

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

Carlos Mario Sequeira Quesada¹
José Chang Segura²

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. 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 novo, 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 puede ser tanto profiláctico como abortiva, así como farmacológico y no farmacológico. La primera línea para tanto la profilaxis como el tratamiento agudo son medidas no farmacológicas, seguidas respectivamente de drogas como betabloqueadores (propranolol y metoprolol) y el acetaminofén. En la profilaxis también es aceptable el uso de amitriptilina. 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.

1 Médico Cirujano General. Graduado de la Universidad de Costa Rica. carlos.sequeiraquesada@ucr.ac.cr
2 Médico Residente en la Especialidad de Neurología. Hospital Calderón Guardia.

Abstract

Migraine is the most common primary headache seen in the first level of attention causing disability, it's more common in women and specially during reproductive ages. Migraine shows a relationship with levels of estrogen and progesterone, as well as with the fluctuations in both. During pregnancy, migraine 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 profilaxis and in acute treatment, and in pharmacologic and non-pharmacologic options. The first line of treatment in both are the non-pharmacologic therapies, followed respectively by beta blockers (propranolol and metoprolol) and acetaminophen. In profilaxis it is also acceptable the use of amitriptyline. The prescription of triptans, specially 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.

Palabras Claves

Migraña, Aura, Embarazo, Lactancia, Triptanes, Análgesicos

Key Words

Migraine, Aura, Pregnancy, Lactation, Triptans, Analgesics

Introducción

La cefalea es de las aflicciones más comunes en la medicina, siendo frecuentemente vista en los consultorios de medicina general y generando de manera global más discapacidad que cualquier otro problema neurológico. Se estima que una cada tres personas experimenta cefalea severa en algún momento de su vida. La mayoría de 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, representando este último grupo aquellas en las cuales la cefalea y hallazgos concurrentes ocurran en ausencia de causa exógena. Definir el dolor craneal del paciente como perteneciente a alguno de estos grupos es la primera meta del 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, y la mayoría de mujeres consultan al médico buscando confirmación de no padecer ningún cuadro médico severo, 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 discapacitante. 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. 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 vertex. 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 A la realización de actividad física o que genera incapacidad física y que se puede acompañar de náuseas, vómitos e hipersensibilidades sensoriales como fotofobia, sonofobia, alodinia cutánea y osnofobia. 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. 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, como será ampliado en secciones subsiguientes del artículo 1, 4- 5.

La patofisiología de esta entidad es un campo de investigación activa y constantes avances. Actualmente la teoría manejada al respecto, habiéndose ya descartado un componente vascular dominante como fisiopatología predominante, es que los ataques migrañosos son debidos 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 además delimitar un posible centro generador de la migraña, con hallazgos durante diversos estudios de imágenes como la tomografía por emisión de positrones sugiriendo al meséncefalo y puente dorsal así como al hipotálamo, sin embargo ninguna de estas investigaciones ha sido concluyente. El sistema trigeminovascular es la base anatómica que subyace los cuadros de migraña. Consistiendo del núcleo trigeminal caudal, el ganglio de Gasser, las tres ramas del quinto par craneal y las fibras ascendentes del mencionado núcleo caudalis a regiones corticales. La activación de este sistema resulta en la liberación de neuropéptidos vasoactivos desde las aferentes sensoriales que inervan las arterias craneales, en un proceso llamado inflamación neurogénica. Estos péptidos son la sustancia P, el polipeptido intestinal vasoactivo el óxido nítrico, el péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisiaria así como el péptido relacionado al gen de la calcitonina. Dentro de la mencionada función cerebral anómala se puede incluir 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 oligemia es el sustrato del aura previamente mencionada, mientras que su rol en la migraña sin aura continúa sin definirse por completo 1. 4. Aunque la prevalencia de la cefalea tipo tensional la vuelve la causa más frecuente de cefalea primaria, a nivel de la consulta médica más pacientes con cefaleas moderadas a severas discapacitantes con migraña como su diagnóstico causal se presentarán al consultorio del médico general, por lo que resulta de vital importancia que este sea capaz de darles abordaje en todas sus presentaciones, inclusive en una mujer encinta. En el siguiente trabajo se revisará la relación entre la migraña y las hormonas estrógeno y progesterona, así como una recapitulación del esquema diagnóstico que se debe seguir frente a una cefalea en este grupo poblacional. Se culminará comentando las diversas opciones terapéuticas que se cuentan para estas mujeres tanto durante como posterior al embarazo y en el contexto de la lactancia, abarcando tanto terapéutica farmacológica como recursos no farmacológicos 2

Migraña y su relación con las hormonas

La preponderancia de la migraña en el sexo femenino ha sido reconocida desde antaño, y ha sido respaldada por múltiples áreas de investigación. Sin embargo, hasta la pubertad, la migraña afecta a ambos sexos en igual proporción. Después de la misma, la migraña es mucho más prevalente en el género femenino, en quienes los ataques migrañosos son también más frecuentes, con una mayor duración, más severos y con 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 marcada por el último período menstrual, alrededor de los 51 años. La menopausia está precedida por varios años de fluctuación hormonal típicamente asociada con ciclos menstruales irregulares y síntomas vasomotores. Subsecuentemente, en niveles menores las hormonas continúan fluctuando por los siguientes cinco años. 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 declive 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 a estos externos, 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 sobre la discapacidad, duración y presencia de náuseas se los ataques migrañosos. Los estrógenos, en contraparte, cuando se encuentran aumentados influyen en la susceptibilidad cortical a la oligemia 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 con una ooforectomía y el mantenimiento de la vulnerabilidad la depresión cortical expansiva mediante terapias de reemplazo estrogénico. 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. Estos cambios en los neurotransmisores resultan en una mayor susceptibilidad a la migraña en situaciones de ausencia estrogénica. La presencia de receptores estrogénicos es vasta en el sistema trigeminosensorial. Las vías trigeminales nociceptivas están sensibilizadas en ratas, y el ganglio de Gasser además de las neuronas de segundo orden son susceptibles a la modulación estrogénica. Estudios en ratas ooforectomizadas sugiere una regulación estrogénica sobre el CGRP, aunque hasta la fecha no se ha podido delimitar si esta es al alza o a 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 experimentales 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, comparado contra sujetos sanos durante los años reproductivos. Cambios estructurales relacionados a la enfermedad 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. Diferentes autores sugieren que posibles explicaciones para estos cambios anatómicos incluyen diferencias en la respuesta a estrés intermitente, diferentes efectos en las hormonas gonadales sobre el hipocampo y 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 mujer embarazada debe enfocarse en establecer la posibilidad de una cefalea secundaria como diagnóstico del cuadro, así como la definición de una de las entidades primarias entre los numerosos desórdenes de esta índole. Preguntas específicas pueden ayudar a evaluar causas secundarias de cefalea 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. La examinación de estas pacientes debe enfocarse en valorar datos que pudiesen implicar diagnósticos de patologías secundarias. Las cefaleas primarias presentan un patrón específico de síntomas en ausencia de signos clínicos, por lo que la historia es muy frecuentemente la principal herramienta diagnóstica, y otros estudios diagnósticos son solo necesarios para descartar alguna entidad secundaria 14.

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. Estas se refieren a una cefalea con un inicio repentino o que constituyan un cambio significativo en el patrón de una cefalea crónica, signos y

síntomas neurológicos, 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 constituiría un embarazo 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 10.

Se debe comentar la existencia de diversas condiciones que aumentan el riesgo de causas secundarias de dolor de cabeza en la mujer embarazada, como lo son los trastornos gestacionales de la presión arterial y la intolerancia a carbohidratos, migraña con aura, anemia, trombofilias, hiperemesis gravida, 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. Sin embargo, es importante llamar la atención a diagnósticos de particular relevancia en este grupo poblacional como lo son los accidentes cerebrovasculares isquémicos, la hemorragia subaracnoidea, trombosis venosa cerebral, la apoplejía hipofisiaria, la hipertensión intracraneal idiopática y la preeclampsia, esta última a su vez asociada con el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible y el síndrome de encefalopatía posterior reversible. En estas patologías secundarias se deben resaltar la trombocitopenia, trombosis de seno venoso cerebral y la eclampsia inminente como importantes imitadoras de la migraña 14.

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. Partiendo de esto, la principal herramienta diagnóstica con la que el médico primario cuenta en el abordaje de la cefalea es la historia clínica. Otras herramientas de investigación están únicamente indicadas para excluir las posibles patologías secundarias mencionadas previamente. La exposición a radiación ionizante y fuertes campos magnéticos acarrea riesgos potenciales para producto de la concepción. 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 gestante, prefiriéndose la resonancia magnética al no exponerse 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 reenfatizar 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, 15.

Tratamiento abortivo farmacológico de la migraña durante el embarazo y lactancia

Antes de detallar las opciones terapéuticas farmacológicas para cada uno de estos escenarios, es importante recordar la categorización de la seguridad de los medicamentos y su uso durante el embarazo. 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 más excluyentes referentes a la posibilidad de utilizarlos, 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 a 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 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. 16-19.

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 nutrición afectada, deshidratación, privación de sueño, depresión e incremento del estrés 14, 19-22.

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 mefanémico, 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, resultando segura en dosis de hasta 4 gramos diarios. Referente al período de lactancia, la aspirina no se recomienda tampoco su uso durante la lactancia 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 y el ibuprofeno representando la primera línea de tratamiento. Es importante remarcar que estos fármacos, a pesar de ser seguros si nos referimos a eventuales riesgos sobre el producto gestante y el infante lactante, mantienen su perfil de efectos adversos propios de este grupo terapeutico, además que su uso debe ser limitado a un máximo de 2 o 3 días por semana, esto último para disminuir el riesgo de la llamada migraña rebote o migraña por sobreuso de medicamentos 19-22.

Los opioides son en general, a pesar de su efectividad para aliviar distintos cuadros de dolor, desaconsejados como opción terapéutica para cuadros álgicos crónicos, y en el contexto de la migraña se consideran inapropiados debido a que agravan la náusea 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 para el abordaje de la migraña, prefiriéndose los analgésicos no narcóticos citados anteriormente 14, 19-20.

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 mero uso de AINES no haya podido 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 sumatriptan. 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 en esto en el levantamiento de dudas hacia aquellos estudios en los que se

documentan trastornos con 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 y su uso se prefiere guardar a menos que otros tratamientos no sean efectivos. Si es correcto en el contexto clínico adecuado, el sumatriptán puede ser considerado para el tratamiento agudo de la migraña. Existen estudios con el naratriptán y el rizatriptán, sin embargo son poblaciones de estudio mucho más pequeñas. Durante la lactancia, esta misma droga puede continuarse sin que esto represente un riesgo significativo para el infante y es aprobada 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, 19-22.

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 teratogenicidad durante la gestación 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 objetivado problemas en la conducción cardíaca fetal posterior a su uso 14, 19-22.

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, 19-20.

Otras drogas misceláneas frecuentemente encontradas en asociación con el tratamiento de la migraña son la cafeína y la difenidramina. Ambas se consideran seguras Durante el período gestacional, sin embargo únicamente la primera es también compatible con 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 álgicos. 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 21, 23.

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 ataques 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 discapacitante, 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 compararse 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, 24-25.

Los betabloqueadores a dosis bajas, específicamente el propranolol y metoprolol, son considerados la opción farmacológica de primera línea tanto en la gestación como en la lactancia. Se hace la salvedad que de utilizarse, deben 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 las dosis del mismo se deben 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 podrían ser somnolencia, hiperexcitabilidad y problemas de succión en fetos expuestos a estas drogas in útero, por lo que de ser posible se debe intentar desescalonar este antidepresivo tricíclico en las 3 semanas previas al parto 14, 20-22.

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, temblor, hipertonia, rigidez, convulsiones, alteraciones en patrón de sueño, 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 altamente reconocidos, en particular con el valproato de sodio. El topiramato, fármaco también utilizado para la profilaxis es categoría D por incrementar el riesgo de paladar hendido. No existe evidencia sugestiva que la gabapentina desencadene efectos adversos como los citados, sin embargo esta droga se reserve como un agente de tercera línea de abordaje al tampoco existir estudios que confirmen su seguridad 14,24.

Múltiples antihipertensivos se presentan como opciones en las pacientes no encintas, sin embargo en embarazadas como grupo 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, 20.

Otras opciones usuales las representan el litio, el cual debe ser evitado debido a su conocida estancia como droga teratogénica, y la toxina botulínica. Esta última no ha sido estudiada a profundidad en mujeres embarazadas o en lactancia, por lo que no se recomienda su uso rutinario en

mujeres embarazadas. Otro fármaco importante a resaltar lo constituye 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 13-14, 20-22.

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 12-14,24.

Abordaje no Farmacológico

El tratamiento no farmacológico debe considerarse el paso inicial en el abordaje terapéutico de la migraña, más no debe representar la única opción como frecuentemente ocurre en el primer nivel. Gatillos frecuentes para ataques migrañosos lo representan el estrés, tiempos de comida irregulares o inapropiados, consumo o abstención de bebidas altamente cafeinadas, 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. Terapias como la relajación, el biofeedback, la acupuntura y la terapia física son seguras y pueden ser efectivas. Un estudio la encontró efectiva con 79% de las mujeres población reportando mejoría. La coenzima Q10 es efectiva para la profilaxis de la migraña, e incluso se ha asociado a 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 posibilidades en la terapéutica

no farmacológica de la migraña. 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 representa un beneficio incrementado. 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 26.

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.

La asociación de la migraña con las hormonas sexuales femeninas se encuentra bien documentada, reflejándose en la mayor incidencia de esta enfermedad en el sexo femenino y su aumento de aparición en momentos de la vida donde los cambios en los niveles hormonales del estrógeno y la progesterona son mayores. Referente al embarazo, 90% de las mujeres muestran mejoría de su sintomatología, sin embargo, entre 4 a 8% empeoran, en especial las que sufren de migraña con aura, y también es posible el diagnóstico por primera vez en este grupo poblacional.

Es importante minimizar la exposición a drogas en las mujeres durante el embarazo y estrategias no farmacológicas se consideran la primera línea de tratamiento tanto para el tratamiento abortivo como para la profilaxis, 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 et al. 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 et al. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33(9): 629-808.
6. Pavlovic J, Akcali D, Bolay H et al. Sex related Influences in Migraine. Journal of Neuroscience Research 2017; 95: 587-593.
7. MacGregor A. Migraine Management During Menstruation and Menopause. Continuum (Minneapolis) 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 et al. 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) 2014;20(1):128-147.

15. Bove E, Klein J. Neuroradiology in Women of Childbearing Age. *Continuum (Minneapolis)* 2014;20(1):23-41.
16. Drugs. FDA Pregnancy Categories. Obtenido de: <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>
17. 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>
18. FDA. Drugs in Pregnancy and Lactation: Improved Benefit-Risk Information. Obtenido de: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/UCM431132.pdf>
19. Wald T, Walling A. Headache during pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2002. 57 (3): 1-7.
20. The Medical Letter. Drugs for Migraine. *The Medical Letter*. 2017 Feb; 59: 1-9.
21. Eskerud G, Wood M, Eberhard M et al. 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.
22. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalova K et al. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat. Reviews. Neurol*, 2015 Marzo: 1-12.
23. Hutchinson S, Marmura M, Calhoun A et al. Use of common migraine treatments in Breast-Feeding Women: a summary of recommendations. *Headache* 2013 Abril; 53 (4): 614-627.
24. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci*. 2012 Mar; 39(2):1-24.
25. Chou T, Hsien T. Medical Treatment Guidelines for Preventive Treatment of Migraine. *Acta Neurologica Taiwanica* 2017 Marzo; 26 (1): 1-21.
26. Govindappagari S, Grossman T, Dayal A et al. Peripheral Nerve Blocks in the Treatment of Migraine in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124:1169-74.