

Cefalea en racimos crónica

J. García-García, R. Leira Muiño

INTRODUCCIÓN

La cefalea en racimos (CR) es una entidad clínica de naturaleza esencial, de curso cíclico, que se conoce desde los escritos de Tulp en el siglo XVII¹. Se caracteriza por la aparición de ataques de dolor periorbital, estrictamente unilaterales, junto con signos autonómicos locales homolaterales². La clasificación actual de la *Internacional Headache Society* (IHS) sitúa la CR en el apartado 3, junto a otras cefaleas trigémico-autonómicas, como uno de sus grupos diagnósticos principales³. Se conoce también como cefalea de Horton, cefalea histamínica o cefalea en acumulos o en tandas, calificativos estos últimos que hacen referencia al tercer hecho fundamental: el agrupamiento de los ataques del dolor en periodos de tiempo que denominamos racimos.

Se distinguen dos formas de presentación. La forma episódica (CRE), en la cual se alternan los racimos con periodos libres de dolor que habitualmente se prolongan durante meses o años³; esta entidad mantiene unos criterios bien definidos y, por lo general, no ofrece problemas especiales en el diagnóstico o tratamiento. Por otro lado, la forma

crónica (CRC), que se caracteriza porque los ataques duran más de un año o porque los periodos asintomáticos son inferiores a un mes³. Uno de cada diez pacientes presenta la forma crónica.

Una pequeña parte de los pacientes no responden al tratamiento farmacológico, representado las formas de CR refractaria, requiriendo el empleo simultáneo de varios fármacos o, incluso, la utilización de métodos quirúrgicos. Estas formas suponen en la mayoría de los casos un reto para el médico que las atiende, habiéndose descrito diferentes pautas de abordaje.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS

La frecuencia en la población general de la CR es mucho menor que otras cefaleas primarias, como la migraña o la cefalea tensional. La incidencia de la CR varía entre un 2,5 y 9,8 casos/100.000 personas-año. La prevalencia oscila, según los estudios, de 56 a 327/100.000⁴. La enfermedad es más frecuente en el varón en los estudios epidemiológicos y aún más en las series clínicas.

Sin embargo, estudios epidemiológicos recientes indican que la diferencia es menor, con una prevalencia de 338/100.000 para el varón frente a 217/100.000 en la mujer⁴. La CR puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente entre la 2ª y la 5ª décadas de la vida. Es infrecuente en el niño, aunque puede aparecer incluso durante el primer año de vida. A su vez, es mucho menos frecuente en el anciano. Se ha visto que sólo el 4% de los pacientes mayores de 65 años que asisten a la consulta especializada de cefaleas padecen una CR⁵. La edad media de comienzo de la CRC es de 30 años, siendo la edad media de presentación inferior en la CRE, situándose ésta en 26 años. Diferentes estudios han sugerido una tendencia a presentarse la CRC en edades más avanzadas que la CRE. Este hecho parece especialmente cierto en el caso de las mujeres y para aquellos pacientes que desde el principio presentan CRC.

Por lo general su presentación es esporádica, aunque a veces es familiar y, excepcionalmente, hereditaria, con una transmisión que parece ser autonómica dominante con baja penetrancia en algunas familias, mientras que en otras es más probable una herencia poligénica, con una patogenia de carácter multifactorial⁶. El hecho es que del 7 al 20% de los familiares de los pacientes con CR sufren la enfermedad. Se ha calculado que los familiares de primer grado tienen una probabilidad de padecerla unas 5 a 39 veces mayor que los controles, lo que habla claramente a favor de la intervención de un factor genético.

Respecto a los factores etiológicos, lo habitual es no encontrar ningún factor casual, aunque los pacientes con CR tienen antecedentes de traumatismo craneoencefálico con más frecuencia que los controles y la enfer-

medad puede en ocasiones coincidir con otros procesos, como molares impactados, sinusitis maxilar o exéresis del globo ocular, cuyo papel etiopatogénico no está aclarado⁷. El alcohol es un precipitante del episodio doloroso durante las fases activas e igual puede suceder con ascender a una montaña o viajar en avión, debido a una presión parcial de oxígeno baja, o tomar vasodilatadores y donantes de óxido nítrico, como la nitroglicerina. De hecho, la provocación del ataque mediante estas sustancias se utiliza como prueba diagnóstica o para estudios experimentales en ciertas situaciones⁸. Cerca del 85% de los pacientes con CRC son fumadores. Sin embargo, no se ha comprobado que dejar de fumar se relacione con la desaparición de la CR⁹. Algunos autores sugieren que el tabaco actuaría como desencadenante del síndrome, probablemente en pacientes con una predisposición genética a padecerla.

Pero, sin duda, el sueño es el desencadenante más poderoso del ataque y no es infrecuente que el dolor aparezca al poco de acostarse el paciente. Se dice que los ataques predominan de 1 a 2 de la madrugada, de 13 a 15 horas y a las 21 horas, constituyendo esta ritmicidad una de las características fundamentales de CR⁹⁻¹⁰.

La evolución de la cefalea en racimos es diversa y define sus variedades que, de acuerdo con la clasificación de la IHS, dependen del número y duración de las fases activas y de cuánto se prolongue la fase inactiva. En no pocos pacientes el primer racimo no se sigue de ningún otro durante los años siguientes, de forma que su CR es clasificable; no se sabe si esta situación puede persistir de por vida o si aparecerá nuevos episodios tras un intervalo prolongado de ausencia de síntomas.

En el 80 al 90% de los pacientes se alternan periodos activos e inactivos, es decir, tienen la variedad episódica (CRE). Para poder diagnosticarla es necesario que el enfermo haya sufrido al menos dos racimos con una duración mayor de siete y menor de 365 días, y una remisión entre racimos de al menos un mes². La realidad es que los racimos suelen durar de dos a ocho semanas, unos treinta días como media, y suelen repetir con frecuencia anual o bianual. En algunos pacientes la duración de las fases activas e inactivas se mantiene constante durante muchos años, pero en otros existe una gran variabilidad de unos a otros racimos.

En la variedad crónica (CRC), los ataques aparecen durante más de un a

parecer en no pocos pacientes si se les sigue durante muchos años^{2,10}. No es infrecuente que la enfermedad desaparezca un día para siempre, sin que ningún marcador permita determinar si aparecerá y cuándo ocurrirá la remisión definitiva.

Existen pocos estudios epidemiológicos que hayan tratado de comparar los dos tipos de formas crónicas, buscando características propias. Torelli y cols.¹⁶ lograron reunir una serie de 69 pacientes con CRC, 31 con formas secundarias (CRCS) y 38 con formas primarias (CRCP); el objetivo del trabajo fue determinar la existencia de diferencias clínicas entre los dos tipos. Estadísticamente, la edad de aparición era más temprana en las formas de CRCS y estos pacientes mostraban una mayor tendencia a haber presentado en el pasado ataques de larga duración (120-180 minutos); respecto al estilo de vida, los pacientes con CRCS mostraban una mayor frecuencia de hábito enólico, mientras que el hábito tabáquico era más frecuente en el otro tipo. Se hallaron diferencias respecto a los signos y síntomas autonómicos que acompañaban al dolor de cabeza: en los pacientes con CRCS era más frecuente la sudoración y el edema palpebral, mientras que en los pacientes con CRCS era más frecuente la asociación con lagrimación, rinorrea, congestión nasal o ptosis. El antecedente de traumatismo craneal era más frecuente en las CRCS, especialmente el asociado con pérdida de conciencia.

CLÍNICA

La publicación de los nuevos criterios de la IHS en el año 2004, modificó los criterios diagnósticos de la CRC. En el año 1998 se exigía que el periodo sintomático perdurase durante un año o que el paciente presentase periodos libres de dolor inferiores a dos sema-

nas, tiempo que ahora se prolonga a cuatro semanas. Destaca, independientemente de que se trate de una forma episódica o crónica, que la presencia de alguno de los síntomas de disautonomía no es imprescindible para el diagnóstico, pudiendo presentar una sensación de inquietud o agitación como única manifestación acompañante a la cefalea (Tabla I).

Independientemente de si la CR es episódica o crónica, los ataques de dolor son iguales⁸. El dolor es exclusivamente unilateral y siempre suele afectar al mismo lado de la cabeza. Sólo un 14% de los pacientes refiere afectación de ambos lados durante un mismo racimo y un 18% cambio de lado de un racimo a otro²¹. Por definición, el episodio de dolor dura de 15 a 180 minutos sin tratamiento. Suele ser retroorbital y temporal pero puede ser máximo en la mejilla o en la mandíbula. Habitualmente se describe como constante, sordo y de intensidad elevada, terebrante y de aquí que a veces reciba el nombre de *cefalea del suicidio*. Es habitual oír a los pacientes decir que sienten que “el ojo les va a saltar” o que “una barra o un atizador caliente les atravesará el ojo”.

La intensidad del dolor aumenta muy rápidamente. El pico máximo se alcanza a los 5-10 minutos y suele persistir hasta los 45 minutos. Puede llegar a las dos horas y media, y por lo general, el dolor desciende forma rápida. Hacia el final de este periodo y antes de la desaparición total del dolor pueden alternarse instantes de alivio con picos de dolor durante unos minutos. Durante el ataque existe una alodinia mecánica y es habitual que el enfermo tenga molestias al rozarse el cuero cabelludo o al tragar una vez desaparecido el dolor. Entre los ataques el enfermo queda libre de dolor, con sensación de bie-

nestar, aunque a veces persiste un resquemor más prolongado. Los ataques se repiten una o dos veces al día, pero la frecuencia se sitúa entre un ataque cada dos o tres días hasta 7 ó 8 ataques diarios, siendo más frecuentes en las horas anteriormente citadas⁹.

Durante los episodios de dolor, el paciente suele evitar la posición en decúbito porque esta incrementa aún más la intensidad del dolor. Al contrario que en la migraña, los pacientes no descansan y prefieren andar o sentarse un rato durante el ataque².

Coincidiendo con el dolor aparecen signos autonómicos locales homolaterales: ptosis y edema palpebral, miosis, enrojecimiento ocular, aumento de la lacrimación, alteraciones sudorales en la frente y descarga o taponamiento nasal; pueden aparecer signos autonómicos generales, como crisis de sudoración local

jecimiento pueden continuar durante un tiempo variable. Es más raro ver los signos autonómicos durante toda la fase activa y aún más infrecuente encontrar un síndrome Horner incompleto permanente. El resto de la exploración es normal.

El 2% de los pacientes de las series clínicas refiere sensaciones parestésicas o paresia en los miembros contralaterales u homolaterales a la cefalea que preceden o acompañan al dolor. Este tipo de pacientes se ha referido bajo el nombre de CR con aura o cefalea en racimos hemipléjica. En estos pacientes, ambos cefalea y fenómenos motores y sensitivos desaparecen cinco a diez minutos después de la inyección subcutánea de sumatriptan¹⁰.

La piel de la cara suele tener un aspecto áspero, tosco, parecida al de las naranjas (*peau d'orange*) y el pliegue nasolabial suele ser profundo. Los tratados clásicos hacían referencia al denominado síndrome león-ratón, aludiendo a la frecuente presencia de arrugas prominentes, ceño fruncido, piel similar a la de una naranja y personalidad tímida y pasiva.

La clínica de la CR se puede transformar como consecuencia de ciertos tratamientos.

El ejemplo más conocido es el aumento de la frecuencia diaria de los ataques con el uso de sumatriptan²². Mucho más importante, como se comentará en el apartado reservado al tratamiento, es la transformación de una CRE en una CRC bajo el tratamiento crónico con esteroides²³.

PATOGENIA

En la actualidad, la patogénesis de la CR sigue sin comprenderse. Una explicación coherente debería incluir una participación del sistema trigeminal (dada la localización del dolor), una hiperactividad parasimpática (por la lagrimación y rinorrea), una hipoactividad simpática (por la miosis, enoftalmus y disminución de la sudoración) y un mecanismo de regulación central, por el horario preferente con relación a la vigilia y el sueño (Fig. 2). Se desconoce como se relacionan entre sí estas diferentes vías de actuación, central y periférica.

El mecanismo inmediato de la cefalea es mediado a través de los aferentes nociceptivos vasculares del trigémino¹⁷ (sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina -CGRP-) con eferencia refleja desde el tronco cerebral a través

sistema parasimpático¹⁷ (péptido intestinal vasoactivo -VIP- y otros). El CGRP y el VIP se encuentran elevados en la crisis aguda y sus niveles se normalizan tanto con la inhalación de oxígeno como con el sumatriptan.

El aumento de la lagrimación, la congestión conjuntival, la descarga nasal y el enrojecimiento ocular tienen naturaleza parasimpática. El núcleo salival superior se estimula, probablemente, a través de un reflejo funcional puesto en marcha por la alteración trigeminal. Las fibras eferentes parasimpáticos viajan a través del nervio intermedio con el nervio facial hasta el ganglio geniculado; sus fibras vasomotoras pasan al nervio etmoidal para inervar los vasos sanguíneos cerebrales; las fibras secretomotoras inervan las glándulas mucosas nasales y lagrimales. Estas fibras contienen óxido nítrico y VIP, que aparece elevado en sangre venosa cerebral

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la CR es clínico y depende de la obtención detallada de la historia del paciente. Puede ser de ayuda que los testigos confirmen la frecuencia de los ataques, la rapidez de aparición y de resolución y la presencia de conjuntivitis, rinorrea, ptosis y alteración del comportamiento durante los ataques. La característica de periodicidad es tan importante, que cuando no está presente se debe pensar en causas secundarias.

Se recomienda el empleo de técnicas de imagen (resonancia magnética) en los pacientes con CR, y de manera especial, en las todas las formas de CRC o si existe algún síntoma o signo atípico que acompañe al dolor de cabeza^{9,10}.

Cuando se trata de un primer episodio de dolor, el diagnóstico diferencial es amplio, pudiendo los síntomas y signos ser debidos a diversas entidades (Fig. 3). Si el dolor es ocular hay que descartar distintos procesos:

- Enfermedades oculares que pueden producir signos de ojo rojo, aumento de la lagrimación o blefaroespasmio. Por ejemplo, glaucoma, conjuntivitis, iridociclitis o lesiones corneales.
- Procesos retroorbitarios, como por ejemplo, oftalmoplejía diabética, tumores y malformaciones del seno cavernoso, procesos inflamatorios a nivel del seno cavernoso (síndrome de Tolosa y Hunt), tumores de silla turca con extensión extraselar o aneurismas de la comunicante anterior.
- Disección de carótida que puede causar síndrome de Horner junto a cefalea (cervicalgia) y cuyo diagnóstico se comprueba con técnicas de imagen o mediante técnicas de Doppler.

En cambio, si el dolor es maxilar o mandibular, el diagnóstico diferencial de la CR se

centra en las lesiones dentarias con la sinusitis maxilar; la pulpitis y periodontitis causan dolor que aparece durante la noche y que se irradia hacia la zona del pómulo.

Cuando ya han aparecido varios episodios de dolor o incluso aparentes racimos, el diagnóstico diferencial es diferente^{2,10}. Por lo general, la cefalea no presenta todas las características propias de la CR, de forma que puede fallar el ritmo de los ataques, faltar los signos autonómicos, o aparecer en la exploración signos neurológicos de otra enfermedad. En estos casos podemos estar delante de tumores supratentoriales o de fosa posterior, malformaciones vasculares o sinusitis esfenoidales. Si el enfermo joven presenta hipertensión arterial, se debe hacer un estudio de catecolaminas en orina para descartar la existencia de un feocromocitoma.

La CR se ha de distinguir del resto de las cefaleas trigémino-autonómicas, caracterizadas por ataques de dolor orbitotemporal intenso, episódico, de corta duración y unilateral, e importantes características autonómicas ipsilaterales. Distinguimos la hemicránea paroxística, la hemicránea crónica y el síndrome SUNCT (acrónimo inglés de cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con inyección conjuntival y lagrimeo). Estas cefalalgias se diferencian de la CR por la corta duración y la mayor incidencia de los ataques. Es interesante destacar que a medida que aumenta la incidencia de los ataques, su duración tiende a disminuir. A su vez, la diferenciación de la CR, tanto en su forma episódica como crónica, de otras hemicraneas paroxísticas tiene implicaciones terapéuticas importantes, ya que estas últimas responden dramáticamente a la indometacina²⁴. El síndrome SUNCT, sin embargo no responde a la indometacina ni a los fármacos clásicamente

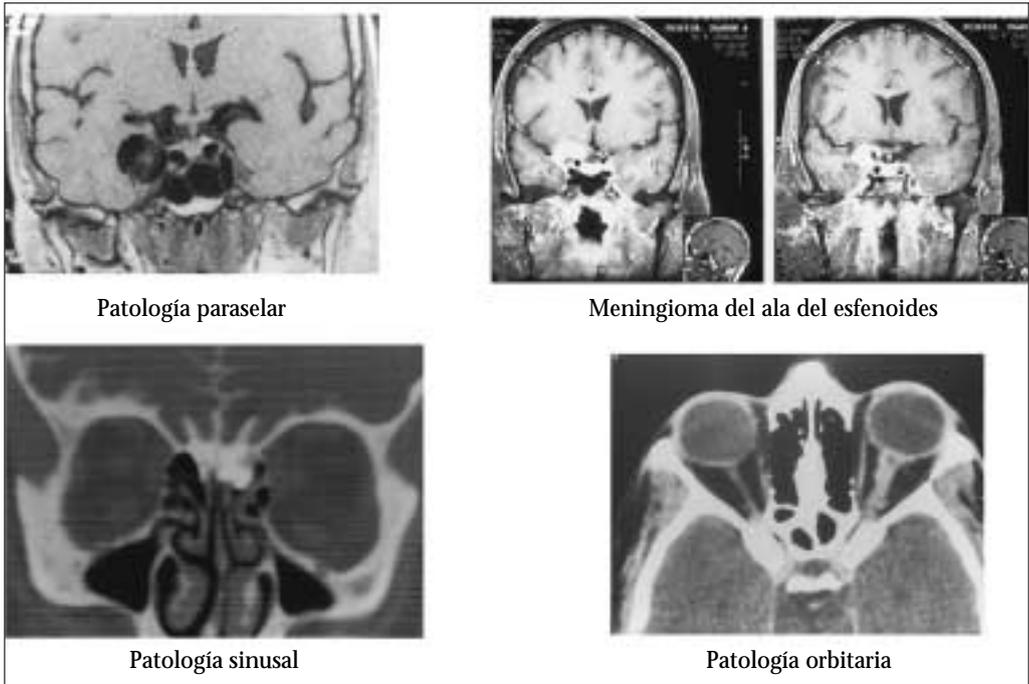


Figura 3. Ejemplos de diferentes patologías que se presentaron de inicio como un ataque simulando una cefalea en racimos.

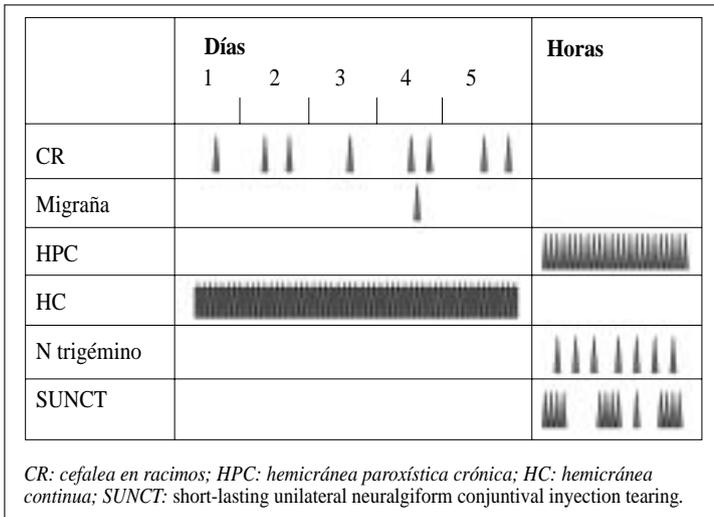


Figura 4. Diagnóstico diferencial entre la cefalea en racimos, migraña y cefaleas trigémino autonómicas fundamentado en la periodicidad de los ataques: 1-2 ataques diarios en la cefalea en racimos, múltiples ataques en una misma hora en las cefaleas trigémino autonómicas y neuralgia del trigémino.

utilizados en la CR. Se han descrito casos de buena respuesta con el empleo de fármacos anticonvulsivantes como el ácido valproico, topiramato o lamotrigina²⁵.

Es muy frecuente que la CR aparezca durante el sueño y se debe diferenciar de la cefalea hípica, que puede ser primaria (comenzó tardío, cefalea global, ausencia de síndrome autonómico) o sintomática de una cefalea esencial o de una enfermedad general, como las insuficiencias cardíaca y respiratoria, o de la hipertensión intracraneal o una cefalea por abuso de medicación.

La neuralgia del trigémino causa paroxismos breves de dolor unilateral, de menos de un minuto de duración, que los enfermos comparan a un latigazo o a una corriente eléctrica. Por lo general aparecen en el territorio de la 2ª o 3ª rama del nervio trigémino y suelen responder a la carbamacepina.

TRATAMIENTO

Los fármacos empleados para tratar las formas de CRE y CRC son similares, si bien, ciertos medicamentos y sus posibles combinaciones pueden ser más útiles para tratar las formas crónicas. En el tratamiento de la CR distinguimos una terapia para yugular los ataques agudos y una terapia preventiva cuya finalidad es disminuir la frecuencia de los ramos o incluso hacerlos desaparecer.

No obstante, en primer lugar, el paciente debe suprimir los factores precipitantes del ataque⁹, en el caso de que los hubiere; por ejemplo, los enfermos deben dejar el alcohol, sobre todo si padecen la forma crónica. También puede ser necesario suspender o modificar fármacos vasodilatadores. Algunos enfermos evitan dormir la siesta y otros procuran no viajar en avión o ascender a alturas durante los periodos activos.

Tratamiento del ataque

El tratamiento agudo del ataque es común en las variedades episódica y crónica. El tratamiento sintomático de elección es el sumatriptan²⁶, un agonista selectivo de los receptores serotoninérgicos intracraneales (triptan) que disminuye la concentración en la vena yugular del PRGC, hace remitir con rapidez la vasodilatación y la inflamación neurógena en vasos y duramadre y bloquea la neurotransmisión nociceptiva en el sistema trigeminal, al mismo tiempo que hace remitir el dolor y los signos autonómicos. La eficacia del sumatriptan por vía subcutánea es espectacular y está demostrada frente a placebo y otros medicamentos. Se administran 6 mg por dicha vía, obteniéndose una elevada biodisponibilidad, alcanzándose con rapidez niveles terapéuticos.

Sumatriptan subcutáneo es significativamente más efectivo que placebo, con una resolución del ataque en el 75% de los pacientes en menos de 15 minutos²⁶. En la práctica diaria, este medicamento es efectivo en nueve de cada diez ataques y surte efecto en pocos minutos; aunque su efectividad es menor en los pacientes con CRC, el medicamento conserva su eficacia cuando se administra de forma diaria en los casos crónicos.

Como la duración del ataque de CR es breve, el dolor no recidiva a pesar de que la vida media del sumatriptan es corta. No existe taquifilaxia, de manera que conserva su eficacia cuando se administra a diario durante meses en las formas crónicas. No se aconseja administrarlo más de dos veces en 24 horas. El sumatriptan está contraindicado durante el embarazo, en la hipertensión arterial no controlada, en la enfermedad coronaria y cuando el paciente tiene alguna vasculopatía. No se debe administrar con metisergida y no

se debe administrar antes de 24 horas de haber utilizado un ergotamínico. Los efectos secundarios son habitualmente poco importantes: molestias en el lugar de inyección, parestesias en la cabeza o brazos, sensación de presión en el cuello o calor generalizado.

Si el paciente rechaza la forma subcutánea se puede también optar por otros triptanes y otras vías de administración. En un estudio reciente, se ha demostrado la utilidad del sumatriptan nasal en pacientes con CR que presentaban ataques de al menos 45 minutos de duración²⁷. Se incluyeron 18 pacientes con CRE y CRC, siendo tratados con 20 mg de sumatriptan nasal; la tasa de respuesta fue del 57% para sumatriptan a los 30 minutos y del 26% para placebo ($p = 0,002$); la tasa de pacientes con remisión completa del dolor fue del 47% para sumatriptan y del 18% para placebo ($p = 0,003$). Este estudio sugiere que la vía de administración nasal puede servir de alternativa eficaz, de manera especial para aquellos pacientes que prefieren evitar la inyección subcutánea ya sea por efectos adversos locales o por el rechazo a utilizar esta vía.

El zolmitriptan por vía oral (preferiblemente 10 mg) se ha mostrado efectivo en el 40% de los enfermos, frente al 20% de los controles²⁸. Su eficacia es limitada en la práctica clínica cotidiana, pudiéndose, a su vez, optar por el zolmitriptan intranasal (5 mg) que consigue la desaparición del dolor antes que el oxígeno.

El oxígeno se introdujo como terapia efectiva en el ataque agudo de la CR en la década de los cincuenta del siglo pasado¹. La base racional de su uso es la corrección de la hipoxemia, que algunos consideran el hecho fundamental del ataque de CR, pero su acción es probablemente inespecífica, por medio de

vasoconstricción. Se administra mediante mascarilla que ocluya la nariz y boca a velocidad de 7 a 8 litros por minuto, durante al menos 15 minutos, con el enfermo preferiblemente sentado. Su eficacia frente a placebo es manifiesta: se consigue una mejoría del dolor en tres cuartas partes de los pacientes en unos 15 minutos. Sin embargo, a pesar de su efectividad, la terapia con oxígeno tiene un inconveniente práctico obvio y aunque hay disponibles equipos portátiles para su empleo en casa o en el trabajo, la mayor parte los pacientes desestiman esta opción. Un estudio reciente evaluó la utilidad del oxígeno hiperbárico para el tratamiento de la CR. Se incluyeron 16 pacientes, 12 con CRE y 4 con CRC²⁹. Sin embargo, no se obtuvo una respuesta eficaz en la reducción en la intensidad de la cefalea o en la interrupción del racimo en los pacientes con CRE ni CRC.

Tratamiento preventivo

Se recomienda utilizar dos tratamientos profilácticos, que se introducen simultáneamente pero cuya duración es distinta: el primero (inducción) emplea fármacos como esteroides o ergotamina, tiene un efecto rápido y se mantiene durante poco tiempo; el segundo emplea fármacos como el verapamilo o el carbonato de litio, tarda más en hacer efecto y se debe mantener mientras dure el racimo.

Tratamiento preventivo de inducción

Los esteroides se consideran por muchos el tratamiento de profiláctico rápido de elección de la CRE. Una ventaja es que se pueden asociar a los triptanes y un inconveniente son sus efectos secundarios o sus contraindicaciones (hipertensión no controlada, diabetes, infecciones, úlcera gastroduodenal).

administra durante varios meses existe riesgo de aparición de fibrosis retroperitoneal, de tal forma que su uso en las formas crónicas es controvertido. No obstante, existen recomendaciones en el caso de que se elija este medicamento: puede administrarse durante tres a seis meses si el racimo persiste mucho tiempo o si el paciente sufre CRC; pasado este tiempo, el tratamiento deberá interrumpirse durante cuatro semanas; algunos autores recomiendan realizar un TC o una RM abdominal, una radiografía de tórax y una determinación de creatinina sérica durante el periodo de descanso; si el paciente no presenta ningún signo de fibrosis, el tratamiento con metisergida puede continuar durante 3-6 meses, y una vez, pasado este tiempo se interrumpirá de nuevo³³.

El carbonato de litio tiene su principal indicación en la CRC. La base para su uso es su acción sobre los procesos que cursan de forma cíclica, como sucede con las distimias bipolares. Se comienza con dosis de 200 mg cada doce horas y se suben 200 mg cada semana a diez días, hasta controlar los dolores, obtener una mejoría suficiente o alcanzar litemias en el nivel máximo del rango terapéutico. Se llegan a dar de 600 a 1.200 mg al día o incluso más, repartidos en tres tomas. No obstante, el carbonato de litio suele ser eficaz administrando dosis entre 600 y 900 mg, dosis que en general son inferiores a las empleadas en los trastornos psiquiátricos. En un metaanálisis sobre 28 ensayos clínicos, que incluían 468 pacientes, se demostró una respuesta eficaz en el 78% de los 304 pacientes con CRC³⁴. La eficacia del litio en los pacientes con CRC parece mantenerse incluso más allá de los cuatro años de tratamiento continuado. Un estudio doble ciego comprobó la similar eficacia entre pacientes tra-

tados con 360 mg de verapamilo y 900 mg de carbonato de litio. Este fármaco está contraindicado en la insuficiencia renal crónica y en el hipotiroidismo y se debe evitar en pacientes con dieta hiponatrémica y en los que toman diuréticos, indometacina o diclofenaco. Los efectos secundarios más comunes son el temblor, diarrea, aumento de peso y edemas.

Hering R y cols. comprobó en un estudio con 15 pacientes con CR en el año 1989, la eficacia del ácido valproico (VPA), con dosis entre 600-1.200 mg, hallando una tasa de eficacia en un 73% de los pacientes³⁵. Nueve de los 15 pacientes obtuvieron una remisión completa de los ataques, en un tiempo además relativamente corto. Sin embargo, trabajos ulteriores han sido contradictorios, no demostraron una clara eficacia del VPA en la CR, como por ejemplo el publicado en el año 2002 por El Amrani y cols.³⁶. En la práctica clínica, el VPA puede ser considerado una opción terapéutica en aquellos casos de CRC refractaria, empleándose junto con otros fármacos preventivos. Otros autores sugieren su idoneidad en las formas de CR con aura. Se suele comenzar con dosis de 250 mg dos veces al día, pudiéndose alcanzar hasta 2 g día. El efecto secundario más frecuente es la aparición de molestias gastrointestinales. Otros efectos adversos son la ganancia de peso, temblor, alopecia o lentitud mental. Es conveniente realizar análisis bioquímicos para descartar la aparición de pancreatitis, trombocitopenia o hepatitis.

Al igual que el VPA, el topiramato (TPM) puede ser considerado como una opción terapéutica en los casos de CRC refractaria, asociado a otros fármacos. Laínez y cols.³⁷, realizaron un estudio con 26 pacientes con CR refractaria, 12 con CRE y 14 con CRC. El TPM

fue efectivo en dos terceras partes de los pacientes; en siete de los pacientes se consiguió la remisión completa durante la primera semana de tratamiento, empleando una dosis igual o inferior a 75 mg/día. Por lo común, la dosis efectiva se sitúa entre 50 mg y 150 mg al día, dividido en dos tomas, aunque se puede administrar hasta 200 mg al día; se ha de comenzar con 25 mg al día, aumentando la dosis con lentitud, por ejemplo 25 mg cada semana. Los efectos secundarios más importantes son de carácter cognitivo, refiriendo los pacientes dificultad para la concentración o somnolencia, efectos evitables en la mayor parte de los pacientes si se realiza un escalado lento de las dosis. Dada la seguridad del fármaco, sin prácticamente interacciones medicamentosas o efectos secundarios, parece razonable aconsejar su uso en los casos de CRC refractaria. En el estudio publicado por Láinez y cols., el uso de TPM se acompañó de una alta eficacia en el 27% de los pacientes, y de una buena respuesta en un 30% de los pacientes; el análisis de los pacientes, no permitió esclarecer diferencias entre los pacientes que respondían al tratamiento y los que no. Los autores sugerían que nuevos estudios permitirían establecer diferencias entre el grupo de pacientes con excelente respuesta y buena respuesta, pudiéndose de este modo sentar las indicaciones de TPM como fármaco preventivo de elección en determinados pacientes además de cómo fármaco útil en las formas refractarias.

La gabapentina (GBP) también puede ser utilizada; en el 27% de los pacientes se consiguió la remisión completa durante la primera semana de tratamiento, empleando una dosis igual o inferior a 75 mg/día. Por lo común, la dosis efectiva se sitúa entre 50 mg y 150 mg al día, dividido en dos tomas, aunque se puede administrar hasta 200 mg al día; se ha de comenzar con 25 mg al día, aumentando la dosis con lentitud, por ejemplo 25 mg cada semana. Los efectos secundarios más importantes son de carácter cognitivo, refiriendo los pacientes dificultad para la concentración o somnolencia, efectos evitables en la mayor parte de los pacientes si se realiza un escalado lento de las dosis. Dada la seguridad del fármaco, sin prácticamente interacciones medicamentosas o efectos secundarios, parece razonable aconsejar su uso en los casos de CRC refractaria. En el estudio publicado por Láinez y cols., el uso de TPM se acompañó de una alta eficacia en el 27% de los pacientes, y de una buena respuesta en un 30% de los pacientes; el análisis de los pacientes, no permitió esclarecer diferencias entre los pacientes que respondían al tratamiento y los que no. Los autores sugerían que nuevos estudios permitirían establecer diferencias entre el grupo de pacientes con excelente respuesta y buena respuesta, pudiéndose de este modo sentar las indicaciones de TPM como fármaco preventivo de elección en determinados pacientes además de cómo fármaco útil en las formas refractarias.

Tratamiento monoterapia	Tratamiento combinado
Cefalea en racimos episódica	
Verapamilo	Verapamilo + Prednisona
Prednisona	Verapamilo + Ergotamina
Ergotamina	Verapamilo + Litio
Metisergida	
Litio	
Pizotifeno	
Cefalea en racimos crónica	
Verapamilo	Verapamilo + Litio
Litio	Verapamilo + Ergotamina
Metisergida	Verapamilo + Metisergida
Pizotifeno	Verapamilo + Litio+Ergotamina

**Basado en el consenso obtenido en la Novena Reunión Internacional de Cefalea celebrada en el año 1999 en Copenhague, Dinamarca.*

práctica clínica, pero impide el uso de otro triptán, por ejemplo SMT, de forma sintomática⁴².

- Se han publicado casos aislados de buena respuesta a la administración de toxina botulínica tipo A, de igual modo que ocurre con la migraña o cefalea tensional; sin embargo los resultados con contradictorios, habiéndose publicado igualmente casos de CRC refractaria y resultados negativos tras la administración de toxina botulínica⁹.
- El pizotifeno, es un potente antagonista serotoninérgico con acción antihistamínica y anticolinérgica. En estudios controlados frente a placebo mostró una adecuada eficacia en el 50% de los pacientes, pero eran estudios en pacientes que mostraban mayoritariamente CRE. La dosis diaria es de 1,5 mg repartida en tres tomas, hasta un máximo de 3 mg/día. Sus principales efectos secundarios son el aumento de peso y la sedación, que condicionan su uso en las formas crónicas⁴³.

CRC REFRACTARIA

Entre un 15 y un 20% de los pacientes con CRC presentan mala respuesta al tratamiento farmacológico en monoterapia. Estos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento mixto, empleando diferentes combinaciones de los fármacos anteriormente descritos. Por ejemplo, Kudrow recomendaba una triple terapia en pacientes refractarios, consistente en hasta 400 mg de verapamilo, 900 de carbonato de litio y 2 de ergotamina¹⁴. En el año 1999, un grupo de expertos en la CR recomendó posibles combinaciones, tanto para tratar las formas de CRE como las formas de CRC rebeldes al tratamiento en monoterapia (Tabla II). Se sugerían distintas posibilidades, empleando, verapamilo, carbonato de litio, metisergida o pizotifeno. A este respecto, hay que recordar la idoneidad de utilizar otros fármacos, como el topiramato, ácido valproico, gabapentina o melatonina, fármacos más seguros que los empleados clásicamente.

Recientemente, ha resurgido de nuevo el interés por las técnicas quirúrgicas en el

En un estudio reciente, Jarrar y cols., objetivaron una buena respuesta al tratamiento quirúrgico consistente en sección de la raíz sensitiva del nervio trigeminal a nivel de su salida en el tronco del encéfalo; 15 de los 17 pacientes estudiados (88%), experimentaron un alivio completo en el postoperatorio inmediato y cerca del 75% mostraron un efecto beneficioso a largo plazo (media de seguimiento de los pacientes de seis años y medio). 10 de los 17 pacientes no requirieron utilizar fármacos preventivos. Posibles complicaciones de la técnica son ictus, debilidad de los músculos masticatorios, disestesias faciales y aparición de anestesia dolorosa⁴⁷.

No existe en la actualidad un consenso acerca de si la sección de la raíz sensitiva trigeminal debería de ser considerada antes que los procedimientos percutáneos, como la termocoagulación por radiofrecuencia o la aplicación de glicerol; aunque la técnica a elegir dependerá del equipo médico-quirúrgico implicado y del propio paciente, por regla general se elige la sección de la raíz sensitiva como última opción.

Recientemente, se ha notificado que la estimulación del nervio occipital mayor podría considerarse como técnica de elección en pacientes con CRC refractaria; en base a las observaciones de que el dolor de localización occipital en ocasiones aparece en al ataque agudo de CR y que el bloqueo del nervio occipital consigue yugular el episodio doloroso de una CR, Dodick y cols. consiguieron una buena respuesta en dos pacientes con CRC refractaria sometidos a dicho procedimiento⁴⁸. Esta técnica se ha comunicado eficaz en casos de migraña y cefalea tensional crónicas. El mecanismo de actuación es desconocido. Es obvio que se requieren un mayor número de casos para poder estable-

cer indicaciones de esta técnica así como su efectividad a largo plazo, pero constituye una nueva esperanza de tratamiento, la cual además ofrece una menor morbi-mortalidad que otras técnicas como la termocoagulación por radiofrecuencia o la estimulación cerebral profunda del hipotálamo posterior.

En los últimos años, se ha utilizado la cirugía estereotáxica, para el tratamiento de la CRC rebelde al tratamiento farmacológico, mediante la estimulación cerebral profunda del hipotálamo posterior. El principio de esta técnica se fundamenta en la activación de la zona periventricular del hipotálamo, observada en el PET realizado en pacientes durante los ataques de CR. La efectividad se demuestra porque el dolor desaparece sólo cuando el sistema está activo, e incluso se ha demostrado en un paciente sometido a estimulación profunda cerebral, una ausencia de respuesta a nitroglicerina, la cual era incapaz de desencadenar al ataque de dolor característico de la CR. Leone y cols. en el año 2003⁵⁰, publicaron una serie de pacientes que presentaban CRC refractaria, obteniendo resultados excelentes mediante la aplicación de esta técnica. Sin embargo, en el año 2005, Schoenen y cols.⁵¹ no demostraron ni la efectividad ni la inocuidad de esta técnica en otra serie de pacientes, ya que la respuesta no apareció en todos ellos y la mortalidad y morbilidad no fueron despreciables: uno de los pacientes falleció por una hemorragia intracerebral y en otro de los pacientes, la implantación del electrodo debió de ser interrumpida, por la aparición de un ataque de pánico asociado con trastornos disautonómicos graves. Además, en todos los pacientes, si se alcanzaba una determinada potencia (mayor de 1.5 V), los electrodos provocaban disfunción ocu-

lomotora con aparición de diplopía, lo cual limitaba su uso en aquellos pacientes que presentaban recaídas a largo plazo.

A diferencia de lo que ocurre con la estimulación profunda del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson (EP), en la CR no existe ningún marcador, ni clínico ni neurofisiológico, que confirme la posición correcta del estimulador en el hipotálamo posterior. A su vez, mientras que en los pacientes con EP sometidos a cirugía extero-táxica es fácil comprobar el efecto terapéutico del estimulador, sin embargo, esto mismo es más difícil en los pacientes con CR, dado que los ataques son transitorios y fluctuantes a lo largo del tiempo. Probablemente se requiera una mayor experiencia en la aplicación de la estimulación profunda cerebral del hipotálamo posterior, pero sin duda, esta técnica supone un motivo de esperanza para aquellos pacientes condenados a sufrir CRC refractaria con una importante repercusión en su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Symonds C. A particular variety of headache. *Brain* 1956; 79: 217-32.
2. Alberca R. La cefalea en racimos. *Rec Clín Esp* 1995; (Suppl 2): 36-40.
3. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. *Cephalalgia* 2004 (suppl 1): 1-160.
4. Black DF, Swanson JW, Stang PE. Decreasing incidence of cluster headache: a population-

22. Hering-Hanit R. Alteration in nature of cluster headache during subcutaneous administration of sumatriptan. *Headache* 2000; 40: 41-4.
23. Alberca R, Franco E, Navarro A, Salinas E, Lozano P, Martínez E. Transformed cluster headache by chronic steroid treatment. *Cephalalgia* 1999; 19: 432.
24. Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8: 19-26.
25. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic features, including new cases. *Brain* 1997; 120: 193-209.
26. Ekblom K. Treatment of cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325: 322-6.
27. van Vliet JA, Bahra A, Martin V et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003; 60: 630-3.
28. Barha A, Becker WJ, Blau JN. Efficacy of oral zolmitriptan in the acute treatment of cluster headache [abstract]. *Cephalalgia* 1999; 19: 457.
29. Nilsson Remahl AIM, Anskjön R, Lind F, Waldenlind E. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia* 2002; 22: 730-9.
30. Magnoux E, Zlotnik G. Outpatient intravenous dihydroergotamine for refractory cluster headache. *Headache* 2004; 44: 249-55.
31. Leone M, D'Amico D, Attanasio A et al. Verapamil is an effective prophylactic treatment for cluster headache. Results of double-blind multicenter study versus placebo. En Olesen J, Goadsby PJ editores. *Cluster headache and related conditions*. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 296-9.
32. Blau JN, Engel HO. Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. *Headache* 2004; 44: 1013-8.
33. Krabbe A. Limited efficacy of methysergide in cluster headache. A clinical experience. *Cephalalgia* 1989; 9: 404-5.
34. Ekblom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 1981; 21: 132-9.
35. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open trial. *Cephalalgia* 1989; 9: 195-8.
36. El Amrani M, Massiou H, Bousser MG. A negative trial of sodium valproate in cluster headache: methodological issues. *Cephalalgia* 2002; 22: 205-8.
37. Laínez MJA, Pascual J, Pascual AM et al. Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache* 2003; 43: 784-9.
38. Tay BA, Ngan Kee WD, Chung DC. Gabapentin for the treatment and prophylaxis of cluster headache. *Reg Anesth Med* 2001; 26: 373-5.
39. Ahmed F. Chronic cluster headache responding to gabapentin: a case report. *Cephalalgia* 2000; 20: 252-3.
40. Leone M, D'Amico D, Moschiano et al. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996; 16: 494-6.
41. Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF et al. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study. *Cephalalgia* 2003; 23: 193-6.
42. Siow HC, Pozo-Rosich P, Silberstein SD. Frovatriptan for the treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 2004; 24: 1045-58.
43. Speight TM, Avery GS. Pizotifen (BC-105): a review of its pharmacological properties and its therapeutic efficacy in vascular headaches. *Drugs* 1972; 3: 159-203.
44. Rozen TD. Interventional treatment for cluster headache: a review of the options. *Curr Pain Headache Rep* 2002; 6: 57-64.
45. Taha JM, Tew JM. Long term results of radio-frequency rhizotomy in the treatment of cluster headache. *Headache* 1995; 35: 193-6.
46. Onofrio BM, Campbell JK. Surgical treatment of chronic cluster headache. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 537-44.

47. Jarrar R, Black D, Dodick DW, Davis D. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology* 2003; 60: 1360-2.
48. Dodick DW, Trentman T, Zimmerman R, Eross EJ. Occipital nerve stimulation for intractable chronic primary headache disorder. *Cephalalgia* 2003; 23: 701.
49. Leone M, Francini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache; a three year follow-up. *Neurol Sci* 2003; 24: 143-5.
50. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005; 128: 940-7.