



**INFLUENCIA DEL GÉNERO EN LA MIGRAÑA EPISÓDICA, REVISIÓN DE LA
LITERATURA SOBRE CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE HOMBRES
Y MUJERES EN EL CONTEXTO DE LA PATOLOGÍA MIGRAÑOSA**

Hernández Jorge , Dulcey Luis , Villamizar Diana , Gómez Jaime ,
Therán Juan , Esteban Laura , Quitian Jerson , Ochoa Valentina ,
Castillo Daniel  y Torres Diego 

EMAIL: jorgeandreshernandez2017@gmail.com

RESUMEN

Buscamos actualizar a los lectores sobre los avances recientes en nuestra comprensión del sexo y el género en la migraña episódica con una serie de dos partes. En la parte 1, examinamos la epidemiología de la migraña en el contexto del sexo y el género, las diferencias en la sintomatología y la influencia de las hormonas sexuales en la fisiopatología de la migraña (incluida la CGRP). En la parte 2, nos enfocamos en las consideraciones clínicas prácticas para el sexo y el género en la migraña episódica al abordar la migraña menstrual y el tema controvertido de las terapias que contienen hormonas. Tomamos nota de los datos aplicables a las poblaciones de minorías de género,

Recibido: 02/05/2024

Aceptado: 14/05/2024



cuando están disponibles, y resumimos el conocimiento sobre la terapia hormonal de afirmación de género y el manejo de la migraña en personas transgénero. Finalmente, abordamos brevemente las disparidades de salud, las consideraciones socioeconómicas y el sesgo de investigación.

PALABRAS CLAVE: Género; Sexo; Migraña episódica; Minoría de género; Hormonas sexuales.

**INFLUENCE OF GENDER ON EPISODIC MIGRAINE, A REVIEW OF THE
LITERATURE ON DIFFERENTIAL LITERATURE ON DIFFERENTIAL CHARACTERISTICS
BETWEEN MEN AND WOMEN IN THE CONTEXT OF MIGRAINE PATHOLOGY**

ABSTRACT

We seek to update readers on recent advances in our understanding of sex and gender in episodic migraine with a two part series. In part 1, we examine migraine epidemiology in the context of sex and gender, differences in symptomatology, and the influence of sex hormones on migraine pathophysiology (including CGRP). In part 2, we focus on practical clinical considerations for sex and gender in episodic migraine by addressing menstrual migraine and the controversial topic of hormone-containing therapies. We make note of data applicable to gender minority populations, when available, and summarize knowledge on gender affirming hormone therapy and migraine management in transgender individuals.



Finally, we briefly address health disparities, socioeconomic considerations, and research bias.

KEYWORDS: Gender; Sex; Episodic migraine; Gender minority; Sex hormones.

Parte 1: Epidemiología y fisiopatología del sexo y el género en la migraña episódica

Introducción a sexo, género en migraña episódica

La comprensión social y científica del sexo y el género ha evolucionado a lo largo de las décadas. La distinción entre sexo y género fue notada por primera vez en la década de 1950 por el psicólogo John Money y sus colegas, quienes afirmaron que el sexo reflejaba características físicas, mientras que el género se definía como el comportamiento y las características psicológicas de uno (1-3) . Si bien las definiciones pueden variar, con el fin de comprender el sexo y el género en la migraña episódica, utilizaremos las

Recibido: 02/05/2024

Aceptado: 14/05/2024

definiciones actualmente aceptadas de las pautas de la Asociación Estadounidense de Psicología (APA) sobre orientación sexual y diversidad de género (4) :

Sexo: “Se refiere al estado biológico de una persona y generalmente se clasifica como hombre, mujer o intersexual”. Los indicadores del sexo biológico incluyen cromosomas sexuales, gónadas, órganos reproductivos internos y genitales externos.

Género: “Se refiere a las actitudes, sentimientos y comportamientos que una determinada cultura asocia con el sexo biológico de una persona”.

A pesar de la distinción del sexo como una construcción biológica y el género como una construcción social, la



investigación médica a menudo continúa fusionando los dos. Esta falta de claridad puede afectar nuestra comprensión de la epidemiología y la fisiopatología de la migraña y puede tener ramificaciones significativas para comprender la migraña en poblaciones de género diverso. La mayoría de los estudios recopilan sexo o género en una formulación binaria (p. ej., mujer/hombre o mujer/hombre) y no distinguen entre el sexo asignado al nacer y la identidad de género. El sexo asignado al nacer (SAAB) es una construcción biológica y se asigna en función de la apariencia física al nacer. La identidad de género, por otro lado, es independiente de (pero a menudo concordante con) SAAB y es el sentido interno de masculinidad, feminidad, ambas o ninguna de las personas (4). La identidad de género también es independiente de la expresión de género, que se refiere a la presentación externa de género de alguien a través de modales, ropa, voz, etc. (4) Cada individuo tiene cada una de estas facetas independientes de identidad. Cada uno de estos aspectos de la identidad también es

Recibido: 02/05/2024
Aceptado: 14/05/2024

independiente de la orientación sexual, que se refiere a la atracción romántica, sexual o emocional de alguien hacia los demás (4). Pocos estudios en migraña distinguen entre SAAB e identidad de género, ni incluyen medidas de expresión de género u orientación sexual. Esta práctica limita nuestra capacidad para distinguir si las diferencias descritas en la migraña entre mujeres y hombres se deben a diferencias cromosómicas, diferencias hormonales, exposición diferencial a factores estresantes psicosociales relacionados con la identidad o expresión de género, o una combinación de los mismos.

Esta práctica también limita nuestra comprensión de la migraña en individuos de minorías de género (GM). GM es un término general que describe a las personas cuya identidad/expresión de género difiere de las expectativas sociales dominantes basadas en SAAB. Este término incluye, pero no se limita a, aquellos que se identifican como transgénero, de género fluido y de género



no binario (5). La identidad de género distinta de SAAB no se recopila de forma rutinaria en las encuestas de salud de la población, lo que significa que nuestra comprensión de la migraña en la comunidad de GM se limita a pequeños estudios observacionales con alto potencial de sesgo.

En esta revisión de dos partes, seremos específicos sobre el uso de sexo versus género cuando sea posible; sin embargo, la mayoría de los estudios citados usan estos términos indistintamente, y es posible que su metodología no indique claramente si se estudió el género o el sexo. Teniendo en cuenta las limitaciones de espacio, los términos mujer/mujer y hombre/hombre se referirán a mujeres y hombres cisgénero (no transgénero) con poblaciones GM especificadas cuando corresponda. Revisaremos la epidemiología, las condiciones comórbidas y la sintomatología de la migraña en relación con el sexo y el género. También revisaremos la

Recibido: 02/05/2024

Aceptado: 14/05/2024

fisiopatología de la migraña y el uso de terapias que contienen hormonas para pacientes con migraña. En todo momento, destacaremos los datos relevantes para la GM, así como también revisaremos brevemente la terapia hormonal de afirmación de género y los problemas exclusivos de la migraña en personas transgénero.

Epidemiología

En las poblaciones de EE. UU. y del mundo, la prevalencia de la migraña es de dos a tres veces mayor en las mujeres (6). Según la iteración más reciente del Global Burden of Diseases Study (2019), la migraña es la afección más incapacitante que afecta a las mujeres jóvenes (7). En los EE. UU., los datos de epidemiología de la migraña se extraen principalmente de los dos estudios epidemiológicos longitudinales más grandes de migraña episódica y crónica: American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP, 2004–2009) y Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO, 2012–2013). Entre



las personas con migraña, se ha informado que la migraña episódica es mucho más frecuente que la migraña crónica (AMPP 93 %, CaMEO 91 %). La discapacidad relacionada con el dolor de cabeza evaluada mediante el cuestionario Migraine Disability Assessment (MIDAS) fue mayor en las mujeres que en los hombres, tanto para la migraña episódica como para la crónica (8). En la AMPP, se identificaron diferencias de sexo en múltiples dominios para la migraña en general (definida como migraña o probable migraña según la Clasificación Internacional de Trastornos por Cefalea, vigente en ese momento, 2ª(ICHD-2) criterios de edición, no estratificados por episódico vs crónico). Cabe destacar que los estudios de CaMEO hacen referencia al género; sin embargo, la metodología sugiere que en realidad se obtuvo el sexo de los participantes (9). Para la AMPP, género es el término predominante; sin embargo, también se hace referencia al sexo (10). Además de que la migraña es más común

entre las mujeres, las mujeres tenían más

probabilidades de tener una discapacidad relacionada con el dolor de cabeza de grado IV de MIDAS, usar medicamentos recetados y sin receta para el dolor de cabeza y utilizar un medicamento recetado para la depresión o la ansiedad. También se observó una mayor utilización del departamento de emergencias o de la atención de urgencia (11). Las razones hipotéticas de estas diferencias en el grado de discapacidad pueden incluir la desigualdad persistente en el trabajo doméstico; a pesar de los avances en la educación y el logro de la carrera, las mujeres (incluidas las que trabajan a tiempo completo) siguen realizando la mayoría de las tareas del hogar (12 ,13). Otras razones incluyen la contribución de la migraña menstrual, que puede ser más intensa y, por lo tanto, más incapacitante (14). El estudio CaMEO reveló patrones interesantes en hombres, incluidas diferencias en el diagnóstico de migraña (menos probable que se diagnostique en hombres) y comorbilidades (que favorecen tasas más altas de enfermedad cardíaca y accidente



cerebrovascular comórbidos, enfisema e hipertensión en hombres frente a alergias, asma, trastornos temporomandibulares, ansiedad y Raynaud en mujeres). Las características de los ataques también diferían, y los hombres generalmente presentaban una menor frecuencia de ataques, menos alodinia y menos síntomas de aura. Curiosamente, los hombres con migraña episódica tenían más probabilidades de pasar a la migraña crónica. Como no se evaluó el antecedente de traumatismo craneoencefálico (que es más frecuente en hombres), se desconoce su grado de influencia en la progresión de la migraña. Las diferencias de género en la búsqueda de atención para la migraña o los factores pronósticos potencialmente no descubiertos en los hombres se citaron como posibles contribuyentes (15). Se justifican más estudios en esta área para corroborar estos hallazgos. Una comparación de estos dos grandes estudios, CaMEO y AMPP, se puede encontrar en la Tabla 1 de Lipton *et al.* (8).

Recibido: 02/05/2024

Aceptado: 14/05/2024

El estudio sobre síntomas y tratamiento de la migraña en los Estados Unidos (MAST, por sus siglas en inglés) pretende actualizar el conocimiento epidemiológico de la migraña y comenzó a recopilar datos en 2016 con un diseño de encuesta en línea prospectivo, longitudinal y transversal con el objetivo general de evaluar los síntomas, el diagnóstico y el manejo de la migraña, y condiciones comórbidas. En 2018, los datos sobre las diferencias de sexo revelaron hallazgos consistentes con investigaciones epidemiológicas previas, con una mayor discapacidad y días de dolor de cabeza más frecuentes en las mujeres en comparación con los hombres. Es importante destacar que el estudio no recopiló datos inclusivos (obtenidos como hombre/hombre o mujer/mujer, sexo/género usados indistintamente). Aproximadamente el 63% de la muestra tenía una frecuencia de dolor de cabeza consistente con migraña episódica (1 a 4 días de dolor de cabeza al mes (MHD)) y



~ 10% tenía al menos 15, consistente con migraña crónica (16).

Además de estos estudios epidemiológicos, el Estudio de observación de la epidemiología, el tratamiento y la atención de la migraña (OVERCOME) es un estudio de encuesta prospectivo en línea que comenzó a inscribirse en 2018. Hasta el momento, la muestra de la primavera de 2019 de más de 20,000 personas que cumplieron con los criterios de que el tratamiento óptimo de la migraña aguda se asocia con una menor discapacidad y una mejor calidad de vida relacionada con la salud (17). Los hallazgos específicos de sexo y género aún no se han publicado, pero de acuerdo con la metodología del estudio, no se recopilaron datos sobre las minorías de género.

Nuestra comprensión de la epidemiología de la migraña en las poblaciones GM es significativamente limitada. Una revisión de alcance de 2021 de la literatura SGM en neurología identificó solo 6 artículos
Recibido: 02/05/2024
Aceptado: 14/05/2024

sobre dolor de cabeza publicados entre 1960 y 2020: 4 informes de casos y 2 estudios transversales (18). De estos, solo los estudios transversales examinaron la migraña y solo uno incluyó a personas transgénero. Usando datos de The Gender Team Clinic en los Países Bajos, Pringsheim y Gooren encontraron que la prevalencia de migraña en mujeres transgénero que tomaban terapia hormonal de afirmación de género era similar a la de mujeres cisgénero en estimaciones de población, aproximadamente 26% (19). Como se trata de un único centro con solo 50 encuestados, la generalización es limitada. Dadas las fuentes de datos limitadas que incluyen la identidad de género, aún no conocemos la prevalencia de la migraña en la comunidad GM en general. Los esfuerzos de investigación futuros pueden ayudar a iluminar estos vacíos de datos epidemiológicos.

Comorbilidades de la migraña

La comorbilidad se define como la asociación entre dos condiciones en un individuo, con las condiciones



relacionadas entre sí basadas en algo más que el azar. En la migraña, el estudio de las comorbilidades puede ayudar a iluminar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, informar el tratamiento e identificar los factores de riesgo para la progresión de la enfermedad. De acuerdo con los datos epidemiológicos más recientes del estudio MAST, el insomnio, la depresión, la ansiedad y la úlcera gástrica/hemorragia GI son las condiciones comórbidas más comunes. Los factores sociales y demográficos modifican el riesgo de comorbilidades psiquiátricas. Por ejemplo, las personas casadas, empleadas, del sexo masculino y mayores (= 65 años) tienen menores probabilidades de ansiedad comórbida. De manera similar, la depresión es menos probable en personas de mayor edad que están casadas y empleadas con mayores ingresos familiares. Para la relevancia de la migraña episódica,20). No hay datos suficientes para comentar sobre las comorbilidades en personas GM con migraña.

Recibido: 02/05/2024

Aceptado: 14/05/2024

Sintomatología de la migraña

De acuerdo con la ICHD-3 actual, la migraña se define por características clave que incluyen ubicación (unilateral), calidad (pulsátil o pulsátil), intensidad (moderada o severa), duración (más de 4 h) y síntomas asociados (náuseas y/o vómitos, fotofobia y fonofobia). Como anécdota, los fenotipos de la migraña varían mucho de una persona a otra, y algunos se ven más afectados por las náuseas o la fotofobia asociadas que por el dolor en sí, o viceversa. Uno de los primeros estudios que examinó específicamente el impacto del género en las características de la migraña demostró que las náuseas, la fotofobia y la fonofobia eran más frecuentes en las mujeres; además, la duración y la intensidad de los ataques de migraña fueron mayores. Se observaron variaciones en la sintomatología dependientes de la edad para las mujeres, pero no para los hombres (21). Cabe destacar que en este estudio se utiliza el término género; sin embargo, no está claro si los autores evaluaron el sexo o el



género según las definiciones de la APA. Los datos del AMPP demuestran diferencias sexuales similares. La mayoría de los encuestados experimentó migraña episódica (1–4 MHD). La intensidad media del dolor fue similar entre sexos; sin embargo, las mujeres tenían más probabilidades de experimentar la mayoría de los síntomas de los criterios de migraña (náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia, aura visual). En términos de función, las mujeres eran más propensas a informar que requerían reposo en cama y experimentaban una duración más prolongada del deterioro de la función después de un ataque de migraña en comparación con los hombres, quienes informaron con mayor frecuencia que podían continuar funcionando y con una duración más corta de la posmigraña. deterioro (22).

Consideraciones fisiopatológicas: hormonas

A pesar de las claras diferencias epidemiológicas en la migraña según el
Recibido: 02/05/2024
Aceptado: 14/05/2024

sexo, los mecanismos subyacentes de este patrón siguen sin comprenderse bien; sin embargo, se cree que las hormonas sexuales contribuyen. A lo largo de las últimas décadas, el conocimiento de los mecanismos subyacentes de la migraña ha evolucionado, revelando un conjunto complejo de procesos que incluyen la activación de redes neuronales funcionales, cambios vasculares, hiperexcitabilidad y señalización de neurotransmisores y neuropéptidos. Las hormonas sexuales juegan un papel en aspectos de la patogenia de la migraña, que se revisa aquí.

Patogenia de la migraña

Los ataques de migraña comienzan con una fase premonitoria de activación hipotalámica, del tronco encefálico y cortical que se correlaciona con síntomas de cambios de humor, fatiga, antojos de alimentos, bostezos, dolor de cuello o sensibilidad a los estímulos (luz, sonido). La despolarización de propagación cortical (una ola de despolarización neuronal), que se piensa que subyace al



aura, consiste en síntomas neurológicos reversibles (más comúnmente visuales) que típicamente ocurren antes del inicio del dolor de cabeza. El aura también puede ocurrir al inicio de la fase de dolor de cabeza o persistir durante todo el tiempo. El dolor de cabeza se genera por activación trigeminovascular. El sistema trigeminovascular es una vía funcional que transmite la nocicepción desde las meninges y las arterias cerebrales al complejo trigeminocervical del tronco encefálico (TCC) (que comprende el núcleo caudal del trigémino y el asta dorsal cervical superior), luego al hipotálamo, tálamo y regiones corticales. Los patrones de referencia del dolor en la cabeza y el cuello son complejos dada la convergencia de entradas sensoriales y nociceptivas del ganglio del trigémino y otras estructuras cervicales y del trigémino, lo que produce la percepción del dolor en una variedad de regiones de la cara, la cabeza y el cuello. Es probable que el procesamiento cortical de las entradas de dolor genere los síntomas asociados con la migraña, incluida la

Recibido: 02/05/2024
Aceptado: 14/05/2024

sensibilidad a los estímulos y los síntomas cognitivos. Cuando se activa el sistema trigeminovascular, se estimulan los aferentes nociceptivos duros, liberando el potente vasodilatador, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), junto con la sustancia P y el polipéptido 38 activador de la adenilato ciclasa hipofisaria, en el espacio perivascular. Esto genera una vasodilatación neurogénica. CGRP también actúa en otros lugares, incluido el ganglio del trigémino y TCC. La sensibilización periférica de las neuronas trigeminovasculares se caracteriza por una reducción en el umbral de las respuestas y un aumento en la magnitud de las respuestas a los estímulos duros. Este proceso puede ser la base de las características del dolor de la migraña, incluida la calidad pulsátil y la exacerbación con el movimiento. CGRP y otros factores pueden desempeñar un papel. Se cree que la activación repetitiva de la vía trigeminovascular genera sensibilización central, que clínicamente se manifiesta como alodinia cutánea



(cefálica y extracefálica) y puede contribuir a la cronificación. Los detalles de la fisiopatología de la migraña son complejos y siguen cambiando a medida que se recopilan nuevos conocimientos de la ciencia básica y la investigación de imágenes funcionales; estos conceptos se revisan más detalladamente en revisiones dedicadas. Este proceso puede ser la base de las características del dolor de la migraña, incluida la calidad pulsátil y la exacerbación con el movimiento. CGRP y otros factores pueden desempeñar un papel. Se cree que la activación repetitiva de la vía trigeminovascular genera sensibilización central, que clínicamente se manifiesta como alodinia cutánea (cefálica y extracefálica) y puede contribuir a la cronificación. Los detalles de la fisiopatología de la migraña son complejos y siguen cambiando a medida que se recopilan nuevos conocimientos de la ciencia básica y la investigación de imágenes funcionales; estos conceptos se revisan más detalladamente en revisiones dedicadas. Este proceso puede ser la base de las características del dolor de la

Recibido: 02/05/2024
Aceptado: 14/05/2024

migraña, incluida la calidad pulsátil y la exacerbación con el movimiento. CGRP y otros factores pueden desempeñar un papel. Se cree que la activación repetitiva de la vía trigeminovascular genera sensibilización central, que clínicamente se manifiesta como alodinia cutánea (cefálica y extracefálica) y puede contribuir a la cronificación. Los detalles de la fisiopatología de la migraña son complejos y siguen cambiando a medida que se recopilan nuevos conocimientos de la ciencia básica y la investigación de imágenes funcionales; estos conceptos se revisan más detalladamente en revisiones dedicadas (ver que clínicamente se manifiesta como alodinia cutánea (cefálica y extracefálica) y puede contribuir a la cronificación. Los detalles de la fisiopatología de la migraña son complejos y siguen cambiando a medida que se recopilan nuevos conocimientos de la ciencia básica y la investigación de imágenes funcionales; estos conceptos se revisan más detalladamente en revisiones dedicadas (ver que clínicamente se manifiesta como alodinia cutánea



(cefálica y extracefálica) y puede contribuir a la cronificación. Los detalles de la fisiopatología de la migraña son complejos y siguen cambiando a medida que se recopilan nuevos conocimientos de la ciencia básica y la investigación de imágenes funcionales; estos conceptos se revisan más detalladamente en revisiones dedicadas (23,24).

Hormonas y Migraña

La primera investigación de la relación entre los cambios hormonales y la migraña fue publicada por Somerville en 1972, quien propuso que la abstinencia de estrógenos podría desencadenar la migraña (25). Investigaciones posteriores de MacGregor y otros han demostrado de manera similar que los ataques de migraña están asociados con una disminución de estrógeno en la fase lútea tardía (premenstrual) del ciclo menstrual (26,27). Una investigación reciente de los niveles de hormonas sexuales encontró que la tasa de disminución de estrógenos en la fase lútea fue más pronunciada en personas con migraña en comparación

Recibido: 02/05/2024

Aceptado: 14/05/2024

con los controles; sin embargo, esta disminución no siempre se asocia con un ataque de migraña, lo que sugiere que es un factor de susceptibilidad que puede facilitar la migraña si es desencadenada por otros factores (cambios en el sueño, estrés u otros desencadenantes individuales) (28). Una disminución en el estrógeno administrado exógenamente solo se asoció con el desencadenamiento de la migraña en aquellas mujeres con antecedentes de migraña premenopáusica (29), lo que sugiere una vulnerabilidad subyacente a las fluctuaciones hormonales en las personas con migraña. Una interesante exploración reciente de los niveles de hormonas sexuales en hombres no obesos con migraña demostró niveles más altos de estradiol (y hallazgos clínicos de deficiencia de andrógenos) (30). En modelos animales, el estrógeno puede aumentar las respuestas en el sistema trigeminovascular (31) y aumentar la susceptibilidad a la despolarización de la propagación cortical (32). Clínicamente, el embarazo y el uso de terapia de reemplazo hormonal o



anticoncepción hormonal son estados altos de estrógeno asociados con un aumento de la migraña con aura (33).

Otras hormonas, incluidas la progesterona y la testosterona, también pueden desempeñar un papel en la migraña, aunque están menos estudiadas que el estrógeno. Las hormonas circulantes (incluidos el estrógeno, la progesterona y la testosterona) pueden penetrar la barrera hematoencefálica como moléculas lipofílicas. Allí funcionan como precursores de los neuroesteroides, que se sintetizan en el sistema nervioso central. Para la progesterona, es importante reconocer este mecanismo, porque la alopregnanolona (un derivado de la progesterona y la pregnenolona) es la progesterona de acción central en el SNC que mejora la función GABA (como modulador del receptor GABA), inhibiendo así la excitabilidad neuronal (34,35). En modelos animales de epilepsia, la supresión de la progesterona reduce el umbral convulsivo por este mecanismo, que se cree que es la base de

Recibido: 02/05/2024
Aceptado: 14/05/2024

la epilepsia catamenial (36). Como en la epilepsia, la excitabilidad cortical también contribuye a la migraña. En general, se cree que la progesterona tiene un efecto neuroprotector al reducir la nocicepción en el sistema trigeminovascular. Un estudio piloto transversal publicado recientemente demostró que las mujeres con migraña tenían niveles séricos de alopregnanolona más bajos (a pesar de los niveles séricos similares de progesterona entre las que tenían migraña y los controles) con una relación inversa con los años y la frecuencia de la migraña (37). Este hallazgo puede estar relacionado con los efectos neuroprotectores de la alopregnanolona, que pueden reducir la inflamación neurogénica en la migraña (que, a su vez, puede contribuir a la sensibilización central y la cronificación).

El papel de la testosterona en la migraña es menos conocido. Un estudio piloto prospectivo de implantes subcutáneos de testosterona en mujeres (tanto premenopáusicas como



posmenopáusicas) con diagnóstico de migraña (episódica versus crónica no especificada) demostró una mejoría en la intensidad del dolor de cabeza. Es importante destacar que este estudio tiene limitaciones significativas, ya que la población de pacientes tenía síntomas de deficiencia de andrógenos, no había un grupo de control (se desconoce el grado del efecto placebo) y el resultado fue una evaluación de la intensidad del dolor de cabeza (escala de 5 puntos) en lugar de evaluación de intervalo de frecuencia de dolor de cabeza (MHD) o uso de un instrumento validado para medir el cambio después de una intervención terapéutica (HIT-6, MIDAS) (38). Otro pequeño estudio de danazol (un andrógeno) demostró una mejora en la "migraña hormonal" (migraña menstrual) (39). Un estudio piloto observacional prospectivo reciente demostró que los hombres con migraña crónica tenían niveles más bajos de testosterona en comparación con los controles (40). Los mecanismos subyacentes de la testosterona en la migraña pueden incluir

Recibido: 02/05/2024

Aceptado: 14/05/2024

la supresión de la despolarización de la propagación cortical (41), el aumento de la serotonina (42), la estabilización del flujo sanguíneo cerebral (43) y los efectos neuroprotectores (44) y antiinflamatorios (45).

En el estudio holandés de migraña en mujeres transgénero que tomaban terapia hormonal (antiandrógenos y estrógenos), hubo altas tasas de migraña con aura, lo que concuerda con las observaciones previas de desarrollo de aura de migraña mientras se usaba terapia de reemplazo de estrógeno en mujeres cisgénero (46).

Hormonas y CGRPCon el reciente advenimiento de terapias preventivas y agudas específicas para la migraña dirigidas al CGRP, se han examinado las relaciones entre el CGRP y las hormonas sexuales en modelos animales. En términos generales, el conocimiento actual sugiere que los receptores de estrógeno se expresan en el sistema trigeminovascular (47) y los cambios cíclicos en los niveles de estrógeno



pueden influir en la liberación de CGRP y la señalización del receptor. Estudios en animales han demostrado que la activación del sistema CGRP varía con el ciclo estral (48), y los estrógenos pueden regular la excitabilidad y sensibilización de la vía CGRP (revisado en detalle (49). Además, en modelos de ratas, se demostró que el estradiol aumenta la vasodilatación neurogénica (31,50) y contribuyen a la despolarización de la propagación cortical a través del receptor de estrógeno (51). En humanos, un modelo experimental de liberación de CRGRP de las neuronas sensoriales en la dermis iniciada por capsaicina demostró que en mujeres sanas, hubo una mayor reactividad de esta respuesta cuando los niveles de estrógeno eran bajos. Sin embargo, en mujeres con migraña, aunque las respuestas fueron elevadas en comparación con las participantes sin migraña, no hubo variación con el ciclo menstrual (52). Esto sugiere una mayor respuesta de CGRP en personas con migraña y un efecto del estrógeno sobre CGRP, de acuerdo con investigaciones

Recibido: 02/05/2024

Aceptado: 14/05/2024

anteriores que demuestran que una disminución en el estrógeno está asociada con la susceptibilidad a la migraña. Además de la fluctuación menstrual de los estrógenos, hay un aumento progresivo de los niveles de prostaglandinas desde la fase folicular a la lútea y durante la menstruación (53), lo que promueve la liberación de sustancia P, neurocininas y CGRP en la inflamación neurogénica (revisión actualizada en (54). El embarazo (55,56) y la menopausia (57), fases caracterizadas por cambios en las hormonas sexuales, están asociadas con cambios en el CGRP circulante, lo que refleja la interacción entre las hormonas y el CGRP.

Curso Natural de la Migraña e Intersecciones Hormonales

Las diferencias en el inicio y la prevalencia de la migraña por género y fase de la vida sugieren una contribución subyacente de los cambios hormonales. Por ejemplo, en niños antes de la pubertad, la prevalencia de un año es similar para niños y niñas de 7 a 9 años



(rango 2 a 5 %) y de 10 a 12 años (4 a 5 %). En la pubertad, este patrón diverge. La prevalencia aumenta para niños y niñas, pero es más pronunciada en niñas (6% frente a 4%). La migraña sigue siendo mucho más frecuente a lo largo de la vida en las mujeres (6). Los picos en la prevalencia de la migraña ocurren aproximadamente entre los 35 y los 50 años para ambos sexos, con una tendencia a disminuir con el aumento de la edad, aunque para los hombres el curso natural es relativamente más estable a lo largo de la vida (58). Otros patrones que demuestran evidencia de una contribución hormonal a la migraña incluyen una alta prevalencia de mujeres con migraña relacionada con la menstruación (al menos el 20 % de las mujeres con migraña) (59) y un cambio en la migraña (generalmente mejora) con el embarazo (60) y la menopausia (61,62). Curiosamente, es más probable que las mujeres con migraña menstrual experimenten una mejoría de la migraña durante el embarazo (60) y una mayor frecuencia e intensidad de la migraña en

Recibido: 02/05/2024

Aceptado: 14/05/2024

el período perimenopáusico (61,63). En la perimenopausia, se cree que contribuyen las fluctuaciones en el estrógeno y la progesterona, específicamente períodos más frecuentes y prolongados de abstinencia de estrógenos. (26,64). La frecuencia de la migraña tiende a disminuir en la menopausia (58).

Conclusión

Epidemiológicamente, se sabe que la migraña es más prevalente y discapacitante en las mujeres, y algunos datos sugieren una mayor prevalencia de migraña en personas transfemeninas. Se requiere investigación epidemiológica adicional para comprender mejor la migraña en individuos GM. Las comorbilidades y la sintomatología de la migraña también parecen variar según el sexo. Se cree que estas diferencias se explican por las hormonas sexuales subyacentes. El estrógeno es la hormona sexual mejor estudiada y, en modelos animales y humanos, influye en aspectos de la patogenia de la migraña, desde la despolarización de la propagación cortical



hasta la activación trigeminovascular y la señalización de CGRP. El curso natural de la migraña a lo largo de la vida también refleja influencias hormonales, con una prevalencia de migraña divergente en la pubertad para los niños.

REFERENCIAS

1. Money J, Hampson JG, Hampson JL. An examination of some basic sexual concepts: The evidence of human hermaphroditism. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1955;97(4):301–319. (PubMed) (Google Scholar)
2. Money J, Hampson JG, Hampson JL. Hermaphroditism: recommendations concerning assignment of sex, change of sex and psychologic management. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1955;97(4):284–300. (PubMed) (Google Scholar)
3. Money J, Hampson JG, Hampson JL. Imprinting and the establishment of gender role. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1957;77(3):333–336. doi: 10.1001/archneurpsyc.1957.02330330119019. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
4. Association AP. Guidelines for Psychological Practice With Lesbian, Gay, and Bisexual Clients. *Am Psychol.* 2012;67:10–42. doi: 10.1037/a0024659. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
5. Suen LW, Lunn MR, Katuzny K, et al. What Sexual and Gender Minority People Want Researchers to Know About Sexual Orientation and Gender Identity Questions: A Qualitative Study. *Arch Sex Behav.* 2020;49(7):2301–2318. doi: 10.1007/s10508-020-01810-y. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
6. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study.

Recibido: 02/05/2024

Aceptado: 14/05/2024



- Cephalalgia. 2010;30(9):1065–1072. doi: 10.1177/0333102409355601. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
7. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. on behalf of Lifting The Burden: the Global Campaign against, 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. 10.1186/s10194-020-01208-0. (PMC free article) (PubMed)
8. Lipton RB, Manack Adams A, Buse DC, Fanning KM, Reed ML. A Comparison of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study and American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study: Demographics and Headache-Related Disability. *Headache*. 2016;56(8):1280–9. 10.1111/head.12878. (PMC free article) (PubMed)
9. Adams AM, Serrano D, Buse DC, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2015;35(7):563–578. doi: 10.1177/0333102414552532. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
10. Silberstein S, Loder E, Diamond S, Reed ML, Bigal ME, Lipton RB. Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Cephalalgia*. 2007;27(3):220–229. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01275.x. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
11. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American



- Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2013;53(8):1278–1299. doi: 10.1111/head.12150. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
12. Ly DP, Jena AB. Sex differences in time spent on household activities and care of children among US physicians, 2003–2016. *Mayo Clin Proc*. 2018. Elsevier. (PMC free article) (PubMed)
13. Yavorsky JE, Kamp Dush CM, Schoppe-Sullivan SJ. The production of inequality: The gender division of labor across the transition to parenthood. *J Marriage Fam*. 2015;77(3):662–679. (PMC free article) (PubMed)
14. Dowson AJ, Kilminster SG, Salt R, Clark M, Bundy MJ. Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: a general practice study. *Headache J Head Face Pain*. 2005;45(4):274–282. (PubMed)
15. Lipton RB, Fanning KM, Buse DC, et al. Migraine progression in subgroups of migraine based on comorbidities: results of the CaMEO study. *Neurology*. 2019;93(24):e2224–e2236. doi: 10.1212/WNL.0000000000008589. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
16. Lipton RB, Munjal S, Alam A, et al. Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study: Baseline Study Methods, Treatment Patterns, and Gender Differences. *Headache J Head Face Pain*. 2018;58(9):1408–1426. doi: 10.1111/head.13407. (PubMed)
17. Buse D, Kovacik AJ, Nicholson RA, et al. Acute Treatment Optimization Influences Disability and Quality of Life in Migraine: Results of the Observational survey of the Epidemiology, tReatment and Care Of MigrainE (OVERCOME) Study (4154) *Neurology*. 2020;94(15 Supplement):4154. (Google Scholar)



18. Rosendale N, Wong JO, Flatt JD, Whitaker E. Sexual and Gender Minority Health in Neurology: A Scoping Review. *JAMA Neurol.* 2021. This recent review identifies key deficiencies in the neurologic literature on sexual and gender minority populations. (PMC free article) (PubMed)
19. Pringsheim T, Gooren L. Migraine prevalence in male to female transsexuals on hormone therapy. *Neurology.* 2004;63(3):593–594. doi: 10.1212/01.WNL.0000130338.62037.CC. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
20. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain.* 2020;21(1):23. doi: 10.1186/s10194-020-1084-y. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
21. Bolay H, Ozge A, Saginc P, et al. Gender influences headache characteristics with increasing age in migraine patients. *Cephalalgia.* 2015;35(9):792–800. doi: 10.1177/0333102414559735. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
22. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, et al. Sex Differences in the Prevalence, Symptoms, and Associated Features of Migraine, Probable Migraine and Other Severe Headache: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache J Head Face Pain.* 2013;53(8):1278–1299. doi: 10.1111/head.12150. (PubMed)
23. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* 2017;97(2):553–622.



- doi: 10.1152/physrev.00034.2015.
(PMC free article) (PubMed)
(CrossRef) (Google Scholar)
24. Dodick DW. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache J Head Face Pain.* 2018;58:4–16. (PubMed)
25. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology.* 1972;22(4):355–365. doi: 10.1212/wnl.22.4.355. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
26. MacGregor E, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology.* 2006;67(12):2154–2158. doi: 10.1212/01.wnl.0000233888.18228.19. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
27. Martin VT, Wernke S, Mandell K, et al. Defining the Relationship Between Ovarian Hormones and Migraine Headache. *Headache J Head Face Pain.* 2005;45(9):1190–1201. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.00242.x. (PubMed)
28. Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology.* 2016;87(1):49–56. doi: 10.1212/wnl.0000000000002798. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
29. Lichten EM, Lichten JB, Whitty A, Pieper D. The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine: The depo-estradiol challenge test. *Headache J Head Face Pain.* 1996;36(6):367–371. (PubMed)
30. van Oosterhout WPJ, Schoonman GG, van Zwet EW, et al. Female sex hormones in men with migraine. *Neurology.* 2018;91(4):e374–e381. doi: 10.1212/wnl.0000000000005855.



(PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

31. Gupta S, Villalón CM, Mehrotra S, et al. Female sex hormones and rat dural vasodilatation to CGRP, periarterial electrical stimulation and capsaicin. *Headache J Head Face Pain.* 2007;47(2):225–235.

(PubMed)

32. Eikermann-Haerter K, Dileköz E, Kudo C, et al. Genetic and hormonal factors modulate spreading depression and transient hemiparesis in mouse models of familial hemiplegic migraine type 1. *J Clin Investig.* 2009;119(1):99–109.

(PMC free article) (PubMed)

(Google Scholar)

33. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *The Lancet Neurology.* 2004;3(6):354–361. doi:

10.1016/S1474-4422(04)00768-9.

(PubMed) (CrossRef) (Google

Scholar)

34. Chuang S-H, Reddy DS. 3 β -methyl-neurosteroid analogs are preferential positive allosteric modulators and direct activators of extrasynaptic d-subunit ?-

aminobutyric acid type A receptors in the hippocampus dentate gyrus subfield. *J Pharmacol Exp Ther.*

2018;365(3):583–601. doi:

10.1124/jpet.117.246660. (PMC free

article) (PubMed) (CrossRef)

(Google Scholar)

35. Reddy DS. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res.* 2010;186:113–137. doi:

10.1016/B978-0-444-53630-

3.00008-7. (PMC free article)

(PubMed) (CrossRef) (Google

Scholar)

36. Reddy DS. Role of neurosteroids in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2004;62(2–3):99–118. doi:

10.1016/j.eplepsyres.2004.09.003.

(PubMed) (CrossRef) (Google

Scholar)



37. Rustichelli C, Bellei E, Bergamini S, et al. Serum levels of allopregnanolone, progesterone and testosterone in menstrually-related and postmenopausal migraine: A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2020;40(12):1355–1362. doi: 10.1177/0333102420937742. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
38. Glaser R, Dimitrakakis C, Trimble N, Martin V. Testosterone pellet implants and migraine headaches: A pilot study. *Maturitas*. 2012;71(4):385–388. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.01.006. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
39. Lichten EM, Bennett RS, Whitty AJ, Daoud Y. Efficacy of danazol in the control of hormonal migraine. *J Reprod Med*. 1991;36(6):419–424. (PubMed) (Google Scholar)
40. Shields LBE, Seifert T, Shelton BJ, Plato BM. Testosterone levels in men with chronic migraine. *Neurol Int*. 2019;11(2):8079–8079. doi: 10.4081/ni.2019.8079. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
41. Eikermann-Haerter K, Baum MJ, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, Moskowitz MA, Ayata C. Androgenic suppression of spreading depression in familial hemiplegic migraine type 1 mutant mice. *Ann Neurol*. 2009;66(4):564–568. doi: 10.1002/ana.21779. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
42. Fink G, Sumner B, Rosie R, Wilson H, McQueen J. Androgen actions on central serotonin neurotransmission: relevance for mood, mental state and memory. *Behav Brain Res*. 1999;105(1):53–68. doi: 10.1016/S0166-4328(99)00082-0. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
43. Perusquía M, Stallone JN. Do androgens play a beneficial role in the regulation of vascular tone?



- Nongenomic vascular effects of testosterone metabolites. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010;298(5):H1301–H1307. doi: 10.1152/ajpheart.00753.2009. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
44. Fargo KN, Foecking EM, Jones KJ, Sengelaub DR. Neuroprotective actions of androgens on motoneurons. *Front Neuroendocrinol*. 2009;30(2):130–141. doi: 10.1016/j.yfrne.2009.04.005. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
45. Cairns BE, Gazerani P. Sex-related differences in pain. *Maturitas*. 2009;63(4):292–296. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.06.004. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
46. MacGregor A. Estrogen replacement and migraine aura. *Headache J Head Face Pain*. 1999;39(9):674–678. (PubMed)
47. Borsook D, Erpelding N, Lebel A, et al. Sex and the migraine brain. *Neurobiol Dis*. 2014;68:200–214. doi: 10.1016/j.nbd.2014.03.008. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
48. Martin VT, Lee J, Behbehani MM. Sensitization of the trigeminal sensory system during different stages of the rat estrous cycle: implications for menstrual migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2007;47(4):552–563. (PubMed)
49. Labastida-Ramírez A, Rubio-Beltrán E, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Gender aspects of CGRP in migraine. *Cephalalgia*. 2019;39(3):435–444. doi: 10.1177/0333102417739584. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
50. Gupta S, Mehrotra S, Villalón C, et al. Effects of female sex hormones on responses to CGRP,



- acetylcholine, and 5-HT in rat isolated arteries. *Headache J Head Face Pain.* 2007;47(4):564–575. (PubMed)
51. Sandweiss AJ, Cottier KE, McIntosh MI, et al. 17- β -Estradiol induces spreading depression and pain behavior in alert female rats. *Oncotarget.* 2017;8(69):114109. doi: 10.18632/oncotarget.23141. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
52. Ibrahimi K, Vermeersch S, Frederiks P, et al. The influence of migraine and female hormones on capsaicin-induced dermal blood flow. *Cephalalgia.* 2017;37(12):1164–1172. doi: 10.1177/0333102416668659. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
53. Downie J, Poyser N, Wunderlich M. Levels of prostaglandins in human endometrium during the normal menstrual cycle. *J Physiol.* 1974;236(2):465–472. doi: 10.1113/jphysiol.1974.sp010446. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
54. Jang Y, Kim M, Hwang SW. Molecular mechanisms underlying the actions of arachidonic acid-derived prostaglandins on peripheral nociception. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):30. doi: 10.1186/s12974-020-1703-1. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
55. Stevenson JC, Macdonald D, Warren RC, Booker MW, Whitehead MI. Increased concentration of circulating calcitonin gene related peptide during normal human pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6558):1329–1330. doi: 10.1136/bmj.293.6558.1329. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
56. Yallampalli C, Chauhan M, Thota CS, Kondapaka S, Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-



related peptide in pregnancy and its emerging receptor heterogeneity.

Trends Endocrinol Metab.

2002;13(6):263–269. doi:

10.1016/S1043-2760(02)00563-5.

(PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

57. Gupta P, Harte A, Sturdee D, et al. Effects of menopausal status on circulating calcitonin gene-related peptide and adipokines: implications for insulin resistance and cardiovascular risks. *Climacteric*.

2008;11(5):364–372. doi:

10.1080/13697130802378493.

(PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

58. Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, et al. Male and female sex hormones in primary headaches. *J Headache Pain*. 2018;19(1):1–12. doi: 10.1186/s10194-018-0922-7.

(PMC free article) (PubMed)

(CrossRef) (Google Scholar)

59. Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct

disorder needing greater recognition.

Lancet Neurol. 2021;20(4):304–315.

doi: 10.1016/s1474-4422(20)30482-

8. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

60. MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation: a clinical review. *BMJ Sexual & Reproductive Health*. 2007;33(2):83. (PubMed) (Google Scholar)

61. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD, Wang PH. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache J Head Face Pain*.

2003;43(5):470–478. (PubMed)

62. Mattsson P. Hormonal factors in migraine: A population-based study of women aged 40 to 74 years.

Headache J Head Face Pain.

2003;43(1):27–35. (PubMed)

63. Couturier E, Bomhof M, Neven AK, Van Duijn N. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment.

Cephalalgia. 2003;23(4):302–308.



- doi: 10.1046/j.1468-2982.2003.00516.x. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
64. Stewart WF, Lipton R, Chee E, Sawyer J, Silberstein S. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology*. 2000;55(10):1517–1523. doi: 10.1212/WNL.55.10.1517. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
65. Cupini L, Matteis M, Troisi E, et al. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia*. 1995;15(2):140–144. (PubMed)
66. Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi R, Ghiotto N, Nappi G. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia*. 2000;20(8):701–707. doi: 10.1046/j.1468-2982.2000.00112.x. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
67. Sheftell FD, Zatochill MK, Szeto M, et al. Development of a simple menstrual migraine screening tool for obstetric and gynecology clinics. In *Obstetrics and Gynecology*. 2008. Lippincott Williams & Wilkins 530 Walnut St, Philadelphia. (PubMed)
68. Russell M, Rasmussen B, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia*. 1996;16(4):239–245. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1604239.x. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
69. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. *Cephalalgia*. 2014;34(4):280–288. doi: 10.1177/0333102413507637. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



70. Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(7). (PMC free article) (PubMed).