



Tema 3-2019:

Abordaje terapéutico de la migraña en la mujer embarazada y en lactancia

Recibido: 13/07/2019

Aceptado: 18/11/2019

¹ Carlos Mario Sequeira Quesada

¹ Médico Residente en la Especialidad de Neurología. Hospital San Juan de Dios. carlos.sequeiraquesada@ucr.ac.cr

Resumen

La migraña es la cefalea primaria valorada en el primer nivel de atención que más frecuentemente causa discapacidad. Es más común en el sexo femenino y especialmente en edades reproductivas y muestra una relación con los niveles tanto estrogénicos y de progesterona, así como la fluctuación de los mismos. Durante el embarazo, la migraña puede aparecer de *novum*, empeorar o más comúnmente tender a la mejoría. Su diagnóstico se centra en la detección de banderas rojas en la historia clínica que sugieran entidades de cefalea secundaria. El abordaje terapéutico de la misma se divide en medidas farmacológicas y no farmacológicas, y subsecuentemente las medidas farmacológicas en aquellas terapias profilácticas y abortivas. Dentro de las opciones farmacológicas a utilizar se cuenta con betabloqueadores y amitriptilina para la profilaxis, mientras que para el tratamiento agudo se recurre al acetaminofén. El uso de triptanes, especialmente sumatriptán, parece ser seguro sin embargo se deja como línea terapéutica posterior. Los opioides a pesar de su efectividad no son recomendados. En la lactancia se siguen recomendaciones similares.

Palabras clave

Migraña ; Aura ; Embarazo ; Lactancia ; Triptanes ; Analgésicos.

Abstract

Migraine is the most common primary headache seen in the first level of attention causing disability. It is more common in women and especially during reproductive ages, showing a relationship with levels of estrogen and progesterone, as well as with the fluctuations in both. During pregnancy, migraine in women can appear for the first time, get worse or more frequently improve. Its diagnosis is centered in the detection of red flags that might suggest a secondary headache. The therapeutic approach can be divided in pharmacologic and non-pharmacologic options, the first one subsequently subcategorized in drugs for prophylaxis and acute treatment. Among the medications available are beta blockers and amitriptyline for prevention, while acetaminophen is used for the acute pain attacks. The prescription of triptans, especially sumatriptan, appears to be safe, nonetheless it is preserved as a third line treatment. Opioids despite its effectiveness are not recommended. Recommendations during breast-feeding follow a similar line.

Key words

Migraine ; Aura ; Pregnancy; Lactation; Triptans; Analgesics.

Introducción

La cefalea es de las enfermedades más comúnmente vista en la práctica médica, generando de manera global más discapacidad que cualquier otro problema neurológico. Se estima que una de cada tres personas experimenta cefalea severa en algún momento de su vida. La mayoría de las personas con cefaleas leves recurrentes o aisladas no consultan al médico, por lo tanto, la prevalencia verdadera de esta dolencia no está definida, sin embargo la prevalencia vitalicia para cualquier tipo de dolor de cabeza se calcula en 90% en hombres y 95% en mujeres. En su modo más general los dolores de cabeza se pueden separar en cefaleas secundarias y las cefaleas primarias, definiéndose este último grupo como aquellos dolores de cabeza ocurren en ausencia de causa exógena. Caracterizar el dolor reportado por el paciente como sugestivo de cefalea primera o secundaria es la primer meta en el abordaje realizado por el médico general. Las cefaleas en general son comunes durante los años reproductivos de las personas, y las mujeres tienen las mismas probabilidades de presentarlas estando o no estando embarazadas. La mayoría de cefaleas son benignas en el sentido de no tener ningún impacto negativo sobre el embarazo, sin embargo, el efecto potencial de las drogas sobre el feto además del riesgo aumentado de ciertas cefaleas secundarias durante el estado gestacional dificulta muchas veces el abordaje y manejo terapéutico de estas pacientes por parte de médicos generales en el primer nivel de atención⁽¹⁻³⁾.

La migraña, derivada de la palabra griega antigua hemikranio, la cual quiere decir mitad de la cabeza, es la causa más frecuente de cefalea incapacitante. Diversas estadísticas apuntan a 27.9 millones de pacientes con migraña en los Estados Unidos, 53% de estos individuos reportando discapacidad severa requiriendo reposo en casa y 31% ausentándose al menos 1 día a sus trabajos o escuelas. Se habla que en el lapso de un año 15% de las mujeres acusarán migraña contra 6% de los hombres. La prevalencia de esta dolencia a lo largo de la vida es superior en el género femenino, siendo de 33% para las mujeres y 13% para los hombres. Estos números sin embargo cambian según el grupo etario que esté siendo discutido, muy de la mano con los perfiles hormonales de cada sexo a las diferentes edades. El cuadro de migraña clásicamente descrito es el de un dolor unilateral en cualquier sitio de la cabeza incluyendo regiones retro y periorbitales, frontal, occipital, temporal, parietal y en el

vértex. Este malestar es de naturaleza pulsátil, con una duración de entre 4 y 72 horas, el cual es precipitado por o genera una aversión a la realización de actividad física. También genera incapacidad física y se puede acompañar de náuseas, vómitos e hipersensibilidades sensoriales como fotofobia, sonofobia, alodinia cutánea y osmofobia. Cuando este cuadro es precedido por síntomas transitorios focales (visuales, somatosensoriales, lenguaje y debilidad motora) se denomina que es una migraña con aura, y en ausencia de los mismos se cataloga como migraña sin aura^(1, 4-5).

La patofisiología de esta entidad es un campo de investigación activa y constantes avances. Se descartó el concepto previamente sostenido de un componente vascular dominante como agente causal. Actualmente, se concibe que los ataques migrañosos son debido a una alteración en la función normal del cerebro, probablemente involucrando áreas cerebrales dispersas incluyendo regiones inmersas en distintas redes responsables del procesamiento del dolor, estímulos visuales, auditivos, olfatorios, la regulación del sueño, vigilia y el estado de alerta. Se ha intentado fallidamente delimitar un posible centro generador de la migraña, con hallazgos en estudios de imágenes sugiriendo un posible rol del mesencéfalo, puente dorsal y el hipotálamo. El sistema trigémino vascular es la base anatómica de los cuadros de migraña. La activación de este sistema resulta en la liberación de neuropéptidos vasoactivos (sustancia P, el polipéptido intestinal vasoactivo el óxido nítrico, el péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisiaria así como el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP)) desde las aferentes sensoriales que inervan las arterias craneales, en un proceso llamado inflamación neurogénica. Dentro de la ya mencionada función cerebral anómala se puede incluir también la hiperexcitabilidad cortical interictal, principalmente frente a estímulos sensoriales, o en su defecto la ausencia de control inhibitorio sobre esta actividad, lo cual desencadena la onda de depresión cortical. Esta onda es el sustrato del aura migrañosa, mientras que su rol en la migraña sin aura continua sin definirse por completo^(1, 4).

En el siguiente trabajo se revisará la relación entre la migraña, el estrógeno y la progesterona, además se realizará una recapitulación del esquema diagnóstico que se debe seguir frente a una cefalea en la mujer embarazada. Se culminará comentando las diversas opciones terapéuticas que se cuentan para estas mujeres durante el embarazo y el puerperio⁽²⁾

Migraña y su relación con las hormonas

La mayor incidencia de la migraña en el sexo femenino ha sido reconocida desde antaño, y ha sido respaldada por múltiples trabajos investigativos. Sin embargo, hasta la pubertad, la migraña afecta a ambos sexos en igual proporción. Es después de la misma que la migraña aumenta su prevalencia favoreciendo al género femenino, en quienes los ataques migrañosos no son solo más frecuentes sino que también tienen una mayor duración, son más severos y ostentan una mayor probabilidad de recidiva. La razón más probable para esto es el efecto de las hormonas sexuales femeninas. La pubertad comienza en las niñas alrededor de los 10 a 11 años, y es iniciada por un aumento en los niveles de esteroides sexuales resultando a partir un sistema complejo de retroalimentación entre hipotálamo, hipófisis y ovario. La menarca típicamente ocurre alrededor de los 12-13 años, seguido por marcadas fluctuaciones en los niveles hormonales por los siguientes dos años hasta que la pubertad se completa y la menstruación se normaliza. En el otro extremo del espectro reproductivo, la menopausia está definida por el último período menstrual, usualmente ocurriendo alrededor de los 51 años. La menopausia está precedida por varios años de fluctuación hormonal típicamente asociada con ciclos menstruales irregulares y síntomas vasomotores. Una vez que los niveles hormonales se normalizan, la migraña tiende hacia la mejoría. Ambos períodos etarios están asociados a un mayor riesgo de migraña, representando el característico patrón bimodal de distribución de la prevalencia ⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Mucha investigación se ha centrado en la asociación entre los cambios hormonales durante los ciclos menstruales y el riesgo de migraña. Esta asociación es tan marcada que clínicamente se ha llegado a la definición de la llamada migraña menstrual pura, así como de la migraña relacionada a la menstruación, esto mediante criterios diagnósticos de la *International Criteria for Headache Diagnosis*. La menstruación misma es entonces considerada como un factor de riesgo importante para la migraña, específicamente en los 2 días antes al sangrado y los primeros 3 días del mismo. El momento de aparición de los ataques migrañosos es consistente con la caída natural del estrógeno durante la fase lútea del ciclo menstrual. Estudios recientes han demostrado que las mujeres con una historia de cuadros migrañosos tienen un decline más veloz de sus niveles de estrógeno durante

la fase lútea tardía que sujetos control. Este denominado gatillo estrogénico puede causar estos ataques o bajar el umbral para los mismos volviendo al cerebro más susceptible, y es independiente de la ovulación, debido a que puede desencadenar episodios migrañosos durante intervalos libres de hormonas en pacientes con anticonceptivos hormonales combinados. También es independiente de la menstruación y la presencia o ausencia de la progestina, ya que la migraña puede ser catalizada después de una exposición a estrógenos en mujeres que han tenido histerectomías. Es improbable que la retirada de estrógenos sea el único gatillo de la migraña menstrual, esto por la asociación de la migraña menstrual con la dismenorrea, además del aumento de las prostaglandinas en útero durante la fase lútea en el ciclo menstrual, seguido de un aumento mayor en las primeras 48 horas de menstruación, todo lo anterior imitando el timing de aumento de riesgo a la migraña. Las fluctuaciones de las concentraciones hormonales a lo largo del ciclo menstrual tienen efecto además sobre las características de la migraña, impactando la duración y presencia de náuseas. Los estrógenos, en contraparte, cuando se encuentran aumentados influyen en la susceptibilidad cortical a la onda de depresión cortical expansiva, correspondiendo a la relación que se observa entre estados hiperestrogénicos y la aparición de migraña con aura. ⁽⁶⁻¹¹⁾.

El rol crítico de los estrógenos es revelado por la reversión en la susceptibilidad aumentada posterior a una ooforectomía y el mantenimiento de la vulnerabilidad asociadas a las terapias de reemplazo hormonal. El estrógeno puede modular la actividad de diversos neurotransmisores cerebrales, particularmente sobre los sistemas serotoninérgicos y opioides, aumentando el tono del primero y las concentraciones de betaendorfinas en el segundo. Estos cambios resultan en una mayor susceptibilidad a la migraña sin aura en situaciones de ausencia estrogénica. La presencia de receptores estrogénicos es amplia en el sistema trigeminosensorial. Estudios en ratas ooforectomizadas sugiere una regulación estrogénica sobre el CGRP, aunque hasta la fecha no se ha podido delimitar si esta es hacia el alza o hacia la baja. Otras sustancias como la galanina o el neuropéptido Y son expresadas en mucha mayor concentración en presencia de estrógeno. Los sistemas dopaminérgicos, estudiados en modelos murinos plasman una mayor

actividad de los sistemas de transporte. La progesterona por su parte modula los efectos del estrógeno a través de la inhibición de la excitabilidad cortical mediante actividad gabaérgica. Esta hormona también actúa reduciendo la activación del núcleo caudalis y atenúa la nocicepción trigeminovascular al reducir la extravasación dural de plasma, sugiriendo entonces un efecto más bien protector ^(6, 8).

Estudios funcionales de resonancia magnética indican que entre ambos sexos el cerebro evidencia diferencias estructurales y funcionales al momento de padecer migraña. Dichos cambios se observan en la ínsula posterior y en la precuña en las mujeres, mientras que en hombres la mayoría de cambios se centran en el giro parahipocampal. Posibles explicaciones para estas discrepancias intersexo incluyen diferencias en la respuesta a estrés intermitente, diferentes efectos en las hormonas gonadales sobre el hipocampo y la forma en como actúan los diversos agentes terapéuticos usados comúnmente en esta entidad sobre la disponibilidad de neurotransmisores ^(6, 8).

El embarazo está asociado con un empeoramiento transitorio de la migraña durante el primer trimestre, así como también una mejora reportada en la migraña sin aura, particularmente en las pacientes que padecían migraña asociada a la menstruación. Esta mejoría puede ser debida a la falta de fluctuación hormonal, así como a niveles incrementados de endorfinas. Los ataques de migraña con aura, en contraparte, se pueden ver incrementados por la naturaleza hiperestrógena de la gestación. Se calcula que entre un 4 a 8% de cualquier tipo de migraña empeora durante el estado de gestación. Estudios retrospectivos y prospectivos sugieren que alrededor de un 60-70% de personas migrañosas experimentan mejora durante el embarazo y hasta en 20% de los ataques desaparecen por completo. Otros reportes colocan el porcentaje de mejoría durante el embarazo en hasta un 90%. Si no hay cambios hacia el final del primer trimestre, la migraña es probable que continúe por todo el tiempo de embarazo y postparto. Posterior al parto, la mayoría de mujeres regresan a su patrón pregestacional de migrañas. El uso de anticoncepción hormonal combinada también se asocia a un incremento en la prevalencia de migraña con aura, a pesar de que la migraña sin aura es más probable que se presente en los intervalos libres de hormonas durante la semana de placebo ⁽⁶⁻¹³⁾.

Diagnóstico de Migraña en la mujer embarazada

El abordaje de la cefalea en la mujer embarazada debe centrarse en establecer la posibilidad de una cefalea secundaria como diagnóstico. Preguntas específicas pueden ayudar a evaluar etiologías que pudiesen requerir abordaje inmediato, sin embargo, como las cefaleas secundarias pueden ocurrir en pacientes con historia de larga data de cefalea primaria, lo más importante resulta la definición de síntomas de nueva aparición. Las cefaleas primarias presentan un patrón específico de síntomas y signos, por lo que la historia es muy frecuentemente la principal herramienta diagnóstica, y otros estudios diagnósticos son solo necesarios para descartar alguna entidad secundaria en casos selectos ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

En este abordaje basado en la historia clínica, resulta clave la identificación de posibles banderas rojas referente a la cefalea, que sugieran una patología secundaria como la entidad causal. Entre estas se citan un inicio repentino o que constituyan un cambio significativo en el patrón de una cefalea crónica, la presencia de signos y síntomas neurológicos, compromiso a nivel sistémico, cambios en el nivel de consciencia, personalidad o cognición, que sea de nueva aparición en una persona mayor de 40 años (esta edad por sí misma ya definiría el embarazo como uno de alto riesgo), cefalea precipitada por maniobras de Valsalva, signos meníngeos, historia reciente de trauma en cabeza o cuello e historia de enfermedades hipertensivas o endocrinas. Evidencia reciente agrega además que una cefalea de *novo* durante el embarazo o dentro de las primeras seis semanas de puerperio se debe interpretar como una bandera roja también ⁽¹⁰⁾.

Existen diversas condiciones que aumentan las posibilidades de que el cuadro se trate de una cefalea secundaria, como lo son la presencia los trastornos gestacionales de la presión arterial y la intolerancia a carbohidratos, migraña con aura, anemia, trombofilias, hiperémesis grávida, trombocitopenia, hemorragia postparto y diversas infecciones. Los signos y síntomas, así como el manejo y terapéutica de las diversas entidades de cefalea secundaria distan muy poco entre pacientes embarazadas y las no encintas, y los detalles de las mismas se separan del objetivo de esta revisión. (ver tabla 1) ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

La migraña y su definición clásica de episodios de cefalea episódica recurrente con una duración de entre

4 y 72 horas y asociadas con los síntomas citados en secciones anteriores no varían en la mujer embarazada en relación con el resto de la población. Otras herramientas de investigación más allá de la historia clínica están únicamente indicadas para excluir las posibles patologías secundarias mencionadas previamente. La exposición a radiación ionizante y fuertes campos magnéticos acarrea riesgos teratogénicos potenciales. La elección de modalidad diagnóstica debe buscar proveer al paciente con un estándar de cuidado para el diagnóstico y tratamiento de la patología sospechada, minimizando a la vez los riesgos potenciales para el producto en desarrollo. Tanto la tomografía computarizada como la resonancia magnética tienen consideraciones particulares referentes a su utilización en la mujer gestante, prefiriéndose la resonancia magnética al no exponer a la paciente a radiación. Si se utiliza gadolinio, se debe tener en cuenta el potencial de esta sustancia en causar depresión fetal de la función tiroidea. Sin embargo, se debe enfatizar que la introducción de estudios adicionales en el abordaje diagnóstico de la cefalea es únicamente cuando se sugieran claramente en la historia clínica patologías secundarias ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Tratamiento Abortivo Farmacológico de la Migraña durante el embarazo y lactancia

Según el riesgo de cada droga para causar defectos en el producto durante el embarazo, se designaron 5 categorías: A, B, C, D y X, representando el grupo A fármacos en los cuáles estudios adecuados no han demostrado riesgo para el feto, la categoría B con estudios en animales mostrando los mismos resultados pero sin existir estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Por su parte en el grupo C los estudios en animales han demostrado efectos adversos en el feto mas no existen estudios en personas, pero los beneficios potenciales del fármaco son mayores que los riesgos potenciales. Los grupos D y X son prohibitivos, representando la categoría D el grupo con evidencia positiva de riesgo en fetos humanos, pero que en el beneficio potencial podría justificar el uso del fármaco, mientras que la categoría X hace mención de aquellas drogas cuyo riesgo es mayor a cualquier beneficio potencial. En el 2015 esta estratificación fue sustituida y renovada por la FDA, favoreciendo un etiquetado del fármaco con descripción de los riesgos específicos de la droga para con el feto y no

■ **Tabla 1** Pistas Clínicas en el Diagnóstico de Cefaleas Secundarias en la Mujer Embarazada y en el postparto

Pista Clínica	Etiología (s)
Cefalea Ortostática	Cefalea post-punción dural
Cefaleas tipo relámpago recurrentes	Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (RCVS)
Cefaleas tipo relámpago única	Hemorragia subaracnoidea, RCVS, trombosis venosa cerebral, disección arterial cervical, hipoplejía hipofisiaria, neumocéfalo
Pérdida visual	Preeclampsia/eclampsia, síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), apoplejía hipofisiaria, hipertensión intracraneal idiopática, trombosis venosa cerebral
Hipertensión	Preeclampsia/eclampsia, PRES, RCVS
Convulsiones	Eclampsia, trombosis venosa cerebral, PRES, RCVS
Síndrome de Horner	Disección arterial cervical
Papiledema	Trombosis venosa cerebral, hipertensión intracraneal idiopática, lesión espacio ocupante
Focalización Neurológica	Ictus isquémico o hemorrágico, trombosis venosa cerebral, PRES, RCVS

Fuente: Robbins M. Headache in Pregnancy. CONTINUUM (MINNEAP MINN) 2018

una generalización del mismo al ser incluido en una categoría, sin embargo esta nueva modalidad aplica únicamente a fármacos aprobados a partir del 2015 y no es tan manejada en el día a día por los médicos generales en nuestro país. ⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

El manejo sintomático de un cuadro de migraña es bastante similar al que se realizaría en una mujer no grávida. Muchas mujeres con el diagnóstico de esta

cefalea primaria previo al embarazo continúan utilizando su medicación usual, por lo que en ellas se vuelve clave la comunicación sobre riesgos posibles, si es que existieran, de cada fármaco a disposición. Existen estudios que han analizado el patrón de uso de medicamentos antimigrañosos durante el embarazo y han documentado que hasta 81% de las mujeres embarazadas usaron medicamentos para esta finalidad. Para evitar el potencial de efectos durante el embarazo relacionados a las drogas, es recomendable minimizar la exposición a las mismas. Esto sin embargo no significa negarle completamente a la paciente migrañosa el beneficio de un abordaje farmacológico efectivo y seguro, debido a que el tratamiento subóptimo de la migraña en la mujer embarazada puede desencadenar consecuencias negativas tanto en la madre como en el feto, entre las que se citan malnutrición, deshidratación, privación de sueño, depresión e incremento del estrés ^(14-15, 20-23).

Un grupo importante para el tratamiento de las migrañas son los analgésicos. Dentro de este grupo se citan antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como el naproxeno, el ácido mefenámico, la indometacina, el ibuprofeno, el diclofenaco, así como la aspirina. Todos estos se consideran seguros para ser utilizados durante el primer y el segundo trimestre, sin embargo a partir de la semana 30 y por todo el tercer trimestre alcanzan categoría D de seguridad debido al riesgo de causar cierre prematuro del conducto arterioso en el feto. Esto a pesar de ciertos reportes que asocian a los AINES con malformaciones congénitas y riesgo de aborto en el primer trimestre. Dentro de este grupo, la primera línea y principal opción de tratamiento es el acetaminofén, en dosis máximas de hasta 4 gramos diarios. Referente al período de lactancia, la aspirina no se recomienda debido al riesgo teórico de desencadenar un síndrome de Reye y disfunción plaquetaria en neonatos susceptibles, mientras que los AINES son seguros en este contexto, prefiriéndose aquellos con una vida media más corta. ⁽²⁰⁻²³⁾

Los opioides son en general, a pesar de su efectividad para aliviar distintos cuadros de dolor, desaconsejados como opción terapéutica para cuadros crónicos, y en el contexto de la migraña se consideran inapropiados debido a que agravan las náuseas y reducen la motilidad gástrica. Drogas como la codeína, la morfina y el tramadol son categoría C, mientras que la meperidina es B, con la anotación que su uso por períodos

prolongados o en dosis altas cerca del término la vuelven una droga categoría D. Durante la lactancia es poco probable que ocurran efectos adversos, aunque la posibilidad de sedación en el infante lactante es factible, en especial en mujeres que metabolizan los opioides lentamente, y priva en general la recomendación de no utilizarlos ^(14-15, 20-21).

Los triptanes son un grupo terapéutico ampliamente utilizando en pacientes no grávidas, en especial en aquellas migrañas con ataques de intensidad moderada-severa, en los cuales el uso de AINES no consiguió aminorar las crisis. Las mujeres que se encuentren en tratamiento con estas drogas pueden ser informadas de la falta de evidencia referente a eventos adversos con su uso. Dentro de ella se encuentra la información arrojada por el *Naratriptan/Treximet Pregnancy Registry*, en particular sobre el sumatriptán. En general, la mayoría de estudios evaluando la seguridad de los triptanes en el embarazo han sufrido de limitaciones metodológicas, resaltándose en particular la falta de un grupo comparativo, resultando esto en el levantamiento de dudas hacia aquellos estudios en los que se documentan trastornos durante el embarazo. Sin embargo, esto no es equivalente a decir que exista evidencia que confirme seguridad del uso de los mismos. Debido a esto constituyen fármacos categoría C. Existen estudios con el naratriptán y el rizatriptán, pero son con poblaciones de estudio mucho más pequeñas. Durante la lactancia, se puede utilizar sumatriptán sin que esto represente un riesgo significativo para el infante y su uso es aprobado por la Asociación Americana de Pediatría. La evidencia sobre el resto de triptanes en este escenario es insuficiente, desconociéndose sobre la mayoría de ellos si son secretados o no en la leche materna, aunque reportes recientes apoyan la seguridad del eletriptán. Evitar la lactancia por 8 a 12 horas después del uso de un triptán de acción corta es efectivo para evitar la exposición del neonato a la droga, aunque es poco práctico e improbable que se ajuste a los patrones alimenticios de lactancia de un infante ^(10, 14, 20-23).

El grupo de las drogas derivadas de la ergotamina está completamente contraindicado tanto durante el embarazo como en la lactancia, esto debido al riesgo de hipertonicidad uterina, disrupción vascular y desencadenamiento de náuseas, vómitos, diarrea y debilidad en el lactante, así como la supresión de la secreción de prolactina en la madre. Otro grupo no

recomendable son los barbitúricos, donde la evidencia se centra en el fenobarbital y con este medicamento se ha comprobado efectos teratogénicos además de síndrome de abstinencia fetal posterior al nacimiento. El último grupo de importancia en el abordaje abortivo de la migraña lo representa los fármacos antieméticos, como la metoclopramida, proclorperazina y prometazina, los cuales se pueden usar sin preocuparse por reportes de efectos adversos tanto en el embarazo como en la lactancia. Se debe hacer la salvedad con la domperidona, debido a que este fármaco no cuenta con estudios en las embarazadas, y diversos ensayos clínicos han encontrado problemas en la conducción cardíaca fetal posterior a su uso ^(14, 20-23).

El tratamiento de emergencia de una migraña, o en su defecto un estatus migrañoso (aquella que se extiende por más de 72 horas) puede consistir tanto durante el embarazo como en la lactancia en proclorperazina o clorpromazina intramuscular, inclusive sin analgesia adicional. Una combinación de la primera de estas drogas junto a 1 gramo de sulfato de magnesio cada 12 horas fue efectivo en estudios para abortar cuadros de migraña con aura prolongadas. Se debe remarcar que el uso de sulfato de magnesio por más de una semana en el embarazo no es recomendable debido al riesgo de cambios óseos en el feto y propiciar hipocalcemia. Los corticoesteroides son considerados categoría C en el embarazo, más sin embargo son compatibles con la lactancia. Son efectivos en el manejo de la náusea intratable, sin embargo el uso crónico de los mismos debe ser evitado debido al riesgo de supresión adrenal fetal así como el incremento en la incidencia de distintas anomalías congénitas ^(14, 20-21).

Otras drogas misceláneas frecuentemente encontradas en asociación con el tratamiento de la migraña son la cafeína y la difenhidramina. Ambas se consideran seguras durante el período gestacional. Solo la cafeína puede continuarse durante la lactancia. Mantener líneas de comunicación abiertas con la paciente es importante, así como la explicación clara y concisa del perfil de seguridad de los fármacos a disposición para sus ataques migrañosos. Estudios reportan que múltiples mujeres embarazadas migrañosas suspenden por decisión propia medicamentos analgésicos apropiados o los reemplazan por acetaminofén aunque el fármaco original posea un perfil de seguridad aceptable.

Muchas de estas mujeres realizan estos cambios o suspensiones de farmacoterapia pesar de reportar intensidades severas en sus episodios migrañosos. La consejería sobre la seguridad de la analgesia durante su estado de gravidez debe ser un punto clave en el abordaje de la mujer encinta por parte del médico general ^(22, 24).

Tratamiento Profiláctico Farmacológico de la Migraña durante el embarazo y lactancia

La profilaxis debe ser ofrecida a pacientes migrañosos que tengan una frecuencia incrementada de ataques (cuatro o más ataques al mes), o que no respondan al tratamiento abortivo o lo hagan pobremente. También se debe considerar en pacientes cuyos ataques mantengan una duración prolongada o su naturaleza sea en exceso incapacitante, como en el caso de una migraña hemipléjica. Las drogas disponibles en este grupo cuentan con mayores restricciones para el uso en el embarazo al comparárseles con los fármacos para el tratamiento abortivo, y se recomienda instaurarlas con una estrategia de comenzar a dosis bajas e ir las aumentando paulatinamente ^(14, 25-26).

Los betabloqueadores a dosis bajas, específicamente el propranolol y metoprolol, son considerados la opción farmacológica de primera línea tanto en la gestación como durante la lactancia. Su uso debe ser suspendidos 2 o 3 días antes del parto para así disminuir su riesgo de causar reducciones en la frecuencia cardíaca fetal y en la contractibilidad del útero materno. Aquellos fetos que se vean expuestos a estas drogas *in útero* deben ser valorados por posibles bradicardias, hipotensión o hipoglicemia. Todos los betabloqueadores pertenecen a la categoría C en riesgo durante el embarazo con la excepción del atenolol, el cual es D. Otra familia terapéutica utilizada muy frecuentemente para la profilaxis en pacientes no gestantes son los antidepresivos tricíclicos. Durante el embarazo se catalogan como categoría C, y la amitriptilina en dosis de 10 a 25 mg representa una muy buena opción terapéutica. Debido a un aumento en el metabolismo de este fármaco durante el embarazo, usualmente la dosis del mismo se debe aumentar en comparación con una paciente no encinta. Esta misma droga es prácticamente indetectable en la leche materna. Existen reportes conflictivos sobre una posible asociación entre dosis altas de amitriptilina y deformidades de extremidades, así como de una posible asociación con preeclampsia.

Otros efectos adversos reportados ocasionalmente son somnolencia, hiperexcitabilidad y problemas de succión en fetos expuestos a estas drogas, por lo que de ser posible se debe intentar desescalonar este antidepresivo tricíclico en las 3 semanas previas al parto ^(14, 21-23).

Otras familias de antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina se han asociado en diferentes estudios con defectos cardíacos, síndrome de abstinencia neonatal, hipoglicemias, fiebre, tremor, hipertonia, rigidez, convulsiones, alteraciones en patrón de suelo, dificultad para la alimentación, así como hipertensión pulmonar persistente, aunque con todas ellas la asociación de causalidad no está completamente definida u ostentan bajos riesgos absolutos. Los antiepilépticos aprobados para profilaxis son el valproato, el topiramato y la gabapentina, sin embargo son fármacos en general altamente controversiales durante el embarazo y con efectos teratogénicos reconocidos, en particular con el valproato de sodio. El topiramato es categoría D por incrementar el riesgo de paladar hendido. No existe evidencia sugestiva que la gabapentina desencadene efectos adversos como los citados, pero esta droga se reserva como un agente de tercera línea de abordaje al tampoco existir estudios que confirmen su seguridad ^(14,25).

Múltiples antihipertensivos se presentan como opciones en las pacientes no encintas, sin embargo se contraindica el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina debido a causar prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino, displasia tubular renal, oligohidramnios severo, hipoplasia pulmonar y craneana, artrogriposis, hipotensión neonatal y anuria, a pesar que teóricamente estos riesgos no se presentan en el primer trimestre de gestación. Otra familia de antihipertensivos, los bloqueadores de canales de calcio como el verapamilo, deben ser evitados en el embarazo tardío debido a su efecto tocolítico. Esta droga también presenta excreción en la leche materna. Los bloqueadores de receptores de angiotensina como el candesartan se consideran grupo D y se han asociado con diversos efectos teratogénicos ^(14, 21).

Otro fármaco importante a resaltar es la ya mencionada aspirina, la cual en el contexto de dosis bajas (no más de 150 mg al día) durante el embarazo ha sido repetidamente estudiada en la prevención de trastornos hipertensivos gestacionales y representa una opción segura para el tratamiento profiláctico de la migraña.

Medicamentos como la memantina y la ciproheptadina también cuentan con estudios que las ratifican como opciones en la profilaxis farmacológica de la mujer embarazada, y ambas se consideran seguras. Esta última sin embargo se asocia a ganancia de peso y no es útil durante la lactancia por lo que no es una opción ampliamente atractiva ^(13-15, 21-23).

Múltiples guías de tratamiento indican que en general durante el embarazo se debe evitar la profilaxis farmacológica, prefiriéndose los abordajes no farmacológicos que serán comentados a continuación, sin embargo, de ser necesaria, debe ser instaurada la terapia con propranolol o metoprolol, y en caso de ser inefectiva, la amitriptilina es una opción viable. Estrategias parecidas son recomendadas durante la lactancia ^(12-15,25).

Abordaje no Farmacológico

El tratamiento no farmacológico debe considerarse el paso inicial en el abordaje terapéutico de la migraña, y aunque deben ser siempre un aspecto a enfatizar, no puede ser la única opción presentada a la paciente. Gatillos frecuentes para ataques migrañosos lo representan el estrés, tiempos de comida irregulares o inapropiados, consumo o abstinencia de bebidas con cafeína, desórdenes en la cantidad de sueño así como actividad física tanto reducida como excesiva. Atacar todos estos factores predisponentes son opciones terapéuticas sencillas de obtener en el abordaje integral de la paciente ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Terapias como la relajación, el *biofeedback*, la acupuntura y la terapia física son seguras y pueden ser efectivas. La coenzima Q10 es útil para la profilaxis de la migraña, e incluso se ha asociado una reducción significativa en el riesgo de preeclampsia al utilizarse en dosis de 100mg dos veces al día. Un efecto similar sobre la migraña y la eclampsia se ha documentado con suplementos de magnesio, con un máximo diario de 350 mg. El uso de vitaminas y complejos multivitamínicos resulta atractivo a muchas pacientes. La riboflavina puede ser utilizada, sin embargo, únicamente son necesarias 1.4 a 1.6 mg durante el embarazo y la lactancia, es decir, no más que la dosis diaria recomendada. La deficiencia de vitamina D es una posibilidad debido al incremento en las demandas, y la deficiencia de la misma se ha asociado con riesgo aumentado de migraña. La suplementación de esta vitamina es recomendada para todas las mujeres grávidas y lactantes ⁽¹⁴⁾.

Además de las opciones anteriores, diferentes procedimientos representan opciones viables. Los bloqueos de nervios periféricos son realizados por múltiples neurólogos y médicos generales, en especial para cefaleas debido a neuralgia occipital. En la migraña, existen diversos estudios que muestran la eficacia de este procedimiento, además de comprobar que la adición de corticoesteroides a la inyección usual de anestésicos como la lidocaína no brinda beneficios. Tanto la lidocaína (a dosis promedio de 180mg) como la bupivacaína, otra opción anestésica, son bien tolerados en el embarazo (grupos B y C respectivamente). Los bloqueos de nervio periférico pueden ser realizados en el nervio occipital mayor, auriculotemporal, supraorbital o supratroclear y son útiles según diversas experiencias documentadas en escenarios como la profilaxis a corto plazo y el tratamiento del estatus migrañoso ⁽²⁷⁾.

Conclusión

La mayoría de cefaleas que ocurren durante el embarazo y la lactancia son benignas y mejorarán con intervenciones mínimas, a pesar de que el estado gestacional aumenta el riesgo para ciertas entidades de cefaleas secundarias. La valoración de la paciente embarazada con migraña debe centrarse en la detección de signos y síntomas preocupantes, las llamadas banderas rojas, que requieran investigaciones adicionales, y se debe intentar reconocer el patrón de dolor asociado a cefaleas primarias, como la migraña.

Las estrategias terapéuticas no farmacológicas se consideran la primera línea de tratamiento, sin embargo, esto no debe implicar la negación completa de tratamientos farmacológicos debido a que la terapéutica subóptima de la migraña también es asociada con diferentes complicaciones. Diversas opciones farmacológicas se consideran seguras en el embarazo, ya sea en la totalidad del período gestacional o en algún semestre en específico. Es esencial la comunicación con la paciente y que esta sea informada del perfil de seguridad de los medicamentos a utilizar.

Bibliografía

1. Daroff R Jankovic J Mazziotta J. *Bradley's Neurology in Clinical Practice. Seventh Edition. Chapter 103: Headache and other Craniofacial Pain*. Elsevier. 2016; 1686-1759.
2. Hauser L Stephenson A. *Harrison's Neurology in Clinical Medicine. 4th Edition. Chapter 9: Headache*. McGrawHill Education. 2017;100-106.
3. Rooper A Samuels M Klein J. *Adams and Victor's Principles of Neurology. Chapter 10: Headache and other craniofacial pains*. McGraw-Hill education. 2014;
4. Samuels M Rooper A. *Samuels's Manual of Neurologic Therapeutics. Ninth Edition. Chapter 12: Headache and Facial Pain*. Wolters Kluwer. 2017; 407-416.
5. Olesen J Bendtsen L Dodick D. *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*. Cephalalgia. 2013; 33(9): 629–808.
6. Pavlovic J Akcali D Bolay H. *Sex related Influences in Migraine*. Journal of Neuroscience Research. 2017; 95: 587–593.
7. MacGregor A. *Migrain Management During Menstruation and Menopause*. Continuum (Minneapolis Minn). 2015;21(4):990–1003.
8. Grotta K MacGregor E. *Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine*. Lancet Neurol. 2017; 16: 76–87.
9. Pakalnis A. *Migraine and Hormones*. Semin Pediatr Neurol. 2016; 23: 92-94.
10. Pavlovic J Allshouse A Santoro N. *Sex hormones in women with and without migraine: evidence of migraine-specific hormone profiles*. Neurology. 2016; 87:49–56.
11. MacGregor E. *Headache in Pregnancy*. Neurol Clin 30. 2012; 835–866.
12. Sacco S Ripa P. *Migraine in Pregnancy*. The Journal of Headache and Pain. 2015 16(1):1.
13. Tepper D. *Pregnancy and Lactation – Migraine Treatment*. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2015: 1-2.
14. Macgregor E. *Headache in Pregnancy*. Continuum (Minneapolis Minn) 2014;20(1):128–147.
15. Robbins M. *Headache in Pregnancy*. CONTINUUM (MINNEAP MINN) 2018;24(4, HEADACHE):1092– 1107.

16. Bove E Klein J. *Neuroradiology in Women of Childbearing Age*. Continuum (Minneapolis Minn). 2014;20(1):23–41.
17. Drugs. *FDA Pregnancy Categories*. Obtenido de: <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>
18. Federal Register. *Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling*. Obtenido de: <https://www.federalregister.gov/documents/2014/12/04/2014-28241/content-and-format-of-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological-products-requirements-for>
19. FDA. *Drugs in Pregnancy and Lactation: Improved Benefit-Risk Information*. Obtenido de: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/UCM431132.pdf>
20. Wald T Walling A. *Headache during pregnancy*. Obstetrical and Gynecological Survey. 2002. 57 (3): 1-7.
21. The Medical Letter. *Drugs for Migraine*. The Medical Letter. 2017 Feb; 59: 1-9.
22. Eskerud G Wood M Eberhard M. *Patterns and predictors of analgesic use in pregnancy: a longitudinal drug utilization study with special focus on women with migraine*. BMC Pregnancy and Childbirth. 2017; 17: 1-11.
23. Amundsen S Nordeng H Nezvalova K. *Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding*. Nat. Reviews. Neurol. 2015; Marzo: 1-12.
24. Hutchinson S Marmura M Calhoun A. *Use of common migraine treatments in Breast-Feeding Women: a summary of recommendations*. Headache. 2013 Abril; 53 (4): 614-627.
25. Pringsheim T Davenport W Mackie G. *Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis*. Can J Neurol Sci. 2012 Mar; 39(2): 1-24.
26. Chou T Hsien T. *Medical Treatment Guidelines for Preventive Treatment of Migraine*. Acta Neurologica Taiwanica. 2017; 26 (1): 1-21.
27. Govindappagari S Grossman T Dayal A. *Peripheral Nerve Blocks in the Treatment of Migraine in Pregnancy*. Obstet Gynecol. 2014; 124:1169–74.