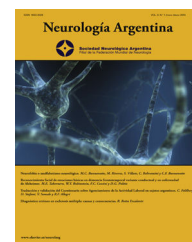




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



CrossMark

Revisión

Migraña aguda en embarazo: oportunidades terapéuticas

Carlos Federico Buonanotte^{a,b,*} y Maria Carla Buonanotte^c

^a Jefe Servicio Neurología, Sanatorio Allende Cerro, Ciudad de Córdoba, Córdoba, Argentina

^b Jefe de Neurología, Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina

^c Médica Neuróloga del Hospital Misericordia, Ciudad de Córdoba, Córdoba, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de mayo de 2016

Aceptado el 30 de mayo de 2016

On-line el 26 de julio de 2016

Palabras clave:

Migraña aguda

Embarazo

Tratamiento

Urgencia

RESUMEN

La migraña aguda es una crisis de dolor discapacitante para la cual hay opciones terapéuticas pero no hay una única prescripción eficaz universal. Cuando la crisis migrañosa se produce en la mujer gestante son muy limitadas las opciones terapéuticas farmacológicas y se plantea una compleja situación en la que hacer o no hacer tienen su consecuencia potencial. El temor al daño posible del feto por parte de la madre o el médico y el efecto del dolor recurrente y severo sobre la mujer embarazada no tiene una respuesta unidireccional. En la mayoría de las medicaciones no está establecido el riesgo potencial real en el embarazo y presentar dolor crónico o recurrente tiene potenciales efectos nocivos sobre el embarazo. Esto lleva muchas veces a la inacción o prescripción de medicación que no necesariamente es útil. El dolor debería tratarse eficazmente en todas las circunstancias y esta no es la excepción. El presente trabajo revisa las opciones de tratamiento de la crisis de migraña con posibilidad de uso en la mujer embarazada.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Acute migraine in pregnancy: Therapeutic opportunities

ABSTRACT

Acute migraine is a debilitating pain crisis for which there are several therapeutic options, although no single universally effective prescription. When the migraine attack occurs in pregnant women, the pharmacological treatment options are very limited and a complex situation arises, in which to do or not to do have potential implications. The fear of possible damage to the fetus by the mother or the physician and the effect of recurrent and severe pain on the pregnant woman do not have a unidirectional response. For most drugs, the real risk potential in pregnancy has not been established, and suffering from chronic or recurrent pain also has potential adverse effects on pregnancy. This often leads to inaction or to the

Keywords:

Acute migraine

Pregnancy

Treatment

Emergency

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: federicobuonanotte@gmail.com (C.F. Buonanotte).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.05.004>

1853-0028/© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

prescription of medication that is not necessarily useful. Pain should be treated effectively in all circumstances and pregnancy is no exception. This paper reviews the available options for the treatment of migraine attacks that may be used in pregnant women.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La migraña es una enfermedad neurológica crónica que se caracteriza por episodios de dolor recurrente asociados a manifestaciones autonómicas y discapacidad. Es un problema global que afecta en promedio del 11 al 14% de la población adulta con un claro predominio femenino. Es la quinta causa de discapacidad en la mujer. La mayor incidencia es en la edad fértil, donde afecta en promedio al 25% de las mujeres¹⁻³. Existe una establecida relación entre la migraña y las variaciones estrogénicas, así como es clara la mejoría de las migrañas, sobre todo sin aura, en el embarazo en el segundo y el tercer trimestres^{4,5}. Esta mejoría parece determinada, al menos en gran parte, en mujeres con migrañas menstruales o relacionadas con la menstruación⁶. Una minoría estimada entre 4-8% no mejorará o empeorará sus migrañas en el embarazo^{3,7}. La asociación de migraña y embarazo implica situaciones de riesgo en relación con enfermedad cardiovascular, infarto agudo de miocardio, tromboembolismo, trombofilia y trombosis venosa profunda, y si bien el mecanismo exacto no está determinado, podría relacionarse con otros factores asociados en la mujer migrañosa, como tabaquismo, obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia, hipertensión gestacional y preeclampsia. Por otro lado, la migraña en el embarazo se asocia con nacidos con bajo peso, nacidos pretérmino, necesidad de cesárea, complicaciones del parto y riesgo de desprendimiento placentario^{4,8-10}. Además, el dolor recurrente y subtratado se relaciona con otras posibilidades de comorbilidad como deshidratación, malnutrición, estrés, trastornos del sueño, ansiedad y depresión que pueden tener también efectos adversos sobre el embarazo y el niño^{7,10-13}. Por esto, la decisión de tratar una migraña en el embarazo, debería considerarse seriamente.

La situación se complejiza más aún si consideramos en el acto médico el principio de beneficencia o búsqueda del bien del paciente, la no maleficencia o principio de no producir daño, el temor a las consecuencias legales en este caso por acción u omisión, que en definitiva en la práctica lleva muchas veces a considerar que nada farmacológico se puede prescribir en este contexto clínico, demorar la prescripción o «esperar y ver», con la combinación de 2 paradigmas: la neurofobia, por el temor a una cefalea secundaria y el agregado del temor lógico del daño potencial del feto^{12,14,15}. Esta tendencia natural a la inacción está influenciada sin duda por la limitada evidencia de fármacos permitidos y seguros en embarazo, considerando las escalas de riesgo de la FDA y de riesgo teratogénico (TERIS)^{10,16}. Las expectativas de ampliar próximamente el espectro de fármacos permitidos es limitada, ya que la mayoría de la información surge de reporte de casos, pues por razones obvias es muy improbable que se realicen ensayos clínicos en esta población vulnerable.

Otro dato de interés es que las migrañas pueden comenzar «de novo» en el embarazo en el 2-7% de los casos, aunque es

Tabla 1 – Cefaleas secundarias a considerar en el embarazo

Síndromes hipertensivos asociados al embarazo:
eclampsia-preeclampsia
Encefalopatía posterior reversible
Síndrome hemolítico con enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia (HELLP)
Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible
Apoplejía hipofisaria
Trombosis venosa
Hemorragia cerebral: aneurismática o MAV
Disección arterial
Hipertensión intracraneal idiopática
Meningitis

inevitable y necesario considerar una cefalea secundaria, estimada en más del 35% de los casos de consulta en las salas de guardia de esta población¹⁷. Diagnósticos diferenciales de una cefalea aguda en el embarazo se muestran en la [tabla 1](#)^{10,17-20}. En el contexto de señales de alarma en una cefalea, la solicitud de una neuroimagen es una necesidad y ante esto una tomografía axial computarizada no tiene riesgo para la madre y un riesgo mínimo para el feto. Una tomografía de cerebro implica una exposición menor a 1 rad y la edad gestacional de mayor vulnerabilidad es entre las 8 a 15 semanas²⁰. Lo más recomendable y seguro para ambos, si se tienen los recursos, es una resonancia magnética. El uso de gadolinio debería evaluarse pues cruza la placenta y puede tener eventual efecto adverso en el feto. El contraste yodado utilizado en la tomografía computadorizada debería evitarse ya que tiene efecto supresor tiroideo en el feto. Considerar una neuroimagen ante el peor dolor, el dolor hiperagudo o un cambio en las características de la cefalea es una consideración clínica oportuna. La punción lumbar no tiene contraindicación^{10,20}.

Consideraciones sobre oportunidades de tratamiento de la migraña en embarazo

En la primera línea está la recomendación de promover la regularización de hábitos y la incorporación de rutinas saludables. Mantener hábitos de sueño, alimentación regular, evitar el ayuno, prevenir el sobrepeso, prestar atención especial a los desencadenantes y factores exacerbadores, buena hidratación, rutina de actividad física aeróbica, técnicas cognitivo-conductuales, «mindfulness», además de la adecuada información y consejo que contribuye en muchos casos a generar confianza y trazar un plan de acción. La incertidumbre sobre la imposibilidad de tomar medicación de alivio en la crisis es un factor considerable por lo que deberían explicarse

las opciones posibles. El temor a no poder afrontar las crisis de dolor puede condicionar la decisión del embarazo²¹.

Tratar de advertir e intervenir sobre factores que promueven la transformación a dolor crónico es otra acción posible. Dentro de los factores modificables se encuentran: sobrepeso, ronquidos, apneas de sueño e insomnio, consumo excesivo de cafeína, alta frecuencia de dolores de cabeza, uso frecuente de medicación analgésica, otros dolores asociados, trauma de cuello, desórdenes emocionales y circunstancias de cambio en lo social, laboral o afectivo^{22,23}.

Otra oportunidad es el uso de productos complementarios orales, como el magnesio y la riboflavina, ambos con evidencia B²⁴. También preparados de acción tópica han mostrado resultados favorables, como la capsaicina o la menta en solución preparada con etanol o combinada con paracetamol tópico^{25,26}.

Al considerar la necesidad de la prescripción de una medicación para el alivio del dolor en la mujer embarazada surge la idea de que estudios controlados prospectivos no están disponibles y que su uso generalmente no está recomendado. A pesar de esto, el 90% de las embarazadas toman algún tipo de droga, incluyendo tabaco o alcohol, o ilícitas y en promedio toman 2,9 medicamentos prescritos durante este periodo^{12,21}. Un comentario especial merece el hecho de que muchas mujeres se exponen al uso de fármacos en etapas tempranas del embarazo en las primeras 2 o 3 semanas, cuando el embarazo puede aún ser no conocido, y la mayoría de efectos tóxicos resultan en abortos espontáneos por el efecto en etapa de implantación. De no ser así, la otra opción es la continuidad de la gestación²⁷. La teratogénesis es la inducción de defectos en la organogénesis estructurales o funcionales e involucra principalmente las semanas 3 a 8 de gestación. La teratogénesis producida por medicamentos varía temporalmente en relación con los diferentes tiempos de susceptibilidad a la injuria. El riesgo real de efectos teratogénicos no está determinado aún para más del 90% de los medicamentos aprobados por la FDA¹².

La prescripción debería equilibrarse entre muchos aspectos fáciles para opinar pero difíciles para actuar. «Evaluar riesgo beneficio» es una apreciación común y que en términos absolutos y científicos implicaría considerar la edad gestacional y el riesgo teratogénico de esa etapa, las características de la molécula a utilizar, la eficacia de la medicación, la verdadera posibilidad de alivio en ese paciente, la dosis eficaz, su uso solo o combinado con otras coadyuvantes, la categoría de riesgo del fármaco (A-X), la voluntad o no de la embarazada de utilizar una medicación, asumir ese riesgo o no, decidir soportar el dolor o no, asumir los efectos del dolor sobre el organismo y sobre la gestación, el contexto geográfico por la disponibilidad de medicación, el recurso económico para de la medicación que consideramos mejor, la posibilidad de vía administración en ese momento, si está en una sala de guardia o en el domicilio, horas que lleva de dolor, síntomas autonómicos asociados, alergias eventuales a fármacos, efectos adversos de los medicamentos disponibles, si ha tomado medicación sintomática previa, en ese caso cuál ha sido, y podríamos incluir seguramente otros condicionantes. Además, «no hay evidencia suficiente como para recomendar un algoritmo específico en el tratamiento de la migraña aguda» en cualquier situación y deja a consideración del acto médico las decisiones en cada

caso donde la recomendación no necesariamente se relaciona con la prescripción²⁸. Se supone que esto está vinculado con el limitado conocimiento o la falta de confianza de los médicos en la urgencia sobre el uso terapias específicas para migrañas o puede ser influenciado por la preferencia personal del fármaco a utilizar²⁸.

Por los factores descriptos, considerando el principio de beneficencia y no maleficencia, consideramos las opciones a utilizar en el alivio de la crisis migrañosa en el embarazo. Son numerosas las oportunidades en el manejo de la crisis aguda de migraña y también en el embarazo²⁹⁻³².

Paracetamol

Considerado seguro y una recomendación casi universal. Puede utilizarse si ha mostrado buen resultado previamente en el caso en cuestión, pues es su eficacia no ha sido estudiada en migrañas en embarazo. Sin riesgo establecido, se describe una posible asociación con sibilancias y trastornos de atención en el niño, si la madre lo utilizó con alta frecuencia en el embarazo. En dosis de 1.000 mg mostró buena eficacia por vía oral en los pacientes con migrañas no incapacitantes. Administrado en forma intravenosa, 1.000 mg no mostraron diferencia versus placebo en crisis migrañosas³².

Antiinflamatorios

Están entre los medicamentos más utilizados en el embarazo por prescripción o automedicación, en cefaleas, dolores inespecíficos, resfríos o gripe. Todos pueden tener efectos colaterales sobre madre y feto. Los reportes no establecen una dosis o frecuencia específica de uso, pero los efectos se consideran sobre todo en el uso frecuente o regular. Los antiinflamatorios que podemos considerar son diclofenaco (50 mg), ibuprofeno (400 mg), naproxeno (500-1.000 mg), piroxicam e indometacina, que categorizan riesgo B³³. La aspirina en dosis de 900-1.000 mg mostró eficacia en el alivio de migrañas dentro de las 2 h y es riesgo clase C³³. En un estudio reciente el naproxeno, el ibuprofeno y la aspirina se asocian con un bajo a moderado riesgo de malformaciones¹² y el diclofenaco utilizado en el primer trimestre es relativamente seguro⁷. La mayoría de los estudios sobre efectos adversos serios de los antiinflamatorios son objeto de críticas metodológicas; son reporte de casos o retrospectivos o inconclusivos¹³. Aún algunos antiinflamatorios de uso frecuente están categorizados como riesgo B, C o D en diferentes revisiones y según el momento de edad gestacional^{9,10,33}.

Como recomendación general, los antiinflamatorios podríamos utilizarlos preferentemente en el tercer trimestre y hasta la semana 32, y su uso está justificado ante el fracaso del paracetamol. Tratar de evitar en el primer trimestre y en la mujer que planea embarazo por la posibilidad de impedir la ovulación, implantación del óvulo o aborto^{7,12}.

No es recomendable utilizar ciclooxigenasa-2^{7,10}.

Triptanes

Son agonistas serotoninérgicos específicos y primera línea en el manejo de la crisis aguda de migraña por su especificidad. Los resultados de estudios con sumatriptán son no

conclusivos pero estudios recientes no han mostrado evidencia de teratogenicidad. Se encuentra categorizado como riesgo C. Un estudio reciente de metaanálisis concluyó que el uso de sumatriptán en el embarazo no indica mayor riesgo de prematuridad o malformaciones, por lo que su utilización esporádica en el embarazo es aceptable por el bajo riesgo, si bien se plantea que es recomendable estudios controlados a futuro^{7,34}. El naratriptán mostró bajo riesgo, aunque en estudios de menor número de casos y no hay reportes de teratogenicidad^{12,16}. Otros triptanes comparten la misma categoría de riesgo C. Se recomienda en general considerar su uso, si es necesario, como primera elección en la crisis de migraña en embarazo^{7,12}.

Opioides

Una consideración inicial es que los opioides tienen una eficacia limitada como antimigrañosos, por lo que su uso no debería considerarse inicialmente³⁵. Si bien los opioides son categoría de riesgo C, igual que los triptanes, su uso está claramente asociado con numerosas complicaciones tanto en el feto como en la madre (dependencia física y abstinencia, retardo de crecimiento, depresión respiratoria del neonato y malformaciones, entre otras)^{7,10}. Del análisis surge que su eficacia es ligeramente menor o en todo caso semejante a otros recursos más seguros^{31,36}. Ha sido una oportunidad considerada segura en el embarazo pero el consejo actual es no prescribir opioides en primera opción de tratamiento. Sin duda, el uso eventual y esporádico le otorga menos probabilidad de complicaciones. Se recomienda el uso ocasional y esporádico solo cuando otros agentes hubieran fallado en el control del dolor^{37,38}. Meperidina, tramadol por vía intravenosa o codeína deberían considerarse en ese caso^{10,31}.

Dipirone

Es un fármaco no aprobado por la FDA, por lo tanto no hay reportes de riesgos en esa categoría. El mayor temor es la agranulocitosis, pero probablemente sobreestimado. Puede utilizarse en dosis de 1 o 2 g en crisis de migrañas. Es una excelente opción en el manejo del dolor agudo en embarazo. No se ha demostrado que la exposición del feto en el embarazo aumente el riesgo de anomalías congénitas u otros efectos adversos. Es tan segura como el paracetamol^{35,39,40}.

Antieméticos/«neurolepticos»

Dentro de este grupo se incluyen los fármacos que actúan en el sistema dopaminérgico. Su eficacia antimigrañosa está demostrada^{30,35}. No solo tienen efecto antinauseoso, sino que una acción antimigrañosa específica en circuitos dopaminérgicos. Pueden eventualmente provocar sedación, hipotensión y reacciones extrapiramidales distónicas. Las fenotiazinas no son consideradas de riesgo teratogénico³⁷. Su uso está recomendado en el embarazo por su efecto antimigrañoso y en el alivio de síntomas asociados, como monofármaco o combinados con otro analgésico (antiinflamatorios no esteroideos o sumatriptán). Son opciones eficaces estudiadas la clorpromazina, la proclorperazina, la prometazina, el haloperidol, todos clase riesgo C. La metoclopramida y

el ondansetrón comparten riesgo clase B, priorizando la utilización del primero^{7,10,35,35}.

Magnesio

El magnesio participa en numerosos procesos neuroquímicos por unión a receptores, afectando al tono vascular, y participa inhibiendo la depresión cortical propagada. Puede utilizarse en la migraña con aura y es capaz de aliviar la foto y fonofobia. La infusión de 1 g de sulfato de magnesio demostró eficacia en el control de la crisis migrañosa. Su uso es seguro en el embarazo y no debería utilizarse más allá de 3 días seguidos pues su uso prolongado puede asociar con hipocalcemia neonatal y osteopenia. Se lo ha recategorizado por esto riesgo D^{10,29,35}.

Antihistamínicos

Estos agentes pueden aumentar las propiedades de los analgésicos para aliviar el dolor migrañoso, tal vez a través de la prevención de la degranulación de mastocitos como mecanismo propuesto. Ha mostrado eficacia principalmente como coadyuvante y asociado a neurolepticos. Se encuentra en las recomendaciones como protocolo en el tratamiento agudo de la migraña, en administración parenteral entre 12,5 y 25 mg³⁷. No ha mostrado efectos adversos ni teratogénicos en el embarazo y su uso es seguro en esta etapa. Categoriza B en riesgo en embarazo^{41,42}. Hay estudios que lo consideran ineficaz en migrañas agudas⁴³.

Esteroides

Los corticoides han sido utilizados históricamente para controlar diferentes tipos de dolores y además de su efecto antiinflamatorio reduce la inflamación neurógena, modula la neuroplasticidad y mejora el dolor neuropático⁴⁴. El principal beneficio es sobre la recurrencia del dolor y no sería efectivo en manejo de la crisis de migraña aguda³⁷, por lo que no estaría indicado en este contexto⁴⁵. Una dosis parenteral seguida de 3 a 5 días de medicación oral sería recomendable. Podrían ser beneficiosos en el contexto de una crisis severa, discapacitante y con probable recurrencia, y su uso podría potenciar el efecto de otra terapia. Considerarlo cuando no hay otras opciones y con la advertencia de que su uso no debería ser prescripto más de 6 veces al año en general en este contexto⁴⁴. La dexametasona tiene riesgo en embarazo C y la prednisona B.

Con el menú de opciones descripto previamente, surgen varias oportunidades para utilizar como rescate en el embarazo. Casi todos los fármacos descriptos cuentan con eficacia demostrada en el manejo de la crisis, pueden considerarse en el cuadro agudo y se muestran en la [tabla 2](#) (adaptado de Keller y Tepper³¹).

Bloqueos

El bloqueo de un nervio genera la cesación del impulso nervioso con el propósito de aliviar el dolor. Este procedimiento ha sido usado para aliviar dolores craneales neurálgicos y cefaleas. Se lo considera aceptado, seguro y bien tolerado. El efecto analgésico va más allá de la duración de la anestesia ya

Tabla 2 – Medicación potencialmente de uso en embarazo en alivio de crisis migrañosa y porcentaje de éxito terapéutico

Fármacos en monoterapia crisis migraña	Porcentaje de alivio
Sumatriptán	78
Proclorperazina	77
Dipirona	75
Metoclopramida (IV)	70
Clorpromazina	65
Ketorolaco (IV)	60
Magnesio	43
Adaptado de Keller y Tepper ³¹ .	

que actuaría en la modulación del dolor central⁴⁷. Suele utilizarse como terapia coadyuvante en migraña pero ha mostrado resultados favorables en migrañas agudas⁴⁸. El bloqueo del nervio occipital mayor es el más estudiado, aunque otros nervios craneales también muestran resultados favorables⁴⁶⁻⁴⁸. No hay datos específicos sobre bloqueos en migraña aguda en embarazo, ya que en muchos casos es un criterio de exclusión. Sin embargo, hay reportes no controlados, de la eficacia en migraña aguda en embarazo que mostraron utilidad (mejoraron 11 de 13 casos), donde no se reportaron efectos adversos. Se recomienda el uso de lidocaína (categoría de riesgo B) principalmente, aunque la combinación con esteroides puede considerarse con precaución. Se recomienda el uso de lidocaína al 1-2%^{47,48}.

Acupuntura

La acupuntura es una técnica milenaria empleada en la sanación y se la puede definir como una serie de procedimientos que incluyen la penetración de la piel para estimular determinados puntos del cuerpo para prevenir o tratar enfermedades⁴⁹. Esta estimulación produciría reflejos axonales antidrómicos a nivel central y periférico. Tiene efecto en la producción de endorfinas, serotonina y GABA. Si bien los resultados pueden ser contradictorios, se postula que en el tratamiento de la migraña es útil como preventivo y en el cuadro agudo, a pesar de que el mecanismo es aun no aclarado. Mejora la intensidad del dolor y permite menor utilización de terapia analgésica farmacológica^{49,50}. El embarazo no es una contraindicación para su uso.

Luego del alta

Debemos tener en cuenta que el alta de la sala de guardia después de una crisis de migraña suele ser subóptimo, ya que se estima que solo el 20% de los pacientes están libres de dolor en el momento del alta de la guardia y el 64% regresará en 24 h por la persistencia del dolor. Se estima la recurrencia del dolor migrañoso en el 50% de los pacientes luego del alta de la sala de guardia²⁸.

Se recomienda una clara explicación del diagnóstico, información y educación, prescripción de una medicación de sostén en caso de recurrencia y considerar las opciones con su médico o eventualmente seguir un plan estratégico con especialista²⁸. Recomendar las opciones no farmacológicas

para poner en práctica así como considerar prevención según la frecuencia y severidad de los ataques.

Comentario

Decidir las acciones específicas en una crisis migrañosa en el embarazo es una decisión compleja, donde intervienen múltiples factores. No hay una única opción eficaz universal y los estudios en muchos casos son contradictorios. La situación se hace más compleja porque se debe elaborar una propuesta terapéutica en cada caso particular. Frente a esto considerar oportunidades, evaluando el menor riesgo, es una decisión posible. El dolor no ofrece la otra mejilla. El dolor debe tratarse.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No se ha recibido financiación para el presente manuscrito.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses en el presente manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Buonanotte CF, Buonanotte MC. Migraña. Revisión. *Neurol Arg.* 2013;5:94-100.
- Buonanotte CF. Costo beneficio del tratamiento de la migraña crónica con onabotulinumtoxin A. *Neurol Arg.* 2015;7:84-8.
- Turner DP, Smitherman TA, Eisenach JC, Penzien DB, Houle TT. Predictors of headache before, during and after pregnancy. *Headache.* 2012;52:348-62.
- Chen HM, Chen SF, Chen YH, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes from women with migraines: A nationwide population-based study. *Cephalalgia.* 2010;30:433-8.
- Serva WA, Serva VM, de Fátima Costa Caminha M, Figueiroa JN, Albuquerque EC, Serva GB, et al. Course of migraine during pregnancy among migraine sufferers before pregnancy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69:613-9.
- Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Gunnar B, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: The MIGRA study. *J Headache Pain.* 2011;12:443-51.
- Amundsen S, Nordeng H, Henriksen-Nezvalova K, Stovner LJ, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:209-19.
- Wabnitz A, Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: Systematic review of the literature. *Cephalalgia.* 2015;35:132-9.

9. Sanchez SE, Williams MA, Pacora PN, Ananth CV, Qiu C, Aurora SK, et al. Risk of placental abruption in relation to migraine and headaches. *BMC Womens Health*. 2010; 10:30.
10. Wells RE, Turner DP, Lee M, Bishop L, Strauss L. Managing migraine during pregnancy and lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:40.
11. Miller LR, Cano A. Comorbid chronic pain and depression: Who is at risk. *J Pain*. 2009;10:619-27.
12. Coluzzi F, Valensise H, Sacco M, Allegri M. Chronic pain management in pregnancy and lactation. *Minerva Anestesiol*. 2014;80:211-24.
13. Buss CL, Entringer S, Wadhwa PD. Fetal programming of brain development: intrauterine stress and susceptibility to psychopathology. *Sci Signal*. 2012;5:pt7.
14. Carrasco OV. Aspectos éticos y legales en el acto médico. *Rev Méd La Paz*. 2013;19:73-82.
15. Buonanotte MC, Riveros M, Villate S, Beltramini C, Buonanotte CF. Neurofobia o analfabetismo neurológico. *Neurol Arg*. 2016;08:3-7.
16. Goadsby PJ, Goldberg J, Silberstein SD. Migraine in pregnancy. *BMJ*. 2008;336:1502-4.
17. Robbins MS, Farmakidis C, Dayal AK, Lipton RB. Acute headache diagnosis in pregnant women: A hospital-based study. *Neurology*. 2015;85:1024-30.
18. Dixit A, Bhardwaj M, Sharma B. Headache in pregnancy: A nuisance or a new sense? *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:697697.
19. Bonamico L, Buonanotte CF, Buonanotte MC. Cefaleas y embarazo. En: Correale J, Fernandez Liguori N, editores. *Neurología del embarazo*. Cap. 6. Buenos Aires: Edit Panamericana; 2014. P. 63-74.
20. Schoen JC, Campbell RL, Sadosty AT. Headache in pregnancy: An approach to emergency department evaluation and management. *West J Emerg Med*. 2015;16:291-301.
21. Brandes JL. Headache related to pregnancy: Management of migraine and migraine headache in pregnancy. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10:12-9.
22. Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ*. 2014;348:g1416.
23. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache*. 2008;48:16-25.
24. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidencebased guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78:1346-53.
25. Gobel H, Schmidt G, Soyka D. Effect of peppermint and eucalyptus oil preparations on neurophysiological and experimental algometric headache parameters. *Cephalalgia*. 1994;14:228-34.
26. Cianchetti C. Capsaicin jelly against migraine pain. *Int J Clin Pract*. 2010;64:457-9.
27. Bànhdy F, Lowry RB, Czeizel AE. Risk and benefit of Drug Use During Pregnancy. *Int J Med Sci*. 2005;2:100-6.
28. Minen MT, Tanev K, Friedman BW. Evaluation and treatment of migraine in the emergency department: A review. *Headache*. 2014;54:1131-145.
29. Keller NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 1: Triptans, dihydroergotamine and magnesium. *Headache*. 2012;52:114-28.
30. Keller NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 2: Neuroleptics, antihistamines and others. *Headache*. 2012;52:292-306.
31. Keller NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 3: Opioids, NSAIDs, steroids and post-discharge medications. *Headache*. 2012;52:467-82.
32. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: The American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015;55:3-20.
33. Forde G, Duarte RA, Rosen N. Managing chronic headache disorders. *Med Clin N Am*. 2016;100:117-41.
34. Marchenko A, Etwel F, Olutufese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following exposure to triptans medications: A meta-analysis. *Headache*. 2015;55:490-501.
35. Bordini CA, Roesler C, Carvalho Dde S, Macedo DD, Piovesan É, Melhado EM, et al. Recommendations for the treatment of migraine attacks —a Brazilian consensus. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74:262-71.
36. Becker WJ. Acute migraine treatment. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015;21:953-72.
37. Flood P, Srinivasa NR. Balance in opioid prescription during pregnancy. *Anesthesiology*. 2014;120:1063-4.
38. Palanisamy A, Bailey CR. Codeine in mothers and childrens: Where are we now? *Anaesthesia*. 2014;69:655-68.
39. Buitrago-Gonzalez TP, Calderon-Ospina CA, Vallejos-Narvaez A. Dipirona: ¿beneficios subestimados o riesgos subdimensionados? Revisión de la literatura. *Rev Colomb Cienc Quím Farm*. 2014;43:173-95.
40. Bar-Oz B, Clementi M, di Gintantonio 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;119:176-9.
41. Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, Bijur PE, Esses D, Solorzano C, et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology*. 2005;64:463-8.
42. Kar S, Krishnan A, Preetha K, Mohankar A. A review of antihistamines used during pregnancy. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3:105-8.
43. Friedman BW, Cabral L, Adewunmi V, Solorzano C, Esses D, Bijur PE, et al. Diphenhydramine as adjuvant therapy for acute migraine: An emergency department-based randomized clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2016;67:32-9.
44. Woldeamanuel YW, Rapoport AM, Cowan RP. The place of corticosteroids in migraine attack management: A 65-year systematic review with pooled analysis and critical appraisal. *Cephalalgia*. 2015;35:996-1024.
45. Orr SL, Aubé M, Becker WJ, Davenport WJ, Dilli E, Dodick D, et al. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. *Cephalalgia*. 2015;35:271-84.
46. Dach F, Éckeli ÁL, Ferreira Kdos S, Speciali JG. Nerve block for the treatment of headaches and cranial neuralgias —A practical approach. *Headache*. 2015;55(Suppl 1):59-71.
47. Blumendfeld A, Ashkenazi A, Evans RW. Occipital and trigeminal nerve blocks for migraine. *Headache*. 2015;55:682-9.
48. Blumendfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, Bender SD, Klein BC, Berliner R, et al. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches —a narrative review. *Headache*. 2013;53:437-46.
49. Cady RK, Farnes K. Acupuncture in the treatment of headache: A traditional explanation of an ancient art. *Headache*. 2015;55:457-66.
50. Wang LP, Zhang XZ, Guo J, Liu HL, Zhang Y, Liu CZ, et al. Efficacy of acupuncture for acute migraine attack: A multicenter single blinded, randomized controlled trial. *Pain Medicine*. 2012;13:623-30.