

## PREGUNTAS Y RESPUESTAS EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA

# Seguridad de los fármacos utilizados en la migraña durante el embarazo



Paula López<sup>a</sup> y Cristina Aguilera<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña.

<sup>b</sup>Fundació Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

### Pregunta

¿Qué tratamiento se puede recomendar durante el embarazo para tratar los episodios agudos de migraña?

### Respuesta

La International Headache Society (IHS) define la migraña (con o sin aura) como episodios de cefalea recurrentes, de 4 a 72 h de duración, de características pulsátiles y localización unilateral, junto con náuseas y/o vómitos y/o fotofobia<sup>1</sup>. Su prevalencia en la población general es elevada, de un 17% en las mujeres y un 7% en los varones<sup>2</sup>. Afecta de manera importante a la calidad de vida, conlleva un consumo elevado de analgésicos y recursos económicos, especialmente en pérdidas de productividad<sup>3,4</sup>, y algunos datos indican que podría incrementar el riesgo de lesiones cerebrales subclínicas en ciertas áreas del sistema nervioso central<sup>5</sup>.

La influencia del embarazo, como período en el que se producen importantes cambios hormonales, en el curso natural de la migraña se ha evaluado en distintos estudios. La mayoría de ellos son retrospectivos e indican una mejoría de la migraña durante la gestación. En un estudio prospectivo en 55.000 mujeres embarazadas, un 79% manifestó una mejoría de la migraña durante la gestación<sup>6</sup>. No obstante, la baja prevalencia de la migraña en ese estudio (sólo el 2% de las mujeres manifestó antecedentes de migraña en la primera visita prenatal) y que no se usara los criterios diagnósticos de la IHS dificultan la generalización de los resultados. Por el contrario, en un pequeño estudio de seguimiento de 49 mujeres embarazadas, sólo un 41% notificó mejoría de la migraña durante el primer trimestre y, en general, las que presentaron episodios de migraña durante el primer trimestre siguieron presentándolos durante el segundo y el tercero<sup>7</sup>. En el estudio de Sances et al<sup>8</sup>, en otras 49 mujeres, el 46,8% mejoró durante el primer trimestre, el 83% en el segundo y 87,2% en el tercero.

No parece que la migraña incrementa el riesgo de complicaciones durante el embarazo. La incidencia de toxemia, abortos, fetos muertos y anomalías congénitas fue similar en 777 mujeres con antecedentes de migraña y en 182 controles sin migraña<sup>9</sup>. No obstante, dado que un relevante porcentaje de mujeres sigue presentando episodios de migraña durante el embarazo y que se trata de una afección a veces invalidante, es indispensable disponer de tratamientos ade-

cuados para estos episodios. Cabe señalar que no se ha evaluado de forma específica el tratamiento de la migraña durante el embarazo y que los datos proceden de estudios en la población general.

En general, se recomienda suprimir los posibles factores desencadenantes, mantener una dieta adecuada y regularizar el sueño. Además, algunas pruebas en la población general indican que diversas técnicas de relajación y terapias conductuales, así como algunas terapias físicas (masajes, manipulación espinal) podrían ser útiles en el tratamiento de la migraña<sup>10</sup>. En una revisión exhaustiva se identificaron 355 artículos, de los cuales 39 eran ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban algunas de estas terapias (técnicas de relajación, crioterapia y terapias cognitivas), solas o combinadas entre sí. En conjunto, los episodios de migraña se redujeron en un 32-49%, en comparación con sólo un 5% en el grupo no tratado<sup>11</sup>. También se ha evaluado en mujeres embarazadas algunas de estas terapias, y se ha indicado que durante el embarazo podrían ser preferibles al tratamiento farmacológico, por su mayor seguridad<sup>12</sup>. No obstante, los resultados no han sido favorables en todos los estudios ni se ha establecido cuáles podrían ser más útiles ni en qué tipo de pacientes.

Se dispone de diferentes opciones farmacológicas para tratar las crisis agudas de migraña. Se puede considerar al paracetamol el analgésico de elección, por su seguridad durante el embarazo<sup>13</sup>; sin embargo, su eficacia –y la de otros analgésicos denominados «menores»– puede ser insuficiente para tratar los episodios de migraña de intensidad moderada a grave. En un estudio epidemiológico realizado en 305 pacientes, sólo el 9% de los entrevistados mencionó mejoría con los analgésicos, a pesar de ser los fármacos utilizados por el 34% de los pacientes para el tratamiento sintomático<sup>14</sup>. En un ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego en 60 pacientes, la administración intravenosa de 1.000 mg de paracetamol no fue superior al placebo para tratar los episodios agudos graves de migraña<sup>15</sup>. Por el contrario, en otro ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego en 351 pacientes, el 57,8% presentó mejoría del dolor (de grave o moderado a leve o ninguno) a las 2 h de recibir 1.000 mg de paracetamol por vía oral, en comparación con el 38,7% de los tratados con placebo ( $p = 0,002$ )<sup>16</sup>.

Otro analgésico, el metamizol, fue más eficaz que el placebo para mejorar el dolor en un estudio con un reducido número de pacientes ( $n = 73$ ) con migraña<sup>17</sup>. Sin embargo, la seguridad del metamizol durante el embarazo no está bien evaluada. En un estudio de casos y controles se propone la posible relación entre la exposición intraútero a metamizol y el tumor de Wilms (*odds ratio* [OR] = 10,9; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,4-50)<sup>18</sup> y en otro estudio piloto se ha relacionado con algunos tipos de leucemia aguda infantil (OR = 5,84; IC del 95%, 2,09-16,30)<sup>19</sup>. Por el contrario, en un estudio de seguimiento de 108 mujeres tratadas con

Correspondencia: Dra. C. Aguilera.  
Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.  
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: [cam@icf.uab.es](mailto:cam@icf.uab.es)

Recibido el 19-12-2003; aceptado para su publicación el 19-1-2004.

metamizol durante el primer trimestre del embarazo, no se encontraron diferencias en la tasa de malformaciones entre su descendencia y la de los controles (el 3 frente al 2%; RR = 1,55; IC del 95%, 0,26-9,05)<sup>20</sup>. Como otros inhibidores de las prostaglandinas, se ha relacionado al metamizol con oligohidramnios y el cierre prematuro del ducto arterioso cuando se ha administrado durante el tercer trimestre de gestación<sup>21,22</sup>.

En general, no se recomiendan los analgésicos opiáceos, como la codeína, como fármacos de primera línea para tratar la migraña, por el riesgo de empeorar las náuseas y crear dependencia, particularmente cuando las crisis son frecuentes. Aunque no parece que su uso incremente el riesgo de malformaciones congénitas, se han descrito casos de síndrome de abstinencia neonatal, cuando se administran durante períodos de tiempo prolongados o dosis altas al final del embarazo<sup>13</sup>.

Diversas guías recomiendan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (ácido acetilsalicílico [AAS], ibuprofeno, naproxeno) como uno de los grupos farmacológicos de primera línea para tratar los episodios agudos de migraña. No obstante, se desaconseja su utilización durante por lo menos el último trimestre del embarazo. La administración de AAS en dosis altas puede afectar a los mecanismos de homeostasis de la madre y el feto y aumentar el riesgo de hemorragia. También se ha relacionado con aumento de la mortalidad perinatal, retraso del crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas<sup>13</sup>. Aunque los resultados de algunos estudios no lo corroboran y en un metaanálisis de 22 estudios de casos y controles y de cohortes no se halló ninguna relación con malformaciones congénitas en general, se señala un posible incremento del riesgo de gastrosquisis (OR = 2,37; IC del 95%, 1,44-3,88)<sup>23</sup>.

En una cohorte de 1.462 mujeres embarazadas, Nielsen et al<sup>24</sup> no hallaron relación entre la exposición prenatal a los AINE y un aumento del riesgo de malformaciones congénitas, bajo peso al nacer o parto prematuro. Aunque en un estudio de casos y controles se halló un incremento del riesgo de aborto (OR = 6,99; IC del 95%, 2,75-17,74 si el AINE se había tomado durante la semana antes del aborto, y OR = 2,69; IC del 95%, 1,81-4,00 si fue entre 7 y 9 semanas antes del aborto). Este aumento también se observó en un estudio de una cohorte de 1.055 mujeres embarazadas, en la que un 5% había tomado AINE durante el embarazo. El riesgo fue mayor si se había tomado el AINE próximo a la concepción o durante más de 1 semana<sup>25</sup>. Por otro lado, la exposición prenatal a AINE durante el tercer trimestre de la gestación puede tener relación con el cierre prematuro del ducto arterioso<sup>13</sup>, por lo que no se recomienda su utilización durante ese período.

El uso de derivados ergóticos se contraindica durante el embarazo, dado que por sus propiedades vasoconstrictoras y uterotónicas pueden aumentar el riesgo de aborto y teratogenicidad<sup>13</sup>. Aunque no se dispone de estudios epidemiológicos que los relacionen con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas (posiblemente por su bajo consumo en esta población), se han notificado casos aislados de malformaciones y toxicidad fetal que podrían explicarse o tener su origen en lesiones vasculares<sup>26</sup>.

La seguridad durante el embarazo de los agonistas selectivos de los receptores de la serotonina (triptanes) no está establecida. Se han publicado datos del desenlace de los embarazos de mujeres expuestas a algunos de esos fármacos (37 a naratriptán, 24 a rizatriptán, 361 a sumatriptán), recogidos en los registros de las compañías farmacéuticas que los comercializan, sin que se haya identificado ningún síndrome de anomalías relacionado con ellos<sup>13</sup>. También se

han publicado algunos estudios observacionales en mujeres embarazadas expuestas a sumatriptán. En una revisión de los estudios publicados hasta septiembre de 2003, no se observa aumento del riesgo de teratogenia en comparación con el esperado en la población general<sup>27</sup>. Sólo en uno de los estudios revisados se notifica un mayor riesgo de neonatos con bajo peso y prematuridad, sin que los autores pudieran descartar factores de confusión que contribuyeran a ese peor desenlace<sup>28</sup>.

Por otro lado, para el tratamiento de las náuseas y los vómitos, que forman parte del espectro clínico de la migraña, se suele recomendar fármacos con actividad antiemética y procinética, como la metoclopramida o la domperidona, o antieméticos del grupo de las fenotiacinas, como la clorpromazina. En un metaanálisis reciente la metoclopramida por vía parenteral produjo además una reducción significativa del dolor migrañoso en comparación con placebo (OR = 2,84; IC del 95%, 1,05-7,68)<sup>29</sup>. Sin embargo, su seguridad durante el embarazo está poco evaluada. Los resultados de 3 cohortes de mujeres expuestas a metoclopramida durante el embarazo muestran que en ninguna el porcentaje de malformaciones congénitas ha sido superior al esperado en la población general no expuesta<sup>13,30,31</sup>. Al igual que en la población general, también se han notificado casos de reacciones adversas extrapiramidales en mujeres embarazadas que han tomado metoclopramida<sup>32</sup>.

No hay datos publicados sobre la seguridad de la domperidona en mujeres embarazadas. Aunque en un principio se publicaron casos aislados de malformaciones congénitas relacionadas con el uso de fenotiacinas durante el primer trimestre del embarazo, estudios posteriores y un metaanálisis no han confirmado la teratogenicidad de las fenotiacinas (RR = 1,00; IC del 95%, 0,84-1,18)<sup>33</sup>. Otros fármacos antieméticos, más evaluados y considerados de elección para tratar las náuseas y los vómitos durante el embarazo, son los antihistamínicos H<sub>1</sub>, especialmente la doxilamina. Sin embargo, su uso no ha sido evaluado para tratar las náuseas y los vómitos de la migraña, por lo que no hay pruebas para generalizar su uso en esta indicación.

## Conclusiones

La prevalencia de la migraña en la población general y en las mujeres embarazadas es alta. Algunas mujeres experimentan una mejoría de los ataques de migraña durante el embarazo, pero una proporción importante sigue presentándolos. Dada su seguridad, algunos autores recomiendan las medidas no farmacológicas (técnicas de relajación y/o terapias conductuales o físicas) para tratar la migraña durante el embarazo. Sin embargo, han sido poco evaluadas y no está establecido cuál puede ser más útil y en qué pacientes. Entre las medidas farmacológicas, el paracetamol es seguro y puede ser eficaz para tratar los episodios de migraña de leve a moderada intensidad. Cuando este tratamiento resulta insuficiente, las recomendaciones sobre las alternativas son más restrictivas, sobre todo por falta de datos de seguridad. El uso esporádico de AINE (AAS en dosis analgésicas, ibuprofeno y naproxeno) probablemente no comporte un incremento del riesgo de malformaciones congénitas, pero durante el primer trimestre se debería restringir su uso al menor número de dosis posible y se debería evitar durante el tercer trimestre. También se debería evitar el uso de analgésicos opiáceos, por el riesgo de abuso y dependencia, y especialmente al final de la gestación, por la posibilidad de producir síndrome de retirada en el neonato, y el del metamizol, por la incertidumbre sobre los datos de seguridad durante el embarazo.

Los derivados ergóticos están contraindicados durante el embarazo y, aunque no hay pruebas que muestren que los triptanes sean teratógenos en seres humanos, no se dispone de datos suficientes para establecer su seguridad, por lo que se debería restringir su uso a casos excepcionales de migraña grave.

Por último, aunque los datos no son muy exhaustivos, no parece que la metoclopramida o la clorpromazina incrementen de manera significativa el riesgo de malformaciones congénitas, por lo que podría contemplarse su uso en los casos que lo requieran.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. Cephalalgia. 2004;24 Suppl 1:8-160.
- Láinez JM, Vioque J, Hernández Y, Titus F. Prevalence of migraine in Spain. An assessment of the questionnaire's validity by clinical interview. En: Olensen J, editor. Headache: classification and epidemiology. New York: Raven Press, 1994. p. 221-5.
- Colas R, Muñoz P, Temprano R, Gómez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. Neurology. 2004;62:1338-42.
- Badia X, Magaz S, Gutierrez L, Galvan J. The burden of migraine in Spain: beyond direct costs. Pharmacoeconomics. 2004;22:591-603.
- Kruit M, Van Bucheem MA, Hofman PAM, Bakkers JTN, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA. 2004;291:427-34.
- Chen TC, Levinton A. Headache recurrence in pregnant women with migraine. Headache. 1994;34:107-10.
- Marcus DA, Scharff L, Turk D. Longitudinal prospective study of headache during pregnancy and postpartum. Headache. 1999;39:625-32.
- Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. Cephalalgia. 2003;23:197-205.
- Wainscott G, Sullivan FM, Volans GN, Wilkinson M. The outcome of pregnancy in women suffering from migraine. Postgrad Med J. 1978;54:98-102.
- Marcus DA, Scharff L, Mercer S, Turk DC. Nonpharmacological treatment for migraine: incremental utility of physical therapy with relaxation and thermal biofeedback. Cephalalgia. 1998;18:266-72.
- Penzien DB, Rains JC, Andrasik F. Behavioural management of recurrent headache: three decades of experience and empiricism. Appl Psychophysiology Biofeedback. 2002;27:163-81.
- Marcus DA, Scharff L, Turk DC. Nonpharmacological management of headaches during pregnancy. Psychosom Med. 1995;57:527-35.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002.
- Pascual J, Leira R, Láinez JM, Alberca R, Titus F, Morales F, et al. Estudio español de calidad de vida de la migraña (II). Patrón de consumo de fármacos y eficacia subjetiva. Neurología. 1999;14:204-9.
- Leinisch E, Evers S, Kaempfe N, Kraemer C, Sostak P, Jürgens T, et al. Evaluation of efficacy of intravenous acetaminophen in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. Pain. 2005;117:396-400.
- Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine. Arch Intern Med. 2000;160:3486-92.
- Tulunay FC, Ergun H, Gulmez SE, Ozbenli T, Ozmenoglu M, Boz C, et al. The efficacy and safety of dipyrone (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomised, placebo-controlled, multi-center study. Funct Neurol. 2004;19:197-202.
- Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyrone during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. Epidemiology. 1996;7:533-5.
- Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, Brandalise S, Cabrera ME, Chan LC, et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukaemia with MLL gene fusion. Cancer Res. 2001;61:2542-6.
- Bar-Oz B, Clementi M, Di Giantonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob P, et al. Metamizol (dipyrone, opalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;176-9.
- Catalán JL, Santonja J, Martínez L, Jiménez NV. Oligoamnios asociado al uso de dipirona magnésica. Med Clin (Barc). 1995;104:541-3.
- Martí Solé JJ, Pasariss Sala M. Posible asociación entre la administración materna de metamizol e hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. An Esp Pediatr. 1996;44:387-8.
- Kozer E, Shekoufeh N, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2002;187:1623-30.
- Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ. 2001;322:266-70.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ. 2003;327:368-72.
- Raymond GV. Teratogen update: ergot and ergotamine. Teratology. 1995;51:344-7.
- Hilaire ML, Cross LB, Eichner SF. Treatment of migraine headaches with sumatriptan in pregnancy. Ann Pharmacother. 2004;38:1726-30.
- Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. Headache. 2000;40:20-4.
- Colma I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2004;329:1369-73.
- Sorensen HT, Nielsen GL, Christensen K, Tage-Jensen U, Ekbohm A, Baron J. Birth outcome following use of metoclopramide. J Clin Pharmacol. 2000;49:264-8.
- Berkovitch M, Elbirt D, Addis A, Schuler-Fanccini L, Ornoy A. Fetal effects of metoclopramide therapy for nausea and vomiting of pregnancy. N Engl J Med. 2000;343:445-6.
- Askenasy JJ, Streifler M, Felner S. The synaptic significance of metoclopramide induced dyskinetic-dystonic head and neck movements in pregnancy. J Neural Transm. 1978;42:73-84.
- Mazzotta P, Magee A. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatment for nausea and vomiting of pregnancy. Drugs. 2000;59:781-800.