



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

CEFALEA EN RACIMOS

*Alejandro Abarca**

RESUMEN:

La Cefalea en Racimos es una de las cefaleas primarias más dolorosas, con una prevalencia de alrededor de 1-4/1000 adultos de la población general. Aproximadamente el 90% de los individuos afectados experimenta ataques diarios por varias semanas o meses (periodos de racimos o dolor) separados por intervalos libres de dolor que se prolongan por meses o años (periodos de remisión). El restante 10% de los pacientes sufre un patrón más crónico marcado por ataques que persisten por más de 1 año sin periodos de remisión o con periodos de remisión muy cortos. Durante los ataques la mayoría de los pacientes experimenta dolor severo, unilateral, principalmente alrededor de la órbita. El inicio del ataque es rápido y alcanza su pico de intensidad en unos 5 a 15 minutos. La duración usual de los ataques es de 45 minutos hasta 90 minutos, sin embargo pueden prolongarse hasta por 3 o más horas. Se asocian síntomas autonómicos en el mismo lado afectado por el dolor e incluyen inyección conjuntival, epifora, congestión nasal o rinorrea, y Síndrome de Horner de manera parcial. A pesar de que el mecanismo fisiopatológico no se ha dilucidado por completo, su periodicidad circadiana y circanual sugieren la implicación del hipotálamo en la patogénesis de esta afección. La mayoría de los pacientes son manejados de manera exitosa con la terapia médica, la cual puede ser dividida en tratamiento abortivo (como oxígeno o sumatriptan subcutáneo) para ser utilizado durante los ataques y tratamiento profiláctico, el cual busca inducir y mantener los periodos de remisión.

PALABRAS CLAVE:

Cefalea en Racimos, Cefalea de Horton

ABSTRACT:

Cluster headache is one of the most painful primary headache disorders with a prevalence of about 1-4/1000 of the adult population. Approximately 90% of affected individuals experience daily attacks for several weeks to months (cluster periods) separated by attack-free intervals lasting for months to years (remission periods). The other 10% of sufferers exhibit a more chronic pattern marked by attacks that persist for longer than 1 year with no remission or only short periods of remission. During attacks, most patients experience severe, unilateral pain, primarily around the orbit. The onset of attack is rapid and reaches peak intensity within 5 to 15 minutes. Attacks typically last from 45 minutes to 90minutes, but they may last longer than 3 or more hours. Associated autonomic symptoms occur on the same side of the headache and include conjunctival injection and lacrimation, nasal congestion or rhinorrhea, and partial Horner syndrome. Despite the pathophysiologic mechanisms remain undetermined, its circadian and circannual periodicity suggest the implication of the hypothalamus in the pathogenesis of the disorder. Most patients are successfully managed with medical therapy; medication management can be divided into abortive treatments (such as oxygen or subcutaneous sumatriptan) for an ongoing attack and prophylactic treatment, which aims to induce and maintain a remission.

1. Médico Genera. Correo electrónico: alejandroabarcac@gmail.com
Recibido para publicación 17/09/15 Aceptado 26/10/15



KEY WORDS:

Cluster Headache, Horton Headache

Introducción

La Cefalea en Racimos, por su traducción del inglés (Cluster Headache), también conocida como Cefalea de Horton, fue apodada con el sobrenombre de “Cefalea del Suicidio” en 1939 luego de que el Dr. B.T. Horton (neurólogo estadounidense que propuso su etiología), la describiera como “un dolor tan severo, que se debe vigilar a los pacientes por el riesgo de cometer suicidio”. La Cefalea en Racimos es comúnmente descrita por los pacientes como “el peor dolor experimentado un todo su vida”. Típicamente el dolor se presenta de manera unilateral y tiende a ocurrir en “racimos” (o grupos) durante un periodo de semanas o meses. Su incidencia se calcula en 2-3 por cada 1000 personas.

Durante la primera mitad del siglo XX, se publicaron diferentes descripciones de cefaleas estrictamente unilaterales, a las cuales se les adjudicaron varios nombres, muchas de las descripciones enfatizaron en algún síntoma en particular. Es hasta 1952 cuando el Dr. Kunkle propone que todas estas cefaleas estrictamente unilaterales eran en realidad la misma condición y debían conocerse bajo el mismo nombre. El Dr. Kunkle logra enfatizar una característica que hasta la fecha había sido pasada por alto por sus colegas, la recurrencia circadiana de los ataques y la recurrencia anual de los “racimos”. Esta periodicidad constituye la cuarta característica cardinal, la cual aunada al dolor violento, estrictamente unilateral, y manifestaciones autónomas concomitantes, establecen a las Cefaleas en Racimos como entidad clínica.

De igual forma en 1952, el Dr. Horton postuló una notable teoría del posible mecanismo de las Cefaleas en Racimos, que a la prostre le otorgó el reconocimiento en su nombre. Acuñó el término “cefalea histamínica” para lo que él llamó “nuevo síndrome de cefalea vascular”, y sugirió a la histamina como agente abortivo. Propuso un mecanismo alérgico e hiperérgico para esta condición y consideró que el tratamiento con histamina podría ser efectivo al desensibilizar el mecanismo. Lo destacable de la teoría del Dr. Horton, fue poder detectar cambios en los niveles de histamina con los medios disponibles para la época.¹

Epidemiología

La prevalencia de la Cefalea en Racimos es sólo del 0.1-0.4% de la población general. Este trastorno es más común en hombres que en mujeres, la literatura reporta relaciones hombres:mujeres desde 3.9:1 hasta 7.2:1. Este marcado predominio en hombres contrasta con la migraña, la cual es una patología mucho más común y afecta en mayor proporción a las mujeres. La edad promedio a la cual se presenta la primera crisis es al final de la década de los 20 años.²

A pesar de la mínima prevalencia de la Cefalea en Racimos en la población general, aproximadamente el 7% de los pacientes que padecen Cefaleas de Horton tiene un familiar de primer grado que también lo padece. El riesgo de padecer esta afección se incrementa hasta 14 veces para los familiares de primer grado de los pacientes.²

Un interesante estudio conducido por Zarrilli et al indagó en las mutaciones genéticas de un grupo de 54 pacientes que sufrían de Cefalea de Horton de manera esporádica comparados con 200 pacientes control. El estudio se centró en encontrar arreglos de ADN que propiciaran padecer Cefalea de Horton de manera esporádica familiar. Sin embargo los datos recolectados demostraron una heterogenicidad de la cefalea de Horton, sugiriendo que mutaciones en el gen alcohol deshidrogenasa 4 (ADH4) y el gen neurexin3 (NRXN3) podrían relacionarse en algunos casos con la cefalea en racimos.³

La mayoría de pacientes experimentan uno o dos “racimos” de ataques por año, usualmente durante estos períodos los ataques suceden a diario. La gran mayoría sufre de uno a tres ataques de dolor por día, sin embargo algunos



pacientes reportan hasta 8 ataques al día. Los episodios de ataques duran aproximadamente 2 meses, pero la duración varía en un rango de entre 4 y 16 semanas. Cada episodio de ataques es seguido de un período de remisión de relativa larga duración, yendo desde los 6 meses hasta los 2 años. Este patrón de duración se muestra relativamente constante entre los individuos.²

La información concerniente a la historia natural de la enfermedad es muy limitada. Un estudio realizado por Manzoni et al evaluó a 140 pacientes que sufrían de Cefalea en Racimos de forma episódica y a 49 pacientes que la sufrían de forma crónica de más de 10 años de duración. Los sujetos fueron seguidos por un lapso de 10 años, al cabo de este lapso el patrón de los ataques cambió de episódico a crónico en 13% de los casos, mientras que el cambio de crónico a episódico se dio en un 33% de los casos.⁴

Una de las características más destacables de la Cefalea en Racimos es la ritmicidad circadiana y circanual. Los ataques tienen una predilección por ocurrir a la misma hora del día, y los “racimos” tienden a ocurrir en la misma época del año. En los países de climas templados se ha especulado que existe una asociación entre el inicio de los ataques y las horas de luz día, la mayoría de las exacerbaciones ocurren en las primeras dos semanas de solsticio de verano y de invierno, menos ataques ocurren en las dos semanas de inicio y final del horario de verano.

Etiología

La fisiopatología de la Cefalea de Horton aún no ha sido completamente dilucidada, sin embargo se han alcanzado avances interesantes en la comprensión de este padecimiento. Teorías anteriores se centraron en el sistema vascular, con inflamación en la región del seno cavernoso; los estudios más recientes sugieren que los cambios en el seno cavernoso no se limitan a la Cefalea en Racimos y son probablemente un fenómeno secundario. Nuevos estudios de imágenes han utilizado la nitroglicerina para evocar los ataques, con lo cual se ha observado un incremento en el flujo sanguíneo regional de manera ipsilateral e inferior al área hipotalámica.

Estudios neuroendocrinológicos han encontrado que durante los ataques se registran niveles alterados de cortisol, hormona de crecimiento y testosterona. Los niveles de melatonina también se encuentran alterados tanto en los periodos de ataques como en los de remisión.

Diversos estudios de imágenes han tratado de encontrar alteraciones estructurales y funcionales de quienes sufren de Cefaleas de Horton que permitan explicar su etiología. Algunos de los hallazgos mostraron alteraciones en el metabolismo cerebral concentrados en el sistema descendente de control del dolor. Con el objetivo de evaluar si estos cambios en el metabolismo cerebral durante los periodos de dolor eran debido a cambios estructurales y si estos cambios estructurales variaban entre los periodos de dolor y los de remisión, el estudio de Yang et al comparó mediante resonancias magnéticas el volumen de masa gris de 49 pacientes que sufrían de Cefaleas de Horton de manera esporádica contra 49 pacientes control, además de recomparar a 12 pacientes en periodos de dolor contra remisión. Comparados contra los pacientes control, los pacientes que padecen de Cefalea en Racimos durante los episodios de dolor mostraron reducciones significantes de volumen de material gris de manera bilateral en los giros medio frontal, medial frontal e izquierdo superior. Al ser analizados en periodos de remisión, se mostró una tendencia de reducción del volumen de materia gris en el giro izquierdo medio frontal. Estas áreas afectadas pertenecen a las zonas frontales de modulación del dolor, por lo cual los autores concluyen que estas alteraciones en el volumen de materia gris podrían reflejar una capacidad insuficiente de regulación del dolor en pacientes que sufren de Cefaleas de Horton episódicas, lo que podría ser un factor fisiopatológico importante.⁵

A pesar de no conocerse con certeza el mecanismo fisiopatológico exacto de la cefalea en racimos, la característica cardinal de periodicidad circadiana y circanual sugieren que la estructura clave en la génesis de los ataques es el hipotálamo, por este motivo los estudios neuroendocrinos recientes se han centrado en esta estructura para tratar de determinar la disfunción precisa o los cambios tempranos que preceden los ataques. Novedosa información confirma esta sospecha y apunta hacia anomalías en el hipotálamo como cruciales en la fisiopatología de este padecimiento.



Se cree que fibras descendentes del hipotálamo al núcleo caudado del trigémino y al núcleo salivatorio superior pueden activar el sistema parasimpático craneal y trigeminal, evocando los síntomas y las manifestaciones clínicas.

Otra de las estructuras recientemente asociada en la patogénesis de la Cefalea de Horton es el llamado “salience network” que incluye principalmente la corteza dorsal anterior del cíngulo y la ínsula anterior u opérculo frontal, y que se relaciona con emociones, dolor, y el procesamiento autónomo. Mediante la utilización de estudios de imágenes tanto PET como RM en pacientes con Cefaleas de Horton episódicas, el estudio de imágenes funcionales de Yu et al determinó anomalías de conectividad funcional entre el hipotálamo y el “salience network” tanto en periodos de dolor como en periodos de remisión. Los autores concluyeron que estos hallazgos sugieren que la disminución de la coactivación del hipotálamo-SN podría verse implicada en los ataques de la cefalea en racimos por defectos en la vía central de control del dolor, y a la vez verse implicada en la sintomatología por una desregulación autonómica.⁶

Manifestaciones Clínicas

Aproximadamente el 90% de los pacientes manifiesta ataques diarios durante varias semanas o meses (periodos de racimos), separados por intervalos libres de ataques que van de meses a años (periodos de remisión). El restante 10% de los pacientes sufre un patrón crónico marcado por ataques que persisten por más de un año sin periodos de remisión o con periodos de remisión muy cortos, menores a un mes de duración.

Durante los ataques, la mayoría de los pacientes experimenta un dolor severo, unilateral, principalmente alrededor de la órbita, sin embargo, el dolor puede alternar entre un lado y el otro en diferentes “racimos” de dolor y ocasionalmente en el mismo “racimo”.

El inicio del episodio de dolor es rápido, alcanza el pico de intensidad alrededor de los 5 a los 15 minutos. El dolor es tan intenso y de inicio tan súbito que puede despertar a los pacientes del sueño. Como se comentó anteriormente, la gran mayoría de los pacientes cuenta con intervalos libres de dolor, sin embargo algunos pacientes pueden sufrir dolor leve interictal entre los ataques.

La duración de los ataques de dolor es menor que en otras patologías, duran en promedio 60 minutos, con un rango que va desde los 45 a los 90 minutos. A pesar de ser inusual, algunos ataques pueden durar hasta 3 horas, incluso pueden durar tanto como 48 horas. Los pacientes se muestran muy agitados e inquietos durante los ataques de dolor, lo cual contrasta con el estado “vegetativo” que asumen los pacientes migrañosos.

Un rasgo similar a las migrañas, es que la Cefalea en Racimos puede asociar síntomas prodrómicos como náuseas, fotofobia, fonofobia o aura visual; sin embargo estos síntomas prodrómicos son poco usuales, es mucho más común observar síntomas autonómicos, lo cual constituye una característica distintiva de la Cefalea de Horton y se encuentran presentes en al menos el 90% de los casos. El síntoma autonómico más frecuente es la inyección conjuntival y epifora, aunado a congestión nasal o rinorrea, y parcialmente síndrome de Horner.

Entre los posibles desencadenantes de los ataques se han reportado la nitroglicerina, la exposición a los hidrocarburos, el calor y el alcohol. Lo interesante del alcohol es que se ha visto que desencadena episodios de dolor mientras el paciente se encuentra en un “racimo”, sin embargo no logra desencadenar ataques si el paciente se encuentra en periodo de remisión.⁷

Diagnóstico

El diagnóstico de esta patología es básicamente clínico. La Sociedad Internacional de Cefaleas propone los siguientes criterios diagnósticos:⁸



- A. Al menos 5 ataques que cumplan con los criterios B-D
- B. Dolor orbital, supraorbital o temporal, unilateral, severo o muy severo, de duración de 15-180 minutos sin tratamiento
- C. Cefalea presenta al menos 1 de las siguientes características:
 - 1. Inyección conjuntival y/o epifora ipsilateral
 - 2. Congestión nasal y/o rinorrea ipsilateral
 - 3. Edema palpebral ipsilateral
 - 4. Sudoración frontal y facial ipsilateral
 - 5. Miosis y/o ptosis ipsilateral
 - 6. Sensación de inquietud o agitación
- D. Frecuencia de ataques desde 1 día de por medio, hasta 8 por día
- E. Cuadro clínico no atribuible a otra condición

Tratamiento

Podemos dividir el tratamiento en dos estrategias: sintomático o abortivo, tomado al momento del ataque de dolor; y profiláctico o preventivo, tomado cuando se inician los “racimos” o brotes para prevenir ataques futuros. Se discutirán los hallazgos del estudio meta-análisis de la Dra. Pringsheim del Departamento de Neurociencias Clínicas de la Universidad de Calgary en Canada, el cual evaluó los resultados recopilados en 27 estudios clínicos, prospectivos, aleatorizados, doble ciego, de cualquier agente farmacológico, utilizado para el alivio sintomático o preventivo de la cefalea en racimos.⁹

Tratamiento sintomático:

El tratamiento sintomático busca detener el dolor y los síntomas asociados lo más pronto posible. El reto consiste en ser efectivo a pesar del inicio súbito y relativamente corto del dolor. Se consideran como las opciones más efectivas para el alivio sintomático al oxígeno y al Sumatriptan subcutáneo. A continuación se describen los más importantes:

- Oxígeno: evidencia tipo A, muestra eficacia en mejorar respuesta al dolor. Se administra al 100%, de 6 a 12 litros por minuto, durante 15 minutos. Su mecanismo de acción es desconocido y no se reportan efectos adversos.
- Sumatriptan subcutáneo: evidencia tipo A, muestra eficacia en mejorar respuesta al dolor. Dosis administrada de 6mg. Efectos adversos reportados: reacción en sitio de inyección, náuseas, vómitos, mareos, fatiga y parestesias.
- Zolmitriptan spray nasal: evidencia tipo A, muestra eficacia en mejorar respuesta al dolor. Dosis administrada de 5-10mg. Efectos adversos reportados: sabor desagradable, malestar en cavidad nasal, somnolencia, mareos, náuseas.
- Sumatriptan spray nasal: evidencia tipo B (debería ser considerado como tratamiento sintomático), muestra eficacia en mejorar respuesta al dolor. Dosis administrada de 20mg. Efectos adversos reportados: sabor amargo.
- Zolmitriptan oral: evidencia tipo B (debería ser considerado como tratamiento sintomático), muestra eficacia en mejorar respuesta al dolor. Dosis administrada de 5-10mg. Efectos adversos reportados: parestesias, pesadez, náuseas, mareos.

Utilizar el oxígeno como tratamiento de elección tiene como grandes ventajas el hecho no contar con efectos adversos asociados a estas dosis ni a esta duración, además puede ser combinado con otros tratamientos y puede ser utilizado varias veces en un mismo día. Se desconoce su mecanismo de acción, se cree que la falta de estudios podría estar limitando sus aplicaciones.¹⁰ Los triptanes por su parte, están contraindicados en enfermedad isquémica coronaria, hipertensión no controlada, apoplejía y enfermedad arterial periférica. Estos fármacos están limitados a dos o tres dosis por día, su costo puede llegar a ser elevado, además de no encontrarse disponibles en todos los países.



A pesar de sus ventajas, se estima que alrededor de un 15% de los pacientes no logra aliviar el dolor con las dosis mencionadas de oxígeno. Un estudio conducido por Backx et al evaluó la respuesta a la terapia de oxígeno de 115 pacientes con Cefalea en Racimos; buscó asociar factores que predijeran una pobre respuesta al oxígeno. El estudio determinó tres posibles factores predictores de pobre respuesta al oxígeno: sorprendentemente uno de ellos es no tener historia de fumado previa, además de episodios de dolor interictales, y finalmente episodios de dolor de más de 180 minutos de duración.¹¹ Se necesitan más investigaciones para poder determinar posibles mecanismos y mejoras en el tratamiento con oxígeno.

Tratamiento profiláctico:

El tratamiento profiláctico intenta mantener al paciente en periodo de remisión. Estos tratamientos por lo general se empiezan durante los meses vulnerables a presentar un periodo de ataques de dolor, ya que como se mencionó anteriormente, estos periodos suelen ser relativamente constantes entre los pacientes.

Algunos de los agentes profilácticos han sido también llamados *agentes de transición*, entre ellos podemos citar los corticoesteroides, la ergotamina y algunos triptanes. El objetivo es el mismo, inducir un periodo de remisión, o disminuir el número de ataques de dolor del "racimo". Buscan detener casi de inmediato las crisis, y mantener este alivio del dolor hasta que la dosis de los profilácticos a largo plazo sea efectiva. Por lo general logran inducir la remisión de manera más rápida que los agentes meramente profilácticos crónicos.¹²

La mayoría de estos medicamentos de transición no han sido sometidos a ensayos clínicos rigurosos, sin embargo son muy utilizados en la práctica clínica. Entre los esquemas de esteroides orales se describe la prednisona a 60mg diarios durante 3 días, luego disminuyendo 10mg cada 3 días durante un total de 18 días. Las terapias transicionales son especialmente apropiadas para pacientes que presentan una frecuencia mayor en los ataques.⁹

Los medicamentos más importantes en el tratamiento profiláctico serían:

- Civamide: evidencia tipo B (debería ser considerado como tratamiento profiláctico), muestra eficacia en mejorar respuesta al dolor. Dosis administrada de 100 µL. Efectos adversos reportados: epifora, faringitis, rinorrea, sensación quemante en cavidad nasal.
- Inyección de esteroides suboccipital: evidencia tipo B (debería ser considerado como tratamiento profiláctico), muestra eficacia en mejorar respuesta al dolor. Dosis administrada de 2.5mL de esteroides de acción corta o prolongada. Efectos adversos reportados: dolor transitorio en zona de inyección.
- Verapamilo: evidencia tipo C (puede considerarse como tratamiento profiláctico), muestra eficacia en mejorar respuesta al dolor. Dosis administrada de 360mg. Efectos adversos reportados: constipación, disminución de presión arterial y frecuencia cardíaca
- Litio: evidencia tipo C (puede considerarse como tratamiento profiláctico), muestra eficacia en mejorar respuesta al dolor. Dosis administrada de 900mg. Efectos adversos reportados: poliuria, (crónicos) tremor, hipotiroidismo, diabetes insípida.
- Melatonina: evidencia tipo C (puede considerarse como tratamiento profiláctico), muestra eficacia en mejorar respuesta al dolor. Dosis administrada de 10mg. No se han reportado efectos adversos.
- Prednisolona: evidencia tipo U (evidencia insuficiente para recomendación)

Se deben mencionar aspectos muy puntuales con respecto a estos criterios basados en el análisis de 27 estudios clínicos, prospectivos, aleatorizados, doble ciego, de cualquier agente farmacológico, utilizado para el alivio sintomático o preventivo de la cefalea en racimos. Primero es importante señalar que no todas las drogas ampliamente utilizadas en el tratamiento de la Cefalea en Racimos, han sido estudiadas de manera apropiada con estudios clínicos modernos; esto implica que al analizar medicamentos como Verapamilo, Litio y los corticoesteroides, de los cuales se cuenta con extensa experiencia clínica como tratamientos profilácticos, sean catalogados como evidencia tipo C. Es importante resaltar que el Verapamilo en general es considerado el principal tratamiento profiláctico. Otro aspecto que merece



ser destacado es que se ha evidenciado una mejor respuesta al Lito como tratamiento profiláctico por parte de los pacientes que sufren de Cefalea de Horton de manera crónica, al ser comparados con los pacientes que lo sufren de manera episódica.

Neuroestimulación:

En el tratamiento de la Cefalea en Racimos refractaria se han utilizado diversas técnicas de neuroestimulación, tanta la técnica cerebral profunda como la nerviosa periférica, los cuales son procedimientos invasivos que han demostrado buena eficacia a la hora de controlar los síntomas de pacientes refractarios, pero con potenciales complicaciones inherentes al procedimiento.

La neuroestimulación cerebral profunda se desarrolló luego de la identificación de la presunta zona generadora del dolor en el hipotálamo posterior, alrededor de 60-70% de los pacientes sometidos a este procedimiento reportan mejorías en la frecuencia de los ataques, sin embargo al ser un procedimiento tan invasivo acarrea riesgo de complicaciones severas para el paciente. Otras de las técnicas utilizadas son la neuroestimulación bilateral de los nervios occipitales y la neuroestimulación del ganglio esfenopalatino, ambas han sido recomendadas para pacientes refractarios, de igual forma alrededor del 70% de los pacientes sometidos a estos procedimientos reportan una reducción del 50% en la frecuencia de los ataques. Entre los principales inconvenientes de estos procedimientos se encuentran el costo relativamente alto, la pericia requerida por parte del cirujano, las posibles complicaciones del procedimiento, y se debe tomar en cuenta que alrededor de un 30% de los pacientes refractarios no reportaran mejoría.¹³

Debido a la necesidad de buscar alternativas para pacientes refractarios con menos riesgo de posibles complicaciones, se ha buscado técnicas de neuroestimulación no invasivas. Recientemente se trabaja en la estimulación no invasiva del nervio vago, la cual preliminarmente ha mostrado buena eficacia y podría perfilarse como alternativa no invasiva. Se sugiere como posible mecanismo de acción, que la inhibición del dolor ocurre por la inhibición directa de aferentes vagales al núcleo caudal del trigémino.¹³ Son necesarios más estudios que comprueben su real eficacia y busquen otras alternativas no invasivas.

Conclusión

La Cefalea en Racimos es una cefalea primaria, la cual se presenta como un síndrome bien descrito, caracterizado por dolor muy intenso, estrictamente unilateral, con manifestaciones autonómicas concomitantes y la ritmicidad circadiana y circanual como su característica más destacable. A pesar de los avances en la investigación, su fisiopatología continua siendo poco clara, no se conoce con exactitud cuales son las anomalías estructurales y funcionales de su etiología. Las opciones terapéuticas se dividen en abortivas y profilácticas, los pacientes suelen responder de buena manera a diferentes medicamentos que no son analgésicos primarios. Avances mayores en la investigación de su fisiopatología, podrían llevar a terapias aún más efectivas en el futuro.

Referencias

1. Bussone, G. (2008). Cluster headache: from treatment to pathophysiology. *Neurological Sciences*, s1-s6.
2. Dodick, D., & Saper, J. (2003). Cluster and chronic daily headache. *Neurology*, 31-37.
3. Zarrilli, F., Tomaiuolo, R., Ceglia, C., Lombardo, B., Izzo, B., Castaldo, G., . . . De Simone, R. (2015). Molecular Analysis of Cluster Headache. *Clinical Journal of Pain*, 52-57.
4. Manzoni GC, M. G. (1991). Cluster headache-course over ten years in 189 patients. *Cephalalgia*, 169-174.



5. Yang, F.-C., Chou, K.-H., Fuh, J.-L., Huang, C.-C., Lirng, J.-F., Lin, Y.-Y., . . . Wang, S.-J. (2013). Altered gray matter volume in the frontal pain modulation network in patients with cluster headache. *PAIN*, 801-807.
6. Yu, S., Ma, L., Wang, Y., Tian, L., & Qiu, E. (2015). Abnormal coactivation of the hypothalamus and salience network in patients with cluster headache. *Neurology*, 1402-1408.
7. Chang, H., & Glass, R. (2009). Cluster Headache. *Journal of the American Medical Association*, 2502.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society. (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 629-808.
9. Pringsheim, T., Becker, W., & Francis, G. (2010). Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology*, 463-473.
10. Goadsby, P., Cohen, A., & Burns, B. (2009). High-Flow Oxygen for Treatment of Cluster Headache. *Journal of American Medical Association*, 2451-2457.
11. Backx, Haane, Ceuster, D., & Koehler. (2010). Cluster headache and oxygen: is it possible to predict which patients will be relieved? *Journal of Neurology*, 1533-1542.
12. McGeeney, B. (2005). Cluster Headache Pharmacotherapy. *American Journal of Therapeutics* , 351–358.
13. L´aineza, M., & Jensen, R. (2015). Noninvasive neuromodulation in cluster headache. *Current Opinion Neurology*, 271-276.