión o ansiedad (4).

La causa que origina la migraña es poco clara y multifactorial. Hay evidencias que demuestran que la fisiopatología de la migraña implica factores de respuesta inmunológica y del estrés oxidativo (5,6). Estos factores proinflamatorios desencadenan un constante estado de inflamación en el organismo, relacionado con la obesidad y la inflamación neuronal (7). Otros estudios han relacionado los ataques de migraña con el estilo de vida y /o hábitos alimentarios. Existen diferentes factores específicos asociados a la dieta como desencadenantes, por ejemplo: el ayuno, vino tinto, cerveza, cafeína, queso curado, alimentos en conserva ricos en nitratos y nitritos, glutamato monosódico y edulcorantes artificiales como el aspartamo (8, 9, 10). También hay otros factores relacionados con el estilo de vida como el estrés psicológico (11), dormir poco o la alteración de los ritmos circadianos (12).

Como en muchos otros aspectos de la salud, la medicina complementaria y alternativa es cada vez más común en los tratamientos de cefaleas. En los últimos años, ha aumentado el interés por las intervenciones dietéticas para disminuir los ataques de migraña (13).

En este sentido, las terapias a base de hierbas (fitoterapia) están en aumento a nivel mundial. Además, existe una creciente evidencia que apoya la eficacia de la fitoterapia sobre las cefaleas, con tratamientos a base de *Petasites hybridus*, *Tanacetum parthenium* y *Ginkgo biloba*, entre otras (14). Otra planta con mucho potencial terapéutico, aunque con abundantes conflictos éticos pese haber estado presente a lo largo de toda la historia de la humanidad, es el cannabis. Esta planta tiene un amplio número de compuestos farmacológicos y bioquímicos que podrían ser útiles para el tratamiento de la migraña, como por ejemplo el compuesto cannabino (15).

Esta revisión sistemática ha sido pensada para recoger las últimas evidencias publicadas sobre la migraña aguda, haciendo referencia al uso de la medicina complementaria y alternativa (dieta y productos terapéuticos) como prevención o tratamiento. Por otra parte, también se analizan artículos sobre inflamación de bajo grado y el estrés oxidativo en los ataques de migraña. En esta revisión se pretende agrupar conocimientos actuales de la migraña y aportar nuevas líneas de investigación en la evidencia actual.

Material y métodos

Esta revisión sistemática ha seguido los criterios de la declaración PRISMA.

Criterios de elección

Se incluyeron todos los artículos que reunían las siguientes características: Mujeres de entre 18 a 50 años de edad que sufren migraña aguda, ya que este género y rango de edad son los más prevalentes; Que no estén embarazadas, debido a su diferente estado metabólico; Estudios realizados en humanos; Publicados en los últimos 5 años (2012-2017), porque estos datos son más actuales; Artículos escritos en lengua inglesa, por su mayor difusión y por lo tanto de impacto social.

Se excluyeron los artículos que, o bien no cumplían las características antes comentadas o bien se trataban de revisiones y/o metaanálisis, las revisiones y metaanálisis se excluyeron de antemano para no interferir con el resultado final y evitar posibles errores de clasificación.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en tres bases de datos electrónicas: Pubmed, Web of Science y Scopus, partiendo del año 2012 hasta el 2017. La última búsqueda realizada en estas bases de datos electrónicas fue: el cinco de abril del año 2017.

La estrategia de búsqueda fue hecha utilizando la siguiente estructura: por un lado

se usaron los sinónimos de migraña utilizados en los estudios, como por ejemplo "migraine" y "headache". El concepto migraña se relacionó con palabras clave para encontrar artículos sobre nuestros objetivos específicos, como por ejemplo "diet", "oxidative stress" y "phyto". Posteriormente se limitaron las búsquedas según los criterios de inclusión y exclusión, como por ejemplo, "female", "humanos", "age" y "english". Finalmente se excluyeron las revisiones y metaanálisis en todas las búsquedas. Todas las búsquedas completas realizadas en las diferentes bases de datos se encuentran en la tabla 1 para ser reproducidas.

Tabla 1. Criterios de búsqueda. Se muestran todos los términos usados en la búsqueda que permiten su reproducibilidad.

Base de datos	Búsqueda	Comentarios
Pubmed	(migraine[TI] OR "migraine with aura"[TI] OR headache[TI]) AND(diet[TIAB] OR inflammation[TIAB] OR phyto*[TIAB] OR nutrient[TIAB] OR "oxidative stress"[TIAB] OR cannab*[TIAB] OR plant[TIAB]) NOT (review[TIAB]) NOT (meta-analysis[TIAB])	Filtros: adults 19-44 ages, english, last 5 years, female y humans. Con búsqueda básica
Scopus	TITLE-ABS-KEY ((migraine OR migraine AND with AND without AND aura OR headache) AND (inflammation OR phyto OR nutrient OR diet OR oxidative AND stress OR cannabis OR plant) AND (female AND humans)) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2016) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2015) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2014) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2013) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2012)) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English")) AND (EXCLUDE(DOCTYPE, "re"))	Con búsqueda avanzada
Web of Science	(((((TI=migraine AND (TI=vitamin* OR TI="low grade inflammation" OR TI=inflamm* OR TI=phyto* OR TI=nutri* OR TI=diet* OR TI="oxidative stress" OR TI=cannab* OR TI=plant OR TI=marih* OR TI=marij*) OR TI="migraine disease"AND (TI=vitamin* OR TI="low grade inflammation" OR TI=inflamm* OR TI=phyto* OR TI=nutri* OR TI=diet* OR TI="oxidative stress" OR TI=cannab* OR TI=plant OR TI=marih* OR TI=marij*) OR TI="migraine with aura" AND (TI=vitamin* OR TI="low grade inflammation" OR TI=inflamm* OR TI=phyto* OR TI=nutri* OR TI=diet* OR TI="oxidative stress" OR TI=cannab* OR TI=plant OR TI=marih* OR TI=marij*) OR TI=headache AND (TI=vitamin* OR TI="low grade inflammation" OR TI=inflamm* OR TI=phyto* OR TI=nutri* OR TI=diet* OR TI="oxidative stress" OR TI=cannab* OR TI=plant OR TI=marih* OR TI=marij*) AND TS=female AND TS=humans))))))	Filtros: English y artículo Con búsqueda avanzada

El asterisco (*) permite buscar palabras que empiecen por el término, de tal manera no excluye ninguna palabra de interés. Por otra parte, el grupo de palabras que se encuentran entre comillas (") permite buscar el conjunto de palabras en el estudio.

Selección de los estudios

Después de realizar la búsqueda en las bases de datos, se leyó el título y el resumen del total de los artículos, para poder excluir todos aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión mencionados. Del total de artículos seleccionados, fueron descartados los artículos duplicados en las diferentes bases de datos. Los artículos seleccionados fueron descargados en formato PDF para realizar una lectura más detallada. Las versiones completas de todos los artículos seleccionados que cumplían con los criterios de inclusión fueron utilizadas para la extracción de los datos y la realización de esta revisión.

Proceso de extracción de datos

Para el proceso de extracción de datos, se realizó una lectura cuidadosa de todos los artículos seleccionados. Posteriormente, se confeccionó una tabla con los conceptos clave para unificar los resultados de los estudios y excluir los artículos que no cumplían con los criterios de inclusión. En la segunda lectura se excluyeron más artículos que no correspondían a los criterios y se agruparon según los siguientes objetivos: identificar los factores dietéticos que intervienen en el transcurso de la migraña (Tabla 2); conocer y describir los componentes de la fitoterapia para la profilaxis de la migraña (Tabla 3); describir la participación de los factores dietéticos implicados en la inflamación de bajo grado, el estrés oxidativo y los brotes agudos de migraña (Tabla 4).

Síntesis de los resultados

Con el fin de unificar los resultados de los estudios encontrados en esta revisión sistemática se elaboraron tablas con diferentes ítems: tema del estudio, apellido

del primer autor y el número correspondiente a la cita de la artículo, tipo de pacientes, tamaño de la muestra, diseño del estudio, duración, resultados relevantes y finalmente un comentario / conclusión.

Resultados

En la búsqueda inicial se encontraron 137 artículos: 58 en Pubmed, 39 en Scopus y 40 en Web of Science. Se descartaron 63 después de revisar los criterios de inclusión (análisis del título y resumen) y el resultado fue 74 artículos. Se descartaron los duplicados en las bases de datos, resultando 57. De estos se descartaron 16 artículos en una segunda lectura, resultando 41 artículos que forman parte de esta revisión sistemática. El diagrama de selección de artículos está representado en la figura 1.

De los 41 artículos, un 48.8% (20/41) hacían referencia a factores dietéticos relacionados con el proceso de migraña (Tabla 2); un 10% (4/41) a tratamientos fitoterapéuticos (Tabla 3) y un 41.2% (17/41) a procesos de inflamación de bajo grado y estrés oxidativo relacionados con la migraña (Tabla 4).

Factores dietéticos y migraña

En la Tabla 2 se pueden ver los artículos relacionados con los factores dietéticos. Un 30% (6/20) corresponden a vitaminas y de estos un 66% (4/6) a la vitamina D, dos de estos mostraron una relación entre los niveles de vitamina D y la migraña, uno tenía una reducción de los niveles y el otro un aumento, los otros dos artículos no encontraron una relación significativa. Un 34% (2/6) corresponden a la ingesta de folatos y vitamina B12 como suplementos, hallando que la reducción de la homocisteína disminuye la frecuencia y la gravedad de los ataques.

Tabla 2. Factores dietéticos y migraña. Conceptos clave y descripción breve de los artículos encontrados sobre alimentos, nutrientes, intervenciones dietéticas y estilo de vida.

Tema	Primer autor, cita	Tipo de paciente	n	Diseño del estudio	Duración	Resultados relevantes	Comentario/Conclusión
VITAMINAS							
Niveles de Vitamina D	Zandifar et al, (17)	Migraña / sanos	I=80 D i C=89 D	Casos / controles	NE	No relación entre nivel de 25- (OH) -D y migraña	Los niveles de vitamina D no determinan ni los episodios ni la duración de la migraña
Niveles de Vitamina D	Celikbilek et al, (18)	Migraña / sanos	I=48 D i C=42 D	Transversal	NE	Disminución de los niveles de la vitamina D en grupo I respecto al grupo C	La suplementación con vitamina D a nivel de frecuencia y gravedad diaria puede funcionar pero los resultados no eran significativos. No se encontró relación entre el nivel de migraña y el nivel de PCR
Niveles de Vitamina D	Mottaghi et al, (19)	Migraña / sanos	I=25 D i C=22 D	Casos / controles	NE	No relación entre la frecuencia del grupo I y el C. No relación significativa entre los ataques de migraña y los niveles de PCR	Unos niveles aumentados de 25-OH-D3 en suero se relaciona con una mayor frecuencia de ataques de migraña. Este mecanismo es desconocido pero podría ser debido a la sensibilización de las neuronas debido a la estimulación continua de los receptores sensoriales de cobertura perióstica y también, la sensibilización central (debido a la inflamación de hueso), entre otros
Niveles de Vitamina D	Mottaghi et al, (20)	Migraña	I=55 D	Transversal	NE	Aumento de los niveles séricos de vitamina D y la frecuencia de dolor de cabeza	Un aumento del consumo de folatos puede reducir la gravedad y frecuencia de los ataques. Excepto con el gen MTHFR con la variante CG77T, entonces se necesita de más dosis de folatos ya que por culpa de esta mutación no es tan biodisponible.
Ingesta de folatos	Menon et al, (21)	Migraña	I=141 D	Cohorte	6 meses	Disminución de la frecuencia, la gravedad de los ataques de migraña con consumo de folatos y una reducción de los niveles de homocisteína.	Un aumento del consumo de folatos puede reducir la gravedad y frecuencia de los ataques. Excepto con el gen MTHFR con la variante CG77T, entonces se necesita de más dosis de folatos ya que por culpa de esta mutación no es tan biodisponible.
Ingesta de folatos y vitamina B12	Pizza et al (22)	Migraña	I=112 D (I=50 D Tratamiento)	Transversal/ Intervención	60 días	Aumento de la homocisteína respecto a los valores normales. Relación en la disminución de la homocisteína y el nº de ataques de migraña con la suplementación de B12 y B9	Un aumento del consumo de folatos puede reducir la gravedad y frecuencia de los ataques. Excepto con el gen MTHFR con la variante CG77T, entonces se necesita de más dosis de folatos ya que por culpa de esta mutación no es tan biodisponible.
DIETA CETOGÉNICA							
Di Lorenzo et al, (23)		Migraña	I= 16 D	Ensayo clínico	1 mes	Disminución de la frecuencia, duración del ataque y el IMC	Demuestra que realizando una KD tiene efectos sobre el sistema nervioso central en paralelo con mejora clínica
Di Lorenzo et al, (24)		Migraña (I y C)	I = 45 D i C= 51 D	Ensayo clínico	I= 1 mes con KD i 5 meses con SD; C= 6 meses con SD	Disminución de la frecuencia de ataques, duración del ataque y la ingesta de fármacos.	El consumo de un KD amortigua la inflamación y fenómenos neuroinflamatorios y protege contra el estrés oxidativo en las neuronas mediante el aumento de la oxidación de NADH y la disminución de la producción de radicales libres dentro de la mitocondria. Por lo tanto, la cetogénesis parece que puede mejorar la migraña
DIETA BAJA EN GRASA							
Dieta alta en vegetales, baja en grasa i de eliminación de ciertos alimentos	Bunner et al, (25)	Migraña (I y C)	I/C=19 D y I/C=20 D	Ensayo clínico cruzado	4 meses (intervención dietética) + 1 mes de blanqueo + 4 semanas (suplemento: omega3 y vitamina E + dieta habitual)	No hay relación en los ataques y duración de migraña	La intervención dietética disminuye el dolor de manera general, el IMC y peso corporal
Dieta baja en grasa	Ferrara et al, (26)	Migraña (I y C)	I/C=37 D y I/C=26 D	Ensayo clínico cruzado	3 meses (dieta baja en grasa) + 2 meses de blanqueo + 3 meses (SD)	Disminución del número de ataques de migraña con la dieta baja en lípidos. Los obesos tienen un número mayor de ataques de migraña respecto a los pacientes con sobrepeso o peso normal. Aumento del nº de ataques mensuales con mayor IMC. el número de ataques era inversamente relacionada a la edad.	Los pacientes que más sufrían dolor de cabeza seguían unos estilos y vida inapropiados con una ingesta muy elevada de grasas saturadas. La reducción del consumo de energía y grasas saturadas total reduciendo los ataques. por lo que, se recomienda una dieta con bajo contenido en grasas saturadas, uso de productos lácteos bajos en grasa y el aceite de oliva como única fuente de grasa de la dieta.

Migraña aguda y dieta

PATRONES DIETÉTICOS/ESTILOS DE VIDA						
Consumo de agua	Spigt et al, (27)	Migraña / sanos	I= 36 D y C = 37 D	Ensayo clínico	3 meses	No relación con la ingesta de 1,5L de agua sobre la frecuencia y la duración de los episodios de migraña
Patrones dietéticos	Camboim et al (28)	Migraña	I= 114 D	Transversal	NE	Factores más desencadenantes: ayuno y estrés
Patrones dietéticos	Mollaoğlu, (29)	Migraña	I= 86 D	Transversal	NE	Factores más desencadenantes: Estrés, falta de sueño y dieta (ayuno, chocolate, leche y queso) Alta implicación de los factores dietéticos como desencadenantes de migraña.
Suplementos nutricionales	Chiu et al, (30)	Migraña / sanos	I= 2431 D y C= 5071 D	Transversal	NE	Relación entre suplementos y más quejas de migraña (algas, complejo de vitamina B y vitamina C)
Patrones dietéticos	Evans et al, (31)	Migraña / sanos	I=1041 D C=1942 D	Transversal	NE	Relación entre el consumo de alcohol y la calidad de la dieta según Healthy Eating Index. No diferencias en: energía, macronutrientes, sodio, cafeína, omega 3 y ratio omega 3/6
Patrones dietéticos	Rist, (32)	Migraña / sanos	I= 7042 D C=31328 D	Transversal	NE	Relación en la disminución del consumo de leche desnatada / baja en grasa, vino blanco y negro, chocolate, helados y carne procesada
Estilo de vida	Talarska et al, (33)	Migraña	I= 125 D	Transversal	NE	El 64% de toman estimulantes y 72% comen comida rápida
MINERALES y METALES						
Ingesta de sodio	Pogoda et al, (34)	Migraña	13.033 participantes con migraña	Transversal	NE	Disminución de la ingesta de Na y los pacientes con migraña (sobre todo mujeres con menor IMC) La ingesta de sodio de la dieta puede afectar a la migraña mediante la modulación de la regulación en el cerebro del sodio extracelular. Se necesitan más estudios controlados en el sodio de la dieta y sus efectos por si realmente afecta en la homeostasis del sodio o no
Oligoelementos i metales	Gonullu et al, (35)	Migraña / sanos	I= 22 D y C= 21 D	Cohorte	2 meses	Aumento de los niveles de cadmio, hierro, manganeso y plomo, y en la disminución de los niveles de cobre, el magnesio y el zinc en el grupo I respecto al C. Los niveles de cobalto se mantuvieron en los dos grupos Aumento de las concentraciones de magnesio y zinc puede reducir la frecuencia de los ataques.
DIETA IgG						
Eliminación IgG	Aydinlar et al, (36)	Migraña / SII	I= 18 D	Ensayo clínico	21 semanas	Disminución del número de ataques, la duración y la gravedad de la migraña, al eliminar todos aquellos alimentos que al ser ingeridos reaccionan con el organismo liberan más IgG La inflamación puede ser un factor clave en la patología de la migraña y la gravedad y frecuencia de los ataques

I (intervención) / C (control); D (mujer) / H (hombre); PCR (proteína C reactiva); IMC (índice de masa corporal); KD (dieta cetogénica) / SD (dieta estándar); Y / C (cruzado, el mismo grupo intervención hace de control); SII (síndrome del intestino irritable).

Tabla 3. Fitoterapia y migraña. Conceptos clave y descripción breve de los artículos encontrados sobre las plantas medicinales.

Tema	Primer autor, cita	Tipo de paciente	n	Diseño del estudio	Duración	Resultados relevantes	Comentario/Conclusión
Cannabiol	Rhyne et al, (37)	Migraña	I= 63 D	Cohorte	12 - 37 meses	Disminución de la frecuencia de ataques de migraña	Tema poco estudiado, se ha de encontrar el método adecuado de administración y la cepa adecuada
	Van der Schueren et al, (38)	Migraña / sanos	I= 20 D (10 MAA) y 10 MSA) y C= 18 D	Transversal	NE	Mayor unión del receptor CB1R en el grupo I debido a que tienen niveles más bajos de endocannabinoides en circulación y mantener así el tono analgésico endógeno	
<i>Lippia alba</i>	Camona et al, (39)	Migraña	I= 21 D	Ensayo clínico	2 meses	Disminución de la frecuencia de ataques y la intensidad de la migraña (71% de los pacientes redujeron al 60% los días de migraña)	El tratamiento con el extracto de <i>Lippia alba</i> es efectivo para el control de los síntomas e impacto de las mujeres en migraña
Plantas medicinales tradicionales	Delfan et al, (40)	NE	NE	Transversal	NE	Las plantas que utilizan más para la MI en Irán son: <i>Matricaria recutita</i> , <i>Paliurus spina</i> , <i>Papaver rhoeasa</i> y <i>Viola tricolor</i>	

I (intervención) / C (control); D (mujer); MAA (migraña con aura) / MSA (migraña sin aura); NE (no específico).

Tabla 4. Inflamación de bajo grado, estrés oxidativo y migraña. Conceptos clave y descripción breve de los artículos encontrados sobre marcadores oxidativos / antioxidantes y marcadores inflamatorios / antiinflamatorios.

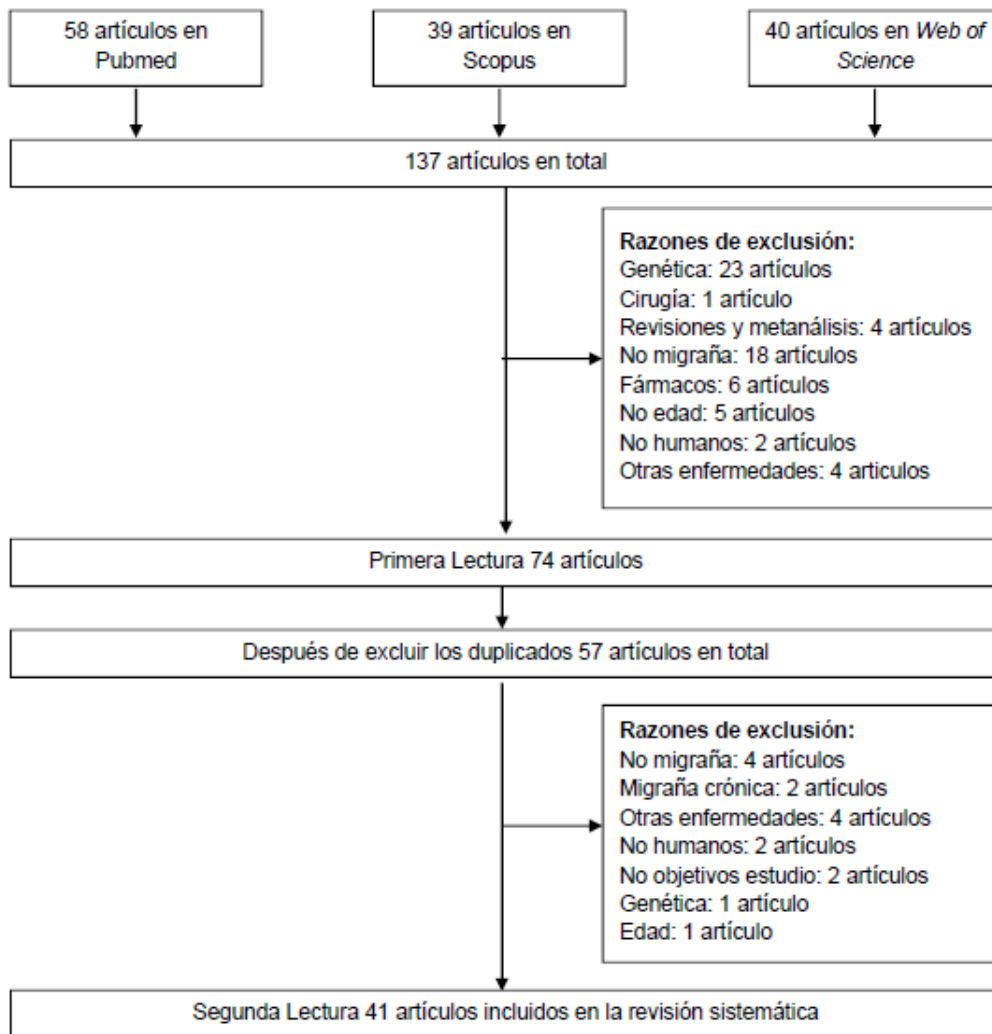
Tema	Primer autor, cita	Tipo de paciente	n	Diseño del estudio	Duración	Resultados relevantes	Comentario/Conclusión
Marcadores oxidativos/antioxidativos							
Estado antioxidante y HSB	Aytaç et al. (41)	Migraña sanos	I=29 D y C= 15 D	Transversal	NE	Aumento de MDA en pacientes con migraña (con HSB Y sin HSB) y disminución de CAT en pacientes con migraña con HSB. No diferencias en SOD y glutatión peroxidasa	
Antioxidantes y prooxidantes	Lucchesi et al. (42)	Migraña sanos	I= 30 D y C=24 D	Transversal	NE	Disminución de los niveles de tiol plasmáticos y FRAP en pacientes con migraña	
Estrés oxidativo TAS, TOS OSI i tiol	Eren et al. (43)	Migraña sanos	I= 122 D y C= 53 D	Transversal	NE	Disminución únicamente de los niveles de tiol en los pacientes con migraña	Es probable que en los pacientes con migraña, para eliminar el exceso de radicales libres generado, tienen un mayor consumo tiol a medida que se produce. Esta disminución de tiol puede estar asociada con una insuficiencia del sistema antioxidante en pacientes con migraña, lo que puede causar una más grave pérdida de la función
Estrés oxidativo tiol-disulfuro	Gumusyayla et al. (44)	Migraña sanos	I=55 D y C=43	Transversal	NE	Aumento de tiol en los pacientes con migraña	El tiol es una molécula dinámica que puede actuar como prooxidante o antioxidante. En este caso es posible que actúe como prooxidante y por este motivo se encuentra más elevado en la migraña
Estrés oxidativo: PTH y homocisteína	Varol et al. (45)	Migraña sanos	I= 49 D y C= 26 D	Transversal	NE	Aumento de la PTH y homocisteína en los pacientes con migraña; y dentro de estos, los MAA tienen más elevado la PTH y homocisteína	La PTH y la homocisteína pueden tener un papel relevante en la patogénesis o progresión de la migraña, dando un mayor riesgo de enfermedades ateroscleróticas y cerebrovasculares. En cuanto al déficit de vitamina D y aumento de PTH también se relaciona con mayor riesgo cardiovascular y mayor dolor de cabeza
Estrés oxidativo: TAS, TOS, OSI, 8-OHdG	Geyik et al. (46)	Migraña sanos	I=36 D y C= 19 D	Transversal	NE	Aumento únicamente de los niveles de 8-OHdG en los pacientes con migraña	Niveles elevados de 8-OHdG se relaciona con daño del ADN inducido por radicales libres de oxígeno, que se encontró más elevado en la migraña sin aura. Esto se puede relacionar con ataques más graves y frecuentes, pero no con el tipo de migraña
Marcadores inflamatorios/antiinflamatorios							
RBP4 y PCR con migraña	Tanik et al. (47)	Migraña sanos	I= 44D y C=36 D	Transversal	NE	Disminución de RBP4 y en el aumento de PCR respecto control	
HSB-PCR	Avci et al. (48)	Migraña sanos	I=165 D y C=150 D	Transversal	NE	Aumento de HSB y PCR en pacientes con migraña. No relación entre HSB y hs-PCR	
Fetuaína-A	Tanrıverdi et al. (49)	Migraña sanos	I= 42 D y C=26 D	Casos / control	NE	Disminución de los niveles de Fetuaína-A, MMP-3 y MMP-9 en pacientes con migraña	
CIMT (marcador de aterosclerosis)	Besir, et al. (50)	Migraña sanos	I=25D y C=47 D	Transversal	NE	Aumento de los niveles de CIMT nos pacientes con migraña	Estos niveles elevados pueden indicar un proceso aterosclerótico relacionado con la migraña, ya que la inflamación juega un papel muy importante en el proceso de la aterosclerosis. Por lo tanto, la migraña puede influir en la progresión de la aterosclerosis y ser un factor de riesgo cerebrovascular
Niveles séricos PCR y TGF-β1	Güzel et al. (51)	Migraña sanos	I=36 D y C= 27 D	Casos / control	1 año	Aumento de los niveles de PCR y TGF-B1 en pacientes con migraña	Los niveles de PCR y TGF-B1 eran más elevados en el grupo intervención (migraña) que en el grupo control. esto demuestra que los niveles de PCR y TGF - B1 pueden estar relacionados con la migraña de los pacientes. También concluye que los niveles eran más elevados con los pacientes que sufrían migraña con aura que los que no, por lo que hay una relación directa entre la inflamación y el síntoma

Migraña aguda y dieta

Niveles indicadores de disfunción endotelial y inflamación	Yücel et al. (52)	Migraña sanos	I= 21 D y C= 15 D	Casos / control	NE	Aumento de los niveles de ESM-1, CLDN5, IL-1 β , IL-6, y TNF- α en los pacientes con migraña	Los niveles séricos elevados de IL-1 β , IL-6 y TNF- α indicaron que la inflamación tiene un papel muy importante
Pentraxin - 3 y migraña	Ceylan et al. (53)	Migraña sanos	I=19 D y C= 30 D/H	Casos / control	4 meses	Aumento de los niveles de pentraxin-3 y fibrinógeno en los pacientes con migraña. Disminución significativa de los niveles de pentraxin-3 en ataques prolongados de migraña. No diferencias PCR	La pentraxin-3 y el fibrinógeno demuestran diferencias significativas entre el grupo de pacientes con migraña y los pacientes sanos. Los pacientes con ataques y duraciones elevadas tienen niveles séricos más bajos de pentaxina 3, lo que sugiere que hay cambios en la progresión de la enfermedad en los procesos inflamatorios.
Inflamación intestinal	Dimitrova et al. (54)	Celiacos / MII / sanos	C= 109 D, Celiacos= 150 D, Intolerantes al gluten= 21 D y MII= 58 D	Transversal	NE	Aumento de la prevalencia de migraña en pacientes con sensibilidad al gluten y celiacos comparado con el grupo C. Los celiacos tienen una mayor severidad de la MI	A pesar de ser la migraña más prevalente en celiacos, no hay diferencias significativas entre celiacos y EII, pero sí entre los controles
Células sanguíneas	Celikbilek et al. (55)	Migraña sanos	I= 90 D y C= 88 D	Transversal	NE	Disminución de los niveles de ferritina, MCH, MCHC, Hb y HCT y aumento de los niveles de plaquetas, TIBC y RDW en el grupo I respecto al C	El RDW puede relacionarse con una mayor duración de los ataques de migraña. Un déficit de hierro puede aumentar el RDW y desencadenar una inflamación neurovascular
Fibrinógeno, D-dímeros y galectina-3	Yücel et al. (56)	Migraña sanos	I= 52 D y C= 26 D	Transversal	NE	Aumento de los niveles de fibrinógeno, D-dímeros y galectina 3 en los pacientes con migraña	Estos hallazgos pueden estar asociados con la hipercoagulabilidad y la inflamación neurogénica durante las migrañas
Ejercicio físico	Lee et al. (57)	Migraña sanos	I= 14 D	Ensayo clínico	6 semanas	Disminución de los síntomas de MV y niveles de COX-2 (20min / 3días / semana)	Después de la práctica de ejercicio, se observó la supresión de moduladores pro-inflamatorios y la represión del estado redox a través de la inhibición de COX-2. Este hallazgo sugiere la posibilidad de una relación estrecha entre los sistemas neurológicos e inmunológicos

I (intervención) / C (control); D (mujer) / H (hombre); EII (enfermedad inflamatoria intestinal); TIBC (capacidad total de fijación del hierro); RDW (amplitud de la distribución eritrocitaria); MDA (malondialdehído); MCH (hemoglobina corpuscular media); MCHC (concentración media de hemoglobina corpuscular); Hb (hemoglobina); HCT (hematocrito); HSB (hiperintensidad de sustancia blanca); PTH (parathormona); CAT (Catalasa); FRAP (poder antioxidante de reducción férrica); TAS (estado antioxidante total) / TOS (estado oxidante 30 total) / OSI (índice de estrés oxidativo); RBP4 (transportador de retinol del hígado); PRC (proteína C- reactiva); CIMT (capa íntima de la arteria carótida); MMP (matriz metaloproteinasas); TNF-b1 (factor de necrosis tumoral b1); ESM-1 (Endocan (marcador inflamatorio); CLDN5 (Claudin-5); EII (enfermedad inflamatoria intestinal); MV (migraña vestibular); COX-2 (Ciclooxigenasa).

Figura 1. Diagrama de selección de artículos. La figura representa el proceso de búsqueda de los estudios, criterios de selección y razones de exclusión.



Un 35% (7/20) corresponden a patrones dietéticos y estilos de vida, destacando como desencadenantes el ayuno, el estrés, la falta de sueño y la dieta. Se observó también una relación con el consumo de suplementos como por ejemplo algas, complejo de la vitamina B y vitamina C. Los alimentos más relacionados como desencadenantes fueron el chocolate, la leche y el queso. Un 10% (2/20) corresponden a la intervención de una dieta cetogénica durante un mes, describiendo una reducción en la frecuencia de los ataques y su duración. Otro 10% (2/20) corresponden a la intervención de una dieta baja en grasa con resultados dispares. Por otra parte, un artículo buscaba una relación

en el aumento de la ingesta de agua y la migraña sin éxito. Un 10% (2/20) corresponden a minerales y metales pesados, en uno de ellos se observó una reducción significativa de la ingesta de sodio en los pacientes con migraña y el otro encontró un aumento en los niveles de cadmio, hierro, manganeso y plomo, y una reducción de cobre, magnesio y zinc en el organismo.

Finalmente un 5% (1/20) corresponde a dieta de exclusión de inmunoglobulinas G (IgG) y obtuvieron una reducción del número de ataques, duración y gravedad. En resumen, la dieta tiene un papel fundamental en el transcurso de la migraña, concretamente las

vitaminas, los minerales y el estilo de vida, pudiendo mejorar o agravar la enfermedad.

Fitoterapia y migraña

Se sintetizaron los artículos relacionados con la fitoterapia (Tabla 3). Se encontró que un 25% (1/4) corresponden al consumo de cannabinoide, mostrando una reducción en la frecuencia de ataques mediante un consumo medio de un gramo de cannabis / día. Un 25% (1/4) encontraron que la unión del receptor cannabinoide tipo 1 estaba aumentada en los pacientes con migraña. Otro 25% (1/4) evaluaron plantas medicinales tradicionales como por ejemplo la manzanilla, entre otras. El 25% restante (1/4) resultó que el consumo de salvia morada redujo la frecuencia y la intensidad de la migraña. La fitoterapia es un campo que no ha sido demasiado explorado en los últimos 5 años respecto a la migraña.

Inflamación de bajo grado, estrés oxidativo y migraña

Se sintetizaron los artículos relacionados con la inflamación de bajo grado y el estrés oxidativo (Tabla 4). Un 35% (6/17) de los estudios corresponden a marcadores oxidativos / antioxidantes, de estos el 50% (3/6) corresponden al marcador oxidativo tiol, en 2 de estos artículos se encontró una reducción significativa de los niveles en pacientes con migraña, y en el otro un aumento. Un 33% (2/6) corresponden a los marcadores oxidativos, estado antioxidante total e índice de estrés oxidativo, donde no se vio ninguna relación significativa.

Un 66% (4/6) corresponden a otros marcadores oxidativos, destacando un aumento de malondialdehído, parathormona, homocisteína y 8-Oxo-2'-deoxiguanosina (8-OHdG) y una reducción de catalasa y poder antioxidante de reducción férrica en los pacientes que padecen migraña.

Otro 65% (11/17) corresponden a marcadores inflamatorios / antiinflamatorios. El 36% (4/11) corresponden a los niveles de proteína C reactiva, de los cuales 3 mostraron un aumento en pacientes con migraña y en el otro no se encontró relación significativa. Un 18% (2/11) hablan del aumento del marcador

fibrinógeno en pacientes con migraña. Los marcadores del hemograma también mostraron relación con la migraña: un aumento de los valores de amplitud de la distribución eritrocitaria y capacidad total de fijación del hierro y una disminución de los valores de ferritina, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media, hemoglobina total y hematocrito. Los resultados de los marcadores de sustancias inflamatorias se encontraron un aumento de endocan, interleucina 1b, interleucina 6, factor de necrosis tumoral, galectina, pentraxin- 3, plaquetas, D-dímeros y hiperintensidad de la sustancia blanca y, por el contrario, se encontró una disminución de matriz metaloproteinasas-3 y matriz metaloproteinasas-9. En cuanto a las sustancias que regulan la inflamación, el factor de crecimiento transformante beta1 (TGFbeta1) se encontró elevado y la fetuina-A reducida. En un ensayo clínico la ciclooxigenasa-2 se encontró reducida en pacientes que sufrían migraña después de la práctica de ejercicio físico. En uno de los artículos se encontró relación entre los pacientes con celiaquía o sensibilidad al gluten con un aumento de los episodios de migraña. Finalmente, el marcador inflamatorio de la capa íntima de la arteria carótida y el de claudina-5 se encontraron elevados y la proteína transportadora de retinol en el hígado disminuida. El papel de la inflamación y el estrés oxidativo tiene influencia en la aparición de los ataques de migraña, pero pueden estar influidos por otros factores independientes, por ello parece que los marcadores no siguen un patrón común.

Riesgo de sesgos de los estudios individuales

Mediante la herramienta COCHRANE (16), observamos que muchos estudios tenían un alto riesgo de sesgo, ya que la mayoría son transversales o los resultados no son valorables, pues la mayoría de los estudios no reflejan suficiente información para conocer el riesgo de sesgo, como por ejemplo no especificar el tipo de aleatorización y ciego. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Riesgo de sesgos de los estudios individuales. Análisis de los riesgos de sesgo de los estudios incluidos en esta revisión de acuerdo con COCHRANE.

Estudios	Ítem 1	Ítem 2	Ítem 3	Ítem 4	Ítem 5	Ítem 6	Ítem 7
Dieta							
Vitaminas							
Zandifar et al, (1)	-	?	?	?	?	-	-
Celikbilek et al, (2)	-	?	?	+	+	+	+
Mottaghi et al, (3)	+	?	+	-	?	+	-
Mottaghi et al, (4)	-	?	-	+	+	+	+
Menon et al, (5)	+	?	?	?	-	+	-
Pizza et al, (6)	-	?	?	?	?	+	+
Dieta cetogenica							
Di Lorenzo et al, (7)	?	+	-	-	+	+	-
Di Lorenzo et al, (8)	-	?	+	+	+	+	-
Dieta baja en grasas							
Bunner et al, (9)	-	+	-	-	+	+	-
Ferrara et al, (10)	-	+	?	?	+	+	?
Patrones dietéticos							
Spigt et al, (11)	+	+	-	+	-	+	-
Camboim et al, (12)	-	?	?	?	?	+	-
Mollaoglu, (13)	-	-	?	?	+	+	+
Chiu et al, (14)	+	?	?	?	+	+	-
Evans et al, (15)	?	?	?	-	?	+	-
Rist et al, (16)	?	?	+	?	+	+	-
Talarska et al, (18)	-	?	-	?	+	+	+
Minerales y metales pesados							
Pogoda et al, (18)	?	?	?	+	-	+	-
Gonullu et al, (19)	-	?	-	-	+	+	?
Dieta de eliminación de IgG							
Aydinlar et al, (20)	+	+	+	+	-	+	?
Fitoterapia							
Rhyne et al, (21)	-	-	-	?	-	+	-
Van de chueren et al, (22)	?	?	-	?	+	+	-
Carmona et al, (23)	-	?	+	-	+	+	+
Delfan et al, (24)	+	?	?	?	?	+	?
Estrés oxidativo / inflamación							
Estrés oxidativo							
Aytaç et al, (25)	?	?	?	?	+	+	+
Lucchesi et al, (26)	-	+	-	-	+	+	-
Eren et al, (27)	-	?	?	-	?	+	+
Gumusyayla et al, (28)	-	+	?	?	-	+	-
Varol et al, (29)	-	+	?	?	+	+	?
Geyik et al, (30)	?	?	-	?	+	+	-
Inflamación							
Tanik et al, (31)	?	?	?	-	+	+	-
Avci et al, (32)	?	-	?	-	+	+	-
Tanriverdi et al, (33)	-	?	?	?	?	+	?
Besir et al, (34)	?	?	?	?	+	+	-
Güzel et al, (35)	-	-	?	?	?	+	-
Yücel et al, (36)	?	?	?	-	-	+	?
Ceylan et al, (37)	-	?	?	?	-	+	-
Dimitrova et al, (38)	-	?	?	?	+	+	?
Celikbilek et al, (39)	-	?	?	?	-	+	-
Yücel et al, (40)	-	?	?	?	-	+	-
Lee et al, (41)	?	?	-	-	+	+	-

Ítem 1: Generación de la secuencia aleatoria; Ítem 2: Asignación oculta; Ítem 3: Tipo de ciego de los participantes e investigadores; Ítem 4: Tipo de ciego de los evaluadores; Ítem 5: Seguimiento y exclusiones; Ítem 6: Otros sesgos. Símbolos: (+): Bajo riesgo de sesgo; (-): Alto riesgo de sesgo; (?): No valorable / no presente.

Discusión

En esta revisión sobre la migraña aguda han sido evaluados aspectos dietéticos, tratamientos fitoterapéuticos y la relación con el estrés oxidativo y la inflamación.

Respecto a los aspectos dietéticos, en esta revisión se ha valorado el papel de las vitaminas en la migraña. Por ejemplo los niveles de vitamina D pueden tener un papel clave en la migraña ya que está implicada en la regulación del sistema inmune y la

resolución de la inflamación (58, 59). Sin embargo los resultados obtenidos en esta revisión fueron controvertidos posiblemente debido al diferente grado de exposición solar de los participantes de los estudios (60). Por otro lado, la suplementación de folatos y vitamina B12 reducen los niveles de homocisteína y, consecuentemente, la frecuencia y la gravedad de los ataques de migraña (61, 62). La homocisteína se ha referenciado que puede influir en el umbral de dolor de los ataques de migraña (63). Además, muchos pacientes con migraña tienen un polimorfismo que implica una mala gestión de los folatos (64). Los folatos y la vitamina B12 tienen un papel fundamental en el control de los niveles de la homocisteína, así que tener un buen control de estas vitaminas es fundamental para reducir la migraña.

También se ha evidenciado que los pacientes con migraña suelen tener niveles bajos del complejo B (vitamina B2, B9, B12 y / o B6) y la ingesta del complejo B es una buena opción para prevenir la migraña (65).

Respecto a la dieta cetogénica (alta en grasa, moderada en proteínas y baja en hidratos de carbono) se ha visto en esta revisión que ya durante el primer mes de dieta es capaz de disminuir la frecuencia de los ataques de migraña (23,24). Sin embargo, existe un riesgo de aumento de la presión arterial renal (66) y alteraciones tiroideas (67). Además, algunos estudios sugieren que la restricción calórica mejora las defensas antioxidantes (68). Es decir que hay que valorar beneficios y riesgos al aplicar una dieta cetogénica en los pacientes migrañosos.

Por otro lado y en contraposición a la dieta cetogénica, una dieta baja en grasa puede disminuir también el número de ataques de migraña según uno de los artículos revisados (26) aunque no todos los autores coinciden (25). Es posible que sea más importante el tipo y el origen de la grasa que no la cantidad de ella. Por ejemplo una ingesta elevada de determinadas grasas aumenta los niveles de prostaglandina E1, un vasodilatador que puede desencadenar ataques de migrañas. Además una dieta baja en ciertos lípidos podría ayudar a la prevención del dolor de

cabeza a través de una menor ingesta del precursor de las prostaglandinas E1, el ácido linoleico (69). Parece evidente que las grasas juegan un papel en la migraña pero faltan más estudios en este aspecto.

Es ampliamente conocido que la dieta tiene una relación directa con los ataques de migraña, ciertos alimentos contienen componentes desencadenantes de migraña como por ejemplo: feniletilamina (presente en el vino, chocolate y algunos quesos), tiramina (vino tinto y queso curado), aspartamo (bebidas o alimentos sin azúcar o light), nitratos y nitritos (carne crudas y procesadas, en mayor grado), glutamato monosódico, cafeína y etanol (6, 70). También se ha estudiado la histamina debido a su efecto vasodilatador pero la evidencia no es clara, ya que la histamina no atraviesa la barrera hematoencefálica (71).

En esta revisión se han obtenido trabajos que evidencian la ingesta de sodio con una mejora de la migraña (34). Se ha propuesto que una hiponatremia puede afectar la vascularización cerebral provocando migraña, así que al restablecer la homeostasis de sodio a través de la ingesta tiene un efecto beneficioso (72). Sin embargo hay que ser prudente dado que el sodio excesivo en la dieta facilita trastornos cardiovasculares (73). Además está descrito que una restricción de sal en la dieta y el uso de diuréticos puede ser un tratamiento útil para la migraña (74). Se puede concluir que en el caso del sodio hay que evaluar a cada paciente para saber cuál ha de ser la actuación más adecuada.

En otro estudio de ésta revisión, se observó una relación entre niveles elevados de hierro, manganeso, plomo y cadmio en el transcurso de la migraña (35). Sin embargo otros estudios coinciden en que niveles disminuidos de cobre, zinc y magnesio son habituales en los pacientes con migraña (74, 75). El cobre y zinc se han relacionado tradicionalmente con el antioxidante endógeno superóxido dismutasa (SOD) y así con la protección neuronal (76, 77). Por otro lado, el magnesio está íntimamente relacionado con el metabolismo mitocondrial y una disfunción mitocondrial se ha asociado también con la migraña (78, 79). Así los

minerales y los metales pesados desencadenan determinados procesos fisiopatológicos que tienen un papel clave en la génesis de la migraña.

Por otro lado, determinados alimentos provocan una reacción en la liberación de IgG del sistema inmune en pacientes con migraña. Una dieta de exclusión puede prevenir la aparición de la migraña o reducir sus síntomas (80, 81, 82). Se cree que una etiología de la migraña se debe a una reacción alérgica mediada por la propia acción de IgG de manera retardada (83). Así una dieta libre de IgG puede ser eficaz en la prevención de la migraña.

Los resultados encontrados en esta revisión mencionan que diferentes plantas medicinales como por ejemplo la Manzanilla (*Matricaria recutita*), la amapola (*Papaver rhoeas*), el pensamiento silvestre (*Viola tricolor*) y la salvia morada (*Lippia alba*) eran útiles para el tratamiento de la migraña (39, 40). Aunque en el Vademécum de fitoterapia, ninguna de estas plantas consta como tratamiento de la migraña, sí consta que la amapola tiene acciones sedantes y para el dolor, o que la manzanilla actúa como antiinflamatorio (84, 85). Según el Vademécum, las plantas más indicadas para la migraña no han sido estudiadas en este ámbito durante estos años, como por ejemplo el sauce (*Salix alba*) (86), la bella de noche (*Oenothera biennis*) (87) y el Ginkgo (*Ginkgo biloba*) (88). Si bien los fármacos son bastante eficaces en el tratamiento de la migraña, una alternativa a estos puede ser la fitoterapia, aunque está pobremente estudiada.

Sorprendentemente, el cannabis es el que ha estado mejor estudiado con fines terapéuticos. Uno de los artículos incluidos en esta revisión trata de un ensayo clínico donde se encontró una disminución de la frecuencia de ataques de migraña mediante el consumo de un gramo de cannabis / día en diferentes presentaciones galénicas (37). Otro estudio de esta revisión sistemática muestra que las personas que padecen migraña tienen un número menor de receptores CB1R, considerado el receptor que mantiene el tono analgésico endógeno (38).

Así que las personas que sufren migraña tienen una degradación más rápida de los endocannabinoides endógenos dando lugar a una mayor sensibilización del dolor, por lo que una opción sería la administración de cannabinoides exógenos (15). El uso de cannabis como terapia de la migraña está en amplia evolución. Hacen falta muchos más ensayos clínicos aleatorizados para la confirmación y posterior evaluación de su eficacia y seguridad en los pacientes.

De forma reiterada en este estudio aparece la relación entre el estrés oxidativo y la migraña. Así por ejemplo el marcador oxidativo tiol mostró resultados contradictorios ya que se puede encontrar elevado (44) o disminuido (42, 43) en pacientes con migraña. Sin embargo en la familia de los tioles está la cisteína-dioxigenasa que regula el potencial de membrana mitocondrial, así su déficit puede provocar migraña (89, 90). Sin duda hacen falta más estudios que describan su mecanismo y función en la patología de la migraña.

Aunque clásicamente el papel del estrés oxidativo parece claro en la patogénesis de la migraña (6), en esta revisión sistemática de los últimos 5 años, los marcadores del estado antioxidante total (TAS), estado oxidante total (TOS) y el índice de estrés oxidativo (OSI) no se relacionaron con la migraña (43, 46). Sin embargo en estudios anteriores se ha encontrado un aumento de los niveles de TAS y una disminución de TOS y OSI en los pacientes con migraña sin aura (91). Otros marcadores oxidativos que han encontrado relación en la migraña incluidos en esta revisión son: el malondialdehído (MDA), la parathormona (PTH), la homocisteína y el 8-oxo-2'-deoxiguanosina (8-OHdG) que están aumentados en pacientes con migraña (41, 45, 46); la catalasa y el poder antioxidante de reducción férrica (FRAP) se encuentran disminuidos en pacientes con migraña. Cuando el SOD y la catalasa son insuficientes para combatir el estrés oxidativo, ya sea por falta de cobre y zinc o por un polimorfismo (92, 93), se inicia la peroxidación de lípidos en las membranas celulares justificando estos resultados (94). Además cuando los niveles

de vitamina D están bajos, como tienen algunos pacientes con migraña, puede aumentar los niveles de la PTH y al haber un déficit de esta vitamina la PTH se libera, explicando así el aumento de sus niveles (95).

En esta revisión sistemática se ha encontrado que en la migraña hay un aumento de los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) (47, 51, 53). La PCR es un marcador que se eleva cuando hay una inflamación de cualquier tipo en el organismo. La asociación entre niveles altos de PCR y la migraña no es nueva (96) pero en esta revisión sistemática se mantiene. Existen otros marcadores plasmáticos en la migraña como la hemoglobina plasmática (Hb). La relación entre la Hb y migraña ha estado muy controvertida. Por un lado hay estudios que relacionan la migraña con aumentos de Hb (97), la llamada eritrocitosis, y por otro lado, se ha relacionado con niveles bajos de Hb (55). Además, también se encontró una mayor amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) en los pacientes con migraña (55). Es decir que en los últimos años tampoco se ha dilucidado este punto. En esa línea de marcadores plasmáticos, se ha demostrado que los pacientes con migraña tienen los niveles incrementados de fibrinógeno y plaquetas en plasma (98) que siguen estando de actualidad

(56).

Bajo el concepto de la etiopatología vascular de la migraña se han evaluado diferentes aspectos. En esa revisión sistemática se ha visto que la migraña puede estar influenciada por la aterosclerosis (50) aunque tampoco es un concepto reciente (99).

Los niveles séricos elevados de IL-1 β , IL-6 y TNF- α indican que la inflamación tiene un papel muy importante en la migraña (52). Así por ejemplo esta revisión sistemática incluye un artículo que relacionaba la celiaquía con mayor prevalencia de migraña (54). Este concepto tampoco es de reciente actualidad dado que ya se había referenciado una mayor frecuencia de ataques y duración de migraña en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (100).

En esta revisión sistemática se incluye un artículo que muestra una asociación inversa entre los marcadores inflamatorios y la actividad física moderada y regular (57). Este es un concepto también conocido dado que el ejercicio puede cambiar las respuestas inflamatorias (101).

Como se ha podido comprobar, el papel del estrés oxidativo y la inflamación son clave en la patogénesis de la migraña. La migraña surge de un desequilibrio debido a anomalías en la respuesta anti-inflamatoria y una hiperactividad de la respuesta proinflamatoria. Conocer qué alimentos pueden provocar y / o prevenir estos fenómenos puede ser una terapia natural y alternativa a los fármacos.

Agradecimientos

Los autores agradecen las facilidades proporcionadas por el Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación de la Universidad Rovira i Virgili (CRAI Medicina y Ciencias de la Salud) en la obtención de los artículos utilizados en esta revisión sistemática Alimentaria y Nutricional, en particular.

Referencias

1. Organización Panamericana de la 1. Capi M, Curto M, Lionetto L, de Andrés F, Gentile G, Negro A, et al. Eletriptan in the management of acute migraine: an update on the evidence for efficacy, safety, and consistent response. *Ther Adv Neurol Disord* . 2016 Sep 1; 9(5):414–23
2. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C, et al. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia*. 2011 Mar 1; 31(4):463–70
3. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009 Jun 30; 161(2):327–41
4. WHO. Cefaleas [Internet]. Geneva; 2016. [Actualitzat a l'abril 2016; citat el 17 de maig del 2017]. Disponible a:

- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/es/>
5. Kowalska M, Prendecki M, Kozubski W, Lianeri M, Dorszewska J. Molecular factors in migraine. *Oncotarget*. 2016 Aug 2; 7(31):50708–18
 6. Borkum JM. Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. *Headache*. 2016 Jan; 56(1):12–35
 7. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2007 May 22; 68(21):1851–61
 8. Finocchi C, Sivori G. Food as trigger and aggravating factor of migraine. *Neurol Sci*. 2012 May 30; 33 Suppl 1(S1):S77-80
 9. Peatfield RC. Relationships between food, wine, and beer-precipitated migrainous headaches. *Headache*. 1995 Jun; 35(6):355–7
 10. Zaeem Z, Zhou L, Dilli E. Headaches: a Review of the Role of Dietary Factors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Nov 6; 16(11):101
 11. Martin PR. Stress and Primary Headache: Review of the Research and Clinical Management. *Curr Pain Headache Rep*. 2016 Jul 23; 20(7):45.
 12. Jakobsen GS, Timm AM, Hansen ÅM, Garde AH, Nabe-Nielsen K. The association between shift work and treatment-seeking migraine in Denmark. *Ergonomics*. 2017 Feb 4; 1–11
 13. Orr SL. Diet and nutraceutical interventions for headache management: A review of the evidence. *Cephalalgia*. 2015 Jun 11; 36(12):1112–33
 14. D’Andrea G, Cevoli S, Cologno D. Herbal therapy in migraine. *Neurol Sci*. 2014 May 28; 35(S1):135–40
 15. Baron EP. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It’s Been. *Headache*. 2015 Jun; 55(6):885–916
 16. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18; 343:d5928
 17. Zandifar A, Masjedi S sadat, Banihashemi M, Asgari F, Manouchehri N, Ebrahimi H, et al. Vitamin D Status in Migraine Patients: A Case-Control Study. *Biomed Res Int*;2014:1–7.
 18. Celikbilek A, Gocmen AY, Zararsiz G, Tanik N, Ak H, Borekci E, et al. Serum levels of vitamin D, vitamin D-binding protein and vitamin D receptor in migraine patients from central Anatolia region. *Int J Clin Pract*. 2014;68(10):1272–7.
 19. 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 May;20(5):477–82.
 20. Mottaghi T, Khorvash F, Askari G, Maracy MR, Ghiasvand R, Maghsoudi Z, et al. The relationship between serum levels of vitamin D and migraine. *J Res Med Sci*. 2013 Mar;18(Suppl 1):S66-70
 21. 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 Feb;55(2):301–9.
 22. Vincenzo Pizza, Anella Agresta, Domenico Cassano, Cesare Colucci d’Amato AC. The role of homocysteine in the pathogenesis of migrane. *Curr Neurobiol*. 2013;4((1 & 2)):19–24
 23. Di Lorenzo C, Coppola G, Bracaglia M, Di Lenola D, Evangelista M, Sirianni G, et al. Cortical functional correlates of responsiveness to short-lasting preventive intervention with ketogenic diet in migraine: a multimodal evoked potentials study. *J Headache Pain*. 2016 Dec 31;17(1):58
 24. Di Lorenzo C, Coppola G, Sirianni G, Di Lorenzo G, Bracaglia M, Di Lenola D, et al. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *Eur J Neurol*. 2015 Jan;22(1):170–7
 25. Bunner AE, Agarwal U, Gonzales JF, Valente F, Barnard ND. Nutrition intervention for migraine: a randomized crossover trial. *J Headache Pain*. 2014 Dec 23;15(1):69

26. Ferrara LA, Pacioni D, Di Fronzo V, Russo BF, Speranza E, Carlino V, et al. Low-lipid diet reduces frequency and severity of acute migraine attacks. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015 Apr;25(4):370–5
27. Spigt M, Weerkamp N, Troost J, van Schayck CP, Knottnerus JA. A randomized trial on the effects of regular water intake in patients with recurrent headaches. *Fam Pract.* 2012 Aug 1;29(4):370–5
28. Camboim Rockett F, Castro K, Rossoni de Oliveira V, da Silveira Perla A, Fagundes Chaves ML, Schweigert Perry ID. Perceived migraine triggers: do dietary factors play a role? *Nutr Hosp* ;27(2):483–9
29. Mollaoglu M. Trigger factors in migraine patients. *J Health Psychol.* 2013 Jul 1;18(7):984–94
30. Chiu H-Y, Tsai P-S, Lee C-C, Liu Y-T, Huang H-C, Chen P-Y. The Association Between Use of Dietary Supplements and Headache or Migraine Complaints. *Headache J Head Face Pain.* 2014 Feb;54(2):355–63
31. 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 J Head Face Pain.* 2015 Apr;55(4):550–61
32. Rist PM, Buring JE, Kurth T. Dietary patterns according to headache and migraine status: a cross-sectional study. *Cephalalgia.* 2015 Aug;35(9):767–75
33. Talarska D, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Michalak M, Czajkowska A, Hudaś K. Functioning of women with migraine headaches. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:492350
34. Pogoda JM, Gross NB, Arakaki X, Fonteh AN, Cowan RP, Harrington MG. Severe Headache or Migraine History Is Inversely Correlated With Dietary Sodium Intake: NHANES 1999-2004. *Headache J Head Face Pain.* 2016 Apr;56(4):688–98
35. Gonullu H, Gonullu E, Karadas S, Arslan M, Kalemci O, Ayca A, et al. The levels of trace elements and heavy metals in patients with acute migraine headache. *J Pak Med Assoc.* 2015 Jul;65(7):694–7
36. Aydinlar EI, Dikmen PY, Tiftikci A, Saruc M, Aksu M, Gunsoy HG, et al. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. *Headache.* 2013 Mar;53(3):514–25
37. Rhyne DN, Anderson SL, Gedde M, Borgelt LM. Effects of Medical Marijuana on Migraine Headache Frequency in an Adult Population. *Pharmacotherapy.* 2016 May;36(5):505–10
38. Van der Schueren BJ, Van Laere K, Gérard N, Bormans G, De Hoon JN. Interictal type 1 cannabinoid receptor binding is increased in female migraine patients. *Headache.* 2012 Mar;52(3):433–40
39. Carmona F, Angelucci MA, Sales DS, Chiaratti TM, Honorato FB, Bianchi R V, et al. *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown hydroethanolic extract of the leaves is effective in the treatment of migraine in women. *Phytomedicine.* 2013 Jul 15;20(10):947–50
40. Delfan B, Bahmani M, Hassanzadazar H, Saki K, Rafieian-Kopaei M. Identification of medicinal plants affecting on headaches and migraines in Lorestan Province, West of Iran. *Asian Pac J Trop Med.* 2014 Sep;7S1:S376-9
41. Aytaç B, Coşkun Ö, Alioğlu B, Durak ZE, Büber S, Tapçi E, et al. Decreased antioxidant status in migraine patients with brain white matter hyperintensities. *Neurol Sci.* 2014 Dec 10;35(12):1925–9
42. Lucchesi C, Baldacci F, Cafalli M, Chico L, Lo Gerfo A, Bonuccelli U, et al. Evidences of Reduced Antioxidant Activity in Patients With Chronic Migraine and Medication- Overuse Headache. *Headache.* 2015 Jul;55(7):984–91
43. Eren Y, Dirik E, Neşelioğlu S, Erel Ö. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurol Belg.* 2015 Dec 17;115(4):643–9
44. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Neselioglu S, Deniz O, Erel O. A novel oxidative stress marker in migraine patients: dynamic thiol–disulphide homeostasis. *Neurol Sci.* 2016 Aug 3;37(8):1311–7
45. Varol S, Akil E, Yunce M, Kaplan B, Özdemir HH, Arslan D, et al. The plasma level

- of parathormon and homocysteine in migraine patients; another aspect on migrainestroke associaton. *Acta Medica Mediterranea*. 2015 Dec; 31:729
46. Geyik S, Altunisik E, Neyal AM, Taysi S. Oxidative stress and DNA damage in patients with migraine. *J Headache Pain*. 2016 Dec;17(1):10
 47. 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 Oct;36(10):1823–7
 48. Avci AY, Lakadamyali H, Arikan S, Benli US, Kilinc M. High sensitivity C-reactive protein and cerebral white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in migraine patients. *J Headache Pain*. 2015 Dec;16(1):9
 49. Tanriverdi MH, Varol S, Arikanoglu A, Gamze Erten Bucaktepe P, Celepkolu T, Akil E, et al. Low fetuin-A level in migraine: a case-control study. *Neurol Sci*. 2014 Feb;35(2):271–5
 50. Besir FH, Koçer A, Dikici S, Yazgan S, Ozdem Ş. The Evaluation of Atherosclerosis in Migraine Patients. *Pain Pract*. 2013 Jan;13(1):41–5
 51. Güzel I, Taşdemir N, Celik Y. Evaluation of serum transforming growth factor β 1 and C-reactive protein levels in migraine patients. *Neurol Neurochir Pol*;47(4):357–62
 52. Yücel M, Kotan D, Gurol Çiftçi G, Çiftçi IH, Cikriklar HI. Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Mar;20(5):930–6
 53. Ceylan M, Bayraktutan OF, Becel S, Atis Ö, Yalcin A, Kotan D. Serum levels of pentraxin-3 and other inflammatory biomarkers in migraine: Association with migraine characteristics. *Cephalalgia*. 2016 May;36(6):518–25
 54. Dimitrova AK, Ungaro RC, Lebwohl B, Lewis SK, Tennyson CA, Green MW, et al. Prevalence of Migraine in Patients With Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease. *Headache J Head Face Pain*. 2013 Feb;53(2):344–55
 55. Celikbilek A, Zararsiz G, Atalay T, Tanik N. Red cell distribution width in migraine. *Int J Lab Hematol*. 2013 Dec;35(6):620–8.
 56. Yucel Y, Tanriverdi H, Arkanoglu A, Varol S, Kaplan I, Akil E, et al. Increased fibrinogen, D-dimer and galectin-3 levels in patients with migraine. *Neurol Sci*. 2014 Apr 22;35(4):545–9
 57. Lee Y-Y, Yang Y-P, Huang P-I, Li W-C, Huang M-C, Kao C-L, et al. Exercise suppresses COX-2 pro-inflammatory pathway in vestibular migraine. *Brain Res Bull*. 2015 Jul;116:98–105.
 58. Kesby JP, Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Dec 5; 347(1–2):121–7
 59. Yilmaz IA, Ozge A, Erdal ME, Edgünlü TG, Cakmak SE, Yalin OO. Cytokine polymorphism in patients with migraine: some suggestive clues of migraine and inflammation. *Pain Med*. 2010 Apr 1; 11(4):492–7
 60. Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, Lakhani O, Khilari M, Shah ND. The prevalence of headache may be related with the latitude: a possible role of Vitamin D insufficiency? *J Headache Pain*. 2010 Aug 13; 11(4):301–7
 61. O’Broin JD, Temperley IJ, Brown JP, Scott JM. Nutritional stability of various naturally occurring monoglutamate derivatives of folic acid. *Am J Clin Nutr*. 1975 May; 28(5):438–44
 62. Isobe C, Terayama Y. A remarkable increase in total homocysteine concentrations in the CSF of migraine patients with aura. *Headache*. 2010 Nov; 50(10):1561–9
 63. Kowa H, Yasui K, Takeshima T, Urakami K, Sakai F, Nakashima K. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet*. 2000 Dec 4; 96(6):762–4
 64. 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 Feb; 55(2):301–9
 65. Shaik MM, Gan SH. Vitamin supplementation as possible prophylactic

- treatment against migraine with aura and menstrual migraine. *Biomed Res Int* . 2015; 2015:469529
66. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low- carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr* . 2013 Aug 26; 67(8):789–96
67. Bandini LG, Schoeller DA, Dietz WH. Metabolic differences in response to a high-fat vs. a high-carbohydrate diet. *Obes Res*. 1994 Jul; 2(4):348–54
68. Maalouf M, Rho JM, Mattson MP. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev*. 2009 Mar; 59(2):293–315
69. Bic Z, Blix GG, Hopp HP, Leslie FM, Schell MJ. The influence of a low-fat diet on incidence and severity of migraine headaches. *J Womens Health Gen Based Med*. 1999 Jun; 8(5):623–30
70. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Foods and Supplements in the Management of Migraine Headaches. *Clin J Pain*. 2009 Jun; 25(5):446–52
71. Alstadhaug KB. Histamine in Migraine and Brain. *Headache J Head Face Pain*. 2014 Feb; 54(2):246–59
72. Blitshteyn S. Dietary Sodium Intake and Migraine: Is Salt the Answer? *Headache*. 2016 Jul; 56(7):1210–1
73. Morris MJ, Na ES, Johnson AK. Salt craving: the psychobiology of pathogenic sodium intake. *Physiol Behav*. 2008 Aug 6; 94(5):709–21
74. Donma O, Donma MM. Association of Headaches and the Metals. *Biol Trace Elem Res* . 2002; 90(1–3):1–14
75. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*. 2010 Feb; 30(2):129–36
76. Matović V, Buha A, Đukić-Ćosić D, Bulat Z. Insight into the oxidative stress induced by lead and/or cadmium in blood, liver and kidneys. *Food Chem Toxicol*. 2015 Apr; 78:130–40
77. Palmirotta R, Barbanti P, De Marchis ML, Egeo G, Aurilia C, Fofi L, et al. Is SOD2 Ala16Val polymorphism associated with migraine with aura phenotype? *Antioxid Redox Signal* . 2015 Jan 20; 22(3):275–9
78. Lodi R, Iotti S, Cortelli P, Pierangeli G, Cevoli S, Clementi V, et al. Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster headache. *Brain Res Bull*. 2001 Mar 1; 54(4):437–41
79. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, Bigal ME. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia*. 2006 Apr; 26(4):361–72
80. Alpay K, Ertas M, Orhan EK, Ustay DK, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul; 30(7):829–37
81. Arroyave Hernández CM, Echavarría Pinto M, Echevarría Pinto M, Hernández Montiel HL. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. *Rev Alerg Mex*; 54(5):162–8
82. Mitchell N, Hewitt CE, Jayakody S, Islam M, Adamson J, Watt I, et al. Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches. *Nutr J*. 2011 Aug 11; 10(1):85
83. Pascual J, Oterino A. IgG-mediated allergy: a new mechanism for migraine attacks? *Cephalalgia*. 2010 Jul; 30(7):777–9
84. Cañigueral S. Plantas medicinales [Internet]. Valencia: Vanaclocha B; 2016. [Actualizado el 2016; citado el 17 de mayo de 2017]. Disponible a: <http://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/index.html?planta=114>
85. WHO. Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1: Flos Chamomillae

- [Internet]. Geneva; 2012. [Actualizado el 10 de febrero del 2017; Citado el 17 de mayo de 2017]. Disponible a: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/11.html#Js2200e.11>
86. Cañigüeral S. Plantas medicinales [Internet]. Valencia: Vanaclocha B; 2016. [Actualizado el 2016; citado el 17 de mayo de 2017]. Disponible a: <http://www.fitoterapia.net/vademecum/plan-tas/index.html?planta=140>
87. Cañigüeral S. Plantas medicinales [Internet]. Valencia: Vanaclocha B; 2016. [Actualizado el 2016; citado el 17 de mayo de 2017]. Disponible a: <http://www.fitoterapia.net/vademecum/plan-tas/index.html?planta=302>
88. Cañigüeral S. Plantas medicinales [Internet]. Valencia: Vanaclocha B; 2016. [Actualizado el 2016; citado el 17 de mayo de 2017]. Disponible a: <http://www.fitoterapia.net/vademecum/plan-tas/index.html?planta=298>
89. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, Bigal ME. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia*. 2006 Apr; 26(4):361–72
90. Lucchesi C, Baldacci F, Cafalli M, Chico L, Lo Gerfo A, Bonuccelli U, et al. Evidences of Reduced Antioxidant Activity in Patients With Chronic Migraine and Medication- Overuse Headache. *Headache*. 2015 Jul; 55(7):984–91
91. Alp R, Selek S, Alp SI, Taşkin A, Koçyiğit A. Oxidative and antioxidative balance in patients of migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010 Oct; 14(10):877–82
92. Palmirotta R, Barbanti P, De Marchis ML, Egeo G, Aurilia C, Fofi L, et al. Is SOD2 Ala16Val polymorphism associated with migraine with aura phenotype? *Antioxid Redox Signal*. 2015 Jan 20; 22(3):275–9
93. Tuncel D, Tolun FI, Gokce M, İmrek S, Ekerbiçer H. Oxidative Stress in Migraine with and Without Aura. *Biol Trace Elem Res*. 2008 Dec 9; 126(1–3):92–7
94. Saygi S, Erol İ, Alehan F, Yalçın YY, Kubat G, Ataç FB. Superoxide Dismutase and Catalase Genotypes in Pediatric Migraine Patients. *J Child Neurol*. 2015 Oct 1; 30(12):1586–90
95. Ha J, Jo K, Lim D-J, Lee J-M, Chang S-A, Kang MIL, et al. Parathyroid hormone and vitamin D are associated with the risk of metabolic obesity in a middle-aged and older Korean population with preserved renal function: A cross-sectional study. *Slominski AT*, editor. *PLoS One*. 2017 Apr 6; 12(4):e0175132
96. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. C-reactive protein and migraine. Facts or speculations? *Clin Chem Lab Med*. 2014 Sep 1; 52(9):1265–72
97. Lippi G, Cervellin G, Mattiuzzi C. Migraine and erythrocyte biology: a review. *Int J Lab Hematol*. 2014 Dec; 36(6):591–7
98. Walkowiak B, Kozubski W, Pawlowska Z, Prusinski A, Cierniewski CS. Expression of fibrinogen receptors in platelets of migraine patients--correlation with platelet GPIIb content and plasma cholesterol. *Thromb Haemost*. 1989 Jun 30; 61(3):419–22
99. Willeit P, Thompson SG, Agewall S, Bergström G, Bickel H, Catapano AL, et al. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Metaanalysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Jan; 23(2):194–205
100. Chehel Cheraghi S, Ebrahimi Daryani N, Ghabaee M. A Survey on Migraine Prevalence in Patients with Inflammatory Bowel Disease - A Single Centre Experience. *Middle East J Dig Dis*. 2016 Oct 1; 8(4):282–8
101. Irby MB, Bond DS, Lipton RB, Nicklas B, Houle TT, Penzien DB. Aerobic Exercise for Reducing Migraine Burden: Mechanisms, Markers, and Models of Change Processes. *Headache*. 2016 Feb; 56(2):357–69