

# Tratamiento de migraña en embarazo

## *Treatment of migraine in pregnancy*

Manuel Sanchez-Landers,<sup>1,2</sup> Cinthya L. Leiva Reyes,<sup>3</sup> José J. Llanos,<sup>3</sup> Mauricio López,<sup>3</sup> José A. Mantilla-García<sup>3</sup>

### Resumen

**Introducción:** Migraña es la cefalea primaria más incapacitante. En el embarazo su tratamiento es controversial por los posibles efectos colaterales.

**Objetivo:** Realizar revisión bibliográfica sobre tratamiento de migraña en el embarazo.

**Método:** Se realizó búsqueda en PubMed, Scopus y Web of Science. Términos de búsqueda fueron "pregnancy", "migraine" y "treatment". Fecha de búsqueda abarcó desde 2018 a 2023. Se encontraron 315 artículos; se eliminaron duplicados con Rayyan QCRI (Rayyan Systems Inc ©) y se realizó la selección por título, resúmenes y por texto completo. Finalmente se seleccionaron 21 artículos que incluyeron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y narrativas.

**Desarrollo:** Para la migraña durante el embarazo existen terapias aguda y preventiva; siendo el tratamiento no farmacológico la primera elección en ambas. Para el tratamiento agudo farmacológico se puede utilizar paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos sólo en el segundo trimestre, triptanes, metoclopramida y bloqueos nerviosos. Si la intensidad es moderada y no se controla con el tratamiento agudo, la prevención se realiza con propranolol. Otros fármacos no han demostrado ser seguros para utilizarlos durante el embarazo

**Conclusión:** Una adecuada elección de tratamiento, priorizando el no farmacológico y tomando en cuenta las asociaciones de medicamentos, es necesario en embarazadas cuyas crisis de migraña no remitan.

**Palabras clave:** tratamiento, embarazo, migraña, paracetamol, propranolol.

### Abstract

**Introduction:** Migraine is the most disabling primary headache. In pregnancy, its treatment is controversial due to possible side effects.

**Objective:** Conduct an updated literature search on migraine treatment during pregnancy.

**Method:** A search was carried out in PubMed, Scopus and Web of Science. Search terms were "pregnancy", "migraine" and "treatment". Search date ranged from 2018 to 2023. 315 articles were found; duplicates were eliminated with Rayyan QCRI (Rayyan Systems Inc ©) where selection was carried out by title and summaries, and full text. Finally, 21 articles were selected that included clinical trials, systematic reviews and narratives.

**Development:** Acute and preventive therapy exists for migraine during pregnancy; non-pharmacological treatment is the first choice in both. For acute treatment, paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs only in the second trimester, triptans, metoclopramide and nerve blocks can be used. If the intensity is moderate and is not controlled with acute treatment, prevention is carried out with propranolol; Other drugs do not show safe evidence for use during pregnancy

**Conclusion:** An appropriate choice of treatment, prioritizing non-pharmacological treatment and taking into account drug associations, is necessary in pregnant women whose migraine attacks do not subside.

**Keywords:** treatment, pregnancy, migraine, paracetamol, propranolol

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

<sup>1</sup>Docente. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo-La Libertad, Perú.

<sup>2</sup>Neurólogo. Magister en Ciencias en Investigación Clínica. Hospital Belén de Trujillo. Trujillo-La Libertad, Perú.

<sup>3</sup>Alumno. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo-La Libertad, Perú.

Correspondencia:

Manuel Sanchez-Landers

Calle Martínez de Compañón # 351 – Dpto. 801, Trujillo-La Libertad, Perú.

E-mail: msanchezl@unitru.edu.pe

## Introducción

La migraña afecta hasta el 40% de mujeres en edad reproductiva y es la cuarta causa principal de discapacidad.<sup>1</sup> De acuerdo a The International Headache Society, la cefalea afecta alrededor del 20% de embarazadas, donde el 90% son primarias y 10% son por causas secundarias (preeclampsia, eclampsia, síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible).<sup>2,3</sup> Las migrañas parecen ser más comunes en el primer trimestre y disminuyen en severidad y frecuencia durante el tercer trimestre.<sup>4</sup>

De acuerdo a la frecuencia de las crisis, la migraña episódica se define como ataques que duran entre 4 a 72 horas y cuya frecuencia es menor a 15 días por mes. Por otro lado, la migraña crónica se define con una frecuencia de cefalea mayor o igual a 15 días por mes durante los últimos 3 meses y que tenga características de migraña por lo menos 8 días por mes.<sup>5</sup> El tratamiento agudo se recomienda a todas las personas que experimenten ataques de migraña; mientras que la terapia preventiva está indicada en pacientes con migraña crónica, que tengan más de 2 crisis por mes y que vean afectadas negativamente sus actividades cotidianas diarias, a pesar del tratamiento agudo optimizado según un enfoque de atención escalonada.<sup>6</sup>

El paracetamol es considerado como el fármaco de primera línea en el tratamiento para la migraña durante el embarazo por su seguridad y buena efectividad. Sin embargo, en algunos casos no es suficiente para controlarla de manera eficaz.<sup>7</sup> La evidencia que fundamenta la seguridad de usar triptanes para tratar la migraña durante el embarazo es limitada.<sup>8</sup> Por lo tanto, el presente trabajo tiene por objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre el tratamiento de la migraña en el embarazo.

## Material y métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos en línea PubMed, Scopus y Web of Science para identificar artículos relevantes. Los términos de búsqueda incluyeron una combinación de los términos "pregnancy", "migraine" y "treatment". Las fechas de búsqueda se definieron desde enero del 2018 hasta septiembre del 2023.

Se encontraron 315 artículos de los cuales se eliminaron los duplicados con Rayyan QCRI (Rayyan Systems Inc ©) y se realizó la selección por título, resúmenes y texto completo. Finalmente se seleccionaron 21 artículos que incluyeron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y narrativas. Se incluyeron estudios de investigación originales (estudios cualitativos y cuantitativos), escritos en inglés y español, con un tiempo de publicación menor a 5 años, del tipo metaanálisis, revisiones sistemáticas y revisiones narrativas. Se excluyeron artículos de cualquier otro idioma a los cuales se ha mencionado, con un tiempo de publicación mayor a 5 años, y del tipo reportes de caso o cartas al editor.

## Desarrollo

La migraña es una de las enfermedades neurológicas benignas más comunes, con una incidencia del 18% entre las mujeres y el 6% entre los hombres. Las mujeres entre 30 y 39 años (período central de la edad reproductiva), tienen una incidencia del 40%; de estas, un 80% puede experimentar durante el embarazo si tiene antecedentes.<sup>9</sup> Se cree que la mayor carga de migraña en las mujeres está relacionada con los efectos tanto de desarrollo como de activación de las hormonas sexuales femeninas.<sup>10</sup>

### *Mecanismos implicados de la migraña en el embarazo*

Diversos estudios han relacionado las fluctuaciones del estrógeno y la progesterona con la fisiopatología de la migraña, en particular, los niveles de estrógeno; por lo tanto, el embarazo puede ejercer un efecto modulador, que podría mejorar la frecuencia de migraña o incluso desaparecerla. Hay dos razones clínicas por las que el embarazo puede considerarse un momento positivo para las mujeres con migrañas: los niveles elevados de estrógeno y opioides endógenos elevan el umbral del dolor y los niveles hormonales ya no fluctúan, eliminando un factor desencadenante importante que exacerba los ataques. A diferencia de las fluctuaciones tan marcadas que suceden fuera del embarazo, los niveles de estrógenos y progesterona se incrementan, pero permanecen estables.<sup>11-14</sup>

La migraña sin aura (MwoA) se correlaciona con la menstruación a diferencia de la migraña con aura (MwA). Las investigaciones muestran que la abstinencia de estrógenos desencadena MwoA, y los estados excesivos de estrógenos desencadenan MwA.<sup>11-15</sup> Hay cambios en cuanto al sistema inmunológico durante el embarazo; en las primeras 12 semanas, un entorno proinflamatorio brinda una oportunidad para que el embrión en desarrollo se implante. Se produce un estado antiinflamatorio durante el resto del embarazo, lo que permite el rápido crecimiento del feto en desarrollo.<sup>15,16</sup> Además, puede ser época de mucho estrés la gestación, siendo este un clásico desencadenante de crisis de migraña.<sup>13</sup>

Estos y otros cambios sistémicos que tienen lugar durante el embarazo contribuyen a que la migraña cambie durante este periodo. Exceptuando las formas crónicas o con aura; en general, la mayoría de las mujeres tienen una mejoría durante el embarazo.<sup>11</sup>

### *Cambios de la migraña durante el embarazo*

La migraña tiende a ser más activa durante el primer trimestre y mejora a medida que avanza el embarazo y aumentan los niveles de estrógeno. Alrededor del 50% de las mujeres con migraña informan una mejoría hacia la semana 12 de embarazo, y alrededor del 80% ven una mejoría hacia el segundo trimestre. Durante los dos últimos trimestres la mejoría es más marcada y puede llegar a 90%el por-

centaje de recurrencia tras el parto.<sup>13</sup> Puede haber una exacerbación de los síntomas en el primer trimestre, tal vez debido a cambios en el estilo de vida, como la omisión de comidas por los vómitos o las náuseas matutinas. Desafortunadamente, algunas mujeres no notan ningún beneficio a medida que avanza el embarazo y otras pueden ver una exacerbación de sus síntomas, a menudo aquellas con antecedentes de migraña con aura.<sup>12-14</sup>

También está bien descrito que algunas mujeres presentan aura de migraña por primera vez durante el embarazo; aunque es poco frecuente, si esto ocurre suele ser durante el primer trimestre y se cree que está relacionado a la reactividad endotelial durante el embarazo y una alta proporción de estrógeno a progesterona, que reduce el umbral para el aura.<sup>15,16</sup>

En el segundo trimestre, para las mujeres con MwoA, la tasa de mejora de la frecuencia de la migraña es del 80% con una tasa de remisión de aproximadamente el 60%. Las tasas de remisión aumentan a casi el 80% en el tercer trimestre en aquellas con MwoA y a aproximadamente el 60% en aquellas con MwA. Si bien en la mayoría de las mujeres se produce la remisión en algún momento durante el embarazo, en las mujeres cuya migraña no mejora al final del primer trimestre, es más probable que la migraña continúe durante el resto del embarazo.<sup>13,16</sup>

Los estudios sobre el efecto de la migraña en el embarazo, el parto y el resultado fetal aun no son concluyentes. No se cree que la migraña tenga resultados negativos significativos durante el embarazo; sin embargo, la migraña que no lleva a la paciente a visitar el hospital pero que lo trata de forma aguda, se asocia con tasas más altas de parto prematuro, preeclampsia y bebés con bajo peso al nacer. Se ha sugerido que las mujeres con migraña pueden tener mayores riesgos de sufrir complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares durante el embarazo, como hipertensión gestacional, preeclampsia, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedades cardíacas y tromboembolismo venoso. La migraña y la preeclampsia se asocia con un mayor riesgo posterior de accidente cerebrovascular isquémico, disfunción endotelial, hipercoagulación por activación plaquetaria e inflamación.<sup>15,16</sup>

Además, se ha encontrado que las estancias en unidades de cuidados intensivos, las hospitalizaciones, el síndrome de dificultad respiratoria y las convulsiones febriles eran ligeramente más comunes en los bebés nacidos de mujeres con migraña.<sup>17,18</sup>

### **Tratamiento no farmacológico**

El tratamiento no farmacológico es considerado de primera línea para el manejo de la migraña en el embarazo.<sup>19</sup> La terapia bioconductual cuenta con mayor evidencia; mientras que la neuromodulación, la fisioterapia, los hábitos alimenticios y la acupuntura presentan menos evidencia que respalden su uso para tratar la migraña.<sup>20</sup>

### **Terapia Bioconductual**

Es una alternativa de tratamiento para la migraña en embarazadas, pacientes con discapacidad psicológica o que no desean medicamentos.<sup>20</sup> La terapia cognitivo conductual está indicada para la prevención y control de la migraña basada en evidencia.<sup>21,22</sup>

### **Neuromodulación**

Se realiza mediante corrientes eléctricas o cambios en un campo magnético alrededor del sistema nervioso central. Su efecto probablemente se basa en su impacto sobre el sistema cortical o trigémino-vascular.<sup>23</sup>

Las técnicas de neuromodulación no invasivas como la estimulación magnética transcraneal de pulso único (s-TMS) y la estimulación externa del nervio trigémino (e-TNS) son efectivas y toleradas para manejo agudo o preventivo de la migraña.<sup>20</sup> Las técnicas invasivas como estimulación del nervio vago, estimulación del nervio occipital, estimulación del ganglio esfenopalatino y la estimulación de la médula espinal cervical alta son consideradas cuando las técnicas no invasivas fracasan.<sup>23</sup>

No se encontraron estudios experimentales realizados en embarazadas, pero esta tecnología podría ser segura durante el embarazo y la lactancia.<sup>23</sup>

### **Fisioterapia**

Se emplea para el tratamiento del dolor musculoesquelético generalizado, que podría estar sobregregado a la migraña; sin embargo, un estudio no demostró mayor beneficio que el tratamiento farmacológico o que sea capaz de reducir la frecuencia y duración de la migraña.<sup>20</sup>

Otros estudios plantean que el ejercicio regular disminuye la frecuencia de la migraña, depresión, ansiedad, obesidad, problemas de sueño o fibromialgia. Estos ejercicios deben ser especialmente aeróbicos como andar en bicicleta y caminar.<sup>23</sup>

### **Hábitos alimenticios**

Consiste en identificar y evitar alimentos desencadenantes como el chocolate, café, té, refrescos de cola, alimentos procesados, mariscos y pescado, tocino, embutidos, jamón, queso añejo, carne ahumada, frijoles, frutas cítricas, vino tinto, alcohol, etc. No se debe prohibir todos los alimentos, simplemente indicar al paciente que registre los alimentos que consumió antes de desencadenar la migraña para poder evitarlos.<sup>23</sup>

### **Acupuntura**

Existe un debate entre la evidencia a favor del uso de la acupuntura usada como complemento de medicamentos agudos para tratar la migraña episódica y otros estudios cuyo beneficio fue mínimo o nulo.<sup>20</sup>

La acupuntura es un método seguro con pocos efectos adversos reportados, pero en las embarazadas se debe tener

cuidado y ser comentado con el médico para evaluar su riesgo-beneficio.<sup>23</sup>

### **Tratamiento farmacológico agudo**

Los tratamientos farmacológicos agudos generalmente considerados para gestantes incluyen: paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), triptanes, antieméticos y corticoides. Es importante mencionar la eficacia de estos tratamientos y los riesgos potenciales para el desarrollo fetal en el asesoramiento de la gestante con migraña.<sup>16</sup>

#### ***Paracetamol***

También denominado Acetaminofén, es la primera opción como tratamiento analgésico en el embarazo, clasificado como un medicamento Categoría B.<sup>24</sup> A pesar que su mecanismo es desconocido, se plantea que inhibe las vías de la ciclooxigenasa (COX) en el sistema nervioso central, a comparación de los AINE's que inhiben las vías de la COX de manera periférica.<sup>16</sup>

Se puede utilizar hasta 1 gramo de paracetamol tres veces al día (máximo 3 gramos al día),<sup>16</sup> aunque existe bibliografía que considera seguro su consumo hasta 4 gramos al día.<sup>11</sup> Tomado junto con metoclopramida 10 mg, tiene una eficacia similar a sumatriptán 100 mg para aliviar el ataque de migraña en 2 horas.<sup>16</sup>

Es bien tolerado en el embarazo; sin embargo, en revisiones recientes<sup>25,26</sup> se sugiere un riesgo aumentado de alteraciones del desarrollo neurológico en bebés de embarazadas que utilizaron dosis más altas de las descritas de este medicamento por más de 30 días, debido a que cruza la barrera placentaria a través de difusión pasiva e interfiere con la función de hormonas maternas que desempeñan su rol como control del desarrollo embrionario, generando neurotoxicidad al inducir estrés oxidativo, provocando la pérdida de neuronas<sup>9</sup> e incrementando el riesgo de desarrollar: trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno del espectro autista y un coeficiente intelectual bajo. Esto se ha relacionado más fuertemente con su uso en el tercer trimestre,<sup>10</sup> por lo que se recomienda periodos de uso más cortos y durante el primer o segundo trimestre de embarazo,<sup>26</sup> aunque es necesario la elaboración de estudios mejor diseñados.

#### ***Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's)***

Su uso está indicado sólo en el segundo trimestre del embarazo<sup>10</sup> y son considerados como la segunda opción en el manejo de la migraña aguda.<sup>9</sup> Ibuprofeno, aspirina y naproxeno son los AINE's con mayor frecuencia indicados. Reducen el dolor inhibiendo de forma no selectiva y periférica la COX-1 y COX-2, lo que a su vez inhibe la síntesis de prostaglandinas. Puesto que las prostaglandinas son necesarias para una exitosa implantación del embrión, no se recomienda su uso a las mujeres que deseen quedar embarazadas.<sup>16</sup>

La eficacia y seguridad de los AINE's en el tratamiento de la migraña en el embarazo es un tema delicado y debe ser abordado con precaución. Existe evidencia que muestra una asociación pequeña a moderada entre el consumo de AINE's durante el primer trimestre y el riesgo de anoftalmia o microftalmia, defecto de la pared corporal de las extremidades, estenosis de válvula cardíaca pulmonar, hendiduras orales y defectos del tubo neural,<sup>16</sup> sin embargo, el ibuprofeno, que es el más frecuentemente indicado, no ha mostrado resultados adversos en un consumo menor de 7 días en este primer trimestre. El consumo de AINE's durante el tercer trimestre también está contraindicado por el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso<sup>24</sup> y una función renal del feto alterada.<sup>16</sup> El mismo riesgo conlleva el uso de 1000 mg de aspirina en el tercer trimestre, que, añadido a lo anterior, incrementa el peligro de hemorragia postparto y neonatal.<sup>9</sup> Estos resultados se contrastan con otra evidencia indirecta, donde menciona que la aspirina a dosis bajas no se asocia con efectos adversos fetales/infantiles,<sup>19</sup> por lo que queda en el personal médico valorar su uso y brindar la información correspondiente a la futura madre.

#### ***Triptanes***

Según la American Headache Society, es una clase de medicamentos para el tratamiento agudo específico de la migraña, que actúan como agonistas del receptor 5-HT de serotonina, generando inhibición neuronal y vasoconstricción.<sup>16</sup> Hay 7 tipos de triptanes: sumatriptán, almotriptán, frovatriptán, rizatriptán, eletriptán, zolmitriptán y naratriptán.

La evidencia sobre la eficacia y seguridad de los triptanes en el tratamiento de la migraña durante el embarazo es limitada. Entre los posibles riesgos que puede traer el consumo de triptanes durante el embarazo se incluyen: bajo peso al nacer, partos prematuros y anomalías fetales menores; quizá esto está relacionado a sus propiedades vasoconstrictoras.<sup>11</sup> Aunque es importante resaltar que estos resultados se pueden confundir con los efectos de la migraña en sí.<sup>16</sup> Existen estudios<sup>9,10,24</sup> que no mostraron resultados adversos significativos; sin embargo, en la mayoría de los casos, se usó un triptán durante 1 a 5 días y sólo un mínimo porcentaje de embarazadas lo usaron por más de 50 días.<sup>16</sup>

Sumatriptán es el triptán con mayores estudios, por lo que sería la opción recomendada. Entre los triptanes con estudios de defectos congénitos importantes se encuentra al eletriptán y frovatriptán.<sup>16</sup>

#### ***Antieméticos***

Se utilizan como complemento a otros tratamientos agudos para la migraña (paracetamol, AINE's, triptanes, etc). La prometazina y proclorperazina no se han asociado con malformaciones fetales en estudios de buena calidad.<sup>10</sup>

El ondansetrón ha demostrado un mayor riesgo de malformaciones fetales, cardíacas y paladar hendido por lo que no se prefiere su consumo durante el embarazo.<sup>10</sup>

La metoclopramida (categoría B) es segura para el tratamiento de la migraña aguda, así como para el alivio de náuseas y vómitos en el primer trimestre del embarazo, administrado a dosis de 10 mg vía oral o de 20 mg por vía intravenosa.<sup>11</sup> En entornos de atención de urgencia, los líquidos intravenosos con metoclopramida y un AINE (durante el segundo trimestre) pueden ser usados.<sup>24</sup> Un estudio reciente que compara la metoclopramida y difenhidramina intravenosas con la codeína oral en mujeres que habían fallado la terapia con paracetamol encontraron que estos tratamientos eran igualmente efectivos.<sup>24</sup>

### ***Corticoides***

No se recomienda el uso de corticoides para el tratamiento de migraña en el embarazo debido al riesgo de anomalías congénitas, supresión suprarrenal fetal/neonatal y muerte fetal.<sup>11</sup> Sin embargo; se podría considerar su uso en casos de migraña refractaria, aunque debe ser limitado y no a largo plazo. La prednisona es el corticoide preferido, ya que la placenta lo convierte en una forma inactiva con un daño fetal mínimo.<sup>10</sup> Durante la lactancia, el uso de corticoides se considera seguro, aunque puede disminuir la producción de leche materna si se consumen en dosis muy altas.<sup>9</sup> La dosis y la duración del tratamiento con corticoides deben ser determinadas por el profesional de la salud en función de la situación clínica específica de la paciente. No existe una dosis estándar que se aplique de manera generalizada, ya que cada caso es único y debe ser evaluado individualmente.

### **Tratamiento farmacológico profiláctico**

La prevención debe considerarse en caso de embarazadas que tengan ataques frecuentes de 3 o más crisis por mes, con crisis de varios días de duración (4 o más días de cefalea en las migrañas episódicas y en todos los casos de migrañas crónicas), de intensidades moderadas a graves y que no responden al tratamiento agudo.<sup>10</sup>

### ***Antihipertensivos***

Los betabloqueantes son una clase de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento profiláctico de la migraña. Propranolol, timolol y metoprolol se han clasificado como medicamentos con eficacia establecida. Los resultados de un estudio de cohortes en el que participaron 14.900 embarazadas hipertensas de Estados Unidos y 3.500 nórdicas sugieren que el uso materno de betabloqueantes en el primer trimestre no está relacionado con un mayor riesgo de malformaciones. Sin embargo, sólo se examinaron los riesgos de los betabloqueantes como grupo; no se especificaron el tipo concreto de fármaco ni las dosis.<sup>27</sup> A pesar de las preocupaciones teóricas que los

betabloqueantes utilizados al final del embarazo pueden causar bradicardia, hipoglucemia o depresión respiratoria neonatal; no hay evidencia concluyente que tengan efectos adversos sobre el desarrollo fetal. Se recomienda el propranolol como tratamiento preventivo de elección al tener un historial largo de seguridad.<sup>10</sup>

Se ha demostrado que el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, lisinopril, y el bloqueante de los receptores de la angiotensina II, candesartán, son útiles en el tratamiento de la migraña. Sin embargo, debido al riesgo de anomalías óseas, pulmonares y renales, su uso está prohibido durante el embarazo, especialmente durante el segundo y tercer trimestre. Actualmente no existe ningún estudio que avale su seguridad durante el primer trimestre del embarazo.<sup>16</sup>

### ***Vitaminas y complementos alimenticios***

La coenzima Q10 a dosis de 100 mg 3 veces al día por 3 meses ha mostrado ser más eficaz en comparación al placebo en estudios controlados aleatorizados para el tratamiento preventivo de la migraña crónica.<sup>16</sup> Sin embargo, no hay estudios grandes controlados aleatorizados que aseguren su seguridad y eficacia como medida preventiva durante el embarazo.

La riboflavina a dosis de 400 mg diarios por una duración de 3 meses ha mostrado ser más eficaz que el placebo. A estas dosis se tiene una excelente tolerabilidad con efectos adversos limitados como poliuria o diarrea. Sin embargo, dosis más altas de 1.4mg al día no han sido estudiadas en embarazadas.<sup>16</sup>

### ***Antidepresivos***

No hay estudios aleatorizados controlados con el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) o de los antidepresivos tricíclicos (ATC) durante el embarazo. Los ATC han sido asociados con malformaciones cardíacas o craneofaciales. No se han encontrado efectos adversos fetales con IRSN; por lo que, si la paciente ya usa este tipo de antidepresivos, debería ser monitorizada por hipotensión o taquicardia.<sup>28</sup>

### ***Bloqueos nerviosos***

Son inyecciones de anestésico local que se aplican a las ramas periféricas del nervio trigémino que puede ayudar en el alivio de la migraña. Se aplica en nervios como: occipital mayor, supraorbitales, supratrocleares, etc. Son una opción terapéutica eficaz para la migraña crónica en embarazadas. Debido a su acción periférica, tienen un riesgo bajo de efecto adverso fetal. Los más usados son lidocaína, ropivacaína y bupivacaína.<sup>11</sup> En cuanto a la transferencia fetal, al ser anestésicos locales de tipo amida, su aporte al feto es mínimo por el grado de unión a proteínas maternas. La unión a proteínas es menor en la lidocaína en comparación con la bupivacaína, lo que significa una mayor can-

tividad libre y mayor probabilidad de traspasarse al feto. Añadir un vasoconstrictor, como la epinefrina, podría reducir su paso al feto.<sup>29</sup>

### ***OnabotulinumtoxinA***

OnabotulinumtoxinA ha sido aceptada como tratamiento en casos de migraña crónica por la FDA, además de migraña episódica de alta frecuencia refractaria. La dosis es de 155 a 195 unidades, inyectadas en 31 sitios fijos, cada 12 semanas. En teoría la OnabotulinumtoxinA no debería atravesar la barrera placentaria al ser una molécula de alto peso molecular.<sup>10</sup> Un estudio retrospectivo evaluó en el 2023 a 195 embarazadas, de los cuales 4 resultaron con anomalías: 2 defectos fetales menores, 1 defecto mayor y 1 complicación congénita, teniendo una prevalencia de 2,6% siendo el porcentaje en la población general de 3 a 6%. Este análisis demuestra tasas de prevalencia menores a la encontrada en la población general.<sup>30</sup> Sin embargo, se recomienda no administrar este fármaco en embarazadas ante la falta de estudios que lo respalden.

### ***Antiepilépticos***

En relación a los medicamentos antiepilépticos, el topiramato ha sido relacionado de manera concluyente con malformaciones fetales, siendo las más comunes labio leporino, paladar hendido y defectos cardíacos. Valproato de sodio además se ha asociado con coeficiente intelectual bajo, alteración del desarrollo fino motor, mayor riesgo de sufrir trastornos del desarrollo neurológico como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y el trastorno del espectro autista.<sup>31</sup> Por lo que no se recomienda el uso de estos fármacos durante el embarazo.

### ***Anticuerpos monoclonales anti-CGRP***

Los anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP) han demostrado ser eficaces y seguros en el tratamiento preventivo de la migraña crónica en los últimos años. Erenumab está dirigido contra el receptor del CGRP; mientras que eptinezumab, fremanezumab y galcanezumab están dirigidos contra el CGRP mismo.<sup>32</sup>

Sin embargo, los niveles circulantes de CGRP aumentan durante el embarazo hasta el momento del parto, por lo que la relajación uterina y la capacidad de respuesta de los lechos vasculares parecen aumentar. Por lo tanto, el CGRP podría desempeñar un papel en la relajación miométrica y también en el mantenimiento de la presión arterial gestacional normal. Su bloqueo por estos fármacos podría aumentar el potencial de hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia, que son ya más prevalentes en mujeres embarazadas con antecedente de migraña.<sup>33</sup>

Por otro lado, la mayoría de anticuerpos monoclonales terapéuticos disponibles en la actualidad tienen una clasificación de embarazo de la FDA de categoría B o C.

Estos anticuerpos cruzan la barrera placentaria a través del receptor Fc neonatal (FcRn) en las células del sincitiotrofoblasto durante las primeras 20 semanas.<sup>34</sup> Actualmente no se encuentran disponibles datos de seguridad suficientes para poder recomendar su uso, por lo que no debería considerarse el tratamiento con estos fármacos en mujeres embarazadas.

### **Nuevos medicamentos**

Actualmente existen nuevos medicamentos para el tratamiento agudo y profiláctico de la migraña. Dentro del grupo de los “ditanes” sobresale el Lasmiditan, siendo el primer fármaco de este grupo aprobado en Estados Unidos en 2019 como tratamiento agudo, logrando disminución de la cefalea migrañosa dentro de las 2 horas después de su administración.<sup>35</sup> Dentro del grupo de los “gepantes” sobresale el Atogepant como fármaco para prevención de crisis migrañosas aprobado en Estados Unidos en 2021, mostrando buena eficacia en pacientes adultos.<sup>36</sup> Sin embargo; a pesar que los estudios preclínicos no identificaron toxicidad reproductiva, las mujeres embarazadas fueron excluidas de los principales ensayos en humanos por lo que no se recomienda el uso de estos fármacos en esta población.

### **Conclusiones**

El embarazo genera cambios en los patrones de la migraña, disminuyendo su intensidad o frecuencia para el segundo y tercer trimestre en la mayoría de casos. En aquellas embarazadas con migraña persistente, se prefiere utilizar de primera elección tratamiento no farmacológico como la terapia bioconductual. Para las crisis agudas de migraña, el fármaco de primera línea en el embarazo es el paracetamol; pero podrían utilizarse ibuprofeno (sólo en el segundo trimestre) y sumatriptan durante periodos cortos de uso. Para migraña crónica en el embarazo, se recomienda el propranolol como tratamiento preventivo de elección al contar con un historial largo de seguridad. Los bloqueos nerviosos y la onabotulinumtoxinA podrían ser alternativas seguras debido a su escaso paso a través de la barrera placentaria.

### **References**

1. Tauqeer F, Wood M, Hjorth S, Lupattelli A, Nordeng H. Perinatal use of triptans and other drugs for migraine - A nationwide drug utilization study. *PLoS One*. 2021; 16(8):e0256214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256214>.
2. Chaves Loaiza E, Silva Díaz RF, Solis JB. Actualización en cefaleas durante el embarazo. *Revista Medica Sinergia*. 2020; 5(1):e337. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.337>.
3. Sader E, Rayhill M. Headache in Pregnancy, the Puerperium, and menopause. *Semin Neurol*. 2018;

- 38(6):627–33. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673681>.
4. Tanos V, Raad EA, Berry KE, Toney ZA. Review of migraine incidence and management in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 240:248-255. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.021>.
  5. González Manrique G, Muñoz J, García Beltrán JC. Tratamiento agudo de la migraña durante el embarazo. *Acta Neurológica Colombiana* [Internet]. 2023 Apr 5;39(1):39–50. <https://doi.org/10.22379/anc.v39i1.887>
  6. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps [Internet]. Vol. 17, *Nature Reviews Neurology.* Nature Research; 2021. p. 501–14. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>
  7. Amundsen S, Øvrebø TG, Amble NMS, Poole AC, Nordeng H. Risk perception, beliefs about medicines and medical adherence among pregnant and breastfeeding women with migraine: Findings from a cross-sectional study in Norway. *BMJ Open.* 2019; 9(2):e026690. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026690>.
  8. Harris GM, Wood M, Ystrom E, Nordeng H. Association of Maternal Use of Triptans during Pregnancy with Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(6): e2215333. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.15333>.
  9. Turankar T, Sorte A, Wanjari MB, Chakole S, Sawale S. Relation and Treatment Approach of Migraine in Pregnancy and Breastfeeding. *Cureus.* 2023; 15(3):e36828. <https://doi.org/10.7759/cureus.36828>.
  10. Burch R. Epidemiology and Treatment of Menstrual Migraine and Migraine During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. *Headache.* 2020; 60(1):200–16. <https://doi.org/10.1111/head.13665>.
  11. Barus J, Sudharta H, Adriani D. Study of the Mechanisms and Therapeutic Approaches of Migraine in Women and Pregnancy: A Literature Review. *Cureus.* 2023; 15(2):e35284. <https://doi.org/10.7759/cureus.35284>
  12. González-García N, Díaz de Terán J, López-Veloso AC, Mas-Sala N, Mínguez-Olaondo A, Ruiz-Piñero M, et al. Headache: pregnancy and breastfeeding. Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia.* 2022; 37(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.12.003>.
  13. Afridi SK. Current concepts in migraine and their relevance to pregnancy. *Obstet Med.* 2018; 11(4):154–9. <https://doi.org/10.1177/1753495x18769170>
  14. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(2):174–82. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0).
  15. Todd C, Lagman-Bartolome AM, Lay C. Women and Migraine: the Role of Hormones. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018; 18(7):42. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0845-3>.
  16. Parikh SK, Delbono MV, Silberstein SD. Chapter 10 - Managing migraine in pregnancy and breastfeeding. *Progress in Brain Research.* 2020; 255:275–309. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.07.011>.
  17. Spielmann K, Kayser A, Beck E, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia.* 2018; 1;38(6):1081–92. <https://doi.org/10.1177/0333102417724152>
  18. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Mana O, Benedetto C. Migraine during pregnancy and in the puerperium. *Neurol Sci.* 2019; 40(1):81-91. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03792-9>.
  19. Saldanha JJ, Cao W, Bhuma MR, Konnyu KJ, Adam GP, Mehta S, et al. Management of primary headaches during pregnancy, postpartum, and breastfeeding: A systematic review. *Headache.* 2021; 61(1):11–43. <https://doi.org/10.1111/head.14041>.
  20. Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Peres MFP, Lee MJ, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments [Internet]. Vol. 397, *The Lancet.* Elsevier B.V.; 2021. p. 1505–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32342-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32342-4)
  21. Robbins MS. Headache in Pregnancy. *Continuum (Minneapolis, Minn)* [Internet]. 2018;24(4):1092–107. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000642>
  22. Lagman-Bartolome AM, Lay C. Migraine in Women [Internet]. Vol. 37, *Neurologic Clinics.* W.B. Saunders; 2019. p. 835–45. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.002>
  23. Haghdoost F, Togha M. Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals [Internet]. Vol. 17, *Open Medicine (Poland).* De Gruyter Open Ltd; 2022. p. 1869–82. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0598>
  24. Burch R. Headache in Pregnancy and the Puerperium. *Neurol Clin.* 2019; 37(1):31–51. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.09.004>
  25. Alwan S, Conover EA, Harris-Sagaribay L, Lamm SH, Lavigne S V., Lusskin SI, et al. Paracetamol use in pregnancy — caution over causal inference from available data. *Nat Rev Endocrinol.* 2022; 18:190. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00606-x>.
  26. Nilsen K, Staff AC, Krogsrud SK. Paracetamol use in pregnancy: Not as safe as we may think? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023; 102(6):652–6. <https://doi.org/10.1111/aogs.14557>
  27. Bateman BT, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M, et al.  $\beta$ -Blocker use in

- pregnancy and the risk for congenital malformations: An international cohort study. *Ann Intern Med.* 2018; 169(10):665–73. <https://doi.org/10.7326/M18-0338>
28. Lusskin SI, Khan SJ, Ernst C, Habib S, Fersh ME, Albertini ES. Pharmacotherapy for Perinatal Depression. *Clin Obstet Gynecol.* 2018; 61(3):544–61. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000365>
  29. Hamilton KT, Robbins MS. Migraine Treatment in Pregnant Women Presenting to Acute Care: A Retrospective Observational Study. *Headache.* 2019; 59(2):173–9. <https://doi.org/10.1111/head.13434>.
  30. Brin MF, Kirby RS, Slavotinek A, Adams AM, Parker L, Ukah A, et al. Pregnancy Outcomes in Patients Exposed to OnabotulinumtoxinA Treatment: A Cumulative 29-Year Safety Update. *Neurology.* 2023; 101(2):E103–13. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000207375>
  31. Gerard E, Meador K. An Update on Maternal Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy and Neurodevelopment Outcomes. *J Pediatr Genet.* 2015; 4(2):094–110. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556741>
  32. Doctorovich ED, Martín-Bertuzzi F, Goicochea MT, Miranda S, Figuerola ML, Schubaroff PA, et al. Consenso sobre el uso de anticuerpos monoclonales en la migraña en Argentina. *REV NEUROL* 2020;70:149-158. <https://doi.org/10.33588/rn.7004.2019399>
  33. Cohen F, Yuan H, DePoy EMG, Silberstein SD. The Arrival of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine. *Neurotherapeutics.* 2022. Vol 19, issue 3; p. 922–30. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01230-x>
  34. Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia.* 2019; 39(3):445–58. <https://doi.org/10.1177/0333102418821662>
  35. Martinelli D, Bitetto V, Tassorelli C. Lasmiditan: an additional therapeutic option for the acute treatment of migraine. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(5):491-502. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1912599>
  36. Deeks ED. Atogepant: First Approval. *Drugs.* 2022;82(1):65-70. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01644-5>