



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA  
Facultad de Ciencias de la Salud



# **TRABAJO FIN DE GRADO GRADO EN ENFERMERÍA**

**Curso 2017-2018**

## **Eficacia de la oxigenoterapia para el tratamiento en episodios agudos de la cefalea en racimos**

Autora: Aïcha El Hazoume

Tutora: Josefa María Ramal López

Las Palmas de Gran Canaria, 1 junio de 2018

<b>ÍNDICE</b>	<b>Págs.</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> _____	<b>1</b>
<b>II. METODOLOGÍA</b> _____	<b>3</b>
<b>III. RESULTADOS</b> _____	<b>6</b>
<b>IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN</b> _____	<b>10</b>
<b>IV. CONCLUSIONES</b> _____	<b>15</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> _____	<b>17</b>

## **RESUMEN**

La cefalea en racimos se considera la cefalea primaria más invalidante, incapacitante, y más común entre las cefaleas trigémino-autonómicas. Su presentación episódica es más prevalente y la padecen personas sociables, trabajadoras y responsables, generando limitaciones funcionales, sociales y económicas. En la práctica clínica, el tratamiento farmacológico agudo de primera elección en este proceso incorpora como coadyuvante la inhalación de oxígeno, no estando clara la justificación para su uso; este aspecto induce al desarrollo de este trabajo que pretende indagar en la evidencia asociada a su uso en este trastorno. La metodología utilizada es la revisión bibliográfica evaluativa de estudios atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión. Los resultados revelan la escasez de estudios centrados en la oxigenoterapia como tratamiento sintomático de ataques de cefalea en racimos, sobre todo en el ámbito de la Enfermería. Los estudios analizados permiten concluir que el oxígeno normobárico, resulta eficaz siempre que se respetan determinadas indicaciones de administración y del procedimiento a seguir, en comparación con el oxígeno hiperbárico; presenta beneficios y ventajas para el paciente durante las crisis agudas y escasos efectos secundarios.

***Palabras clave:** ataque, cefalea en racimos, tratamiento sintomático, oxígeno.*

## **ABSTRACT**

Cluster headache is considered the most invalidating, incapacitating, and most common primary headache among trigeminal-autonomic headaches. Its episodic presentation is most prevalent and suffer from it sociable, hardworking and responsible people, generating functional, social and economic constraints. In clinical practice, the acute pharmacological treatment of choice in this process includes oxygen inhalation as an adjuvant, being unclear the justification for its use; this aspect leads to the development of this work which aims to investigate the evidence associated with its use in this disorder. The methodology used is evaluative literature review of studies according to the criteria of inclusion and exclusion. The results reveal the scarcity of studies focused on oxygen therapy as a symptomatic treatment for attacks of cluster headache, especially in the field of nursing. The analyzed studies conclude that normobaric oxygen is effective provided that certain administration instructions and procedure are respected, in comparison with the hyperbaric oxygen; it presents benefits and advantages for the patient during acute crises and few side effects.

***Keywords:** attack, cluster headache, symptomatic treatment, oxygen.*

# 1. INTRODUCCIÓN

La cefalea en racimos, conocida también como cefalea de Horton<sup>1-3</sup> o “cefalea del suicidio”<sup>1</sup> es la más intensa de las cefaleas primarias<sup>1,3</sup>, neurovascular<sup>1,4</sup> y unilateral que evoluciona con características craneanas autonómicas<sup>1,3-5</sup>. Se conoce por los pacientes, como una de las enfermedades más dolorosas y desagradables<sup>1-3</sup> que han padecido en toda su vida<sup>1</sup> y es una de las primeras causas de acudir a servicios de neurología<sup>4</sup>. Según la Clasificación Internacional de los Trastornos de Cefalea (ICHD-II)<sup>5</sup> esta cefalea junto a la hemicránea paroxística y cefalea unilateral neuralgiforme de corta duración con reacción conjuntival y lagrimeo, son cefalalgias autónomas del trigémino, ya que son trastornos primarios de cefalea con síntomas autonómicos craneales característicos y dolor en la distribución somática del nervio trigémino<sup>3,5</sup>. Entre esas cefaleas, la cefalea en racimos es la más común<sup>3</sup>. Se caracteriza por el dolor orbital, supraorbital o temporal unilateral<sup>1-3</sup> severo o muy intenso, que dura de 15 a 180 minutos<sup>1,3-5</sup> y presenta una frecuencia que varía de un ataque al día<sup>1,4,5</sup> o cada dos días<sup>3</sup>, a ocho<sup>1,3,4</sup> o diez ataques por día<sup>5</sup>.

Por su forma de presentación, la cefalea en racimos expone a las personas a una importante limitación funcional, lo que manifiesta la consecuencia que este trastorno genera en la vida de las personas que la sufren<sup>1-4</sup>, además del importante impacto social y coste económico<sup>2,4</sup> que supone. La prevalencia es mayor en individuos sociables, trabajadores y responsables, por lo que se conoce también, como la cefalea del ejecutivo<sup>4</sup>, más frecuente en varones<sup>1-4</sup>, con una relación hombre-mujer de 3.9-7.2:11, de edad comprendida entre los 30 y 59 años<sup>2</sup>. Los parientes de segundo nivel de las personas afectadas con este tipo de cefaleas presentan una probabilidad cinco a dieciocho veces mayor de padecerla que la población general<sup>2</sup>. Además, tiene una prevalencia del 0.1-0.4% en la población general<sup>1,3</sup>. Comparando las dos formas de presentación de esta patología, los autores resaltan que la forma episódica es mucho más común, que la forma crónica<sup>1,2,4</sup>.

Entre los factores de riesgo de sufrir cefalea en racimos, se encuentran el estrés crónico, el tabaquismo, la toma de medicamentos, el alcoholismo y los antecedentes familiares de cefalea en racimos<sup>4</sup>; sin embargo, los causantes de las crisis son, entre otros, la nitroglicerina<sup>1</sup>, la exposición a los hidrocarburos<sup>1</sup>, el calor<sup>1</sup> y el alcohol<sup>1,5</sup>.

Esta patología se acompaña habitualmente de síntomas autonómicos ipsilaterales, tales como, lagrimeo y congestión nasal típicamente<sup>1-4</sup>, inyección conjuntival<sup>1,4</sup>, rinorrea<sup>1,3,4</sup> y síndrome de Horner<sup>1</sup>. Además, se pueden apreciar síntomas como, sudoración facial, miosis, ptosis<sup>3,4</sup>, edema palpebral, agitación psicomotriz<sup>4</sup>, náuseas, fotofobia, fonofobia y aura visual<sup>1</sup>.

La fisiopatología asociada a la cefalea en racimos está poco clara, aunque en general se confirma la implicación del hipotálamo<sup>1-4</sup>; así, hay una teoría que considera que las fibras descendentes que contactan el hipotálamo al núcleo caudado del trigémino y al núcleo salivatorio superior podrían ser la causa de la estimulación del sistema parasimpático craneal y trigeminal, y responsables de los síntomas y la clínica<sup>1</sup>. Otros, la relacionan con la estimulación del ganglio trigeminal, ya que se han encontrado altos niveles de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en plasma, en la vena yugular externa, durante los ataques<sup>3</sup>. Al mismo tiempo, otros autores consideran que la etiología está asociada a la disfunción simpática y la activación parasimpática<sup>1,3,4</sup>. Además, se ha demostrado una activación y aumento en la materia de la sustancia gris en el área cercana al hipotálamo posteroinferior, en personas con ataque de cefalea en racimos<sup>4</sup>.

Los últimos estudios publicados, atribuyen la cefalea en racimos a la integración de múltiples vías neuronales, entre las cuales están el sistema trigémino vascular, el sistema simpático y parasimpático y el hipotálamo<sup>4</sup>.

En relación con el tratamiento farmacológico, se plantea en primer lugar, la necesidad de un tratamiento sintomático, administrado en el momento de aparición de los síntomas, con el objetivo de interrumpir el dolor y los síntomas asociados, y, en segundo lugar, un tratamiento profiláctico, prescrito desde el inicio de los brotes que pretende evitar futuros ataques, manteniendo los periodos de remisión<sup>1-3</sup>. Entre los distintos fármacos prescritos para su tratamiento destacan como preventivos, los corticoesteroides<sup>1-5</sup>, la ergotamina<sup>1-3</sup>, el litio<sup>1-4</sup>, el verapamilo<sup>1-5</sup> y algunos triptanes<sup>1</sup>, que pueden sustituirse por octreotide (somatostatina) si hay falta de respuesta o contraindicación<sup>5</sup>; entre los sintomáticos, se encuentra el sumatriptan<sup>2,4</sup>, subcutáneo e intranasal, el zolmitriptan oral e intranasal<sup>1,3,5</sup> y el oxígeno, recomendado solo en algunos estudios<sup>1-5</sup>, si cumple con determinadas condiciones.

En relación con la recomendación del uso terapéutico del oxígeno, a menudo es aplicado como tratamiento coadyuvante en todo tipo de cefaleas agudas y no solo en la cefalea en racimos, siendo escasos los estudios que justifican su uso<sup>1-5</sup>. La actividad asistencial en cambio revela que es una práctica habitual asociar la oxigenoterapia con otros tratamientos farmacológicos durante las crisis, con frecuencia, sin disponer de la información que justifique su uso. Este hecho, genera interrogantes con respecto a la utilidad real de la oxigenoterapia y la posible evidencia científica que la sustenta; aspectos que justifican el desarrollo de este trabajo de revisión, con el que se pretende responder a los siguientes objetivos:

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si la aplicación de oxigenoterapia es eficaz como tratamiento coadyuvante en la cefalea en racimos y dispone de suficiente evidencia, a partir de la revisión evaluativa de la literatura científica publicada durante el periodo comprendido entre 2007 y 2017.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Explicar el mecanismo de acción mediante el cual el oxígeno alivia e interrumpe la sintomatología aguda de la cefalea en racimos.
2. Analizar los beneficios y/o ventajas del oxígeno como tratamiento sintomático en la cefalea en racimos aguda.
3. Examinar las inconvenientes y/o desventajas que presenta el oxígeno como tratamiento agudo en la cefalea en racimos.
4. Identificar las indicaciones de la prescripción de oxígeno consideradas eficaces para aliviar el dolor en las crisis de la cefalea en racimos.
5. Revisar los factores asociados a una pobre respuesta a la oxigenoterapia como tratamiento de un episodio agudo de cefalea en racimos.

## **2. METODOLOGÍA**

La metodología utilizada es la revisión bibliográfica de carácter evaluativo. Se realizó una búsqueda extensa en las bases de datos PubMed, Scopus, Lilacs, Cuiden, en el portal bibliográfico Dialnet y Cochrane. De ellas se han seleccionado los artículos que vinculan la oxigenoterapia y la cefalea en racimos. Para ello, se han utilizado estrategias de búsqueda con los descriptores “*cefalea*”, “*racimos*”, “*oxígeno*”, “*enfermería*” y “*eficacia*” tanto en español (Descriptores de Ciencias de la Salud – DeCS); como en inglés, según los Medical Subjects Headings (MeSH): “*headache*”, “*cluster*”, “*oxygen*”, “*nursing*” y “*effectiveness*”, con el uso de los operadores booleanos “AND” y/o “OR” (Tabla 1).

Los criterios de inclusión en la búsqueda incorporan revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos controlados aleatorizados, estudios de cohortes, estudios de casos y revisiones bibliográficas; publicados en inglés y/o español, en los últimos diez años (desde noviembre de 2007, hasta noviembre de 2017), realizados en humanos adultos, de acceso libre y con disponibilidad completa del texto, que incluyeran las palabras claves en el título y/o en el

resumen. Los criterios de exclusión incorporan la ausencia de todos los anteriores, además de desarrollarse en animales, embarazadas o en niños. Esta búsqueda fue realizada entre los meses de noviembre de 2017 y febrero de 2018. La sistemática de búsqueda y el diagrama de flujo pueden apreciarse en la tabla 2 y la figura 1. Para la clasificación de la evidencia y los grados de recomendación de los artículos seleccionados se ha utilizado la escala *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SING)*<sup>6</sup> específica para valoración de estudios de tratamiento (tablas 3 y 4).

<i>DeCS</i>	<i>MeSH</i>
“Cefalea AND racimos AND oxígeno” “Cefalea AND racimos AND oxígeno AND eficacia” “Cefalea AND racimos AND oxígeno AND enfermería”	“Headache AND cluster AND oxygen” “Headache AND cluster AND Oxygen AND effectiveness” “Headache AND cluster AND oxygen AND nursing”
("headache"[MeSH Terms] OR "headache"[All Fields]) AND ("Proc IEEE Int Conf Clust Comput"[Journal] OR "cluster"[All Fields]) AND ("oxygen"[MeSH Terms] OR "oxygen"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "loattrfree full text"[sb] AND ("2007/11/01"[PDAT] : "2017/11/01"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (Spanish[lang] OR English[lang]))	

Tabla 1: Descriptores DeCS/MeSH y ejemplo de estrategias de búsqueda en PubMed

Base de datos	Nº de artículos encontrados	Nº de artículos seleccionados por seguimiento	N.º de artículos desestimados por contenido	N.º de artículos desestimados por duplicados	<b>Total artículos</b>
Scopus	106	1	91	-	<b>15</b>
LILACS	3	-	-	-	<b>3</b>
Cochrane	2	-	-	-	<b>2</b>
Dialnet	1	-	1	-	-
PubMed	9	-	7	1	<b>1</b>
Cuiden	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>1</b>	<b>99</b>	<b>1</b>	<b>21</b>

Tabla 2. Sistemática de búsqueda

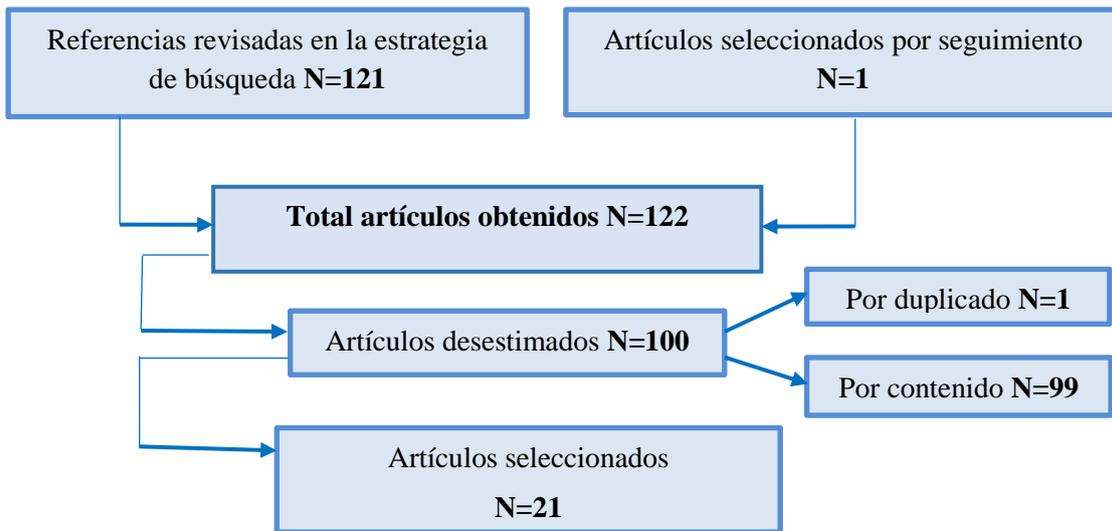


Figura 1: Diagrama de flujo: estrategia de búsqueda en bases de datos

Nivel de evidencia	Interpretación
1++	Meta-análisis de alta calidad, RS de EC o EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Meta-análisis bien realizados, RS de EC o EC bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Meta-análisis bien realizados, RS de EC o EC con alto riesgo de sesgos.
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de caso y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 3: Niveles de evidencia para estudios de tratamiento (SIGN)<sup>6</sup>

Grados de recomendación	Interpretación
A	Al menos un meta-análisis, RS o EC clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos, o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Tabla 4: Grados de recomendación para estudios de tratamiento (SING)<sup>6</sup>

### 3. RESULTADOS

AUTOR/ES	AÑO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN	OBSERVACIONES	LIMITACIONES
Abarca A <sup>1</sup>	2016	Cefalea en racimos	Metaanálisis	1++	A	Analiza 27 estudios clínicos prospectivos aleatorizados. Detalla manifestaciones clínicas, tratamiento farmacológico de la cefalea en racimos. Determina los factores que debilitan la respuesta al oxígeno.	Considera oportuno realizar más estudios, debido a que se desconoce el mecanismo de acción del oxígeno, hecho que limita sus aplicaciones.
Oude Nijhuis JC, et al. <sup>14</sup>	2016	A review of the current and potential oxygen delivery systems and techniques utilized in cluster headache attacks	Revisión bibliográfica	3	D	Detalla 21 estudios. Evalúa los sistemas y técnicas de administración de oxígeno actuales y potenciales, examina la eficacia de la mascarilla sin retorno, comparándola con otros dispositivos, la temperatura del oxígeno para aliviar el dolor en ataque de cefalea en racimos y de la oxigenoterapia hiperbárica.	Se necesitan más investigaciones para determinar el sistema y las condiciones de administración más eficientes.
Robbins MS, et al. <sup>16</sup>	2016	Treatment of cluster headache: the American Headache Society Evidence-Based Guidelines	Metaanálisis de ECCA	1++	A	Examina 7 ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA). Evalúa los datos y recomendaciones disponibles del tratamiento sintomático y profiláctico de cefalea en racimos proporcionando directrices basadas en la evidencia.	Se necesitan más estudios para demostrar la seguridad y eficacia de las terapias establecidas y emergentes.
Bennett MH, et al. <sup>2</sup>	2015	Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for the treatment and prevention of migraine and cluster headache	Metaanálisis de EC	1+	A	Se incluyeron 11 ensayos clínicos (EC) n=209. Examina eficacia y seguridad de la oxigenoterapia normobárica e hiperbárica en el tratamiento y la prevención de la migraña y la cefalea en racimos.	Revisión sujeta a un sesgo de contenido positivo, tendencia de uso de ensayos favorables para la publicación. Necesidad de más investigaciones. La evidencia asociada a esta práctica no es conocida, pero se sigue usando el oxígeno por su bajo coste y su segura y fácil aplicación.

Gooriah R, et al. <sup>3</sup>	2015	Evidence-based treatments for cluster headache	Revisión sistemática	1-	A	Incorpora 9 ECCA. Aclara el tratamiento evidenciado de cefalea en racimos, por existencia de tratamientos eficaces, pero no respaldados por una fuerte evidencia.	El uso de una muestra poblacional de tres pacientes, se puede considerar una limitación.
Costa A, et al. <sup>19</sup>	2015	The neuropharmacology of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias	Revisión sistemática	1++	A	Examina 16 EC. Determina el fármaco más eficaz para la cefalea en racimos y el resto de las cefaleas trigémino-autonómicas.	Hay escasez de estudios sobre la eficacia clínica y la tolerabilidad del tratamiento.
Petersen AS, et al. <sup>15</sup>	2014	Oxygen treatment of cluster headache: A review	Revisión sistemática	1++	A	Revisa 11 estudios relevantes. Determina los efectos terapéuticos de oxígeno, considerado un tratamiento potente de ataques de cefalea en racimos	Considera importante la realización de más investigaciones respecto al oxígeno como tratamiento para ataques de cefalea en racimos.
Pomeroy JL, et al. <sup>8</sup>	2013	Pharmacotherapy options for the management of cluster headache	Metaanálisis de EC	1++	A	Analiza 46 EC. Aborda la farmacoterapia para cefalea en racimos, tanto la sintomática como la profiláctica.	Hay escasez de ensayos sobre farmacoterapia. Considera relevante, realizar ensayos de muestra poblacional más grande.
Becker WJ <sup>12</sup>	2013	Cluster headache: conventional pharmacological management	Revisión sistemática	1++	A	Analiza 11 EC, 1 revisión sistemática (RS) y 1 meta-análisis. Determina el manejo farmacológico para tratar la cefalea en racimos.	Se requieren más investigaciones sobre del tratamiento.
Law S, et al. <sup>22</sup>	2013	Triptans for acute cluster headache	Revisión sistemática	1++	A	Examina 8 ECCA potencialmente relevantes. Evalúa la eficacia del tratamiento agudo de la cefalea en racimos.	Revela limitación por el pequeño número de estudios.
Tfelt-Hansen PC, et al. <sup>9</sup>	2012	Management of cluster headache	Metaanálisis de ECCA	1++	A	Evalúa 14 ECCA. Valora terapia sintomática y profiláctica de la cefalea en racimos.	Considera necesario realizar estudios a largo plazo.

Haane DY, et al. <sup>13</sup>	2012	The history of oxygen inhalation as a treatment for cluster headache	Revisión bibliográfica	3	D	Analiza 12 estudios. Proporciona una perspectiva histórica del oxígeno como tratamiento de cefalea en racimos y determina su origen.	Solicita más estudios que aclaren la fisiopatología y el tratamiento potencial de la cefalea en racimos.
Ashkenazi A, et al. <sup>11</sup>	2011	Cluster headache-acute and prophylactic therapy	Revisión sistemática	1++	A	Examina 27 estudios (desde ECCA a pequeñas series de casos). Aborda terapia para cefalea en racimos.	Revela la insuficiencia de datos sobre los parámetros clínicos que predicen la respuesta al tratamiento de cefalea en racimos aguda.
Sun-Edelstein C, et al. <sup>17</sup>	2011	Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments	Revisión sistemática	1++	A	Analiza 15 ECCA entre 42 estudios. Indaga en las ventajas que presenta el tratamiento de cefalea en racimos.	Declara que sólo dos ensayos controlados han confirmado la seguridad y la eficacia del oxígeno en abortar los ataques de cefalea en racimos.
Cohen AS, et al. <sup>7</sup>	2009	Prevention and treatment of cluster headache	Revisión sistemática	1++	A	Evalúa 11 estudios. Se centra en el tratamiento de cefalea en racimos y sus ventajas.	Considera necesario más ECCA sobre el tema.
Tyagi A, et al. <sup>10</sup>	2009	Evidence base for the medical treatments used in cluster headache	Metaanálisis	1++	A	Analiza los datos de 29 estudios. Revisa la base de pruebas y así evalúa la eficacia del tratamiento de la cefalea en racimos.	Se necesitan más ensayos controlados con valor estadístico para corroborar la eficacia del tratamiento de cefalea en racimos.
Cohen AS, et al. <sup>20</sup>	2009	High-flow oxygen for treatment of cluster headache	Ensayo controlado aleatorizado	1++	A	Estudia en 109 adultos (de 18-70 años) con cefalea en racimos, la eficacia de la inhalación de oxígeno a alto flujo como tratamiento agudo.	Recomienda realizar nuevos estudios para optimizar la administración de oxígeno y generalizar su uso como un tratamiento agudo.

Madrid HS, y cols. <sup>21</sup>	2009	Cefalea en racimos	Revisión bibliográfica	3	D	Analiza 6 estudios. Detalla las manifestaciones, la epidemiología y el tratamiento agudo y profiláctico de la cefalea en racimos.	
Lenaerts ME <sup>5</sup>	2008	Update on the therapy of the trigeminal autonomic cephalalgias	Revisión sistemática	1+	A	Recoge 11 estudios. Actualiza la terapia de las cefaleas trigémino-autonómicas.	Revela que uno de los estudios, es de pequeña muestra poblacional.
Entenza M, y cols. <sup>4</sup>	2007	Cefalea en racimos. Estudio prospectivo de 245 enfermos	Estudio de casos	2++	B	Examina las manifestaciones y el tratamiento de la cefalea en racimos con la participación de 245 pacientes. Estudia variables como sexo, perfil ocupacional, factores de riesgo, síntomas y tratamiento.	La limitación se debe a la lentitud de actuación del tratamiento oral en los sujetos y a la discontinuada administración del tratamiento parenteral.
Schürks M et al. <sup>18</sup>	2007	Predictors of acute treatment response among patients with cluster headache	Estudio de cohorte	2++	B	Estudia 175 sujetos tratados con oxígeno. Identifica los factores predictivos de respuesta al tratamiento sintomático.	Considera conveniente, estudios refinados que apunten a características fisiológicas y genéticas, específicas para predecir la respuesta al tratamiento en personas con cefalea en racimos.

Tabla 5. Características de los estudios seleccionados

## 4. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

En la práctica clínica, se utiliza como tratamiento de primera elección la inhalación de oxígeno normobárico, para aliviar de forma precoz y con pretendido éxito, el dolor agudo de la cefalea en racimos<sup>1-5,7-22</sup>. Este oxígeno se administra a presión atmosférica<sup>2,15,17</sup>; en cambio, el oxígeno hiperbárico, está a mayor presión que la presión atmosférica<sup>2,10,14,15,17,21</sup> y es considerado por diferentes autores, como “poco útil” para tratar los episodios agudos de cefalea en racimos<sup>2,9,11,14-17,19,21</sup>, quedando reservado para las situaciones en las que fracasa la oxigenoterapia normobárica<sup>11,15,17</sup>.

*En lo relacionado con el mecanismo de acción del oxígeno*, se desconoce su acción en las situaciones de ataque agudo de cefalea en racimos, como tampoco se conoce la fisiopatología de la cefalea en racimos, los autores coinciden en afirmar que no está claro cómo la inhalación de oxígeno normobárico permite que se interrumpa el dolor de un ataque de cefalea en racimos<sup>1,3,8,13-15,18-20</sup>. A pesar de ello, su aplicación en la práctica clínica, en situaciones de ataque agudo de cefalea en racimos, es bastante frecuente<sup>1,3,7,13-15,18-20</sup>.

Los estudios han tratado de explicar su mecanismo de acción basándose en su característica vasoconstrictora<sup>2,11,13-15,17,19</sup>, ya que el diámetro de los vasos disminuye a medida que aumenta la concentración de oxígeno<sup>13,17</sup>, dando lugar a una precoz reducción del flujo sanguíneo cerebral<sup>13,19</sup>. También teorizan sobre su posible efecto bloqueante directo sobre las fibras parasimpáticas craneales<sup>3,13-15</sup>; y se le atribuye un papel neuromodulador que influye en los niveles de neurotransmisores, actuando mediante la inhibición del arco reflejo trigémino-autonómico<sup>3,11,15</sup>. Al respecto, hay estudios que plantean que esta última actividad es responsable de inhibir la inflamación neurogénica en el trigémino-autonómico<sup>15,19</sup>. Por otro lado, se ha intentado explicar la acción del oxígeno por su efecto disminuyendo la circulación de óxido nítrico en la sangre<sup>8</sup>. Además, los autores plantean que, con la oxigenoterapia hiperbárica, el oxígeno plasmático asciende en un 300%<sup>14</sup> y la difusión tisular mejora<sup>14,17</sup>, dando lugar a un aumento de la tensión arterial y tisular de oxígeno<sup>14</sup>, y produciendo vasoconstricción<sup>17,19</sup>.

*En cuanto a los beneficios y/o ventajas que proporciona el oxígeno* normobárico como tratamiento sintomático en la cefalea en racimos aguda, los autores coinciden en afirmar que interrumpe el dolor durante un corto plazo de tiempo y aborta los síntomas ligados al ataque<sup>1-4,10,15,17-20</sup>, de manera, que durante los primeros cinco minutos tras su administración se obtiene una eficacia del 70-75%<sup>21</sup>. En cuanto a los efectos adversos generados por el oxígeno, los

autores<sup>1,2,7,8,11,17,20</sup> niegan su existencia, sobre todo cuando el oxígeno es administrado en las dosis y durante el tiempo que se recomienda como terapéutico. Al respecto, otros autores consideran que estos efectos adversos son poco preocupantes<sup>14-16</sup>. En conjunto, al oxígeno se le atribuye una adecuada tolerabilidad<sup>11,19</sup> y la no existencia de contraindicaciones<sup>15</sup>.

Se considera un tratamiento “bastante útil” para aquellas personas que padecen crisis con mucha frecuencia; y la opción más recomendada, para utilizar en pacientes en los que está contraindicado en los ataques el uso de triptanos<sup>8,11,20</sup>, tal es el caso de los pacientes con patología cardiovascular o cerebrovascular<sup>11,19</sup>.

La literatura recoge que puede ser utilizado en conjunto con otros fármacos<sup>1,7,8,15,17,19,20</sup> y emplearse en numerosas ocasiones en un mismo día, es decir, no está limitado su uso en el mismo día<sup>1,7,11,15,17,20</sup>. Del mismo modo, posee otras ventajas, tales como, la asequibilidad económica<sup>1,9,15,17</sup>, el gran rango de fiabilidad<sup>1-4,9,17,19,20</sup> y la facilidad de aplicación<sup>1,2,17</sup>.

Algunos autores<sup>13,14,19</sup> identifican al oxígeno hiperbárico susceptible de usar como tratamiento profiláctico, pero otros estudios niegan<sup>15,16,17</sup> esa aplicación.

***En relación con inconvenientes y/o desventajas del uso del oxígeno*** como tratamiento agudo de la cefalea en racimos, diferentes autores identifican que la disponibilidad de oxígeno fuera de servicios sanitarios está limitada<sup>2,5,7,9,15,17</sup> y en algunos países, no hay cobertura sanitaria ni por el sistema general ni por las compañías de seguros<sup>9,15</sup>. Además, a las personas que disponen del oxígeno fuera del entorno sanitario, les resulta incómodo cargar los cilindros portátiles<sup>2,5,8,11,15,17</sup>.

Este fármaco está considerado un gas inflamable, por lo tanto, es necesario considerar las medidas de prevención específicas contra incendios y tomar en cuenta las precauciones en las zonas donde se emplea el oxígeno, tales como, no fumar, no usar fuentes de calor o chispas<sup>2,14,20</sup>.

Entre los efectos secundarios asociados al uso de oxígeno normobárico tras una larga exposición, se describen, la sequedad de la mucosa oral<sup>14</sup> y nasal (que es posible minimizar con el uso de humidificador)<sup>8,14</sup>. Otro efecto indeseado, aunque muy poco frecuente, es la retinopatía, ya que la exposición directa al oxígeno genera que la retina sea más delgada<sup>14</sup>. Se describe la posibilidad de intoxicación<sup>11,19,21</sup> si se administra de forma prolongada durante dos días continuados a una FiO<sub>2</sub> mayor de 50%<sup>11,19</sup>. A su vez, es preciso vigilar a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), por aumento del riesgo de depresión respiratoria<sup>11,19</sup>.

Se describe por algunos autores que la administración de oxígeno normobárico no resulta eficaz en algunos pacientes, y no responde de forma precoz a su administración, aunque puede ser útil más tarde, o sufrir la reaparición del dolor<sup>21</sup>.

En cuanto a las desventajas de la oxigenoterapia hiperbárica, cabe destacar que es un tratamiento costoso<sup>2,14,15</sup>, se implementa exclusivamente en el ámbito hospitalario ya que sólo se puede suministrar en servicios especializados<sup>2,14</sup>, razón por la cual es considerado poco práctico<sup>2,14,15</sup> y de difícil acceso para el paciente<sup>2,11</sup>. Por estas condiciones, y porque su uso supone la limitación de las actividades de la vida diaria para el paciente<sup>15</sup>, no se recomienda su utilización para el tratamiento agudo de un ataque de cefalea en racimos<sup>13,15</sup>.

La oxigenoterapia hiperbárica, presenta, además, ciertos efectos adversos, debido al aumento de la presión, la literatura describe cuadros de barotrauma causando llenado de aire de todas las cavidades del cuerpo, ocasionando alteraciones en los oídos, los pulmones y los senos paranasales; alterando de forma reversible la visión o agravando la miopía previa por modificaciones en la lente, por intoxicación, y por sensación de claustrofobia<sup>2,17</sup>.

A pesar de que estas complicaciones ocurren con poca frecuencia<sup>2</sup>, diferentes autores confirman que el oxígeno hiperbárico, es un tratamiento inadecuado para los ataques de cefalea en racimos<sup>2,3,11</sup>.

***Con respecto a las indicaciones de la prescripción de oxígeno*** que permiten conseguir el resultado óptimo durante las crisis agudas de cefalea en racimos, se describen distintas variables a tomar en cuenta, tales como, la presión del oxígeno<sup>13,14,19</sup>, la dosis utilizada<sup>1-5,7-21</sup>, la duración del tratamiento<sup>1,5,7-15,17-22</sup>, el adecuado momento de aplicación<sup>1-4,7-11,13,15,19,20</sup>, el flujo aplicado<sup>1-5,7-22</sup>, la temperatura de mantenimiento<sup>14</sup>, el sistema de suministro del oxígeno<sup>2-5,11-15,20</sup> y la posición adoptada por el paciente<sup>11,14</sup>.

La oxigenoterapia normobárica, se ha recomendado desde 1952<sup>13,14,19</sup>, convirtiéndose en uno de los tratamientos agudos de elección en 1980<sup>19</sup>. Se aplica con una concentración del 100%<sup>1-5,7-22</sup>, con una duración de 15 minutos<sup>1-5,7-15,17-22</sup> a 20 minutos<sup>4,11,21</sup>. De administración inmediata al iniciarse la crisis aguda de cefalea en racimos, que aparece de manera repentina y evoluciona rápidamente, para conseguir el resultado óptimo y la finalización del ataque<sup>1-4,7-11,13,15,19,20</sup>.

La velocidad del flujo aplicado, se determina particularmente para cada individuo<sup>11</sup>, siendo el mínimo de 6 litros/minuto<sup>1,5,13,15</sup> a 7 litros/minuto<sup>1,3,11,13-15,17-19,21</sup>, pudiendo alcanzarse, según la necesidad del paciente, los 10 l/min<sup>1,8,11,17-19,21</sup> -12<sup>1,7,8,10,12-16,18-22</sup> y hasta 15 litros/minuto<sup>2,4,8,9,11,14,15,19,21</sup> consiguiéndose el óptimo resultado en la mayoría de los

casos<sup>2,4,8,9,11,14,15,19</sup>, como ilustra un estudio prospectivo<sup>4</sup> en el que se administra oxígeno puro a 15 litros por minuto, con una duración de 15 a 20 minutos a 152 participantes y se logra el alivio del dolor en el 95,4% de los sujetos. Esta variación en el flujo se debe a que, en algunos pacientes, la aplicación de un bajo flujo no favorece la interrupción de la crisis, por lo que es necesario aumentar el flujo, para lograr el alivio total de la sintomatología<sup>12-15,19</sup>.

Al igual que la velocidad de flujo es fundamental, la condición en la que se administra el oxígeno desempeña también un papel relevante<sup>15</sup>. Al respecto, se ha planteado la importancia de la temperatura a la que se administra el oxígeno, ya que la baja temperatura del oxígeno permite el alivio eficaz del dolor al aplicarlo entre 5-8 grados centígrados, e influye en el resultado final favoreciendo la vasoconstricción<sup>14</sup>, y consigue interrumpir más rápidamente el dolor que la aplicación del oxígeno a temperatura ambiente<sup>14</sup>.

En relación con el sistema de suministro de oxígeno, muchos autores consideran ideal la mascarilla con reservorio sin retorno de aire exhalado<sup>2,3,11-15</sup>, considerándola la más eficaz para aliviar la sintomatología relacionada con los ataques de cefalea en racimos desde 1985<sup>14</sup>. Esta mascarilla expulsa correctamente el aire espirado por las válvulas laterales<sup>14</sup>, las cuales poseen aletas que impiden la entrada del aire ambiental y la consiguiente disminución de la FiO<sub>2</sub><sup>14</sup> proporcionando así, altas concentraciones de oxígeno<sup>12,14,15</sup>. Además de las dos válvulas laterales, esta mascarilla tiene una bolsa de reserva, la cual se debe llenar de oxígeno un tercio como mínimo<sup>14</sup>. Por una parte, posee la ventaja de ser fácil de usar, ya que genera escasas molestias, y es de bajo coste<sup>14</sup>. Por otra parte, presenta riesgo de obstrucción de las válvulas, y a pesar de que apenas molesta, hay pacientes que sufren claustrofobia cuando la usan y no soportan llevarla puesta en su cara<sup>14</sup>.

En contraste con lo anterior, hay autores que sugieren el uso de la mascarilla simple<sup>4,5,20</sup> pero no permite conseguir elevadas concentraciones de oxígeno, como la mascarilla sin retorno, siendo el máximo del 50% aproximadamente, y mantiene un flujo de 5 a 12 litros por minuto<sup>14</sup>. Al igual que la anterior mascarilla, ésta presenta aberturas laterales también, pero sin aletas, por lo tanto, hay mezcla entre oxígeno y aire ambiental<sup>14</sup>.

Existen escasos estudios que plantean los detalles de las posiciones que adopta el paciente durante el tratamiento con oxígeno normobárico y sus repercusiones en la eficacia de la oxigenoterapia en el tratamiento de la cefalea en racimos<sup>11,14</sup>. Los estudios recomiendan mantener al paciente de pie<sup>14</sup> o sentado<sup>11,14</sup> y con la espalda incorporada mientras está

recibiendo el oxígeno, aunque en pacientes con cefalea en racimos es una postura difícil de mantener por la inquietud psicomotriz que presentan<sup>14</sup>.

En el caso de la oxigenoterapia hiperbárica, se requiere la exposición del paciente en una cámara hiperbárica de oxígeno<sup>2,10,14,17,21</sup> al 100%<sup>2,5,11,15,17</sup> con una mascarilla facial<sup>2</sup> y a una presión que oscila entre 2 atmósferas<sup>2,10,11,15,21</sup> y 2,4 atmósferas<sup>2</sup>, durante 30 minutos<sup>2,9,10,21</sup>, pudiendo alcanzar como máximo, una hora<sup>2,5,15</sup>. En estas condiciones, el paciente suele notar la mejoría entre los 5 minutos<sup>21</sup> y los 20 minutos<sup>2</sup>. Los autores plantean que pueden ser necesarias dos sesiones de esta terapia, ya que reaparece la crisis, como efecto rebote tras la primera sesión<sup>15,21</sup>.

Para lograr la eficacia en la intervención, es primordial conocer los *factores que interfieren en la acción del oxígeno*. Según la evidencia disponible, un posible factor que debilita la respuesta al oxígeno normobárico es la tardanza en su administración, es decir cuanto más tarde se inhala, peor resultado se obtendrá<sup>7-9,13,15,19</sup>, de manera que, si se aplica en el pico más alto de la sintomatología, no resultaría eficaz<sup>13,19</sup>. Además, una inadecuada técnica en la administración de oxígeno claramente podría dar lugar a una débil respuesta al mismo<sup>14</sup>.

Así mismo, padecer episodios de dolor con mucha frecuencia<sup>1</sup>, haber presentado en el pasado crisis de larga permanencia (de más de 180 minutos)<sup>1</sup>, ser fumador o exfumador<sup>1</sup>, consumir bebidas alcohólicas<sup>11,19</sup>, padecer náuseas<sup>11,18</sup>, vómitos<sup>11,18</sup>, inquietud<sup>11,14,18</sup>, fotofobia<sup>15</sup> y fonofobia en el momento del ataque<sup>15</sup>, producen una carencia en la respuesta al oxígeno normobárico.

Entre estos últimos predictores negativos, la inquietud psicomotriz es la más significativa, debido a que los pacientes que la padecen no aguantan la mascarilla de oxígeno, ni la posición requerida<sup>11,14,18</sup>. Otro factor negativo importante a considerar, es la cantidad de sustancia gris cerebral que la persona tiene, ya que cuando está reducida se produce insuficiente alivio, interfiriendo en la forma en que se modula el dolor<sup>1</sup>.

También, se atribuye cierta carga negativa a la edad, ya que los estudios revelan que los jóvenes responden al oxígeno normobárico de manera más exitosa que los adultos mayores<sup>11,13,15</sup> y en relación con el sexo, la respuesta eficaz es más importante en hombres, que en mujeres<sup>21</sup>. Éste último factor, el sexo, también está condicionando la respuesta al tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica<sup>19</sup>.

A pesar de todo lo expuesto relativo al uso de oxígeno como tratamiento coadyuvante en los ataques agudos de cefalea en racimos, diferentes autores manifiestan la necesidad de continuar desarrollando estudios e investigaciones que permitan aumentar la evidencia asociada al uso de

oxígeno en la práctica clínica<sup>1,2,15,19</sup>, así como, aclarar el mecanismo de acción del oxígeno durante los episodios agudos de cefalea en racimos<sup>1,3,8,13,14,19</sup>, corroborar su eficacia<sup>10</sup> y conocer mejor sus efectos adversos<sup>14,19</sup>. También consideran oportuno, identificar con detalle la fisiopatología de la cefalea en racimos<sup>4,13</sup>, indagar en las distintas opciones farmacoterapéuticas<sup>8,13</sup>, y determinar los parámetros que mejor predicen la respuesta al tratamiento con oxigenoterapia normobárica o hiperbárica<sup>11,18</sup>.

## 5. CONCLUSIONES

En relación con el objetivo general, se puede concluir que la oxigenoterapia normobárica es eficaz como tratamiento coadyuvante en un ataque de cefalea en racimos, y es considerado uno de los fármacos de primera elección. En contrapartida, la oxigenoterapia hiperbárica, no es eficaz para tratar los ataques agudos de cefalea en racimos.

En lo relativo a los objetivos específicos se puede concluir que,

1. El mecanismo de acción del oxígeno normobárico e hiperbárico para tratar episodios agudos de cefalea en racimos se desconoce. Se teoriza principalmente sobre su acción vasoconstrictora.
2. Los beneficios y/o ventajas del oxígeno normobárico como tratamiento sintomático en la cefalea en racimos, actúa de manera precoz, presenta gran tolerabilidad y seguridad, pudiéndose aplicar con otros tratamientos. El oxígeno hiperbárico no presenta beneficios como tratamiento agudo de cefalea en racimos.
3. Los inconvenientes y/o desventajas que presenta el oxígeno normobárico son, la incomodidad para cargarlo y la inflamabilidad. Tras larga exposición, provoca sequedad de mucosas, retinopatía y toxicidad. El oxígeno hiperbárico es costoso, poco práctico, restringe la actividad física, ocasiona claustrofobia, y, graves efectos secundarios.
4. Para un óptimo resultado, el oxígeno normobárico se administra al 100% durante 15-20 minutos con un caudal de 6 a 15 litros/minuto y a una temperatura de 5 a 8 grados centígrados. Se usa la mascarilla con reservorio sin retorno, estando el paciente de pie o sentado, y erguido. El oxígeno hiperbárico, se aplica dentro de una cámara con presión de 2 a 2,4 atmósferas durante una o dos sesiones de 30 a 60 minutos.
5. Los factores asociados a la pobre respuesta a la oxigenoterapia dependen del flujo, el tiempo de exposición, la temperatura, la inquietud, la adultez y ser mujer.

Para concluir, tras la revisión de la evidencia asociada a la administración del oxígeno en el tratamiento del ataque agudo de la cefalea en racimos, se identifica la necesidad de continuar desarrollando nuevas investigaciones que permitan conocer su mecanismo de acción; destacar la importancia de que los profesionales sanitarios y las enfermeras dispongan de conocimientos actualizados y la recomendación de que se esfuercen por desarrollar una práctica clínica, en el día a día, basada en la evidencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Abarca A. Cefalea en racimos. *Med Leg Costa Rica* [Internet]. 2016 [citado 3 Ene 2018];33(1):246-53. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152016000100246&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152016000100246&script=sci_arttext)
- 2- Bennett MH, French C, Schnabe A, Wasiak J, Kranke P, Weibel, S. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for the treatment and prevention of migraine and cluster headache. *Cochrane Libr* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jan 3];(12):4-21. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005219.pub3/pdf>
- 3- Gooriah R, Buture A, Ahmed F. Evidence-based treatments for cluster headache. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jan 14];11:1687-96. Available from: <https://www.dovepress.com/evidence-based-treatments-for-cluster-headache-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>
- 4- Entenza M, Manuel C, Martín Labrador M, Monteagudo Torres M. Cefalea en racimos: Estudio prospectivo de 245 enfermos. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2007 [citado 3 Ene 2018];46(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232007000100004&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232007000100004&script=sci_arttext&tlng=en)
- 5- Lenaerts ME. Update on the therapy of the trigeminal autonomic cephalalgias. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2008 [cited 2018 Jan 3];10(1):30-5. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11940-008-0004-2.pdf>
- 6- Manterola C, Zavando D. Cómo interpretar los “niveles de evidencia” en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir* [Internet]. 2009 [citado 21 May 2018];61(6):582-95. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S071840262009000600017](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071840262009000600017)
- 7- Cohen AS, Goadsby PJ. Prevention and treatment of cluster headache. *Prog Neurol Psychiatry* [Internet]. 2009 [cited 2018 Mar 4];13(3):9-16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pnp.121>
- 8- Pomeroy JL, Marmura MJ. Pharmacotherapy options for the management of cluster headache. *Clin Med Insights: Ther* [Internet]. 2013 [cited 2018 Feb 10];5. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.4137/CMT.S10251>
- 9- Tfelt-Hansen PC, Jensen RH. Management of cluster headache. *CNS Drugs* [Internet]. 2012 [cited 2018 Feb 10];26(7):571-80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/11632850-000000000-00000>
- 10- Tyagi A, Matharu M. Evidence base for the medical treatments used in cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2009 [cited 2018 Apr 14];13(2):168-78. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11916-009-0029-6.pdf>
- 11- Ashkenazi A, Schwedt T. Cluster headache-acute and prophylactic therapy. *Headache* [Internet]. 2011 [cited 2018 Apr 10];51(2):272-86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1526-4610.2010.01830.x>
- 12- Becker WJ. Cluster headache: Conventional pharmacological management. *Headache* [Internet]. 2013 [cited 2018 Mar 18];53(7):1191-6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/head.12145>
- 13- Haane DY, Dirks TH, Koehler PJ. The history of oxygen inhalation as a treatment for cluster headache. *Cephalalgia* [Internet]. 2012 [cited 2018 Feb 11];32(12):932-9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0333102412452044>
- 14- Oude Nijhuis JC, Haane DY, Koehler PJ. A review of the current and potential oxygen delivery systems and techniques utilized in cluster headache attacks. *Cephalalgia*

- [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 15];36(10):970-9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0333102415616878>
- 15- Petersen AS, Barloese MC, Jensen RH. Oxygen treatment of cluster headache: A review. *Cephalalgia* [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 15];34(13):1079-87. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0333102414529672>
  - 16- Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of cluster headache: The american headache society evidence-based guidelines. *Headache* [Internet]. 2016 [cited 2018 Mar 18];56(7):1093-106. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/head.12866>
  - 17- Sun-Edelstein C, Mauskop A. Alternative headache treatments: Nutraceuticals, behavioral and physical treatments. *Headache* [Internet]. 2011 [cited 2018 Apr 15];51(3):469-83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1526-4610.2011.01846.x>
  - 18- Schürks M, Roskopf D, De Jesus J, Jonjic M, Diener H, Kurth T. Predictors of acute treatment response among patients with cluster headache. *Headache* [Internet]. 2007 [cited 2018 Apr 17];47(7):1079-84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1526-4610.2007.00862.x>
  - 19- Costa A, Antonaci F, Cotta Ramusino M, Nappi G. The neuropharmacology of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Mar 18];13(3):304-23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4812802/>
  - 20- Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: A randomized trial. *Jama* [Internet]. 2009 [cited 2018 Apr 15];302(22):2451-7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185035>
  - 21- Madrid HS, Vidal BE. Cefalea en racimos. *Med UIS* [Internet]. 2009 [citado 15 May 2018];22(3):204-13. Disponible en: <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/796/1113>
  - 22- Law S, Derry S, Moore RA. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Libr* [Internet]. 2013 [cited 2018 May 15];(7):2-7. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008042.pub3/epdf>