

Cefaleas

Autores:

Mayela Rodríguez Violante, Steven Vargas Cañas, Juan Manuel Calleja y Fernando Zermeño Pöhls, adscritos a la Subdirección de Neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"

ABSTRACT

Migraine

The migraine is one of the main reasons of neurological consultation and due to the great number of sufferings that can go accompanied by this symptom it is important to elaborate an approach of correct study to achieve an appropriate diagnostic and effective treatment.

The fundamental step in the study of the migraines will be centered in their very classification that rules to divide them in primary and secondary; in the first case the migraine is the illness itself, in the second case, it is a symptom of another illness; as of 2004 due to the publication of the new migraines' international classification the approaches for the diagnosis of migraine were restructured, likewise, he/she a new sub-classification of psycho-tensional migraines was integrated as well as other types not classified before.

La cefalea es una de las principales razones de consulta neurológica (uno de cuatro o cinco pacientes) y debido al gran número de padecimientos que pueden ir acompañados de este síntoma, es importante hacer una aproximación correcta de estudio para establecer un adecuado diagnóstico y un tratamiento efectivo. Resulta esencial enfatizar que 90% de los adultos ha referido haber presentado cefalea en su vida, y de éstos 50 a 60% sufre de cefaleas con una periodicidad variable. El primer paso para el estudio de las cefaleas es clasificarlas en cefaleas primarias, en las cuales la cefalea es la enfermedad en sí, y las cefaleas secundarias, en las que la cefalea es un síntoma de otra enfermedad. Con la publicación de la segunda edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas en enero de 2004¹ (*The International Classification of Headache Disorders*) se reestructuraron criterios para la migraña, se agregó una nueva subclasificación de cefalea de tipo tensional y se introdujo el concepto de cefaleas autonómicas trigeminales; también se adicionaron otros tipos no clasificados antes.

En las cefaleas es muy importante elaborar una historia clínica exhaustiva y adecuada y solicitar al paciente un relato completo de las características de la cefalea, ya que con un apropiado interrogatorio es posible establecer un diagnóstico, que generalmente es clínico. También se debe preguntar si hay antecedentes del padecimiento en la familia, la edad de inicio de los síntomas, las características del dolor y su localización, el perfil temporal y los fenómenos que lo acompañan, así como qué tanta discapacidad le ocasiona y la medicación empleada hasta el momento. Así mismo, es fundamental la exploración física, cuyo objetivo es constatar si existe normalidad neurológica en el caso de las cefaleas primarias, y si mediante

el interrogatorio parece que pudiera tratarse de una cefalea secundaria, se deben buscar intencionalmente datos neurológicos que nos orienten. Es esencial reconocer los signos de alarma que hagan sospechar el origen secundario de la cefalea, los cuales se mencionan a continuación:

1. Después de un traumatismo craneoencefálico.
2. Cefalea de más de un mes de duración que no mejora con los tratamientos habituales.
3. Cefalea en la misma localización (descartar lesiones estructurales).
4. Cuando se asocia a otros síntomas neurológicos.

Por lo tanto, ¿cuándo debemos realizar un estudio de imagen y cuál será el más adecuado?

1. La primera o peor cefalea en la vida de un paciente, especialmente si es de comienzo rápido (*thunderclap*).
2. Cambios en la frecuencia, severidad o síntomas clínicos del ataque de cefalea.
3. Cefalea progresiva o persistente desde el comienzo.
4. Síntomas neurológicos diferentes a los criterios para migraña.
5. Aparición de cefalea en pacientes con diagnóstico de cáncer o con VIH.
6. Aparición de cefalea después de los 50 años.
7. Paciente con cefalea y convulsiones.
8. Paciente con cefalea y examen neurológico anormal.

Estudios de laboratorio

1. Determinación de la vsg en los pacientes mayores de 50 años a fin de descartar una eventual arteritis de la temporal.
2. Además de esta determinación, los estudios analíticos aportan poco al estudio de los individuos con cefalea.

Neuroimagen

Este estudio se indica siempre que exista alguno de los criterios de alarma. La elección de la TAC o la IRM dependerá de la sospecha diagnóstica. Es importante considerar que tanto por rapidez como por costo, lo inicial debe ser una TAC, y de encontrar alteraciones en ésta se sugiere una IRM (no de inicio).

Punción lumbar

El análisis del LCR no forma parte de la sistemática de estudio del paciente con cefalea, ya que es un procedimiento

invasivo; su práctica debe limitarse a quienes se debe confirmar o descartar una infección del SNC. Está indicada ante la sospecha de un sangrado subaracnoideo en el que la TAC no haya sido concluyente o ante la aparición de una cefalea no explicada en un paciente oncológico y en el que se hayan descartado otras etiologías, como las metástasis cerebrales, mediante los pertinentes estudios de neuroimagen. En otras situaciones también puede utilizarse para el diagnóstico de las cefaleas secundarias a alteraciones en la dinámica del LCR (por hipo o hipertensión). Si se sospecha de una lesión estructural o si existe clínica de hipertensión endocraneal, será requisito disponer de un examen del fondo de ojo y de una TAC craneal antes de realizar el procedimiento.

Cefaleas primarias

Para efectos de este capítulo, nos enfocaremos a las cefaleas primarias dada su frecuencia en la práctica clínica:

1. Migraña.
2. Cefalea tipo tensional.
3. Cefalea en racimos y otras cefaleas autonómicas trigeminales.
4. Otras cefaleas primarias.

Migraña

La migraña es un trastorno neurovascular crónico, episódico, recurrente e incapacitante, caracterizado por ataques de cefalea intensa, disfunción del sistema nervioso autónomo y, en algunos pacientes, un aura que incluye una variedad de síntomas neurológicos.² La prevalencia en Estados Unidos de Norteamérica ha sido estimada en 13%;³ una prevalencia similar ha sido reportada en otros países industrializados.^{4, 5} Sus costos directos e indirectos derivados de la atención médica, disminución del rendimiento en el trabajo y/o ausencia laboral se han estimado en cerca de 13 mil millones de dólares anuales en Estados Unidos.⁶

En la nueva clasificación de la IHS de 2004 se distinguen varios subtipos de migraña, que se enumeran en la Tabla 1. Los más frecuentes son la migraña sin aura, la migraña con aura y la migraña crónica, cuyos criterios acaban de ser redefinidos.

La migraña sin aura es un trastorno recurrente idiopático que se manifiesta en forma de crisis de cuatro ►

Tabla 1

1. Migraña sin aura
2. Migraña con aura:
 - Migraña con aura típica
 - Aura típica con cefalea no migrañosa
 - Aura típica sin cefalea
 - Migraña hemipléjica familiar (MHF)
 - Migraña hemipléjica esporádica (MHE)
 - Migraña de tipo basilar
3. Síndromes periódicos de la infancia que pueden ser precursores o estar asociados a migraña:
 - Vómitos cíclicos
 - Migraña abdominal
 - Vértigo paroxístico benigno de la infancia
4. Migraña retiniana
5. Complicaciones de la migraña:
 - Migraña crónica
 - Estado (o status) de mal migrañoso
 - Aura persistente sin infarto
 - Crisis epiléptica desencadenada por migraña
6. Migraña probable:
 - Migraña sin aura probable
 - Migraña con aura probable
 - Migraña crónica probable

a 72 horas de duración. Son características típicas de esta cefalea su localización unilateral, la pulsatilidad del dolor y su intensidad moderada o grave. La cefalea empeora con la actividad física y se acompaña de otros síntomas asociados, como náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia (Tabla 2). Para cumplir los criterios diagnósticos, el paciente debe haber presentado al menos cinco episodios que cumplan con estas características. Se debe haber descartado –por medio de la historia clínica y la exploración neurológica apropiada– la existencia de otro trastorno responsable de la cefalea. En 1998, la *International Headache Society* (IHS) estableció los criterios diagnósticos para definir la migraña con aura y sin aura⁷ y en el 2004 fueron revisados, los cuales quedaron de la forma siguiente:

La migraña con aura es un trastorno que se manifiesta por una crisis de cefalea que se acompaña de

síntomas neurológicos originados en la corteza o el tronco cerebral. En general, estos síntomas neurológicos se desarrollan gradualmente durante cinco a 20 minutos y tienen una duración media inferior a 60 minutos (Tabla 3). La cefalea, las náuseas y la hipersensibilidad a estímulos ambientales aparecen tras los síntomas neurológicos del aura, de forma inmediata o tras un intervalo libre de tiempo, en general inferior a una hora, si bien pueden empezar antes o a la vez que el aura. Existen varios subtipos de aura:

Migraña con aura típica. Es la forma más frecuente y consiste en molestias visuales, manifestaciones sensoriales, disfasia o diversas combinaciones de dichos síntomas. La mayoría de los pacientes ven limitados sus síntomas neurológicos a aquellos de tipo visual.

Aura típica con cefalea no migrañosa. Los síntomas del aura aparecen de forma gradual y tienen una duración no superior a una hora, pero se asocian a una cefalea que no cumple los criterios de migraña.

Aura típica sin cefalea. Cuando aparecen síntomas de aura que no se acompañan de cefalea.

La fisiopatología de la migraña aún no es completamente comprendida. Desde 1940 se realizaron los primeros esfuerzos por explicar este fenómeno paroxístico; el primero de ellos, propuesto en la década de los 40

Tabla 2

- A. Al menos cinco ataques que cumplan los criterios B, C y D
- B. Los ataques de cefalea duran entre cuatro y 72 horas (cuando no han sido tratados o el tratamiento no ha tenido éxito)
- C. La cefalea tiene al menos dos de las siguientes características:
 1. Unilateral
 2. Pulsátil
 3. Intensidad del dolor moderada o grave
 4. Se agrava por la actividad física
- D. Durante el dolor se asocia al menos uno de los siguientes síntomas:
 1. Náuseas, vómitos o ambos
 2. Fotofobia y fonofobia
- E. El dolor no se atribuye a otra enfermedad

Tabla 3

- A.** Al menos dos ataques que cumplan los criterios B, C y D
- B.** El aura cumple con al menos uno de los siguientes síntomas (si el paciente tiene debilidad motora su migraña debe clasificarse como migraña hemipléjica):
 1. Síntomas visuales completamente reversibles con características positivas (luces, manchas o líneas parpadeantes), características negativas (pérdida de la visión) o ambas
 2. Síntomas sensitivos completamente reversibles con características positivas (hormigueo, pinchazos), características negativas (entumecimiento, adormecimiento) o ambas
 3. Trastorno del habla disfásico completamente reversible
 4. Se agrava por la actividad física rutinaria
- C.** Al menos dos de los siguientes síntomas:
 1. Síntomas visuales, síntomas sensitivos unilaterales o ambos
 2. Al menos uno de los síntomas de aura se desarrolla gradualmente durante ≥ 5 minutos y/o diferentes síntomas de aura se suceden durante ≥ 5 minutos
 3. Cada síntoma dura ≥ 5 minutos y ≤ 60 minutos
- D.** Cefalea que cumpla los criterios B, C y D de migraña sin aura y que comience durante el aura o durante los 60 minutos que siguen a su terminación
- E.** Los síntomas no se atribuyen a otra enfermedad

por Harold G. Wolff, postulaba que la migraña ocurría por una disminución del flujo sanguíneo, lo suficiente en algunos casos para generar oligemia tisular focal responsable del aura.⁸ Una vasodilatación compensadora como fenómeno subsecuente conduciría a un aumento de la permeabilidad capilar, edema cerebral y dolor ulterior. Sin embargo, estudios efectuados con marcadores radioactivos por Jes Olesen demostraron una reducción significativa del flujo sanguíneo durante el aura.⁹ La pobre correlación entre estos dos fenómenos hizo que la teoría vascular perdiera fuerza.

La depresión cortical difusa (DCD) se convirtió en una teoría plausible, casi contemporánea a la de Wolff; se caracterizaba por una despolarización rápida y focal

de un número determinado de neuronas, con un flujo masivo de flujo iónico del compartimento intracelular al extracelular.¹⁰ La teoría tomó fuerza al correlacionar la depresión cortical difusa con el episodio de aura y la topografía de dicho fenómeno, así por ejemplo, las auras visuales se vinculaban con la DCD en la región occipital e incluso las sensitivas con el área cerebral correspondiente. Aunque esta asociación es sólida, la prácticamente ausencia de fibras dolorosas en el tejido cerebral no explica el porqué del dolor que sigue al aura.¹¹ Estudios ulteriores sugerían que una posible activación de las vías aferentes del nervio trigémino ubicadas en las meninges sería la responsable del dolor. Para los casos de migraña sin aura existe una hipótesis que involucra la región hipocampal.

Después de los trabajos de la DCD, Grafsteins demostró que adicionalmente a estímulos eléctricos y mecánicos inductores de la DCD, potasio extracelular elevado, glutamato y ATPasa eran disparadores del mismo fenómeno.¹² Sin embargo, otros estudios cubrieron de duda la posibilidad de cambios en el potasio como mecanismo fisiopatológico primario, no obstante, abrió la posibilidad de nuevos neurotransmisores involucrados, incluido el calcio y el glutamato.¹³ De hecho, algunas de las drogas antiepilépticas utilizadas como profilácticos –como el ácido valproico y la gabapentina– actúan justamente por bloqueo del influjo de calcio.

Asimismo, se reconoce que esta hiperexcitabilidad cortical que antecede a la DCD, mediada por glutamato, podría disminuirse a través del bloqueo de receptores NMA, cuyo poder anticonvulsivante ha sido ampliamente demostrado en modelos animales.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes migrañosos trata sus episodios con analgésicos convencionales que pueden adquirir por venta libre en farmacias. Recientemente, la *Federal Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos, aprobó una serie de analgésicos convencionales para el tratamiento de episodios migrañosos de leves a moderados. Muchas personas ya utilizaron este tipo de fármacos al momento de buscar consulta médica.

Los agonistas selectivos de 5-HT₁ se han posicionado como el estándar de oro para el tratamiento agudo de la migraña. Estos medicamentos actúan como agonistas ►

selectivos de la 5-HT_{1B/D}, aunque también pueden ligarse a otros tipos de receptores, incluidos 5-HT_{1A} y 5-HT_{1F}. La unión a estos receptores tiene una implicación farmacológica importante. Durante un ataque de migraña, los triptanos, a través de su unión con el receptor 5-HT_{1B} causan una vasoconstricción relativamente selectiva de los vasos intracerebrales. Además, los triptanos activan los receptores 5-HT_{1D}, localizados en las neuronas de primero y segundo orden del nervio trigémino, con lo cual se disminuye de forma importante la liberación de neuropéptidos responsables de la señal de dolor en el núcleo del trigémino.^{14, 15} El primero de los triptanos en desarrollarse es el sumatriptán, sin embargo, todos los triptanos comparten el mismo mecanismo de acción. Los efectos adversos son, en general, similares entre todos los triptanos e incluyen: rubor facial, molestias pectorales y hormigueo distal y peribucal. Aunque son vasoconstrictores selectivos de arterias craneales, puede haber un efecto vasoconstrictor menor en arterias coronarias. Han sido reportados eventos cardiovasculares y/o neurológicos importantes con el uso de triptanos.¹⁶

Una cada vez más creciente evidencia ha demostrado que tratar de forma temprana los ataques leves y moderados puede abortar la cefalea en 80 a 90% de los pacientes, con una menor recurrencia de ataques, menor discapacidad y posiblemente menos efectos adversos.^{17, 18}

Profilaxis

La terapia preventiva debe ser considerada en los pacientes que cumplan una o más de las siguientes condiciones:

1. La recurrencia de los ataques es tal, que a opinión del paciente interfiere en forma significativa en sus actividades de la vida cotidiana.
2. Alta frecuencia de ataques.
3. Contraindicación, falla o sobredosis en la terapia para fase aguda.
4. Efectos adversos con la terapia aguda.
5. Relación de costos entre la terapia aguda y la preventiva.
6. Preferencia del paciente.
7. La presencia de condiciones particulares en el contexto de la migraña, incluidas migraña hemipléjica, migraña basilar, migraña con aura prolongada o migraña con infarto.

Los objetivos farmacológicos y no farmacológicos de la terapia profiláctica de la migraña son:

1. Reducir la frecuencia, severidad y discapacidad de los ataques.
2. Disminuir la dependencia a fármacos pobremente tolerados o ineficaces.
3. Mejorar la calidad de vida.
4. Evitar una escalada en el tratamiento farmacológico de fase aguda.

El tratamiento profiláctico se considera óptimo cuando reduce en 50% la frecuencia de las crisis. Una amplia familia de medicamentos se encuentra disponible como tratamiento preventivo de la migraña, entre ellos los betabloqueadores, anticonvulsivantes, antidepressivos, bloqueadores de los canales de calcio y antiinflamatorios no esteroideos principalmente.

Betabloqueadores. Los betabloqueadores son los medicamentos de primera línea en la profilaxis de migraña.¹⁹ El propranolol de 80 a 240 mg/día y timolol de 20 a 30 mg/día son eficaces y seguros para la prevención de la migraña. Hasta el momento no se dispone de información suficiente sobre la estabilidad de este efecto a largo plazo. El propranolol parece ser tan efectivo y seguro como otras drogas utilizadas en la profilaxis de la migraña.²⁰ Su uso está contraindicado en pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos del ritmo cardiaco y enfermedad de Raynaud. No se dispone de información suficiente sobre la eficacia real del atenolol, metoprolol y nadolol, en tanto que el pindolol y el acetabulol no son efectivos.²¹

Antidepressivos. La amitriptilina es un medicamento útil para la profilaxis de la migraña, particularmente en pacientes en los que coexisten depresión, cefalea tensional e insomnio a través del bloqueo de los receptores 5-HT₂, canales de calcio en el sistema vascular cerebral y actividad inhibitoria en el núcleo dorsal de rafe.^{21, 22} La mayor limitación para un uso más extendido radica en los efectos adversos de tipo muscarínico (visión borrosa, constipación, boca seca), en tanto que está contraindicada de forma absoluta en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, adenoma prostático y retención urinaria.

Agentes serotoninérgicos. Son vistos con poca frecuencia en la práctica clínica cotidiana. La metisergida, un derivado semisintético del ergot, es un potente inhi-

bidor de la serotonina y tiene un efecto modesto para reducir la frecuencia, duración e intensidad de las crisis migrañosas. Dicha mejoría está esencialmente limitada a las crisis severas. Entre los efectos adversos cardiovasculares importantes se encuentran *angor pectoris*, claudicación intermitente y fibrosis retropleural. Estas consecuencias han sido reportadas cuando el paciente reciba metisergida por más de seis meses.^{23, 24}

Bloqueador de receptores de angiotensina II. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II han probado ser seguros y efectivos como tratamiento profiláctico de la migraña. El lisinopril, a dosis de 10 mg/día en monodosis, sería el medicamento de primera elección en esta familia. El candesartán también ha demostrado ser eficaz en la profilaxis de la migraña y tener un perfil de tolerabilidad similar a placebo.^{25, 26}

Antiepilépticos

Ácido valproico y derivados. Los derivados sódicos del valproato han demostrado ser eficaces y seguros en la profilaxis de la migraña. Ensayos clínicos han comprobado que el divalproex, a dosis inicial de 500 mg con titulación progresiva hasta 1000 mg/día, reduce la frecuencia de crisis migrañosa, sin diferencias significativas en relación con los efectos adversos comparado con placebo.²⁷

Topiramato. La eficacia del topiramato como tratamiento profiláctico para la migraña ha sido plenamente confirmada, la cual tiene lugar a través de mecanismos farmacológicos diversos tales como el bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependiente, aumento de la neurotransmisión mediada por ácido alfa-aminobutírico (GABA), bloqueo de los canales tipo L de calcio, inhibición de la anhidrasa carbónica, activación del flujo de potasio y modulación negativa de la actividad neuroexcitatoria del glutamato a través de kainato y alfa-amino 3-hidroxi 5-metil-4- isoxazolepropianato (AMPA).²⁸ Sus efectos positivos han sido en términos de reducción en la frecuencia e intensidad de las crisis. El nivel de efectividad del topiramato como profiláctico en relación con sus efectos adversos y costos reducirían la posibilidad de un uso extendido en la práctica cotidiana, sin embargo, su efecto hiporéxico y consecuente disminución de peso podrían colocarlo como primera elección entre un subgrupo de pacientes con migraña que tienen por comorbilidad

sobrepeso u obesidad, dada la relativamente alta frecuencia de coexistencia de ambas entidades.²⁹ La evidencia actual sugiere que el topiramato podría ser el tratamiento de primera línea al tener un doble efecto benéfico (profilaxis de la migraña y reducción de peso). **DOLOR**

Referencias bibliográficas

1. Leo AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7(6):359-390.
2. Grafstein B. Mechanism of spreading cortical depression. *J Neurophysiol* 1956;19(2):154-171.
3. Larrosa B, Pastor J, López-Aguado L, Herreras O. A role for glutamate and glia in the fast network oscillations preceding spreading depression. *Neuroscience* 2006;141(2):1057-1068.
4. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, et al. Rizatriptan protocol 046 study group. Cross-over comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. *Headache* 1998;38:737-747. ►

5. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-1675.
6. Loj J, Solomon GD. Migraine prophylaxis: who, why, and how. *Cleve Clin J Med* 2006 sep;73(9):793-4, 797, 800-801.
7. Cady RK, Lipton RB, Hall C, Stewart WF, O'Quinn S, Gutterman D. Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers: results of the spectrum study. *Headache* 2000;40:792-797.
8. Sheftell F, O'Quinn S, Watson C, Pait D, Winter P. Low migraine headache recurrence with naratriptan: clinical parameters related to recurrence. *Headache* 2000;40:103-110.
9. Welch KM, Mathew NT, Stone P, Rosamond W, Sainers J, Gutterman D. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience [published correction appears in *Cephalalgia*. 2001;21:164-165]. *Cephalalgia* 2000;20:687-695.
10. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003225.
11. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979; 36:695-699.
12. Peroutka SJ. 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes and the pharmacology of migraine. *Neurology* 1993 (suppl 3): S34-S38.
13. Whewell J. Methysergide in prophylaxis of migraine: a clinical trial in general practice. *Br Med J* 1966 aug 13;2(5510):394-395.
14. Curran A, Lance JW. Clinical trial of methysergide and other preparations in the management of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964 october; 27(5):463-469.
15. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril). *BMJ* 2001;322:19-22.
16. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:65-69.
17. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, Mathew N, Winner PK, Deaton R, Sommerville K. MD for the Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002;58:1652-1659.
18. Silberstein SD, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:170-180.
19. Prieto MF, Diniz GD, Belarmino GA, Zukerman E. Primary headaches in obese patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(4):931-933.
20. Kavuk I, Yavuz A, Centidere U, Agelink MW, Diener HC. Epidemiology of chronic daily headache. *Eur J Med Res* 2003; 8(6): 236-240.
21. Pascual J, Colas R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5(6):529-536.
22. Jensen R, Bendtsen L, Olesen J. Muscular factors are of importance in tension-type headache. *Headache* 1998; 38:10-17.
23. Jensen R. Tension-type headache. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3(2):169-180.
24. Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia* 2003; 23(1): 56-66.
25. Ashina S, Ashina M. Current and potential future drug therapies for tension type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7 (6):466-474.
26. Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK, Dykstra DD, Gronseth GS. Assessment: botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008 may 6; 70(19):1707-1714.
27. Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, Micieli G, Martucci N, Nappi G. Cluster headache clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia* 1983;3:21-30.
28. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002;58:354-361.
29. Lipton RB, Bigal M. Migraine and other headache disorders. Informa *Healthcare*, 2006.
30. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981;21:1-4.
31. Hardebo JE, Dahlof C. Sumatriptan nasal spray (20 mg/dose) in the acute treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 1998;18:487-489.
32. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000;54:1832-1839.
33. Dodick DW, Rozen TD, Goadsby PJ, Silberstein SD. Cluster headache. *Cephalalgia* 2000;20:787-803.
34. Peres MF, Stiles MA, Siow HC, Rozen TD, Young WB, Silberstein SD. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia* 2002;22:520-522.
35. Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000;54:1382-1385.