

## Cefalea en racimos

Horacio Senties Madrid\*  
Bruno Estañol Vidal\*\*

### RESUMEN

La cefalea en racimos es un síndrome doloroso primario estereotipado que constituye probablemente la causa de cefalea más severa existente. Se caracteriza por cefalea estrictamente unilateral, de predominio nocturno, con duración de 15 a 180 minutos, acompañada de al menos un fenómeno autonómico ipsilateral. Los síntomas se presentan varias ocasiones al día (en racimos), tienen periodicidad y comportamiento rítmico circadiano. Su incidencia es de 4-15 casos por 100 000, su prevalencia anual es de 53 casos por 100 000, tiene un radio hombre:mujer de 4-9:1 y la edad de inicio más frecuente es de 27 a 31 años. Existe predisposición genética para la enfermedad existiendo un familiar en primera línea en 3,4-12% de los pacientes afectados. En su fisiopatología están involucrados cambios en el sistema trigémino-vascular, el seno cavernoso, el tálamo ventral-posterior, la corteza frontal, el cíngulo, la ínsula, los ganglios basales y la sustancia gris hipotálamica inferior y posterior. Los cambios autonómicos son debidos a activación parasimpática por el nervio facial a través del ganglio pterigopalatino y a deficiencia transitoria del sistema simpático-cervical. Existe modificación en los niveles del péptido relacionado al gen de la calcitonina, péptido intestinal vasoactivo, L-arginina-óxido nítrico, endotelina-1, testosterona, tirotropina, cortisol, hormona del crecimiento, hormona luteinizante, prolactina y melatonina. El tratamiento se divide en: farmacológico agudo que incluye oxígeno, uso de cámara hiperbárica, triptanos sumatriptán, zolmitriptán, ergotamínicos y lidocaína intranasal; profiláctico transicional y crónico que contiene esteroides, ergotamínicos, verapamilo, metisergide, carbonato de litio, ácido valpróico y melatonina; y tratamiento invasivo consistente en bloqueo, cirugía, entre otros. (MÉD. UIS. 2009;22(3):204-13)

Palabras clave: Cefalea en racimos. Sistema trigémino-vascular. Cambios autonómicos.

### INTRODUCCIÓN

La cefalea en racimos es un síndrome doloroso primario estereotipado caracterizado por cefalea estrictamente unilateral acompañada de fenómenos autonómicos ipsilaterales y con comportamiento rítmico circadiano, que constituye probablemente la causa de cefalea más severa existente.

### EPIDEMIOLOGÍA

Es relativamente poco frecuente, sin embargo tiende a estar subdiagnosticada. El estudio epidemiológico mayor para esta entidad fue realizado por Ekbohm y Hardebo y abarcó un período de 1963 a 1997<sup>1</sup>. En el estudio se muestra una menor preponderancia en hombres que en mujeres (antes considerada de 4,5-6,7:1 e incluso hasta 9:1)<sup>2-4</sup>. Un meta-análisis actual obtuvo un radio hombre:mujer de 4,3 (crónica de 15 y episódica de 3,8)<sup>5</sup>. Es relativamente frecuente en mujeres de raza negra donde el radio con respecto a los hombres llega a ser de 3:1<sup>2</sup>. La prevalencia de la cefalea en racimos reportada por Ekborn es de 0,09%<sup>6</sup>, mientras que la reportada por Kudrow (extrapolada a la edad) es de 0,4%<sup>7</sup>. El meta-análisis de Fischera et al arroja una prevalencia de por vida de 124 casos por 100 000 y en un año de 53 por 100 000, por lo que una de cada 1000 personas sufren de este tipo de cefalea independientemente de la región de la población estudiada<sup>5</sup>. En Minnesota la incidencia ajustada a la edad es de 15,6 casos por 100 000 personas en el caso de los hombres y de 4,0 por cada 100 000 mujeres. La edad de inicio

\*MD. Neurólogo adscrito al departamento de Neurología y Psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Profesor del posgrado de Neurofisiología clínica de la Universidad Nacional Autónoma de México. Profesor de Neurología clínica de la Universidad Panamericana e Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey.

\*\*MD. Jefe del departamento de Neurofisiología clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Profesor titular de Neurofisiología clínica de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Dr. Senties. Vasco Quiroga #15 colonia Sección XVI. Tlalpan C.P. 14000. México D.F. Teléfono 54870900. Extensión 5034. FAX: 54851328. e-mail: sentiesh@yahoo.com  
Artículo recibido el 01 de marzo de 2009 y aceptado para publicación el 16 de septiembre de 2009.

más frecuente es entre los 27 y 31 años (rango de los 7 a los 83 años)<sup>2-4</sup>. Es más frecuente la forma crónica que la episódica (radio de 6)<sup>5</sup>.

## GENÉTICA

En el estudio de Kudrow se muestra que el 12% de los pacientes con cefalea en racimos tienen un familiar en primera línea afectado por la misma enfermedad<sup>7</sup>. En otro estudio de 1652 pacientes el 3,45% de los pacientes tenían familiares en primera línea afectados, 13 veces más que la población en general, cifra que concuerda con Russell quien ha demostrado un riesgo de 5-18 veces mayor de padecer cefalea en racimos en familiares de primera línea y 1-3 veces en los de segunda línea de los pacientes con este diagnóstico<sup>8,9</sup>. La forma de herencia puede ser autosómica dominante con baja penetración, autosómica recesiva o herencia multifactorial<sup>9</sup>. Se ha observado además una ocurrencia de la enfermedad entre gemelos monocigotos<sup>10</sup>. También se ha visto una coexistencia de migraña y cefalea en racimos en algunas familias. No se ha encontrado relación con la alteración del gen CACNA1A<sup>1</sup> en el cromosoma 19 el cual es responsable de la migraña hemipléjica familiar. Tampoco hay relación con genes relacionados con la sintasa del óxido nítrico<sup>12</sup> ni con el gen del RNA de transferencia mitocondrial (Leu) (UUR)<sup>13</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

### LOCALIZACIÓN Y ESTUDIOS CON TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

La observación de Ekbohm de un episodio de cefalea en racimos de un paciente mientras se realizaba una angiografía demostrando cambios en la arteria carótida interna sugería una posible patología a nivel de la región del seno cavernoso<sup>14</sup>.

El dolor de la cefalea en racimos tiene una distribución trigeminal, por lo que se piensa existe un papel importante del sistema trigémino-vascular.

Al parecer al inicio del dolor no intervienen estructuras periféricas, ya sean nerviosas (trigémico) o vasculares, sino que el dolor en general se genera a nivel cerebral. Posteriormente existe un reflejo autonómico trigémino-vascular que involucra la primera rama del nervio trigémino lo que explica la distribución del dolor periorbitario. Las fibras aferentes dolorosas trigeminales hacen sinapsis con el núcleo trigeminal caudalis con proyección posterior al tálamo ventral-posterior y de ahí existe activación de la corteza frontal, cíngulo e ínsula como se ha demostrado mediante Tomografía por Emisión de Positrones H<sub>2</sub><sup>150</sup>.<sup>(15-7)</sup> También existe activación de ganglios basales y sustancia gris hipotalámica inferior y posterior

ipsilaterales después de inducir el episodio de cefalea en racimos en nueve pacientes con esta enfermedad usando nitroglicerina en *spray*.

La cefalea en racimos tiene una presentación rítmica circadiana y hallazgos autonómicos, los cuales podrían tener relación con estructuras hipotalámicas, especialmente la sustancia gris hipotalámica y el núcleo supraquiasmático. Los cambios autonómicos durante los episodios de dolor son debidos a la activación parasimpática mediada por el nervio facial a través del ganglio pterigopalatino (el cual produce un reflejo vasodilatador que aumenta la irritación de las terminales trigeminales) y la deficiencia transitoria simpático-cervical. Esta activación autonómica produce la lacrimación, inyección conjuntival, congestión nasal y síndrome de Horner característicos de esta entidad.

### NEUROPEPTIDOS Y NEUROENDOCRINOLOGÍA

Se han reportado cambios en los niveles del PRGC y del polipéptido intestinal vasoactivo durante la fase de dolor<sup>18</sup>. También es posible que exista una disfunción basal en la vía L-arginina-óxido nítrico que induce vasodilatación en vasos craneales<sup>19</sup>. Así mismo un incremento en los niveles de endotelina-1 ha sido observado, sin que esté claro su papel en la génesis de la enfermedad<sup>20</sup>.

Kudrow observó una disminución en los niveles de testosterona durante los episodios de dolor de estos pacientes<sup>21,22</sup>; esto mismo fue confirmado por Nelson<sup>23</sup>. Leone et al. mostraron una respuesta reducida a la estimulación con hormona liberadora de tirotropina<sup>24</sup>. Hay además alteraciones en el ciclo circadiano del cortisol, hormona del crecimiento, hormona luteinizante y prolactina. La melatonina producida normalmente de forma nocturna por la pineal para regular el ritmo del núcleo supraquiasmático, está ausente en los episodios de dolor<sup>25</sup>.

### CUADRO CLÍNICO

La cefalea en racimos se presenta tan intensamente que incluso ha sido una causa de suicidio entre los pacientes que la sufren. Es estrictamente unilateral en el 85% de las veces del mismo lado entre diferentes ciclos y 95% en el mismo ciclo, predominantemente por la noche presentando pico entre la 1:00 y 2:00 AM, 1:00 y 3:00 PM y después de las 9:00 PM, especialmente durante el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR o REM) 60 a 90 minutos después del inicio del dormir, la mayoría de las veces se presenta entre uno y tres episodios de dolor aunque algunas veces pueden llegar a ocho que duran de 15 a 180 minutos, pero en el 75% la duración es mayor a 60 minutos. Se localiza principalmente en región periorbitaria, retrororbitaria en el 70% y/o temporal que se acompaña de al

menos uno de los siguientes síntomas: lacrimación (73%), congestión nasal (42%), rinorrea (22%), ptosis palpebral, síndrome de Horner (16-84%), inyección conjuntival (60%), edema palpebral, sudoración en región frontal o hemifacial (todos ellos de manera ipsilateral al dolor) además de sensación de agitación o inquietud<sup>26</sup> y síntomas similares a migraña como náusea, vómito, fotofobia (91%) y fonofobia (89%)<sup>27</sup>.

El dolor ha sido descrito por los pacientes como “quemante”, “pungitivo”, “opresivo” e incrementa al permanecer el paciente inmóvil por lo que los pacientes buscan moverse constantemente<sup>28</sup>. El término “en racimos” hace referencia al período en el que se presentan los síntomas, en general entre 2 y 12 semanas. El dolor tiene una periodicidad rítmica de 1-2 ciclos por año. Sin embargo, cerca del 10% de los pacientes tienen síntomas crónicos sin remisión o la remisión dura menos de un mes. Ha sido descrita una “facies leonina” debida a una mayor profundidad de los surcos dérmicos y engrosamiento de la piel y en dos tercios ojos de color “avellana”<sup>29</sup> que pueden estar relacionados al tabaquismo y alcoholismo crónico<sup>30</sup>, que junto con la enfermedad ácido péptica y el traumatismo cráneo-encefálico son comorbilidades de la cefalea en racimos. Los vasodilatadores (alcohol, histamina, nitroglicerina, calor) y el fotoestímulo (observar la televisión) son exacerbantes<sup>31</sup>.

Se debe hacer diagnóstico diferencial con migraña y con las otras cefaleas trigeminales autonómicas como lo es la hemicránea paroxística, la cual es más frecuente en la mujer, de menor duración y respuesta absoluta con la administración de indometacina 150 mg al día Via Oral (VO) o episodios de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo –SUNCT- los cuales son en mayor número pero de muy corta duración y sólo presentan como síntomas autonómicos lacrimación e inyección conjuntival, con respuesta a lidocaína intravenosa (IV) y lamotrigina<sup>32</sup> (Tabla 1 a 12). El diagnóstico de la cefalea en racimos se retrasa en promedio 6,6 años, el número de médicos necesario para realizar el diagnóstico correcto es de cuatro, siendo el mismo número de diagnósticos incorrectos, por lo que es importante un alto grado de sospecha sobre este tipo de cefalea<sup>33</sup>.

**Tabla 1. Clasificación de cefalea en racimos y otras cefalalgias trigeminales autonómicas.**

Clasificación de cefalea en racimos y otras cefalalgias trigeminales autonómicas
Cefalea en racimo
Cefalea en racimos episódica
Cefalea en racimos crónica
Hemicránea paroxística

Hemicránea paroxística episódica

Hemicránea paroxística crónica

Episodios de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT)

Cefalalgia autonómica trigeminal probable

Cefalea en racimos probable

Hemicránea paroxística probable

SUNCT probable

**The International Classification of Headache Disorders 2<sup>nd</sup> edition, Cephalalgia 24 Suppl 1 2004.**

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de Cefalea en racimos. (3.1).**

Criterios diagnósticos de Cefalea en racimos. (3.1)

Al menos 5 episodios que cumplan los criterios B-D

Dolor severo o muy severo orbitario, supraorbitario y/o temporal unilateral con duración de 15-180 minutos sin tratamiento

La cefalea se acompaña de al menos uno de los siguientes:

- A. Inyección conjuntival ipsilateral y/o lagrimeo
- B. Congestión nasal ipsilateral y/o rinorrea
- C. Edema palpebral ipsilateral
- D. Sudoración en región frontal o facial ipsilateral
- E. Miosis o ptosis palpebral ipsilateral
- F. Sensación de inquietud o agitación

Los episodios tienen una frecuencia cada tercer día a 8 al día

No atribuida a otra enfermedad

**The International Classification of Headache Disorders 2<sup>nd</sup> edition, Cephalalgia 24 Suppl 1 2004.**

**Tabla 3. Criterios diagnósticos de Cefalea en racimos episódica. (3.1.1).**

Criterios diagnósticos de Cefalea en racimos episódica. (3.1.1)

Los episodios cumplen los criterios A-E para 3.1 Cefalea en racimos

Al menos 2 episodios de cefalea en racimos con duración de 7-365 días y separados por períodos de remisión libres de dolor de  $\geq 1$  mes

**The International Classification of Headache Disorders 2<sup>nd</sup> edition, Cephalalgia 24 Suppl 1 2004.**

**Tabla 4. Criterios diagnósticos de Cefalea en racimos crónica. (3.1.2).**

Criterios diagnósticos de Cefalea en racimos crónica. (3.1.2).

Los episodios cumplen los criterios A-E para 3.1 Cefalea en racimos

Los episodios recurren por más de un año sin períodos de remisión o con períodos de remisión con duración  $< 1$  mes

**The International Classification of Headache Disorders 2<sup>nd</sup> edition, Cephalalgia 24 Suppl 1 2004**

**Tabla 5. Criterios diagnósticos de Hemicránea paroxística. (3,2).**

Criterios diagnósticos de Hemicránea paroxística. (3,2)
Al menos 20 episodios que cumplan los criterios B-D
Episodios de dolor severo orbitario, supraorbitario o temporal unilateral con duración de 2-30 minutos
La cefalea se acompaña de al menos uno de los siguientes: Inyección conjuntival ipsilateral y/o lagrimeo Congestión nasal ipsilateral y/o rinorrea Edema palpebral ipsilateral Sudoración en región frontal o facial ipsilateral Miosis o ptosis palpebral ipsilateral
Los episodios tienen una frecuencia >5 al día en más de la mitad de las veces aunque pueden ocurrir periodos de menor frecuencia
Los episodios se previenen completamente con dosis terapéuticas de indometacina
No atribuida a otra enfermedad
<b>The International Classification of Headache Disorders 2<sup>nd</sup> edition Cephalalgia 2004;24(Suppl 1).</b>

**Tabla 6. Criterios diagnósticos de Hemicránea paroxística episódica. (3.2.1).**

Criterios diagnósticos de Hemicránea paroxística episódica. (3.2.1)
Los episodios cumplen los criterios A-F para 3,2 Hemicránea paroxística
Al menos 2 períodos con duración de 7-365 días y separados por períodos de remisión libres de dolor de $\geq 1$ mes
<b>The International Classification of Headache Disorders 2<sup>nd</sup> edition, Cephalalgia 2004;24(Suppl 1).</b>

**Tabla 7. Criterios diagnósticos de Hemicránea paroxística crónica. (3.2.2).**

Criterios diagnósticos de Hemicránea paroxística crónica. (3.2.2)
Los episodios cumplen los criterios A-F para 3.2 Hemicránea paroxística
Los episodios recurren por más de un año sin periodos de remisión o con periodos de remisión con duración <1 mes
<b>The International Classification of Headache Disorders 2<sup>nd</sup> edition, Cephalalgia 2004;24(Suppl 1).</b>

**Tabla 8. Criterios diagnósticos de Episodios de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT) (3.3).**

Criterios diagnósticos de Episodios de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT) (3.3)
A. Al menos 20 episodios que cumplan los criterios B-D.
Episodios de dolor orbitario, supraorbitario o temporal unilateral puntivo o pulsátil con duración de 5-240 segundos
El dolor se acompaña de inyección conjuntival ipsilateral y lagrimeo
Los episodios tienen una frecuencia de 3 a 200 al día
No atribuida a otra enfermedad
<b>The International Classification of Headache Disorders 2<sup>nd</sup> edition, Cephalalgia 2004;24(Suppl 1).</b>

**Tabla 9. Criterios diagnósticos de Cefalalgia autonómica trigeminal probable (3.4).**

Criterios diagnósticos de Cefalalgia autonómica trigeminal probable (3.4)
Los episodios cumplen todos menos uno de los criterios específicos para uno de los subtipos de cefalalgia autonómica trigeminal
No atribuida a otra enfermedad

**The International Classification of Headache Disorders 2<sup>nd</sup> edition Cephalalgia 2004;24(Suppl 1).****Tabla 10. Criterios diagnósticos de Cefalea en racimos probable (3.4.1).**

Criterios diagnósticos de Cefalea en racimos probable (3.4.1)
Los episodios cumplen todos menos uno de los criterios A-D para 3.1 Cefalea en racimos
No atribuida a otra enfermedad

**The International Classification of Headache Disorders 2<sup>nd</sup> edition Cephalalgia 2004;24(Suppl 1).****Tabla 11. Criterios diagnósticos de Hemicránea paroxística probable (3.4.2).**

Criterios diagnósticos de Hemicránea paroxística probable (3.4.2)
Los episodios cumplen todos menos uno de los criterios A-E para 3.2 Hemicránea paroxística
No atribuida a otra enfermedad

**The International Classification of Headache Disorders 2<sup>nd</sup> edition, Cephalalgia 24 Suppl 1 2004.****Tabla 12. Criterios diagnósticos de Episodios de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT) probable (3.4.3).**

Criterios diagnósticos de Episodios de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT) probable (3.4.3)
Los episodios cumplen todos menos uno de los criterios A-D para 3.3 Episodios de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT)
No atribuida a otra enfermedad

**The International Classification of Headache Disorders 2<sup>nd</sup> edition, Cephalalgia 24 Suppl 1 2004.**

## TRATAMIENTO

Al igual que la migraña, el tratamiento de la cefalea en racimos debe incluir evitar los factores disparadores, el tratamiento del episodio agudo y el tratamiento profiláctico; en general se requiere politerapia.

### TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Se deberá evitar los disparadores típicos como lo es la ingesta de alcohol, fármacos vasodilatadores, nitratos y solventes orgánicos. Es bien conocido que

el inicio del dolor es más frecuente cuando el paciente se coloca en posición de decúbito y al dormir, mientras que mejora al sentarse y balancearse.

### TRATAMIENTO DEL EPISODIO AGUDO (Tabla 13)

#### Oxígeno

Se administra oxígeno al 100% a través del uso de una mascarilla a dosis de 7-15 litros por minuto por 15-20 minutos<sup>34-6</sup>. Esta medida tiene una efectividad del 70-75% dentro de los primeros cinco minutos de su administración<sup>34</sup>. La respuesta es mayor en hombres que en mujeres (87% vs 59% respectivamente)<sup>37</sup>. En algunos pacientes la respuesta puede ser más tardía o haber recurrencia del dolor. También se ha utilizado la cámara hiperbárica (2 atm) por 30 minutos, teniendo utilidad en 5 a 13 minutos. Se recomiendan dos sesiones en el tratamiento de la cefalea en racimos episódica. Sin embargo, no se descarta que buena parte de la respuesta se pueda deber a efecto placebo<sup>38-41</sup>.

#### Triptanos

Existen en presentación oral o Subcutánea (SC). Sin embargo, hasta el momento sólo el sumatriptán 6 mg de forma SC ha demostrado ser útil para abortar los episodios agudos de dolor<sup>42-4</sup>. La respuesta libertad de dolor con el uso de sumatriptán S/C es de 74% al 100% en 15 minutos<sup>45,46</sup>. La respuesta a sumatriptán es 8% menos eficaz en cefalea en racimos crónica que en la forma episódica. El *spray* Intranasal (IN) de este triptano a dosis de 20 mg también es útil en el 50-58% de los pacientes, pero el inicio de su acción es más tardío (30 minutos) de ahí que su uso se reserva a pacientes con inconveniencias para la administración inyectable<sup>47-9</sup>. La efectividad de sumatriptán en cefalea en racimos

hace pensar que además de la acción periférica exista una acción central del fármaco y que por tanto sea capaz de cruzar la barrera hematoencefálica. Existe preocupación acerca de la posibilidad de "cefalea de rebote" con el uso de sumatriptán diario durante los ciclos de cefalea<sup>50</sup>. El zolmitriptán 5-10 mg VO es mejor que el placebo para mejorar el dolor con respuesta de 40-47% dependiendo de la dosis alcanzando la dosis de 10 mg significancia estadística<sup>51</sup>. La respuesta a sumatriptán es menor comparada a la obtenida por oxígeno y sumatriptán, aunque tiene la ventaja de poder administrarse VO. Dado que los triptanos tienen efecto vasoconstrictor y los pacientes con cefalea en racimos tienen como comorbilidad frecuente el tabaquismo debe monitorizarse los riesgos cardiovasculares.

#### Ergotamínicos

También se ha utilizado dehidroergotamina (DHE) 1,0 mg intramuscular (IM) o IV obteniéndose respuesta en 10 minutos<sup>52</sup>. También se ha utilizado de forma S/C. La ergotamina rectal ha tenido respuesta en algunos pacientes, mientras que la VO o la IN sólo producen cierta mejoría en los pacientes.

#### Otros

Lidocaína en *spray* IN al 4-6%, 1 cc ha demostrado efectividad en un tercio de los pacientes con este padecimiento, la administración se deberá repetir en 15 minutos<sup>53</sup>. El uso de analgésicos no parenterales y opioides tiene poca utilidad en esta enfermedad. La vía IN puede ser una buena opción debido a que evita el fenómeno de primer paso hepático, puede ser conveniente en los pacientes que presentan náusea, no produce dolor a diferencia de la vía parenteral y tiene un rápido inicio de acción<sup>54</sup>.

Tabla 13. Tratamiento agudo de cefalea en racimos.

Medicamento	Dosis	Efectos colaterales	Contraindicaciones
Oxígeno 100%	7-15L/min, 15-20 min.		
Cámara hiperbárica	2 atm, 30 min, 2 sesiones	Intoxicación por oxígeno	
Sumatriptán	6mg S/C 20mg IN	Parestesias ("hormigueo"), sensación de calor en la cabeza, cuello, tórax y extremidades, rubor, dolor o rigidez de cuello, vasoconstricción arterial, dolor precordial, infarto agudo del miocardio, ansiedad, disnea.	Cardiopatía isquémica, historia de dolor precordial atípico, angina de Prinzmetal, hipertensión arterial descontrolada, enfermedad cerebrovascular, uso reciente de IMAOs, migraña hemipléjica o basilar.
Zolmitriptán	10mg VO		
Ergotamina	1-2 mg rectal 1-6 mg VO	Vasoconstricción, cefalea de rebote, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, contracción uterina, ototoxicidad.	Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, fenómeno de Raynaud, hipertensión arterial descontrolada, tromboflebitis, hepatopatía, nefropatía, infección reciente o sepsis, embarazo, migraña hemipléjica o basilar.
DHE	1mg IV o IM	Vasoconstricción, náusea, diarrea, dolor abdominal, contracción uterina, congestión nasal.	Mismas que ergotamina.
Lidocaína 4-6%	1ml IN repetir en 15 min	Arritmias cardíacas.	Alergia a lidocaína, arritmias cardíacas.

DHE: dehidroergotamina. S/C: subcutáneo. IN: intranasal. VO: vía oral. IV: intravenosa. IM: intramuscular.

## TRATAMIENTO PROFILÁCTICO (Tabla 14 y 15)

Hay tratamiento preventivo de tipo transicional o de corto plazo y crónico o de mantenimiento<sup>55</sup>. Dado que la mayoría de los pacientes tienen cefalea en racimos episódica el tratamiento preventivo se utiliza durante los ciclos de dolor y se suspende durante aquellos de remisión. El tratamiento transicional incluye el uso de esteroides, triptanos y ergotamínicos. El tratamiento preventivo crónico se inicia al mismo tiempo que el preventivo transicional y no es necesario en aquellos pacientes con ciclos menores a dos semanas de duración. Con frecuencia es necesario el uso de politerapia.

### Esteroides

El mecanismo de acción en la cefalea en racimos es incierto. Se puede usar prednisona o dexametasona, durante períodos cortos de dos a tres semanas con esquema de reducción subsecuente. La efectividad de la prednisona es de 77%, con mejoría parcial en un 12% adicional<sup>2</sup>. La ausencia de dolor se alcanza en el 50% de los casos<sup>56</sup> en un lapso de 24 a 48 horas. La dexametasona se utiliza a dosis de 4 mg por 2 durante dos semanas seguida de 4 mg/día por una semana<sup>57</sup>, mientras que la prednisona se utiliza a dosis de 80 mg/día, seguida de 60, 40, 20 y 10 mg/día realizando la reducción de dosis cada dos días. La respuesta en cefalea en racimos crónica es del 40%. Sus efectos colaterales como la osteoporosis, hiperglucemia, hipertensión arterial, redistribución grasa, inmunosupresión, miopatía, insomnio, cambios en el ánimo, hiponatremia, edema, entre otros, limitan su uso crónico.

### Ergotamínicos

Ergotamina 1-4 mg/día de manera nocturna es especialmente útil en los episodios vespertinos de cefalea en racimos. DHE IV tiene eficacia en 1-2 días. La libertad de dolor con DHE ocurre en cefalea en racimos episódica en el 93% de los pacientes, el 7% restante tienen mejoría de 50-74%, mientras que en la forma crónica la libertad de cefalea se alcanza en el 44% y 52% mejoran al menos en un 50%<sup>58</sup>.

### Verapamilo

Es la primera elección de tratamiento preventivo crónico. La dosis va de 80 mg por 3 a 480 mg/día. Si se requieren dosis mayores de 480 mg/día (hasta 1000 mg/día) debe realizarse electrocardiograma previo a incremento de dosis para vigilancia de bloqueo cardíaco. Ha mostrado una efectividad profiláctica<sup>59</sup> similar al litio pero con menos efectos colaterales<sup>60</sup>. Es más eficaz la formulación no-sostenida que la de liberación prolongada. Hay que tener en cuenta que el verapamilo puede aumentar la sensibilidad al litio cuando se usa de manera concomitante<sup>61</sup>.

### Metisergide

La dosis es de 1-2 mg 3-4 veces al día, teniendo una efectividad de 65 a 69% en la cefalea en racimos episódica<sup>62</sup>. Se debe tener en cuenta que su uso crónico se asocia a fibrosis retroperitoneal, pleuropulmonar y valvulopatía cardíaca.

### Carbonato de Litio

Es muy eficaz en la profilaxis de cefalea en racimos, sin embargo, su uso es limitado por sus efectos colaterales. Disminuye los niveles de inositol trifosfato (segundo mensajero) reduciendo la actividad neuronal. Es más eficaz en la cefalea en racimos crónica que en la episódica (78% vs 63%)<sup>63,64</sup>. La dosis inicial es de 300 mg por 1 en la noche y el rango de dosis va de 300 a 900 mg/día con un promedio de 600-900 mg/día. Toma una semana en alcanzar niveles séricos estables por lo que la respuesta clínica se observará después de este tiempo. El litio tiene una vida media de 24 horas y no se une a proteínas plasmáticas. Se debe realizar niveles séricos del fármaco de forma periódica para ajustar la dosis (niveles efectivos: 0,3-0,8 mmol) y dicha determinación se debe realizar 12 horas después de la última administración del fármaco. Debe monitorizarse las pruebas de funcionamiento renal y tiroidea. Se debe tener en cuenta la toxicidad gastrointestinal (diarrea), neurológica (temblor), dérmica y renal (poliuria) del litio y evitar el uso concomitante de diuréticos depletadores de sodio ya que estos incrementan la reabsorción tubular renal del litio. También puede tener como efectos colaterales diabetes insípida nefrogénica, hipotiroidismo y leucocitosis.

### VPA

La dosis inicial es de 500 mg/día incrementando la dosis en 500 mg/día cada 5-7 días hasta una dosis máxima de 3000 mg/día en dosis divididas (promedio 838 mg/día), para mantener niveles séricos entre 50 y 120 ng/ml<sup>65-7</sup>. La respuesta es del 53,9% en cefalea en racimos crónica al 58,6% de la episódica.

### TPM

La dosis inicial es de 25 mg/día y se incrementan 25 mg/día cada 5 días. El rango de dosis va de 50 a 400 mg/día, generalmente se requiere menos de 75 mg/día<sup>68,69</sup>. La respuesta es de alrededor del 50%.

### Melatonina

Los niveles séricos de melatonina se han encontrado disminuidos en pacientes con cefalea en racimos y es posible que la utilidad del litio sea a través de incrementar los niveles séricos de melatonina. Se ha utilizado en cefalea en racimos episódica y crónica a una dosis de 9-10 mg VO por la noche con efectividad,

Tabla 14. Tratamiento profiláctico transicional de cefalea en racimos.

Medicamento	Dosis	Efectos colaterales	Contraindicaciones
Prednisona	80 mg x 1 VO con reducción a 10mg x 1 en 12 días.	Osteoporosis, hiperglucemia, hipertensión arterial, edema, redistribución grasa, insomnio, inmunosupresión, miopatía, cambios en el ánimo, hiponatremia.	Hipertensión arterial y Diabetes mellitus descontroladas.
Dexametasona	4 mg x 2 2 semanas seguido por 4 mg 1 semana.		
Ergotamina	1-4 mg x 1 VO	Vasoconstricción, náusea, diarrea, dolor abdominal, contracción uterina, ototoxicidad.	Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, fenómeno de Raynaud, hipertensión arterial descontrolada, tromboflebitis, hepatopatía, nefropatía, infección reciente o sepsis, embarazo, migraña hemipléjica o basilar.
DHE	1 mg IV	Vasoconstricción, náusea, diarrea, dolor abdominal, contracción uterina, congestión nasal.	Mismas que ergotamina.
Naratriptan	2,5 mg x 2 VO	Parestesias, sensación de calor en la cabeza, cuello tórax y extremidades, rubor, dolor o rigidez de cuello, vasoconstricción arterial, dolor precordial, infarto agudo del miocardio, ansiedad, disnea.	Cardiopatía isquémica, historia de dolor precordial atípico, angina de Prinzmetal, hipertensión arterial descontrolada, enfermedad cerebrovascular, uso reciente de IMAOs, migraña hemipléjica o basilar.

DHE: dehidroergotamina. IV: intravenosa. VO: vía oral.

Tabla 15. Tratamiento profiláctico crónico de cefalea en racimos.

Medicamento	Dosis	Efectos colaterales	Contraindicaciones
Verapamilo	80 mg x 3 a 480 mg/día*	Náusea, cefalea, bradicardia, mareo, constipación, fatiga, edema periférico, hipotensión arterial, rubor facial, alteraciones de la conducción cardíaca, alteraciones mentales	Hipotensión arterial, bradicardia, bloqueo A-V de 2do o 3er grado, enfermedad del seno
Carbonato de Litio	300-900 mg/día VO	Diarrea, temblor, poliuria, Diabetes insípida, hipotiroidismo, leucocitosis	Insuficiencia renal
VPA	500-3000 mg/día VO	Náusea, vómito, aumento ponderal, temblor, astenia, somnolencia, alopecia, dispepsia, hepatotoxicidad, pancreatitis, teratogenicidad, toxicidad hematológica, hiperamonemia, poliquistosis ovárica, hipersensibilidad	Hepatopatía, trombocitopenia, pancitopenia, síndrome hemorragíparo embarazo
TPM	50-400 mg/día VO	Disminución ponderal, sedación, insomnio, parestesias, depresión, glaucoma, alteración en la elocución, miopía aguda, glaucoma, urolitiasis, fatiga, oligohidrosis, náusea, anorexia, disgeusia, diarrea, dolor abdominal	
Melatonina	9-10 mg x 1 (PM) VO		
Metisergide	1-2 mg x 3-4 VO	Náusea, vómito, aumento de peso, diplopia, mareo, edema periférico, fibrosis retroperitoneal, pleural, pericárdica, subendocárdica, vascular mesentérica, infarto del intestino delgado, parestesias, alucinaciones	Hepatopatía, embarazo, enfermedades del tejido conectivo, historia de tromboflebitis, enfermedad ácido péptica, neuropatía, hipertensión arterial severa, cardiopatía isquémica, neuropatía, enfermedades de la colágena, valvulopatía cardíaca, sepsis, insuficiencia arterial periférica

VPA: ácido valproico. TPM: topiramato. VO: vía oral. PM: por la noche.

\*En casos seleccionados hasta 1000 mg/día.

sin embargo, el número de casos tratados es muy limitado<sup>70,71</sup>. Su uso mejora también los episodios diurnos de cefalea y permite reducir la dosis de otros medicamentos profilácticos como VPA.

## Otros

Se han utilizado también GBP<sup>72</sup>, naratriptan 2,5 mg x 2<sup>73,74</sup>, frovatriptan, baclofeno, clomifeno<sup>75</sup>, aplicación local de civamida (cis-isómero de capsaicina)<sup>76</sup>, o anestesia del ganglio occipital mayor<sup>77</sup> con buenos resultados. No hay suficiente evidencia para recomendar el uso de toxina botulínica A, además que su acción es sólo periférica lo cual hace difícil que tenga un papel en esta enfermedad dado su génesis central. Pizotifeno tiene una utilidad limitada<sup>78</sup>. Capsaicina 0,025% crema en aplicación cada 12 horas en forma IN a través del uso de un cotonete disminuye la frecuencia de episodios de dolor<sup>79</sup>. A pesar de la utilidad absoluta de la indometacina en la hemicránea paroxística y en la hemicránea continua, la respuesta en cefalea en racimos sólo es parcial. La acetazolamida 250 mg por día se reserva a aquellos casos en que los episodios sean relacionados al cambio de altitud.

## TRATAMIENTO INVASIVO

Los tratamientos invasivos se deben utilizar sólo cuando existe falla en respuesta a los fármacos. Los procedimientos quirúrgicos se realizan en aquellos casos en que la cefalea se presenta siempre en el mismo lado. Los procedimientos quirúrgicos dado que involucran la lesión trigeminal producen anestesia hemifacial (que puede ser más molesta que el dolor mismo y que incluye anestesia corneal con el riesgo de queratitis) y potencial riesgo de anestesia dolorosa, EVC isquémico o hemorrágico, infección, debilidad que se resuelve en 1 a 6 meses.

### Bloqueo del nervio occipital mayor

Se ha utilizado con o sin la administración concomitante con lidocaína o triamcinolona como tratamiento profiláctico transicional con respuesta del 64-96%<sup>77-81</sup>.

## Cirugía

Las técnicas quirúrgicas establecidas incluyen:

\*Procedimiento que modifican la transmisión parasimpática: sección del nervio petroso superficial mayor, el nervio intermedio, el ganglio esfenopalatino.

\*Procedimientos en el nervio trigémino: inyección de alcohol en el ganglio de Gasser, avulsión de nervios infraorbitario, supraorbitario y supratoclear, inyección retrogasseriana de glicerol, rizotomía o lesión ganglionar trigeminal mediante termocoagulación por

radiofrecuencia (la técnica más utilizada y una de las más eficaces 70% de respuesta)<sup>82-5</sup> o mediante sección quirúrgica.

\*Estimulación hipotalámica: Ha sido utilizada en cefalea en racimos crónica estimulando el hipotálamo posterior inferior<sup>86</sup>. El procedimiento tiene complicaciones potenciales, existiendo el reporte de la muerte de un paciente aunque no se ha determinado la relación de esta con el procedimiento en sí<sup>87</sup>.

## SUMMARY

### Cluster headache.

Cluster headache is a stereotyped primary pain syndrome that is probably the most severe cause of headache existing. It is characterized by strictly unilateral headache, predominantly nocturnal, lasting from 15 to 180 minutes, accompanied by at least one ipsilateral autonomic phenomena. Symptoms occur several times a day (clusters) having a rhythmic periodicity and a circadian behavior. Its incidence is 4-15 cases per 100 000, the annual prevalence is 53 cases per 100 000, and has a radius male: female 4-9:1. The most common age of onset is 27 to 31 years. There is a genetic predisposition for the disease with the existence of a first line family member in 3,4-12% of affected patients. Pathophysiologically it involves changes in the trigemino-vascular system, the cavernous sinus, the ventral-posterior thalamus, frontal cortex, the cingulum, the insula, basal ganglia, the inferior and posterior hypothalamic gray matter. Autonomic changes are due to parasympathetic activation by the facial nerve through the pterygopalatine ganglion and transitory deficiency of the cervical sympathetic system. There is a modification in the levels of gene-related peptide calcitonin, vasoactive intestinal peptide, L-arginine-nitric oxide, endothelin-1, testosterone, thyrotropin, cortisol, growth hormone, luteinizing hormone, prolactin and melatonin. The treatment is divided in: acute pharmacology including oxygen, the use of hyperbaric chamber, triptans, sumatriptan, zolmitriptan, ergotamine and intranasal lidocaine, transitional and chronic prophylactic containing steroids, ergotamine, verapamil, metisergide, lithium carbonate, valproic acid and melatonin, and invasive treatment consisting on blockade, surgery, among others. (MÉD. UIS. 2009;22(3):204-13)

Key words: Cluster Headache. Autonomic Changes. Trigeminal Vascular System.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ekbom K, Hardebo JE. Cluster headache: aetiology, diagnosis and management. *Drugs* 2002;62:61-9.
2. Kudrow L. Cluster headache: mechanism and management. Oxford: Oxford University Press, 1980.
3. Ekbom K. A clinical comparison of cluster headache and migraine. *Acta Neurol Scand* 1970;46(Suppl 41):1.
4. Lance JW. Mechanism and management of headache 5<sup>th</sup> edition. London: Butterworth Scientific 1993.

5. Fischera M, Marziniak M, Gralow I et al. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 2008;28(6):614-8.
6. Ekblom K, Ahlberg B, Schele R. Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18. *Headache* 1978;18:9.
7. Kudrow L. Cluster headache. In Blau JN, ed. *Headache: Clinical, Therapeutic, Conceptual and Research Aspects*. London: Chapman and Hall, 1987.
8. Russell MB, Anderson PG, Thomsen LL, et al. Cluster headache is an autosomal dominantly inherited disorder in some families: a complex segregation analysis. *J of Medical Genetics* 1995;32:954-6.
9. Russel MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004;3(5):279-83.
10. Sjaastad O, Shen JM, Stovner LJ, et al. Cluster headache in identical twins. *Headache* 1993;33:214-7.
11. Haan J, van Vliet JA, Kors EE, et al. No involvement of the calcium channel gene (CACNA1A) in a family with cluster headache. *Cephalalgia* 2001;21:959-62.
12. Sjostrand C, Modin H, Masterman T, et al. Analysis of nitric oxide synthase genes in cluster headache. *Cephalalgia* 2002;22:758-64.
13. Shimomura T, Kitano A, Marukawa H, et al. Point mutation in platelet mitochondrial tRNA (Leu(UUR)) in a patient with cluster headache. *Lancet* 1994;344:625.
14. Ekblom K, Greitz T. Carotid angiography in cluster headache. *Acta Radiol* 1970;10:177-86.
15. Goadsby PJ. Cluster headache: new perspectives. *Cephalalgia* 1999;19 (Suppl 25):39-41.
16. May A, Bahra A, Buchel C, et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998;352:275-8.
17. DaSilva AF, Goadsby PJ, Borsook D. Cluster headache: a review of neuroimaging findings. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11(2):131-6.
18. Frese A, Evers S, May A. Autonomic activation in experimental trigeminal pain. *Cephalalgia* 2003;23:67-8.
19. D'Amico D, Ferraris A, Leone M, et al. Increased plasma nitrites in migraine and cluster headache patients in interictal period: basal hyperactivity of L-arginine-NO pathway? *Cephalalgia* 2002;22:33-6.
20. Franceschini R, Tenconi GL, Leandri M, et al. Endothelin-1 plasma levels in cluster headache. *Headache* 2002;42:120-4.
21. Kudrow L. Plasma testosterone and LH levels in cluster headache. *Headache* 1977;17:91-2.
22. Kudrow L. Plasma testosterone in cluster headache: preliminary results. *Headache* 1976;16:228-31.
23. Nelson RF. Testosterone levels in cluster and non-cluster migrainous patients. *Headache* 1978;18:265-7.
24. Leone M, Partuno G, Vescovi A, et al. Neuroendocrine dysfunction in cluster headache. *Cephalalgia* 1990;10:235-9.
25. Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekblom K, et al. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:207-13.
26. International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(suppl 7):1-28. 2nd edition, *Cephalalgia* 24 Suppl 1 2004.
27. Vingen JV, Pareja JA, Stovner LJ. Quantitative evaluation of photophobia and phonophobia in cluster headache. *Cephalalgia* 1998;18:250-6.
28. Nappi G, Micieli G, Cavallini A, et al. Accompanying symptoms of cluster attacks: their relevance to the diagnostic criteria. *Cephalalgia* 1992;12:165-8.
29. Kudrow L. Cluster headache: diagnosis and management. *Headache* 1979;19:142-50.
30. Levi R, Edman GV, Ekblom K, et al. Episodic cluster headache II: high tobacco and alcohol consumption in males. *Headache* 1992;32:184-7.
31. Rozen TD. Atypical presentations of cluster headache. *Cephalalgia* 2002;22:725-9.
32. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. *Headache* 2007;47(6):969-80.
33. Klapper JA, Klapper A, Voss T. The misdiagnosis of cluster headache: a nonclinic, population-based, Internet survey. *Headache* 2000;40:730-5.
34. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981;21:1-4.
35. Fogan L. Treatment of cluster headache: a double blind comparison of oxygen vs air inhalation. *Arch Neurol* 1985;42:362-3.
36. Rozen TD. High oxygen flow rates for cluster headache. *Neurology* 2004; 63:593.
37. Rozen TD, Niknam R, Shechter AL, et al. Gender differences in clinical characteristics and treatment response in cluster headache patients. *Cephalalgia* 1999;19:323.
38. Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, et al. Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain* 1993;52:243-5.
39. Weiss LD. Treatment of cluster headache patient in a hyperbaric chamber. *Headache* 1989;29:109-10.
40. Porta M, Granella F, Coppola A, et al. Treatment of cluster headaches with hyperbaric oxygen. *Cephalalgia* 1991;11(Suppl 11):236-7.
41. Nilsson Remahl AI, Ansjon R, et al. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross over-study. *Cephalalgia* 2002;22:730-9.
42. Ekblom K, Monstad I, Prusinski A, et al. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache a dose comparison study. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *Acta Neurol Scand* 1993;88:63-9.
43. Wilkinson M, Pfaffenrath V, Schoenen J, et al. Migrain and cluster headache –their manegement with sumatriptan: a critical review of the current clinical experience. *Cephalalgia* 1995;15:337-57.
44. Diener HC. Sumatriptan in the treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 2001;21:16-7.
45. Ekblom K. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Eng J Med* 1991;325:322-6.
46. Ekblom K, Krabbe A, Micieli G, et al. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). Sumatriptan Cluster Headache Long-term Study Group. *Cephalalgia* 1995;15:230-6.
47. Hardebo JE, Dahlof C. Sumatriptan nasal spray (20mg/doses) in the acute treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 1998;18:487-9.
48. van Vliet JA, Bahra A, Martin V. Intranasal sumatriptan is effective

- in the treatment of acute cluster headache double blind placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia* 2001;21:267-72.
49. Schuh-Hofer S, Reuter U, Kinze S, et al. Treatment of acute cluster headache with 20 mg sumatriptan nasal spray –an open pilot study. *J Neurol* 2002;249:94-9.
50. Hering-Hanit R. Alteration in nature of cluster headache during subcutaneous administration of sumatriptan. *Headache* 2000;40:41-4.
51. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JL, et al. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000;54:1832-9.
52. Andersson PG, Jespersen LTJ. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. *Cephalalgia* 1986;6:51-4.
53. Kittle JP, Grouse DS, Seyboro ME. Cluster headache: local anesthetic abortive agents. *Arch Neurol* 1985;42:496-8.
54. Rapoport AM, Bigal ME, Tepper SJ et al. *CNS Drugs* 2004;18(10):671-85.
55. Capobianco DJ, Dodick DW. Diagnosis and treatment of cluster headache. *Semin Neurol* 2006;26(2):242-59.
56. Prusinski A, Kozubski W, Szulc-Kuberska J. Steroid treatment in the interruption of clusters in cluster headache patients. *Cephalalgia* 1987;7(Suppl 6):332-3.