

Migraña y gestación: una relación compleja

Julio Pascual-Gómez

‘Quédate embarazada y se quitarán los dolores de cabeza’, oía yo que decía a las mujeres jóvenes el médico del pequeño pueblo segoviano donde disfruté mi infancia. ¿Es eso cierto? Sí y no. Es un hecho contrastado que la migraña mejora sensiblemente aproximadamente en el 60-70% de las pacientes embarazadas. Pero también es cierto que alrededor del 30% de las pacientes con migraña no mejora durante el embarazo, y que la migraña incluso empeora en un 5% de estas pacientes [1]. Si tenemos en cuenta que un 20% de las mujeres en edad fértil cumple criterios de migraña, un cálculo sencillo permite afirmar que, a pesar de que mejore en dos de cada tres embarazadas, la migraña es el problema neurológico más frecuente en el embarazo [2]. La razón por la que no se nos consulte con la frecuencia que se esperaría por este problema reside en que muchas gestantes no nos son enviadas por su médico de cabecera o su ginecólogo con el argumento de que no pueden tomar ningún tratamiento farmacológico, con la habitual excepción del paracetamol.

La relación de cualquier enfermedad con el embarazo es compleja. Por un lado, hay enfermedades que sabemos que aumentan el riesgo de abortos o de malformaciones fetales. Por otro, los tratamientos administrados o determinados estudios complementarios, por ejemplo, técnicas de neuroimagen, para una enfermedad determinada pueden potencialmente aumentar estos riesgos. Por último, la situación de una enfermedad determinada puede verse modificada, para bien o para mal, durante el embarazo. En relación con el primer aspecto, se acepta que la migraña como tal no influye en el embarazo, ni aumentando el riesgo de abortos, ni el de malformaciones fetales [3]. Aunque la tasa de malformaciones fetales en mujeres migrañosas es numéricamente un poco más elevada (3,4%) que la esperable para la población general (2,7%), la tasa de malformaciones fetales encontrada en la migraña cae, sin duda, dentro de los intervalos de confianza del 95% de la población general (2,1-4,6%), lo que confirma que la migraña no es una condición que aumente las malformaciones fetales [3,4].

La influencia del embarazo en la migraña es más compleja. Es cierta la afirmación inicial de que durante el embarazo mejoran, en global, alrededor de dos tercios de las pacientes con migraña. Esto es del todo válido para la migraña sin aura. Los pacientes con migraña sin aura que más mejoran con el embarazo son aquéllos con crisis de migraña menstrual (por tanto, muy dependientes de las fluctuaciones hormonales que disminuyen en el embarazo), y la mejoría persiste hasta que vuelve la menstruación tras el parto [1,5]. A diferencia de la migraña sin aura, la migraña con aura es más frecuente que continúe durante el embarazo. En las escasas pacientes cuya migraña comienza en el embarazo, la migraña suele ser con aura [1,6]. Estas pacientes, sin embargo, nos obligan a plantear un cuidadoso diagnóstico diferencial, sobre todo con la flebotrombosis intracraneal o el infarto migrañoso. La selección de a qué pacientes embarazadas con cefalea y síntomas focales acompañantes sometemos a estudios de neuroimagen requerirá en este caso un interrogatorio pormenorizado. Obviamente, las pacientes sin antecedentes de migraña con aura y cuya clínica focal no cumpla los criterios de aura migrañosa requerirán estudios de neuroimagen (tomografía axial computarizada craneal con protección para el feto y resonancia magnética sin gadolinio siempre que sea posible).

El principal problema al que nos enfrentamos en una paciente migrañosa embarazada no es su diagnóstico, sino su tratamiento. Ya hemos comentado que al menos un 30% de las pacientes migrañosas seguirá con crisis durante el embarazo, y que hasta en un 5% pueden ser muy invalidantes. En estas pacientes hemos de insistir, más que fuera del embarazo, en las medidas generales. Hay que recomendar comidas no copiosas, ricas en carbohidratos y frecuentes, para evitar la hipoglucemia, que es un desencadenante bien conocido de las crisis de migraña. Es importante también mantener una buena hidratación y evitar el estrés excesivo, sobre todo en los trimestres primero y tercero. El embarazo sería una de las situaciones en las que merece la pena considerar las terapias no far-

Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Marqués
de Valdecilla. Santander,
Cantabria, España.

Correspondencia:
Dr. Julio Pascual Gómez.
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Marqués de
Valdecilla. Avda. Valdecilla, s/n.
E-39008 Santander (Cantabria).

E-mail:
juliopascual@telefonica.net

Aceptado tras revisión externa:
30.11.09.

Cómo citar este artículo:
Pascual-Gómez J. Migraña y
gestación: una relación compleja.
Rev Neurol 2010; 50: 321-4.

© 2010 Revista de Neurología

Tabla. Potencial uso de fármacos antimigrañosos en el embarazo^a.**Preventivos**

Amitriptilina	Recomendado sólo en el segundo trimestre del embarazo
Betabloqueantes	Propranolol y metoprolol pueden usarse sin aparentes problemas Tratamiento de elección en migraña sin aura Retirar 2-3 semanas antes del parto Del resto de betabloqueantes no disponemos de tanta experiencia
Flunaricina	Uso no recomendado por falta de experiencia
IECA	Hipotensión, fallo renal y muerte fetal No usar en el embarazo
Lamotrigina	Muy baja teratogenicidad Indicada sólo para el tratamiento de auras graves y en dosis bajas
Metisergida	Abortivo y teratógeno No usar en el embarazo
Topiramato	Duplica el riesgo de malformación fetal Mucho menos riesgo en dosis bajas y en monoterapia Hipospadias y defectos de cierre del velo del paladar, los más frecuentes Valorar riesgo/beneficio en pacientes con contraindicaciones/no respuesta a betabloqueantes Usar en monoterapia y en dosis bajas (< 150 mg/día)
Valproato	Riesgo demostrado de malformaciones fetales Riesgo mínimo si se da en monoterapia, en dosis < 800 mg/día y con ácido fólico Defectos del tubo neural, los más frecuentes No recomendado en el embarazo

Sintomáticos

Paracetamol	Puede usarse en el embarazo Eficacia muy limitada
Codeína	Razonablemente seguro si se usa puntualmente
AINE	Ibuprofeno y aspirina pueden usarse puntualmente en el primer y segundo trimestres, si no hay respuesta a paracetamol Evitar en el tercer trimestre por riesgo de cierre precoz del ductus Resto de AINE no recomendados en el embarazo
Triptanes	Sumatriptán no se asocia con aumento de malformaciones fetales o abortos Sumatriptán puede usarse puntualmente Resto de triptanes no recomendados por falta de experiencia
Antieméticos	Domperidona, metoclopramida, proclorperacina y clorpromacina razonablemente seguros en uso puntual durante la gestación

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ^a El uso de estos fármacos requiere la conformidad de la paciente gestante, tras informar del balance riesgo/beneficio.

macológicas, por ejemplo el *biofeedback*, la terapia de relajación o los masajes [1,5,6].

Aunque estas medidas generales son importantes en las pacientes embarazadas por la ausencia de efectos secundarios, es un hecho bien constatado que no evitan las crisis de migraña en la mayoría de las pacientes, que, por tanto, necesitarían tratamiento farmacológico para el control de sus crisis. Esto plantea un grave problema y las decisiones nunca van a ser fáciles, porque:

- Ningún fármaco se ha estudiado específicamente en el embarazo.
- Todos los fármacos útiles en la migraña están contraindicados (categorías D, X) o al menos no recomendados (categoría C) durante el embarazo.
- Con los datos disponibles, y para la mayoría de los fármacos, podemos descartar con bastante certeza la existencia de riesgos elevados, pero no de riesgos leves (pero significativos).

Sin olvidar mantener la necesaria cautela y, muy importante, que la administración de cualquier fármaco durante el embarazo para el tratamiento de una entidad como la migraña debe negociarse con la paciente tras la oportuna información del cociente riesgo/beneficio, hemos de huir de la postura nihilista de que la migraña durante el embarazo no tiene tratamiento. Como veremos a continuación, los datos actuales disponibles nos permiten afirmar que para buena parte de los fármacos, el riesgo de aborto o malformación fetal es mínimo, y que incluso para los fármacos con un incremento en la tasa de teratogenicidad, por ejemplo, el ácido valproico, ésta es baja, sobre todo si se han usado en monoterapia y en las dosis bajas que administramos habitualmente a nuestras pacientes migrañosas. Esta cuestión no es baladí, porque no es raro que las pacientes migrañosas tomen durante semanas fármacos sintomáticos y/o preventivos, porque no saben que están embarazadas, y en muchos casos el problema no será tratar la migraña, que tal vez habrá mejorado con el embarazo, sino aconsejarles sobre los posibles efectos teratogénicos de las medicaciones que han tomado en la primera fase del embarazo. Por tanto, tengamos o no que tratar farmacológicamente a las pacientes migrañosas durante el embarazo, debemos conocer en detalle los efectos de la farmacopea antimigraña sobre él (Tabla).

Comenzaremos por el tratamiento preventivo. Habitualmente, indicamos tratamiento preventivo en pacientes con tres o más crisis de migraña al mes [7]. Este criterio no es suficiente en caso de embarazo. Debemos exigir, además de una frecuencia algo más elevada de las crisis, que éstas no respondan

bien a las medidas generales y a los fármacos sintomáticos. Los fármacos de elección en el tratamiento preventivo de la migraña son los betabloqueantes y el topiramato [7]. Como segunda elección, en caso de intolerancia, contraindicaciones o no respuesta, quedarían la flunaricina y el ácido valproico. No es infrecuente que nos planteemos utilizar dosis bajas de amitriptilina para el tratamiento preventivo de la migraña, sobre todo si hay un componente tensional asociado. La metisergida tiene una eficacia contrastada en la prevención de la migraña, aunque se usa excepcionalmente. Por último, sobre todo en pacientes con contraindicaciones a betabloqueantes, cada vez usamos más los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Tanto la metisergida, porque aumenta la incidencia de abortos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, porque inducen en el feto hipotensión, hiperpotasemia, fallo renal e incluso muerte, están contraindicados (clase X) en el embarazo [6]. Como es bien conocido por la amplia experiencia en mujeres epilépticas, el ácido valproico se asocia a defectos en el tubo neural y, por tanto, está contraindicado en pacientes gestantes o que se estén planteando un embarazo potencial [1,5-9]. Sin embargo, el riesgo de malformaciones aumenta en politerapia y con dosis altas, y se reduce con la toma de ácido fólico. Por tanto, en aquellas gestantes con migraña que hayan utilizado inadvertidamente al inicio del embarazo ácido valproico en dosis menores de 800 mg/día (lo habitual en migraña) y en monoterapia, la posibilidad de malformación fetal es muy baja (no llegaría a duplicar el 3% de riesgo de la población general). En cuanto a la flunaricina, no disponemos de datos fiables acerca de su potencial teratogenicidad, por lo que debe de evitarse en el embarazo. Curiosamente, existe un estudio en el que se administró flunaricina a 100 gestantes fumadoras en riesgo de bajo peso fetal en el que este fármaco aumentó el peso fetal y no se describieron malformaciones fetales, si bien estos datos son del todo insuficientes para poder recomendar el uso de este fármaco en gestantes [8]. La amitriptilina puede utilizarse con tranquilidad, pero sólo en el segundo trimestre del embarazo. Su uso en los trimestres primero y tercero se desaconseja, por el riesgo (bajo) de malformaciones fetales o por problemas durante el parto, respectivamente [1,6].

Hemos dejado para el final los dos fármacos preventivos de elección para el tratamiento de la migraña en el momento actual, betabloqueantes y topiramato [7]. Aunque no hay estudios *ad hoc*, los betabloqueantes, y en concreto propranolol y metoprolol, no han demostrado un incremento en

la tasa de malformaciones fetales. Estos fármacos son, por tanto, las medicaciones de elección para el tratamiento preventivo de las pacientes con migraña sin aura durante el embarazo. Es conveniente, tan sólo, retirarlos 2-3 semanas antes del parto para evitar que induzcan bradicardia fetal [1,6]. En cuanto al topiramato, muy recientemente se han conocido los datos del registro británico, en el que se han seguido prospectivamente 203 embarazos en pacientes que han tomado este fármaco [10]. La tasa global de malformaciones fetales en este estudio ha sido del 9%, claramente más elevada que la esperable para la población general. Sin embargo, para las pacientes que tomaban topiramato en monoterapia, la tasa de malformaciones fue del 4,9%, que no llega a duplicar la esperable para la población general. Además, hubo una clara relación entre la dosis y la aparición de malformaciones fetales. La dosis media de pacientes en monoterapia fue de 400 mg/día en pacientes con malformaciones frente a 238 mg/día para las pacientes sin malformaciones. Si tenemos en cuenta que la dosis habitual en nuestras pacientes migrañosas es de 100 mg/día, parece lógico suponer que, en migrañosas, el potencial teratogénico del topiramato estará incluso por debajo del 4,9% de las pacientes en monoterapia. En el estudio británico, los defectos en el cierre del paladar (2,2%) y el hipospadias (5,1%) fueron 11 veces más frecuentes de lo esperable para la población general y, por tanto, son un riesgo potencial que hemos de comentar con las gestantes en caso de que hayan tomado o precisen tomar, por ejemplo, por epilepsia o migraña incontrolable, topiramato durante la gestación. Para terminar el apartado del tratamiento preventivo, haremos mención a la lamotrigina. La lamotrigina no es eficaz en el tratamiento preventivo de la cefalea migrañosa, pero es el fármaco de elección para aquellas pacientes en las que queremos tratar sólo el aura, bien por tener auras con frecuencia elevada o auras graves, por ejemplo, vertebrobasilares o afásicas [11]. Ya se ha comentado que la migraña con aura es más frecuente en el embarazo y en algunas pacientes puntuales es posible que nos veamos obligados a tratar el aura. La dosis recomendada para el tratamiento del aura es de 100 mg/día, por tanto, menor que la que utilizamos en epilepsia. El riesgo de malformaciones fetales es bajo para este fármaco, y los problemas farmacocinéticos que nos plantea durante el embarazo la lamotrigina en epilepsia no son relevantes para el caso de la migraña [8].

Mientras que el tratamiento preventivo de la migraña será necesario en un pequeño porcentaje de mujeres embarazadas, la mayoría de las gestantes con migraña tendrán que hacer en mayor o menor

medida uso del tratamiento sintomático. Para el tratamiento sintomático de la migraña existen opciones no específicas –analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)– y específicas –ergóticos y triptanes– [5,7]. Los ergóticos están formalmente contraindicados, pues son abortivos y teratogénicos [1,6]. Dentro de los analgésicos, el paracetamol es el único fármaco de todos los que hemos comentamos que tiene clase B, de ahí que sea el único que muchas gestantes reciben [1,5,6]. Puede, por supuesto, emplearse, pero recordando que es eficaz en no más del 10% de las crisis migrañosas. La codeína no parece plantear problemas en la gestación, siempre y cuando la usemos puntualmente. Los AINE han de evitarse en el tercer trimestre de la gestación por el peligro del cierre precoz del *ductus*. En los dos primeros trimestres y administrados puntualmente, hay experiencia suficiente para afirmar que la aspirina y el ibuprofeno son razonablemente seguros y deberían ser el siguiente escalón en pacientes que no hayan respondido a paracetamol. Es mejor evitar otros AINE, para los que hay menos datos [1,6]. Al igual que para el topiramato, muy recientemente se han publicado los datos del registro prospectivo de GSK de embarazos en pacientes que habían tomado sumatriptán [12]. De los 479 embarazos, se detectaron malformaciones fetales en 20 (4,6%). Esta tasa es levemente más elevada de lo esperable para la población general, pero de nuevo sus intervalos de confianza (2,9-7,2%) no se separan. Existen otros estudios, procedentes en su mayoría de registros de países escandinavos, que agrupan a un total de 2.891 embarazos y que han ofrecido tasas de malformaciones fetales con sumatriptán de entre un 0-3,6%, lo que sugiere que el sumatriptán no aumenta la tasa global de malformaciones fetales [11-14]. Por tanto, y tras informar convenientemente a la gestante, es razonable recomendar sumatriptán para el tratamiento sintomático de las crisis de migraña durante el embarazo, sobre todo en pacientes sin respuesta o con contraindicaciones a paracetamol o AINE [15-17]. Como también hemos comentado, hay que ser cauteloso con estos datos de tasas globales, porque este tipo de registros pueden no detectar la aparición de algún tipo de malformación específica de baja o muy baja frecuencia. En este sentido, en el registro de sumatriptán se detectaron cuatro defectos de comunicación interventricular cardíaca, aspecto que habrá que seguir para saber si se trata de una asociación casual o causal [12]. Para el resto de los triptanes no disponemos de datos fia-

bles, por lo que sumatriptán ha de ser siempre el triptán a elegir en pacientes gestantes. Para finalizar, hemos de recordar que las náuseas y los vómitos son frecuentes en las crisis de migraña y pueden llegar a ser especialmente invalidantes en pacientes embarazadas. Prácticamente todos los antieméticos, domperidona, metoclopramida, proclorperacina y clorpromacina, se han usado para la emesis gravídica sin aparentes problemas y pueden usarse en caso de necesidad como tratamiento coadyuvante de las crisis de migraña en gestantes [1,5].

Bibliografía

- MacGregor A. Migraine in women. London: Martin Dunitz; 1999.
- Pascual J. La migraña y no la epilepsia es la enfermedad neurológica más frecuente en el embarazo. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 438.
- Wainscott G, Sullivan FM, Volans GN, Wilkinson M. The outcome of pregnancy in women suffering from migraine. *Postgrad Med J* 1978; 54: 98-102.
- Correa A, Cragan JD, Kucik JE, Alverson CJ, Gilboa SM, Balakrishnan S, et al. Reporting birth defects surveillance data 1968-2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 65-186.
- Raña-Martínez N. Migraña en la mujer. *Rev Neurol* 2008; 46: 373-8.
- Loder EW, Massiou H. Special problems in the headaches and their management. In Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The headaches*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1091-7.
- Pascual J, Aguirre JJ, García-Moncó JC, Seijo M. Migraña y cefalea de tensión. In Mateos V, ed. *Guía para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas (Comité ad hoc del Grupo de Cefaleas de la SEN)*. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 37-66.
- Tomson T, Batino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin* 2009; 27: 993-1002.
- Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Calcium channel blockers for potential impaired fetal growth. *Cochrane Database System Rev* 2000; 2: CD000049.
- Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008; 71: 272-6.
- Pascual J, Caminero AB, Mateos V, Roig C, Leira R, García-Moncó C, et al. Preventing disturbing migraine with aura with lamotrigine: an open study. *Headache* 2004; 44: 1024-8.
- Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? *Headache* 2009; 49: 141-22.
- Shuhaiber S, Pastuszak A, Schick B, Matsui D, Spivey G, Brochu J, et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to sumatriptan. *Neurology* 1998; 51: 581-3.
- Olesen J, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olesen J. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache* 2000; 40: 20-4.
- Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs* 2003; 17: 1-7.
- Hillaire ML, Cross LB, Eichner SF. Treatment of migraine headaches with sumatriptan in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1726-30.
- Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT₁ agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 543-9.