

Sistema Nervioso Central y Trastornos Neuroendocrinos

Dra. María Guadalupe Stanbury V.¹

¹Medico Ginecólogo Centro Médico “Rafael Guerra Mendez” Valencia, Venezuela. Menopause Practitioner. North American Menopause Society. NAMS. Clinical Research Coordinator. BDA Research. Miami, USA.

CONTENIDO:

1. Síntomas vasomotores
2. Trastornos del sueño
3. Depresión
4. Función cognoscitiva
5. Enfermedad de Alzheimer
6. Enfermedad de Parkinson
7. Migraña

1. Síntomas vasomotores

El término síntomas vasomotores (SVM) ha sido estandarizado para describir un fenómeno complejo compuesto por la presencia de “calorones” y sudoración nocturna, a los que se le ha dado el calificativo de “síntomas de la menopausia”. Después de los trastornos menstruales, los SVM constituyen el síntoma más frecuente descrito en la perimenopausia.

A pesar de ser un fenómeno universal, su prevalencia varía ampliamente y parece estar influenciado por factores demográficos (1), genéticos (2), estilo de vida (3) y ciertos factores psicológicos como la ansiedad (4) y la depresión (5) los cuales a su vez pueden ser causa y consecuencia. Estudios recientes demuestran que los SVM pueden iniciarse muy temprano en la vida reproductiva, aun en presencia de menstruación (6) y prolongarse hasta 10 años después de iniciados (7).

La teoría más aceptada para explicar la etiología de los SVM es la presencia de un desbalance de ciertas hormonas endógenas (8) que conlleva a una disregulación en los mecanismos de la termorregulación (9, 10). Más allá de estos fenómenos, la cascada de acontecimientos que conducen a estos eventos, sus mecanismos específicos y las áreas del cerebro involucradas en la termogénesis y en la percepción de calor permanecen en su mayoría desconocidos. Todo esto constituye una limitante en las soluciones terapéuticas de las que se dispone para su manejo.

Más allá del gran impacto que pueden tener los SVM sobre la calidad de vida de las mujeres (11), estudios recientes sugieren una importante relación entre ellos

y la alteración de ciertos marcadores de disfunción endotelial particularmente en casos de SVM severos y frecuentes (12-15). Es conocido que la disfunción endotelial como reflejo de lesión endotelial, juega un papel relevante en la progresión de la enfermedad cardiovascular (ECV) y tiene además un valor predictivo de futuros eventos vasculares (16, 17). Estudios recientes sugieren que tanto la severidad y la frecuencia de los SVM son importantes y que la edad y su inicio precoz en el proceso menopáusico también constituyen factores de riesgo adicionales desde el punto de vista cardiovascular (18, 19). Thurston y col. (20), reportaron una relación entre los SVM severos y ciertos marcadores de aterosclerosis subclínica, sugiriendo que los SVM frecuentes podrían caracterizar un fenotipo de vulnerabilidad vascular entre las mujeres de mediana edad.

Además de su evidente asociación con marcadores de riesgo, los SVM han sido asociados con eventos cardiovasculares y mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) (21).

Más allá de la esfera cardiovascular, los SVM también han sido asociados a alteraciones de la memoria (22), aumento en la incidencia de osteoporosis (23) y en el riesgo de fractura (24).

En relación al manejo de los SVM es importante mencionar que, aun cuando los tratamientos disponibles no son una “cura” para los calores, muchos de ellos si proporcionan un alivio importante para los síntomas. Los SVM eventualmente desaparecerán sin tratamiento e, inclusive, existe un efecto placebo que ha sido demostrado en estudios clínicos aleatorizados y que oscila entre 20 % y 40 % (25).

Las terapias hormonales, las terapias no hormonales y las terapias alternativas son tres grupos importantes en los cuales se incluyen las diferentes herramientas terapéuticas utilizadas en el manejo de los SVM.

- 1.1. La terapia hormonal de la menopausia (THM) sigue siendo el estándar de oro para el manejo de los SVM en candidatas apropiadas en las que el balance riesgo/beneficio sea favorable. La terapia con estrógeno solo (TE) o combinado con el progestágeno (TEP) en los casos indicados,

reduce la frecuencia de los SVM en 75 % y también la severidad significativamente cuando se compara con placebo, no existiendo ninguna otra terapia, farmacológica o no, que supere estos resultados (26).

En un meta-análisis recientemente publicado por Sarri y col. (27), donde se evaluó el efecto de diferentes estrategias para tratar los SVM, se reportó que la terapia combinada estrógeno (E) + progesterona (P), tanto transdérmica como oral, fue la más efectiva. La THM, aun con bajas dosis de estrógenos, también ha demostrado ser efectiva y ha sido relacionado con un menor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) (28).

Entre los tratamientos hormonales de baja dosis, aprobados por la FDA para el tratamiento de los SVM, se encuentran: EEC 0,3 mg vía oral (VO), 17 beta estradiol en dosis igual o inferior a 0,5 mg VO y el estradiol transdérmico (parches) en dosis de 0,025 mg, aun cuando con estas dosis se necesita hasta 8 semanas para lograrse el efecto. Los progestágenos en general han demostrado ser efectivos para tratar los SVM (29, 30), pero no hay estudios a largo plazo que avalen su uso como tratamiento único para los SVM.

El bazedoxifeno, en combinación con estrógenos equinos conjugados (EEC 0,625mgs/EEC 0,45 mg), un TSEC (*tissue-selective estrogen complex*), es un compuesto con acción tejido específica y es el primer compuesto agonista/antagonista del receptor estrogénico (ERAA) combinado con un estrógeno en ser aprobado por la *Food and Drugs Administration* (FDA) para el tratamiento de los SVM moderados y severos. Este compuesto ha demostrado un amplio perfil de seguridad en la mama, el endometrio y el ovario, además de tener un efecto positivo en la prevención de la pérdida de masa ósea (31).

Los anticonceptivos orales de baja dosis son una alternativa para el tratamiento de los SVM en mujeres perimenopáusicas sin contraindicaciones.

1.2. Entre las terapias no hormonales se describen: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/norepinefrina (ISRNs), sin embargo, de ellos el único aprobado por la FDA para este fin es la paroxetina a baja dosis de 7,5 mg VO, antes de dormir. Es importante mencionar que este medicamento debe evitarse en pacientes que reciben tamoxifeno ya que puede alterar su metabolismo y disminuir su efectividad en pacientes que reciben este medicamento para el tratamiento del cáncer de mama (32).

La gabapentina en dosis entre 300 y 900 mg /día es otra alternativa no hormonal (33).

1.3. Dentro de la amplia variedad de terapias alternativas que se han estudiado, hasta ahora la terapia cognitiva conductual (TCC) es la única que ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de los SVM (34).

2. Trastornos del sueño

Las alteraciones del sueño pueden formar parte del proceso de envejecimiento siendo su aparición durante la premenopausia uno de los predictores más fuertes de dichos trastornos durante la menopausia.

Los trastornos del sueño son una de las preocupaciones más frecuente en las mujeres de mediana edad, habiéndose reportado una incidencia entre 30 % y 60 % en mujeres en la perimenopausia y menopausia temprana (35). Las mujeres en la perimenopausia, posmenopausia y menopausia quirúrgica tienen una incidencia mayor de trastornos del sueño en relación a las mujeres en la premenopausia (36). Un análisis de los datos de más de 3000 mujeres que participaron en el *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN) mostró que los problemas de sueño más frecuentemente reportados eran en primer lugar la intermitencia del sueño seguido por dificultad en conciliar el sueño (37). El antecedente de alteraciones del sueño en la premenopausia es considerado el mayor predictor de las alteraciones del sueño durante la menopausia (38). Los trastornos del sueño tienen, en general, un origen

multifactorial y se ha evaluado su posible asociación con los síntomas vasomotores durante la menopausia. En estudios donde tanto los SVM como los trastornos del sueño se reportaron de una manera subjetiva, se vio una clara asociación entre ellos (39). Sin embargo, otros estudios donde se relacionó el sueño y los SVM utilizando parámetros de medición objetiva, los resultados fueron conflictivos (40, 41).

Los trastornos respiratorios nocturnos, el síndrome de piernas inquietas y los movimientos periódicos de las piernas son eventos que con frecuencia se presentan en mujeres perimenopáusicas con trastornos del sueño (42).

La asociación entre los trastornos del sueño, la disfunción sexual y los síntomas depresivos ha sido descrita frecuentemente en mujeres durante la transición menopáusica y la menopausia quirúrgica (43).

La ansiedad es también un evento frecuentemente asociado a los trastornos del sueño, siendo ella de un gran valor predictivo para la aparición de alteraciones del sueño durante la menopausia (44).

La cronicidad en los trastornos del sueño se ha relacionado con alteraciones en la calidad de vida (45) y con riesgos para la salud a corto y a largo plazo, como son: alteraciones de la memoria, fatiga, riesgo cardiovascular y diabetes (46).

Numerosos estudios han evaluado la posibilidad del uso de la THM para tratar los trastornos del sueño en este grupo de mujeres. El *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS), en el cual se evaluó la efectividad de la THM sobre la calidad del sueño en mujeres con SVM en la menopausia temprana, reportó una mejoría global en la calidad del sueño con el uso de la THM tanto transdérmica como oral a bajas dosis. En el grupo de mujeres con SVM moderadas a severas, la THM mejoró la calidad global del sueño a través de la mejoría de los SVM, sin embargo, en mujeres con SVM leves, el efecto de la THM sobre la calidad global del sueño fue independiente de la presencia de los SVM, sugiriéndose que la THM influye sobre otros mecanismos asociados con el sueño. No todos los aspectos del sueño mejoraron de una manera uniforme con la THM.

En algunos aspectos, como el sueño satisfactorio y la duración, la TH transdérmica fue más efectiva que la TH oral y, de esta última, la terapia con estradiol (E2) fue más efectiva que la terapia con estrógenos equinos conjugados (EEC) (47).

La THM con baja dosis de estrógeno y/o progesterona a baja dosis también parece ser efectiva en mejorar el insomnio crónico en mujeres menopáusicas (48). La progesterona micronizada en dosis de 300 mg, por su efecto sedante, parece mejorar la intermitencia del sueño (49).

Los sedantes hipnóticos de acción corta se han usado para casos agudos, pero no se recomienda su uso prolongado.

Otras terapias complementarias y alternativas como yoga o acupuntura, no han demostrado su efectividad en estudios controlados a largo plazo. Resultados de un estudio reciente apoyan la efectividad de la TCC en el manejo de las alteraciones del sueño (50).

Cuando el trastorno del sueño es asociado a la depresión, el tratamiento de esta debe ser la prioridad. La paroxetina, el único antidepresivo aprobado por la FDA para el tratamiento de los SVM, puede ser efectiva en estos casos por su doble efecto. Para los demás casos donde se encuentra una patología de base asociada, el tratamiento de esta es mandatorio (51).

Depresión

Se ha sugerido la presencia de una ventana de vulnerabilidad a la depresión en algunas mujeres en relación a ciertas etapas de su vida reproductiva, especialmente durante la etapa de transición menopáusica (TM), habiéndose reportado un incremento de los síntomas depresivos de dos a tres veces en esta etapa en mujeres susceptibles (52).

Estos episodios de depresión podrían estar relacionados con un aumento de la sensibilidad a las variaciones hormonales que normalmente se presentan en algunas etapas como la transición menopáusica, la etapa premenstrual y el posparto, sin embargo, se debe destacar que este no es un problema característico ni

generalizado para todas las mujeres. Existe otra serie de factores que se han relacionado más directamente con el riesgo de depresión como son: la presencia de enfermedades concomitantes, trastornos del sueño, SVM y eventos asociados a fuertes cargas de estrés (53).

Es importante mencionar que aun cuando los síntomas depresivos no tienen las mismas características que la depresión mayor (DM) en relación a duración y severidad, si tienen implicaciones importantes en el deterioro global de la calidad de vida, principalmente en aquellas mujeres con síntomas menopáusicos (54). Resultados de estudios longitudinales han confirmado un aumento del riesgo de síntomas depresivos y de DM durante la perimenopausia y posmenopausia temprana, aun en mujeres sin antecedentes de depresión, sin embargo, el antecedente de depresión mayor constituye un factor de riesgo importante para futuros eventos (55, 56).

Dos estudios prospectivos, el *Australian Longitudinal Study* (57) y el *Study of Women Across the Nation* (SWAN) (58), de 13 y 15 años de seguimiento respectivamente, en los cuales se evaluaron la trayectoria y los patrones de los síntomas depresivos a lo largo de la transición menopáusica y más allá de ella, reportan una mayor tendencia a síntomas de mayor persistencia y recurrencia en la etapa de transición, aun para casos nuevos de depresión, con una mayor incidencia en mujeres que presentaban trastornos del sueño y situaciones con una importante carga de estrés. En 10 % de los casos severos y/o con tendencia a agravarse, había antecedentes de tratamientos por depresión, marcados problemas socioeconómicos, perimenopausia muy prolongada o menopausia inducida quirúrgicamente.

Estos resultados sugieren que tanto en los casos de síntomas depresivos como en casos de DM podrían coexistir otros factores de riesgo de corta evolución que se suman a la etapa de transición menopáusica o de larga evolución que venían de etapas previas. Más allá de la importancia de los síntomas depresivos en la calidad de vida, también se ha sugerido que ellos incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes, síndrome metabólico y dolor crónico (59).

En relación al manejo de la depresión en este grupo

de mujeres, y sobre la base de la evidencia, los antidepresivos continúan siendo el tratamiento de primera línea, en particular en aquellas con episodios previos y síntomas severos que afecten de una manera importante la estabilidad de la persona. En estos casos, el tratamiento de elección lo constituyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/noradrenalina (ISRNs) entre ellos: la fluoxetina la sertralina, la venlafaxina el citalopram, el escitalopram, la duloxetina y la desvenlafaxina. En casos de recurrencia, el antidepresivo de elección sería aquel que hubiese demostrado mayor efectividad en episodios previos.

El estrógeno ha demostrado ser efectivo en mejorar el estado anímico, actuando por diferentes vías reguladoras de la síntesis, metabolismo y actividad de neurotransmisores como la dopamina y la norepinefrina, neurotransmisores involucrados en la regulación del humor. Existen algunos estudios que han demostrado la efectividad del estrógeno en mejorar el humor en mujeres sin depresión (60). Un estudio prospectivo de publicación reciente reporta la efectividad del estrógeno transdérmico combinado con progesterona micronizada en el tratamiento de síntomas depresivos en un grupo de mujeres perimenopáusicas y en la posmenopausia temprana (61). Sin embargo, en ausencia de resultados uniformes, la TH no se recomienda en estos momentos como opción terapéutica con la finalidad de tratar la depresión en estas mujeres. Otras opciones como la terapia conductual y el uso de los antidepresivos ya mencionados continúan siendo la estrategia recomendada (62).

4. Función cognoscitiva

El concepto de función cognoscitiva involucra un conjunto de procesos mentales mediante los cuales el conocimiento es adquirido y utilizado. Ellos comprenden habilidades como la atención y concentración, el aprendizaje y la memoria, el lenguaje, las habilidades espaciales, el juicio y la capacidad para razonar y resolver problemas.

Las alteraciones de la función cognoscitiva son una de las principales causas de preocupación en las mujeres

a medida que envejecen, siendo las alteraciones de la memoria después de los SVM la causa más frecuente de consulta.

Aun cuando la disminución en el funcionamiento de ciertas habilidades cognoscitivas puede comenzar en etapas tempranas de la vida, resultado de estudios longitudinales reportan cambios en algunos aspectos de la memoria durante la etapa de transición menopáusica que no están necesariamente relacionados con la edad. Por ejemplo, en el *Penn Ovarian Aging Study* se reportó un deterioro en el rendimiento de la memoria verbal que fue progresivo desde la premenopausia hasta la posmenopausia (63).

La estimación del porcentaje de mujeres que reportan dificultades de memoria durante la transición menopáusica es muy variable entre los diferentes estudios, sin embargo, uno de los más citados en la literatura (64) reporta que 62 % de las mujeres notan un deterioro de ella durante la menopausia.

Las mujeres reportan incremento en los olvidos y sensación de “cerebro nublado” que es más frecuente en la etapa de transición menopáusica (65), esta y la posmenopausia temprana han sido descritos como periodo críticos durante los cuales se han reportado cambios en algunos aspectos como la atención, la memoria de trabajo (*working memory*), que se define como la memoria que almacena una información que va a ser utilizada para la ejecución de alguna función inmediata, el aprendizaje, la memoria verbal, la actividad motora fina y la destreza (66).

A pesar de que los resultados de estudios con diferentes diseños, que evalúan las alteraciones cognoscitivas a través de las diferentes etapas de la transición menopáusica no han sido uniformes, en general todos coinciden en describirla como una etapa de gran vulnerabilidad.

En el estudio *Women's Health Across the Nation* (SWAN), que evaluó a 16 065 mujeres entre 45 a 65 años, se reportó que las mujeres premenopáusicas presentaban pérdida de la memoria en un 31 % comparado con 45 % de mujeres en la perimenopausia temprana, 41 % en la perimenopausia tardía y 41 % en la

posmenopausia (67). Aunque la pérdida de la memoria también se incrementó con la edad, ella por sí sola no explicaba las diferencias cuando se comparaba con las etapas del proceso menopáusico.

La falta de coincidencia en muchos de los estudios publicados en relación a la influencia de factores como los síntomas depresivos, la ansiedad y los trastornos del sueño en relación con el deterioro de la memoria, sugiere que los cambios en ciertas funciones cognitivas podría ser un hecho mediado por hormonas, como lo sugiere el hecho de que el estrógeno esté involucrado en la neurotransmisión en áreas como el hipocampo y la corteza prefrontal que son determinantes en la memoria verbal y la fluidez verbal (68).

A pesar de estas observaciones, los estudios clínicos a largo plazo no han demostrado que el uso de la THM mejore la memoria ni otras funciones cognitivas en estas mujeres; por el contrario, en alguno de ellos se ha demostrado un deterioro de la memoria cuando la terapia se inicia después de los 65 años (69).

Resultados de un interesante estudio publicado recientemente sugieren que existe en las mujeres de mediana edad un deterioro gradual de las funciones cognitivas debidos al proceso de envejecimiento, independiente de la menopausia y de los síntomas asociados a ella (70).

En ausencia de resultados concluyentes en relación al beneficio de la THM en la prevención de la pérdida de la memoria y el deterioro de las funciones cognitivas, no se recomienda el uso de la THM para estos fines.

5. Enfermedad de Alzheimer

Después de la edad, el sexo femenino es el mayor factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer (EA) (71). Existe la evidencia, sobre la base de resultados de estudios preclínicos, de que durante la etapa de transición de la perimenopausia a la menopausia existe un cambio en el sistema bioenergético cerebral que podría servir como un mecanismo iniciador temprano de los cambios que conducen a incrementar el riesgo de la EA en el cerebro femenino. Se considera esta etapa como una etapa de transición neuroendocrina, con

síntomas de naturaleza neurológica que son indicativos de disrupción de múltiples sistemas regulados por los estrógenos como son: la termorregulación, el sueño y el ritmo circadiano que afectan muchos aspectos de las funciones cognitivas (72). Los hallazgos de estudios preclínicos que demuestran un déficit bioenergético en la peri y posmenopausia sugieren que podría existir una ventana de oportunidad terapéutica muy temprana en el proceso de envejecimiento endocrinológico (73) sin embargo, estos hallazgos preclínicos no han estado en concordancia con los hallazgos clínicos del efecto de la terapia con estrógenos en las funciones cognitivas y la enfermedad de Alzheimer.

En general, los estudios que han evaluado el efecto del estrógeno sobre funciones cognitivas y EA han sido escasos e inconsistentes. Solo los resultados de algunos estudios observacionales donde se ha tratado de demostrar la posibilidad de que las fases tempranas de la menopausia representen una ventana de oportunidad terapéutica para el uso de la terapia hormonal, han tenido resultados positivos (74). Estudios clínicos de larga duración han tenido resultados neutros, tal es el caso del estudio ELITE (*Early versus late intervention trial with estradiol*), donde se comparó el efecto de la terapia estrogénica en mujeres que la iniciaban en los 6 primeros años de la menopausia con mujeres que la iniciaban una década después (75).

En el estudio KEEPS se evaluó el efecto de la terapia estrogénica transdérmica sobre el desarrollo de EA en pacientes que iniciaban la terapia hormonal en la posmenopausia temprana. Los resultados de este estudio reportaron una menor deposición de la sustancia amiloide característica de la enfermedad, pero solo en pacientes que tenían el genotipo APO-ε4 lo cual sugiere que las mujeres con alto riesgo serían las que podrían beneficiarse con el uso la terapia estrogénica en forma temprana (76).

En relación al efecto de la terapia estrogénica sobre los síntomas o la progresión de la EA en pacientes portadoras de la enfermedad, los resultados de estudios prospectivos aleatorizados han sido desalentadores y parecen indicar que no hay un beneficio sustancial ni tampoco un deterioro de la función cognoscitiva en estas mujeres (77).

En relación a todas las causas de demencia en general, resultados del WHI *Memory Study* (WHIMS), sugieren que las mujeres que inician la THM después de los 65 años de edad tiene un aumento de riesgo (78).

Por todos estos resultados la terapia hormonal no debe ser recomendada con el solo propósito de prevenir o tratar el deterioro de la memoria, de las funciones cognitivas en general, disminuir el riesgo de demencia ni la aparición, desarrollo o como coadyuvante del tratamiento de la EA.

6. Enfermedad de Parkinson

Se ha demostrado una diferencia de género en la incidencia de enfermedad de Parkinson (EP), siendo mayor en los hombres en una relación de 2:1 (79). Cuando la enfermedad está presente en una mujer, su inicio es más tardío, su progresión más lenta y las manifestaciones motoras y síntomas en general son menores en relación a los hombres (80).

No se ha podido demostrar los mecanismos involucrados en esta enfermedad que pudieran explicar esta diferencia entre ambos sexos. Aun cuando se ha demostrado un efecto neuroprotector de los estrógenos en estudios experimentales (81), no todos los estudios diseñados para demostrar la relación de las hormonas con la EP han podido demostrar dicha asociación.

Apesar de esto, una de las observaciones más consistentes ha sido el aumento de riesgo de EP en pacientes con una menopausia temprana o con ooforectomía bilateral antes de la menopausia, habiéndose reportado en este último caso, un aumento del riesgo de 68 % (82).

Algunos autores han sugerido que los contraceptivos orales podrían tener un efecto protector, sin embargo, hasta ahora no se ha podido demostrar una clara asociación entre factores hormonales determinantes en la vida reproductiva de las mujeres con la EP, y en ausencia de ella no existe soporte para relacionar los estrógenos con una disminución de riesgo de la enfermedad de Parkinson (83).

La relación del uso de la THM en pacientes menopáusicas con el riesgo de EP ha arrojado resultados inconsistentes.

Algunos positivos (84), algunos negativos (85) y en otros casos neutros (86).

Basado en esta evidencia, no se recomienda el uso de THM con el objetivo de disminuir el riesgo o mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson en mujeres menopáusicas.

7. Migraña

La migraña es un desorden neurológico frecuente con una incidencia mayor en mujeres que en hombres, con una prevalencia de aproximadamente 30 % en el grupo de mujeres premenopáusicas (87) sin embargo, son pocos los estudios que han hecho un verdadero seguimiento de ella. Se describen dos tipos de migraña con implicaciones y enfoques terapéuticos distintos: la migraña con aura y la migraña sin aura, siendo esta última la más frecuente.

Se ha sugerido que los cambios en las hormonas sexuales (principalmente el estrógeno) son los responsables de condicionar la aparición de la migraña en los diferentes eventos de la vida reproductiva comenzando en la pubertad, aumentando en la perimenopausia y disminuyendo en la menopausia (88). El hecho de que situaciones contrapuestas en las que la administración de estrógenos y la disminución de los niveles de estrógenos son capaces de desencadenar la migraña, sugiere que la aparición de esta condición es susceptible a las fluctuaciones hormonales más que a los valores absolutos de las hormonas circulantes. Un estudio de publicación reciente por Martin y col. (89) que evaluó la relación de la prevalencia de la cefalea en relación a las diferentes etapas del periodo menopáusicos (premenopausia, etapa de transición y posmenopausia), reportó una mayor incidencia de migraña en la perimenopausia, momento en el cual existe una disminución y fluctuación de los niveles de estrógenos e identificó como factores predisponentes o marcadores de sensibilidad hormonal al síndrome premenstrual, el antecedente de migraña y ciertas comorbilidades frecuentes en esta etapa como son la ansiedad, los trastornos del sueño y la depresión. Estos resultados están en concordancia con resultados de estudios en mujeres premenopáusicas que desencadenan crisis de migraña en la etapa lútea de un ciclo menstrual normal, etapa en la cual el descenso

del nivel de estrógeno característico, crea un estado de vulnerabilidad ante cualquier desencadenante conocido para la migraña (90). Existe un grupo de mujeres que continúan presentando episodios de migraña aun en la posmenopausia y son aquellas con antecedentes de cefalea y trastornos depresivos (91).

El tipo de menopausia tiene un efecto importante como desencadenante. En casos de menopausia espontánea, la posibilidad de que mejoren los episodios en mujeres con antecedentes es hasta de 67 %; por el contrario, la menopausia quirúrgica se ha asociado a un incremento sustancial de casos (92).

En relación a la terapia, se sugiere un tratamiento integral que incluya la terapia hormonal cuando esté indicada, tratamientos preventivos y tratamientos para la fase aguda de la cefalea. Entre los medicamentos profilácticos se mencionan el magnesio, la aspirina, los triptanos y la ergotamina. Entre los que se utilizan en el tratamiento de la fase aguda se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, que son de primera línea, seguidos por los triptanos, los cuales pueden ser usados en mujeres premenopáusicas y menopáusicas (93). En pacientes de edad avanzada con enfermedad cardiovascular (ECV) o aumento de riesgo de ECV, el uso de drogas como los triptanos y la ergotamina, por su efecto vasoconstrictor, debe evitarse (94).

Las terapias no farmacológicas incluyen la prevención de los desencadenantes conocidos, la terapia cognitiva conductual y la biorretroalimentación (*biofeedback*) (95).

El uso de contraceptivos orales (ACOs) suplementado con baja dosis de estrógenos en la fase de reposo y el uso de estrógenos a baja dosis, están indicados durante la perimenopausia en pacientes con migraña sin aura, debido a que con esta estrategia se logra minimizar la fluctuación de los niveles hormonales. En pacientes con migraña con aura, el uso de los ACOs está contraindicado porque incrementan el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) (94), por lo que, en este grupo específico de pacientes, el uso de dosis bajas de estrógenos con un alto nivel de progestágeno podría sustituir el efecto del anticonceptivo en inhibir la ovulación. Un ejemplo de ello sería el uso de 5 µg

de etinil- estradiol combinado con 1 mg de acetato de noretindrona (AN) o 1 mg de estradiol combinado con 0,5 mg de AN. El estradiol transdérmico también podría ser usado en combinación con 1,25 o 2,50 mg de AN.

En pacientes en la menopausia, la respuesta a la THM sobre la migraña es impredecible y constituye un verdadero reto, sin embargo, se ha sugerido utilizar los marcadores de sensibilidad hormonal o desencadenantes conocidos para planificar la estrategia y se sugiere tener cautela al indicar THM a estas mujeres (93).

La migraña que empeora durante la menopausia probablemente empeorara con el uso de la THM (96). Hasta ahora, no está contraindicado el uso de la THM en pacientes con migraña con o sin aura y no se ha demostrado un aumento de riesgo cardiovascular en estas pacientes aun en presencia del aura (97), sin embargo, en este grupo de mujeres, el uso de la THM podría empeorar las migrañas por lo que una estrategia razonable sería el uso de la mínima dosis efectiva para el tratamiento de los síntomas asociados a la menopausia cuando esté indicado, aunado a las terapias farmacológicas y no farmacológicas ya mencionadas.

Se ha sugerido la tibolona como una alternativa en pacientes con migrañas y que ameriten terapia hormonal ya que ha sido demostrado una mejor respuesta de estas pacientes a los analgésicos usados en el tratamiento de la fase aguda (98).

REFERENCIAS

1. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric*. 2007; 10 (3): 197-214.
2. Butts SF, Freeman EW, Sammel MD, Queen K, Lin H, Rebbeck TR. Joint Effects of smoking and gene variants involved in sex steroid metabolism on hot flashes in late reproductive-age women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (6): E1032-E1042
3. Gold EB, Block G, Crawford S, Lachance L, FitzGerald G, Miracle H, et al. Life style and demographics factors in relation to vasomotor symptoms baseline results from the study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2004; 159 (12): 1189-1199.
4. Freeman EW, Sammel MD. Anxiety as a risk factor for

- menopausal hot flashes: evidence from the Penn Ovarian Aging cohort. *Menopause*. 2016; 23 (9): 942-949.
5. Gallicchio L, Miller S, Kiefer J, Greene T, Zacur HA, Flaws JA. Risk factors for hot flashes among women undergoing the menopausal transition. *Menopause*. 2015; 22 (10): 1098-1107.
 6. Freeman EW, Grisso JA, Berlin J, Sammel M, Garcia-Espana B, Hollander L. Symptoms report of a cohort of African-American and White women in the late reproductive years. *Menopause*. 2001; 8 (1): 33-42.
 7. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopause hot flashes and associated risk factors. *Obstet Gynecol*. 2011; 117 (5): 1095-1104.
 8. Øverlie I, Moen MH, Holte A, Finset A. Androgen and estrogens in relation to hot flashes during the menopause transition. *Maturitas*. 2000; 41 (1): 69-77.
 9. Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol*. 2001; 13 (4): 453-464.
 10. Freedman RR. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril*. 1998; 70 (2): 332-337.
 11. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, Hess R, Matthews KA, Ory M, et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009; 16 (5): 860-869
 12. Gast GC, Groobbe DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2008; 51 (6): 1492-1498
 13. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Gold EB, Sternfeld B, et al. Vasomotor symptoms and lipid profile in women transitioning through menopause. *Obstet Gynecol*. 2012; 119 (4): 73-761
 14. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotida intima media thickness among midlife women. *Menopause* 2011; 18 (4): 352-358.
 15. Thurston RC1, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease findings from the Study of Women's Health Across the Nation heart study. *Circulation* 2008; 118 (12): 1234-1240.
 16. Matsuzawa Y, Guddeti RR, Kwon TG, Lerman LO, Lerman A. Secondary prevention strategy of cardiovascular disease using endothelial function testing. *Circ J*. 2015;79 (4): 685-694
 17. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcome by flow-mediated vasodilation of brachial artery: a metanalysis. *Internal J Cardiovasc Imaging*. 2010; 26 (6): 631-640.
 18. Tepper P, Brooks M, Randolph J Jr, Crawford SL, El Khoudary SR, Gold EB, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause*. 2016; 23 (10): 1067-1074.
 19. Sassarini J, Fox H, Ferrel W, Sattar N, Lumsden MA. Vascular function and cardiovascular risk and cardiovascular risk factors in women with severe flushing. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 74 (1): 97-103.
 20. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, Landsittel DP, Santoro N, von Känel R, Matthews KA. Menopausal hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Stroke*. 2016; 47 (12): 2910-2915.
 21. Thurston RC1, Johnson BD, Shufelt CL, Braunstein GD, Berga SL, Stanczyk FZ, et al. Menopausal symptoms and cardiovascular disease mortality in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Menopause* 2017; 24 (2): 126-132.
 22. Maki PM. Verbal memory and menopause. *Maturitas*. 2015; 82 (3): 288-290.
 23. Ryu KJ, Park HT, Kim YJ, Yi KW, Shin JH, Hur JY, Kim T. Vasomotor symptoms and osteoporosis in Korean post-menopausal women. *Maturitas*. 2016; 87: 27-32.
 24. Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, Manson JE, LeBlanc E, Wallace R, et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrin Metab*. 2015; 100 (2): 524-34
 25. Sterns V, Ulmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaac C, Hayes DF. Hot flushes. *Lancet*. 2002; 360 (9348): 1851-1861.
 26. MacLennan AH. Evidence-based review of therapies at the menopause. *Int J Evid Based Healthc*. 2009; 7 (2): 112-123.
 27. Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BGOG*. 2017; 124 (10): 1514-1523.
 28. Canonico M, Plu Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008; 336 (7655): 1227-1231.
 29. Hitchcock CL, Prior JC Oral Micronized progesterone for vasomotor symptoms-a placebo controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2012; 19 (8): 886-893.
 30. Prior JC, Nielsen JD, Hitchcock CL, Williams LA, Vigna YM, Dean CB. Medroxyprogesterone and conjugated oestrogen are equivalent for hot flashes: a 1- year randomized double- blind trial following premenopausal

- ovariectomy. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112 (10): 517-525.
31. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, Dorin MH, Ronkin S, Pickar JH, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effect on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril*. 2009; 92 (3): 1035-1038.
 32. Kelly CM, Juurling DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*. 2010; 340: c693.
 33. Butt DA, Lock M, Lewis JE, Ross S, Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2008; 15 (2): 310-318.
 34. Ayers B Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter MS. Effectiveness on group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flashes and night sweats (MENOS 2); a randomized controlled trial. *Menopause*. 2012; 19 (7): 749-759.
 35. Freeman E, Sammel M, Gross S, Pien, G. Poor Sleep in Relation to Natural Menopause: A Population-Based 14-Year Follow-up of Mid-Life Women. *Menopause*. 2015; 22 (7):719-26.
 36. Xu Q, Lang CP. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2014; 21 (12): 1301-1318.
 37. Kravitz HM, Zhao X, Bromberger JT, Gold EB, Hall MH, Matthews KA, et al. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep*. 2008; 31 (7): 979-990.
 38. LeBlanc M, Mérette C, Savard J, Ivers H, Baillargeon L, Morin CM. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep*. 2009; 32 (8): 1027-1037.
 39. Ensrud KE, Stone KL, Blaskwell TL, Sawaya GF, Tagliaferri M, Diem SJ, et al. Frequency and severity of hot flashes and sleep disturbance in postmenopausal women with hot flashes. *Menopause*. 2009; 16 (2): 286-292.
 40. Thurston RC, Santoro N, Matthews KA. Are vasomotor symptoms associated with sleep characteristics among symptomatic midlife women? Comparisons of self-report and objective measures. *Menopause*. 2012; 19 (7): 742-748.
 41. Joffe H, Masler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbances during the menopause transition. *Semin Reprod Med*. 2010; 28 (5): 404-421.
 42. Freedman RR, Roehrs TA. Sleep disturbance in menopause. *Menopause*. 2007; 14 (5): 826-829.
 43. Prairie BA, Wisniewski SR, Luther J, Hess R, Thurston RC, Wisner KL, et al. Symptoms of depressed mood, disturbed sleep and sexual problems in midlife women: cross-sectional data from the Study of Women's Health Across the Nation. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015; 24 (2): 119-126.
 44. Cheng MH, Hsu CY, Wang SJ, Lee SJ, Wang PH, Fuh JL. The relationship of self-reported sleep disturbance, mood and menopause in a community study. *Menopause*. 2008; 15 (5): 958-962.
 45. Greenblum CA, Rowe MA, Neff DF, Greenblum JS. Midlife women: symptoms associated with menopause transition and early postmenopause and quality of life. *Menopause*. 2013; 20 (1): 22-27.
 46. Luister FS, Strollo PJ, Zee PC, Walsh JK. Boards of director of the American Academy of Sleep. The Sleep Research S. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012; 35 (6): 727-734.
 47. Cintron DM, Lahr BD, Bailey KR, Santoro N, Lloyd R, Manson JE, et al. Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause*. 2018; 25 (2): 145-153.
 48. Attarian H, Hachul H, Guttuso T, Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature. *Menopause*. 2015; 22 (6): 674-684.
 49. Schüssler P, Kluge M, Yassouridis A, Dresler M, Held K, Zihl J, et al. Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effect on cognition in healthy postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 2008; 33 (8): 1124-1131.
 50. Haynes J, Talbert M, Fox S, Close E. Cognitive Behavioral Therapy in the Treatment of Insomnia. *South Med J*. 2018; 111 (2): 75-80.
 51. Tal JZ, Suh SA, Dowdle CL, Nowakowski S. Treatment of Insomnia, Insomnia Symptoms, and Obstructive Sleep Apnea During and After Menopause: Therapeutic Approaches. *Curr Psychiatry Rev*. 2015; 11 (1): 63-83.
 52. Cohen LS, Suarez CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition. The Harvard study of mood and cycles. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63 (4): 385-390.
 53. Soares CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause*. 2014; 21 (2): 198-206.
 54. Kumari M, Stafford M, Marmot M. The menopausal transition was associated in a prospective study with decreased health functioning in women who report menopausal symptoms. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58 (7): 719-727.
 55. Freeman EW. Association of depression with the

- transition to menopause. *Menopause*. 2010; 17 (4): 823-827.
56. Bromberger JT, Schott L, Kravitz HM, Joffe H. Risk factor for major depression during midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they same or different? *Psychol Med*. 2015; 45 (8): 1653-1664.
 57. Hikey M, Schoenaker DA, Joffe H, Mishra GD. Depressive symptoms across the menopause transition findings from a large population-based cohort study. *Menopause*. 2016; 23 (12): 1287-1293.
 58. Bromberguer JT, Kravitz HM, Youk A, Schott LL, Joffe H. Patterns of depressive disorders across 13 years and their determinants among midlife women: SWAN mental health study. *J Affect Disord*. 2016; 206: 31-40.
 59. Bromberguer JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011; 38 (3): 609-625.
 60. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-cognitive and affective study. *PLoS Med*. 2015; 12 (6).
 61. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75 (2): 149-157.
 62. Soares CN. Tailoring strategies for the management of depression in midlife years. *Menopause*. 2017; 24 (6): 699-701.
 63. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (9): 3829-3838.
 64. Mitchell ES, Woods NF. Midlife women attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gen Based Med*. 2001; 10 (4): 351-362.
 65. Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011; 38 (3): 519-535.
 66. Weber MT, Rubin LH, Maki PM. Cognition in perimenopause: the effect of transition stage. *Menopause*. 2013; 20 (5): 511-517.
 67. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, Seeman T, Luetters C, Avis NE. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*. 2009; 72 (21): 1850-1857.
 68. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 142: 90-98.
 69. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Brunner R, Coker LH, et al. Effect of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (5): 1802-1810.
 70. Karlamangla AS, Lachman ME, Han W, Huang M, Greendale GA. Evidence for cognitive aging in midlife women: Study of Women's Health Across the Nation. *PLoS One*. 2017; 12 (1).
 71. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta-Analysis Consortium. *JAMA*. 1997; 278 (16): 1349-1356.
 72. Brinton RD, Yao J, Yin F, Mack WJ, Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11 (7): 393-405.
 73. Mosconi L, Berti V, Quinn C, McHugh P, Petrongolo G, Osorio RS, et al. Perimenopause and emergence of an Alzheimer's bioenergetic phenotype in brain and periphery. *PLoS One*. 2017; 12 (10).
 74. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhoe J, Jaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol*. 2011; 69 (1): 163-169.
 75. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, McCleary CA, Stanczyk FZ, Shoupe D, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause. A Randomized trial on the timing hypothesis *Neurology*. 2016; 87 (7): 699-708.
 76. Kantarci K, Lowe VJ, Lesnick TG, Tosakulwong N, Bailey KR, Fields JA, et al. Early postmenopausal transdermal 17 β -estradiol therapy and amyloid- β deposition. *J Alzheimer Dis*. 2016; 53 (2): 547-556.
 77. Henderson VW. Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 142: 99-106.
 78. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291 (24): 2947-2958.
 79. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78 (8): 819-824.
 80. Miller IN, Cronin-Golomb A. Gender differences in Parkinson's disease: clinical characteristics and cognition. *Mov Disord*. 2010; 25 (16): 2695-2703.

81. Rodriguez-Perez AI, Valenzuela R, Villar-Cheda B, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Dopaminergic neuroprotection of hormonal therapy in young and aged menopausal rats: Role of the brain angiotensin system. *Brain*. 2012; 135: 124–138.
82. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2008; 70 (3): 200–209.
83. Marras C1, Saunders-Pullman R. The complexities of hormonal influences and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014 Jun; 29 (7): 845-8.
84. Currie LJ, Harrison MB, Trugman JM, Bennett JP, Wooten GF. Postmenopausal estrogen use affects risk for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004; 61 (6): 886–888.
85. Popat RA, Van Den Eeden SK, Tanner CM, McGuire V, Bernstein AL, Bloch DA, et al. Effect of reproductive factors and postmenopausal hormone use on the risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 65 (3): 383–390.
86. Simon KC, Chen H, Gao X, Schwarzschild MA, Ascherio A. Reproductive factors, exogenous estrogen use, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24 (9): 1359–1365.
87. Stewart WF, Roy J, Lipton RB. Migraine prevalence, socioeconomic status, and social causation. *Neurology*. 2013; 81:948-955.
88. Pavlovic JM, Akcali D, Bolay H, Bernstein C, Maleki N. Sex-related influences in migraine. *J Neurosci Res*. 2017; 95 (1-2): 587-593.
89. Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Perimenopause and menopause are associated with high frequency headache in women with migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2016; 56 (2): 292-305.
90. MacGregor EA. Migraine headache in perimenopausal and menopausal women. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 13 (5): 399-403.
91. Capturan P, Scorcine C, Fragoso YD. Migraine in the post-menopausal period is associated with higher levels of mood disorders, disability, and more menopausal symptoms. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016; 74 (12): 999-1002.
92. Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas*. 1993; 17 (1): 31–37.
93. Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2015; 7: 773-782.
94. Sheikh HU, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of stroke associated with use of estrogen containing contraceptives in women with migraine: A systematic review. *Headache*. 2018; 58 (1): 5-21.
95. Calhoun AH. Menstrual migraine: update on pathophysiology and approach to therapy and management. *Curr Treat Options Neurol*. 2012; 14 (1): 1-14.
96. Mueller L. Predictability of exogenous hormone effect on subgroup of migraineurs. *Headache*. 2000; 40 (3): 189-193.
97. Pavlović J, Hedlin H, Yang J, Jiang X, Robbins J, Schnatz PF. The relationship between migraine, cardiovascular disease (CVD) and hormone therapy (HT) in postmenopausal women in the Women's Health Initiative Study (WHI) [abstract]. *Menopause*. 2017; 24 (12): 1429.
98. Nappi RE, Sances G, Detaddei S, Ornati A, Chiovato L, Polatti F. Hormonal management of migraine at menopause. *Menopause Int*. 2009; 15 (2): 82-6.