

***Petasites hybridus*: tratamiento y profilaxis de la migraña**

María Emilia Carretero Accame

Las cefaleas están consideradas como una de las afecciones de mayor prevalencia en la población, así lo reconoce la Organización Mundial de la Salud, que la sitúa entre las veinte causas principales de incapacidad. Unos 240 millones de personas en el mundo padecen 1,4 billones de ataques de migraña cada año. En España, según datos del Programa PALM (Plan de Acción en la Lucha contra la Migraña), se encuentran aproximadamente cuatro millones de personas que sufren de migraña. Esta enfermedad afecta en una proporción tres veces superior a las mujeres que a los hombres, principalmente en edades productivas. No solamente es una de las causas más importantes de incapacidad, con la repercusión laboral que ello conlleva, sino que además supone un gran coste social. La *Internacional Headache Society* (IHS), clasifica las cefaleas en dos grandes grupos: cefaleas primarias (migraña, cefalea tensional, cefalea en racimo y otras cefaleas autonómicas trigeminales y, otras cefaleas primarias) y cefaleas secundarias que son atribuidas a otras patologías. Se recomienda prevenir la migraña cuando se presentan más de tres crisis al mes, cuando el tratamiento agudo con fármacos es insuficiente o si el problema más importante son las crisis muy severas con aura. La profilaxis y tratamiento pueden ser de gran utilidad para controlar la enfermedad y además, la prevención es muy importante con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes. Basándose en las directrices americanas y europeas para el tratamiento de la migraña, Evers en 2008 ha evaluado diferentes fármacos para su profilaxis incluyendo en el estudio todos los trabajos publicados sobre el tema, en las bases de datos *MedLine*, *Embase* y *Cochrane library*, desde la publicación de las directrices. Este autor concluye tras el estudio que los fármacos de primera elección para la profilaxis son los beta-bloqueantes, flunarizina, ácido valproico y topiramato y, en Estados Unidos, también amitriptilina. Entre los de segunda elección, de menor eficacia o con resultados más pobres, cita venlafaxina, gabapentina, naproxeno, **raíz de petasites**, vitamina B2 y magnesio. Sin embargo este autor reconoce que su elección no está basada en consideraciones fisiopatológicas, pues la fisiopatología de la migraña no se conoce aún perfectamente.



PETASITES

Petasites hybridus (L.) P. Gaertn., B. Mey. & Scherb., familia Asteraceae, es una planta vivaz que crece en terrenos húmedos en casi toda Europa, encontrándose también en Asia y en el sur de Estados Unidos. Se conoce vulgarmente con los nombres de petasites, petasita o sombrerera en español, y *butterbur* en inglés.

La especie presenta en su base hojas grandes dispuestas en forma de roseta, redondeadas a reniformes, coriáceas, con los bordes ligeramente dentados; las inflorescencias están constituidas por racimos de capítulos de flores rosa pálido o rojizas, tubulosas. La droga la constituyen los

rizomas, ramificados, grandes, rodeados por raíces filiformes, muy oscuras. En ocasiones se han empleado también las hojas, aunque no se recomienda la utilización de las mismas.

La droga contiene inulina, resina, aceite esencial, flavonoides, alcaloides pirrolizidínicos con estructura de necina 1,2 no saturada (senecionina, senkirkina, etc.) y sus N-óxidos. Los principios activos son ésteres de alcoholes sesquiterpénicos tipo eremofilano, como la petasina.



En el siglo I de nuestra era, ya Dioscórides en su obra *De Materia Medica* describía las propiedades beneficiosas de petasites. Sus órganos subterráneos se han utilizado desde hace más de 900 años por sus propiedades espasmolíticas y analgésicas, así como en el tratamiento de problemas gastrointestinales, asma y algunas otras enfermedades. Por vía tópica se empleaba para tratar la gangrena y las úlceras. Actualmente, las raíces y rizomas de la planta se emplean en el tratamiento y profilaxis de la migraña. También se utilizan por su actividad farmacológica en el tratamiento de la hipertensión, rinitis alérgica y asma.

En la bibliografía científica publicada se encuentran ensayos farmacológicos y clínicos, realizados tanto con los órganos subterráneos, como con las hojas y con compuestos aislados. Gran parte de los mismos aparecen a partir de 1980 y demuestran la eficacia y seguridad de petasites, para mejorar, durante algunas semanas, el dolor de los pacientes tratados.

Se han publicado diferentes ensayos *in vitro* e *in vivo* en células, órgano aislado o animal entero cuyo objetivo no es únicamente verificar el efecto de la droga sino llegar a intentar

esclarecer su mecanismo de acción.

La aplicación del extracto de los órganos subterráneos a células microgliales primarias de rata, ha demostrado que petasites se puede considerar como un inhibidor selectivo natural de la actividad de COX-2 e inhibidor además de su expresión, independientemente de la concentración de petasina (principio activo mayoritario) que contenga.

En ratas anestesiadas se comprobó que la administración vía intravenosa de S-petasina originaba un descenso dosis-dependiente en la presión sanguínea, debido probablemente a un bloqueo de los canales de calcio tipo voltaje-dependiente. Efectivamente, en fechas recientes, se han comprobado los efectos vasodilatadores de S-petasina y algunas lactonas eremofilánicas aisladas de las raíces de petasites, en arterias mesentéricas de rata. En la vasodilatación inducida por estos compuestos, que es independiente del endotelio vascular, parece intervenir un bloqueo de canales de calcio tipo L-voltaje-dependientes en células musculares lisas (arterias mesentéricas y segmentos aórticos). Además estos compuestos inhiben la síntesis de ADN tanto en músculo liso como en cardiomiocitos.

Algunos autores indican que las lactonas eremofilánicas, con menor efecto que S-petasina, son en realidad artefactos formados durante el proceso de desecación y almacenamiento de la droga, pero que contribuyen positivamente a la actividad de la misma.

Tanto petasina como isopetasina, han demostrado poseer propiedades antiespasmódicas, resultando ser tan eficaces como la papaverina sobre órgano aislado. Del mismo modo, ambos compuestos han demostrado poseer un marcado efecto antiinflamatorio a través de la inhibición de la síntesis de leucotrienos.

En el trabajo de revisión realizado por Agosti y cols. en el año 2006, se analizaron todos los ensayos publicados desde el año 1980 hasta julio de 2005 en las principales bases de datos, relativos a la eficacia de petasites como preventivo de la migraña. De todos los ensayos se

seleccionaron tres estudios clínicos aleatorizados y controlados. Todos ellos se realizaron con un extracto comercial obtenido por tratamiento de los órganos subterráneos de la planta con dióxido de carbono supercrítico. El extracto, estandarizado por su contenido en petasinas (como mínimo un 15 %), carece prácticamente de alcaloides pirrolizidínicos.

Como conclusión de los resultados obtenidos en dos de los ensayos, los de mayor calidad, correspondientes a un total de 293 pacientes (60 y 233 respectivamente), se puede afirmar que la administración de 150 mg del extracto durante un periodo de 3 o 4 meses, se asocia con una disminución de la frecuencia de crisis de migraña y una mejoría superior al 50 %, en comparación con la dosis de 100 mg o con el placebo. Además se constata su buena tolerabilidad y seguridad para el tratamiento preventivo de la migraña en humanos.

La mejoría del dolor de cabeza y por ello la disminución de los efectos adversos más frecuentes relacionados con el mismo, como son las náuseas o el dolor de estómago, parecen ser consecuencia de la actividad antiinflamatoria y vasodilatadora de los principales componentes de la droga (petasina e isopetasina).

La migraña es además bastante frecuente en niños pero, como ocurre con los tratamientos de otras patologías infantiles, son muy escasos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados llevados a cabo en este especial grupo de población.

Puesto que los fármacos de síntesis empleados en la prevención de la migraña presentan una elevada incidencia de efectos adversos importantes, sería muy interesante disponer de tratamientos eficaces y seguros para niños. En esta línea se ha realizado un ensayo clínico abierto, multicéntrico, prospectivo, con 108 niños y adolescentes de entre 6 y 17 años de edad diagnosticados como migrañosos desde al menos un año de acuerdo con la clasificación de la IHS (*International Headache Society*). Se trató a los pacientes con 50 a 150 mg de extracto de raíz de petasites, según su edad, durante cuatro meses. El 77 % manifestaron una reducción en la frecuencia de las crisis de migraña de al menos el 50 %. No se observaron efectos adversos graves, por lo que se puede afirmar que petasites además de ser eficaz, es seguro en la profilaxis de la migraña en niños y adolescentes, además de serlo en adultos como ya se ha comprobado en otros ensayos.

En otro estudio prospectivo, aleatorizado, parcialmente doble ciego y controlado frente a placebo, sobre 58 niños de entre 8 y 12 años, se comparó la administración de raíz de petasites con musicoterapia. Los pacientes fueron distribuidos de la siguiente forma: 19 niños recibieron el extracto de la raíz, 20 niños musicoterapia y los 19 restantes el placebo, siempre durante 12 semanas. Ambos tratamientos causaron una mayor reducción del dolor que el placebo. Aunque los resultados son prometedores, es necesario realizar más ensayos y mejor diseñados.

Respecto a la actividad de petasites en rinitis alérgica y asma, existe bastante bibliografía publicada de calidad desigual. Un trabajo de revisión sistemática publicado en 2007, evalúa la eficacia de las raíces de esta planta medicinal junto a otras plantas medicinales en el tratamiento de la rinitis alérgica. Se trata de una revisión exhaustiva pues no solo incluye las publicaciones recogidas en las bases de datos, sino también información de preparados comercializados y obtenida de expertos en este campo. Los autores seleccionaron únicamente 16 ensayos clínicos correspondientes a 10 plantas medicinales, aleatorizados, doble ciego, frente a placebo o algún compuesto activo, en pacientes de rinitis alérgica y con resultados clínicamente relevantes. Seis de ellos se habían llevado a cabo con extracto de *Petasites hybridus* y de ellos se puede concluir, que su eficacia es superior al placebo o equivalente a la de antihistamínicos no sedantes, en pacientes con rinitis alérgica intermitente.

El extracto comercial de hojas de petasites carente de alcaloides pirrolizidínicos (Ze 339, extracción con dióxido de carbono), ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento de rinitis alérgicas, desapareciendo los síntomas en 30 minutos. Con este extracto se han realizado diversos ensayos clínicos y también alguno de farmacovigilancia. De todos ellos es de

destacar el estudio abierto realizado sobre 580 pacientes tratados con dos tabletas de Ze 339/día, durante dos semanas. Los síntomas de rinitis alérgica estacional mejoraron de forma clínicamente relevante en el 90 % de los pacientes tratados. La eficacia, tolerabilidad y mejora de la calidad de vida, fueron muy positivas. A un 44 % de los pacientes se les administró conjuntamente un fármaco antialérgico, comprobando que el efecto no es mejor que el conseguido solo con el extracto. Prácticamente no se produjeron efectos adversos. La vigilancia después de la puesta en el mercado del producto, es consistente con otros ensayos previamente documentados.

Otro ensayo abierto, prospectivo, no aleatorizado, evaluó la eficacia y tolerabilidad en el tratamiento del asma, de un extracto lipofílico de raíces, comercializado como cápsulas conteniendo 50 mg de dicho extracto estandarizado con un 15 % de petasinas. El estudio incluyó 64 adultos y 16 niños/adolescentes. De los resultados se puede deducir que 150 mg del extracto, administrados durante 8-16 semanas puede ser eficaz ya que reduce la severidad de diversos parámetros relacionados con el asma.

La **posología** recomendada por la Comisión E para la raíz y rizoma es de preparados equivalentes a 4,5 – 7 g de droga/día. No debe sobrepasarse 1 µg/día de alcaloides pirrolizidínicos y el tratamiento no debe ser superior a 4 – 6 semanas/año. De los ensayos clínicos realizados se aconseja administrar una dosis de 75 mg del extracto comercial (libre de alcaloides), dos veces al día. Su empleo está contraindicado durante el embarazo y lactancia. Tampoco debe administrarse a niños muy pequeños.

La Comisión E alemana indica el empleo de los órganos subterráneos de petasites en el tratamiento de dolores espásticos agudos del tracto urinario, especialmente en cólicos nefríticos. Sin embargo, no recomienda el uso de las hojas, que también se han empleado como espasmolítico, analgésico, diurético, estimulante del apetito, etc., ya que considera que no están suficientemente demostrados sus beneficios y que los alcaloides pirrolizidínicos que contiene pueden causar toxicidad hepática. Además ensayos en animales han mostrado efecto carcinogénico.

Otras especies del género *Petasites* se utilizan en diferentes países para diversas afecciones. Por ejemplo, *P. formosanus* especie endémica de Taiwan, se ha empleado para tratar la hipertensión y otros problemas cardiovasculares probablemente debido a su actividad relajante de musculatura lisa vascular. *P. japonicus* utilizada también en problemas como rinitis o asma, se está estudiando por sus propiedades antioxidantes y anticancerígenos, a pesar de que si se administra regularmente por vía oral, induce tumores hepáticos.

Bibliografía

- ? **Agosti R, Duke RK, Chrubasik JE, Chrubasik JE.** Effectiveness of *Petasites hybridus* preparations in the prophylaxis of migraine: A systematic review. *Phytomedicine* 2006, **13**(9-10): 743-6.
- ? **Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A et al.** The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council, 1998.
- ? **Danesch U, Rittinghausen R.** Safety of a patented special butterbur root extract for migraine prevention. *Headache* 2003, **43**(1): 76-8.
- ? **Danesch U.** *Petasites hybridus* (Butterbur root) extract in the treatment of asthma – An open trial. *Altern Med Rev* 2004, **9**(1): 54-62.
- ? **Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U.** The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol* 2004, **51**(2): 89-97.
- ? **Evers S.** Alternatives to beta blockers in preventive migraine treatment. *Nervenarzt* 2008, **79**(10): 1135-6, 1138-40, 1142-3.
- ? **Evers S.** Treatment of migraine with prophylactic drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2008, **9**(15): 2565-73.
- ? **Fiebich BL, Grozdeva M, Hess S, et al.** *Petasites hybridus* extracts in vitro inhibit COX-2 and PGE₂ release by direct interaction with the enzyme and by preventing p42/44 MAP kinase activation in rat primary microglial cells. *Planta Med* 2005, **71**(1): 12-9.
- ? **Grossmann W, Schmidramsl H.** An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. *Altern Med Rev* 2001, **6**(3): 303-10.

- ? **Guo R, Pittler MH, Ernst E.** Herbal medicines for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, **99**(6): 483-95.
- ? **Käufeler R, Polasek W, Brattström A, Koetter U.** Efficacy and safety of butterbur herbal extract Ze 339 in seasonal allergic rhinitis: postmarketing surveillance study. *Adv Ther* 2006, **23**(2): 373-84.
- ? **Lin YL, Mel CH, Huang SI, Kuo YH.** Four new sesquiterpenes from *Petasites formosanus*. *J Nat Prod* 1998, **61**(7): 887-90.
- ? **Lipton RB, Göbel H, Einhüpl KM et al.** Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004, **63**(12): 2240-4.
- ? **Oelkers-Ax R, Leins A, Parzer P et al.** Butterbur root extract and music therapy in the prevention of childhood migraine: An explorative study. *Eur J Pain* 2008, **12**(3): 301-13.
- ? **Pothmann R, Danesch U.** Migraine prevention in children and adolescents: results of an open study with a special butterbur root extract. *Headache* 2005, **45**(3): 196-203.
- ? **Saritas Y, von Reuß SH, König WA.** Sesquiterpene constituents in *Petasites hybridus*. *Phytochemistry* 2002, **59**(8): 795-803.
- ? **Sheykhzade M, Smajilovic S, Issa A, et al.** S-petasin and butterbur lactones dilate vessels through blockage of voltage gated calcium channels and block DNA synthesis. *Eur J Pharmacol* 2008, **593**(1-3): 79-86.
- ? www.programapalm.org/index_00.htm