



Cefaleas en el climaterio

DRA. MARIA TERESA GOICOCHEA

ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

JEFA DE SECCIÓN CEFALAS



Conflictos de intereses

Adboard : TEVA ,

Novartis

Speaker : Pfizer,

Novartis

TEVA

Trabajos de investigación : Novartis

Lilly

Diferencias entre cefaleas y Migraña

CEFALEA: dolor localizado en craneo

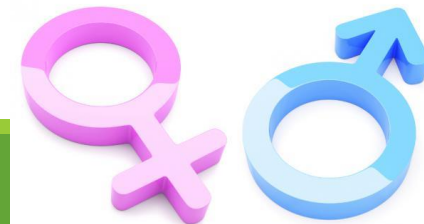
Migraña:

Criterios diagnósticos

- A. Al menos cinco crisis¹ que cumplen los criterios B-D.
- B. Episodios de cefalea de entre 4 y 72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito)^{2,3}.
- C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:
 - 1. Localización unilateral.
 - 2. Carácter pulsátil.
 - 3. Dolor de intensidad moderada o severa.
 - 4. Empeorada por o condiciona el abandono de la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras).
- D. Al menos uno de los siguientes durante la cefalea:
 - 1. Náuseas y/o vómitos.
 - 2. Fotofobia y fonofobia.
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

Prevalencia 48%

18%



Cuestionario de identificación de Migraña

- ✓ ¿En los últimos 3 meses ha limitado sus actividades por las cefaleas?
- ✓ ¿Le molesta la luz cuando tiene dolor?
- ✓ ¿Tiene náuseas o vómitos cuando esta con cefalea?

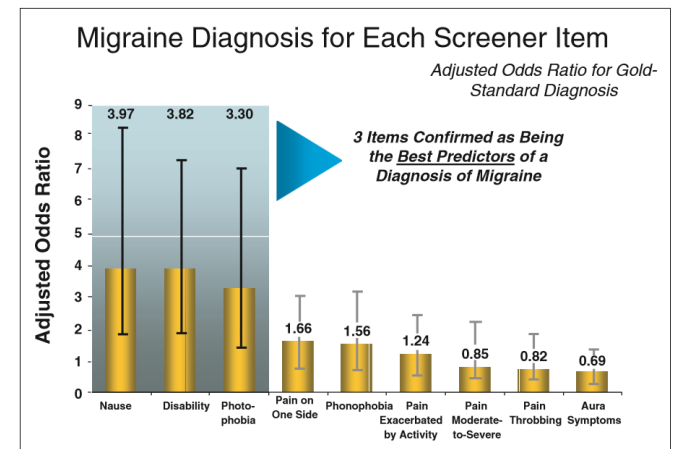


Fig 3.—Adjusted odds of a diagnosis of migraine given that a headache feature is present.

La migraña es una cefalea primaria frecuente e incapacitante. Estudios epidemiológicos han documentado su alta prevalencia y enorme impacto socioeconómico y personal. Conforme al estudio *Global Burden of Disease Survey 2010*, es el tercer trastorno más prevalente y la séptima causa de incapacidad en el mundo.

Migraña con Aura:



Criterios diagnósticos

- A. Al menos dos crisis que cumplen los criterios B y C.
- B. El aura comprende síntomas visuales, sensitivos y/o del lenguaje, todos ellos completamente reversibles, pero no presenta síntomas motores, troncoencefálicos ni retinianos.
- C. Al menos dos de las siguientes cuatro características:
 1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período ≥ 5 min, y/o dos o más síntomas se presentan consecutivamente.
 2. Cada síntoma individual de aura tiene una duración de entre 5 y 60 minutos¹.
 3. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral².
 4. El aura se acompaña, o se sigue antes de 60 minutos, de cefalea.
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III y se ha descartado un accidente isquémico transitorio.

Cefalea tensional



Prevalencia en la población general 30 al 78%

Criterios: Cefalea con duración de 30 minutos a 7 días.

Al menos dos de las siguientes cuatro características:

1. Localización bilateral.
2. Calidad opresiva o tensiva (no pulsátil).
3. Intensidad leve o moderada.
4. No empeora con la actividad física habitual, como andar o subir escaleras.

Ambas características siguientes:

1. Sin náuseas ni vómitos.
2. Puede asociar fotofobia o fonofobia (no ambas).

Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.



Cefalea Tensional:
70% no cambia o empeora con la
menopausia

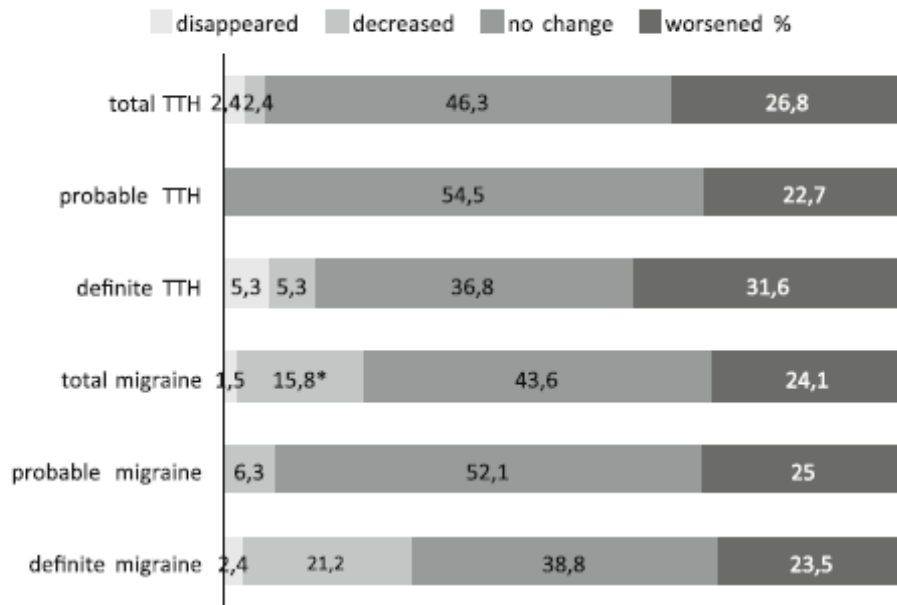


Migraña: 2/3 pacientes puede
mejorar en la menopausia

Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR (1993) Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas* 17:31–37

Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women

J Headache Pain (2012) 13:557–565



*p=0.046 compared to TTH total
(Pearson chi-square, Yates's continuity correction and Fisher's exact tests were used where appropriate)

Fig. 2 Course of headache during menopause

J Headache Pain (2012) 13:557–565



Aumenta producción de serotonina
Disminuye la recaptación
Disminuye la degradación

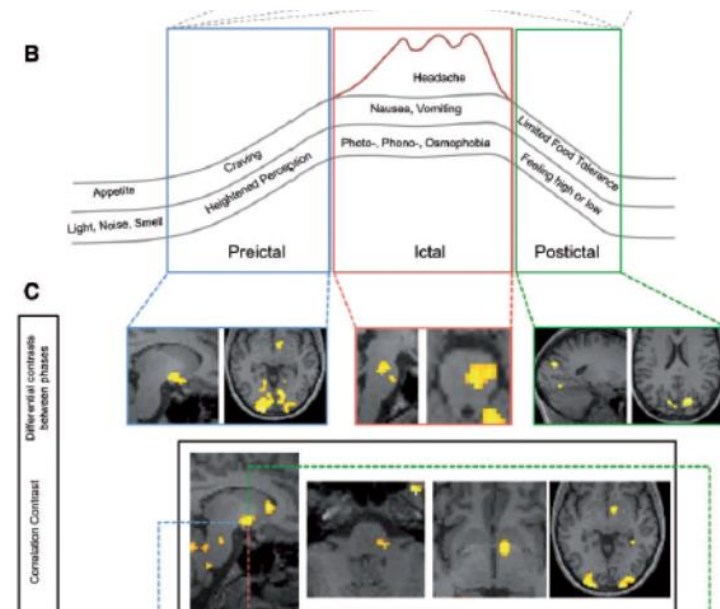
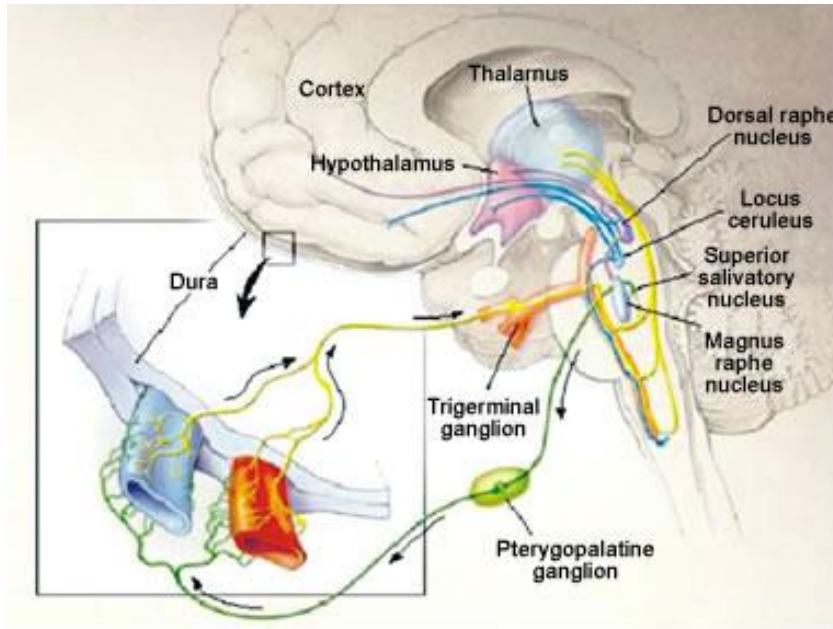


Figure 1 Changes during the migraine cycle. (A) Unpleasantness ratings for ammonia, rose odour and checkerboard stimulation (red line and dots: ammonia-ratings; green line and crosses: rose odour ratings; blue line and asterisks: checkerboard ratings). Data were normalized by subtracting the mean rating over all days from the individual ratings of every single day. Higher values represent a more unpleasant experience. Red areas: days of migraine pain. Varying colour intensities indicate different intensities of migraine pain. Blue areas: last scan before onset of migraine pain. (B) Schematic overview of the migraine cycle, modified according to Blau (1992). (C) Results from functional MRI.

Patofisiología

- ❖ 50% mujeres reportan asociación entre la migraña y la menstruación.
- ❖ Teoría de la “retirada estrogénica” como gatillo de migraña
- ❖ Perimenopausia se caracteriza por fluctuaciones erráticas de E y Pg
- ❖ Niveles de E más elevados perimenopausia ?

The hormonal influence of *estrogen and oxytocin* on trigeminal pain pathways



Potential new migraine targets and a theory of menstrual migraine

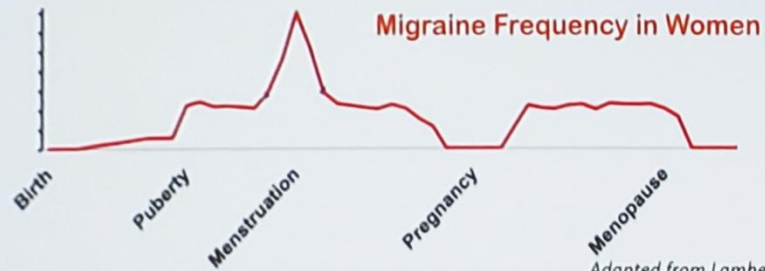
Diana N. Krause, Ph.D.

Professor of Pharmacology
School of Medicine
University of California at Irvine, USA

Apparent Influence of Hormones

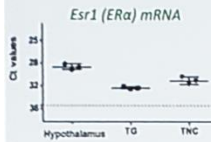


- Menstrual cycle - ↑ (at time of menses)
- Pregnancy ↓
- Postpartum ↑ Breastfeeding ↓
- Use of oral contraceptives protective ↓
- Stop contraceptives – trigger attack ↑
- Menopause ↓



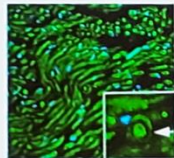
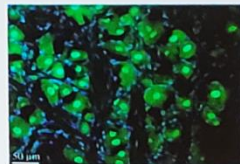
Adapted from Lambert & Zagami, 2018

Estrogen Receptor ERα in Trigeminal Ganglion



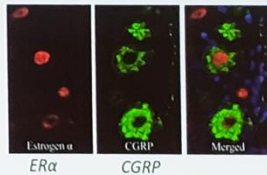
➤ ERα mRNA (*Esr1*) expressed in rat TG

- ERα protein located in
 - Neuronal nuclei
 - Axons



➤ 50-60% of ERα-positive neurons also contain CGRP

- Also shown E ↓ CGRP mRNA expression in TG (Aggarwal et al., 2012)



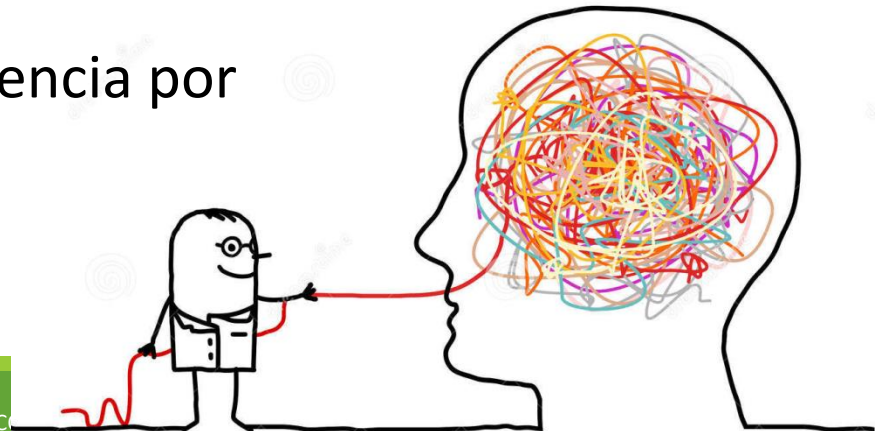
Migraine in menopausal woman: a systematic review



Diferencia en los estudios

Con la menopausia mejoran las migrañas???

Experiencia clínica más que evidencia por
Estudios epidemiológicos



Migraña en mujeres de mediana edad

- ✓ Migraña generalmente empeora en la transición de la menopausia.
- ✓ Mejora en las post menopausia.
- ✓ Comorbilidades: ansiedad –depresión , trast. del sueño colaboran en el empeoramiento.
- ✓ Menopausia inducida tendría asociación con el aumento de intensidad y frecuencia de la migraña.
- ✓ No hay recomendaciones específicas para perimenopausia o menopausia

Evaluation and management of migraine in midlife women

Jelena M. Pavlović, MD, PhD

Albert Einstein College of Medicine, Montefiore Headache Center, New York.

Ripa P, Ornello R, Degan D, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health* 2015;7:773–782. [PubMed: 26316824]

Menopause. 2018 August ; 25(8): 927–929

Cambios en el climaterio

Secreción errática de E
Ciclo anovulatorios
Deficiencia de Pg

Aumentar las migrañas
Iniciarlas

MacGregor EA. Menstruation, sex hormones, and migraine. *Neurol Clin* 1997;15:125-41

PRIMER CONSULTA EN PERIMENOPAUSIA

MacGregor A. Gynecological aspects of migraine. *Rev Contem Pharmacother* 2000;11:75-90

Menopause International 2009; 15: 82-86.

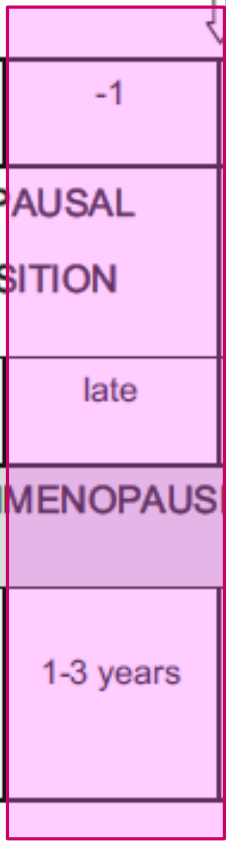
Table 1 Some of the STRAW + 10 criteria for staging reproductive aging in women

Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
<i>Terminology</i>	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	early	peak	late		early	late	early		late	
					PERIMENOPAUSE					
<i>Duration</i>	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)		3-6 years	Remaining lifespan

Menarche



Last menstrual period



Evolución:



Perimenopausia temprana =premenopausia: 16.7%

Perimenopausia tardia: Aumentan las migrañas: 31%

Menopausia espontanea: Disminuyen :7%prevalencia

Mattsson P. Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years. *Headache* 2003;43:27-35

Menopausia quirúrgica: Empeora : 27%

Migraña sin Aura estaría más influenciada por las hormonas que la migraña con Aura

- Síndrome premenstrual se considera predictor de aumento de la migraña en la 2da etapa perimenopausia.
-

- Mayor sensibilidad a las fluctuaciones hormonales

Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD, Wang PH (2003) Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache* 43:470-478

- Mayor predisposición a síntomas climatéricos y con ellos incremento de la migraña

Fettes I (1999) Migraine in the menopause. *Neurology* 53:S29-S33

- Trast.del sueño

- Depresión



❖ 404 M : prevalencia de migraña 34% premenopausia



24% postmenopausia

Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al.: Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral correlates. *Obstet Gynecol* 2008, 111:127–136.

- ❖ 62 % mejora
- ❖ 8 % empeora
- ❖ 20 % NO cambia
- ❖ 17% **NUEVO INICIO** de migraña

Relación con los síntomas vasomotores

- Cambios de humor
- Trastornos del sueño
- Irritabilidad
- Dificultades en la concentración
- Sofocones
- Sudoración nocturna

cefaleas y terapia Hormonal

El empeoramiento de la migraña con la menopausia es un predictor de empeoramiento con TRH

Mueller L. Predictability of exogenous hormone effect on subgroups of migraineurs. *Headache*. 2000;40:189–193.

Moreover, a retrospective study conducted on 451 female migraineurs found an association between self-reported worsening of headache on HRT and worsening of headache during menopause (67% vs 27%, $P < 0.01$).²¹

MacGregor A. Effects of oral and transdermal estrogen replacement on migraine. *Cephalalgia*. 1999;19(2):124–125.

42% aumento de riesgo de migrañas con TRH
TRH : > riesgo de migraña vs no uso TRH
E cíclico vs E continuo SIN diferencia significativa

Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, et al. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003;12(10):1027–1036.

premenopausal women who suffer from migraine with aura (MA), a transient sensory disturbance typically manifesting with visual symptoms before headache pain, use of combination (estrogen-progestin) hormone contraceptives (CHC) increases risk of stroke.¹⁰ Although exogenous estrogen has been observed to trigger aura de novo and worsen the severity and frequency of preexisting attacks in women with MA,¹⁰ these appear to be primarily because of high doses of estrogen and are less likely to occur with newer CHC formulations containing lower doses of estrogen.¹¹ Furthermore, use of hormone therapy

. 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;12:1429 Abstract S-13.

Calhoun AH. Hormonal contraceptives and migraine with aura—is there still a risk? *Headache* 2017;57:184–193. [PubMed: 27774589]

Diagnóstico: Clínico

- Antecedentes de cefaleas.
- Características : tipo- localización
duración
intensidad
síntomas acompañantes: náuseas-vómitos-foto-fonofobia
- Frecuencia
- Relación con la menstruación
- Relación con la medicación
- Trastornos del sueño
- Trastornos del ánimo



Re-Estudiar:

- Dolor de diferentes características a las registradas por el paciente
- Dolor de reciente inicio
- Ex. Físico anormal
- Dolor súbito
- Dolor con Valsalva
- Antec. Oncológicos o inmunocompromiso



Tratamientos: Tratamiento Agudo de migraña

AINES

Triptanes: Naratriptan, Sumatriptan, Eletriptan



❖ Miniprofilaxis: AINES o triptanes en 1ra parte perimenopausia

❖ E trasncutaneos 1.5mg (grado B de recomendación)

In terms of acute treatment, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the mainstay, followed by triptans, which can also be used as the first line of acute treatment in perimenopausal and postmenopausal women in the absence of cardiovascular risk factors or a history of CVD.^{7,8} Mini-prophylaxis starting 2 to 5 days before the onset of menses is

¿Quiénes requieren tratamiento preventivo?

- Migraña crónica ≥ 15 días /mes de cefalea, al menos 8 con migraña, promedio en los últimos 3 meses.
- Migraña Episódica: que genera impacto en el funcionamiento de la vida diaria. ≥ 8 días por mes
- Migraña Episódica con ataques severos de difícil control (4 por mes)
- Migraña con Aura : frec 1 /mes

Tratamiento Preventivo

Convencional: Topiramato ,Amitrptilina, betabloquenes

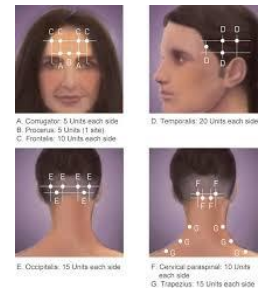
Allais G, Sanchez del Rio M, Diener HC et al (2011) Perimenstrual migraines and their response to preventive therapy with topiramate. Cephalgia 31:152–160

Fluoxetina, paroxetina, venlafaxina,

Migraine and the menopausal transition

Neurol Sci (2014) 35 (Suppl 1):S65–S69

Toxina Botulínica 160 a 200 U solo para Migraña Crónica



2018 : Anticuerpos monoclonales en la via del CGRP

Tratamiento



- TRH se puede iniciar en la premenopausia tardia y 1eros años de la post menopausia.
- Preferente parche transdérmicos y gel con estradiol
- Se recomienda TRH continua para prevenir la deprivación E y los ataques de migraña

migraine. Because their long term harm to benefit balance has not been characterized, hormonal treatments are not first-line headache strategies for most women with hormonally associated migraine. They are most appropriate in women with migraine who have other medical indications for hormonal treatment and no contraindications to use. Such women include those under age 35 who have menstrual migraine without aura and desire contraception or treatment for endometriosis, or postmenopausal women with intolerable menopausal symptoms and no contraindications to estrogen replacement therapy,

Hormonal Management of Migraine
Associated With Menses and the
Menopause: A Clinical Review

Tratamiento con tibolona: disminuye las horas de discapacidad por migraña.

Nappi RE, Sances G, Sommacal A et al (2006) Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause* 13:818-825

Cefalea atribuida a hormonas exógenas (cefaleas 2ria)

Criterios diagnósticos

- A. Cualquier cefalea que cumple el criterio C.
- B. Medicación habitual con una o más hormonas exógenas.
- C. La causalidad queda demostrada mediante los dos criterios siguientes:
 - 1. La cefalea se desarrolla en relación temporal con el inicio del tratamiento con hormonas
 - 2. Uno o más de los siguientes:
 - a) La cefalea empeora de manera significativa después de un aumento de la dosis hormonal.
 - b) La cefalea mejora de manera significativa o remite después de una reducción en la dosis hormonal.
 - c) La cefalea remite después de interrumpir el tratamiento con hormonas exógenas.
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

Table 2.—Selected Nonhormonal Treatment Strategies Studied for Hormonally Related Headaches

Nimesulide¹⁰²

M-chlorophenylpiperazine¹⁰³

Triptans^{104–112}

Prostaglandin inhibitors^{113,114}

Biofeedback^{115,116}

Acupuncture¹¹⁷

Bromocriptine¹¹⁸

Magnesium¹¹⁹

Naproxen¹²⁰

Ergonovine¹²¹

Aspirin-Acetaminophen-Caffeine¹²²

Hormonal Management of Migraine
Associated With Menses and the
Menopause: A Clinical Review

Cefalea Hípnic

Criterios diagnósticos

- A. Crisis de cefalea recurrentes que cumplen los criterios B-E.
- B. Ocorre únicamente durante el sueño, y despiertan al paciente.
- C. Se presentan ≥ 10 días al mes durante > 3 meses
- D. Duración de ≥ 15 o más minutos y hasta 4 horas después de la interrupción del sueño.
- E. Sin síntomas autonómicos craneales ni sensación de inquietud.
- F. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD ...



Conclusiones:



- ✓ Las fluctuaciones estrogénicas impactan en las cefaleas.
- ✓ Migraña es frecuente en la menopausia y puede agravarse hasta que llegue la postmenopausia
- ✓ Considerar frecuencia, e impacto en calidad de vida.
- ✓ Tratamiento agudo y preventivo standart de la migraña.
- ✓ Si hay indicación de remplazo E se recomienda en forma transdérmica y bajas dosis

Muchas
gracias!

