

Cefalea en el adulto mayor: experiencia de una serie de 727 pacientes en el Hospital Universitario San José Infantil de Bogotá

Headache in the elderly: experience of a series of 727 patients at Hospital Universitario San José Infantil Bogotá Colombia.

Sergio Francisco Ramírez García (1), Jennifer Nathalie Mariño (2), José Fernando Hernández (3), Juan Diego Vargas (4), Julio Moreno (5), Luis Fernando Roa (6), Gabriel Augusto Castillo (7)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: dentro de los estudios poblacionales el grupo de adultos mayores es el de mayor crecimiento y Colombia no está ajena a dicha tendencia, por tanto el estudio de la cefalea en el adulto mayor (>65 años) es un reto diagnóstico y terapéutico en neurología. Aunque las cefaleas primarias son las más prevalentes, es importante resaltar que hay un incremento de las causas secundarias.

OBJETIVO: determinar la etiología de la cefalea primaria y secundaria en mayores de 65 años y sus características en el Hospital Universitario San José Infantil (HUSJI) de Bogotá en el periodo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2015.

MATERIALES Y MÉTODOS: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas, en el que se determinaron las causas de cefalea primaria y secundaria según la Clasificación Internacional de Cefalea, tercera edición (IHS) y algunas de sus características. La búsqueda de estos pacientes se realizó mediante el servicio de estadística y epidemiología del hospital así como bases propias del servicio de neurología.

RESULTADOS: se incluyeron 727 pacientes que ingresaron al servicio de urgencias y hospitalización y que fueron valorados por el servicio de neurología, la edad promedio fue de 72,4 años, con una mayor prevalencia de cefalea en mujeres (70,4 %) con respecto a hombres (29,6 %). De estos 352 (48,42 %) cumplían criterios para cefalea primaria (CP) y 375 (51,58 %) para cefalea secundaria (CS). Las causas más frecuentes de cefalea secundaria fue la cefalea atribuida a desórdenes vasculares craneales o cervicales (CADV) 30 %, cefalea atribuida a desórdenes de la homeostasis (CADH) 23 %, cefalea atribuida a desórdenes del cuello (CADC) 15, 7 %. Las causas más frecuentes de cefalea primaria fueron la migraña sin aura (MSA) 34 %, migraña con aura (MCA) 26 % y cefalea tipo tensión (CTT) 21 %.

CONCLUSIÓN: en el Hospital San José infantil encontramos una alta frecuencia de cefalea secundaria. Las causas secundarias en especial las vasculares y metabólicas siempre deben ser buscadas en este grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVES: envejecimiento, cefalea, migraña (DeCS).

- (1) Neurólogo, neurofisiólogo, especialista en docencia universitaria; profesor titular de Neurología, Fundación Universitaria para las Ciencias de la Salud (FUCS); coordinador académico, Servicio de Neurología, Hospital Universitario San José Infantil de Bogotá, D.C., Colombia
- (2) Residente, Programa de Neurología, Fundación Universitaria de las Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, D.C., Colombia
- (3) Neurólogo; Maestría en Neurobiología y Neurociencias del Comportamiento, candidato a doctorado en Neurociencias Cognitivas; instructor Programa de Psiquiatría, Fundación Universitaria Sanitas; especialista Servicio de Neurología, Hospital Universitario San José Infantil; especialista Servicio de Neurología Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia
- (4) Neurólogo, especialista en Trastornos de Movimiento; Servicio de Neurología Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, D.C., Colombia
- (5) Epileptólogo; coordinador, Servicio de Neurología, Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, D.C., Colombia
- (6) Neurólogo vascular; epidemiólogo; instructor, Fundación Universitaria de las Ciencias de la Salud (FUCS), Servicio de Neurología, Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, D.C., Colombia
- (7) Neurólogo, neurofisiólogo, Estimulación Magnética Cerebral; Servicio de Neurología, Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, D.C., Colombia.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Sergio Francisco Ramírez García, coordinador del grupo, contribuyo con la identificación de los casos, el análisis de los datos y redacción y corrección final del manuscrito.

Jennifer Nathalie Mariño, coautora, participo en la recolección de los datos, elaboración y análisis de la base de datos y redacción de manuscrito .

José Fernando Hernández, coautor participo en la recolección de los datos, elaboración y análisis de la base de datos y redacción de manuscrito.

Juan Diego Vargas, identificación de pacientes y recolección de datos.

Julio Moreno, identificación de pacientes y recolección de datos.

Luis Fernando Roa, identificación de pacientes y recolección de datos.

Gabriel Augusto Castillo, identificación de pacientes y recolección de datos.

SUMMARY

INTRODUCTION: Within a population studies, the older adults in one with the greatest, and Colombia is not unaware of this trend. Therefore the study of headache in the elderly (>65 years) is a diagnostic and challenge in neurology .Although the primary headaches are the most prevalent, but it should be noted there is an increase in secondary causes.

OBJECTIVE: To determine the etiology of primary and secondary headache in patients over 65 years of age.

Materials and methods: Descriptive and retrospective study by reviewing medical records in which the causes of primary and secondary headache were determined according to the International Classification of Headache 3rd Edition (IHS) and some of its characteristics. The search for these patients is done through the hospital statistics and epidemiology service as well as the own bases of the neurology service.

RESULTS: Were included 727 patients, the average age was 72.4 years, with a predominance of headache in women (70, 4%); 352 (48.42%) met criteria for primary headache (PC) and 375 (51.58%) for secondary headache (CS).

The most frequent causes of CS were Headache attributed to disorders of homeostasis (CADH) 23%, headache attributed to disorders of the neck (CADC) 15, 7%, headache attributed to cranial or cervical vascular disorders (CADV). The most frequent causes of primary headache were migraine without aura (MSA) 34%, migraine with aura (MCA) 26% and headache type tension (CTT) 21%.

CONCLUSION: In our group of patients, we found a higher frequency of secondary headache in patients over 65 years of age. Secondary headaches of vascular and homeostatic origin should always be sought in people over 65 years in our hospital.

KEY WORDS: Aging, headache, migraine.(MeSH).

INTRODUCCIÓN

Los cambios en la pirámide poblacional han generado que el porcentaje de adultos mayores en los países occidentales aumente año tras año (1,2). En el momento, no existe un criterio numérico estándar que defina esta población, sin embargo las Naciones Unidas han propuesto la edad mayor de 60 años para referirse a la población adulta mayor (1).

En el año 2016 en Colombia se ha calculado una población de 5.542.477 habitantes mayores de 60 años y se estima que para el año 2020 sean 6.440.778 habitantes según reportes del Departamento Administrativo Nacional de Estadística en Colombia (DANE) (2). Aunque la prevalencia de las cefaleas disminuye en las personas mayores (\geq 65 años), son una causa importante de consulta, por tanto es necesario considerar las presentaciones clínicas y el manejo en este grupo poblacional (3).

La prevalencia de la cefalea en pacientes adultos mayores según la IHS (4) afecta aproximadamente al 17 % de la población (3,5,6). La mayoría de las cefaleas diagnosticadas en personas mayores son clasificadas como primarias (66 %) (6), principalmente la migraña y cefalea tensional. Las cefaleas secundarias, aunque siguen siendo más infrecuentes que las primarias, tienen mayor importancia en este grupo etario, representando el 15 % a 30 % del total de las cefaleas entre los adultos mayores (7).

En Colombia hay muy pocos estudios publicados de cefalea en adultos mayores, nuestro objetivo es describir las causas de cefalea en este grupo etario en pacientes de urgencias y hospitalizados en nuestra institución, y pretendemos aportar algunas características que pueden ayudar al reconocimiento de esta entidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas en el cual se determinaron las causas de cefalea primaria y secundaria según la Clasificación Internacional de las cefaleas, tercera edición (IHS) y algunas de sus características. La búsqueda de estos pacientes se realizó mediante el servicio de estadística y epidemiología del hospital, y de bases propias del servicio de neurología. Se determinó como causa del dolor de cabeza: edad, sexo, tipo de cefalea, localización, característica, frecuencia y discapacidad.

A los pacientes se les realizó tomografía axial computada (TAC) y/o resonancia magnética cerebral (RM), hemograma, uroanálisis, BUN, creatina, glicemia, electrolitos, ácido úrico, CK y pruebas tiroideas. Se utilizaron promedios y porcentajes proporcionales para la descripción.

RESULTADOS

Se incluyeron 727 pacientes, 352 (48,42 %) cumplían criterios para cefalea primaria (CP) y 375 (51,58 %) para cefalea secundaria (CS). La edad de presentación fue entre los 65 y 89 años con promedio de 72,4 años, con mayor predominio en mujeres 512 (70,4 %) y 217 (29,6 %) hombres.

Las causas de la CS fueron: cefalea atribuida a desórdenes vasculares craneales o cervicales (CADV) 30 %, cefalea atribuida a desórdenes de la homeostasis (CADH) 23 %, cefalea atribuida a desórdenes del cuello (CADC) 15, 7 %, cefalea asociada a sustancias o su retiro (CAS) 10 %, cefalea atribuida a trauma o injuria de la cabeza o cuello (CATC) 8,5 %, cefalea atribuida a infección (CAI) 6,7 %, cefalea atribuida a desórdenes intracraneales no vasculares

(CADNV), en el caso de hipertensión endocraneana y cefalea asociada a neuropatía craneal dolorosa u otros dolores faciales (CAN) menor del 5 % (tabla 1). Las causas más frecuentes de cefalea primaria fueron la migraña sin aura (MSA) 34 %, migraña con aura (MCA) 26 % y cefalea tipo tensión (CTT) 21 %.

Se encontró que la localización más usual fue en la región occipital 206 (28,3 %), seguida de la temporal 182 (25 %) y frontal 177 (24,3 %) (tabla 2). El dolor más frecuente fue el de tipo peso en el 33,1 % y pulsátil en el 31,6 % para las cefaleas primarias, seguido del dolor de tipo picada, ardor y corrientazo, especialmente en cefaleas secundarias (tabla 3).

La frecuencia de dolor fue diaria en 19,4 % y la presentación en un día, dos y tres veces por semana fue 19,8 %, 25 %, 14,7 %, respectivamente (tabla 4).

DISCUSIÓN

La evaluación y tratamiento de la cefalea en la población adulta mayor requiere de especiales consideraciones y cuidados (6). La prevalencia de la cefalea en pacientes adultos mayores según la IHS (4) afecta aproximadamente al 17 % de la población (3,5,6). Aunque no hay muchos estudios acerca de las características de la cefalea en adultos mayores, se sabe que en este grupo la presentación clínica puede ser diferente, por ejemplo en migraña el dolor no es de localización unilateral y en menor frecuencia se acompañan de fotosensibilidad, náuseas y vómito (8,9), con aumento de síntomas autonómicos (3) y típicamente el aura puede ser experimentada sin cefalea (10). En nuestro grupo encontramos en general un promedio de edad de 72,4 años, con un predominio del dolor en la región occipital, seguido de

Tabla 1. Demuestra las causas de Cefalea en 727 pacientes mayores de 65 años en el Hospital Universitario San José Infantil de Bogotá (2010-2015).

Cefalea Primaria 2010 a 2015	N : 352	Secundaria 2010 a 2014	N : 375
Adulto mayor		Adulto mayor	
CTT	74	CADC	59
MSA	121	CADH	86
		CADV	113
MCA	95	CATC	32
Cefalea en racimos	25	CAN	10
Cefalea hipnica	37	CAI	25
		CADNV (HTE)	13
		CAS	37

CTT: Cefalea tipo tensión; MSA: migraña sin aura; MCA: migraña con aura; CADC: cefalea atribuida a desórdenes del cuello; CADH: cefalea atribuida a desórdenes de la homeostasis; CADV: cefalea atribuida a desórdenes vasculares craneales o cervicales; CATC: cefalea atribuida a trauma o injuria de la cabeza o cuello; CAN: cefalea asociada a neuropatía craneal dolorosa u otros dolores faciales; CAI: cefalea atribuida a infección; CADNV: cefalea atribuida a desórdenes intracraneales no vasculares; HTE: hipertensión endocraneana; CAS: cefalea asociada a sustancias o su retiro.

Tabla 2. Distribución topográfica de las cefaleas del adulto mayor en 727 pacientes del Hospital Universitario San José Infantil de Bogotá (2010-2015).

Localización de las cefaleas		Hospital Universitario	San José Infantil
Localización de las Cefaleas	Cefalea primaria 352 pacientes N (%)	Cefalea secundaria 375 N (%)	Total de cefaleas 727 N (%)
Frontal	98 (27,8 %)	79 (21,0 %)	177 (24,3 %)
Temporal	79 (22,4 %)	103 (27 %)	182 (25 %)
Occipital	111 (31,5 %)	95 (25,3 %)	206 (28,3 %)
Cervical	32 (9,0 %)	55 (14,7 %)	87 (12 %)
	11 (3,1 %)	23 (6,1 %)	34 (4,7 %)
Hemicránea	21 (6,0 %)		21 (2,90 %)
Global		20 (5,9 %)	20 (2,8 %)

Tabla 3. Muestra la característica de del dolor de cabeza en 727 pacientes del Hospital Universitario San José Infantil.

Tipo de cefalea	Cefalea primaria N 352	Cefalea secundaria N 375	Cefalea total N 727
Pulsátil	112 (31,8 %)	118 (31,5 %)	230 (31,6 %)
Peso	120 (34 %)	121 (32,3 %)	241 (33,1 %)
Picada	57 (16,2 %)	43 (11,5)	100 (13,8 %)
Ardor	33 (9,4 %)	47 (12,5 %)	80 (11 %)
Corriente	30 (8,5 %)	46 (12,2 %)	76 (10,5 %)

Tabla 4. Frecuencia de las cefaleas del adulto mayor en 727 pacientes del Hospital Universitario San José Infantil de Bogotá (2010-2015).

Frecuencia	Cefalea primaria N 352	Cefalea secundaria N 375	Cefalea total N 727
Diaria	42 (11,9 %)	99 (26,4 %)	141 (19,4 %)
1 vez /semana	96 (27,2 %)	48 (12,8 %)	144 (19,8 %)
2 veces /semana	103 (29,2 %)	79 (21 %)	182 (25 %)
3 veces / semana	30 (8,5 %)	77 (20,5 %)	107 (14,7 %)
4 veces / semana	15 (4,3 %)	31 (8,3 %)	46 (6,3 %)
5 veces /semana	30 (8,5 %)	11 (2,9 %)	41 (5,6 %)
15 o más días/mes	36 (10,2 %)	30 (8 %)	66 (9 %)

la región temporal y frontal, de estos el dolor tipo peso y pulsátil típicamente relacionado con cefaleas primarias y el dolor menos específico tipo picada, ardor y corrientazo se encontraron especialmente referidas en cefaleas de causa secundaria, con una frecuencia de dolor sin una tendencia definida.

La mayoría de las cefaleas diagnosticadas en personas mayores son clasificadas como primarias (66 %) (6), principalmente la migraña y cefalea tensional. Las cefaleas

secundarias, aunque siguen siendo más infrecuentes que las primarias, tienen mayor importancia en este grupo etario, representando el 15 % a 30 % del total de las cefaleas entre los adultos mayores (7), con un promedio de edad de presentación de 68,9 años (11,12). En nuestro grupo de pacientes encontramos una ligera discrepancia, con un mayor predominio de cefaleas secundarias (51,5 %) con relación a las cefalea primarias (48,4 %), lo cual puede ser explicado porque son pacientes que ingresaron al servicio de

urgencias en nuestro hospital o que fueron interconsultados al servicio de neurología.

Son varias las causas de cefalea secundaria en este grupo de edad, en orden de mayor a menor frecuencia se reportaron la CADV (30 %), CADH (23 %), CADC (15 %), CAS (10 %), CATC (8,5 %), CAI (6,7 %), la CADNV y la CAN presentaron una frecuencia menor del 5 %. Estos resultados difieren en el orden de frecuencia de algunos estudios como el realizado por Ruiz, et al., (3) en el que las causas más frecuentes fueron las CAS, seguidas por las CATC; y con el estudio retrospectivo de Lisotton, et al., (12) en el cual se reportó una mayor frecuencia de CAN específicamente asociada a neuralgia del trigémino (26,2 %), cefalea asociada a desórdenes espinales cervicales (26,2%), CADC (23,7 %) y arteritis de células gigantes (7,1 %).

La CADV puede manifestarse en aproximadamente el 25 % de los casos, especialmente en infartos corticales y en infartos extensos (13,14). La CADH es considerada poco usual (14), sin embargo es la segunda causa de cefalea más frecuente reportada en nuestro estudio, dentro de estas y según la última edición de la IHS se incluyen las cefaleas atribuidas a hipoxia, hipercapnia, diálisis, hipertensión arterial, encefalopatía hipertensiva preeclampsia o eclampsia), hipotiroidismo, cefalea cardíaca y otros desórdenes homeostáticos (4,15). La CADC fue la tercera causa más frecuente coincidiendo con el estudio de Lisotto, et al., (12).

En nuestro grupo de pacientes se reportó una proporción mayor de CAS (10 %) con respecto a la reportada por otros estudios en los cuales no supera el 1,7 % de los pacientes (6). Estos medicamentos incluyen nitratos, bloqueadores de los canales de calcio, teofilina, AINES, y cefalea asociada al sobreuso de medicamentos como cafeína, analgésicos, narcóticos que pueden llevar a cefalea crónica diaria (13); el retiro de la medicación puede resultar en una mejoría significativa de hasta el 50 % en 2 meses (16).

Entre las causas de CS que no fueron reportadas en nuestro estudio se encuentran cefaleas características de este grupo de edad como la arteritis de células gigantes, con una incidencia de 29,6 x 100.000 habitantes por año en los individuos de 70 a 79 años (17,18), con importantes complicaciones como la neuritis óptica isquémica, la enfermedad cerebrovascular, demencia, mielopatía y manifestaciones del sistema nervioso periférico entre otras (18) y la cefalea hipóptica cuyo rango de edad de presentación típicamente se encuentra entre los 50-83 años (19).

Dentro de las cefaleas primarias, las más frecuentes fueron la migraña sin aura seguida de la migraña con aura y en tercer lugar la cefalea tensional ocasionando una discapacidad del 69 %. La prevalencia de migraña se encuentra

entre el 2,9 y 19 %, pero tiende a disminuir con edades más avanzadas (80 años) con un porcentaje del 4,6 a 6,1 % (7). Dentro de la migraña con aura se han descrito varios tipos de síntomas, las más comúnmente reportadas en esta población son las visuales, seguidas por parestesias, afasia, disartria y hemiplejía (9,14), estas auras a menudo son descritas como “mimics” de un evento isquémico transitorio, lo que puede sobreestimar la frecuencia de aura en este grupo poblacional. Algunos pacientes adultos mayores pueden experimentar auras migrañosas sin cefalea, por definición estos pacientes con auras típicas sin cefalea deben experimentar una recuperación completa de síntomas visuales, sensitivos con o sin afasia (14). Este fenómeno descrito por Fisher hace más de 30 años como “*Late-life migraine accompaniments*” puede aparecer en el 75 % de los adultos mayores con un primer episodio de migraña con aura (20).

La cefalea tipo tensión es la forma primaria más frecuente reportada con una prevalencia entre el 18,3% y el 51,8% (3,7,21), en nuestro estudio ocupó el tercer lugar de las cefaleas primarias.

El diagnóstico y manejo de la cefalea en el adulto mayor es un constante reto para los servicios de medicina general, urgencias y neurología. La principal recomendación en este grupo de edad es individualizar cada caso y evaluar los factores de confusión que dificultan el diagnóstico; entre los cuales se deben tener en cuenta: la presencia de comorbilidades, cambios fisiológicos que reducen la tolerancia a los medicamentos e incrementan las reacciones adversas (7,22) y la dificultad de la anamnesis en ciertos pacientes con deterioro cognitivo (3).

Si bien este trabajo trata de una serie de casos de pacientes, se debe tener en cuenta que presenta sesgos de inclusión debido a que estos pacientes solo fueron vistos en una institución, es posible que algunos pacientes con cefalea no hayan sido incluidos en este estudio ya que pueden haber sido clasificados con un diagnóstico diferente o no fueron interconsultados en el servicio de neurología.

CONCLUSIÓN

La cefalea en el adulto mayor es una causa importante de consulta en urgencias en nuestro hospital, lo que sugiere que se debe realizar un estudio más detallado del paciente, descartando causas secundarias de cefalea para realizar un manejo adecuado en este grupo etario.

Conflictos de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

1. ORGANIZATION WH [Internet]. Definition of an older or elderly person 2016. Available from: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
2. DANE. Colombia. Revisión y actualización de las estimaciones y proyecciones de población período 1985-2020 . www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por...poblacion/proyecciones-de-poblacion.
3. Ruiz M, Pedraza MI, de la Cruz C, Barón J, Muñoz I, Rodríguez C, et al. Cefaleas en la persona mayor: características de una serie de 262 pacientes. *Neurología*. 2014;29(6):321-6. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.07.007>
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102413485658>
5. Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Santini M, Pezzella F, Scaldaferrì N, et al. Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(3):377-81.
6. Bravo TP. Headaches of the Elderly. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(6):30.
7. Tonini MC, Bussone G. Headache in the elderly: primary forms. *Neurol Sci*. 2010;31(Suppl 1):S67-71. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-010-0278-5>
8. Martins KM, Bordini CA, Bigal ME, Speciali JG. Migraine in the elderly: a comparison with migraine in young adults. *Headache*. 2006;46(2):312-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00343.x>
9. Donnet A, Daniel C, Milandre L, Berbis J, Auquier P. Migraine with aura in patients over 50 years of age: the Marseille's registry. *J Neurol*. 2012;259(9):1868-73. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6423-8>
10. Reinisch VM, Schankin CJ, Felbinger J, Sostak P, Straube A. [Headache in the elderly]. *Schmerz*. 2008;22(Suppl 1):22-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s00482-007-0609-5>
11. Solomon GD, Kunkel RS, Jr., Frame J. Demographics of headache in elderly patients. *Headache*. 1990;30(5):273-6.
12. Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Dainese F, Zanchin G. Headache in the elderly: a clinical study. *J Headache Pain*. 2004;5(1):36-41. <http://dx.doi.org/10.1007/s10194-004-0066-9>
13. Tanganelli P. Secondary headaches in the elderly. *Neurol Sci*. 2010;31(Suppl 1):S73-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-010-0277-6>
14. Bamford CC, Mays M, Tepper SJ. Unusual headaches in the elderly. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(4):295-301. <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-011-0196-0>
15. Lagman-Bartolome AM, Gladstone J. Metabolic headaches. *Neurologic clinics*. 2014;32(2):451-69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2013.11.011>
16. Gotkine M. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology*. 2007;68(7):536; author reply
17. Huston KA, Hunder GG, Lie JT, Kennedy RH, Elveback LR. Temporal arteritis: a 25-year epidemiologic, clinical, and pathologic study. *Ann Intern Med*. 1978;88(2):162-7.
18. Smith JH, Swanson JW. Giant cell arteritis. *Headache*. 2014;54(8):1273-89. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12425>
19. Manni R GN. Hypnic headache. *Handb Clin Neurol*. 2010;97:469-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S0072-9752\(10\)97041-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0072-9752(10)97041-3)
20. Fisher CM. Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks. *Can J Neurol Sci*. 1980;7(1):9-17.
21. Serratrice G, Serbanesco F, Sambuc R. Epidemiology of headache in elderly correlations with life conditions and socio-professional environment. *Headache*. 1985;25(2):085-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.1985.hed2502085.x>
22. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. *N Engl J Med*. 1991;324(6):370-6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199102073240604>