

# Tratamiento de la cefalea en racimos

Germán Latorre González

## Resumen

La cefalea en racimos es un trastorno neurológico crónico de causa desconocida que predispone a ataques de cefalea unilateral e intensa asociados a disfunción autonómica. En la actualidad no se conoce un tratamiento plenamente curativo y tan solo se dispone de terapias que mejoran los síntomas y cuyo nivel de evidencia es moderado. Los tratamientos abortivos más eficaces son el oxígeno y el sumatriptán subcutáneo. Como terapia de transición se suelen utilizar corticoides orales o bloqueos anestésicos de los nervios occipitales. El tratamiento preventivo a largo plazo con mayor nivel de evidencia es el verapamilo, aunque también se utilizan otros, como litio, topiramato, ácido valproico, gabapentina y melatonina. En los pacientes refractarios se puede plantear el uso de una terapia de neuromodulación, aunque su grado de evidencia es limitado.

**Palabras clave:** Cefalea en racimos. Cefaleas trigémino-autonómicas. Cefaleas primarias. Tratamiento. Neuromodulación.

## Abstract

*Cluster headache is a chronic neurological disorder of unknown aetiology that causes unilateral and severe headache attacks with autonomic features. There is no curative treatment for this condition, but a few symptomatic therapies may be useful even when the evidence level is, in most cases, poor. The most effective abortive treatments are oxygen and subcutaneous sumatriptan. Oral corticosteroids and blockades of the major occipital nerve are used as transitional therapies. Verapamil is the preventive drug of choice for the prophylaxis of cluster headache, but lithium, topiramate, valproic acid, gabapentin or melatonin may be used. In refractory patients, neuromodulation is an option even when more studies are still required.*

**Key words:** Cluster headache. Trigeminal autonomic cephalalgias. Primary headaches. Treatment. Neuromodulation.

## INTRODUCCIÓN

La cefalea en racimos (CR) es una condición neurológica crónica altamente incapacitante, englobada en la Clasificación Internacional de Cefaleas en su tercera edición (CIC-3, 2018) dentro de las cefaleas primarias, más concretamente en el apartado 3.1, el de las cefaleas trigémino-autonómicas<sup>1</sup>. Dentro de estas, la CR es la más frecuente y se caracteriza por episodios de dolor de cabeza homolateral de lado constante (aunque en algunos pacientes puede cambiar entre brotes y, más raramente, dentro de un mismo racimo), muy intensa,

generalmente localizada en la zona anterior (orbitaria, supraorbitaria o temporal). Está considerada como uno de los tipos de dolor más graves que puede padecerse y su aparición se asocia con la presencia de síntomas de disfunción autonómica del mismo lado que el dolor, tales como lagrimeo, inyección conjuntival, rinorrea, congestión nasal, hiperhidrosis, edema palpebral y a veces síndrome de Horner<sup>2</sup>. Otra de las características relevantes para su fenotipificación es la inquietud psicomotriz, que suele ser muy prominente y acompañarse en ocasiones de alteraciones de la conducta. Tal es su

**TABLA 1.** Criterios diagnósticos de la cefalea en racimos

A	Al menos 5 crisis que cumplan los criterios B-D.		
B	Dolor intenso o muy intenso, estrictamente unilateral, orbitario, supraorbitario y/o temporal, de 15 a 180 minutos (sin tratamiento o con tratamiento no eficaz).		
C	Cualquiera de las siguientes características:	Al menos uno de los siguientes síntomas o signos, homolaterales al dolor:	Inyección conjuntival y/o lagrimeo.
			Congestión nasal y/o rinorrea.
			Edema palpebral.
			Sudoración frontal o facial.
			Miosis y/o ptosis.
		Sensación de intranquilidad o agitación.	
D	La frecuencia de las crisis oscila entre 1 cada 2 días y 8 al día.		
E	El cuadro clínico no se puede atribuir a otro proceso de la Clasificación Internacional de las Cefaleas, 3.ª edición.		

importancia que en los actuales criterios se puede diagnosticar una CR en ausencia de clínica disautonómica, siempre que se den las otras características y se pueda documentar en la anamnesis la inquietud.

Los ataques suelen durar de 15 a 180 minutos sin un tratamiento eficaz y poseen dos características diferenciadoras: tienen un predominio horario a lo largo del día (muchas veces nocturno, despertando al paciente) y tienden a agruparse en brotes (racimos, *clusters*). Durante un racimo activo, el paciente puede tener de una a ocho crisis diarias, y la duración de los brotes suele oscilar entre 7 días y varias semanas consecutivas<sup>3</sup>. Con frecuencia los brotes ceden de forma espontánea y el paciente queda en muchas ocasiones libre total o casi totalmente de dolor hasta el siguiente brote. La heterogeneidad clínica del proceso es muy amplia entre pacientes e incluso en un mismo paciente, y en ocasiones los brotes pueden tener un predominio estacional, sobre todo en primavera y otoño.

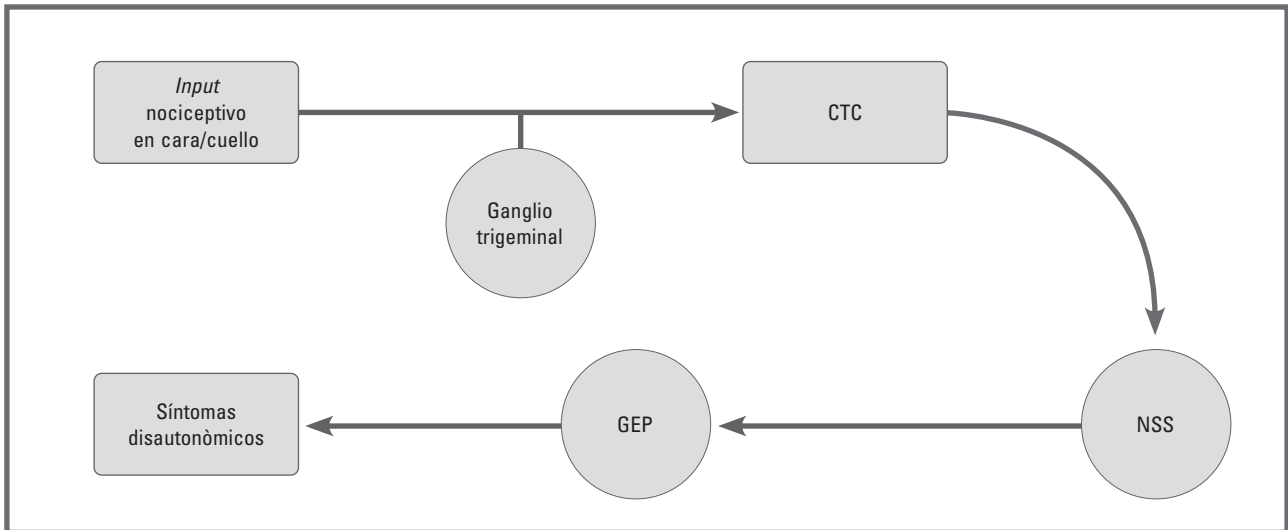
La frecuencia de aparición de los racimos permite distinguir dos subtipos de CR: la forma episódica (en la que el paciente tiene al menos dos brotes y estos duran de 7 a 365 días, separados por periodos libres de al menos 3 meses) y la crónica (en la que el *cluster* dura más de 1 año sin periodos de remisión o con remisiones menores de 3 meses). La forma episódica supone el 80-90% de los casos<sup>4</sup>. No existe una prueba diagnóstica objetiva para la CR, basándose su clasificación en las características clínicas. Los criterios diagnósticos establecidos por la CIC-3 pueden consultarse en la tabla 1.

En general, las guías recomiendan la realización de pruebas de imagen en estos subtipos de cefaleas (preferiblemente una resonancia magnética craneal), ya que existe un porcentaje no desdeñable

de casos en los que una alteración estructural, como un tumor hipofisiario, una anomalía vascular u otras, simula la enfermedad<sup>5</sup>. A pesar del cuadro clínico relativamente característico, su baja prevalencia y su aparición en brotes hacen que con frecuencia exista una importante demora diagnóstica, que según las series ronda entre 4 y 11 años<sup>6</sup>. Esto hace que en muchas ocasiones se retrase también el inicio de un tratamiento adecuado.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA CEFALEA EN RACIMOS

Sin ser el objeto de la presente revisión, es oportuno dar unas pinceladas sobre los aspectos fisiopatológicos más importantes de la CR, pues explican muchas de sus características clínicas y aclaran el mecanismo de acción de algunos fármacos o dianas terapéuticas futuras. Aunque no se entienden por completo todos los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, se sabe que existe una participación periférica y central con una activación del sistema trigémino-vascular probablemente mediada por neuropéptidos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), el péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria o el péptido intestinal vasoactivo, entre otros, el sistema parasimpático craneal y el hipotálamo<sup>7</sup>. La activación del reflejo trigémino-parasimpático (Fig. 1) explicaría gran parte de los aspectos clínicos del dolor y de la activación autonómica, mientras que la hipótesis hipotálamica explicaría la conectividad central y su interacción con componentes del sistema trigémino-vascular y límbico. El hipotálamo también justificaría en parte la aparición circadiana y circunannual de la cefalea, pero probablemente haya más estructuras centrales implicadas, como la amígdala, el tálamo,



**FIGURA 1.** Reflejo trigémino-parasimpático. CTC: complejo trigémino cervical; GEP: ganglio esfenopalatino; NSS: núcleo salival superior.

el núcleo del trigémino o la corteza prefrontal, entre otras, que también explicarían síntomas como los cambios conductuales y la inquietud psicomotriz<sup>8</sup>.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La CR es una enfermedad infrecuente, cuya incidencia se ha cifrado en aproximadamente 53 casos/100.000 habitantes/año y su prevalencia en unos 124/100.000 habitantes<sup>9</sup>. Sin embargo, es un motivo de consulta importante tanto en neurología general como en las unidades y consultas monográficas de cefaleas. Predomina en los varones y la edad de debut es alrededor de los 30 años<sup>10</sup>. Se asocia a diferentes condiciones de comorbilidad, sobre todo al tabaquismo, que aparece en el 70-90% de los pacientes con la enfermedad<sup>11</sup>. Algunos estudios han mostrado también un aumento del consumo de alcohol o el uso de drogas ilícitas, aunque los resultados al respecto son confusos<sup>12,13</sup>. El consumo de alcohol es un desencadenante típico de los ataques, sobre todo en los periodos sintomáticos. La depresión y la ansiedad también son frecuentes, y algunos trabajos han evidenciado ideaciones autolíticas en un porcentaje muy elevado<sup>14</sup>. Los trastornos del sueño aparecen asociados a menudo, en especial la apnea del sueño y la mala calidad global del sueño<sup>15</sup>.

## MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA CEFALEA EN RACIMOS

No existe un tratamiento curativo para la CR. Los tratamientos se basan en el control de los síntomas y en la reducción del impacto y la carga de la cefalea para, finalmente, tratar de lograr el obje-

tivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes. La mayoría de las terapias basan su indicación casi exclusivamente en datos empíricos y en un puñado de ensayos clínicos<sup>16</sup>. Normalmente solo se instauran durante la fase activa del proceso, aunque los pacientes con formas crónicas pueden requerir tratamientos prolongados en el tiempo. Dado el carácter impredecible de los brotes, se justifica que estos pacientes tengan, en general, una manera de comunicar incidencias a los facultativos responsables.

El diseño del tratamiento se debe individualizar en todos los casos, teniendo en cuenta respuestas previas, preferencias y comorbilidad del paciente. Las medidas higiénico-dietéticas, que pueden ser útiles en el tratamiento de otras cefaleas primarias, como la migraña, también se deben recomendar en este caso, aunque su eficacia probablemente sea baja. Se deben evitar los posibles desencadenantes, como el consumo de tabaco y, sobre todo, de alcohol en las fases activas, mantener una buena higiene del sueño y tratar eventualmente la posible comorbilidad asociada, como la apnea del sueño o la depresión, si es preciso<sup>17</sup>. La terapia farmacológica puede dividirse en tratamientos para abortar el ataque agudo y tratamientos profilácticos, que muchos autores subdividen en tratamientos de transición y tratamientos preventivos de efecto retardado.

## Tratamiento sintomático agudo

Como ya se ha mencionado, estos tratamientos tienen como objetivo reducir la duración y la intensidad de cada ataque individual de CR, e idealmente abortarlos por completo en un plazo de tiempo breve. Muchos analgésicos y tratamientos convencionales han probado ser ineficaces en este contexto, dado

que los ataques pueden tener una duración limitada en el tiempo y cuando ejercen su efecto farmacológico el ataque puede haber cedido ya de forma espontánea. Dado que en los periodos activos los brotes pueden ser duraderos (a veces semanas o meses) y que el paciente puede tener varios ataques a lo largo de un mismo día, se debe monitorizar el posible uso excesivo de medicación analgésica<sup>18</sup>.

## Oxígeno

La respiración de oxígeno normobárico a máxima concentración (100% si es posible) parece eficaz como tratamiento agudo en la mayoría de los pacientes con CR. Casi el 70% de ellos responden con una reducción sustancial del dolor en los primeros 30 minutos<sup>19</sup>. La inhalación debe comenzar lo antes posible, aunque parece que si se inicia en los primeros 15 minutos del ataque puede mantener su eficacia. El paciente debe estar sentado y erguido. Se debe usar un caudal de 7-15 litros por minuto durante al menos 15 minutos, y si es posible, utilizar una mascarilla con reservorio<sup>20</sup>.

En general, se considera que la oxigenoterapia debería ser el tratamiento de elección para el ataque agudo, por las ventajas que supone, como su bajo coste, ausencia de efectos adversos o contraindicaciones (salvo la insuficiencia cardíaca grave por el riesgo de hipercapnia), y reducción del consumo de triptanes. El uso continuado no se recomienda porque parece que puede aumentar la frecuencia de las crisis. Su mecanismo de acción es desconocido. Todavía existen algunos problemas para su prescripción relacionados con la logística, la distribución, la cobertura y el tamaño de los dispensadores, que en general hacen poco práctico su uso para crisis que ocurran fuera del domicilio del paciente.

## Triptanes

Se trata de fármacos agonistas de los receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>1</sub>, diversos subtipos) con probada eficacia en el tratamiento agudo de muchas cefaleas, sobre todo de la migraña.

En la mayoría de los pacientes los triptanes no producen efectos adversos y parece que su uso a largo plazo no conlleva riesgos especiales, ni se reduce su eficacia con el tiempo<sup>21</sup>. Se deben usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular y con factores de riesgo vascular, sobre todo hipertensión arterial mal controlada, aunque en general no se han asociado a problemas cardiovasculares relevantes. Los efectos adversos más comunes no suelen ser demasiado intensos e incluyen molestias en el punto de inyección, náuseas, picor, fatiga, parestesias o disgeusia. Se debe advertir sobre la posibilidad de que

aparezca opresión torácica o cervical (10%), ya que, aunque su causa no se ha aclarado, no se asocia a problemas cardiovasculares y así se puede evitar el rechazo a su uso que podría generar.

Los triptanes indicados como tratamiento sintomático de las crisis de CR son el sumatriptán por vía subcutánea y el zolmitriptán por vía nasal.

## SUMATRIPTÁN

La administración subcutánea (6 mg) de este fármaco se considera el tratamiento farmacológico de elección, pudiendo abortar la crisis en porcentajes que oscilan entre el 75% y el 95%, normalmente en un plazo de 15-20 minutos. Puede administrarse en cualquier momento del ataque y existen formas con autoinyectores que son cómodas y útiles para su uso ambulatorio<sup>22</sup>. Se ha observado que dosis más bajas (2-3 mg) también pueden ser eficaces, por lo que podrían recomendarse en pacientes con una gran frecuencia diaria de ataques<sup>23</sup>, puesto que en general se recomienda no superar dos inyecciones cada 24 horas. La forma intranasal (20 mg) es más lenta y menos efectiva, y se dispone de menos estudios con ella<sup>24</sup>.

## ZOLMITRIPTÁN

La forma nasal de 5 mg tiene una eficacia comparable o ligeramente superior al sumatriptán nasal. Hay dos ensayos clínicos controlados con placebo que avalan su uso<sup>25</sup>. Los triptanes nasales deberían usarse en la narina contralateral al dolor, para mejorar su absorción al haber menor reacción autonómica en la mucosa nasal. Debe explicarse su correcta utilización para evitar perder las dosis. La forma oral (bucodispersable de absorción rápida) también ha mostrado eficacia en los primeros 30 minutos, pero al igual que con el sumatriptán nasal solo se dispone de estudios abiertos y limitados<sup>26</sup>.

## Ergotamina

Los derivados ergotamínicos fueron los primeros en utilizarse y probablemente sean eficaces para abortar el dolor en los primeros 15 minutos, pero solo si se administran de manera precoz en la crisis. No existen estudios controlados y su eficacia global parece ser algo menor que la de los triptanes. Su forma más eficaz posiblemente sea la intravenosa, pero no está disponible en España, presenta dificultades logísticas importantes y solo hay dos estudios abiertos<sup>27,28</sup>. La forma nasal no parece superior al placebo<sup>29</sup>. La profilaxis con ergotamínicos no se recomienda, ni tampoco su uso a largo plazo, por el riesgo de efectos adversos como vasoconstricción, necrosis de tejidos blandos, úlceras distales o fibro-

sis, entre otros. Hoy en día podrían considerarse de forma muy controlada en pacientes que no toleren los triptanes o en los que estos no sean eficaces.

### **Lidocaína**

Su instilación nasal parece eficaz al menos en un tercio de los pacientes en los primeros 10-15 minutos, pero su efecto parece más moderado, por lo que en general se recomienda como terapia adyuvante y su acceso no suele resultar sencillo en nuestro medio<sup>30</sup>. Además, la técnica de instilación es algo compleja, por lo que en la práctica no suele utilizarse. Su uso parece seguro, pero se ha asociado a molestias nasales relevantes.

### **Octreotida y somatostatina**

Se administran por vía subcutánea. Su uso parece prometedor en algunos ensayos controlados con pocos pacientes, aunque en general su utilización es controvertida y carece de gran aceptación<sup>31,32</sup>.

### **Tratamiento preventivo**

En general se va a asociar a la terapia aguda y, aunque no hay pautas fijas, normalmente debe considerarse en pacientes con más de dos ataques diarios o con racimos prolongados en el tiempo, predecibles o repetidos a lo largo del año. En casos refractarios puede ser necesario realizar una terapia combinada, aunque el tipo y las dosis no están establecidos con exactitud. Tampoco se sabe con total certeza la duración de estos tratamientos; en general, se deberían utilizar todo el tiempo que se estime que pueda durar el brote, pero esto es muy variable entre pacientes e incluso a veces en un mismo paciente. Se deben mantener hasta al menos 2 semanas después de finalizar el brote, y reiniciarlos en el siguiente ciclo sintomático. En la forma crónica se podría plantear su suspensión tras al menos 6 meses con el paciente libre de síntomas, y reanudarlo si estos reapareciesen<sup>33</sup>.

Algunos fármacos preventivos tienen un inicio de efecto rápido y se les denomina tratamientos de transición, mientras que otros pueden tener una demora de 2 semanas o más en iniciar su acción terapéutica, por lo que se les conoce como preventivos retardados. Habitualmente se recomienda utilizar ambas estrategias profilácticas de forma simultánea.

### **Tratamientos preventivos de transición**

Suelen tener un inicio de acción rápido, por lo que son muy útiles y deberían iniciarse en cuanto comience el brote.

### **CORTICOIDES**

A pesar de ser uno de los tratamientos con mayor extensión de uso, la evidencia para recomendar corticoides orales en la CR episódica es muy escasa<sup>34</sup>. Solo existen algunos estudios abiertos y casos de series en los que la eficacia suele considerarse como significativa, sin que se haya establecido un régimen de uso que sea superior a otros. En global, se considera que el 70-80% de los pacientes responde a dosis altas.

Se deberían iniciar precozmente para lograr el objetivo de control rápido de los síntomas, y se recomiendan en ciclos cortos, normalmente de no más de 3 semanas<sup>35</sup>.

Tampoco deberían realizarse más de dos ciclos anuales, por el riesgo de efectos adversos a largo plazo.

El corticoide más utilizado es la prednisona, comenzando con 60 mg al día durante 3-5 días y reduciendo luego 10 mg cada 3-5 días hasta su suspensión<sup>33</sup>.

En general se recomienda su administración matutina para mantener el ritmo de secreción circadiana fisiológico, y suele asociarse un gastroprotector, como el omeprazol. En la CR episódica muy refractaria se puede considerar su uso parenteral a dosis altas (metilprednisolona 250 mg/24 h por vía intravenosa) seguido de pautas de descenso oral que pueden asemejarse a la antedicha<sup>33</sup>.

Los corticoides deben usarse con precaución en diabéticos, hipertensos y pacientes con enfermedad péptica o infecciones activas. Se ha descrito un aumento del riesgo de infecciones oportunistas con el uso a medio plazo.

### **TARTRATO DE ERGOTAMINA**

Su nivel de evidencia también es bajo, pero se puede utilizar a dosis de 1-4 mg al día (por vía oral o rectal), en dos tomas o en una única dosis nocturna de 1-2 mg si el paciente solo tiene crisis nocturnas.

Algunos pacientes no lo toleran bien por dispepsia y, en cualquier caso, únicamente se debe usar durante periodos cortos por el riesgo de desarrollar ergotismo. Debe evitarse, asimismo, en embarazadas y pacientes con riesgo vascular<sup>33</sup>.

### **TRIPTANES**

Su nivel de evidencia es bajo, similar al de los ergóticos. Los más usados en esta indicación son los triptanes de vida media larga, como el naratriptán (2,5 mg/12 h), el eletriptán (40 mg/12 h) y el frovatriptán (2,5-5 mg/24 h). Se deben usar en periodos cortos<sup>33</sup>.



## BLOQUEO ANESTÉSICO DEL NERVIU OCCIPITAL MAYOR

Existen ensayos clínicos controlados que avalan su uso y le otorgan un elevado nivel de evidencia<sup>36,37</sup>. Normalmente se utiliza un corticoide de acción *depot* (betametasona, triamcinolona) combinado con un anestésico local (lidocaína, levobupivacaína, mepivacaína). No se han encontrado diferencias importantes entre las distintas concentraciones o medicaciones utilizadas<sup>38</sup>. Se trata de un procedimiento sencillo, seguro y en general bien tolerado. Existe controversia sobre si se debe realizar homolateral al dolor o bilateral, dado que se ha descrito la aparición de crisis contralaterales cuando se hace el bloqueo solo en el lado del dolor.

Se puede repetir cada 2-3 días, si no hay respuesta, hasta un máximo de tres intentos<sup>33</sup>. Comparado con otros tratamientos, sus efectos secundarios son escasos y en general locales (dolor o infección local, alopecia o atrofia cutánea en el área infiltrada, hematoma, lesión del nervio periférico). No se han encontrado diferencias entre la infiltración ciega (con referencias anatómicas) y la ecoguiada. Está contraindicado en personas con una solución de continuidad craneal (neurocirugía, traumatismo, etc.) por el riesgo de difusión al sistema nervioso central. En las embarazadas solo debería utilizarse lidocaína, si bien la mayoría de los autores fijan la eficacia del bloqueo en el corticoide local.

## Tratamientos preventivos retardados o de largo plazo

Se trata de fármacos con una latencia de inicio de efecto mayor y una duración más prolongada. Se pueden utilizar en ciclos más largos y su indicación y duración deben individualizarse en cada caso. En general, se inician a la par que el resto de las terapias antedichas. Siempre que sea posible se prefiere la monoterapia y a la menor dosis posible, para mejorar la adherencia y reducir el riesgo de efectos adversos. En casos refractarios se puede plantear un tratamiento combinado, si bien esta cuestión nunca ha sido abordada en estudios específicos y no existe evidencia de que esta estrategia sea superior.

## VERAPAMILO

Se considera el fármaco de elección, debido a su nivel de evidencia, seguridad y bajo potencial de interacciones. Se trata de un bloqueador de los canales de calcio dependientes de voltaje. Aunque tampoco existen demasiados ensayos controlados, casi todos han demostrado una eficacia que ronda el 70%, tanto en la CR episódica como en su forma crónica<sup>39</sup>. Se administra por vía oral, con rangos de

dosis de 200-900 mg al día en dos o tres tomas. Normalmente se inicia con 240 mg al día en dos tomas, si bien ningún estudio ha demostrado que alguna pauta de inicio o escalado sea superior a otra<sup>33</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes son estreñimiento, bradicardia, hipotensión, cefalea y edemas. A largo plazo se ha descrito hiperplasia gingival. Está contraindicado en caso de insuficiencia cardíaca o bloqueos (haz de His o auriculoventriculares). No está clara la necesidad de controles electrocardiográficos. En general se considera que no es preciso antes de su inicio, salvo que se plantee utilizar más de 480 mg al día. En ese caso, se monitoriza a partir de esa dosis y en cada incremento de dosis<sup>40</sup>.

## LITIO

El carbonato de litio oral es eficaz en el tratamiento preventivo de la CR y se considera una terapia de segunda línea. Iniciado al principio del periodo de *cluster*, existen numerosos estudios abiertos que han reportado una eficacia de alrededor del 78% en la CR crónica y sobre el 63% en la CR episódica (reducción de la frecuencia de los ataques del 50% o más)<sup>41,42</sup>. Un estudio controlado con placebo no demostró eficacia en la forma episódica y parece que el verapamilo es mejor tolerado y tiene un inicio de acción más rápido<sup>43</sup>. Sus numerosas interacciones y efectos adversos, así como la necesidad de monitorizar con analítica la función hepática, los electrolitos y las funciones tiroidea y renal durante el tratamiento, son claras limitaciones. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, temblor y poliuria.

En caso de intoxicación suelen aparecer náuseas, vómitos, diarrea, confusión, nistagmo, diplopía, ataxia y crisis convulsivas. Pueden producirse hipotiroidismo e insuficiencia renal. Se suele iniciar con 200 mg/12 h y titular 200 mg a la semana hasta lograr el alivio sintomático o bien litemias en rangos altos del margen terapéutico. La dosis media habitual es de 600-900 mg/día, para litemias de 0,4-0,8 mEq/l<sup>33,34</sup>.

## ANTICONVULSIVANTES

El topiramato (50-200 mg/24 h) y la gabapentina (800-3600 mg/24 h) se consideran fármacos posiblemente eficaces como tratamiento preventivo de la CR. En general se usan como segunda o tercera línea cuando han fracasado otras opciones, y muchas veces en regímenes de politerapia<sup>44,45</sup>. Dos estudios abiertos han sugerido que el ácido valproico podría ser eficaz, aunque un estudio controlado posterior no obtuvo una diferencia significativa con respecto al placebo<sup>46</sup>.

## OTROS TRATAMIENTOS

El baclofeno (10-30 mg/24 h) y la clonidina (5-75 mg/24 h) tienen unos niveles de eficacia mucho más reducidos obtenidos en estudios abiertos<sup>47</sup>. La clonidina transdérmica no ha mostrado eficacia<sup>48</sup>. La metisergida es un antagonista de receptores 5-HT que ha resultado eficaz en la prevención de la CR. Sin embargo, no está comercializada en nuestro medio y ha presentado complicaciones fibróticas a largo plazo. La melatonina oral a dosis altas (9-10 mg/24 h en toma nocturna) fue eficaz para reducir la frecuencia de ataques en un estudio controlado en pacientes con CR episódica, si bien no mostró una eficacia clara en los pacientes refractarios<sup>49</sup>. En la CR crónica se considera una terapia adyuvante. La warfarina mostró eficacia en un pequeño estudio controlado y alguna evidencia moderada en estudios abiertos, pero en general se desaconseja su uso por el riesgo de efectos adversos mayores, como sangrado<sup>50</sup>. La aplicación repetida de capsaicina o civamida (cis-capsaicina) intranasal homolateral al dolor mostró eficacia (aproximadamente dos tercios de los pacientes con CR episódica alcanzaron los objetivos) en estudios tanto controlados como abiertos. Sin embargo, aunque estos estudios se catalogaron como ciegos, la importante irritación de la mucosa nasal en el grupo de tratamiento activo pone en cuestión este carácter<sup>51,52</sup>.

## TOXINA BOTULÍNICA

La evidencia como tratamiento preventivo de la CR es muy débil (incluso algunos estudios apuntan a que probablemente sea ineficaz, al menos en la forma episódica), pero algunos autores abogan por su uso en pacientes crónicos y muy refractarios antes de plantear medidas invasivas como algunas terapias de neuromodulación<sup>53</sup>. No hay consenso sobre la dosis ni los puntos de inyección, pero se deben inyectar al menos 50 UI e incluir regiones frontales de forma bilateral y temporal, occipital y cervical homolateral al dolor. Algunos grupos optan por usar el protocolo PREEMT empleado para el tratamiento preventivo de la migraña crónica<sup>54</sup>. Sí hay evidencia sobre un posible efecto profiláctico beneficioso en los pacientes con CR crónica si se administra toxina botulínica tipo A en el ganglio esfenopalatino<sup>55</sup>.

## TRATAMIENTOS INEFICACES O CON EFICACIA MUY DISCUTIDA

El candesartán resultó ineficaz en estudios controlados<sup>56</sup>, así como el oxígeno hiperbárico<sup>57</sup>. El cannabis y los derivados cannabinoides, y otras drogas psicotrópicas (psilocibina, ácido lisérgico, etc.), no tienen estudios controlados para avalar su uso, a pesar de que son utilizados con frecuencia por

estos pacientes. Tales sustancias muestran eficacias bajas incluso en escalas autorreportadas, y sus otros riesgos para la salud hacen poco aconsejable su utilización<sup>58</sup>.

## ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL CGRP

A fecha de hoy, solo el galcanezumab a dosis de 300 mg al mes por vía subcutánea dispone de estudios controlados que mostraron su eficacia en la prevención de la CR episódica, pero no se lograron los objetivos marcados para la forma crónica<sup>59</sup>. Las autoridades sanitarias en nuestro medio no han avalado por ahora su indicación, pero se podría plantear un uso compasivo en pacientes refractarios y muy seleccionados. Una ventaja relevante es el perfil de seguridad y tolerabilidad de este grupo de fármacos, que sí han mostrado eficacia en la prevención de la migraña.

El fremanezumab no ha resultado eficaz en la forma episódica ni en la crónica, y por ahora no se dispone de estudios para el erenumab y el eptinezumab. Sería interesante conocer datos sobre la reducción no solo de la frecuencia, sino también de la intensidad de los ataques<sup>60</sup>. El diseño de estudios clínicos en la CR episódica es complejo debido a la gran variabilidad interindividual e intraindividual de la evolución de la enfermedad.

## NEUROMODULACIÓN EN LA CEFALEA EN RACIMOS

En general está indicada en pacientes refractarios, especialmente aquellas técnicas que supongan un abordaje invasivo y preferiblemente en pacientes con un perfil psicológico estable y sin adicciones ni comorbilidad<sup>33</sup>. Aunque se han producido avances sustanciales en este campo, los estudios con control *sham* (estímulo falso) suelen tener muestras pequeñas y los datos de los estudios abiertos necesitan confirmación. El principio subyacente del tratamiento neuromodulador es el bloqueo o la modificación controlada y reversible del sistema nociceptivo mediante la estimulación de los nervios periféricos, el nervio vago, la médula espinal cervical o el cerebro a nivel cortical o profundo. En los últimos años se han desarrollado varios dispositivos de neuromodulación que actúan a nivel central o periférico en el tratamiento de las cefaleas y las neuralgias craneofaciales refractarias al tratamiento farmacológico<sup>61</sup>. Algunos requieren implantación quirúrgica (invasivos) y otros son de aplicación externa (no invasivos).

## Estimulación del ganglio esfenopalatino

La base fisiopatológica de abordar esta estructura radica en la intensa reacción autonómica ho-

molateral al dolor que acompaña a las crisis. Actualmente se utiliza un estimulador homolateral que se implanta en la fosa pterigopalatina por vía gingival y se activa mediante un mando externo que controla el paciente<sup>61</sup>. Se ha estudiado de forma controlada tanto para el tratamiento abortivo de las crisis como para el tratamiento preventivo con un uso diario programado. Como tratamiento abortivo obtiene tasas similares a las del sumatriptán subcutáneo, mientras que como tratamiento preventivo obtiene unos resultados aceptables, pero probablemente requiera estudios de seguimiento a largo plazo mejor diseñados<sup>62</sup>. Sus efectos adversos son frecuentes, aunque en general leves (parestias en la zona malar, dolor facial, epistaxis), y es raro la necesidad de reimplantarlo.

### Estimulación invasiva de los nervios occipitales

Esta técnica se ha ensayado para diversas cefaleas y se dispone de varios estudios abiertos en la CR, así como seguimientos a largo plazo, pero no se han realizado estudios con estimulación *sham* (probablemente por la dificultad técnica, dado que la estimulación activa produce una parestesia local que desenmascara el ciego). Su base se sustenta en las conexiones anatómicas de la *pars caudalis* del núcleo trigeminal con las primeras raíces cervicales, que explicarían también el efecto positivo del bloqueo anestésico del nervio occipital<sup>63</sup>. Parece que además produce una modulación central a largo plazo, motivo por el cual no se plantea esta técnica como tratamiento abortivo. Consiste en colocar un estimulador bilateral en la zona suboccipital y llevar el cableado hasta una unidad central que se implanta en un bolsillo subcutáneo (normalmente glúteo). Las tasas de respuesta rondan el 60-80% y se ha estudiado en formas episódicas y crónicas<sup>64</sup>. Se han reportado pasos de formas crónicas a episódicas, así como una reducción de la necesidad de abortivos o corticoides. Una de sus principales limitaciones es la tasa de complicaciones, que ronda el 11%, y entre ellas se incluyen migración del electrodo, fractura del cable, parestias dolorosas, contracturas musculares, rigidez cervical, dolor cutáneo e infección, que muchas veces requieren una reintervención.

### Estimulación cerebral profunda hipotalámica

Se trata de implantar un electrodo en el hipotálamo posterior homolateral, llevando el cableado a un estimulador paraumbilical o infraclavicular. Hasta la fecha se han descrito unos 100 pacientes tratados con diversas metodologías, incluyendo la

comparación con el estimulador encendido-apagado y estudios de seguimiento a largo plazo<sup>65</sup>. En general, las tasas de respuesta son aceptablemente buenas (50-70%), teniendo en cuenta que se trata de pacientes muy refractarios. Sin embargo, se han descrito efectos adversos muy graves, como hemorragia intracraneal e incluso el fallecimiento intraoperatorio de un paciente, por lo que su indicación debe ser en casos muy graves, refractarios y siguiendo un estricto protocolo de selección<sup>66</sup>.

### Estimulación no invasiva del nervio vago

Se trata de un dispositivo externo que se aplica en la zona laterocervical por el propio paciente. No se conoce el mecanismo de acción con precisión, aunque se postula una acción sobre el complejo trigeminocervical y una inhibición parasimpática. Es la única técnica de neuromodulación no invasiva que ha sido utilizada en la CR. Se ha evaluado de manera aleatorizada frente a la estimulación placebo para el tratamiento de la crisis aguda, con resultados favorables en los primeros 15 minutos y buena tolerabilidad, aunque solo en los pacientes con formas episódicas<sup>67</sup>. Como tratamiento preventivo se ha evaluado en dos estudios abiertos aleatorizados con resultados prometedores, sobre todo en el subgrupo de pacientes con CR crónica, aunque las conclusiones deberían ser confirmadas con estudios de diseño más ambicioso<sup>68</sup>. En general, la tolerabilidad al tratamiento es excelente, pero se debe evitar en portadores de marcapasos, pacientes con arteriosclerosis carotídea y personas sometidas a cirugía cervical previa.

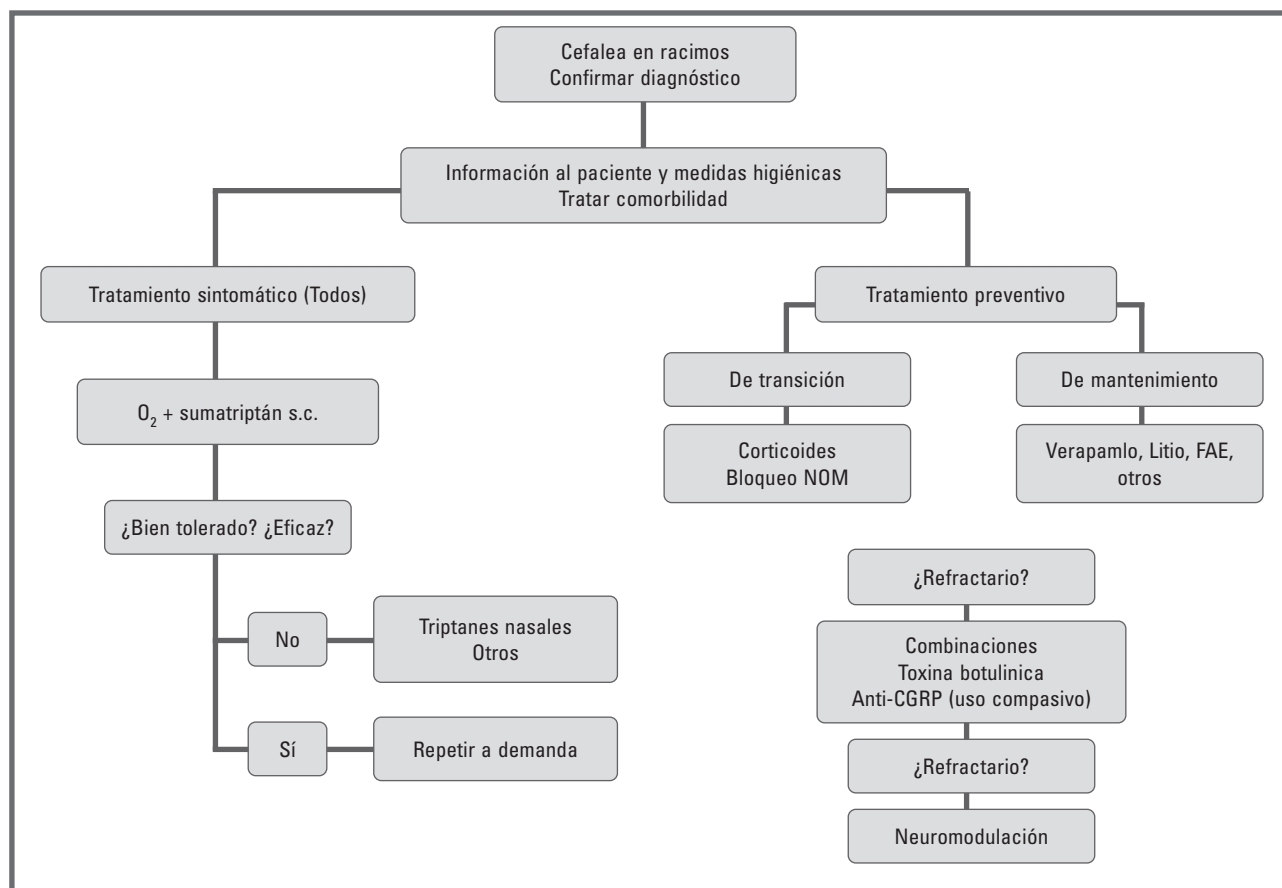
### Otras técnicas

La neuromodulación medular cervical ha sido evaluada y reportada en la literatura en casos aislados de CR. No hay estudios específicos y la técnica tiene riesgos evidentes<sup>61</sup>. Una situación similar es la de los métodos quirúrgicos lesivos sobre la vía del trigémino (ablación por radiofrecuencia del ganglio de Gasser, rizotomía trigeminal, *gamma-knife* sobre la raíz trigeminal o descompresión microvascular). Aunque las tasas de respuesta bruta no son del todo malas, se trata de estudios de casos, la probabilidad de recurrencia es moderada (alrededor del 20%) y las posibles complicaciones no son nada desdeñables<sup>69,70</sup>.

### CONCLUSIONES

La CR es una cefalea primaria relativamente poco frecuente, aunque debe considerarse en todos los pacientes con episodios de dolor intenso en la primera rama trigeminal. Se debe preguntar por





**FIGURA 2.** Propuesta de algoritmo terapéutico en la cefalea en racimos. El tratamiento de transición no se plantea en pacientes crónicos a menos que tengan brotes definidos en el tiempo. Otros preventivos son melatonina, baclofeno y clonidina. El tratamiento de mantenimiento es obligado en los pacientes crónicos y se limita en los episódicos. No hay jerarquía clara para la neuromodulación; probablemente se deba comenzar por no invasivas (estimulación del nervio vago), seguir con técnicas periféricas (estimuladores de esfenopalatino/nervios occipitales) y plantear como último recurso la estimulación cerebral profunda o las técnicas ablativas. CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; FAE: fármacos antiepilépticos (topiramato, valproato, gabapentina); NOM: nervio occipital mayor; O<sub>2</sub>: oxigenoterapia.

síntomas de disfunción autonómica, inquietud psicomotriz y las características asociaciones en racimos con predominio horario. Deben excluirse causas secundarias, en especial en pacientes con clínica atípica, debut tardío, aparición de inicio como forma crónica o anomalías en la exploración neurológica. A pesar de los avances en el conocimiento de su fisiopatología y diagnóstico, sigue habiendo una demora considerable en el diagnóstico que retrasa el inicio del tratamiento adecuado.

Las terapias disponibles tienen en general niveles de evidencia pobres. Para el tratamiento agudo de los ataques, el oxígeno y el sumatriptán subcutáneo son los tratamientos más rápidos y eficaces, y se postulan como primera línea. El tratamiento preventivo se debe considerar en los pacientes con brotes prolongados y frecuentes, y de entrada en todos los pacientes con la forma crónica de la enfermedad. Existen terapias de transición, cuyo inicio

de acción es más rápido, y otros tratamientos de mantenimiento de acción más retardada. Dentro de los primeros, los corticoides orales y los bloqueos anestésicos del nervio occipital son los más eficaces, aunque los corticoides tienen grados de evidencia muy moderados y se deben utilizar con ciertas precauciones por la posibilidad de efectos a medio-largo plazo. Entre los tratamientos preventivos de mantenimiento, el verapamilo es de primera elección. En segunda línea se encuentran el litio (fármaco que debe ser manejado con precauciones y controles analíticos) y posiblemente el topiramato. El ácido valproico, la gabapentina, la melatonina a dosis altas, la clonidina y el baclofeno tienen un menor nivel de evidencia. En pacientes muy refractarios, algunos autores abogan por el uso de toxina botulínica antes de plantearse tratamientos invasivos. La figura 2 recoge un posible algoritmo terapéutico.

En neuromodulación ha habido avances significativos, pero los niveles de evidencia siguen siendo limitados en la mayoría de los casos. Salvo la estimulación del nervio vago, se trata de técnicas invasivas. La estimulación del ganglio esfenopalatino y la estimulación de los nervios occipitales son probablemente las técnicas con más evidencia, junto con la estimulación cerebral profunda hipotalámica, si bien esta última tiene potenciales complicaciones graves que la relegan a un segundo plano.

## BIBLIOGRAFÍA

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. Cephalalgia. 2018;38:1-211.
- Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2018;17:75-83.
- May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18006.
- Sjaastad O, Shen JM. Cluster headache. Our current concepts. *Acta Neurol (Napoli)*. 1991;13:500-5.
- Wilbrink LA, Ferrari MD, Kruit MC, Haan J. Neuroimaging in trigeminal autonomic cephalgias: when, how, and of what? *Curr Opin Neurol*. 2009;22:247-53.
- Burish M. Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24(4, Headache):1137-56.
- Ljubisavljevic S, Zidverc Trajkovic J. Cluster headache: pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Neurol*. 2019;266:1059-66.
- Yang FC, Chou KH, Kuo CY, Lin YY, Lin CP, Wang SJ. The pathophysiology of episodic cluster headache: insights from recent neuroimaging research. *Cephalalgia*. 2018;38:970-83.
- Fischer M, Marziniak M, Graw I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*. 2008;28:614-8.
- Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology*. 2002;58:354-61.
- Rozen TD. Linking cigarette smoking/tobacco exposure and cluster headache: a pathogenesis theory. *Headache*. 2018;58:1096-112.
- Manzoni GC. Cluster headache and lifestyle: remarks on a population of 374 male patients. *Cephalalgia*. 1999;19:88-94.
- Di Lorenzo C, Coppola G, Di Lorenzo G, Bracaglia M, Rossi P, Pierelli F. The use of illicit drugs as self-medication in the treatment of cluster headache: results from an Italian online survey. *Cephalalgia*. 2016;36:194-8.
- Louter MA, Wilbrink LA, Haan J, van Zwet EW, van Oosterhout WPJ, Zitman FG, et al. Cluster headache and depression. *Neurology*. 2016;87:1899-906.
- Barloese MC. Neurobiology and sleep disorders in cluster headache. *J Headache Pain*. 2015;16:562.
- Lademann V, Jansen JP, Evers S, Frese A. Evaluation of guideline-adherent treatment in cluster headache. *Cephalalgia*. 2016;36:760-4.
- Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalgias: diagnosis and management. En: Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, editores. *Wolff's headache and other head pain*. 8th ed. New York: Oxford University Press; 2008; p. 379-430.
- Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology*. 2006;67:109-13.
- Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302:2451-7.
- Rozen TD. High oxygen flow rates for cluster headache. *Neurology*. 2004;63:593.
- Verslegers WR, Leone M, Proietti Cecchini A. Long-term use of daily sumatriptan injections in severe drug-resistant chronic cluster headache. *Neurology*. 2016;87:1522-3.
- Gobel H, Lindner V, Heinza A, Ribbat M, Deuschl G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. *Neurology*. 1998;51:908-11.
- Gregor N, Schlesiger C, Akova-Ozturk E, Kraemer C, Hustedt IW, Evers S. Treatment of cluster headache attacks with less than 6 mg subcutaneous sumatriptan. *Headache*. 2005;45:1069-72.
- 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.
- Hedlund C, Rapoport AM, Dodick DW, Goadsby PJ. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a meta-analysis of two studies. *Headache*. 2009;49:1315-23.
- Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology*. 2000;54:1832-9.
- Magnoux E, Zlotnik G. Outpatient intravenous dihydroergotamine for refractory cluster headache. *Headache*. 2004;44:249-55.
- Nagy AJ, Gandhi S, Bhola R, Goadsby PJ. Intravenous dihydroergotamine for inpatient management of refractory primary headaches. *Neurology*. 2011;77:1827-32.
- Andersson PG, Jespersen LT. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial versus placebo. *Cephalalgia*. 1986;6:51-4.
- Mills TM, Scoggin JA. Intranasal lidocaine for migraine and cluster headaches. *Ann Pharmacother*. 1997;31:914-5.
- Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Ann Neurol*. 2004;56:488-94.
- Sicuteri F, Geppetti P, Marabini S, Lembeck F. Pain relief by somatostatin in attacks of cluster headache. *Pain*. 1984;18:359-65.
- Santos Lasasosa S, Pozo Rosich P, editores. *Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020*. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2020. Disponible en: <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf>
- May A, Leone M, Áfra J, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalgias. *Eur J Neurol*. 2006;13:1066-77.
- Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K. *The headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Alof J, Sauli E, Pierelli F, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2005;118:92-6.
- Leroux E, Valade D, Taifas I, Chagnon M, Roos R, Ducros A, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10:891-7.
- Santos-Lasasosa S, Cuadrado Pérez ML, Guerrero Peral AL, Huerta Villanueva M, Porta-Etessam J, Pozo-Rosich P, et al. Guía de consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. *Neurología*. 2017;32:316-30.
- Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology*. 2000;54:1382-5.
- Koppen H, Stolwijk J, Wilms EB, van Driel V, Ferrari MD, Haan J. Cardiac monitoring of high-dose verapamil in cluster headache: an international Delphi study. *Cephalalgia*. 2016;36:1385-8.
- Ekblom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache*. 1981;21:132-9.
- Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, Davies PT, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia*. 1997;17:673-5.
- Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Miceli G, Granella F, Magri M, et al. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache*. 1990;30:411-7.
- Pascual J, Lainez MJ, Dodick D, Hering-Hanit R. Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache. A review. *Headache*. 2007;47:81-9.
- Schuh-Hofer S, Israel H, Neeb L, Reuter U, Arnold G. The use of gabapentin in chronic cluster headache patients refractory to first-line therapy. *Eur J Neurol*. 2007;14:694-6.
- Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG. Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. *J Am Osteopath Assoc*. 2002;102:92-4.
- Hering-Hanit R, Gadoth N. Baclofen in cluster headache. *Headache*. 2000;40:48-51.
- Leone M, Attanasio A, Grazi L, Libro G, D'Amico D, Moschiano F, et al. Transdermal clonidine in the prophylaxis of episodic cluster headache: an open study. *Headache*. 1997;37:559-60.
- Peres MF, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2001;21:993-5.
- Hakim SM. Warfarin for refractory chronic cluster headache: a randomized pilot study. *Headache*. 2011;51:713-25.
- Marks DR, Rapoport A, Padla D, Weeks R, Rosum R, Sheftell F, et al. A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia*. 1993;13:114-6.
- Saper JR, Klapper J, Mathew NT, Rapoport A, Phillips SB, Bernstein JE. Intranasal civamide for the treatment of episodic cluster headaches. *Arch Neurol*. 2002;59:990-4.
- Sostak P, Krause P, Förderreuther S, Reinisch V, Straube A. Botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: an open study. *J Headache Pain*. 2007;8:236-41.
- Santos-Lasasosa S, Cuadrado Pérez ML, Gago Veiga A, Guerrero-Peral AL, Irímia P, Láinez JM, et al. Evidencia y experiencia del uso de onabotulinumtoxinA en neuralgia del trigémino y cefaleas primarias distintas de la migraña crónica. *Neurología*. 2020;35:568-78.
- Brattbak DF, Nordgård S, Stovner LJ, Linde M, Folvik M, Bugten V, et al. Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxinA for the treatment of intractable chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2016;36:503-9.
- Tronvik E, Wienecke T, Monstad I, Dahlöf C, Geir Bøe M, Bolette Tjensvoll A, et al. Randomised trial on episodic cluster headache with an angiotensin II receptor blocker. *Cephalalgia*. 2013;33:1026-34.

57. Nilsson Remahl AI, Ansjön 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.
58. Andersson M, Persson M, Kjellgren A. Psychoactive substances as a last resort — a qualitative study of self-treatment of migraine and cluster headaches. *Harm Reduct J*. 2017;14:60.
59. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, et al. Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *N Engl J Med*. 2019;11:132-41.
60. Carmine Belin A, Ran C, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and cluster headache. *Brain Sci*. 2020;10:30.
61. Belvis R, Irimia P, Seijo-Fernández F, Paz J, García-March G, Santos-Lasaosa S, et al. Neuromodulation in headache and craniofacial neuralgia: guidelines from the Spanish Society of Neurology and the Spanish Society of Neurosurgery. *Neurologia*. 2021;36:61-79.
62. Ansarinia M, Rezai A, Tepper SJ, Steiner CP, Stump J, Stanton-Hicks M, et al. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache*. 2010;50:1164-74.
63. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, de Tommaso M, et al; European Headache Federation. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2013;14:86.
64. Mueller O, Diener HC, Dammann P, Rabe K, Hagel V, Sure U, et al. Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache or migraine: a critical analysis of direct treatment costs and complications. *Cephalalgia*. 2013;33:1283-91.
65. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, et al. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia*. 2008;28:285-95.
66. Leone N, Proietti CA, Franzini A, Cortelli P, Montagna P, May A, et al. Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulations in cluster headache. *Cephalalgia*. 2008;28:787-97.
67. Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, Calhoun AH, McClure C, Saper JR, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of cluster headache: findings from the randomized, double-blind, sham-controlled ACT1 study. *Headache*. 2016;56:1317-32.
68. Goadsby PJ, de Co IF, Silver N, Tyagi A, Ahmed F, Gaul C, et al.; ACT2 Study Group. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: a randomized double blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia*. 2018;38:959-69.
69. Mathew NT, Hurt W. Percutaneous radiofrequency trigeminal gangliorhizolysis in intractable cluster headache. *Headache*. 1988;28:328-31.
70. Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, Davis DH. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology*. 2003;60:1360-2.