

**UNIVERSIDAD MIGUEL
HERNÁNDEZ FACULTAD DE
MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN
MEDICINA**



UNIVERSITAS
Miguel Hernández



**Título del Trabajo Fin de
Grado.**

AUTOR: PECINO
MACEDO, IARA.

TUTOR: DR.
S. MARTÍNEZ

CO-TUTOR.:
DR. J.A. PICÒ
Departamento y Área: NEUROANATOMÍA
Curso académico 2023- 2024
Convocatoria de Mayo 2024

MIGRAÑA, MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS: “ A SCOPING REVIEW”

Pecino Macedo, I¹; Martínez, S²; Picó, J.A³; Navarro-López, V⁴

¹ Estudiante de Medicina en la Universidad Miguel Hernández, Campus Sant Joan d'Alacant, España.

² Especialista en Neurología, Facultativo Universidad Miguel Hernandez, Director del Instituto de Neurociencias, Alicante, España.

³ Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica, Universidad Miguel Hernández, 03202, Elche, España.

⁴ Especialista en Enfermedades Infecciosas en el Hospital Universitario de Vinalopó. Director de la Cátedra de Microbiota Humana en la Universidad Católica de Murcia (UCAM) y del grupo Mibiopath (UCAM y Fisabio). Director de investigación en Bioithas, startup del parque científico de Alicante, España.

RESUMEN

Antecedentes: La Migraña es un trastorno neurovascular del sistema nervioso central que supone la segunda causa más frecuente de cefalea primaria y el principal motivo de discapacidad debida a cefalea a nivel mundial. En los últimos años se ha observado correlación entre esta enfermedad y un estado de disbiosis intestinal en los pacientes que la sufren, por lo que se hipotetiza una relación positiva entre ambas entidades. Por ello, se estudian los probióticos como posibilidad terapéutica y preventiva en esta enfermedad tan incapacitante.

Objetivo: Comprobar la posible relación entre la Migraña y las alteraciones de la microbiota intestinal. Además, se realiza un revisión bibliográfica sistemática sobre la utilidad del uso de probióticos para su tratamiento y prevención.

Métodos: Se consultaron las bases de datos MEDLINE, Embase, Scopus, Cochrane Library y Web Of Science siguiendo una metodología sistemática para seleccionar finalmente 9 artículos.

Conclusión: Los ensayos apuntan a una relación entre la migraña y las modificaciones en la microbiota intestinal. Además, los probióticos han presentado resultados beneficiosos a nivel preclínico y en estudios aleatorizados clínicos, cambios favorables en algunos biomarcadores. Se precisan más ensayos clínicos controlados con placebo y doble/triple ciego cuyos criterios de inclusión/exclusión, la homogeneidad de la población y el análisis estadístico sean consensuados para una conclusión contundente.

Palabras clave: Migraña, Eje intestino-cerebro, Microbiota intestinal, Probióticos, Disbiosis.

ABSTRACT

Background: Migraine is a neurovascular disorder of the central nervous system that is the second most frequent etiology of primary headache and the main cause of disability worldwide directly related to headache. In recent years, a positive correlation has been observed between this disease and a prior state of dysbiosis as a contributing factor. For this reason, probiotics are being studied as a therapeutic and preventive possibility in this disabling disease.

Objective: To verify the degree and presence of this hypothesis the current systematic bibliographic review intends to assess the use of probiotics in the treatment and prevention of Migraine headaches.

Methods: The MEDLINE, Embase, Scopus, Cochrane Library and Web Of Science databases were consulted following a systematic methodology to finally select 9 articles.

Conclusion: The preclinical and clinical trials indicate a positive relationship between the pathogenesis of migraine and changes in the intestinal microbiota. Probiotics have shown to provide beneficial effects at the preclinical level and in randomized clinical studies with favorable changes in some biomarkers such as IL-1b, IL6 and TNF-alpha. In order to elaborate a superior grade of evidence based medicine and higher recommendation status, further placebo-controlled and double/triple-blind clinical trials with a uniform methodology are required.

Keywords: Migraine, Gut-brain axis, Gut microbiota, Probiotics, Dysbiosis.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 PATOGÉNESIS DE LA MIGRAÑA.....	4
1.2 EJE INTESTINO-CEREBRO	4
1.3 MIGRAÑA Y MICROBIOTA INTESTINAL.....	5
1.4 MIGRAÑA Y PROBIÓTICOS.....	5
2. MATERIALES Y MÉTODO	5
2.1. Diseño.....	5
2.2. Proceso de selección	5
Figura 1: Ecuación de búsqueda.....	6
2.3. Criterios de inclusión y exclusión	6
Figura 2.0 : Flujograma.....	6
2.4. Valoración de la calidad metodológica.....	7
3. RESULTADOS	7
Figura 3.0.....	8
Figura 4.0.....	8
Figura 5: STROBE Statement.	9
Figura 6: GUÍA CONSORT.....	10
4. DISCUSIÓN.....	10
4.1. Migraña y microbiota: Estudios observacionales.....	10
4.2. MIGRAÑA Y PROBIÓTICOS: ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	12
5. CONCLUSIÓN	14
6. BIBLIOGRAFÍA	14
7. ANEXO.....	16

1. INTRODUCCIÓN

La migraña es un trastorno neurovascular del sistema nervioso central que supone la segunda etiología más frecuente de cefalea primaria y la principal causa de discapacidad secundaria a cefalea a nivel mundial. (1,2) afecta al 15 % de la población mundial, siendo más prevalente en mujeres. típicamente debuta durante la adolescencia y supone la tercera causa de incapacidad en la población entre los 25-49 años con el consiguiente deterioro en la calidad de vida del paciente, provocando un alto porcentaje de absentismo y disminución en la productividad laboral, con una carga económica y sanitaria significativa (1,2, 3).

1.1 PATOGÉNESIS DE LA MIGRAÑA

La migraña se correlaciona con la exposición a determinados precipitantes, incluyendo tanto estímulos de vías aferentes sensitivas como factores ambientales (1). Entre los factores desencadenantes descritos en la literatura científica cabe resaltar el estrés (58,6%), la modificación en el ritmo vigilia-sueño, la fatiga (43%), el ayuno prolongado (44%), el consumo de alcohol (27%), la dieta (8,8%) y algunos de sus componentes como el chocolate y café principalmente, alteraciones endocrinas (50,9%) destacándose la menstruación, el uso de anticonceptivos y menopausia, la actividad física prolongada o ejercicios breves intensos (13%), algunas alergias, uso de vasodilatadores y cambios en la presión atmosférica, entre otros (1,4).

La fisiopatología de la migraña continúa siendo en su mayoría desconocida, debido a la complejidad de ésta. (1,2) Debido a su origen multifactorial, coexisten en ella una interacción entre la susceptibilidad genética individual, factores ambientales precipitantes, una liberación de neurotransmisores y mediadores inflamatorios que producen una disfunción neurovascular e inmunoendocrina.(1,3).

Se han identificado alteraciones en la percepción de estímulos sensoriales en probable relación a la disfunción de los sistemas monoaminérgicos (vías serotoninérgicas y dopaminérgicas) del tronco cerebral e hipotálamo(2,5). El mecanismo fisiopatológico se basa en una inflamación neurógena basal de causa desconocida que genera un estímulo en las ramas periféricas del trigémino y actúa sobre el núcleo cortico-trigeminal desencadenando la liberación de sustancia P, CGRP y neurokinina A. Dichas sustancias son activadoras de nociceptores perivasculares produciendo una vasodilatación de vasos intracraneales, un aumento de la permeabilidad e inflamación local.(6,7,8)

La sensibilización del sistema nervioso central ocasiona que estímulos mínimos se perciben como dolorosos y, por lo tanto, ello explicaría la alodinia característica de la enfermedad. Una vez instaurada la clínica, la terapia de rescate farmacológico (AINEs y agonistas del receptor 5HT1B/1D) no es efectiva. (2,5,6,9,10)

1.2 EJE INTESTINO-CEREBRO

La microbiota humana contiene más de 1000 especies bacterianas.(8,9) La microbiota intestinal interfiere en la modulación y el desarrollo del sistema nervioso humano a través del eje intestino-cerebro.

El papel de las alteraciones de la microbiota intestinal (disbiosis) en la génesis de otros trastornos neuropsiquiátricos como la depresión, la ansiedad, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple se han documentado ampliamente.(2,12,14,20) En la última década se ha documentado una asociación entre migraña y trastornos gastrointestinales.(2,11) La prevalencia de la migraña es superior en pacientes con un desorden gastrointestinal de base que en la población general sin estos trastornos intestinales.(2,12,13) A su vez, los pacientes con trastornos del aparato gastrointestinal presentan una mayor prevalencia de migraña. (14,15) Esta asociación entre la migraña y los trastornos gastrointestinales puede explicarse por el aumento de la permeabilidad intestinal y las respuesta inflamatoria sistémica secundaria (16,17). La elevación en sangre

periférica de citocinas inflamatorias, incluyendo la interleucina 1 β y la interleucina 6, podría aparecer en respuesta a la perturbación de la microbiota.^(13,17)

1.3 MIGRAÑA Y MICROBIOTA INTESTINAL

Se ha encontrado una relación significativa entre la migraña y diversas enfermedades inflamatorias, incluidos los trastornos gastrointestinales, la obesidad, las alergias y el asma.^(15,16,17,18) Entre las patologías asociadas cabe mencionar la infección por *Helicobacter Pylori*, gastroparesia, síndrome de intestino irritable (SII), insuficiencia hepatobiliar (IHB), enfermedad celíaca (EC), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y disbiosis (DB). Se postula que el mecanismo por el cual los pacientes con migraña presentan un desorden gastrointestinal subyacente se basa en la teoría del eje intestino-cerebro en la que existe una comunicación bidireccional entre el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central.^(16,17) Por otro lado, los pacientes diagnosticados de migraña tienden a expresar de forma concomitante síntomas gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia o estreñimiento.^(14,15) La dieta es un regulador clave de la microbiota intestinal, también se observó que un número significativo de personas que padecen migraña asociaban un alimento específico como desencadenante.

Varios estudios preclínicos describen un aumento en el nivel de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6 sérica. Se plantea una vía nociceptiva aferente a través del trigémino como consecuencia del "intestino permeable" desencadenando la aparición del dolor migrañoso.^(12,13,16,17)

1.4 MIGRAÑA Y PROBIÓTICOS

Una revisión bibliográfica reciente por Dai YJ et al.⁽¹⁴⁾ describe un descenso significativo en la variedad de especies y funciones metabólicas de la microbiota intestinal en los pacientes con migraña. La suplementación con probióticos, principalmente cepas de *Lactobacilos* y *Bifidobacterias sp.*, se ha asociado a una reducción en la frecuencia e intensidad de la migraña.⁽¹⁾ Se propone que los suplementos probióticos pueden modular los ataques migrañosos a través del aumento de SCFA (short-chain fatty acids), la supresión de la vía de activación inflamatoria del factor nuclear kappa-B (NF- κ B), la consiguiente reducción en citoquinas proinflamatorias y la restitución de la integridad de la mucosa intestinal.^(14,15,17)

2. MATERIALES Y MÉTODO

2.1. Diseño

Se trata de un estudio descriptivo, de revisión sistemática y análisis crítico de la evidencia científica publicada sobre la asociación entre la migraña, la microbiota intestinal y la eficacia de un tratamiento probiótico. Para seleccionar los estudios se emplea el método PRISMA (*Preferred reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*).

Para la revisión bibliográfica y sistemática del tema se recurrió vía Internet a las bases de datos: MEDLINE vía PubMed, SCOPUS, EMBASE y Cochrane Library. Otras fuentes de información consultadas fueron LILACs y Scielo.

2.2. Proceso de selección

Inicialmente se realizó una búsqueda general en MEDLINE vía PubMed, considerándose adecuados los términos: "Migraine disorders", "Microbiota", "Gut-Brain Axis", "Gastrointestinal microbiome" y "Probiotics", "Synbiotics", "Dietary Supplements". El resto de las bases de datos

se adaptaron a los términos principales. La ecuación de MEDLINE se adaptó para la consulta al resto de bases de datos. Para la revisión bibliográfica y sistemática del tema se recurrió vía Internet a las bases de datos: MEDLINE vía PubMed, SCOPUS, EMBASE y Cochrane Library. Otras fuentes de información consultadas fueron LILACs y Scielo.

Figura 1: Ecuación de búsqueda.

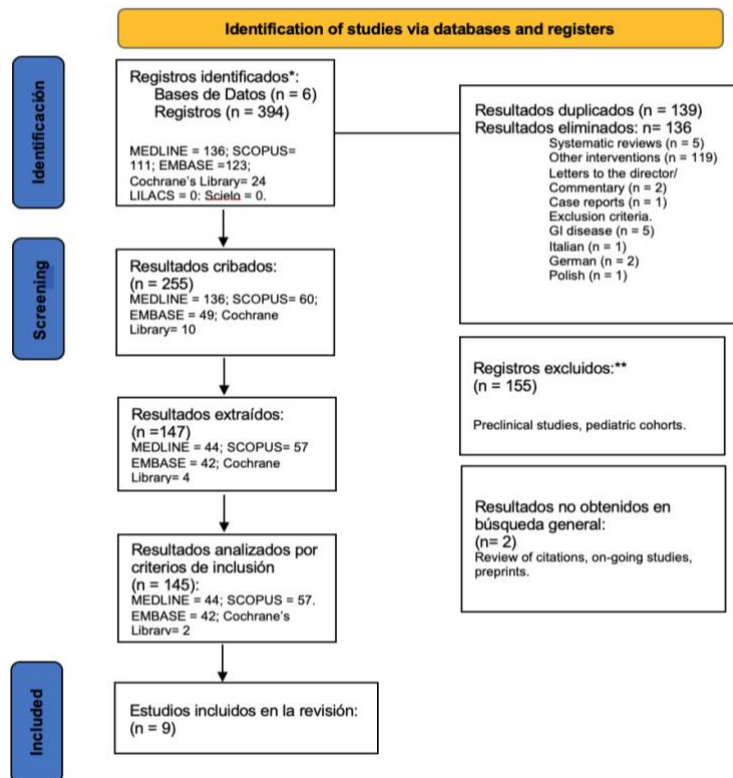
BASE DE DATOS	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA
MEDLINE	<p>((Migraine Disorders[Title/Abstract]) OR (Migraine Disorders[MeSH Terms])) AND ((Microbiota[MeSH Terms]) OR (microbiota[Title/Abstract]) OR (Gastrointestinal Microbiome[Title/Abstract]) OR (Gastrointestinal Microbiome[MeSH Terms]) OR (Brain-Gut Axis[MeSH Terms]) OR (Brain-Gut Axis[Title/Abstract]) OR (Probiotic[MeSH Terms]) OR (probiotics[Title/Abstract]) OR (dietary supplements[MeSH Terms]) OR (dietary supplements[Title/Abstract]) OR (synbiotics[MeSH Terms]) OR (synbiotics[Title/Abstract])) = 136</p> <p>Filtros: Humanos, Adultos 18-44 años, Adultos 45-64 = 44 resultados Excluir revisiones, casos aislados, comentarios o letras al director.</p>

2.3. Criterios de inclusión y exclusión

La selección de los artículos de interés se realizó por dos de los autores de forma independiente. Para ello, se estipularon los siguientes criterios de inclusión: estudios observacionales o ensayos clínicos en pacientes adultos diagnosticados de migraña a los que se les administra una fórmula probiótica durante mínimo 4 semanas y/o en pacientes en los que se hubiera realizado un estudio de la microbiota gastrointestinal. Los estudios seleccionados debían incluir como variables dependientes la frecuencia de los episodios y/o la severidad de la migraña al inicio y al final de la intervención si la hubiera. Se incluyeron los artículos publicados en inglés, castellano y portugués.

Asimismo, se excluyeron los ensayos realizados en la población no humana, pacientes pediátricos, otro tipo de cefalea, uso de antibioterapia en los 2 meses previos o enfermedad concomitante gastrointestinal. Se excluyen cartas al director y casos clínicos aislados.

Figura 2.0 : Flujograma



2.4. Valoración de la calidad metodológica

Para evaluar la calidad metodológica y validez de los ensayos clínicos vigentes se empleó la guía CONSORT y en aquellos estudios observacionales la guía STROBE.

3. RESULTADOS

Para la ecuación de búsqueda se registró 136 en MEDLINE; SCOPUS n = 111; EMBASE n = 123 ; Cochrane Library n = 24. De todos los artículos se descartaron los duplicados (n = 139) quedando n = 255 cribados respectivamente. Tras una segunda selección con los criterios de exclusión predefinidos, se descartaron n = 155. Se incluyeron 4 estudios observacionales ⁽¹⁹⁻²²⁾ y 5 ensayos clínicos. ⁽²³⁻²⁷⁾

Figura 3.0.

Autores	Tipo de estudio y población	Variable(s) a estudio	Resultados
Chen et al. (2020) ²²	Estudio caso-control. N = 108 muestras fecales.	Secuenciación de microbioma.	Disminución de la diversidad alpha en migrañosos. Firmicutes, especialmente <i>Clostridium spp</i> enriquecidos significativamente en casos. Controles sanos presentaron aumento de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , y <i>Methanobrevibacter smithii</i> .
Jiang, W Wang, T (2021) ²¹	Estudio caso-control. N = 55.	Extracción de DNA de muestras salivares con QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Germany).	<i>Streptococcus</i> y <i>Pseudomonas</i> sin diferencias entre casos y controles. Aumento de la concentración de <i>Prevotella</i> y <i>Veillonella</i> y baja proporción de <i>Rothia</i> en pacientes migrañosos.
Georgescu D, Lurciuc MS, et al. (2019) ²⁰	Estudio piloto exploratorio. N = 105	Identificación de especies mediante MALDI-TOF-MS.	Disbiosis positiva se correlacionó con los resultados de MIDAS ($r = 0.72, p < 0.0001$), TNF alpha: $r = 0.62, p < 0.0001$, calcemia: $r = 0.51, p = 0.0003$ and BMI: $r = 0.43, p = 0.02$.
González, A., Hyde, E., et al (2016) ¹⁹ .	Estudio transversal con una cohorte del AGP. N=25	Análisis metagenómico de la microbiota oral. Secuenciación del ARN ribosomal subunidad 16S.	Aumento significativo de bacterias reductoras de óxido nítrico como <i>Streptococcus</i> y <i>Pseudomonas</i> .

BMI: Body mass index; **AGP:** American Gut Project; **MIDAS:** Migraine disability Assessment Scale;

Por otra parte, se identificaron un total de 5 ensayos clínicos ⁽²³⁻²⁷⁾ con 280 participantes, predominantemente mujeres entre 18 y 65 años de edad. Los estudios se realizaron en 4 países. Los pacientes fueron diagnosticados de migraña episódica o crónica según los criterios de la 3ª edición de The International Headache Society (ICHD-3). Los estudios variaron según la duración de la intervención (8 a 12 semanas), el número de cepas en cada probiótico (4 a 14 cepas), la composición (*Lactobacillus Bifidum* y *Lactobacillus Acidophilus* con mayor frecuencia), las dosis y los resultados evaluados (encuestas sobre la sintomatología de la migraña, disfunción gastrointestinal y calidad de vida). En general, la frecuencia e intensidad de la migraña se redujo en todos los estudios. No se informó de ningún evento adverso.

Las variables dependientes a estudio de los ensayos clínicos con probióticos fueron: los síntomas (frecuencia, intensidad y duración), uso de medicación abortiva, calidad de vida o escalas de discapacidad, uso de medicación, perfil del microbioma, marcadores de inflamación (PCR), TNF-alpha, LPS, zonulina (marcador de permeabilidad de la pared intestinal) pre y post-exposición a la intervención. Otros datos recopilados en el análisis de los ensayos fueron las características demográficas, proporción de abandonos del estudio, participantes perdidos en el seguimiento, efectos adversos registrados y adherencia al tratamiento si fuese posible. Adicionalmente, considerando la diferencia funcional de distintas cepas bacterianas empleadas, se recogieron los detalles del probiótico en la intervención, especie, dosis y duración de la intervención.

Figura 4.0.

Autores	Diseño de Estudio	Intervención y variable(s) a estudio	Composición del Probiótico	Resultados
Ghavami A, Khorvash et al. (2019) ²³	Ensayo clínico doble ciego randomizado y controlado con placebo. N=69	Simbiótico con 10 ⁹ CFU de 12 probióticos distintos con prebiótico de fructooligosacáridos o placebo 2 veces al día durante 12 semanas.	10 ⁹ CFU of <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , and <i>Streptococcus thermophilus</i>	1.- Reducción significativa en la frecuencia media de episodios migrañosos en pacientes que hubieran recibido simbiótico comparado con placebo. 2.- Reducción significativa en la cantidad de medicación utilizada, problemas gastrointestinales, nivel de zonulina y Hs-CRP en pacientes que recibieron el simbiótico. 3.- La reducción en la severidad y duración de las migrañas no fue estadísticamente significativas.
Martami F, Togha M, et al. (2019) ²⁴	Ensayo clínico doble ciego randomizado y controlado con placebo. N=79 N = 39 con migraña crónica. 21 intervenciones (15F:6M) y 18 placebo (12F:6M). N = 40 con migraña episódica, 22 intervenciones (15F: 7M) y 18 placebo (13F:5M).	Dos cápsulas de probiótico multiespecie o placebo diario durante 8 semanas en el grupo de pacientes con migraña crónica y 10 semanas en pacientes con migraña episódica.	2 × 10 ⁹ CFU of <i>Bacillus subtilis</i> PXN 21, <i>Bifidobacterium bifidum</i> PXN 23, <i>Bifidobacterium breve</i> PXN 25, <i>Bifidobacterium infantis</i> PXN 27, <i>Bifidobacterium longum</i> PXN 30, <i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN 35, <i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i> PXN 39, <i>Lactobacillus casei</i> PXN 37, <i>Lactobacillus plantarum</i> PXN 47, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PXN 54, <i>Lactobacillus helveticus</i> PXN 45, <i>Lactobacillus salivarius</i> PXN 57, <i>Lactococcus lactis ssp. lactis</i> PXN 63, and <i>Streptococcus thermophilus</i> PXN 66	Migraña episódica: 1.- Reducción significativa en la frecuencia media de ataques en el grupo de probióticos en comparación con el grupo placebo (cambio medio: -2,64 frente a 0,06; respectivamente, p<0,001). 2.- Disminución en la gravedad de la migraña puntuándose con una media de -2,14 en el grupo probiótico y 0,11 en el grupo placebo; p<0,001. 3.- Uso de fármacos abortivos por semana se redujo por -0,72 (p<0,001) en comparación con el valor inicial, sin cambios significativos en el grupo placebo. Migraña crónica: 1.- Frecuencia media de ataques de migraña se redujo significativamente en el grupo receptor de probióticos en comparación el grupo placebo (-9,67 frente a -0,22; p<0,001). 2.- El uso de probióticos disminuyó la severidad clínica (-2,69; p<0,001), la duración (-0,59; p<0,034) de los ataques y número de fármacos abortivos tomados por día (-1,02; p<0,001) 3.- No cambios significativos en la concentración sérica de marcadores inflamatorios.
de Roos NM, van Hemert S, et al. (2017) ²⁵	Ensayo clínico randomizado doble ciego y controlado con placebo. N=63 Probióticos (N=31; 28F:3M) y grupo placebo (N=32).	Probiótico multiespecie (5x10 ⁹ UFC) o placebo diario durante 12 semanas.	5 × 10 ⁹ CFU of <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 and <i>Lactococcus lactis</i> W58	1.- La intensidad de la migraña se puntuó con la escala MIDAS que disminuyó significativamente en ambos grupos. 2.- La escala HDI disminuyó en el grupo de probióticos (p=0,032) y permaneció en el límite en el grupo placebo (p = 0,053). 3.- No se observaron cambios significativos en la frecuencia de ataques migrañosos, el uso de medicamentos, la permeabilidad intestinal o inflamación en el grupo receptor de probiótico comparado con placebo.
De Roos N et al. (2015) ²⁶	Estudio piloto abierto. N=29	Probiótico multiespecie Ecologic®Barrier. 2g/día durante 12 semanas	2.5x10 ⁹ CFU/g de <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19, and <i>Lactococcus lactis</i> W58.	1.- Reducción en el número de días al mes con migraña. Mejora en la escala MIDAS en el grupo probiótico. No cambio significativo en HDI.
J. Sensenig et al. 2001 ²⁷	Ensayo clínico no controlado. N=40	2 fórmulas dietéticas con probióticos, minerales, vitaminas y hierbas durante 12 semanas.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , and <i>Bifidobacterium bifidum</i> .	1.- El 80% de los participantes experimentaron una mejoría en la calidad de vida. Se destacó el alivio del dolor en más de la mitad de los migrañosos.

MIDAS: Migraine inventory diagnostic assessment. **Hs-CRP:** Serum High sensitive C-Reactive Protein. **TNF-α:** Serum tumor necrosis factor alpha. **(CRP)** C- reactive protein; **HDI:** Headache Disability Inventory.

Figura 5: STROBE Statement.

Artículo	Ítem 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Total	%	
Jiang, W., Wang, T (2021) ²¹	0,5	1	0,5	1	1	1	1	1	1	0	1	0,5	0,5	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	18,5	84%
Chen, J., Wang, Q. Et al. (2020) ²²	1	1	1	1	0,5	1	1	1	0	0	1	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	0	1	0	1	1	16	72,7 %
Georgescu D, Lurciuc MS, et al. (2019) ²⁰	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0,5	0,5	0,5	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	18,5	84%
González, A., Hyde, E., et al (2016) ¹⁹ .	1	1	1	0	0	0,5	0	1	0	0	0,5	0,5	0	0	0	1	0,5	1	0	0,5	0	1	1	9,5	43,2 %

Georgescu D, Lurciuc MS, et al. (2019)²⁰ y Jiang, W., Wang, T (2021)²¹ obtienen un 84% de los requerimientos de calidad metodológica mediante STROBE.

Figura 6: GUÍA CONSORT.

Artículo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Total	%
Ghavami A, Khorvash et al. (2021) ²³	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	0,5	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	23,5	94%
Martami F, Togha M, et al. (2019) ²⁴	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	25	100%
de Roos NM, van Hemert S, et al. (2017) ²⁵	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	25	100%
De Roos N et al. (2015) ²⁶	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0,5	0	1	0	0	1	1	1	1	15,5	62%
J. Sensenig et al. (2001) ¹⁷	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	14	56%

4. DISCUSIÓN

4.1. Migraña y microbiota: Estudios observacionales

En primer lugar, en referencia a los estudios cuyo objetivo principal fue investigar la relación entre la presencia de una microbiota oral o digestiva alterada con la frecuencia y severidad de la migraña, dos de los mismos fueron diseños de caso-control, ^(21,22) un estudio piloto exploratorio ⁽²⁰⁾ y un estudio transversal. ⁽¹⁹⁾ Tanto el diseño de los estudios como el método de extracción de ADN para la secuenciación del microbioma no fue uniforme (Figura 3). Las poblaciones a estudio tampoco fueron homogéneas, obteniéndose en su mayoría muestras fecales de mujeres posmenopáusicas (Chen J. et al)⁽²²⁾ y mujeres jóvenes con migraña sin aura (Gorgeuscu et al) ⁽²⁰⁾. Solamente Jiang et al.⁽²¹⁾ realizó un estudio que incluyó pacientes diagnosticados previamente de migraña y casos emparejados con controles por edad y sexo. Algunos estudios diagnosticaron migraña mediante cuestionarios rellenos por los pacientes y otros con entrevistas dirigidas por neurólogos especialistas en la materia. A diferencia de los otros tres estudios, Jiang et al estudiaron el microbioma oral por extracción de ADN salivar.⁽²¹⁾ El objetivo principal de los estudios fue común, sin embargo, tanto las variables secundarias como factores de confusión, análisis estadístico y sesgos de información fueron dispares. Por ello, la falta de homogeneidad entre estudios e inconsistencia de resultados, no se pudo realizar un metaanálisis.

En cuanto a los resultados de los estudios, cabe mencionar las particularidades de cada uno, sus similitudes y diferencias y la hipótesis del trabajo. Chen J.⁽²²⁾ et al en su análisis estadístico concluyeron que la diversidad alfa se redujo significativamente en el grupo de migraña (mujeres posmenopáusicas) a nivel de especie y género con respecto a los controles. Se plantea dicha reducción como consecuencia de la depleción en *Faecalibacterum*, *F. prausnitzii*, *B.adolescentis* y *M. smithii* en migrañosos, que a su vez fueron más abundantes en los controles.

Chen et al. (2020)⁽²²⁾ destacó que la composición de la microbiota de las pacientes con migraña experimentó un aumento significativo en la población de Firmicutes, especialmente *Clostridium spp*. Se ha demostrado en estudios previos que la diversidad de especies alfa, la biodiversidad bacteriana en una muestra, son indicadores generales de salud intestinal y su ausencia se ha relacionado con múltiples patologías GI.^(9-11,12)

En las muestras recogidas de los casos por Chen J. et ⁽²²⁾ al se detectaron niveles menores de bacterias productoras de ácido butírico y un descenso en la proporción de bacterias consideradas beneficiosas. Chen J. et al profundizaron en el estudio de la metabolómica como objetivo secundario para correlacionar qué vías metabólicas asociadas a la microbiota intestinal estaban favorecidas o ausentes y su posible implicación en la fisiopatología de la migraña. Desde un punto de vista funcional, los controles presentaron una mayor concentración de SCFA y rutas metabólicas asociadas a la glicólisis. En los pacientes migrañosos se detectaron mayores niveles de degradación de glutamato (II), por lo que se infiere una disfunción metabólica de base e

insuficiente síntesis de SCFA en los casos comparado con controles. A su vez, al analizar los componentes de la degradación de la quinurenina (metabolito del triptófano) y la síntesis de ácido gamma-aminobutírico (GABA), se evidenció un que dichas rutas predominaban en los pacientes con migraña, sugiriendo una concentración elevada de productos neuro excitatorios como ácido quinolínico y efecto neuro inhibitorio del ácido quinurénico (antagonista del receptor de NMDA), asociados a enfermedad del sistema nervioso e inmunológico.^(16,17,22)

Estos hallazgos sugieren que los controles experimentaron una reducción en los niveles de glutamato y ácido quinolínico, y un incremento en SAM. El glutamato es un neurotransmisor excitatorio necesario en el SNC y cuyo déficit se ha relacionado con patología neurodegenerativa y psiquiátrica (por ejemplo, la esquizofrenia). El ácido quinolínico es un agonista endógeno del receptor de NMDA que posee efectos neuro excitadores. La *S-adenosil metionina* (SAM), por otro lado, es un donante de grupo metilo en el SNC. El estudio concluye que en los pacientes migrañosos se encuentra una alteración metabólica y de la neurotransmisión en comparación con el grupo control.^(15,22)

Si el estímulo estresor persiste o se repite en las siguientes 24 horas, se activa la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) de la vía metabólica de la quinurenina, lo cual incrementa la síntesis del ácido quinolínico y reduce la síntesis de serotonina. El ácido quinolínico activa los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) en el sistema nervioso central y estimula la secreción de IL-6 e IL-1 β , las cuales promueven la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Con ello se refuerza la desviación del metabolismo del triptófano hacia la producción de ácido quinolínico, así como de las interleucinas de la inmunidad innata, reduciéndose en mayor proporción la síntesis de serotonina. Se propone dicha vía como un proceso de consolidación en el ánimo depresivo.^(15,17,18)

La naturaleza de los estudios de microbiota intestinal en humanos es más correlativa que causal. En los estudios humanos, se recolectaron muestras fecales de los participantes para la secuenciación. Se utilizan numerosos tipos diferentes de secuenciación según los objetivos de los estudios. Los métodos de secuenciación más comunes son la secuenciación de 16 s rRNA y la secuenciación metagenómica. A partir de los resultados de la secuenciación, los investigadores pueden evaluar la abundancia y diversidad de la microbiota.^(19,21)

Asimismo, las especies detectadas fueron diferentes al estudio de Chen J⁽²²⁾. et al, pudiendo deberse a la diferencia metodológica y/o la localización de la extracción. Sería interesante conocer la correlación entre la microbiota oral y fecal, si son superponibles y cual de las muestras sería más representativa del mecanismo fisiopatológico de la migraña. Gonzalez et al.⁽¹⁹⁾ solventaron esta situación elaborando un análisis de la composición del microbioma (ANCOM) por unidades taxonómicas operacionales (OTUs) tanto para las muestras fecales como orales, estratificando los resultados por nitrato, nitrito y óxido nítrico. En este caso, la correlación entre la composición y contenido de nitrito, nitrato y óxido nítrico se diferencian mejor entre grupos usando las muestras de microbiota oral.⁽¹⁹⁾

Jiang W et al.⁽²¹⁾ y su equipo detectaron un aumento en la proporción relativa en cuanto a género de *Veillonella*, *Porphyromonas*, *Campylobacter*, *Haemophilus*, *Neisseria* y *Streptococcus* en pacientes migrañosos. Ello se acompañó de una disminución significativa del género *Rothia*. Desde el punto de vista de clasificación por filo aumentaron significativamente las *Proteobacterias* y *Bacteroidetes* en el grupo de migraña y se redujo la abundancia relativa de *Actinobacteria* y *Fusobacteria* comparado con controles. No se hallaron diferencias en la proporción de especies de *Streptococcus* y *Pseudomonas* entre el grupo de pacientes y controles. El estudio concluyó que una menor proporción de *Prevotella* y *Veillonella* y mayor concentración de *Rothia*, objetivados en los controles, se correlacionaron con mayor cantidad de nitritos en respuesta a la suplementación con nitrato (poder reductor). Se sugiere su participación en la homeostasis del óxido nítrico, un conocido factor precipitante de la migraña. Ninguno de los estudios de microbiota y migraña analizaron de forma sistemática la concentración de nitritos, nitratos y óxido nítrico entre otros metabolitos de interés en la migraña. Se podría haber incluido una batería de indicadores inflamatorios en estos pacientes como la PCR, LPS, zonulina, TNF-alpha, IL-1 o IL-6.^(4,6,16,21)

En otro estudio reciente de carácter transversal, Gonzalez A et al ⁽¹⁹⁾ analizaron un subgrupo de pacientes del American Gut Project Cohort, en el que se obtuvo la secuencia de las subunidades 16S rRNA del metagenoma de muestras fecales y orales. Se buscaron genes para determinar la presencia y cantidad de genes asociados a la reductasa de nitrato, nitrito, y óxido nítrico. Se correlacionaron los hallazgos con la autoconfirmación de estado migrañoso. En dicho estudio se detectó un aumento significativo de especies reductoras de óxido nítrico como aquellas del género *Streptococcus* y *Pseudomonas* en la microbiota oral. Ambos géneros se descompusieron en subgrupos según su oligotipado, en el que *Pseudomonas* spp mostró una distribución significativamente diferente mediante el test de Fischer en migrañosos comparado con controles, siendo el oligotipo 2 característico de la microbiota oral de los migrañosos. A su vez, el estudio identifica otras bacterias con potencial de reducir nitrato como *Rothia mucilaginosa*, *Pasteurella* y *Haemophilus parainfluenzae*, ya descritas como especies asociadas a cefalea.⁽¹⁹⁾ Otras especies de *Pseudomonas* y de estreptococos están asociados a enfermedad odontológica como gingivitis crónica o periodontitis.^(18,19)

Dentro del estudio de la microbiota intestinal como indicador fisiopatológico de la migraña, se encuentra el estudio de Georgescu D et al ⁽²⁰⁾, en el que 105 mujeres jóvenes con migraña sin aura fueron asignadas según la presencia o ausencia de disbiosis intestinal. Al ser un estudio exploratorio transversal no cumple los criterios de una investigación representativa prospectiva y longitudinal perdiendo así poder estadístico. Asimismo, el objetivo principal del estudio fue correlacionar la presencia/ausencia de disbiosis, definida por un aumento o disminución de la diversidad de la microbiota comparándola con una microbiota de referencia en este subgrupo de pacientes. La diversidad de microorganismos en las muestras fecales se identificaron mediante el método MALDI-TOF-MS y el análisis tuvo como objetivo determinar la cantidad de especies aerobias, anaerobias o microaerófilas y las CFU por gramo de muestra, pero sin identificar especies individuales y su proporción en el microbioma.⁽²⁰⁾ Otra limitación de dicho estudio es que no se incluyó un grupo control con pacientes sanos que permitiera comparar cada parámetro y estratificar los resultados por IMC, raza, sexo y edad si fuera necesario. Por ejemplo, se identificó una correlación significativa entre la concentración de TNF-alpha, CIMT y la presencia de disbiosis, coexistiendo una correlación entre la severidad de la disbiosis y el IMC en la población estudiada, por lo que se desconoce si la causa primaria es la disbiosis o la obesidad, siendo conocida la bidireccionalidad de su interacción (Cámara Lemarroy et al) ⁽²⁾. Adicionalmente, el número de participantes (N) resultó insuficiente, como la incapacidad de extrapolar resultados a la población masculina, que padecen migraña con aura o mujeres posmenopáusicas. Dado la naturaleza de un estudio observacional, surgen inconvenientes estadísticos, siendo las fuentes de posible sesgo de información una evaluación inexacta de la exposición a distintos factores ambientales como la nutrición y hábito deportivo. Por otro lado, identificar el sesgo de recuerdo ya que la gravedad de la migraña no fue evaluada por un especialista en el momento agudo, si no por una entrevista con personal de enfermería.⁽¹⁹⁻²²⁾

Como ha sido expuesto tanto el diseño de estudio, las características poblacionales, la metodología al analizar las muestras, la clasificación de resultados, los parámetros estudiados y objetivos del estudio no fueron homogéneos, imposibilitando un meta-análisis. Se evalúa la calidad metodológica de los estudios observacionales mediante la escala STROBE expuesta en la Figura 5.0.

4.2. MIGRAÑA Y PROBIÓTICOS: ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Los probióticos como tratamiento coadyuvante de migraña se han estudiado escasamente, siendo la mayoría de estudios no controlados, de baja potencia (1-B) y de tamaño muestral insuficiente. Se debe hacer referencia a la heterogeneidad de los datos y falta de control sobre factores de confusión, como el hábito dietético o la presencia de patología gastrointestinal concomitante. También se pretende evaluar la adecuación de los métodos estadísticos seleccionados; t-test por pares, t-test simple, medidas repetidas con ANOVA y ANCOVA.

En primera instancia, Ghavami et al.⁽²³⁾ llevaron a cabo un ensayo clínico multicéntrico controlado con placebo y doble ciego con mujeres diagnosticadas de migraña y que recibieron un simbiótico. El grupo receptor del simbiótico experimentó una disminución tanto en la frecuencia media de episodios como en la ingesta de tratamiento farmacéutico. La permeabilidad intestinal y la elevación de marcadores inflamatorios como la zonulina y la PCR hipersensible, también se redujeron de forma significativa en el grupo del simbiótico. La metodología es comparable al ensayo clínico elaborado por de Roos et al en 2017⁽²⁵⁾ y sin embargo obteniendo resultados bastante dispares. Para la cuantificación de las variables principales se emplearon escalas similares en todos los ensayos incluidos, MIDAS o IHD, a excepción de Sensenig et al.⁽²⁷⁾ que categorizó la respuesta a la intervención según el LMQ.

Martami F et al.⁽²⁴⁾ aportaron un ensayo controlado con placebo, randomizado y doble ciego comunicando una reducción significativa en el número de episodios migrañosos y de la necesidad de consumo de medicación abortiva entre el grupo receptor del probiótico y el control. En este estudio se analizaron independientemente pacientes diagnosticados de migraña episódica y migraña crónica. El primero, recibió el probiótico durante ocho semanas mientras que el segundo recibió el mismo probiótico en un periodo de 12 semanas. Los resultados son equiparables a los estudios mencionados previamente en cuanto a que las variables principales medidas fueron la severidad y frecuencia de los episodios migrañosos. La diferencia en cuanto al reclutamiento de pacientes debe tenerse en cuenta, ya que excluyeron a aquellos que estuvieran consumiendo antidepresivos o antipsicóticos y que podrían alterar la microbiota de base y la clínica. Es indispensable recalcar que el probiótico utilizado incluía una mayor variedad de cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* que el ensayo elaborado por de Roos et al. La inconsistencia encontrada en los dos ensayos clínicos aleatorizados puede deberse a las diferentes cepas de probióticos utilizadas en los dos estudios (Martami et al. 2019; de Roos et al. 2017).^(24,25)

Se infiere un posible efecto terapéutico de los resultados de Roos N et al.⁽²⁶⁾, un ensayo clínico con 29 pacientes que recibieron un probiótico durante 12 semanas; no obstante, en un estudio posterior randomizado controlado con placebo y doble ciego de 63 pacientes (basado en el cálculo de muestra necesaria con un nivel de significado estadístico alfa del 5% y poder del 80%)⁽²⁵⁾ realizado por los mismos autores, no registró cambios significativos tras la administración del mismo probiótico, sin modificaciones en la pauta, tiempo de seguimiento o componentes. El estudio piloto de 2015⁽²⁶⁾ indica una reducción en la frecuencia de ataques medidos por días al mes de migraña y mejora en la escala MIDAS, a diferencia del ensayo clínico randomizado y doble ciego de 2017⁽²⁵⁾. Una crítica de la metodología estadística se basa en la realización de un t-test pareado intragrupo (pre y posterior a la intervención), por lo que se aumentó el error tipo 1 y no se estudió el efecto de la intervención entre grupos. Para ello hubiese sido recomendable realizar un t-test independiente por grupo pre y post intervención y un ANCOVA concomitante con una corrección por factores de confusión y por los valores iniciales. Otra fuente limitante resultó en una mayor proporción de mujeres posmenopáusicas en el grupo placebo, siendo la media de edad de reclutamiento 40 (18-70 años), siendo ambos grupos comparables por edad, género e IMC al inicio del estudio. Es relevante ya que en la patología de la migraña se ha reconocido el efecto de los estrógenos como factor desencadenante, siendo una contraindicación los anticonceptivos en pacientes con migraña. De Roos et al.⁽²⁵⁾ no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la concentración de zonulina fecal y sérica pre y post intervención, tampoco en el ratio Lactulosa/manitol. Tampoco se evidenciaron cambios en los marcadores inflamatorios IL-6, IL-10 o TNF alpha entre grupos.^(25,26)

Sensenig et al.⁽²⁷⁾ aporta otros elementos a tener en cuenta para el tratamiento y prevención de la migraña como es una dieta hipocalórica, un suplemento polivitamínico, determinadas sustancias antiinflamatorias encontradas en hierbas y el uso de probióticos. Es reseñable la mejoría sintomática de los pacientes, pero las variables a estudio se redujeron a la mejoría en la calidad de vida subjetiva del paciente mediante un cuestionario sin datos analíticos. En este caso el ensayo clínico careció de un grupo placebo y doble ciego, comprometiendo así la validez de los resultados.

No fue posible realizar un metaanálisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo sobre el uso de probióticos en la profilaxis de la migraña según las directrices PRISMA debido a diferencias metodológicas y heterogeneidad de resultados de los estudios incluidos. Cabe

destacar que las intervenciones basadas en probióticos, difieren en términos de composición y concentración de bacterias. La evidencia ahora respalda un llamado a la acción para la investigación del microbioma de la migraña para construir la base de evidencia y el impacto potencial de la nutrición en la prevención y el tratamiento de los ataques de migraña. Los probióticos son otra terapia potencial para la migraña que, al igual que las intervenciones dietéticas, pueden modular la microbiota intestinal y modificar la evolución de la enfermedad.

5. CONCLUSIÓN

La investigación sobre la relación entre la microbiota y la migraña, así como el potencial terapéutico de los probióticos en su manejo, abarca una variedad de estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados. Los estudios observacionales, como los realizados por Chen et al., Wang et al., Jiang et al., Gonzalez et al., y Georgescu et al.,⁽¹⁹⁻²²⁾ revelan una asociación entre ciertos componentes de la microbiota y la presencia de migraña, aunque las metodologías y los hallazgos varían entre ellos. Por otro lado, los ensayos clínicos aleatorizados, incluidos los estudios de Ghavami et al., de Roos et al., Martami et al., y Sensenig et al.,⁽²³⁻²⁷⁾ presentan resultados contradictorios sobre la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la migraña, con algunas investigaciones sugiriendo beneficios mientras que otras no encuentran diferencias significativas respecto al placebo.

La falta de homogeneidad en los diseños de estudio, las poblaciones estudiadas, las metodologías de análisis y los criterios de evaluación dificultan la interpretación de los resultados y la extracción de conclusiones definitivas. Sin embargo, estos estudios sugieren un potencial interés en la modulación de la microbiota como una estrategia terapéutica para la migraña.^(28,29) Dada la diversidad de enfoques y los resultados dispares, es necesario realizar más investigaciones con diseños metodológicos rigurosos y muestras más grandes para confirmar y comprender mejor la relación entre la microbiota y la migraña, así como para evaluar adecuadamente el papel de los probióticos en su tratamiento.

Los estudios sobre el papel de la microbiota intestinal en la migraña han dado como resultado una comprensión más profunda de su fisiopatología, a la vez que oportunidades terapéuticas. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar los cambios exactos en el microbioma que podrían estar implicados en el origen de la migraña. Comprender estos cambios puede conducir a la personalización de los tratamientos de migraña, tratamientos no opioides basados en el microbioma, como intervenciones dietéticas con probióticos o prebióticos. Un beneficio adicional de estos tratamientos es su bajo coste en comparación con los fármacos tradicionales o la administración de anticuerpos monoclonales frente rCGRP. Una mayor comprensión de cómo la composición alterada del microbioma intestinal afecta la señalización del nervio vago permitirá una mejor modulación de este, para desarrollar una nueva terapia para la migraña. Tal tratamiento no invasivo y de bajo riesgo supondría un gran beneficio para los pacientes con migraña.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Goadsby PJ, Raskin NH. Primary headache syndromes, migraine: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition, chapter 14. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130§ionid=79755453>
2. Cámara-Lemarroy CR, Rodríguez-Gutierrez R, Monreal-Robles R, Marfil-Rivera A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2016 Sep 28;22(36):8149-60. DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8149.

3. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. Published online 2013 Jul 25. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.021<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3858400/>
4. Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18(10):454.
5. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci.* 2015;35(17):6619–6629.
6. Crawford J, Liu S, Tao F. Gut microbiota and migraine. *Neurobiol Pain.* 2022 Apr 9;11:100090. DOI: 10.1016/j.ynpai.2022.100090.
7. Rivera-Mancilla E, Villalón CM, Maassen Van Den Brink A. CGRP inhibitors for migraine prophylaxis: a safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(10):1237-1250.
8. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment 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;78:1337–1345.
9. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019 Oct 1;99(4):1877-2013.
10. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203-209.
11. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci.* 2018;12:49.
12. van Hemert S, Breedveld AC, Rovers JM, Vermeiden JP, Witteman BJ, Smits MG, et al. Migraine associated with gastrointestinal disorders: Review of the literature and clinical implications. *Front Neurol.* 2014;5:241.
13. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, Vahabizad F, Martelletti P, Ghaemi A, et al. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *J Headache Pain.* 2020;21(1):15.
14. Dai YJ, Wang HY, Wang XJ, Kaye AD, Sun YH. Potential Beneficial Effects of Probiotics on Human Migraine Headache: A Literature Review. *Pain Physician.* 2017;20(2):E251-E255.
15. Sweeney MM, Bonakdar RA. Evaluating the effects of probiotics on adults with migraine and comorbid gastrointestinal disorders: A systematic review. *Headache.* 2020;60(Suppl 1):66-68.
16. Tang Y, Liu S, Shu H, Yanagisawa L, Tao F. Gut Microbiota Dysbiosis Enhances Migraine-Like Pain Via TNF α Upregulation. *Mol Neurobiol.* 2020;57(1):461-468.
17. Lanza M, Filippone A, Casili G, Giuffrè L, Scuderi SA, Paterniti I, et al. Supplementation with SCFAs Re-Establishes Microbiota Composition and Attenuates Hyperalgesia and Pain in a Mouse Model of NTG-Induced Migraine. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4847.
18. Socala K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021;172:105840.
19. González A, Hyde E, Sangwan N, Gilbert JA, Viirre E, Knight R. Migraines Are Correlated with Higher Levels of Nitrate-, Nitrite-, and Nitric Oxide-Reducing Oral Microbes in the American Gut Project Cohort. *mSystems.* 2016;1(5):e00105-16.
20. Georgescu D, Iurciuc MS, Ionita I, Dragan S, Muntean M, Ancusa OE, et al. Migraine without Aura and Subclinical Atherosclerosis in Young Females: Is Gut Microbiota to Blame? *Medicina (Kaunas).* 2019;55(12):786.
21. Jiang W, Wang T, Liu C, Deng M, Ren X, Wang F, et al. A 16S rRNA gene sequencing based study of oral microbiota in migraine patients in China. *Bioengineered.* 2021 Dec;12(1):2523-2533. DOI: 10.1080/21655979.2021.1933840. PMID: 34151726; PMCID: PMC8806455.
22. Chen J, Wang Q, Wang A, Lin Z. Structural and Functional Characterization of the Gut Microbiota in Elderly Women With Migraine. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Jan 29;9:470. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00470. PMID: 32083024; PMCID: PMC7001586.
23. Ghavami A, Khorvash F, Heidari Z, Khalesi S, Askari G. Effect of synbiotic supplementation on migraine characteristics and inflammatory biomarkers in women with migraine: Results of a randomized controlled trial. *Pharmacol Res.* 2021 Jul;169:105668. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105668. Epub 2021 May 12. PMID: 33989763.
24. Martami F, Togha M, Seifishahpar M, Ghorbani Z, Ansari H, Karimi T, et al. The effects of a multispecies probiotic supplement on inflammatory markers and episodic and chronic migraine characteristics: A randomized double-blind controlled trial. *Cephalalgia.* 2019 Jun;39(7):841-853. DOI: 10.1177/0333102418820102. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30621517.

25. de Roos NM, van Hemert S, Rovers JMP, Smits MG, Witteman BJM. The effects of a multispecies probiotic on migraine and markers of intestinal permeability-results of a randomized placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Dec;71(12):1455-1462. DOI: 10.1038/ejcn.2017.57. Epub 2017 May 24. PMID: 28537581.
26. de Roos NM, Giezenaar CG, Rovers JM, Witteman BJ, Smits MG, van Hemert S. The effects of the multispecies probiotic mixture Ecologic®Barrier on migraine: results of an open-label pilot study. *Beneficial microbes.* 2015;6(5):641–646. DOI: 10.3920/BM2015.0003.
27. Sensenig JN, Marrongelle JD, CCN M. Treatment of migraine with targeted nutrition focused on improved assimilation and elimination. *Altern Med Rev.* 2001;6(5):488-494.
28. Cook TM, Gavini CK, Jesse J, Aubert G, Gornick E, Bonomo R, et al. Vagal neuron expression of the microbiota-derived metabolite receptor, free fatty acid receptor (FFAR3), is necessary for normal feeding behavior. *Mol Metab.* 2021 Dec;54:101350. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101350. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34626852; PMCID: PMC8567301.
29. Parohan M, Djalali M, Sarraf P, Yaghoubi S, Seraj A, Foroushani AR, et al. Effect of probiotic supplementation on migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Neurosci.* 2022 Mar;25(3):511-518. DOI: 10.1080/1028415X.2020.1764292. Epub 2020 May 18. PMID: 32420827.

7. ANEXO

