

Tratamiento agudo de la migraña durante el embarazo

Guillermo González Manrique¹, Joe Muñoz², Juan Camilo García Beltrán³

Resumen

Introducción: la migraña es una condición médica prevalente y altamente discapacitante. Por lo general, durante el embarazo hay una reducción de los síntomas migrañosos, sin embargo, en ocasiones la sintomatología puede no mostrar mejoría, y en algunos casos empeorar. Por tanto, es necesario que el médico del servicio de urgencias realice un correcto diagnóstico de esta enfermedad, que descarte otros tipos de cefaleas y brinde el mejor y el más seguro tratamiento analgésico de acuerdo con la edad gestacional y perfil clínico de cada paciente. En esta revisión se abordará la relación entre la migraña y el embarazo, el papel de los estrógenos en la génesis de la migraña, así como también los datos más actuales en cuanto al tratamiento del manejo agudo de esta patología durante la gestación.

Materiales y métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura mundial sobre la relación entre la migraña y el embarazo y el manejo agudo en esta población, obteniéndose un total de 83 referencias bibliográficas.

Resultados: como manejo inicial, se recomienda el uso de Acetaminofén más metoclopramida en cualquier etapa de la gestación. El uso de AINE debe evitarse a partir de la semana 20 de gestación. El Sumatriptán puede ser utilizado como segunda línea en cualquier trimestre.

A todas las pacientes se les debe brindar manejo no farmacológico.

Conclusiones: actualmente se cuenta con varios medicamentos y procedimientos seguros para el manejo agudo de la migraña en gestantes, sin embargo, debe tenerse en cuenta la edad gestacional ante su administración.

Palabras clave: efectos adversos, embarazo, estrógenos, migraña, tratamiento.

Acute treatment of migraine during pregnancy

Abstract

Introduction: Migraine is a prevalent and highly disabling condition. Usually during pregnancy there is relief of symptoms, however, sometimes headache cannot improve, and some cases may get worse. Therefore, it is necessary for physicians who work at the emergency department perform a correct diagnosis of this pathology, rule-out other types of headaches and give the best and safest treatment according to gestational age and clinical profile of each patient. This review will address the relationship between migraine and pregnancy, the role of estrogens in the genesis of migraine. Updated information with respect to acute treatment of migraine during this period will be discussed.

Methods: A systematic review of the world literature on the relationship between migraine and pregnancy and acute management in this population was carried out, obtaining a total of 83 bibliographic references.

Results: As an initial management, the use of acetaminophen plus metoclopramide is recommended at any stage of pregnancy. The use of NSAIDs should be avoided from week 20 of gestation. Sumatriptan can be used as a second line in any trimester.

Non-pharmacological management should be provided to all patients.

Conclusions: There are currently safe drugs and procedures for the acute management of migraine in pregnant women, however, gestational age should be taken into account before administering them.

Keywords: Adverse effects, Estrogens, Migraine, Pregnancy, Treatment.

- 1 Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, grupo de investigación MIDneuro-psy, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia.
- 2 Hospital Universitario Mayor MÉDERI-CIMED, Bogotá, Colombia.
- 3 Instituto clínico y quirúrgico del Huila, Neiva, Colombia.

Correspondencia/Correspondence

Juan Camilo García Beltrán,
Cl. 6a #131, Neiva, Huila, Colombia.
Correo-e: juank0.8@hotmail.com

Historia del artículo

Recibido: 17 de mayo de 2021
Evaluado: 24 de octubre de 2022
Aceptado: 8 de marzo de 2023
Publicado: 29 marzo de 2023

Citación: González Manrique G, Muñoz J, García Beltrán JC. Tratamiento agudo de la migraña durante el embarazo. Acta Neurol Colomb 2023;39(1):e887.
<https://doi.org/10.22379/anc.v39i1.887>



Introducción

La cefalea durante la gestación es un motivo de consulta frecuente en urgencias, se estima que puede afectar hasta el 35% de las mujeres embarazadas (1), por tal razón, el médico debe estar capacitado para realizar un adecuado diagnóstico y un abordaje terapéutico oportuno, hasta donde su competencia lo permita. Durante la anamnesis y el examen físico, se debe buscar la presencia de banderas rojas y determinar posteriormente si la cefalea es primaria (el dolor es la enfermedad, p. ej., migraña, cefalea tipo tensión, trigémino-autonómicas) o secundaria (el dolor es el síntoma de una enfermedad) (2,3).

Dentro de las cefaleas primarias, la migraña es la que genera mayor número de consultas al servicio de urgencias (4). A su vez, es la segunda causa de discapacidad a escala mundial, tanto en hombres como en mujeres, y es la primera causa de discapacidad en mujeres entre los 15 y los 49 años (5). La mitad de los pacientes debutan antes de los 20 años, y la enfermedad afecta más a mujeres que a hombres, siendo más frecuente entre los 25 y los 55 años (6).

La migraña es una enfermedad crónica en la que se presenta dolor de cabeza de características definidas, que puede acompañarse de síntomas adicionales como náusea, vómitos, sonofobia, entre otros, o verse precedida de síntomas focales reversibles a los cuales se denomina auras (1,2,6). La semiología de la migraña permite que esta patología se pueda clasificar en migraña sin aura (MSA) y migraña con aura (MCA), y su diagnóstico es clínico.

Durante el embarazo, se ha reportado una reducción en la frecuencia de las crisis de migraña (3,7,8), no obstante, en un grupo pequeño de gestantes puede haber poca o ninguna mejoría, y en algunos casos empeoramiento (3,8,9), siendo las embarazadas con MSA previa a la gestación las que mayor probabilidad tienen de mejorar, no así aquellas con MCA (1).

La disminución de las crisis es gradual durante el transcurso del embarazo, con un mayor alivio durante el último trimestre (10), a pesar de lo cual la cefalea tiende a reaparecer dentro de la primera semana del puerperio (3).

La mejoría del dolor se debe a que en la gestación no hay fluctuaciones de los niveles séricos de estrógenos, como también a la liberación de endorfinas y cambios emocionales (11). Por otro lado, no se sabe exactamente cuál es el mecanismo que determina la persistencia del dolor, en especial en gestantes MCA,

pero se ha postulado que es secundario a un efecto hormonal por parte los estrógenos y a una disfunción endotelial (3,11).

Tipos de cefalea en el embarazo

Tanto en la población general como en las gestantes, las cefaleas primarias son más frecuentes que las secundarias (12,13). Un estudio realizado por Robbins et al. en el 2015 encontró que dentro de un grupo de 140 gestantes que acudieron a urgencias por cefalea, el 65% presentó cefaleas primarias, siendo la migraña la más frecuente en este grupo (91,2%), seguida de la cefalea tipo tensión episódica, la cefalea punzante primaria y la cefalea tipo tensión crónica (12). Estos datos son equiparables a los resultados obtenidos por Muñoz et al. en el 2021, de acuerdo con los cuales el 65% de las cefaleas en gestante fueron primarias, y la migraña fue la más frecuente (62,3%) entre todos los tipos de cefalea (14). Robbins et al. documentaron de igual forma, que el 35% de las cefaleas fueron secundarias, siendo los trastornos hipertensivos (preeclampsia, PRES, eclampsia, HELLP, hipertensión arterial aguda, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible) las causas más frecuentes, seguidas de la apoplejía pituitaria, el neumoencéfalo, la trombosis de los senos venosos, entre otras (12).

Las cefaleas secundarias tienden a ser más frecuentes a partir del segundo trimestre del embarazo, que coincide con el tiempo de aparición de los trastornos hipertensivos propios de la gestación (a partir de la semana 20) (15). En cuanto a la trombosis de los senos venosos, durante el embarazo es más frecuente en el tercer trimestre, no obstante, el 75% de los casos sucede en el puerperio (16). Por otro lado, la apoplejía pituitaria tiende a ser más frecuente dentro del segundo trimestre (17).

Estrógenos y migraña

En mujeres no gestantes, los estrógenos tienen un efecto bimodal. Las altas concentraciones producidas de manera natural pueden facilitar la génesis de la migraña (18,19), en tanto que los periodos con descensos rápidos de esta hormona pueden facilitar la aparición de reagudizaciones (crisis) de esta patología (19,20). En la figura 1 se puede ver la relación entre los niveles de estrógenos y las diferentes fases del ciclo menstrual.

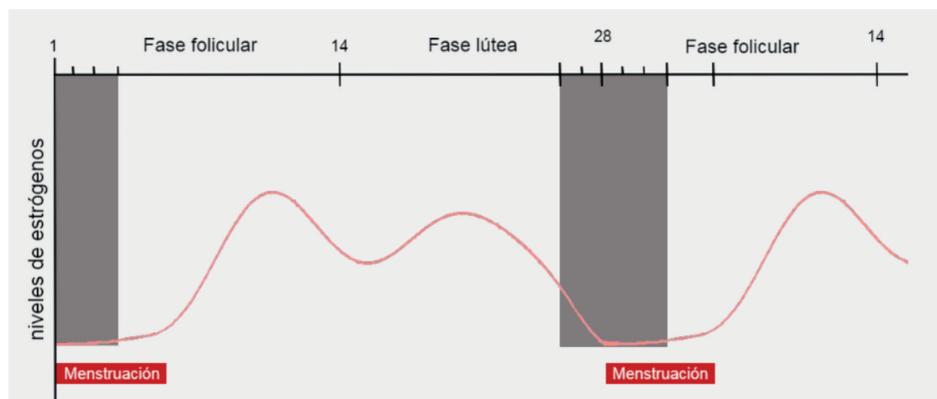


Figura 1. Aparición de crisis de migraña en relación con los niveles de estrógenos en el ciclo hormonal

Fuente: adaptada de Krause et al (20).

Algunos estudios en roedores han reportado que el nervio trigémino posee múltiples receptores ER- α , que al unirse con los estrógenos llevan a la expresión de genes que producen un estado proinflamatorio y nociceptivo, lo que podría explicar la predisposición de la migraña en las mujeres (22). Por otro lado, la disminución rápida de las concentraciones estrogénicas desencadena un aumento de los receptores de B2 de bradicininas, que al ser estimulados liberan el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés) (20,23). Este neuropéptido ha sido relacionado con la sensibilización central, cambios en el tono vascular e inflamación neurogénica (24,25).

Durante la gestación hay un aumento progresivo de los niveles estrogénicos (1). Este aumento, asociado con la ausencia de fluctuaciones de esta hormona, conlleva una supresión de la activación del CGRP, lo que disminuye la frecuencia de las crisis de migraña (20). De igual forma, durante este periodo también hay liberación de endorfinas que contribuyen a la modulación del dolor (11).

Migraña sin aura

Es la presentación más usual tanto en la población general como en gestantes, con una frecuencia que oscila entre 64 y 73% en estas últimas (1,13,14). Adicionalmente, puede iniciarse de novo hasta en el 10% de las embarazadas (3).

Durante la gestación, hasta en un 89% de los casos se presenta mejoría medida por el número de ata-

ques por mes, de manera más notoria en el tercer trimestre del embarazo (3,7,26). No obstante, durante el primer trimestre se puede experimentar empeoramiento de los síntomas, tal como lo reportaron Frederick et al. en un estudio de cohortes, en el cual el 40% de las gestantes con cualquier tipo de migraña presentó empeoramiento del dolor medido por el test de evaluación de la discapacidad por migraña (MIDAS, por sus siglas en inglés) (27). Las posibles causas de este deterioro son la reducción o limitación de medicamentos para el tratamiento agudo o profiláctico de la migraña, así como la emesis matutina y el insomnio (28).

Durante el puerperio, hay un rápido retorno del dolor de cabeza, posiblemente por el descenso de los niveles estrogénicos y de endorfinas, así como el estrés, la falta de sueño y la depresión (3).

Migraña con aura

Se caracteriza por cefaleas asociadas con un fenómeno neurológico denominado aura. Las auras típicas se atribuyen a un fenómeno conocido como despolarización cortical propagada, el cual se caracteriza por una breve excitación de la actividad cortical, seguido por una inhibición de hasta 30 min (29,30). Este periodo de excitación es mediado por el glutamato y el óxido nítrico (29) y es seguido por una vasoconstricción que disminuye el flujo sanguíneo sin llegar al umbral isquémico (31). La despolarización cortical propagada puede afectar cualquier área encefálica incluido el tronco cerebral, no obstante, la corteza

occipital es la más afectada debido a su alta concentración de neuronas glutaminérgicas (31–33).

Las auras pueden ser visuales, sensitivas, motoras, del lenguaje, del tallo encefálico, o retinianas y suelen resolverse dentro de los primeros 60 minutos (13,34), no obstante, pueden ser de mayor duración, hecho que puede estar relacionado con una hiperexcitabilidad de los receptores NMDA o con una disfunción inhibitoria central (29).

Su presentación en gestantes oscila entre un 10 a un 37% (1,13,14), con una mejoría del 43 al 83% (3). Así mismo, estas pacientes pueden tener nuevos tipos de auras o en algunos casos presentar auras sin cefalea (3). Esto puede explicarse por el efecto excitatorio de los estrógenos sobre el sistema nervioso central, que conlleva una mayor depresión cortical propagada (35), lo que explicaría también por qué algunas gestantes con MSA presentan episodios de MCA.

Las posibles causas de la no mejoría del MCA durante la gestación incluyen el aumento de la depresión cortical propagada (tal como se comentó anteriormente), como también una disfunción endotelial mediada por una hiperagregación plaquetaria y una disminución de la producción de prostaciclina (3,11).

Migraña crónica

Este tipo de migraña afecta aproximadamente del 1,4 al 2,2% de la población general (36) y aproximadamente al 8% de las gestantes con cefalea (13). Se define como el dolor de cabeza que ocurre en 15 o más días al mes durante más de 3 meses y que, en al menos 8 días al mes, el dolor tiene las características de la migraña (21).

Las crisis constantes llevan a una sensibilización central, debido a una estimulación dolorosa repetitiva que viaja hacia el sistema nervioso central por medio las fibras trigeminales, lo que genera una disminución del umbral del dolor y por ende cefaleas más frecuentes (36).

La migraña crónica inicia como una migraña con o sin aura, pero al estar presentes factores cronicadores, el dolor se hace resistente a la analgesia (36). Entre estos factores se encuentran las alteraciones del sueño, la obesidad, el sexo femenino, el abuso de analgésicos y la cafeína (36).

Estatus migrañoso

Es una complicación de la migraña, que se caracteriza por una cefalea mayor a 72 horas, continua, intensa e incapacitante (21,37). No se tienen datos epidemiológicos concretos de esta entidad en embarazadas. Las principales causas del estado migrañoso son el uso frecuente e inapropiado de analgésicos, el estrés, la depresión y la menstruación (37).

Para un correcto diagnóstico de las diferentes presentaciones de la migraña se utilizan los criterios diagnósticos ICHD 3, los cuales pueden revisarse en la tabla 1. Estos criterios, asociados con un amplio interrogatorio y un examen físico adecuado, permiten hacer un diagnóstico preciso de la entidad (14).

Tratamiento farmacológico agudo del dolor

El manejo farmacológico ya sea profiláctico o agudo en gestantes ha de ser prescrito con cautela, debido a que algunos de estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de complicaciones materno-fetales (malformaciones, aborto espontáneo, cierre del ductus, parto prematuro, entre otras). En este apartado se mencionarán fármacos y procedimientos para el manejo agudo del dolor y de su seguridad en el embarazo, las dosis de cada medicamento pueden consultarse en la tabla 2.

Acetaminofén (paracetamol)

Es el analgésico de primera elección debido a su buena efectividad y a su seguridad en el embarazo (38). Si bien hasta la fecha no se ha evidenciado que su uso aumente el riesgo de alteraciones materno-fetales, algunos estudios han reportado una asociación entre su consumo y la presencia de asma (39), así como de alteraciones del comportamiento y la atención (3). Sin embargo, dichos estudios presentaron errores metodológicos, por lo que la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) no ha cambiado su categoría (40).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

En este grupo se encuentran múltiples analgésicos que actúan a través de la inhibición de las enzimas

Tabla 1. Criterios diagnósticos de migraña

Migraña sin aura	Migraña con aura
<p>A. Al menos 5 episodios que reúnan completamente los criterios B y D</p> <p>B. Ataques de dolor que duran entre 4 y 72 horas (no tratados o tratados de forma no exitosa)</p> <p>C. Los episodios de dolor de cabeza reúnen al menos dos de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unilateral 2. Pulsátil 3. Intensidad moderada a severa 4. Se empeora o impide actividades de ejercicio rutinario (caminar o subir escaleras) <p>D. Durante el ataque de dolor de cabeza se presenta al menos uno de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Náusea o vómito 2. Fotofobia y fonofobia <p>E. No se explica por otra entidad de la clasificación ICHD 3 B que produzca dolor de cabeza.</p>	<p>A. Al menos 2 episodios que reúnan completamente los criterios B y C</p> <p>B. Al menos unos de los siguientes síntomas de aura son completamente reversibles:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Visuales 2. Sensitivos 3. Del habla o de lenguaje 4. Motor 5. De tallo cerebral 6. De la retina <p>C. Al menos 3 de las siguientes 6 características:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Al menos uno de los síntomas de aura aparece gradualmente en un periodo igual o mayor a 5 min 2. Dos o más síntomas de aura aparecen de forma sucesiva 3. Cada síntoma de aura dura entre 5 y 60 min 4. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral 5. Al menos uno de las auras es positivo 6. El aura es seguida o acompañada por dolor de cabeza dentro de los siguientes 60 min <p>D. No se explica por otra entidad de la clasificación ICHD 3 B que produzca dolor de cabeza</p>
Migraña crónica	Estatus migrañoso
<p>A. Dolor de cabeza (semejante a la de tipo tensional o a la migraña) que se presenta 15 o más días al mes durante más de 3 meses y cumplen los criterios B y C</p> <p>B. Ocurre en un paciente que ha tenido por lo menos 5 ataques que cumplan los criterios B–D para migraña sin aura o criterios B y C para migraña con aura</p> <p>C. En ≥ 8 días al mes durante > 3 meses, cumple cualquiera de las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Criterios C y D de migraña sin aura 2. Criterios B y C para migraña con aura 3. El paciente cree tener migraña al inicio y se alivia con un triptán o derivado ergótico <p>D. No se explica por otra entidad de la clasificación ICHD 3 B que produzca dolor de cabeza.</p>	<p>A. Un dolor de cabeza que cumple los criterios B y C</p> <p>B. Ocurre en un paciente con migraña con o sin aura, su dolor es típico, pero es de mayor intensidad y duración</p> <p>C. Ambas de las siguientes características:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continúa por más de 72 horas 2. El dolor o los síntomas asociados son debilitantes <p>D. No se explica por otra entidad de la clasificación ICHD 3 B</p>

Fuente: adaptado de la III edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas.

COX 1 y COX 2. Algunos estudios encontraron que el uso de cualquier antiinflamatorios no esteroides (AINE) en el primer trimestre aumenta la frecuencia de abortos espontáneos (41,42), sin embargo, en el 2015 la FDA publicó un comunicado en el que manifestaba que tales estudios presentaban errores en sus diseños, lo que los hacía no concluyentes (40). Por otro lado, se ha reportado que el uso de estos medicamentos a partir de la semana 20 del embarazo

se correlaciona con oligohidramnios e insuficiencia renal neonatal (43), como también con cierre prematuro del ductus arterioso sin son administrados durante en el tercer trimestre (3,7). Por lo anterior, la FDA recomendó evitar el uso de cualquier AINE desde la semana 20 de gestación hasta la finalización de este periodo (43). No se ha reportado aumento del riesgo de malformaciones en humanos con el uso del ibuprofeno o diclofenaco (44,45).

Tabla 2. Medicamentos utilizados para el tratamiento la migraña durante el embarazo

Medicamento	Categoría	Dosis	Comentario
Acetaminofén	B	500-1000 mg VO la primera dosis	-
AINE	C: primer trimestre hasta la semana 19 D: desde la semana 20 de gestación	Ibuprofeno: 400 -800 mg VO la primera dosis Diclofenaco: 75 mg IM dosis única	No usar aspirina
Corticoides	C	Dexametasona: 4 mg IV dosis única Prednisona 20-60 mg VO dosis única	1) Evitar su uso en el primer trimestre 2) Su uso en el segundo y tercer trimestre debe ser ocasional ante casos de migraña crónica o estado migrañoso 3) Son factor de riesgo trombóticos a dosis altas
Difenhidramina	B	25 mg VO o IV	-
Metoclopramida	B	10 mg IV/VO dosis única	Evitar su uso durante el trabajo de parto
Sumatriptán	C	Oral: 25, 50, o 100 mg dosis inicial Subcutánea: 6 mg	-

Fuente: listado de medicamentos que pueden ser utilizados durante la gestación de acuerdo con la edad gestacional (9,57,62).

La aspirina está clasificada como tipo D, dado que puede generar alteraciones en la homeostasis materno-fetal, malformaciones, retardo del crecimiento intrauterino, hemorragia intracraneal en prematuros y cierre prematuro del ductus arterioso, entre otros problemas (3,7,8,9).

En resumen, se puede recomendar el uso de ibuprofeno o diclofenaco hasta la semana 19 de embarazo y evitarlo a partir de la semana 20 de gestación.

Triptanes

La administración de sumatriptán en animales, a dosis supraterapéuticas para los humanos, reportó embriofetalidad y malformaciones. Sin embargo, hasta la fecha no se ha reportado ninguna malformación en fetos humanos (3,7,8). En cuanto a su relación con abortos, un metaanálisis en el 2015 reportó una mayor frecuencia de abortos espontáneos de hasta 25% en gestantes migrañosas que consumieron sumatriptán al compararlas con gestantes sin migraña (46) (la frecuencia de abortos espontáneos oscila entre un 9 y un 15% (47)). No obstante, no hubo un aumento en su frecuencia al comparar las gestantes con migraña expuesta al sumatriptán con las gestantes migrañosas no expuestas al fármaco. De igual forma, un estudio de cohortes controlado realizado

por Spielmann et al. en julio del 2017, no reportó un aumento en la frecuencia de abortos espontáneos con el uso de este medicamento (48). En cuanto a complicaciones en el posparto, un estudio retrospectivo canadiense reportó que el consumo de triptanes durante el segundo o tercer trimestre conlleva un aumento del sangrado en el posparto, debido a un aumento de la atonía uterina, pero sin riesgo fetal (OR: 1,4, IC 95%: 1,1-1,8) (49).

Entre las complicaciones propias del feto, un estudio noruego realizado en menores de 3 años, hijos de madres expuestas a triptanes durante el primer trimestre del embarazo, mostró un aumento discreto de conductas externalizantes (50), sin embargo, los mismos autores dos años después llevaron a cabo un estudio similar en menores de 5 años, el cual no reportó aumento de alteraciones comportamentales (51).

En el 2020 se reportó un caso una hipoperfusión placentaria en una gestante con el sobreuso de almotriptán, sin que se hayan reportado casos similares hasta la fecha (52). Por lo expuesto anteriormente, se puede concluir que el uso del sumatriptán durante el embarazo no genera alteraciones maternofetales de gran impacto, por lo que puede recomendarse su uso de manera ocasional en aquellas gestantes muy sintomáticas (48,53).

Opioides

Si bien los fármacos de este grupo son eficaces, su uso en las cefaleas no está recomendado dado que pueden empeorar la náusea y exacerbar el dolor de cabeza (54). Algunos estudios reportaron un aumento en la presentación de malformaciones a nivel vertebral y cerebral, sin embargo, la FDA expresó que estos estudios presentaron fallas metodológicas, por lo cual no se pudo establecer una relación causal (40,55,56). El uso prolongado de cualquier opioide puede generar síndrome de abstinencia en el recién nacido, y si son administrados en el tercer trimestre o durante el trabajo de parto aumentan el riesgo de depresión respiratoria neonatal (3,7,8). Si bien estos medicamentos pueden usarse en circunstancias excepcionales, no se recomienda dejar de prescribirlos en el tratamiento de la migraña (57).

Derivados del cornezuelo del centeno

En este grupo encontramos un amplio número de medicamentos, ya sea de tipo natural o sintético, y la ergotamina es la más usada en nuestro medio. Cualquiera de estos fármacos se encuentra totalmente contraindicado en gestantes, debido a su potente efecto vasoconstrictor y útero-estimulante (53,58), que puede conllevar restricción del crecimiento intrauterino, abortos o partos prematuros (7,8).

Cafeína

La administración de cafeína a altas dosis en animales ha reportado un aumento en la frecuencia de malformaciones (59), sin embargo, hasta la fecha no hay ningún estudio que pueda evidenciar esto en seres humanos. Una revisión de 17 metaanálisis realizado por James en el 2020 reportó que 14 de estos estudios evidenciaron una relación entre el consumo de cafeína y la presencia de aborto espontáneo, mortinatos, bajo peso al nacer o pequeño para la edad gestacional, leucemia y sobrepeso y obesidad infantil, sin que haya un nivel de dosis mínima de cafeína que genere estos efectos adversos (60). De igual forma, un estudio de cohortes realizado por Gleason et al. en el 2022 reportó que la detección en plasma de niveles de cafeína y paraxentina de 25–50 ng/mL, respectivamente, en embarazadas estuvo asociado con una estatura baja para la edad en los hijos de estas gestantes en los primeros 8 años de vida (61). Si bien el Colegio Americano de Ginecología y Obstet-

ricia recomendó en el 2022 hasta 130 mg de cafeína en combinación con acetaminofén (62), por parte de este estudio no recomendamos la administración de analgésicos combinados con cafeína, considerando el efecto fetal deletéreo ya reportado, así como el hecho de que no hay un nivel claro de cuál es la dosis mínima segura de este compuesto y, por último, porque es difícil determinar qué cantidad de cafeína ha ingerido una persona al momento de la consulta, ya que este compuesto se encuentra en múltiples alimentos de frecuente consumo.

Corticoides

El uso de corticoides en la población general ha sido recomendado para el estatus migrañoso como coadyuvante analgésico y en migraña crónica para disminuir las cefaleas de rebote (57, 63). Un estudio retrospectivo (64) reportó que el uso de corticoides durante el primer trimestre generó un aumento pequeño en la frecuencia de labio paladar hendido (OR: 1,7, IC: 1,1–2,6), siendo la prednisolona la de mayor riesgo. Otros estudios han reportado aumento en el riesgo de parto pretérmino, trastornos hipertensivos propios del embarazo, bajo peso al nacer, diabetes gestacional, pero sus resultados no son concluyentes (65). El uso de glucocorticoides a dosis altas es un factor de riesgo protrombótico (66), por lo que debe tenerse precaución en pacientes con trombosis de senos venosos, ya que esta patología puede generar dolores de cabeza tipo migraña (67).

En resumen, los corticoides deben evitarse durante el primer trimestre y, en caso de presentarse estatus migrañoso o una migraña crónica en el segundo o tercer trimestre, deben considerarse dosis no mayores de 60 mg de prednisona o su equivalente en dexametasona.

Sulfato de magnesio

A este medicamento se le han atribuido efectos analgésicos en algunos tipos de cefalea, puesto que antagoniza los receptores NMDA (68,69). Este receptor, al ser estimulado por el glutamato puede llevar a vasoconstricción o inicio de la despolarización cortical propagada, entre otros efectos (70,71), sin embargo, ensayos clínicos controlados (ECC) han mostrado resultados controversiales con su uso. En el 2013, un metaanálisis en el que se incluyeron 5 ECC que buscaban valorar la eficacia del sulfato de

magnesio en la migraña, no encontró que su efectividad fuera superior a la de los fármacos de los grupos de control. No obstante, dado que los estudios presentaron errores metodológicos, sus resultados no fueron concluyentes (71). Ese mismo año (después de la publicación del metaanálisis) Ali Shahrami et al. publicaron un ECC aleatorizado doble ciego el cual comparaba el uso de sulfato de magnesio con dexametasona/metoclopramida, y encontraron que el sulfato de magnesio fue eficaz y superior al grupo de control, con resultados estadísticamente significativos (72).

Este medicamento se encuentra clasificado como categoría D, pues su administración por más de 5 días se asocia con anomalías óseas y osteopenia en el feto (73,74), por lo que su uso en migraña solo deberá considerarse bajo vigilancia de obstetras (75).

Bloqueos de nervios periféricos

Los anestésicos locales (AL) combinados o no con corticoides son una de las nuevas líneas terapéuticas para el tratamiento agudo o preventivo de las migrañas refractarias. Su mecanismo de acción es el bloqueo reversible de los canales de sodio localizados en las membranas plasmáticas de los nervios periféricos sensitivos, lo cual impide la conducción nerviosa (76). Se caracterizan por tener un efecto rápido y una vida media corta. No obstante, su uso en bloqueos nerviosos para el tratamiento de algunas cefaleas primarias (incluyendo la migraña) ha generado periodos largos de remisión (77). Se ha postulado que su efecto analgésico en casos agudos responde a que disminuye la transmisión dolorosa transportada hacia el núcleo espinal del trigémino en su pars caudalis y al asta dorsal cervical, lo que desencadena una analgesia extensa (78). Sin embargo, aún no es claro cómo los AL pueden generar alivio de los síntomas a largo plazo. Se cree que el bloqueo de los impulsos llevados por las fibras trigeminales o por los nervios occipitales conlleva una disrupción de la sensibilización central y por ende un alivio del dolor por mayor tiempo (78).

Los nervios pericraneales susceptibles a bloqueo nervioso son: el nervio supratrocLEAR, el supraorbitario, el auriculotemporal, el occipital mayor y el occipital menor, como también el ganglio esfenopalatino (78).

Antieméticos

El uso de estos medicamentos en combinación con analgésicos se ha recomendado para el alivio de la migraña, siendo la metoclopramida y la difenhidramina los que mayor seguridad tienen durante la gestación (79,80). La metoclopramida es quizás el antiemético más usado en esta patología (3,8), ya que se ha podido comprobar que además de aliviar la náusea, también disminuye la intensidad de la cefalea (81). Los mecanismos postulados de este efecto analgésico incluyen su acción antagónica sobre los receptores 5HT₃ del área postrema, como también una acción antagonista sobre los receptores de dopamina D₂, lo cual suprime la activación trigeminovascular (82). Entre sus efectos adversos se encuentran: somnolencia, fatiga, extrapiramidalismo (discinesias, parkinsonismos, acatisia y discinesias tardías), por lo que se desaconseja su uso durante el trabajo de parto (8).

La difenhidramina se usa para la prevención del extrapiramidalismo por metoclopramida y como agente analgésico, ya que se parte de la hipótesis de que la histamina contribuye a la génesis de los ataques de migraña (83). Un estudio aleatorizado doble ciego del 2016, que buscaba comparar la mejoría de la migraña con el uso de metoclopramida más difenhidramina vs. metoclopramida más placebo, encontró que no hubo una mejoría significativa de la cefalea con el uso de la difenhidramina. Así mismo, la presencia de acatisia (el único efecto extrapiramidal encontrado en el estudio) fue comprable en ambos grupos (84). El Colegio Americano de Ginecología y Obstétrica recomienda la administración de 25 mg de difenhidramina en asociación con la metoclopramida (62).

En resumen, se recomienda el uso de metoclopramida durante el embarazo excepto durante el trabajo de parto. Por otro lado, si bien el uso de difenhidramina es seguro y recomendado durante el embarazo, se requieren más estudios que evalúen su efectividad como coadyuvante del dolor en este tipo de población.

Tratamiento no farmacológico en casos agudos

El manejo no farmacológico hace parte de los pilares del manejo preventivo de la migraña, el cual consta de un amplio grupo de recomendaciones, entre las que se incluyen la actividad física y evitar gatilladores de las crisis como la privación del sueño, saltarse el horario de las comidas, la mala hidratación o el es-

trés, entre otros (1,3,9). En los casos intrahospitalarios, se recomienda continuar estas medidas ajustadas a las limitaciones propias de los centros de salud, asegurándose de mantener una buena hidratación (1) y manteniendo a las pacientes en la medida de lo posible en sitios con poca luz y escaso ruido, para evitar el empeoramiento del dolor y lograr la conciliación del sueño. Por otro lado, se ha comprobado que el

uso de bolsas de hielo en la región carotidea del cuello genera modulación del dolor en casos agudos de migraña, sin embargo, se desconoce su mecanismo analgésico (85).

En las figuras 1, 2 y 3 se resume el abordaje terapéutico mediante un algoritmo basado principalmente en la edad gestacional de la paciente.

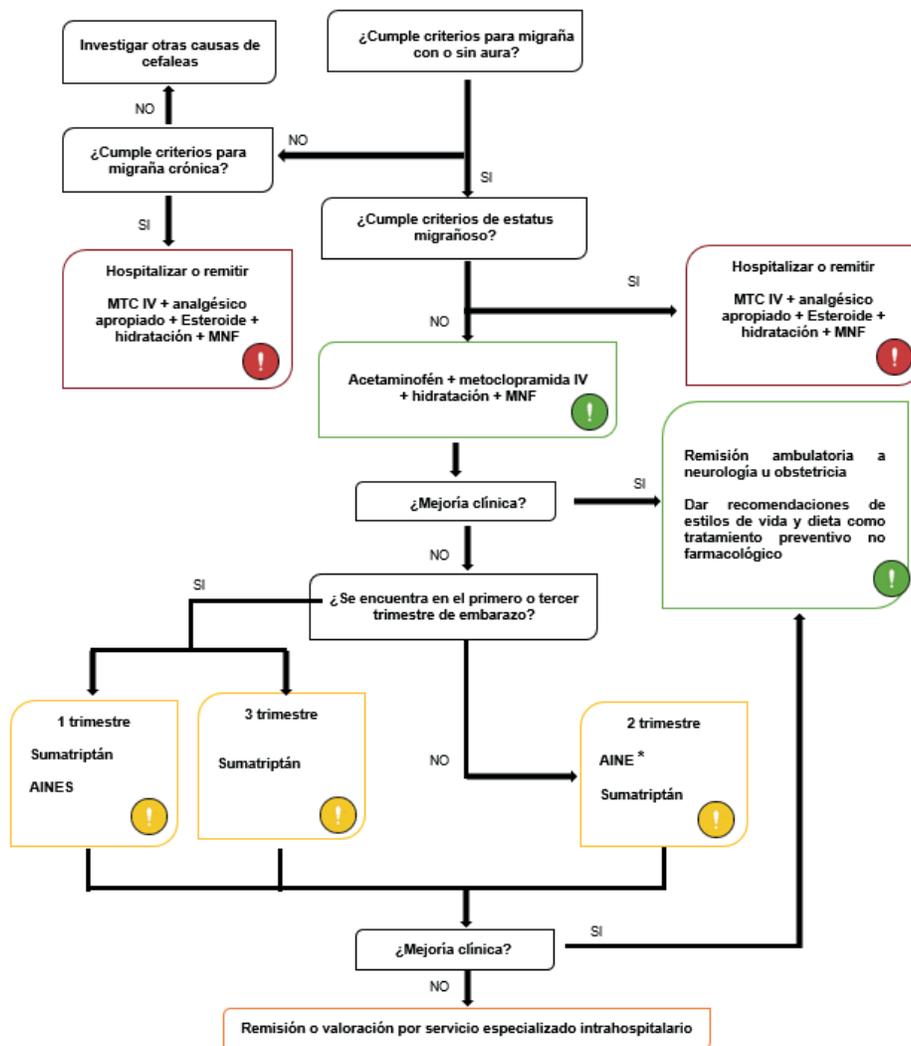


Figura 2. Algoritmo de manejo agudo de la migraña en paciente embarazada

Fuente: Adaptado de Negro et al (3).

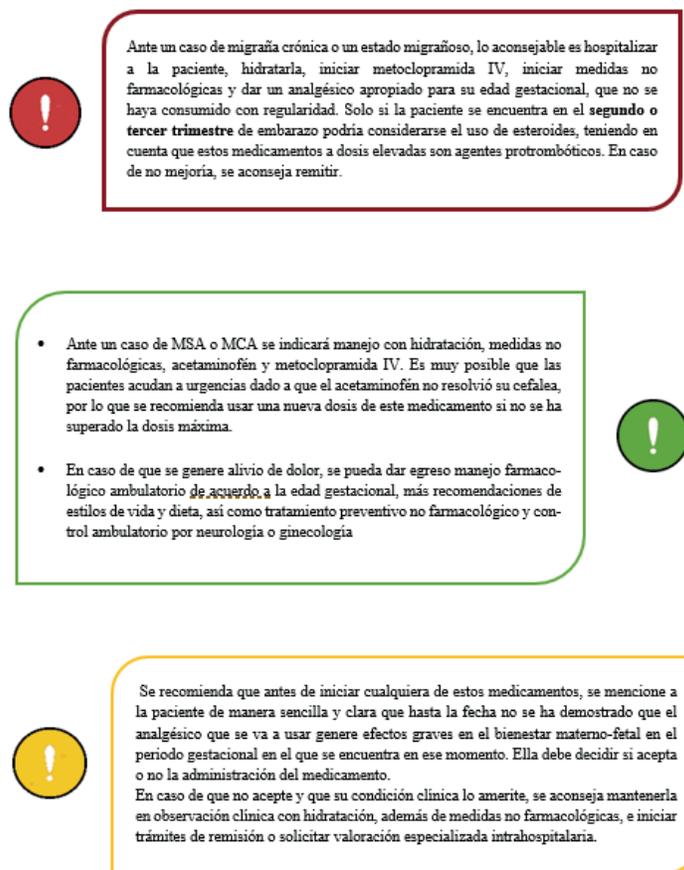


Figura 3. Resumen de recomendaciones basadas en algoritmo de la figura 2

Fuente: Adaptado de Negro et al (3).

Contribución de los autores. Todos los autores contribuyeron a la concepción y el diseño del trabajo, aportaron información durante su desarrollo, revisaron y aprobaron la versión final del documento.

Implicaciones éticas. Los datos presentados en este artículo han sido obtenidos bajo los parámetros de los lineamientos éticos de la obtención de información médica.

Financiación. Ninguna

Conflicto de intereses. Los autores no refieren conflictos de interés.

Agradecimientos. A nuestras familias por permitirnos espacios que facilitan la producción académica.

Referencias

1. Pearce CF, Hansen WF. Headache and neurological disease in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(3):810–28, <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31825d7b68>.
2. Loreto Cid JM. Cefaleas, evaluación y manejo inicial. *Rev Med Clín Las Condes*. 2014;25(4):651–7, [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70086-0](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70086-0).
3. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova T, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain*. 2017;18(1):106, <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0816-0>.
4. Gelfand AA, Goadsby PJ. A neurologist's guide to acute migraine therapy in the emergency room. *Neurohospitalist*. 2012;2(2):51–9, <https://doi.org/10.1177/1941874412439583>.
5. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: Findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21(1):137, <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>.
6. Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018;391(10127):1315–30, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30478-1).
7. Afridi S. Current concepts in migraine and their relevance to pregnancy. *Obstet Med*. 2018;11(4):154–9, <https://doi.org/10.1177/1753495X18769170>.
8. 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>.
9. Wells R, Turner D, Lee M, Bishop L, Strauss L. Managing migraine during pregnancy and lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(4):40, <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0634-9>.
10. Robbins M. Headache in pregnancy. *Continuum*. 2018;24(4):1092–107, <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000642>.
11. Dixit A, Bhardwaj M, Sharma B. Headache in pregnancy: A nuisance or a new sense? *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:1–11, <https://doi.org/doi:10.1155/2012/697697>.
12. Robbins M, Farmakidis C, Dayal A, Lipton R. Acute headache diagnosis in pregnant women. *Neurology*. 2015;85(12):1024–30, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001954>.
13. Rizzoli P, Mullally WJ. Headache. *Am J Med*. 2018;131(1):17–24, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.09.005>.
14. Muñoz-Cerón J, Restrepo A, Vega E. Headache during pregnancy: Etiologies and applicability of the ICHD-3 criteria. *Neurol Perspectives*. 2021, <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.03.015>.
15. McDermott M, Miller EC, Rundek T, Hurn PD, Bushnell CD. Preeclampsia. *Stroke*. 2018;49(3):524–30, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018416>.
16. Siong KH, Chan OL, Yip CS, Lau HY. Cerebral venous sinus thrombosis in pregnancy: A case report. *Hong Kong J Gynaecol, Obstet Mid*. 2020;20(2):88–91, <https://doi.org/10.12809/hkjgom.20.2.06>.
17. Grand'Maison S, Weber F, Bédard M-J, Mahone M, Godbout A. Pituitary apoplexy in pregnancy: A case series and literature review. *Obstet Med*. 2015;8(4):177–83, <https://doi.org/10.1177/1753495X15598917>.
18. Chai N, Peterlin B, Calhoun A. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):315–24, <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000091>.
19. Puri V, Puri S, Svojanovsky S, Mathur S, Macgregor R, Klein R, et al. Effects of oestrogen on trigeminal ganglia in culture: implications for hormonal effects on migraine. *Cephalalgia*. 2006;26(1):33–42, <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00987.x>.
20. Krause DN, Warfvinge K, Haanes KA, Edvinsson L. Hormonal influences in migraine – interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(10):621–33, <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00544-2>.
21. Headache classification committee of the International Headache Society (IHS) the International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211, <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
22. Yamagata K, Sugimura M, Yoshida M, Sekine S, Kawano A, Oyamaguchi A, et al. Estrogens exacerbate nociceptive pain via up-regulation of TRPV1 and ANO1 in trigeminal primary neurons of female rats. *Endocrinology*. 2016;157:4309–17, <https://doi.org/10.1210/en.2016-1218>.
23. Ceruti S, Villa G, Fumagalli M, Colombo L, Magni G, Zanardelli M, et al. Calcitonin gene-related peptide-mediated enhancement of purinergic neuron/glia communication by the algogenic factor bradykinin in mouse trigeminal ganglia from wild-type and R192Q cav2.1 knock-in mice: Implications for basic mechanisms of migraine pain. *J Neurosci*. 2011;31(10):3638–49, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6440-10.2011>.

24. Ramos Romero M, Sobrino Mejía F. Péptido relacionado con el gen de la calcitonina: un neuropéptido clave en la migraña. *Rev Neurol*. 2016;63(10):460, <https://doi.org/10.33588/rn.6310.2016091>.
25. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017;158(4):543–59, <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000831>.
26. MacGregor EA. Headache in pregnancy. *Neurol Clin*. 2012;30(3):835–66, <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2012.04.001>.
27. Frederick IO, Qiu C, Enquobahrie DA, Aurora SK, Peterlin BL, Gelaye B, et al. Lifetime prevalence and correlates of migraine among women in a Pacific Northwest pregnancy cohort study. *Headache*. 2013;54(4):675–85, <https://doi.org/10.1111/head.12206>.
28. Qiu C, Frederick IO, Sorensen T, Aurora SK, Gelaye B, Enquobahrie DA, et al. Sleep disturbances among pregnant women with history of migraines: A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2015;35(12):1092–102, <https://doi.org/10.1177/0333102415570493>.
29. Fraser CL, Hepschke JL, Jenkins B, Prasad S. Migraine aura: Pathophysiology, mimics, and treatment options. *Semin Neurol*. 2019;39(06):739–48, <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700525>.
30. Buonanotte CF, Buonanotte MC. Migraña. *Neurol Argentina*. 2013;5(2):94–100, <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2012.12.002>.
31. Malfreyt E, Coudoré MA. Migraine ophtalmique: Physiopathologie et conseils à L' officine [tesis]. Clermont-Ferrand: HAL; 2021, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03658098/document>.
32. Hoffmann J, Charles A. Glutamate and its receptors as therapeutic targets for Migraine. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):361–70, <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0616-5>.
33. González de la Aleja J, Ramos A, Mato-Abad V, Martínez-Salio A, Hernández-Tamames JA, Molina JA, et al. Higher glutamate to glutamine ratios in occipital regions in women with migraine during the interictal state. *Headache*. 2012;53(2):365–75, <https://doi.org/10.1111/head.12030>.
34. Revell K, Morrish P. Headaches in pregnancy. *Obstet Gynaecol*. 2014;16(3):179–84, <https://doi.org/10.1111/tog.12101>.
35. Sandweiss AJ, Cottier KE, McIntosh MI, Dussor G, Davis TP, Vanderah TW, et al. 17- β -estradiol induces spreading depression and pain behavior in alert female rats. *Oncotarget*. 2017;8(69):114109–22, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23141>.
36. Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ*. 2014;348, <https://doi.org/10.1136/bmj.g1416>.
37. Singh T, Cutrer F, Smith J. Episodic status migrainosus: A novel migraine subtype. *Cephalalgia*. 2017;38(2):304–11, <https://doi.org/10.1177/0333102416686341>.
38. Fiat F, Merghes PE, Scurtu AD, Almajan Guta B, Dehelean CA, Varan N, et al. The main changes in pregnancy-therapeutic approach to musculoskeletal pain. *Medicina*. 2022;58(8):1115, <https://doi.org/10.3390/medicina58081115>.
39. Migliore E, Zugna D, Galassi C, Merletti F, Gagliardi L, Rasero L, et al. Prenatal paracetamol exposure and wheezing in childhood: causation or confounding? *Plos One*. 2015;10(8):e0135775, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135775>.
40. USFDA. Drug safety and availability – FDA drug safety communication: FDA has reviewed possible risks of pain medicine use during pregnancy. *Cent Drug Eval Res [Internet]*. 2015, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-has-reviewed-possible-risks-pain-medicine-use-during-pregnancy>
41. Nakhai-Pour H, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Can Med Assoc J*. 2011;183(15):1713–20, <https://doi.org/10.1503/cmaj.110454>.
42. Li D. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003;327(7411):368–70, <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7411.368>.
43. FDA. NSAIDs may cause rare kidney problems in unborn babies [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2020, <https://www.fda.gov/media/142967/download>
44. FDA. Dyloject™ (diclofenac sodium) injection – FDA [Internet]. 2014, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022396lbl.pdf
45. van Gelder MM, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: A prospective cohort study. *Plos One*. 2011;6(7), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022174>.
46. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache*. 2015;55(4):490–501, <https://doi.org/10.1111/head.12500>.
47. Devall A, Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:30–9, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002>.
48. Spielmann K, Kayser A, Beck E, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia*. 2017;38:1081–92, <https://doi.org/10.1177/0333102417724152>.

49. Duong S, Bozzo P, Nordeng H, Eirnarson A. Safety of triptans for migraine headaches during pregnancy and breast-feeding. *Can Fam Phy*. 2010;56(6):537–9, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902939/>.
50. Wood M, Lapane K, Frazier J, Ystrom E, Mick E, Nordeng H. Prenatal triptan exposure and internalising and externalising behaviour problems in 3-year-old children: results from the Norwegian mother and child cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;30(2):190–200, <https://doi.org/10.1111/ppe.12253>.
51. Harris G, Wood M, Ystrom E, Nordeng H. Prenatal triptan exposure and neurodevelopmental outcomes in 5-year-old children: Follow-up from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(3):247–55, <https://doi.org/10.1111/ppe.12461>.
52. Viard D, Gérard A, Tahiri J, Tieulié N, Van Obberghen E, Drici M. Triptan overuse during pregnancy: a possible cause of placental hypoperfusion. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;77(2):269–70, <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02991-0>.
53. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, Stovner L, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(4):209–19, <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.29>.
54. Levin M. Opioids in headache. *Headache*. 2014;54(1):12–21, <https://doi.org/10.1111/head.12266>.
55. Yazdy M, Mitchell A, Tinker S, Parker S, Werler M. Periconceptional use of opioids and the risk of neural tube defects. *Obstet Gynecol*. 2013;122(4):838–44, <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182a6643c>.
56. Broussard C, Rasmussen S, Reefhuis J, Friedman J, Jann M, Riehle-Colarusso T, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4):314.e1–11, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.039>.
57. Muñoz J, Volcy M, Sobrino F, Ramirez S, Uribe B, Pradilla G, et al. Consenso de expertos de la Asociación Colombiana de Neurología para el tratamiento preventivo y agudo de la migraña. *Acta Neurol Colomb*. 2014;30(3):175–85, <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v30n3/v30n3a08.pdf>.
58. Klotz JL, Britt JL, Miller MF, Snider MA, Aiken GE, Long NM, et al. Ergot alkaloid exposure during gestation alters: II. uterine and umbilical artery vasoactivity1. *J Anim Sci*. 2019;97(4):1891–902, <https://doi.org/10.1093/jas/skz069>.
59. Jahanfar S, Jaafar S. Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):CD006965, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006965.pub4>.
60. James JE. Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: A narrative review with implications for advice to mothers and mothers-to-be. *BMJ Evid Based Med*. 2020;26(3):114–5, <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111432>.
61. Gleason JL, Sundaram R, Mitro SD, Hinkle SN, Gilman SE, Zhang C, et al. Association of maternal caffeine consumption during pregnancy with child growth. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10), <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.39609>.
62. Headaches in pregnancy and postpartum. *Obstet Gynecol*. 2022;139(5):944–72, <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004766>.
63. Chua AL, Grosberg BM, Evans RW. Status migrainosus in children and adults. *Headache*. 2019;59(9):1611–23, <https://doi.org/10.1111/head.13676>.
64. Carmichael S, Shaw G, Ma C, Werler M, Rasmussen S, Lammer E. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(6):585.e1–7, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.05.046>.
65. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith C, Chambers C. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(3):489–502, <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.04.013>.
66. Sillero Sánchez M, Rodríguez Fernández N, Sánchez Vera L, Gómez González B, Asencio Marchante JJ. Trombosis venosa cerebral tras punción lumbar y tratamiento corticoideo a dosis elevada. *Neurología*. 2014;29(5):315–6, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.11.003>.
67. Nascimento FA, Sória MG, Rizelio V, Kowacs PA. Cerebral venous thrombosis with migraine-like headache and the trigeminovascular system. *Case Rep Neurol Med*. 2016;2016:1–3, <https://dx.doi.org/10.1155/2016/2059749>.
68. Miller AC, Pfeiffer B, Lawson MR, Sewell KA, King AR, Zehtabchi S. Intravenous magnesium sulfate to treat acute headaches in the emergency department: A systematic review. *Headache*. 2019;59(10):1674–86, <https://doi.org/10.1111/head.13648>.
69. Vink R, Nechifor M. Magnesium in the central nervous system. Cambridge: Cambridge University Press; 2012, <https://doi.org/10.1017/UPO9780987073051>.
70. Benavides D, Rodríguez LC, Restrepo J, Vargas D. Fisiopatología de la migraña: Teoría vascular, ¿cierta o no? *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(1):84–91, <https://doi.org/10.22379/2422402213>.
71. Choi H, Parmar N. The use of intravenous magnesium sulphate for acute migraine. *Eur J Emerg Med*. 2014;21:2–9, <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e3283646e1b>.

72. Shahrami A, Assarzagdegan F, Hatamabadi H, Asgarzadeh M, Sarehbandi B, Asgarzadeh S. Comparison of therapeutic effects of magnesium sulfate vs. dexamethasone/metoclopramide on alleviating acute migraine headache. *J Emerg Med*. 2015;48(1):69–76, <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.06.055>.
73. Meller C, Izbizky G, Otaño L. Actualización sobre el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector en el parto pre-maturo. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(04):1–7, <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.345>.
74. FDA. Magnesium sulfate in water for injection. 2013. p. 5–9, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020309s028lbl.pdf
75. FDA. FDA recommends against prolonged use of magnesium sulfate to stop pre-term labor due to bone changes in exposed babies. 2013. p. 5–8, <https://www.fda.gov/media/85971/download>.
76. Anaya G. Lidocaína: aspectos generales y nuevas implicaciones en la inflamación. *Rev Mex Anestesiol*. 2017;40:220–5, <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=74695>
77. Ruiz Piñero M, Mulero Carrillo P, Pedraza Hueso M, de la Cruz Rodríguez C, López Mesonero L, Guerrero Peral A. Bloqueo anestésico de nervios pericraneales como tratamiento preventivo de migraña: experiencia en una serie de 60 pacientes. *Neurología*. 2016;31(7):445–51, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.10.001>.
78. Levin M. Nerve blocks in the treatment of headache. *Neurotherapeutics*. 2010;7(2):197–203, <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.03.001>.
79. Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Melbye M, Hviid A. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. *JAMA*. 2013;310(15):1601–11, <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278343>.
80. FDA. Diphenhydramine hydrochloride injection [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2013, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/091526lbl.pdf
81. Friedman B, Garber L, Yoon A, Solorzano C, Wollowitz A, Esses D, et al. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology*. 2014;82(11):976–83, <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000223>.
82. Doğanay Aydın H, Vuralli D, Akçali DT, Bolay H. Metoclopramide inhibits trigeminovascular activation:evidence for effective acute attack treatment in migraine. *Turk J Med Sci*. 2017;47:343–7, <https://doi.org/10.3906/sag-1601-195>.
83. Alstadhaug KB. Histamine in migraine and brain. *Headache*. 2014;54(2):246–59, <https://doi.org/10.1111/head.12293>.
84. Friedman B, Cabral L, Adewunmi V, Solorzano C, Esses D, Bijur P, et al. Diphenhydramine as adjuvant therapy for acute migraine: an emergency department–based randomized clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2016;67(1):32–9.e3, <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2015.07.495>.
85. Sprouse-Blum AS, Gabriel AK, Brown JP, Yee MHC. Randomized controlled trial: targeted neck cooling in the treatment of the migraine patient. *Hawaii J Med Public Health*. 2013;72(7):237–41, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3727573/>