



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

**EPICRÁNEA FUGAX: PROPUESTA DE CRITERIOS
DIAGNÓSTICOS DE UNA CEFALEA EMERGENTE A PARTIR
DEL ANÁLISIS DE UNA SERIE DE 59 PACIENTES**

TESIS DOCTORAL

Ángel Luis Guerrero Peral

DIRECTORES

Alberto Miranda Romero

María Luz Cuadrado Pérez

Dedicatoria

A mi familia

*Gracias por vuestra generosidad con el tiempo que me quitan
mis inquietudes profesionales*

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a:

- El Servicio de Neurología en el que trabajo, por generar un buen clima laboral y promover la inquietud investigadora.
- Los colegas de Atención Primaria, por colaborar de forma entusiasta con el proyecto de atención a pacientes con cefalea.
- Todos los pacientes, sobre todo los incluidos en este trabajo, por permitirme el privilegio de aprender atendiéndoles.
- Los jóvenes con los que he compartido ilusiones, proyectos, y la defensa de estas y otras aportaciones científicas, por la brillantez y generosidad de su trabajo y el estímulo de su incansable curiosidad.
- Los expertos nacionales en cefaleas, por su calurosa acogida en sus foros y sus valiosos consejos a lo largo de todo este camino.
- El Departamento de Medicina de la Universidad de Valladolid, por la oportunidad de disfrutar enseñando.
- Y a M^a Luz Cuadrado, directora, mentora, amiga. Sin tu guía y apoyo todo esto habría sido mucho más difícil.

COMPENDIO DE PUBLICACIONES

De acuerdo con el R.D. 1393/2007, de 29 de octubre, por el que se regulan las enseñanzas oficiales de doctorado, la Comisión de Doctorado y Posgrado de la Universidad de Valladolid establece la modalidad de tesis por compendio de artículos ó publicaciones. La presente tesis doctoral se basa en los siguientes artículos, todos ellos publicados en revistas indexadas y sometidas a revisión por pares:

Artículo 1

Guerrero AL, Cuadrado ML, Porta-Etessam J, García-Ramos J, Gómez-Vicente L, Herrero S, Peñas ML, Fernández R. EPICRANIA FUGAX: TEN NEW CASES AND THERAPEUTIC RESULTS. Headache 2010; 50: 451-458.

Artículo 2

Mulero P, Guerrero AL, Herrero S, Cortijo E, Pedraza M, Peñas ML, Miranda S, Rojo E, Fernández R. EPICRANIA FUGAX WITH BACKWARD RADIATION. CLINICAL CHARACTERISTICS OF 9 NEW CASES. Journal of Headache and Pain 2011; 12: 535-539.

Artículo 3

Herrero-Velázquez S, Guerrero AL, Pedraza MI, Mulero P, Ayllón B, Ruiz-Piñero M, Rojo E, Marco J, Fernández-Buey N, Cuadrado ML. NUMMULAR HEADACHE AND EPICRANIA FUGAX: POSSIBLE ASSOCIATION OF EPICRANIAS IN EIGHT PATIENTS. Pain Medicine 2013; 14: 358-361.

Artículo 4

De La Cruz C, Herrero-Velázquez S, Ruiz M, Pedraza MI, Mulero P, Barón J, Guerrero AL, Cuadrado ML. EPICRANIA FUGAX WITH SAGGITAL TRAJECTORY OF THE PAIN. Pain Medicine 2015; 16: 1238-1239.

Artículo 5

Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Jiménez-Almonacid J, De Lera M, Guerrero AL. FACIAL PAIN RADIATING UPWARDS: COULD THE PAIN OF EPICRANIA FUGAX START IN THE LOWER FACE? Headache 2015; 55: 690-695.

RESUMEN

Introducción: La epicránea fugax (EF) es una entidad descrita en 2008 consistente en paroxismos de dolor en movimiento por la superficie de un hemicráneo, con inicio y final en territorios de nervios diferentes. Hasta la fecha se han recogido 48 pacientes con EF en la literatura, sin incluir los casos procedentes de nuestro centro.

Objetivos: Se pretende determinar la incidencia de la EF en una unidad de cefaleas, analizar las características clínicas y demográficas de los pacientes, valorar el grado de asociación a otras cefaleas, e identificar cuadros clínicos que puedan suponer una variante fenotípica de la entidad.

Material y métodos: Entre marzo de 2008 y abril de 2015, se analizaron prospectivamente los pacientes atendidos en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid que acudieron con un cuadro clínico sugerente de EF. Se recogieron las variables clínicas y demográficas relevantes, se llevó a cabo una exploración física y neurológica detallada y se solicitaron pruebas complementarias para descartar la presencia de enfermedades subyacentes. En cada paciente se evaluó la necesidad de tratamiento preventivo, de forma individual, y se registró el curso clínico de la enfermedad.

Resultados: Se incluyeron 57 pacientes (41 mujeres y 16 varones, de entre 18 y 84 años de edad al inicio de la cefalea), con cuadros clínicos compatibles con las variantes postero-anteriores (40 casos; 70,2%), antero-posteriores (15; 26,3%) o combinación de ambas en un mismo paciente (2; 3,5%) de EF. En 16 pacientes (28,1%) había un componente estático de dolor en la zona de origen de los paroxismos, teniendo en 13 de ellos una delimitación bien definida de forma circular u ovoidea con criterios de cefalea numular. En cuanto a los paroxismos dolorosos, su intensidad en una escala visual analógica (EVA; 0: no dolor, 10: peor dolor posible) era de $4,7 \pm 1,2$ (rango: 1-6). En 24 pacientes (42,1%) los paroxismos se producían en el lado derecho, en 24 (42,1%) en el lado izquierdo, en

7 (12,3%) se observaban en ambos lados, y en 2 (3,5%) eran de localización sagital, variante no descrita previamente en la literatura. En 11 casos (19,3 %) se recogió un inicio hiperagudo de la cefalea, con más de 10 exacerbaciones al día durante los primeros días, y en 16 (28,1%) se produjo una remisión espontánea, en 6 de ellos en menos de 2 semanas. En 34 de los pacientes en los que se no observó remisión espontánea (82,9%) se instauró un tratamiento preventivo (principalmente gabapentina o lamotrigina), obteniéndose una reducción de al menos un 50% de la frecuencia o intensidad de los paroxismos en 29 (85,3%). No se observaron diferencias en las características demográficas o clínicas entre los pacientes con irradiación postero-anterior o antero-posterior del dolor. De forma separada describimos dos pacientes con forma facial de EF, descripción clínica novedosa que podría ampliar el fenotipo de la entidad.

Conclusiones: La EF es una entidad infrecuente, pero no excepcional, en una unidad de cefaleas. Afecta predominantemente a mujeres, y en un amplio rango de edad. Su historia natural es muy variable, con o sin remisiones. Las formas sin remisión espontánea se pueden beneficiar de un tratamiento con fármacos neuromoduladores. Se han identificado nuevas formas clínicas que amplían el espectro de la EF. Proponemos que los criterios diagnósticos revisados incluyan la EF de localización facial y la EF sagital.

Palabras clave: Cefalea Numular; Epicránea; Epicránea Fugax; Neuralgias epicraneales

ABREVIATURAS

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AINE: | Antinflamatorios No Esteroideos |
| CC: | Centímetros Cúbicos |
| CGRP: | Péptido relacionado con el gen de la Calcitonina |
| CIC-1 | Primera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas |
| CIC-2: | Segunda edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas |
| CIC-3: | Tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas |
| CN: | Cefalea Numular |
| COX 2: | Ciclooxigenasa 2 |
| CPP: | Cefalea Punzante Primaria |
| CT: | Cefalea Tensional |
| CTA: | Cefalea Trigémico-Autonómica |
| EF: | Epicránea Fugax |
| EVA: | Escala Visual Analógica |
| NAT: | Neuralgia del Aurículo-Temporal |
| NO: | Neuralgia del Occipital |
| NSO: | Nervio Supraorbitario |
| RM: | Resonancia Magnética |
| SUNCT: | <i>Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing</i> |
| SUNA: | <i>Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms</i> |

ÍNDICE

| | | |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1 | EL CONCEPTO DE EPICRÁNEA | 1 |
| 1.2 | PRINCIPALES CEFALEAS Y NEURALGIAS EPICRANEALES: NUESTRA EXPERIENCIA | 10 |
| 1.2.1 | Cefalea numular | 10 |
| 1.2.2 | Cefalea punzante primaria..... | 19 |
| 1.2.3 | Neuralgia supraorbitaria | 24 |
| 1.2.4 | Neuralgia auriculotemporal | 31 |
| 1.3 | EPICRÁNEA FUGAX: LAS PRIMERAS DESCRIPCIONES | 34 |
| 2 | JUSTIFICACIÓN..... | 38 |
| 3 | HIPÓTESIS..... | 39 |
| 4 | OBJETIVOS | 40 |
| 5 | MATERIAL Y MÉTODOS | 41 |
| 5.1 | EL REGISTRO DE CEFALEAS DE VALLADOLID | 41 |
| 5.2 | EL REGISTRO DE EPICRÁNEA FUGAX..... | 42 |
| 5.3 | ANÁLISIS DE LOS DATOS..... | 43 |
| 6 | RESULTADOS..... | 44 |
| 6.1 | ARTÍCULO 1..... | 44 |
| 6.2 | ARTÍCULO 2..... | 53 |
| 6.3 | ARTÍCULO 3..... | 59 |
| 6.4 | ARTÍCULO 4..... | 64 |
| 6.5 | ARTÍCULO 5..... | 67 |
| 6.6 | ESTADO ACTUAL DEL REGISTRO DE EPICRÁNEA FUGAX DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID | 74 |
| 6.6.1 | Características demográficas | 74 |
| 6.6.2 | Asociación con otras cefaleas..... | 74 |
| 6.6.3 | Características clínicas..... | 75 |
| 6.6.4 | Trayectoria de los paroxismos..... | 77 |
| 6.6.5 | Comparación entre los pacientes con irradiación antero-posterior y postero-anterior..... | 81 |

| | | |
|-------|--------------------------------------------------|----|
| 6.6.6 | Historia natural y respuesta al tratamiento..... | 82 |
| 6.6.7 | Las dos formas faciales | 83 |
| 7 | DISCUSIÓN | 85 |
| 8 | CONCLUSIONES..... | 92 |
| 9 | BIBLIOGRAFÍA..... | 93 |

1 INTRODUCCIÓN

1.1 EL CONCEPTO DE EPICRÁNEA

En el año 2003 Pareja JA *et al*, y tras un sólido recorrido de la entidad denominada Cefalea Numular (CN), descrita por el mismo grupo, publicaron en *Journal of Headache and Pain* un artículo que consolidó el concepto de epicránea y que ha sido profusamente citado con posterioridad.

Hasta entonces, en el estudio de las cefaleas y dolores faciales se habían tenido en consideración lo que Pareja *et al* (2003) denominan esplacnocráneas, es decir, dolores de origen visceral. Las esplacnocráneas se caracterizan por un dolor que implica a áreas relativamente extensas de la calota, de límites imprecisos, con signos y síntomas acompañantes vegetativos, autonómicos, o de disfunción regional.

Entre las esplacnocráneas se incluye la migraña, el tipo de cefalea primaria más frecuente en las consultas de neurología y una de los más discapacitantes. De acuerdo con los criterios de la tercera Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3), edición beta; (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS, 2013*), la migraña consiste en un dolor recurrente, de entre 4 y 72 horas de duración, de localización extensa y, a menudo, unilateral. El carácter del dolor es pulsátil y su intensidad, normalmente, moderada o alta (*TABLA 1*). Como consecuencia de dicha intensidad y de su aumento con el esfuerzo físico, el paciente a menudo abandona sus actividades habituales durante el ataque de dolor (Kelman, 2005).

TABLA 1. MIGRAÑA SIN AURA. Criterios diagnósticos de la CIC-3

- A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.
- B. Episodios de cefalea de entre 4 y 72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito).
- C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:
 - 1. Localización unilateral.
 - 2. Carácter pulsátil.
 - 3. Dolor moderado o intenso.
 - 4. Empeorada por, o condiciona el abandono, de la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras).
- D. Al menos uno de los siguientes durante la cefalea:
 - 1. Náuseas y/o vómitos.
 - 2. Fotofobia y fonofobia.
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

Es común que la migraña se acompañe de fotofobia, fonofobia, menos frecuentemente osmofobia, así como de náuseas y/o vómitos. (Kelman L, 2006; De Carlo *et al*, 2006). La alodinia (percepción molesta como consecuencia de un estímulo táctil banal), es un síntoma habitual, sobre todo en fases avanzadas del episodio doloroso (*FIGURA 1*) (Kelman, 2006).

Aunque una explicación fisiopatológica detallada supera los objetivos de esta introducción, la migraña se considera hoy en día una enfermedad neurovascular. Por un lado, estaría implicado el fenómeno de depresión cortical propagada, con fases de hiperemia y oligohemia, además de un circuito doloroso trigémino-vascular. Por otro lado, se afectaría la neurotransmisión en determinados circuitos neuronales, implicando corteza, tálamo, núcleo caudal del trigémino y sustancia gris del mesencéfalo, y actuarían determinados mediadores, como el óxido nítrico,

la 5-hidroxitriptamina, o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (Ho *et al*, 2010).

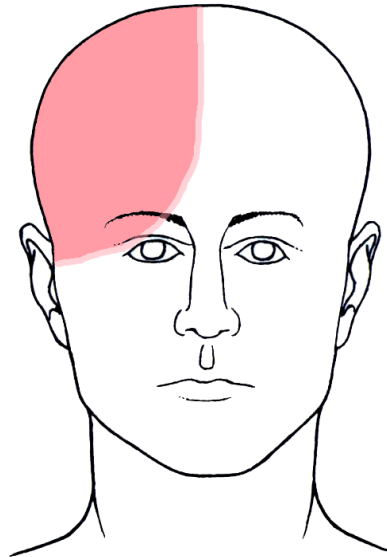


FIGURA 1: Localización habitual del dolor en la migraña

Que la migraña es un fenómeno complejo se evidencia, por ejemplo, en la presencia de aura en un 20% de los pacientes. El aura se manifiesta como síntomas neurológicos focales y reversibles, que preceden o acompañan al dolor, y que típicamente son visuales, sensitivos o del lenguaje (Kelman, 2004) (TABLA 2).

TABLA 2. MIGRAÑA CON AURA. Criterios diagnósticos de la CIC-3

- A. Al menos dos crisis que cumplen los criterios B y C.
- B. Uno o más de los síntomas de aura siguientes totalmente reversibles: visuales, sensitivos, de habla o del lenguaje, motores, troncoencefálicos, retinianos. (Los tres primeros se engloban dentro de las auras típicas).
- C. Al menos dos de las siguientes cuatro características:
 - 1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período ≥ 5 min y/o dos o más síntomas se presentan consecutivamente.
 - 2. Cada síntoma de aura tiene una duración de entre 5 y 60 minutos.
 - 3. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
 - 4. El aura se acompaña, o se sigue antes de 60 min, de cefalea.
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3 y se ha descartado un accidente isquémico transitorio.

También aparecen, en ocasiones, complejos síntomas prodrómicos y postdrómicos, entre ellos cambios en el humor, bradipsiquia, somnolencia y disminución o aumento del apetito (Kelman, 2004; Kelman, 2006). Los ataques de migraña también pueden verse acompañados de episodios de vértigo, reconocidos recientemente en el Apéndice de la CIC-3, edición beta (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS, 2013*), bajo el término de Migraña Vestibular (TABLA 3).

TABLA 3. MIGRAÑA VESTIBULAR. Criterios diagnósticos de la CIC-3 (Apéndice)

- A. Al menos 5 episodios que cumplen los criterios C y D
- B. Se ha padecido o se padece Migraña sin Aura o Migraña con Aura.
- C. Síntomas vestibulares de intensidad moderada o importante que se prolongan entre 5 minutos y 72 horas.
- D. Al menos un 50% de los episodios se asocian, como mínimo, a una de las siguientes tres características migrañosas:
 - 1. Cefalea con al menos 2 de las siguientes 4 características
 - a. Localización unilateral.
 - b. Carácter pulsátil.
 - c. Intensidad moderada o alta.
 - d. Empeoramiento con la práctica de actividad física habitual.
 - 2. Fotofobia y fonofobia.
 - 3. Aura visual.
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3 o por otros trastornos vestibulares

Siguiendo con el listado de esplancocráneas, hay que citar la cefalea tensional (CT). En estudios poblacionales, es la cefalea más prevalente, aunque en los estudios de base asistencial su frecuencia va disminuyendo conforme aumenta la complejidad del nivel asistencial (Atención Primaria, Neurología Ambulatoria General, Unidades de Cefalea) (Guerrero *et al*, 2011). Se trata de un dolor de frecuencia muy variable (entre un número reducido de días al mes y diario), de carácter opresivo y localización típicamente bilateral (Bendtsen *et al*, 2006) (FIGURA 2). La intensidad es generalmente más reducida que en la migraña; no suele acompañarse de intolerancia al ejercicio o náuseas, si bien puede asociar fotofobia o fonofobia (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS, 2013*) (TABLA 4).

TABLA 4. CEFALEA TENSIONAL CRÓNICA. Criterios diagnósticos de la CIC-3

- A. Cefalea que se presenta de media ≥ 15 días al mes durante más de 3 meses (≥ 180 días por año) y cumplen los criterios B-D.
- B. Duración de minutos a días, o sin remisión.
- C. Al menos dos de las siguientes cuatro características:
 - 1. Localización bilateral.
 - 2. Calidad opresiva o tensiva (no pulsátil).
 - 3. Intensidad leve o moderada.
 - 4. No empeora con la actividad física habitual, como andar o subir escaleras.
- D. Ambas de las siguientes:
 - 1. Solamente una de fotofobia, fonofobia o náuseas leves.
 - 2. Ni náuseas moderadas o intensas ni vómitos.
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

Como han determinado los trabajos de Fernández-de-las-Peñas *et al* (2007), es habitual que en la CT, se detecte hipersensibilidad pericraneal a la palpación como disfunción regional. Esta sensibilidad característicamente se presenta entre las crisis de dolor, se agrava durante el dolor de cabeza, y aumenta conforme ésta lo hace en intensidad o en frecuencia. En la CT episódica se podría plantear un mecanismo etiopatogénico periférico de origen muscular, pero en la forma crónica es evidente una participación de mecanismos de dolor central; es decir, estamos de nuevo ante una esplacnocránea (Ashina *et al*, 2004).

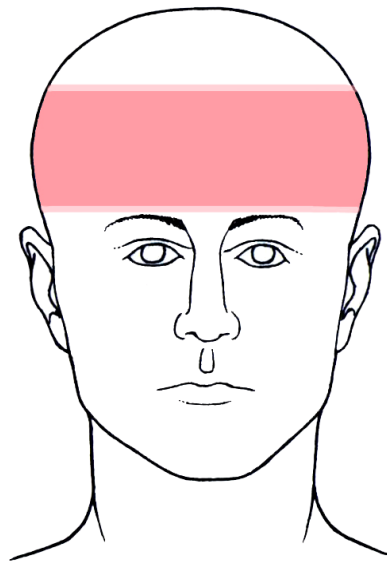


FIGURA 2: Localización habitual del dolor en la cefalea tensional

También son esplacnocráneas las cefaleas trigémino-autonómicas (CTA) como la cefalea en racimos, hemicránea paroxística, hemicránea continua, y dos entidades conocidas por sus acrónimos en inglés SUNCT y SUNA (cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración acompañada de inyección conjuntival y lagrimeo o síntomas autonómicos, respectivamente). Estas cefaleas primarias comparten una serie de características clínicas: presentan una unilateralidad muy definida o estricta, y se acompañan en mayor o menor medida de sintomatología parasimpática como inyección conjuntival, lagrimeo, taponamiento nasal, rinorrea, edema palpebral, sudoración o rubefacción frontal o facial, miosis, ptosis palpebral o sensación de arena en el ojo (*itching eye* en la literatura anglosajona) (Goadsby, 2012; Nappi y Moskowitz, 2011). Estos síntomas son generalmente homolaterales al dolor y se deben a la activación del reflejo trigémino-parasimpático (*FIGURA 3*).

El hipotálamo es una estructura implicada en el origen de estas cefaleas, como viene sugerido por el ritmo circadiano de alguna de ellas, la inquietud psicomotriz típica de la cefalea en racimos, o la respuesta exquisita que otras presentan a la indometacina, anti-inflamatorio que tiene una estructura química particular que explica su actividad en el hipotálamo (Suum *et al*, 2010)

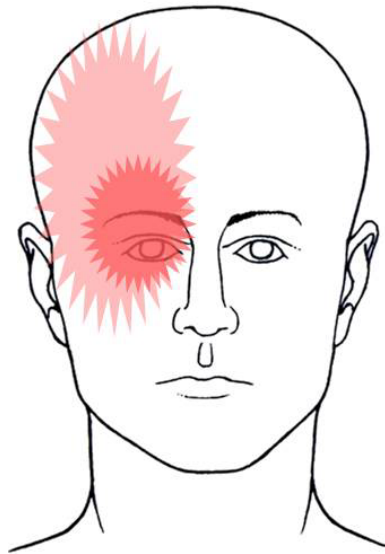


FIGURA 3: Localización habitual del dolor en las cefaleas trigémino-autonómicas

Para concluir este apartado, haremos una breve mención a las neuralgias. Pueden dividirse en “neuralgias esplanocraneales” y “neuralgias epicraneales” (Pareja *et al*, 2003). Mediante esta diferenciación se pretenden clarificar sus rasgos clínicos distintivos. Así, en las neuralgias originadas en el ganglio o la raíz del nervio, en territorio intracraneal (las del trigémino, glossofaríngeo o nervio intermediario, de acuerdo con esta propuesta), el dolor cursa típicamente con paroxismos. Así, La CIC-3 (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, IHS, 2013) define la neuralgia del trigémino clásica como ataques paroxístmicos de dolor de, como mucho, dos minutos de duración, de intensidad elevada, carácter eléctrico, lancinante o punzante, y generalmente desencadenados por estímulos inocuos (*triggers*) en el lado afecto, bien cutáneos o mucosos (TABLA 5). La clasificación permite el diagnóstico de una neuralgia del trigémino con dolor mantenido en el tiempo, entidad que podría corresponder al concepto de dolor facial idiopático persistente. La CIC-3 (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, IHS, 2013) reconoce que la respuesta a los tratamientos convencionales, tanto médicos como quirúrgicos, es sensiblemente menor en los casos con dolor persistente.

TABLA 5. NEURALGIA DEL TRIGÉMINO CLÁSICA.**Criterios diagnósticos de la CIC-3**

- A. Al menos tres episodios de dolor facial unilateral que cumplen los criterios B y C.
- B. Se localiza en una o más ramas de la división del nervio trigémino, sin irradiación más allá de la distribución del trigémino.
- C. El dolor presenta al menos tres de las siguientes cuatro características:
 - 1. Ataques paroxísticos recurrentes de entre una fracción de segundo hasta 2 minutos de duración.
 - 2. Intensidad elevada.
 - 3. Sensación de descarga eléctrica, lancinante, punzante o dolor agudo.
 - 4. Se agrava con estímulos inocuos en el lado facial afectado.
- D. Sin déficits neurológicos clínicamente evidentes.
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

Por el contrario, las neuralgias epicraneales, las que afectan a las ramas terminales del trigémino o de otros territorios, cursan con una característica sensibilidad a la palpación en la salida del nervio afecto y consisten generalmente en un dolor sordo y más persistente (*FIGURA 4*).

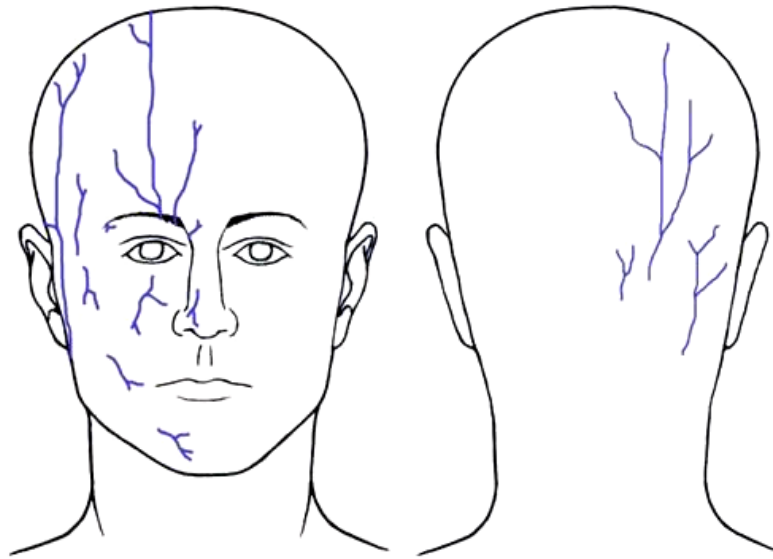


FIGURA 4: Localización de las principales neuralgias epicraneales

1.2 PRINCIPALES CEFALÉAS Y NEURALGIAS EPICRANEALES: NUESTRA EXPERIENCIA

Pasamos a continuación a describir las principales cefaleas y neuralgias epicraneales. Apoyaremos esta descripción con datos propios y correspondientes al Registro de la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid con fecha 15 de abril de 2015. En ese momento, el número de pacientes de dicho registro era de 3640.

1.2.1 Cefalea numular

Podemos considerar que se trata del paradigma de cefalea epicraneal. Su nombre proviene del latín *nummus* (moneda), y fue descrita por primera vez por Pareja *et al* en el año 2002 como un dolor circunscrito a una zona del cráneo, bien delimitada, de forma redondeada ó elíptica, típicamente de entre 2 y 6 centímetros de diámetro. Sólo dos años más tarde la cefalea numular (CN) fue incluida en el Apéndice de investigación de la segunda edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-2) (*Headache Classification Subcommittee of the International*

Headache Society, IHS, 2004), definiéndose como una cefalea de intensidad de leve a moderada, percibida exclusivamente en una zona bien delimitada, de las características señaladas anteriormente, en forma de dolor crónico y/o continuo, o bien interrumpido por remisiones espontáneas de semanas a meses de duración y no atribuible a otro trastorno. En la CIC-3 (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS, 2013*) la CN se ha trasladado al cuerpo principal de la clasificación, y se han revisado sus criterios diagnósticos (*TABLA 6*). A menudo, el dolor se acompaña de alteraciones sensitivas como hipoestesia, disestesia ó hipersensibilidad del área afecta, y, ocasionalmente, de cambios tróficos en dicha zona. Ya desde los trabajos de Pareja *et al* (2002; 2004), y posteriormente con las descripciones de Ruscheweyh *et al* (2010), se contempló la posibilidad de que se asociara a exacerbaciones lancinantes de minutos a horas de duración.

TABLA 6. CEFALEA NUMULAR. Criterios diagnósticos de la CIC-3

- A. Cefalea continua o intermitente que cumple el criterio B.
- B. Se localiza únicamente en un área del cuero cabelludo, con las siguientes cuatro características:
 - 1. Contorno bien perfilado.
 - 2. Tamaño y forma fijos.
 - 3. Redondo o elíptico.
 - 4. 1-6 cm de diámetro.
- C. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

Hasta la fecha se han publicado alrededor de 250 casos de CN, la mayoría de ellos como descripciones aisladas. No parece tratarse de una entidad infrecuente, habiéndose calculado por Pareja *et al* (2004) una incidencia anual hospitalaria de 6,4 casos por 100.000 habitantes. En una consulta general de neurología, la CN

supone el 1,25% de los pacientes que acuden a la misma por cefalea (Guerrero *et al*, 2008). Analizando los datos de otra forma, y de acuerdo con los resultados de Ramón *et al* (2013), la CN supone el 6% de los casos atendidos por una cefalea estrictamente unilateral en una unidad de cefaleas.

Seguramente la CN es una entidad infradiagnosticada, debido a la escasa repercusión que en ocasiones tiene en las actividades del individuo que la padece, y al desconocimiento de la entidad entre los médicos no especialmente interesados en cefaleas. Incluso Mohen (2012), ha propuesto que el famoso personaje de ficción Harry Potter padecía una.

La CN es más frecuente en mujeres, con una proporción en los casos publicados cercana a 2:1. La edad de aparición es muy variable, con un rango que oscila entre los 4 y los 79 años. La mediana de aparición se sitúa en torno a los 40 años (Cortijo *et al*, 2012).

La mayoría de las áreas dolorosas de CN son de forma circular, si bien se contempla la posibilidad de que su forma sea elíptica. La localización más frecuente es la parietal, sobre todo en la zona de la tuberosidad parietal. En ocasiones (menos de un 5% de los casos) (Cortijo *et al*, 2012) el área dolorosa se sitúa sobre la línea sagital (*FIGURA 5*).

La cualidad del dolor es típicamente opresiva o punzante. Alrededor de la mitad de los casos publicados han presentado alteraciones sensitivas en la zona dolorosa (Cortijo *et al*, 2012). Con menor frecuencia se reseña la presencia de cambios tróficos en dicha zona, incluso con heterocromía focal en el pelo (Porta-Etessam *et al*, 2010; Dabscheck *et al*, 2010).

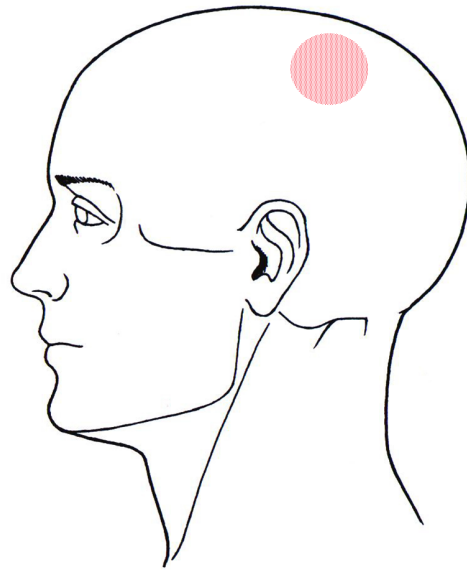


FIGURA 5: Localización más habitual de la cefalea numular

En cuanto a la intensidad del dolor, las primeras descripciones de Pareja *et al* (2002, 2004) lo consideraron ligero o moderado y así se recogió en los criterios diagnósticos iniciales de la CIC-2 (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, IHS, 2004*). Posteriormente se han observado casos de dolor intenso, con repercusión en las actividades cotidianas y necesidad de un tratamiento preventivo (Cortijo *et al*, 2011; Mathew *et al*, 2008).

También desde las primeras series (Pareja *et al*, 2002; Pareja *et al*, 2004) se identificaron exacerbaciones dolorosas de duración variable, cuyas características fueron precisándose en descripciones sucesivas. Estas exacerbaciones pueden ser espontáneas o secundarias a estímulos táctiles, y su intensidad en ocasiones es elevada. Aparecen en más del 50% de las zonas dolorosas, con una intensidad sensiblemente superior al dolor basal. No se han encontrado diferencias en cuanto a variables demográficas, clínicas o terapéuticas entre cefaleas numulares con y sin exacerbaciones (Guerrero *et al*, 2012).

Cuadrado *et al* (2009), describieron por primera vez una CN bifocal. El dolor puede presentarse en dos o más zonas dolorosas, con una relación topográfica

variable, no siempre simétrica. De la misma manera, la intensidad, el perfil temporal y la presencia de exacerbaciones no siempre coinciden en los diferentes focos de un mismo paciente. El perfil temporal del cuadro es variable, continuo o intermitente, y algunos pacientes presentan remisiones prolongadas espontáneas (Guerrero *et al*, 2011).

La CN es considerada una cefalea primaria. No es infrecuente la coexistencia de la CN con otras cefaleas, entre las que la migraña y la CT son las más representadas. En la literatura varios autores (Guillem *et al*, 2007, 2009; López-Mesonero *et al*, 2014; López Ruiz *et al*, 2014) han recogido casos de CN secundaria a lesiones localizadas en la calota, como aneurismas fusiformes, craneosinóstosis, o lesiones en contacto con el diploe interno del hueso, como meningiomas o quistes aracnoideos (FIGURA 6). No es infrecuente, además, la aparición de una CN en relación temporal con un traumatismo craneoencefálico, generalmente leve. Hemos analizado recientemente las diferencias entre las características demográficas y clínicas de CN con o sin circunstancias desencadenantes, y no hemos encontrado diferencias significativas.

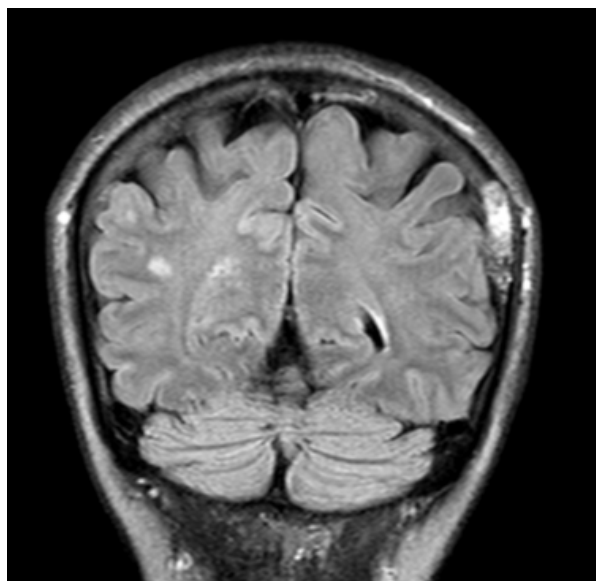


FIGURA 6: Hemangioma parietal izquierdo subyacente a cefalea numular (caso propio)

Respecto a la fisiopatología de la CN, se ha observado que, a diferencia de otras cefaleas como la tensional, la hipersensibilidad a la palpación no se presenta de forma generalizada, sino localizada (Fernández-de-las-Peñas *et al*, 2007). Este grupo de investigación ha desarrollado una sistemática de medición de los umbrales de dolor a la presión con su representación en un mapa cartográfico; con esta técnica describieron en la CN (Cuadrado *et al*, 2010), un descenso del umbral doloroso únicamente en la zona sintomática, apoyando así el origen periférico de esta cefalea (FIGURA 7). Las propuestas de una base psicógena de esta entidad, parecen haber sido superadas, no sólo por la ausencia de relación entre la CN y la ansiedad o la depresión (Fernández-de-las-Peñas *et al*, 2009), sino por todos los datos anteriormente expuestos.

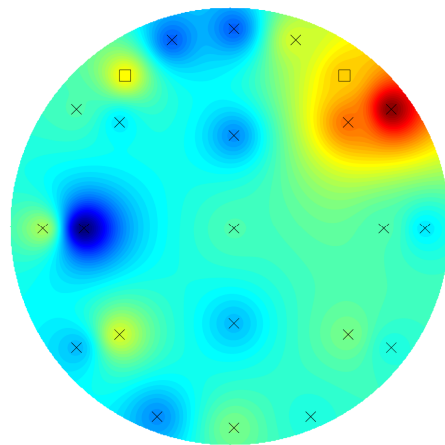


FIGURA 7: Mapa cartográfico que muestra el patrón algométrico típico de una cefalea numular (caso propio). Disminución localizada del umbral de dolor a la presión (color rojo) en una zona circular temporal

Se ha planteado un debate respecto al origen central o periférico de esta cefalea, pero la mayoría de los datos apuntan hacia su origen periférico. Junto a los hallazgos de algometría antes señalados, cabe mencionar el tipo de lesiones que se relacionan con esta cefalea, bien superficiales o en contacto con el diploe interno del hueso, dando lugar al dolor a través de las fibras sensitivas que atraviesan dicho diploe. Datos a favor del origen central de la CN serían la asociación descrita

por Chen *et al* (2012) de la misma a patología autoinmune o el caso aportado por Dai *et al* (2013), en el que la cefalea reapareció en una localización diferente a la primera tras una resección del cuero cabelludo de la zona inicialmente dolorosa.

Se han descrito casos que, cumpliendo todos los criterios diagnósticos de CN, se acompañan de sintomatología equiparable a los acompañantes de la migraña (Robbins y Grosberg, 2010). En nuestro grupo (Barón *et al*, 2015), hemos examinado a una paciente con una CN con acompañantes migrañosos en la que el patrón algométrico obtenido de acuerdo con la técnica propuesta por Fernández-de-las-Peñas *et al* (2007) se corresponde más a una disminución difusa de la sensibilidad con un gradiente antero-posterior descrita en la migraña que a la alteración local típica de la CN (FIGURA 8).

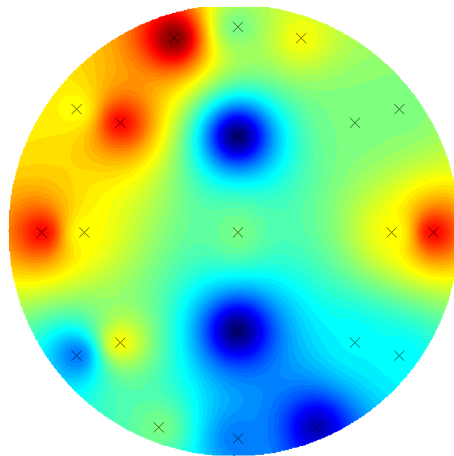


FIGURA 8: Patrón algométrico migrañoso en cefalea numular con acompañantes migrañosos (caso propio). Disminución del umbral de dolor a la presión de distribución difusa en un hemisferio (color rojo), mayor en regiones fronto-temporales

La existencia de CN multifocales se ha propuesto como un dato más que hablaría del origen central de la CN. No obstante, nuestro grupo ha analizado la distribución de las mediciones algométricas en un caso de estas características (Rodríguez *et al*, 2015) y el patrón se ha mostrado típicamente periférico, con

disminución de los umbrales de dolor a la presión en cada uno de los puntos dolorosos (FIGURA 9).

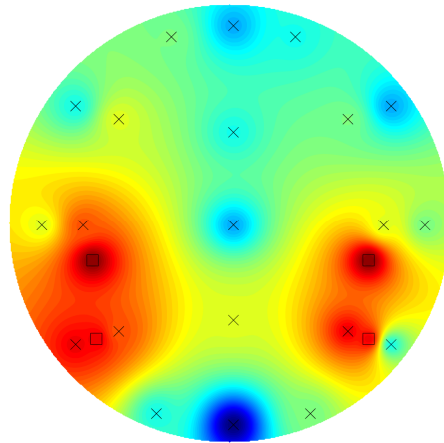


FIGURA 9: Patrón algométrico de una cefalea numular multifocal (caso propio). Disminución del umbral de dolor a la presión (color rojo) en cuatro puntos bien delimitados en los que la paciente refería dolor

Clásicamente se mantiene que muchos pacientes con CN no requieren terapia alguna, salvo la constatación de la benignidad de su proceso. En estos pacientes, o bien el dolor es ligero, o bien mejora de forma suficiente con la toma de analgesia común. Sin embargo, un porcentaje de pacientes de alrededor del 75% (Cortijo *et al*, 2011) requieren un tratamiento preventivo debido a la intensidad y falta de respuesta a la analgesia, tanto del dolor basal como de las exacerbaciones. La gabapentina ha sido el fármaco más prescrito como regla general (Trucco *et al*, 2006; Trucco, 2007; Moon *et al*, 2010; Cortijo *et al*, 2011), con buenos resultados iniciales, si bien la tolerancia en pacientes añosos no siempre es óptima.

Otras opciones terapéuticas han sido antidepresivos tricíclicos, sobre todo la amitriptilina, o en menor medida la clomipramina, de igual manera que el topiramato, la indometacina (Baldacci *et al*, 2010), o la carbamazepina, todos ellos con resultados variables. La toxina botulínica, propuesta inicialmente por Mathew *et al* (2008), ha sido utilizada en un buen número de pacientes con buenos

resultados. En cambio, los bloqueos anestésicos en la zona dolorosa no han mostrado utilidad alguna (Pareja *et al*, 2004).

En nuestra serie, en el momento del análisis, hay 168 casos de CN, lo que corresponde a un 4,6% del total de cefaleas atendidas en nuestra unidad. En la distribución de sexos ha habido un claro predominio femenino, con 57 varones y 111 mujeres. La edad media al inicio del cuadro fue de $48,9 \pm 18,2$ años (rango: 7–82). En 26 pacientes se señaló como posible desencadenante un traumatismo craneal, generalmente leve. Dos de los casos aparecieron tras una cirugía, y otros 4 más tenían alguna lesión estructural subyacente, bien intraósea (quiste subgaleal, hemangioma y metástasis ósea) o bien en contacto con el diploe interno del hueso (meningioma).

Entre los pacientes de esta serie, 15 presentaron dos focos dolorosos. Por ello, al considerar las características del dolor, analizamos 183 áreas. En cuanto al patrón temporal, en 85 áreas (46,4%), el dolor fue continuo, en 47 (25,7%) presentó remisiones espontáneas prolongadas, y en 51 (27,8%) el tiempo desde el inicio del cuadro fue inferior a un año, con lo que consideramos que no podía determinarse aún el patrón temporal.

Un total de 145 (79,2%) de los focos de dolor presentaron una forma circular y 38 (20,8%) tenían forma elíptica. El tamaño medio de las áreas dolorosas fue de $4,4 \pm 1,3$ centímetros (rango: 2-6). En cuanto a su localización, las más frecuentes fueron la parietal (n=53; 29%), la occipital (n=45; 24,6%) y la frontal (n=35; 19,1%). Setenta y seis (41,5%) de las zonas dolorosas se localizaron en el lado izquierdo, 93 (50,8%) en el derecho, y 14 (7,7%) presentaron una localización sagital.

En una escala visual analógica (EVA, con 0 = ausencia de dolor y 10 = el peor dolor posible), la intensidad media del dolor basal fue de $5,5 \pm 2,1$ (rango; 1-10). En 96 áreas (52,5%) aparecían exacerbaciones sobre el dolor basal de una

duración variable, generalmente inferior a los 10 segundos. La intensidad media de las exacerbaciones fue de $7,2 \pm 1,9$ (rango 6-10) en la EVA.

1.2.2 Cefalea punzante primaria

La cefalea punzante primaria (CPP) es una entidad definida por la presencia de paroxismos breves de un dolor punzante, recurrente, y de frecuencia y localización variables. El término de CPP es relativamente reciente, ya que apareció por primera vez en la CIC-2 (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, IHS, 2004*).

El síndrome propiamente dicho fue descrito por Lansche, en 1964. Lo denominó *oftalmodinia periódica* y señaló que era un cuadro más frecuente en mujeres que se asociaba comúnmente a la migraña. Posteriormente las características de la entidad se difuminaron en controversias semánticas. Primero se describió el síndrome *jabs and jolts* (punzadas y sacudidas) para referirse a dolores craneales de corta duración. Más adelante, Raskin y Schwartz (1980), estudiando este dolor breve y punzante, lo denominaron *icepick-like pain* o cefalea “en picahielos”. A continuación, la primera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-1) (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, IHS, 1988*) estableció el término de *cefalea punzante idiopática*. A partir de aquí la entidad se hizo más homogénea, más aún desde que la CIC-2 (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, IHS, 2004*) la definió como un dolor en forma de punzadas o serie de punzadas, percibido sobre todo en el territorio de la primera rama del nervio trigémino, de escasos segundos de duración y frecuencia irregular, en ausencia de otros síntomas acompañantes o trastornos subyacentes. Finalmente la CIC-3 (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS, 2013*), y ante las evidencias de que las punzadas rebasan con frecuencia el territorio del nervio trigémino, suprimió su mención, insistiendo en la ausencia de síntomas autonómicos acompañantes (TABLA 7).

TABLA 7. CEFALEA PUNZANTE PRIMARIA. Criterios diagnósticos de la CIC-3

- A. Cefalea de aparición espontánea en forma de una única punzada o una serie de punzadas y que cumple los criterios B-D.
- B. Cada punzada dura hasta unos pocos segundos.
- C. Las punzadas se repiten con frecuencia irregular, de una a múltiples por día.
- D. Sin síntomas autonómicos craneales.
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

Los estudios epidemiológicos han mostrado que la CPP es frecuente (Pareja *et al*, 2010), si bien la mayoría de los sujetos presentan paroxismos de dolor de baja frecuencia e intensidad, por lo que generalmente no requieren asistencia médica y su presencia en las consultas de neurología es menor de lo que pudiera pensarse. En la serie de Vågå, Noruega, el 35,2% de la población presentaba punzadas ultrabreves, cifras similares a las descubiertas en poblaciones de migrañosos (Sjaastad *et al*, 2001). Sin embargo, otros estudios de base poblacional han encontrado cifras de prevalencia de entre el 0,2 y el 2% (Pareja *et al*, 2010). Hay pocos datos acerca de la presencia de las CPP en consultas generales o especializadas; los estudios realizados en clínicas dedicadas monográficamente a cefaleas (Fuh *et al*, 2007; Guerrero *et al*, 2011) registran una incidencia de entre un 4% y un 15%.

La CPP es más frecuente en mujeres según todos los estudios publicados hasta ahora (Pareja *et al*, 2010; Pedraza *et al*, 2012). El rango de edad de presentación es muy amplio y oscila entre los 28 y los 47 años. La CPP se presenta generalmente asociada a otras cefaleas, sobre todo a la migraña. De acuerdo con los datos de nuestra serie (Pedraza *et al*, 2012), cuando se asocia a migraña la proporción de mujeres es mayor y la edad de comienzo es más temprana.

La fisiopatología de la CPP es desconocida. Las características del dolor y la existencia de descargas paroxísticas y superficiales sugieren un origen periférico y encuadran a esta entidad entre las epicráneas (Pareja *et al*, 2003). Más difícil es interpretar la asociación de la CPP con otras cefaleas; podría deberse a una comorbilidad entre dos entidades muy frecuentes o, quizá, a un posible papel de las punzadas como desencadenante periférico de otras cefaleas en las que se implican el sistema trigémino-vascular y diversas estructuras del sistema nervioso central (Robbins y Evans, 2015). También para la CPP se ha propuesto una asociación a enfermedades autoinmunes (Rampello *et al*, 2012).

En cuanto a la localización de las punzadas, generalmente afectan, en mayor o menor medida, o de forma simultánea o secuencial, a ambos lados de la cabeza (Pedraza *et al*, 2012). (FIGURA 10). Ante la constatación de que la localización extratrigeminal no es infrecuente, la CIC-3 (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, IHS, 2013) decidió suprimir ese requisito presente en los criterios diagnósticos de la CIC-2 (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, IHS, 2004). No es raro que las punzadas afecten a más de un área de la cabeza. En los casos con una localización bien delimitada hay que ser especialmente cuidadosos de cara a descartar lesiones estructurales subyacentes. Es importante la palpación de los nervios periféricos cercanos a las punzadas con objeto de descartar la presencia de una neuralgia epicraneal (Pareja *et al*, 1997). El patrón temporal que se describe en la CPP es, generalmente, errático, alternándose periodos sintomáticos y asintomáticos. En cuanto a la frecuencia, la mayoría de los pacientes tienen entre 1 y 10 punzadas al día, y la duración de las punzadas suele estar por debajo de los 3 segundos (Fuh *et al*, 2007; Liang *et al*, 2014). Se han descrito paroxismos de hasta 2 minutos de duración, pero son infrecuentes (Pedraza *et al*, 2012). A propósito de la intensidad, hay que mencionar que debe de ser muy difícil para los pacientes determinarla en un dolor tan breve; no obstante, en los estudios de base poblacional la intensidad se describe como ligera (Sjaastad *et al*, 2001) mientras que en las series de base hospitalaria es, cuanto menos, moderada (Fuh *et al*, 2007; Pedraza *et al*, 2012).

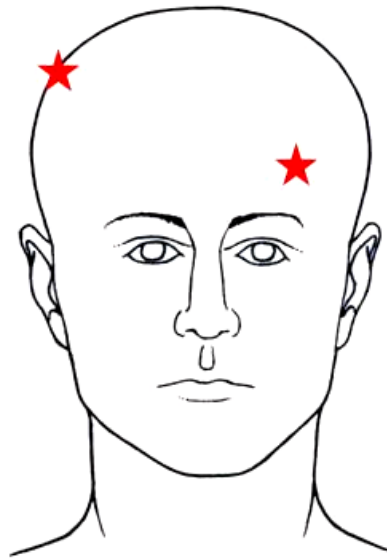


FIGURA 10: Localización habitual de la cefalea punzante primaria

Con frecuencia el tratamiento de la CPP no es necesario, bastando con la explicación al paciente de la naturaleza benigna de su problema. Generalmente se considera el tratamiento preventivo en casos con una frecuencia alta de punzadas, aunque la discapacidad debida a ellas puede ser muy variable y depender de otros parámetros. La indometacina se considera la primera opción para esta cefalea, con tasas de respuesta por encima del 50% a dosis entre 75 y 150 miligramos (Dodick, 2004; Ferrante *et al*, 2010). Además de este fármaco, se han descrito varias alternativas, a considerar sobre todo en pacientes con mala tolerancia; por ejemplo Piovesan *et al* (2002), han sugerido la eficacia de los inhibidores de la Ciclooxygenasa 2 (COX-2), de forma que la respuesta conseguida con indometacina y rofecoxib puede ser similar. Otros fármacos que se han descrito como potencialmente útiles en esta entidad son el nifedipino (Jacome, 2001), la gabapentina (Franca *et al*, 2004), la melatonina (Rozen, 2003) o la toxina botulínica (Piovesan *et al*, 2010). De acuerdo con el estudio de Pedraza *et al* (2012), la CPP asociada a migraña suele responder a los tratamientos preventivos utilizados para la migraña.

En este momento en nuestra serie hay un total de 105 pacientes con CPP (2,8% del total), 78 mujeres y 27 varones. La edad al inicio del cuadro era de $33,7 \pm 16,5$ años (rango: 8-76), y el tiempo transcurrido desde el inicio de la CPP hasta su evaluación en nuestra consulta fue de $67,4 \pm 104,3$ meses (rango: 1-490). En 77 casos (73,3%) se diagnosticó otra cefalea, aparte de la CPP, principalmente migraña. En 41 de estos casos (53,2%) la derivación a nuestra consulta se llevó a cabo debido a la cefalea punzante, aunque dicho juicio clínico se emitió antes de la derivación sólo en 14 casos (13,3% del total).

En 76 pacientes (72,4%) las punzadas se producían en ambos lados de la cabeza, bien simultáneamente o bien en momentos diferentes. En los casos unilaterales, la distribución era comparable entre los lados derecho (16 casos) e izquierdo (13 pacientes). Respecto a su disposición topográfica, y también de forma simultánea o en momentos diferentes, 28 (26,7%) casos presentaban punzadas en cualquier área de la calota. Cuando la localización de las punzadas era más definida, el área más afectada resultó ser la frontal (27 casos, 25,7%).

A propósito de su frecuencia, 79 pacientes (75,2%) percibían más de una punzada al día y sólo 19 (18%) referían una media superior a 10 punzadas al día. En 28 (26,7%) casos el patrón temporal era imprevisible, con remisiones espontáneas prolongadas. La duración de cada punzada se estimó como de 5 segundos o menos en 79 pacientes (75,2%), de entre 5 y 10 segundos en 19 (18%), y por encima de 10 segundos en 18 (17,1%). La intensidad de las punzadas fue de $6,7 \pm 1,3$ (rango: 3-9) en la EVA.

Un total de 67 pacientes (63,8%) recibieron tratamiento. En 21 casos, tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio, se instauró tratamiento para la CPP utilizándose indometacina a una dosis de entre 100 y 200 miligramos/día, obteniéndose en la mayoría de ellos una reducción de al menos un 50% en la frecuencia de punzadas. Cuando existía otra cefalea concomitante, y en particular cuando los pacientes padecían de migraña, el tratamiento de la cefalea asociada también tuvo efecto sobre las punzadas.

1.2.3 Neuralgia supraorbitaria

La neuralgia supraorbitaria es una entidad poco común, pero bien caracterizada, consistente en dolor en el área de inervación sensitiva del nervio supraorbitario (NSO), en la zona medial de la frente. Este nervio es rama terminal de la primera división del nervio trigémino, con función puramente sensitiva (Andersen *et al*, 2001). El NSO emerge por la escotadura supraorbitaria, punto en el que se puede palpar y detectar hipersensibilidad en los pacientes con neuralgia supraorbitaria. El diagnóstico de la neuralgia supraorbitaria se confirma con la respuesta, al menos temporal, al bloqueo anestésico de dicho nervio (Caminero y Pareja, 2001) (FIGURA 11). Por su posición anatómica, el NSO es especialmente vulnerable a los traumatismos, de forma que buena parte de las descripciones de neuralgias del supraorbitario están relacionadas con un trauma (Penas-Prado *et al*, 2007).



FIGURA 11: Técnica del bloqueo anestésico del nervio supraorbitario

En una decisión en nuestra opinión errónea, la CIC-3 (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS, 2013*) ha retirado la neuralgia del supraorbitario. En la TABLA 8 se muestran los criterios de la CIC-2 (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS, 2004*).

TABLA 8. NEURALGIA DEL SUPRAORBITARIO.**Criterios diagnósticos de la CIC-2**

- A. Dolor paroxístico o constante, en la región de la hendidura supraorbitaria y en la región frontal media, en el área inervada por el nervio supraorbitario.
- B. Hipersensibilidad al tacto sobre el territorio del nervio, a nivel de la escotadura supraorbitaria.
- C. El dolor es abolido por bloqueos anestésicos.

Como ocurre en otras neuralgias epicraneales, y a diferencia de la neuralgia del trigémino, la neuralgia del supraorbitario adopta con frecuencia un patrón clínico de dolor continuo, en ocasiones con paroxismos superpuestos (Pareja y Caminero, 2006). Como ya hemos señalado esta neuralgia puede ser de origen traumático, habitualmente por traumatismos de escasa importancia (Penas-Prado *et al*, 2007). En la literatura hay pocas descripciones de neuralgia supraorbitaria no traumática (Sjaastad *et al*, 1999; Mulero *et al*, 2012), si bien los datos de nuestra serie sugieren que debe de ser una entidad infradiagnosticada.

La forma idiopática es más frecuente en mujeres, y la aparición suele producirse en la quinta década de la vida. El dolor basal es frecuente, en ocasiones con remisiones espontáneas, y son comunes también las exacerbaciones de mayor intensidad (Mulero *et al*, 2012). En cuanto a la forma postraumática, parece más frecuente en varones, y suele asociar hipoestesia, disestesia o alodinia en el territorio del nervio, síntomas que son poco habituales en la forma idiopática (Penas-Prado *et al*, 2007).

La ausencia de síntomas acompañantes, vegetativos o autonómicos, permite diferenciar este cuadro de cefaleas trigémino-autonómicas o una migraña. La

exploración, sobre todo la palpación de las salidas de los nervios, permite distinguirla de una neuralgia del supratroclear, una trocleodinia, una CN o una CPP (Pareja y Caminero, 2006).

Para el tratamiento se puede recurrir a los bloqueos anestésicos, aunque la respuesta puede ser transitoria. Otros tratamientos que se han utilizado son gabapentina, pregabalina, o anti-inflamatorios, entre ellos la indometacina (Sjaastad *et al*, 2009). Rara vez son necesarias actitudes más agresivas, como el uso de un estimulador (Amin *et al*, 2008; Asensio-Samper *et al*, 2008) o la ablación por radiofrecuencia (Brooks *et al*, 2014)

En este momento en nuestra serie hay 24 casos de neuralgia del supraorbitario, lo que supone un 0,6% del total del registro. De ellos, 15 son mujeres y 9 varones. La edad al inicio de la neuralgia era de $41,4 \pm 14,9$ años (rango: 16-83). El dolor fue estrictamente unilateral en 23 casos (10 en lado derecho y 13 en el izquierdo) y se localizaba en ambos lados en los casos restantes. Tres pacientes (12,5%) referían un antecedente traumático. En 5 casos los pacientes padecían otro tipo de cefalea (en 3 de ellos una migraña), pero no hubo relación temporal o espacial entre la otra cefalea y la neuralgia supraorbitaria.

En cuanto al patrón temporal, la neuralgia era crónica en 13 pacientes (54,2%), con remisiones prolongadas espontáneas en 6 (25%) y de una duración inferior a un año en 5 (20,8%). Veintiún casos (87,5%) mantenían un dolor basal constante, definido principalmente como opresivo, y de una intensidad de $5,7 \pm 1,4$ (rango: 4-8) en la EVA. Trece pacientes (54,2%) describían exacerbaciones sobreimpuestas, de duración variable (entre 2 segundos y 15 minutos), de carácter generalmente punzante o lancinante y de una intensidad de $7,9 \pm 1,3$ (rango: 5-10) en la EVA. Diez casos (41,8%) habían recibido previamente algún fármaco como tratamiento preventivo, generalmente con respuesta escasa. En 14 (58,3%) se decidió llevar a cabo un bloqueo anestésico, con respuesta total de una duración entre 1 y 6 meses.

1.2.4. Neuralgia occipital

La sensibilidad de la región occipital esta recogida por tres nervios: occipital mayor, occipital menor y tercer nervio occipital. El primero de ellos deriva del ramo dorsal del segundo nervio cervical (C2), sale a través del axis y del atlas, discurre entre los músculos oblicuo inferior y semiespinoso de la cabeza, y posteriormente atraviesa el músculo trapecio saliendo a la superficie, donde es vulnerable a irritación y traumatismos. Este punto de salida hacia la superficie es el llamado punto de Arnold. El nervio occipital menor procede del plexo cervical, en los niveles C2-C3, y el tercer nervio occipital emerge del ramo dorsal del nervio espinal C3 (Cesmebasi *et al*, 2015).

La neuralgia occipital (NO) es una entidad que se recoge en la CIC-3 (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS, 2013*), y se define como un dolor, uni o bilateral, en el territorio de cualquiera de los tres nervios occipitales, en forma de paroxismos recurrentes de entre segundos y minutos, intensidad elevada, y carácter lancinante o punzante. Se asocia a alodinia en el territorio correspondiente y a hipersensibilidad, o bien puntos gatillo en la zona del origen del nervio occipital mayor o en el territorio correspondiente a la raíz C2. El cuadro ha de ceder, al menos temporalmente, con el bloqueo anestésico del nervio (Dougherty, 2014) (*TABLA 9*).

TABLA 9. NEURALGIA DEL OCCIPITAL. Criterios diagnósticos de la CIC-3

- A. Dolor unilateral o bilateral que cumple los criterios B-E.
- B. El dolor se localiza en la distribución de los nervios occipitales mayor, menor y tercero.
- C. El dolor presenta dos de las siguientes tres características:
 - 1. Ataques paroxísticos recurrentes de entre varios segundos hasta minutos de duración.
 - 2. Intensidad elevada.
 - 3. Dolor lancinante, punzante o agudo.
- D. El dolor está asociado a ambas características:
 - 1. Disestesia y/o alodinia aparente durante la estimulación inocua del cuero cabelludo o el cabello
 - 2. Uno o ambos de los siguientes:
 - a) Dolor a la palpación en las ramas del nervio o nervios afectados
 - b) Puntos gatillo en la aparición del nervio occipital mayor o en el área de distribución de C2.
- E. El dolor se alivia temporalmente con bloqueo anestésico local del nervio o nervios afectos.
- F. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

La NO fue descrita por primera vez en 1821 por Beruto y Ramos. La primera revisión sistemática de sus características fue llevada a cabo por Hammond SR *et al* en una serie de 23 casos, en 1978. Clásicamente se han descrito asociados a este dolor alteración visual, dolor ocular, tinnitus, sensación de mareo, náuseas y congestión nasal, explicables por las conexiones de los nervios occipitales con otros nervios craneales como son el V, VIII, IX, X y el simpático cervical (Knox et al, 1975; Evans, 2009). Más adelante entraremos en detalle en este tema, pero alguna

de estas descripciones podría interpretarse a la luz de los conocimientos actuales, como una epicránea fugax (EF).

El trayecto sinuoso de los nervios occipitales desde su origen, así como su disposición subcutánea, les hace especialmente susceptibles a la irritación y los traumatismos. Aunque lo más habitual es que la NO sea idiopática, se recomienda descartar una causa responsable del dolor (vascular, neurogénica, músculo-tendinosa, osteogénica, tumoral), de las que se pueden encontrar numerosos casos descritos en la literatura (Ballesteros-del-Río *et al*, 2003, Cornely *et al*, 2001; Lucchesi *et al*, 2013; García-García *et al*, 2014). No es infrecuente encontrar en estos pacientes algún desencadenante traumático, en ocasiones banal (Zaremski *et al*, 2015).

Se desconoce cuál es la prevalencia e incidencia de la NO. Pese a que la percepción de muchos profesionales que se dedican al dolor es de que se trata de una entidad frecuente, no hay series extensas de NO en la literatura, salvo la de Anthony *et al* (1992), anterior a los criterios de la CIC-2 (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, IHS, 2004). En nuestro medio es una entidad infrecuente, si bien la latencia prolongada que hemos observado entre el inicio de los síntomas y la derivación a nuestra consulta nos hace pensar que se trata de una entidad infra-reconocida (Pedraza *et al*, 2013). Posiblemente haya casos de NO recibiendo tratamiento con relajantes musculares o fisioterapia sin ser identificados como tales ni derivados a las consultas de neurología. Por ejemplo, la proporción de pacientes con NO en una serie prospectiva de un servicio de urgencias con médicos adiestrados ante la posibilidad de este diagnóstico en pacientes con cefalea (Khun *et al*, 1997) fue sensiblemente mayor que en nuestra serie de una consulta monográfica.

La NO predomina en el sexo femenino y se inicia generalmente a partir de los 50 años (Khun *et al*, 1997; Pedraza *et al*, 2013). La aparición de espondiloartrosis en las tres primeras vértebras cervicales puede explicar el predominio de la NO en edades avanzadas (Pérez-Martínez *et al*, 2008; Ruiz-Piñero *et al*, 2014). En el 85%

de los casos el dolor es unilateral. El nervio occipital mayor está involucrado anatómicamente en la mayoría de los casos, siendo responsable el occipital menor únicamente del 10% de los cuadros de NO (Pedraza *et al*, 2013). Es común la existencia de un dolor basal, opresivo, continuo y de intensidad moderada, con paroxismos punzantes o lancinantes sobreimpuestos (Dougherty, 2014).

El tratamiento fundamental, que forma parte de los criterios diagnósticos, es el bloqueo anestésico del nervio occipital, con o sin corticoides (Blumenfeld *et al*, 2013) (FIGURA 12). El tiempo habitual de respuesta descrito con los bloqueos anestésicos es de entre 1 y 2 meses, aunque puede ser más prolongado (Pedraza *et al*, 2013). No se ha detectado mayor respuesta con la asociación de corticoides. También se han utilizado anti-inflamatorios, relajantes musculares y antidepressivos tricíclicos o neuromoduladores, como carbamacepina, oxcarbacepina, gabapentina o pregabalina, con respuesta generalmente nula o escasa (Pedraza *et al*, 2013). En casos resistentes a estos fármacos y con un efecto de los bloqueos limitado en el tiempo, se han propuesto técnicas invasivas como la ablación química o por radiofrecuencia (Vanderhoek *et al*, 2013; Manolitsis *et al*, 2014), la sección quirúrgica del nervio (Ducic *et al*, 2014), la descompresión quirúrgica (Cornely *et al*, 2011), bien del nervio o de las raíces cervicales superiores o la utilización de un estimulador subcutáneo (Johnstone *et al*, 2006).



FIGURA 12: Bloqueo anestésico del nervio occipital

En nuestra serie hay, en este momento, 34 casos de NO (0,9% del total); entre ellos 7 son varones y 27 mujeres. Trece pacientes (38,2%) asociaban otra cefalea, generalmente una migraña. En 4 casos se identificó un traumatismo al inicio del cuadro, y 3 describían algún tipo de movimiento cefálico como desencadenante de los paroxismos dolorosos. En 8 de ellos (23,5%) la sensibilidad a la palpación indicaba afectación del nervio occipital menor.

La edad al inicio de la neuralgia fue de $53,2 \pm 17$ años (rango: 17-81) y el tiempo transcurrido entre el inicio y su diagnóstico de $30,3 \pm 50,4$ meses (rango 1-230). En cuanto al patrón temporal, en 22 pacientes (64,7%) fue continuo, 9 (26,5%) habían presentado remisiones prolongadas y en 3 (8,8%) se consideraba demasiado reciente para ser determinado.

En 30 casos (88,2%) existía un dolor basal, de carácter principalmente opresivo (21 pacientes) e intensidad de $5,3 \pm 1,4$ (2-8) en la EVA. Veintiséis pacientes (76,5%) describían exacerbaciones, con un carácter principalmente punzante (21 casos), intensidad de $7,8 \pm 1,4$ (4-10) en la EVA y frecuencia diaria de $4,3 \pm 6$ (rango: 1-25).

En 15 casos (44,1%) se había prescrito con anterioridad algún tratamiento preventivo con efecto escaso o nulo. Se llevó a cabo un primer bloqueo anestésico en 18 pacientes (52,9%), obteniendo una respuesta completa de entre 2 y 7 meses de duración.

1.2.4 Neuralgia auriculotemporal

La neuralgia del aurículo-temporal (NAT) es un síndrome consistente en un dolor unilateral localizado en la región temporal, así como en las regiones parotídea o auricular. La intensidad suele ser importante, y como en otras neuralgias epicraneales suele haber un dolor basal asociado a ocasionales paroxismos de dolor punzante o lancinante. Es común la sensibilidad a la palpación

de la salida del nervio aurículo-temporal, por delante del pabellón auricular (Damarjian *et al*, 1970)

El nervio aurículo-temporal es, junto a los nervios alveolar inferior, milohioideo y lingual, rama terminal del tronco posterior del nervio mandibular. El aurículo-temporal proporciona inervación sensitiva al meato acústico externo, trago, membrana timpánica, cuero cabelludo de la región temporal, región frontal, cápsula de la articulación temporo-mandibular y glándula parótida (Andersen *et al*, 2001). Discurre muy próximo a la arteria temporal superficial, lo que puede favorecer compresiones del nervio (Janis *et al*, 2010). Es responsable, además, de la inervación parasimpática a la glándula parotídea, de forma que la reinervación anómala tras una lesión puede dar lugar al llamado síndrome de Frey (sudoración y enrojecimiento facial en respuesta a estímulos gustativos) (Santos *et al*, 2006).

Aunque la NAT no se incluía de forma independiente en la CIC-2 (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS, 2004*), sí se encuadraba en el epígrafe 13.7 (Neuralgias de otras ramas terminales); ese epígrafe ha desaparecido en la CIC-3 (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS, 2013*). La literatura no recoge grandes series de NAT pero se estima que puede suponer entre el 0,2 y el 0,4% de los pacientes atendidos en una unidad de cefaleas (Speciali y Gonçalves, 2005). Es una entidad más frecuente entre mujeres, y, aunque el rango etario es muy amplio, aparece generalmente entre la quinta y la sexta década de la vida. Es común que exista un dolor basal moderado; en cuanto a las exacerbaciones, su frecuencia, intensidad y duración es variable, si bien generalmente son de elevada intensidad (de en torno a 7 en una EVA) (Damarjian *et al* 1970; Speciali y Gonçalves, 2005). Entre los desencadenantes, aparte de la palpación de la salida del nervio, se han descrito la apertura de la boca, masticación, estímulos gustativos, o gatillos cutáneos en la zona inervada por el nervio.

La NAT puede ser primaria o secundaria a compresión, tracción o fricción, debida, por ejemplo, a alteraciones de la articulación temporo-mandibular o

patología parotídea (Ansari *et al*, 2013). En el diagnóstico diferencial hay que considerar otras entidades que dan lugar a dolor en esta región, como la migraña, la hemicránea continua, la cefalea cervicogénica y la neuralgia del trigémino; hay que considerar también otras causas de dolor en la zona, como el dolor miofascial o la arteritis de la temporal (Chim *et al*, 2012). Asimismo deben descartarse posibles lesiones en estructuras cercanas (odontalgia, otitis) y el síndrome de la oreja roja (Murayama *et al*, 2009). Como pruebas diagnósticas han de considerarse la realización de análisis incluyendo velocidad de sedimentación globular, biopsia de la arteria temporal, o pruebas de imagen de cuello, cerebro o articulación temporomandibular.

El bloqueo anestésico del nervio, aparte de establecer el diagnóstico, es uno de los tratamientos a los que se puede recurrir en un primer momento. No se contempla el uso añadido de corticoides en la región facial por el riesgo de cambios tróficos (Blumenfeld *et al*, 2013) (FIGURA 13).



FIGURA 13: Técnica del bloqueo anestésico del nervio auriculotemporal

En este momento en nuestra serie hay 12 casos de NAT (0,3% del total), 2 de ellos varones y 10 mujeres. La edad de inicio era de $51,5 \pm 12$ años (rango: 26-69). El dolor era estrictamente unilateral en todos los casos, repartidos por igual entre los lados derecho e izquierdo. En 4 casos se asociaba una migraña, si bien los

pacientes diferenciaban claramente entre ambos tipos de dolor. En todos los pacientes se evocaba el dolor a la palpación en la zona preauricular.

Siete casos (58,3%) presentaban un dolor basal fundamentalmente opresivo y de una intensidad de $5,7 \pm 0,7$ (rango: 5-7) en la EVA. Seis pacientes (50%) describían exacerbaciones, de carácter punzante e intensidad de $7,1 \pm 1,3$ (rango: 5-8), de entre 2 segundos y 10 minutos de duración. En 9 casos el dolor era crónico, mientras que los otros 3 presentaban remisiones espontáneas prolongadas.

Siete pacientes habían recibido previamente algún tratamiento profiláctico, generalmente con poco efecto. En 8 (66,7%) se llevó a cabo al menos un bloqueo anestésico con respuesta completa de entre 2 y 6 meses de duración.

1.3 EPICRÁNEA FUGAX: LAS PRIMERAS DESCRIPCIONES

En marzo de 2008, Pareja *et al* publicaron la descripción inicial de la epicránea fugax (EF) en la revista *Cephalalgia*. El título del artículo "*Epicrania fugax: an ultrabrief paroxysmal epicranial pain*", aparte de la propuesta del nombre, decía mucho del nuevo síndrome. Según esta primera descripción, la EF se manifestaba con breves paroxismos dolorosos que, comenzando en zonas posteriores de la calota (parietal posterior o temporal), se irradiaban rápidamente hacia delante hasta alcanzar el ojo o la nariz en uno o unos pocos segundos (*FIGURA 14*).

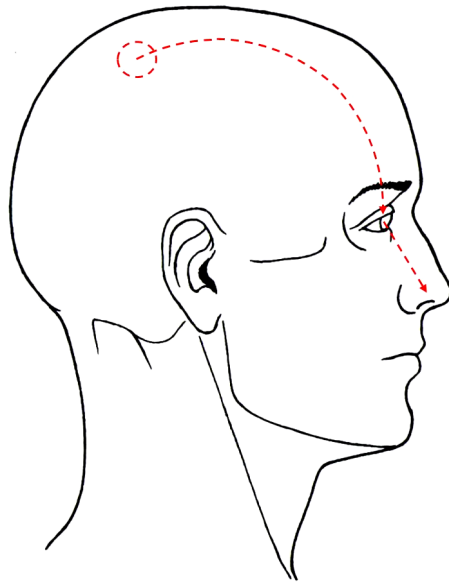


FIGURA 14: Trayecto del dolor en una epicránea fugax

La serie inicial constaba de 10 pacientes, 9 de ellos mujeres, en los que el cuadro se iniciaba en los años centrales de la vida (media de 48,8 años). El dolor seguía una trayectoria lineal o en zigzag, y en algunos casos se describía sintomatología autonómica acompañante (lagrimeo o rinorrea ipsilaterales al dolor). Los ataques podían ser espontáneos o desencadenarse al tocar el área de origen, donde en ocasiones permanecía un ligero dolor basal. En dos pacientes los paroxismos dolorosos se presentaban en uno u otro lado del cráneo, y en los restantes el dolor era estrictamente unilateral. El patrón temporal podía ser crónico o remitente, y el número de episodios por día era extraordinariamente variable.

En este artículo se marcaba la manera de actuar ante este tipo de cefalea. Se recomendaba realizar una palpación cuidadosa en la salida de los nervios pericraneales y llevar a cabo un estudio de neuroimagen y analítico para descartar alteraciones subyacentes. Pareja *et al* proporcionaron, además, algunos datos iniciales acerca de su experiencia con el tratamiento de estos primeros pacientes, y describieron mejoras con el uso de carbamacepina o el bloqueo anestésico del nervio occipital.

Los autores observaron dos componentes en el cuadro sindrómico: por un lado, el más llamativo, dinámico, con un dolor en movimiento rápido y amplio; por otro, la sensación dolorosa basal en la zona de inicio del paroxismo que, en esta primera descripción, no se consideró como especialmente localizada.

El hecho de que el dolor fuera superficial y cursara en una sola dirección animó a Pareja *et al* a proponer que su origen radicaba en una rama terminal nerviosa; es decir, que tal y como el nombre indica, se trataba de una epicránea. Los autores plantearon el diagnóstico diferencial con varias entidades. En primer lugar con la CPP, en la que no parecía posible ese trayecto tan definido. También con la CN, entidad que como hemos indicado puede presentar exacerbaciones sobreañadidas al dolor basal, pero siempre *in situ*, y no con el componente en movimiento típico de la EF. Además se tuvieron en cuenta las neuralgias de los nervios supraorbitario u occipital, si bien en la EF la trayectoria del dolor rebasa ampliamente el territorio inervado por dichos nervios. Las infrecuentes neuralgias de la primera rama del trigémino o el SUNCT también fueron consideradas en el diagnóstico diferencial.

Pareja *et al* formularon hipótesis acerca de la fisiopatología de la EF y la causa del trayecto de los paroxismos dolorosos. El inicio focal y el carácter lancinante del dolor podían sugerir un origen periférico. Más difícil resultaba determinar el porqué de la implicación de varios territorios nerviosos. Los autores propusieron, por un lado, mecanismos periféricos como transmisión eléctrica efáctica, difusión paracrina de mediadores químicos, o imbricación transdiploica de los territorios supraorbitario y occipital. Por otro lado, y apoyándose en la ocasional sintomatología autonómica, Pareja *et al* no podían descartar una transmisión central, con reclutamiento del reflejo parasimpático trigémino-facial.

En noviembre de 2008, Fontalba Navas *et al* presentaron en el congreso de la Sociedad Española de Neurología una serie de 4 pacientes considerados como EF, uno de ellos con irradiación antero-posterior y dos con síntomas autonómicos

acompañantes. Lamentablemente, este resumen no fue posteriormente publicado, con lo que carecemos de una descripción detallada de estos pacientes.

El siguiente paso en la caracterización del nuevo síndrome lo dieron en febrero del año 2010 Cuadrado *et al.* Estos autores describieron los primeros casos de EF inversa, con una irradiación antero-posterior. Se trataba de dos pacientes jóvenes (un hombre de 35 años y una mujer de 26), en los que se observó un cuadro en todo comparable a la descripción *princeps* de EF, salvo por el origen en zonas anteriores de la cabeza (fronto-parietal) y el final en regiones posteriores (parieto-occipital). Los paroxismos dolorosos que presentaban estos pacientes eran también de carácter lancinante, irradiación lineal, y frecuencia variable. No había en estos casos síntomas autonómicos acompañantes (*FIGURA 15*).

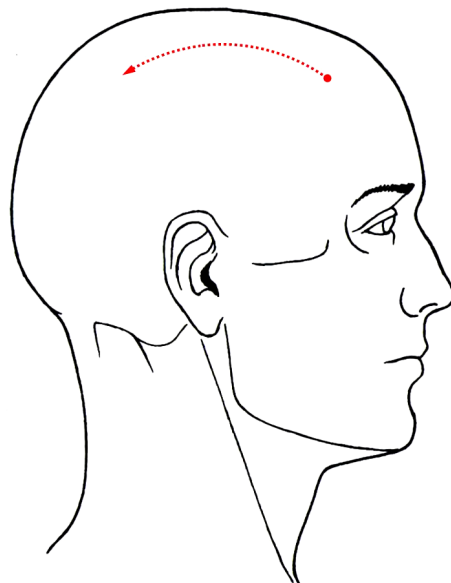


FIGURA 15: Trayecto del dolor en una epicránea fugax inversa

2 JUSTIFICACIÓN

En el Apéndice de la tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3; *Headache Classification Committee of the International Headache Society*, IHS, 2013) se propusieron por primera vez unos criterios diagnósticos para la epicránea fugax (EF). El propósito fundamental del Apéndice es presentar los criterios de investigación para una serie de entidades nuevas que no han sido suficientemente respaldadas por los estudios realizados hasta ese momento. Estas entidades, que los expertos de la IHS consideran como probablemente reales, requieren, en su opinión, de evidencias científicas más sólidas para ser aceptadas formalmente en el cuerpo principal de la clasificación.

Además, en esta CIC-3, se ha publicado por primera vez una versión beta, adelantándose a la versión final. A todos los grupos clínicos y de investigación que trabajamos en cefaleas se nos anima, en el preámbulo de esta versión a realizar los estudios de campo que pudieran dar lugar a modificaciones de ciertos criterios diagnósticos de cara a la versión definitiva de la CIC-3.

Por todo ello se justifica nuestro esfuerzo de colaborar en la descripción de este síndrome emergente, analizando de forma prospectiva a los pacientes que acuden a la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid con un cuadro superponible a estas descripciones iniciales.

3 HIPÓTESIS

1. la epicránea fugax (EF) no es una entidad excepcional entre los pacientes que acuden a una unidad de cefaleas.
2. En el ámbito asistencial de una unidad de cefaleas, se encuentran pacientes con un cuadro clínico de características superponibles a las de las descripciones iniciales de la EF.
3. La observación clínica cuidadosa puede llevar a detectar variantes fenotípicas de la EF.
4. La EF puede acompañarse de otras cefaleas epicraneales en un mismo paciente.
5. Existen fármacos que pueden modificar la historia natural de la EF, en particular fármacos neuromoduladores.
6. El análisis de nuevas series de EF puede llevar a proponer modificaciones en los criterios diagnósticos de la tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3) en su versión *beta*.

4 OBJETIVOS

1. Determinar la incidencia de epicránea fugax (EF) en una unidad de cefaleas.
2. Analizar de forma prospectiva las características clínicas y demográficas de los pacientes con cuadros clínicos equiparables a las descripciones *princeps* de EF.
3. Registrar cuadros clínicos similares a las descripciones iniciales de la EF que puedan suponer una variante fenotípica de la entidad.
4. Determinar el grado de asociación de la EF a otras cefaleas epicraneales.
5. Analizar los requerimientos terapéuticos de estos pacientes y la respuesta a los distintos tratamientos utilizados.
6. Proponer unos criterios diagnósticos revisados para esta entidad, de cara a su inclusión en la versión definitiva de la tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3).

5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 EL REGISTRO DE CEFALÉAS DE VALLADOLID

En enero de 2008 se inició la andadura de la Unidad de Cefaleas del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. En ese momento comenzó el Registro de Cefaleas de dicha unidad. Los pacientes atendidos en la Unidad de Cefaleas podían ser derivados desde Atención Primaria en formato de Alta Resolución, la Consulta General de Neurología o Consultas de Otras Especialidades. También se recibían a “Recomendados”, esto es, trabajadores del Hospital o sus familiares que fueron atendidos fuera de agenda.

Las cefaleas fueron clasificadas de acuerdo a la segunda edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-2; *Headache Classification Committee of the International Headache Society*, IHS, 2004) hasta junio de 2013 y a la versión beta de la tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3; *Headache Classification Committee of the International Headache Society*, IHS, 2013) desde entonces. Cuando un paciente cumplía criterios para más de un tipo de cefalea, todas ellas fueron diagnosticadas y clasificadas. Para cada uno de los pacientes derivados desde Atención Primaria se determinaba si dicha derivación se adecuaba a los criterios consensuados entre niveles de acceso a la Unidad de Cefaleas.

Se recogieron prospectivamente las características demográficas de los pacientes atendidos en la Unidad de Cefaleas, las pruebas complementarias requeridas en la primera visita y los tratamientos sintomáticos o preventivos que el paciente había recibido con anterioridad a su llegada a la Unidad de Cefaleas. La población de referencia de la Unidad de Cefaleas es de 270.000 habitantes. Tanto el registro general como los registros específicos de diferentes cefaleas, entre las que se encuentra el de epicránea fugax (EF), se gestionan con soporte informático de acuerdo con el formato aprobado por la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

5.2 EL REGISTRO DE EPICRÁNEA FUGAX

Todos los pacientes fueron atendidos por el autor de esta tesis doctoral. En todos los casos diagnosticados de EF se llevó a cabo una detallada historia clínica y se recogieron los datos relevantes mediante un cuestionario estructurado. Al tratarse de un síndrome de reciente descripción, se tuvo especial cuidado en la anamnesis de cara a no inducir respuestas concretas. En primer lugar, se registraron los datos demográficos (edad al inicio del cuadro y sexo), así como la presencia de otras cefaleas y el tiempo transcurrido entre el inicio de la EF y su evaluación en la Unidad de Cefaleas.

Se evaluaron de forma cuidadosa las características de los paroxismos de dolor, incluyendo los aspectos topográficos (origen, trayectoria y final), los parámetros temporales (duración y frecuencia de los paroxismos, evolución a largo plazo), la cualidad del dolor, la intensidad del dolor en una escala visual analógica (EVA; 0: no dolor, y 10: peor dolor posible) y la presencia de síntomas autonómicos acompañantes. Asimismo se registró la posible existencia de factores desencadenantes y su naturaleza y, en los casos en que estaba presente, las características del dolor interictal.

En todos los pacientes se realizó una exploración física y neurológica detallada, con inspección y palpación de la zona de inicio del dolor, así como de los nervios supraorbitario, infraorbitario, supratroclear, infratroclear, occipital menor y occipital mayor. En todos los casos se excluyeron enfermedades o lesiones subyacentes mediante estudio de imagen, preferentemente resonancia magnética (RM) craneal, así como estudio analítico, incluyendo velocidad de sedimentación globular (VSG) y perfil inmunológico. De forma individual en cada paciente se evaluó la necesidad de tratamiento preventivo y, una vez pautado, se valoró la respuesta al mismo.

En los casos que podían corresponder a variantes fenotípicas de la EF se consideró la opinión al respecto del Dr. Pareja, descubridor de esta entidad.

5.3 ANÁLISIS DE LOS DATOS

El estudio estadístico se ha llevado a cabo con el software SPSS en su versión 22.0. Al establecer la comparación entre las poblaciones de pacientes con EF postero-anterior y antero-posterior se ha establecido un nivel de significación del 5%. En la comparación de variables cualitativas se ha aplicado el test de la Chi-cuadrado o el exacto de Fisher en caso necesario. Para la comparación entre variables cuantitativas se ha empleado la *t* de Student.

6 RESULTADOS

6.1 ARTÍCULO 1

Guerrero AL, Cuadrado ML, Porta-Etessam J, García-Ramos J, Gómez-Vicente L, Herrero S, Peñas ML, Fernández R. EPICRANIA FUGAX: TEN NEW CASES AND THERAPEUTIC RESULTS. Headache 2010; 50: 451-458.

Este artículo fue fruto de la colaboración entre las Unidades de Cefalea del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

En él se aportaron 10 nuevos pacientes, constituyéndose en la segunda serie publicada en la literatura de epicránea fugax (EF). Los pacientes 1 a 6 fueron atendidos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Con este trabajo se inició la consolidación del fenotipo de EF, confirmándose su aparición en torno a la quinta década de la vida, el predominio femenino, el inicio del dolor en región parietal u occipital, así como su final en sien, ojo o nariz. La frecuencia de episodios era extraordinariamente variable, y los paroxismos se acompañaban ocasionalmente de síntomas autonómicos.

Se aportaron nuevas observaciones acerca del tratamiento, proponiéndose la gabapentina y la lamotrigina como posibles opciones terapéuticas.

Brief Communications

Epicrania Fugax: Ten New Cases and Therapeutic Results

Angel L. Guerrero, MD; María L. Cuadrado, MD, PhD; Jesús Porta-Etessam, MD;
Rocío García-Ramos, MD, PhD; Lidia Gómez-Vicente, MD; Sonia Herrero, MD; María L. Peñas, MD;
Rosa Fernández, MD, PhD

Objective.—We aimed to report 10 new cases of epicrania fugax (EF), showing their clinical features and therapeutic responses.

Background.—Epicrania fugax has been recently described as a paroxysmal head pain starting in a focal area located at a posterior cranial region and rapidly spreading forward to the ipsilateral eye or nose along a linear or zigzag trajectory. In some patients the pain is followed by ocular or nasal autonomic features. In the prior series, 1 patient got pain relief with anesthetic blockades, while another patient improved with carbamazepine.

Methods.—Since the first description of EF, we have assessed 10 patients with the same clinical picture (8 women and 2 men) at the Neurology outpatient offices of our 2 centers.

Results.—The mean age at onset was 48.5 years (SD: 19.8, range: 23-83). All the patients complained of strictly unilateral pain paroxysms starting at parietal (n = 5), occipital (n = 4), or parieto-occipital locations (n = 1), and immediately spreading forward through a linear pathway toward the ipsilateral forehead (n = 3) or the ipsilateral eye (n = 7), the complete sequence lasting 1-10 seconds. No trigger was identified in any of our patients, while 5 of them suffered mild pain in the stemming area between the paroxysms. Three patients had ipsilateral lacrimation, and 2 had conjunctival injection at the end of the attacks. The frequency ranged from 1 attack per week to multiple attacks per day. Neuroimaging and laboratory tests were consistently normal. Interictal pain was responsive to acetaminophen. In 3 cases a preventive was considered in order to avoid the paroxysms. Gabapentin led to significant improvement in 2 cases. The third patient did not obtain any benefit from gabapentin or amitriptyline, but improved slightly with lamotrigine.

Conclusions.—This description reinforces the proposal of EF as a new headache variant or a new headache syndrome. Anesthetic blockades, carbamazepine, gabapentin, and lamotrigine have been apparently effective in individual patients. Further observations and therapeutic trials are needed.

Keywords: epicrania fugax, epicrania, nummular headache, gabapentin

(*Headache* 2010;50:451-458)

Epicrania fugax (EF) is a novel syndrome recently proposed by Pareja et al in 10 patients

From the Neurology Department, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain (A.L. Guerrero, S. Herrero, M.L. Peñas, and R. Fernández); Neurology Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain (M.L. Cuadrado, J. Porta-Etessam, R. García-Ramos, and L. Gómez-Vicente).

Address all correspondence to A.L. Guerrero, Neurology Department, Hospital Clínico Universitario, Avda Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain.

presenting with a stereotypical type of head pain.¹ Unilateral pain paroxysms started in posterior cranial regions and rapidly spread forward to the ipsilateral eye or nose along a linear or zigzag trajectory. In some patients this pain was followed by ocular or nasal autonomic phenomena. The pain always stemmed from a particular focal area located in the posterior scalp, where a slightly painful sensation could remain. Most attacks were spontaneous, but touch stimuli on

Accepted for publication November 24, 2009.

Conflict of Interest: None

the stemming point could trigger attacks in a couple of patients. The paroxysms were very brief, lasting just 1-10 seconds, and their character was described as stabbing or electric. Pain intensity was usually moderate or severe. The frequency of attacks was quite variable, from 2 attacks per month to countless attacks per day. Some patients experienced long-term remissions, while others had a nonremitting course. Since the first description of EF, only 4 more cases have been published in abstract format.² Here we describe 10 new cases with the same clinical features and the response to different drugs in some of them.

METHODS

After the publication of the first series in March 2008, we made a prospective search of cases presenting with a clinical picture which could be comprised under the heading of EF. Specifically, we aimed to keep the records of all patients complaining of brief pain paroxysms running back to front, from posterior to anterior cephalic regions, at the Neurology outpatient offices of our 2 centers. Whenever we faced a patient who could fulfill criteria for EF, all the clinical data were registered systematically. As we were searching for a novel type of headache that was not completely characterized, particular care was taken not to induce any false answers during the interviews.

A detailed history was obtained in all cases, including any possible precipitating event. The characteristics of pain paroxysms were carefully assessed, including the spatial features (site of origin, trajectory, and site of end), the temporal features (duration and frequency), pain quality, pain intensity, and pain accompaniments. The presence of any triggers or interictal pain was also evaluated. Afterwards, a complete physical and neurological examination was performed. This always included inspection, palpation, and sensory examination of the stemming area, as well as palpation of the supraorbital, infraorbital, supratrochlear, infratrochlear, minor occipital, and greater occipital nerves. Computed tomography or magnetic resonance imaging of the head, and routine blood work-up with erythrocyte sedimentation rate and immunological screening were carried out in all cases in order to exclude any underlying disease.

Drug treatment was prescribed in 3 patients. Two of them received increasing doses of gabapentin up to 800 mg tid, while the other tried successively gabapentin 400 mg tid, amitriptyline 25 mg daily, and lamotrigine 50 mg bid. A fourth patient took topiramate 100 mg per day as a preventive for concurrent migraine.

RESULTS

Through a 12-month period, 10 patients with EF (8 females and 2 males) attended our Neurology departments at Hospital Clínico Universitario, Valladolid (patients 1-6), and Hospital Clínico San Carlos, Madrid (patients 7-10). Taken together, both hospitals serve a population of 800,000 inhabitants. The demographic and clinical features of our 10 patients are shown in Table 1. The mean age was 49.5 (SD: 19.8; range: 23-83), and the mean age at onset was 48.5 (SD: 19.8; range: 23-83). Three patients suffered from migraine without aura, but no relationship had been noticed between migraine headaches and EF. In 3 patients (no. 1, 7, and 10), a diagnosis of hypertension was established. Otherwise, no relevant medical history was recorded. Apart from a stressful event in patient no. 7, no particular event or trauma was related to the onset of pain.

All the patients complained of strictly unilateral pain paroxysms, with no shifting sides. Six patients had symptoms on the right, and 4 on the left. The pain always started in a specific point, which was located in parietal (n = 5), occipital (n = 4), or parieto-occipital regions (n = 1). Five of them suffered mild pain in the stemming point between attacks, which was usually responsive to acetaminophen. In both patients 3 and 5, this interictal pain was circumscribed to a well-defined rounded area of 4-5 centimeters in diameter, thus taking a nummular-like pattern. Superimposed upon this background focal pain, patient no. 5 had *in situ* exacerbations confined to such focal area plus the forward radiating paroxysms typical of EF. Five patients were asymptomatic between the EF paroxysms.

All patients had spontaneous EF attacks, and no triggers were identified in any of them. The pain always followed a linear trajectory from the stemming point toward the eye, although in 3 patients it

Table 1.—Demographic and Clinical Features of This Series of Patients With Epicrania Fugax

| Patient no. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---------------------|----------------------|----------------|-----------------|--------------|------------------------|----------------------|--------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Sex | F | F | F | F | F | F | F | M | M | F |
| Age, years | 76 | 32 | 23 | 29 | 60 | 40 | 83 | 45 | 56 | 51 |
| Age at onset, years | 74 | 31 | 23 | 29 | 60 | 36 | 83 | 44 | 55 | 50 |
| Other headaches | No | Migraine | No | Migraine | No | Migraine | No | No | No | No |
| Interictal pain | Yes | No | Yes | No | Yes | Yes | No | No | Yes | No |
| Pain paroxysms | | | | | | | | | | |
| Head side | Left | Right | Left | Right | Right | Right | Left | Right | Right | Left |
| Site of origin | Parieto-occipital | Parietal | Occipital | Occipital | Parietal | Parietal | Parietal | Occipital | Parietal | Occipital |
| Site of end | Eye | Eye | Eye | Supraorbital | Eye | Eye | Eye | Frontal | Eye | Frontal |
| Trajectory | Linear | Linear | Linear | Linear | Linear | Linear | Linear | Linear | Linear | Linear |
| Duration | 1-3 seconds | 5 seconds | 2-3 seconds | 2-3 seconds | 5 seconds | 1-3 seconds | 5-10 seconds | 2-5 seconds | 2-3 seconds | 5 seconds |
| Character | Electric | Stabbing | Stabbing | Electric | Electric | Stabbing | Electric | Electric | Stabbing | Electric |
| Intensity* | 9-10 | 6-7 | 8-9 | 6-7 | 9-10 | 8 | 5-6 | 6-7 | 6-7 | 6-7 |
| Accompaniments | Lacrimation | Lacrimation | No | Lacrimation | Conjunctival injection | No | No | No | Conjunctival injection | No |
| Triggers | No | No | No | No | No | No | No | No | No | No |
| Frequency | 2/day | 1-2/week | Multiple, 1 day | 4/day | Multiple/day | 2/week | 1/week | 1/week | 1-5/day | 3-10/day |
| Therapy | Gabapentin | Topiramate | NT | NT | NT | Gabapentin | NT | NT | Gabapentin | NT |
| (response) | 2400 mg/day (+++) | 100 mg/day (-) | | | | 2400 mg/day (+++) | | | 1200 mg/day (-) Amitriptyline 25 mg/day (-) Lamotrigine 100 mg/day (+) | |

*Visual Analogical Scale (0 = no pain; 10 = the worst pain imaginable).

F = female; M = male; NT = no treatment.

just reached the frontal ($n = 2$) or supraorbital ($n = 1$) region. The complete sequence was very brief, normally lasting 1-5 seconds, but 1 patient had attacks of 5-10 seconds. The pain was described as electric ($n = 6$) or stabbing ($n = 4$), with moderate ($n = 6$) or severe ($n = 4$) intensity. Three patients had ipsilateral lacrimation, and 2 had ipsilateral conjunctival injection at the end of the attacks. The frequency was variable among patients, ranging from numerous attacks per day to 1 attack per week. Three patients had a spontaneous remission. Patients 3 and 5 presented countless ultrashort paroxysms of severe pain during just 1 and a few days, respectively, and did not have any recurrence thereafter. In patient 4, pain paroxysms remitted after 4 months. A careful examination of the stemming point did not reveal either trophic changes or sensory signs in any of the patients. Palpation of pericranial nerves and the rest of the physical and neurological examination did not detect any abnormal finding. Laboratory tests and imaging studies were also normal in all cases.

Regarding therapy, in 3 cases a preventive was considered in order to avoid the attacks. In patient 1, gabapentin at a dose of 400 mg tid did not provide relief, but additional titration to 800 mg tid achieved a complete resolution of pain paroxysms without significant side effects. After 3 months the drug was discontinued with no relapse. In patient 6, gabapentin at a dose of 600 mg tid provided partial relief and, again, titration to 800 mg tid achieved an almost complete resolution of the paroxysms. Patient 9 did not obtain any benefit from gabapentin 400 mg tid or amitriptyline 25 mg daily, but experienced a slight decrease in pain frequency with lamotrigine 50 mg bid. In patient 2, no treatment was considered for the EF, but topiramate was prescribed for concurrent migraine without significant improvement of EF paroxysms.

DISCUSSION

The term epicrania was proposed to group all headaches or neuralgias apparently stemming from epicranial tissues, including the scalp and all the layers of the skull.³ Nummular headache (NH) is the most typical epicranial disorder, but epicranias may also include idiopathic stabbing headache, trochleitis,

external compression headaches, or some neuralgias such as supraorbital, supratrochlear, nasociliary, occipital, or auriculotemporal neuralgias. Common to this group of pain syndromes are a focal location or a sequence of multidirectional paroxysms, shortage of autonomic accompanying signs, frequent tenderness at the exit of pericranial nerves, or the tissues in which the pain probably originates, and possible symptoms and signs of sensory dysfunction within the symptomatic area.

Epicrania fugax is a recently described syndrome, apparently framed within the epicranias, but with consistent distinctive features with regard to other epicranial neuralgias or headaches.¹ Table 2 summarizes the main features of all the EF cases that have been described so far: 10 patients in the original description by Pareja et al¹ and 10 new patients in the present communication. Alvaro et al reported 4 more patients at the 60th Annual Meeting of the Spanish Neurological Society,² but a full clinical description of these cases has not been published yet. Up to now, there has been a female preponderance (5.7 : 1), and the age at onset has ranged from 23-83 years old (mean 47.2). EF is essentially characterized by unilateral pain paroxysms starting in a particular focal area of the posterior scalp, with a quick linear or zigzag irradiation to the ipsilateral eye (70%), forehead (15%), or nose (15%). In some patients, the pain is followed by ipsilateral lacrimation (25%), conjunctival injection (10%), or rhinorrhea (5%). The duration of the complete sequence is very short, extending just for 1 or a few seconds (range 1-10 seconds). Although some patients have a past history of migraine (25%), or tension-type headache (5%), there is no temporal relationship between these headaches and the new pain, which is described as different from previous ones. Painful episodes can be triggered by touching the trigger zone (10%), and a slight painful or dysesthetic sensation may remain in the stemming point (50%). Pain frequency has varied widely between 2 attacks per month and countless attacks per day. One patient (no. 3 of our series) suffered multiple pain paroxysms for the short period of 1 day.

There are several entities to which differential diagnosis has to be considered.⁴ Primary stabbing

Table 2.—Main Features of the 20 Patients With Epicrania Fugax Described to Date

| | Pareja et al, 2008 (n = 10) | Current series (n = 10) | Total (n = 20) |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------|
| Sex, M/F | 1/9 | 2/8 | 3/17 |
| Age at onset, mean (range) | 45.8 (23-70) | 48.5 (23-83) | 47.2 (23-83) |
| Associated headaches | | | |
| Migraine | 2/10 | 3/10 | 5/20 |
| Tension-type | 1/10 | — | 1/20 |
| Interictal pain/tenderness | 5/10 | 5/10 | 10/20 |
| Triggers | 2/10 | — | 2/20 |
| Duration of paroxysms (range) | 1-10 seconds | 1-10 seconds | 1-10 seconds |
| Irradiation | | | |
| Eye | 7/10 | 7/10 | 14/20 |
| Forehead | — | 3/10 | 3/20 |
| Nose | 3/10 | — | 3/20 |
| Pain accompaniments | | | |
| Lacrimation | 2/10 | 3/10 | 5/20 |
| Conjunctival injection | — | 2/10 | 2/20 |
| Rhinorrhea | 1/10 | — | 1/20 |

Álvaro et al reported 4 more patients at the 60th Annual Meeting of the Spanish Neurological Society,² but a complete clinical description of these cases has not been published yet.

F = female; M = male.

headache is characterized by short pain paroxysms. However, primary stabbing headache (PSH) is typically characterized by motionless localized ultrashort stabs, which start and end in the same point. The stabs are normally single, and only very rarely appear in volleys. Consecutive stabs usually happen in the same point, but may sporadically shift from one region to another. Theoretically, a series of separate stabs may give an illusion of movement, but a continuous trail as the one depicted by our patients has never been described.^{5,6} NH presents with a focal pain, confined to a small cranial area of round or elliptical shape, which is frequently located in the *tuber parietalis*.⁷⁻¹¹ Pain is typically continuous and oppressive, and is often associated to painful dysesthesia in the same area. When pain paroxysms are superimposed, there is no irradiation, and they always begin and conclude *in situ*. Moreover, exacerbations may last much longer than EF paroxysms, from a few seconds to several days. Two of our patients had a nummular type of head pain in the stemming area between the EF paroxysms. One of them even had *in situ* exacerbations that did not extend beyond that area. The duration of these exacerbations was very brief, roughly similar to

the duration of the EF paroxysms. EF and NH share the presence of a focal painful area and possibly a peripheral source in their pathogenesis.¹²

Several pivotal features may sharpen the borders between EF and other similar neuralgic and neuralgiform syndromes. Occipital neuralgia is a pain felt in the territory of any of the occipital nerves, the symptoms developing in the nuchal area.¹³ Supraorbital neuralgia is characterized by a rather chronic, continuous, forehead pain with tenderness in the supraorbital notch.¹⁴ First division trigeminal neuralgia paroxysms are mostly reported in the orbit and forehead, tend to spread to V2 and V3 areas and can be triggered from V1, V2 and V3 territories, and by multiple precipitating mechanisms.¹⁵ SUNCT attacks are characterized by orbital or periorbital painful attacks lasting around 1 minute, accompanied by prominent lacrimation and conjunctival injection and typically triggered by stimuli acting on trigeminal and extratrigeminal territories.^{16,17} The fact that SUNA can be diagnosed with the presence of just 1 cranial autonomic sign with attacks lasting from 2 seconds to 10 minutes may complicate the differentiation from EF.¹⁷ However, the presence of a circumscribed,

stemming area located in the posterior region of the head that may remain tender interictally, and the quick motion of the shooting pain with a posterior–anterior trajectory are inherent qualities of EF not described in SUNA. Yet, the EF cases with autonomic features might be considered particular variants of the trigeminal autonomic cephalalgias, and some of them may even fit criteria for SUNA. Otherwise, the attacks of such cases have been identical to those of EF lacking autonomic accompaniments and, admittedly, they can be grouped in the same category.

The pathogenesis of EF is largely unknown. The presence of a focal stemming area and the electric or stabbing quality suggest a peripheral origin of the pain. The discharges might emerge in terminal branches of the greater occipital or the supraorbital nerve. It has been proposed that pain irradiation could be due to peripheral extension from the point of origin to adjacent nerve fibers or nerve branches, or even to transdiploic transmission.¹ Alternatively, the spread of the pain could be caused by central mechanisms, because of the anatomical overlap of cervical and trigeminal afferents at the trigeminal nucleus caudalis.¹⁸ In any case, the inputs generating EF would have to follow a central loop in order to recruit a trigeminofacial reflex in those patients presenting with autonomic features.¹

In 3 patients of the first series therapy was prescribed. Anesthetic blockades of either the greater occipital nerve or the stemming area abolished all the symptoms in a patient with a 3-month EF when he was having bouts of pain paroxysms. One patient with a 10-year chronic EF did not respond to 75 mg/day of indomethacin, while another patient with 1-year history of chronic EF and countless paroxysms obtained a complete response with 600 mg/day of carbamazepine.¹ On the other hand, 2 of the patients reported by Alvaro et al partially improved with lamotrigine.² In our series, lamotrigine also led to a partial response in 1 patient, while gabapentin provided a complete response in 2 patients. In these 2 patients, gabapentin had to be titrated up to 2400 mg/day, and the patient in which gabapentin was not helpful actually received lower doses. Therefore, the effect of gabapentin appears dose dependent. Gabapentin is an anti-epileptic drug, whose mechanism of action is not

fully understood, which is effective for neuropathic pain. Treatment can be started at a dose of around 900 mg/day, and additional titration to up to 3600 mg/day is recommended for greater efficacy when necessary.¹⁹ Regarding headaches, its effectiveness has been noticed in the treatment of drug-resistant cluster headache,²⁰ indomethacin-resistant hemicrania continua,²¹ idiopathic stabbing headache,²² or SUNCT.^{23–26} According to a recent review, its utility in migraine prophylaxis needs further evaluation.^{27,28} There are several reports concerning the potential effectiveness of gabapentin in NH.^{29,30} In gabapentin nonresponders, the doses are not mentioned,^{10,31} or are low.³² Gabapentin may be effective for EF. However, we cannot draw a definite inference from our experience, as we did not stop the drug once the patients who seemed to respond were free of attacks.

In conclusion, these EF cases and those of the original description show a clearly defined clinical picture. EF is basically characterized by unilateral pain paroxysms that run back to front from a focal cranial area toward the forehead, the eye, or the nose. This report reinforces the proposal of EF as a new variant of previously known headaches or a new headache syndrome. Although commonly well tolerated, EF sometimes requires therapeutic measures. So far, anesthetic blockades, carbamazepine, gabapentin, and lamotrigine have been apparently effective in individual patients. Further observations and therapeutic trials are needed.

Acknowledgment: This study was partially presented as an Oral Communication at the 19th Meeting of the European Neurological Society, Milan, June 2009.

STATEMENT OF AUTHORSHIP

Category 1

(a) Conception and Design

Angel L. Guerrero; María L. Cuadrado; Jesús Porta-Etessam

(b) Acquisition of Data

Rocío García-Ramos; Lidia Gómez-Vicente; Sonia Herrero

(c) Analysis and Interpretation of Data

Angel L. Guerrero; María L. Cuadrado; Jesús Porta-Etessam

Category 2**(a) Drafting the Article**

Angel L. Guerrero; María L. Cuadrado

(b) Revising It for Intellectual Content

Jesús Porta-Etessam

Category 3**(a) Final Approval of the Completed Article**

Angel L. Guerrero; María L. Cuadrado; Jesús Porta-Etessam; Rocío García-Ramos; Lidia Gómez-Vicente; Sonia Herrero; María L. Cuadrado; Rosa Fernández

REFERENCES

- Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández-De-Las-Peñas C, Caminero AB, Nieto C, Sánchez C, Sols M, Porta-Etessam J. Epicrania fugax: An ultrabrief paroxysmal epicranial pain. *Cephalalgia*. 2008;28:257-263.
- Alvaro LC, García JM, Sádaba F. Epicrania fugax: Tipos clínicos en cuatro nuevos casos. *Neurología*. 2008;23:732-733 (abstract).
- Pareja JA, Pareja J, Yangüela J. Nummular headache, trochleitis, supraorbital neuralgia and other epicranial headache and neuralgias: The epicranias. *J Headache Pain*. 2003;4:125-131.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. *Cephalalgia*. 2004;24(Suppl. 1):9-160.
- Pareja JA, Ruiz J, De Isla C, Al-Sabbah H, Espejo J. Idiopathic stabbing headache (jabs and jolts syndrome). *Cephalalgia*. 1996;16:93-96.
- Sjaastad O, Pettersen H, Bakketeig LS. The Vågå study of headache epidemiology II. Jabs: Clinical manifestations. *Acta Neurol Scand*. 2002;105:25-31.
- Pareja JA, Caminero AB, Serra J, Barriga FJ, Barón M, Dobato JL, Vela L, Sánchez del Río M. Numular headache: A coin-shaped cephalalgia. *Neurology*. 2002;58:1678-1679.
- Pareja JA, Pareja J, Barriga FJ, Barón M, Dobato JL, Pardo J, Sanchez C, Vela L. Nummular headache: A prospective series of 14 new cases. *Headache*. 2004;44:611-614.
- Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández-De-Las Peñas C, Nieto C, Sols M, Pinedo F. Nummular headache with trophic changes inside the painful area. *Cephalalgia*. 2007;28:186-190.
- Alvaro LC, García JM, Areitio E. Nummular headache: A series with symptomatic and primary cases. *Cephalalgia*. 2009;29:379-383.
- Cuadrado ML, Valle B, Fernández-De-Las-Peñas C, Barriga F, Pareja J. Bifocal nummular headache: The first three cases. *Cephalalgia*. 2009;29:583-586.
- Cuadrado ML, Valle B, Fernández-de-las-Peñas C, Madeleine P, Barriga FJ, Arias JA et al. Pressure pain sensitivity of the scalp in patients with nummular headache. *Cephalalgia*. 2009;doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01895.x.
- Hammond SR, Danta A. Occipital neuralgia. *Clin Exp Neurol*. 1978;15:258-270.
- Pareja JA, Caminero AB. Supraorbital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10:302-305.
- Sjaastad O, Pareja JA, Zukerman E, Jansen J, Kruszewski P. Trigeminal neuralgia. Clinical manifestations of first division involvement. *Headache*. 1997;37:346-357.
- Pareja JA, Cuadrado ML. SUNCT syndrome. An update. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:591-599.
- Cohen AS, Matharu MS, Goadsby P. Shortlasting, unilateral, neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA). A prospective clinical study of SUNCT and SUNA. *Brain*. 2006;129:2746-2760.
- Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*. 2003;126:1801-1813.
- Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: Evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2003;25:81-104.
- Leandri M, Luzzani M, Cruccu G, Gottlieb A. Drug-resistant cluster headache responding to gabapentin: A pilot study. *Cephalalgia*. 2001;21:744-746.
- Mariano da Silva H, Alcantara MC, Bordini CA, Speciali JG. Strictly unilateral headache reminiscent of hemicrania continua resistant to indomethacin but responsive to gabapentin. *Cephalalgia*. 2002;22:409-410.
- França MC Jr, Costa AL, Maciel JA Jr. Gabapentin-responsive idiopathic stabbing headache. *Cephalalgia*. 2004;24:993-996.
- Graff-Radford SB. SUNCT syndrome responsive to gabapentin. *Cephalalgia*. 2000;20:515-517.

24. Porta-Etessam J, Martínez-Salio A, Berbel A, Benito-León J. Gabapentin (neurontin) in the treatment of SUNCT syndrome. *Cephalalgia*. 2002;22:249-250.
25. Hunt CH, Dodick DW, Bosch EP. SUNCT responsive to gabapentin. *Headache* 2002;42:525-526.
26. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ. EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066-77.
27. Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis. A Cochrane review. *Cephalalgia*. 2008;28:585-597.
28. Kaniecki R. Neuromodulators for migraine prevention. *Headache*. 2008;48:586-600.
29. Trucco M, Mainardi F, Perego G, Zanchin G. Nummular headache: First Italian case and therapeutical proposal. *Cephalalgia*. 2006;26:354-356.
30. Trucco M. Nummular headache: Another case treated with gabapentin. *J Headache Pain*. 2007; 8:137-138.
31. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Botulinum toxin type A for the treatment of nummular headache: Four case studies. *Headache*. 2008;48:442-447.
32. Cohen GL. Nummular headache. What denomination? *Headache*. 2005;45:1417-1418.

6.2 ARTÍCULO 2

Mulero P, Guerrero AL, Herrero S, Cortijo E, Pedraza M, Peñas ML, Miranda S, Rojo E, Fernández R. **EPICRANIA FUGAX WITH BACKWARD RADIATION. CLINICAL CHARACTERISTICS OF 9 NEW CASES.** *Journal of Headache and Pain* 2011; 12: 535-9.

Este artículo fue el segundo en la literatura en el que se describía la forma antero-posterior de epicránea fugax (EF), en una serie de 9 nuevos pacientes.

El carácter, intensidad, tiempo de duración y frecuencia de aparición de los paroxismos dolorosos fueron comparables a los casos de EF antero-posterior descritos previamente. En cuanto a su trayectoria, el inicio se localizó en ojo o región frontal y el final en región occipital o, con menor frecuencia, parietal. En 3 de los 9 casos había sintomatología autonómica acompañante.

En este trabajo se llevó a cabo una comparación de las características clínicas y demográficas de estos 9 pacientes con los 18 de la forma clásica postero-anterior de EF que se habían atendido en nuestra Unidad de Cefaleas hasta la fecha. La edad de inicio y el predominio femenino, así como la duración, frecuencia e intensidad de los episodios resultaron comparables en ambos grupos. En el grupo de irradiación antero-posterior hubo menor presencia de dolor interictal en la zona de inicio y de síntomas autonómicos, pero las diferencias no llegaron a alcanzar la significación estadística. El requerimiento de tratamiento profiláctico también fue similar en ambos grupos; los neuromoduladores gabapentina, lamotrigina y carbamazepina, además de la amitriptilina, se mostraron efectivos en esta serie.

Epicrania fugax with backward radiation: clinical characteristics of nine new cases

Patricia Mulero · Ángel L. Guerrero · Sonia Herrero-Velázquez ·
Elisa Cortijo · María Pedraza · María L. Peñas · Sara Miranda ·
Esther Rojo · Rosa Fernández

Received: 21 March 2011 / Accepted: 9 May 2011 / Published online: 27 May 2011
© The Author(s) 2011. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract Epicrania fugax (EF) is a novel syndrome, described as a paroxysmal and brief head pain, starting in posterior cranial regions and rapidly spreading forward ipsilateral eye, nose or forehead. Two patients with comparable clinical features stemming from frontal scalp to ipsilateral posterior regions have been recently described and proposed as backward radiation epicrania fugax (BREF). We report a new series of nine BREF and compare their clinical characteristics with 18 forward radiation EF (FREF). Since first description of BREF in February 2010 we have assessed nine patients (four males, five females) with this clinical picture at an outpatient headache office in a Tertiary Hospital. Comparison is established with 18 FREF patients (6 males, 12 females), attended since the publication of first series of EF in March 2008. We found no differences between BREF and FREF, respectively, in age at onset (43.4 ± 13.1 vs. 42.5 ± 17.7 years), female/male ratio (5/4 vs. 12/6), pain intensity (6.9 ± 2.1 vs. 6.8 ± 2.1 in a 0–10 visual analogical scale), duration (7.1 ± 4.9 vs. 5.7 ± 4.3 s) and frequency of episodes per day (7 ± 8.4 vs. 9.9 ± 15.4). Patients in BREF group presented less frequently interictal pain in stemming point (22.2 vs. 55.5%) and accompanying autonomic signs (33.3 vs. 55.5%), but without statistical significance in both the cases. This series reinforces the

proposal of EF as a new headache variant or a new headache syndrome. Clinical picture of brief pain paroxysms starting in the anterior scalp and radiating backwards does not fit known headaches or neuralgias and might correspond to a reverse variant of EF, clinical characteristics of which are comparable to FREF.

Keywords Backward radiation · Epicrania · Epicrania fugax · Stabbing headache · SUNA · SUNCT

Introduction

Epicrania fugax (EF) is a novel syndrome first described by Pareja et al. [1] in 2008 in ten patients that complained of a very brief unilateral pain paroxysms, starting in posterior cranial regions and rapidly spreading to ipsilateral eye, forehead or nose, along a linear or zigzag trajectory. In some cases, pain was accompanied by autonomic signs such as conjunctival injection, lacrimation or rhinorrhea.

To this first series, 15 new patients with the same clinical features have been added, so reinforcing the proposal of EF as a new headache variant or a new headache syndrome [2–4]. Recently, two patients who fulfilled all the characteristics for EF except the direction of radiation have been reported. This variant has been named backward radiation epicrania fugax (BREF) [5].

Methods

Since the first description of BREF in February 2010, we made, in an outpatient headache clinic located in a Tertiary Hospital, a prospective search of the patients complaining of brief pain paroxysms running front to back, from

This work was partially presented as a Poster at the II European Headache and Migraine Trust International Congress (EHMTIC), Nice, October 2010.

P. Mulero · Á. L. Guerrero (✉) · S. Herrero-Velázquez ·
E. Cortijo · M. Pedraza · M. L. Peñas · S. Miranda · E. Rojo ·
R. Fernández

Department of Neurology, Hospital Clínico Universitario,
Avda Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain
e-mail: gueneuro@gmail.com

anterior to posterior cephalic regions. As we searched for a novel headache syndrome, we took special care not to induce false answers during the interviews.

A detailed history was obtained in all the cases, including precipitant event and the coexistence of other types of headache. The characteristics of pain paroxysms were carefully evaluated, including temporal features (duration and frequency) and spatial features (site of origin, trajectory, and site of ending). Other characteristics such as pain quality, pain intensity (assessed with a visual analogical scale), or pain accompaniments, especially autonomic signs have been included. The presence of any triggers or interictal pain was also evaluated. Subsequently, a complete physical and neurological examination was performed, including inspection, palpation and sensory examination of the stemming area, as well as palpation of the supraorbital, infraorbital, supratrochlear, minor occipital and greater occipital nerves. Computed tomography or magnetic resonance imaging of the head, and routine blood work-up with erythrocyte sedimentation rate and immunological screening were carried out in all the cases.

We also made a prospective search of patients with a clinical picture from March 2008, which would be comprised under the headings or epicrania fugax with forward radiation, as was described by Pareja et al. [1]. We registered all the demographic and clinical data of these patients. We included in the analysis characteristics of 6 patients previously described [2].

Statistical analysis was performed with SPSS 18.0 software. Level of significance was established at 5%. We compared the characteristics of both groups with a Chi-square test and also Fisher's exact test, if necessary. Two-tailed Student *t* test was employed in the quantitative variables.

Results

Through a one-year period, we assessed nine patients (four males, five females), with pain paroxysms comparable to BREF. Mean age at onset was 43.4 ± 13.1 years (range 26–62). Demographic and clinical features of these nine patients are shown in Table 1. Through a three-year period, 18 patients (6 males, 12 females) with FREF were attended in our headache clinic. Comparison of demographic and clinical characteristics in BREF and FREF patients is summarized in Table 2.

We found no differences between BREF and FREF, respectively, in age at onset (43.4 ± 13.1 vs. 42.5 ± 17.7 years), and female/male ratio (5/4 vs. 12/6). A complete examination of stemming points did not reveal trophic changes in any of the patients and sensory disturbances were appreciated in 8 out of 12 patients, who

suffered interictal pain. Palpation of pericranial nerves did not detect abnormal findings, and laboratory tests and imaging studies were also normal in all the cases.

Pain paroxysms were strictly unilateral in all BREF patients (in five cases on the left and in four on the right). Four cases described a history of migraine and one of tension-type headache, but EF was considered as quite different from the other headaches. Pain started in eye ($n = 5$), forehead ($n = 1$) or frontal region ($n = 3$), and immediately spread backwards along a linear trajectory to occipital ($n = 7$) or parietal ($n = 2$) scalp. In two of the patients, there was an interictal pain in stemming point located in a circumscribed area, resembling nummular headache. In one of them exam disclosed a focal sensitive dysfunction. Paroxysms were described as stabbing in most of the patients ($n = 6$), or as electric, burning or pressing (1 patient each).

There was no significant difference between BREF and FREF, respectively, in paroxysms duration (7.1 ± 4.9 vs. 5.7 ± 4.3 s), pain intensity in a 0–10 visual analogical scale (6.9 ± 2.1 vs. 6.8 ± 2.1), frequency of episodes per day (7 ± 8.4 vs. 9.9 ± 15.4), presence of triggers (22.2 vs. 22.2%) and prophylactic treatment requirement (77.7 vs. 66.6%).

Patients in BREF group presented less frequently interictal pain in stemming point (22.2 vs. 55.5%) and accompanying autonomic signs (33.3 vs. 55.5%), but in both the cases without statistical significance.

Discussion

In 2008, Pareja et al. [1] described a headache whose features did not fit any of the acknowledged headaches and they named it as epicrania fugax. This headache was framed within epicranias [6], a term proposed to group all the headaches that apparently stem from the superficial or extracranial structures, including the scalp and the layers of the skull. Common to this group of pain syndromes are a focal location or a sequence of multidirectional paroxysms, shortage of autonomic signs, and a dysesthetic area. Nummular headache is most typical epicranial disorder [7–9].

Regarding EF, there are several entities to which differential diagnosis have to be considered. For instances, there are similarities between EF and primary stabbing headache (PSH). PSH is a primary headache syndrome, with a female preponderance, characterized by short (3 s or less) stabbing pain paroxysms in a localized area that start and end in the same place [10, 11]. Frequency of paroxysms is highly variable and they usually occur with an irregular or sporadic temporal pattern [12]. Though the consecutive stabs may sporadically shift from one region to

Table 1 Demographic and clinical features of nine BREF patients

| Patient no. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|------------------|---------------|-----------|-----------|---------------|---------------------|-------------------------|---------------|-------------|-------------|
| Sex (M/F) | F | M | F | M | M | F | F | M | F |
| Age (years) | 65 | 46 | 39 | 52 | 58 | 28 | 53 | 33 | 29 |
| Age at onset | 62 | 39 | 39 | 52 | 58 | 26 | 53 | 33 | 29 |
| Other headaches | No | Migraine | Migraine | Tensión-type | Migraine | No | No | No | Migraine |
| Interictal Pain | No | No | No | No | No | Circumscribed | Circumscribed | No | No |
| Pain paroxysms | | | | | | | | | |
| Head side | Left | Right | Left | Left | Right | Left | Right | Right | Left |
| Site of origin | Eye | Forehead | Eye | Eye | Eye | Frontal | Frontal | Frontal | Eye |
| Site of end | Occipital | Occipital | Occipital | Occipital | Parietal | Parietal | Occipital | Occipital | Occipital |
| Trajectory | Linear | Linear | Linear | Linear | Linear | Linear | Linear | Linear | Linear |
| Character | Stabbing | Stabbing | Burning | Stabbing | Pressing | Stabbing | Electric | Stabbing | Stabbing |
| Duration (sec) | 5 | 5 | 10 | 3 | 15 | 3 | 3 | 15 | 5 |
| Intensity (VAS) | 6 | 7 | 10 | 4 | 5 | 9 | 9 | 7 | 5 |
| Accompaniments | No | No | No | No | Tearing itching eye | Rhinorrhoea itching eye | No | No | Itching eye |
| Triggers | No | No | No | No | Physical activity | Touch | No | No | No |
| Frequency | 8/day | 1–2/week | 1/week | 1/day | 1/day | 20/day | 20/day | 12/day | 1/day |
| Temporal pattern | Chronic | Remitting | Remitting | Chronic | Remitting | Chronic | Chronic | Chronic | Chronic |
| Therapy | Amitriptyline | No | No | Amitriptyline | Gabapentin | Lamotrigine | Carbamazepine | Gabapentine | Gabapentine |
| Response | Complete | | | Complete | No | Complete | Complete | Partial | Partial |

M male, *F* female, VAS visual analogical scale (0: no pain, 10: the worst imaginable pain)

Table 2 Main features of BREF and FREF patients

| | BREF (<i>n</i> = 9) | FREF (<i>n</i> = 18) |
|-------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Sex (F/M) | 5/4 | 12/6 |
| Age at onset (mean \pm SD) | 43.4 \pm 13.1 | 42.5 \pm 17.7 |
| Duration sec (mean \pm SD) | 7.1 \pm 4.9 | 5.7 \pm 4.3 |
| Frequency/day (mean \pm SD) | 7 \pm 8.4 | 9.9 \pm 15.4 |
| Intensity VAS (mean \pm SD) | 6.9 \pm 2.1 | 6.8 \pm 2.1 |
| Autonomic signs | 3/9 | 10/18 |
| Interictal pain | 2/9 | 10/18 |
| Triggers | 2/9 | 4/18 |
| Preventative requirement | 7/9 | 12/18 |

BREF backward radiation epicrania fugax, *FREF* forward radiation epicrania fugax *M* Male, *F* Female, *SD* standard deviation, *Sec* seconds VAS visual analogical scale (0: no pain, 10: the worst imaginable pain)

another giving an illusion of movement, clinical radiation observed in EF is definitely not typical for PSH [1].

Nummular headache (NH) resembles EF in the presence of a focal painful area. Pain in NH is typically continuous and, when paroxysms are superimposed, they begin and end in situ [9, 13]. Eight of our patients (two in BREF and six in FREF groups) had a nummular type head pain in the stemming area between EF paroxysms, as it has been previously described [3, 14]. EF and NH probably share a peripheral source in their pathogenesis [15].

Lacrimation, rhinorrhoea and itching eye are autonomic signs that appears in some of our patients. These signs are typical of other headache syndromes such as SUNCT (shortlasting, unilateral, neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing) or SUNA (short-lasting, unilateral, neuralgiform headache attacks with cranial autonomic features) [10]. These headaches are also present with painful neuralgiform attacks in the orbital and periorbital regions, triggered by tactile stimuli on trigeminal and extrigeminal territories, and lasting from 2 s to 10 min. However, the dynamic component of pain, either posterior–anterior or anterior–posterior, in FREF and BREF are inherent qualities of epicrania fugax, not described in SUNCT or SUNA.

Unlike SUNCT, SUNA [5] can be diagnosed with the presence of just one cranial autonomic feature and the attacks have a wider range of duration. Thus, some of EF patients could be diagnosed of SUNA but the presence of a dynamic component of pain in EF is a quality not described for SUNA [16–18]. This is the essential attribute of EF: a fast and ample “movement” of the pain through one side of the head, no matter where the stemming point is.

The pathogenesis of EF is uncertain. Origin of this pain is probably peripheral according to the existence of a stemming or trigger zone in a focal area, and the stabbing

or electric character of the pain. Paroxysms of pain can originate in the terminal branches of supraorbital nerve (SON) or greater occipital nerve (GON), and eventually extend to the peripheral fibers or branches. It has been proposed that the spreading of the pain is due to the electric transmission or paracrine diffusion of chemical mediators. Central mechanisms in which trigeminal afferents are implicated cannot be excluded, mainly in those patients presenting with autonomic signs [1].

Conclusion

We report nine patients with the same features described for EF, except the direction of radiation. When we compare them with a group of patients fulfilling the characteristics of EF, we do not find differences between both the groups.

Our report reinforces EF as an independent headache syndrome and proposes BREF as a not infrequent variant of EF. Their features do not fit other acknowledged headaches or neuralgias. Another option is to in considered BREF and FREF as the same entity with the different presentations. Further observations are required for a definitive characterization of these headaches.

Conflicts of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

References

- Pareja JA, Cuadrado ML, de Fernández las Peñas C, Caminero AB, Nieto C, Sanchez C et al (2008) Epicrania fugax: an ultra-brief paroxysmal epicranial pain. *Cephalalgia* 28:257–263
- Guerrero AL, Cuadrado ML, Porta-Etessam J, García-Ramos R, Gómez-Vicente L, Herrero S et al (2010) Epicrania fugax: ten new cases and therapeutic results. *Headache* 50:451–458
- Fontalba-Navas M, Arjona-Padillo A (2011) Un caso de cefalea atípica con evolución de cefalea numular a *epicrania fugax*. *Neurología* 26:60–61
- Alvaro LC, García JM, Sádaba F (2008) Epicrania fugax: tipos clínicos en cuatro nuevos casos. *Neurología* 23:732–733 (abstract)
- Cuadrado ML, Gómez-Vicente L, Porta-Etessam J, Marcos-de-Vega MA, Parejo-Carbonell B, Matías-Guiu J (2010) Paroxysmal head pain with backward radiation: will epicrania fugax go in the opposite direction? *J Head Pain* 11:75–78
- Pareja JA, Pareja J, Yangüela J (2003) Nummular headache, trochleitis, supraorbital neuralgia and other epicraneal headache and neuralgias: the epicranias. *J Headache Pain* 4:125–131
- Pareja JA, Caminero AB, Serra J, Barriga FJ, Barón M, Dobato JL et al (2002) Numular headache: a coin-shaped cephalalgia. *Neurology* 58:1678–1679

8. Pareja JA, Pareja J, Barriga FJ, Barón M, Dobato JL, Pardo J et al (2004) Nummular headache: a prospective series of 14 new cases. *Headache* 44:611–614
9. Cortijo E, Guerrero-Peral AL, Herrero-Velázquez S, Peñas-Martínez ML, Rojo-Martínez E, Mulero P et al (2011) Nummular headache: clinical features and therapeutic experience in a series of 30 new cases. *Rev Neurol (Barc)* 52:72–80
10. Headache Classification subcommittee of the International Headache Society (2004) The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 24(Suppl 1):9–160
11. Guerrero AL, Herrero S, Peñas ML, Cortijo E, Rojo E, Mulero P, Fernández R (2011) Incidence and influence on referral of primary stabbing headache in an outpatient headache clinic. *J Headache Pain* 12:311–313
12. Pareja JA, Sjaastad O (2010) Primary stabbing headache. *Handb Clin Neurol* 97:453–457
13. Ruscheweyh R, Buchheister A, Gregor N, Jung A, Evers S (2010) Nummular headache: six new cases and lancinating pain attacks as possible manifestation. *Cephalalgia* 30:249–253
14. Grimaldi D, Batista S, Poisson A, Verschelede H-L, Vázquez-Sánchez F (2010) The almirall european headache award 2009. *J Headache Pain* 11:207–214
15. Cuadrado ML, Valle B, de Fernández las Peñas C, Madeleine P, Barriga FJ, Arias JA et al (2010) Pressure pain sensitivity of the scalp in patients with nummular headache. *Cephalalgia* 30:200–206
16. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby P (2006) Shortlasting, unilateral, neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA). A prospective clinical study of SUNCT and SUNA. *Brain* 129:2746–2760
17. Pareja JA, Cuadrado ML (2005) SUNCT syndrome. An update. *Expert Opin Pharmacother* 6:591–599
18. Goadsby PJ, Cittadini E, Cohen AS (2010) Trigeminal autonomic cephalalgias: paroxysmal hemicrania, SUNCT/SUNA, and hemicrania continua. *Semin Neurol* 30:186–191

6.3 ARTÍCULO 3

Herrero-Velázquez S, Guerrero AL, Pedraza MI, Mulero P, Ayllón B, Ruiz-Piñero M, Rojo E, Marco J, Fernández-Buey N, Cuadrado ML. NUMMULAR HEADACHE AND EPICRANIA FUGAX: POSSIBLE ASSOCIATION OF EPICRANIAS IN EIGHT PATIENTS. Pain Medicine 2013; 14: 358-361.

En este trabajo se prestó especial atención a la zona de dolor interictal presente en el punto de inicio del paroxismo de la epicránea fugax (EF). Se observó cómo, en algunos pacientes, esta zona de dolor estaba muy bien definida de modo que, por su forma circular, tamaño y forma fijos, y contorno bien perfilado, cumplía los criterios diagnósticos de cefalea numular (CN).

Tras la descripción de un primer caso en 2008, este trabajo fue la serie más extensa de asociación entre ambas epicráneas. Se recogieron 8 pacientes, 5 con la forma clásica de EF postero-anterior y 3 con la variante antero-posterior. Todos ellos presentaban exacerbaciones *in situ* en la zona correspondiente a la CN, como las previamente descritas en esta entidad, además de los paroxismos dinámicos con las características de la EF.

En este trabajo la lamotrigina se proponía como el fármaco más útil, sobre todo en las formas más rebeldes al tratamiento.

Nummular Headache and Epicrania Fugax: Possible Association of Epicranias in Eight Patients

Sonia Herrero-Velázquez, MD, PhD,[†]
Angel L. Guerrero, MD,[†] María I. Pedraza, MD,[†]
Patricia Mulero, MD,[†] Beatriz Ayllón, MD,[†]
Marina Ruiz-Piñero, MD,[†] Esther Rojo, MD,[†]
Javier Marco, MD,[†] Nieves Fernández-Buey, MD,[†]
and María L. Cuadrado, MD, PhD*

*Neurology Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid;

[†]Neurology Department, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain

Reprint requests to: Ángel L. Guerrero, MD, PhD,
Neurology Department, Hospital Clínico Universitario,
Avda Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain.
Tel: 0034 983 420000; E-mail: gueneurol@gmail.com.

Partially presented as a Poster at the 21 Meeting of
the European Neurological Society. May 2011,
Lisbon, Portugal.

Disclosure: The authors declare that they have no
conflicts of interest.

No financial support.

Abstract

Objectives. Epicrania fugax (EF) is a novel syndrome presenting with brief pain paroxysms that always start in a particular area of the head to spread immediately either forward or backward. Paroxysms stem from a focal area, in which a well-shaped continuous pain reminiscent of the symptomatic area described in nummular headache (NH) can be present. We aimed to analyze the association of these two epicranial headaches in eight patients.

Methods. We prospectively assessed all patients with EF attending an outpatient headache office from March 2008, when EF was first described, to June 2012. Among them, we selected those patients with a well-circumscribed continuous pain at the stemming point fulfilling the research diagnostic criteria for NH of the International Classification of Headache Disorders II Edition (ICHD-II) appendix. We considered the demographic and clinical features of the selected patients.

Results. Eight patients (five females, three males) were diagnosed with both EF and NH. Mean age of onset was 44.2 ± 12 (range: 23–60). Regarding NH, the diameter of the painful area was 4.4 ± 1 centimeters (range: 3–6) and pain intensity was 4.2 ± 0.7 (range: 3–5) on a 10-point verbal analogical scale (VAS). As for the EF, the radiating paroxysms always started in the NH painful area and lasted 6.6 ± 4.5 seconds (range: 2–15), with a pain intensity of 7.9 ± 1.6 (range 5–10) on the VAS. Five cases had forward radiation, while three cases had backward EF. Four cases had ipsilateral autonomic accompaniments. Six patients required a preventive, and lamotrigine achieved complete response in three of them.

Conclusion. Although the etiology of NH and EF remains uncertain, both syndromes seem to share a peripheral source. Their association in a number of patients is probably reflecting a pathophysiological connection. Lamotrigine might be a good therapeutic option for those patients presenting with both disorders.

Key Words. Epicrania; Epicrania Fugax; Lamotrigine; Nummular Headache

Introduction

Epicrania fugax (EF) is a novel syndrome, which was first described by Pareja et al. in 2008 [1]. According to the original description, EF is characterized by brief pain paroxysms starting in posterior cranial regions and rapidly spreading forward through a linear or zigzag trajectory. A new variant fulfilling all the characteristics for EF except for an inverse, backward direction has also been identified [2]. Radiating pain paroxysms stem from a particular area of the head, which is located posteriorly in forward EF, and anteriorly in backward EF [3,4]. Between the paroxysms, a mild interictal pain may persist at the stemming point [1]. In some instances, this pain remains circumscribed to a well-defined rounded area reminiscent of the symptomatic area in nummular headache (NH).

NH occurs in a small, coin-shaped, round, or elliptical area of the head [5,6]. The pain is usually mild or moderate, and may be either continuous or intermittent. Not infrequently, there are in situ exacerbations superimposed to the baseline pain [7].

We aimed to analyze this association of epicranial headaches in eight patients.

Methods

We prospectively assessed all patients with a clinical picture of EF attending a headache outpatient office from March 2008 (when the first series of EF was published) to June 2012. Among them, we selected those patients with well-circumscribed continuous pain in the stemming area, fulfilling the research diagnostic criteria for NH of the International Classification of Headache Disorders II Edition (ICHD-II). We obtained a detailed history of each patient, including the spatial features of EF paroxysms (site of origin, trajectory, and site of end), the temporal features (duration and frequency), pain quality, and pain intensity through a verbal analogical scale (VAS; 0: no pain, 10: the worst pain imaginable). We also searched for the presence of any pain accompaniments, especially autonomic symptoms, such as lacrimation or conjunctival injection. Since the first description of backward EF in February 2010 [2], we also assessed the patients complaining of brief pain paroxysms consistent with EF running from anterior to posterior cephalic regions. As we searched for a novel headache syndrome, we took special care not to induce false answers during the interviews. The clinical features of some of these cases have already been published [3,4,6–8].

In the selected patients, we specifically analyzed the presence of a persistent pain at the stemming point. In all of

them, there was a continuous background pain confined to a well-circumscribed focal area that could be diagnosed as NH as included in ICHD-II research appendix [5]. We evaluated the characteristics of the painful area (location, size, and shape), the baseline pain (quality and intensity), and any superimposed exacerbations (quality, intensity, and duration).

We always performed a complete physical and neurological exam including inspection, palpation, and sensory examination of the stemming area. Computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) of the head was obtained in all cases.

Results

Eight patients (five females, three males) were diagnosed with concurrent EF and NH, out of 36 patients with EF (22.2%), 90 patients with NH (8.9%), and a total number of 1,900 patients (0.4%) attending the headache office during the inclusion period. Their demographic and clinical features cases are summarized in Table 1. Mean age at onset was 44.2 ± 12 years (range: 23–60). Patients 1, 2, 5, 7, and 8 have already been described in other publications [4,8]. No underlying lesion or prior trauma was documented in any of them.

When considering NH, the pain was located in the parietal (three areas, 37.5%), occipital (two areas, 25%), or frontal regions (two areas, 25%), or at the forehead (one area, 12.5%). Painful areas were round, and their mean diam-

Table 1 Demographic and clinical features of this series of patients

| Patient N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------------|-----------|------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
| Sex (M/F) | M | F | F | M | F | M | F | F |
| Age at onset | 46 | 60 | 23 | 43 | 53 | 33 | 54 | 42 |
| NH background pain | | | | | | | | |
| Location | Occipital | Parietal | Occipital | Frontal | Frontal | Forehead | Parietal | Parietal |
| Size (centimeters) | 6 | 4 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 |
| Character | Pressing | Burning | Stabbing | Stabbing | Pressing | Pressing | Burning | Pressing |
| Intensity (VAS) | 5 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 |
| NH exacerbations | | | | | | | | |
| Character | Stabbing | Stabbing | Stabbing | Stabbing | Pressing | Stabbing | Stabbing | Stabbing |
| Duration (seconds) | 10 | 1 | 3 | 5 | 120 | 180 | 360 | 5 |
| Intensity (VAS) | 8 | 6 | 8 | 7 | 5 | 7 | 6 | 10 |
| EF | | | | | | | | |
| Head side | Right | Right | Left | Right | Right | Right | Left | Right |
| Site of end | Eye | Eye | Eye | Occipital | Occipital | Occipital | Forehead | Eye |
| Trajectory | Linear | Linear | Linear | Linear | Linear | Linear | Linear | Zigzag |
| Character | Electric | Electric | Electric | Stabbing | Electric | Stabbing | Burning | Stabbing |
| Duration (seconds) | 10 | 5 | 2 | 5 | 3 | 15 | 10 | 3 |
| Character | Electric | Electric | Electric | Stabbing | Electric | Stabbing | Burning | Stabbing |
| Intensity (VAS) | 8 | 10 | 8 | 7 | 9 | 7 | 5 | 9 |
| Autonomic symptoms | Tearing | Conjunctival Injection | Itching eye | No | No | No | No | Tearing |

VAS = verbal analogical scale (0: no pain, 10: the worst imaginable pain).
 EF = epicrania fugax; NH = nummular headache; M = male; F = female.

eter was 4.4 ± 1 centimeters (range: 3–6). Background pain was mostly pressing (four patients, 50%), burning (two, 25%), or stabbing (two, 25%). Pain intensity was 4.2 ± 0.7 (range: 3–5) on the VAS. In all areas, there were in situ exacerbations with an intensity of 7.1 ± 1.5 (range: 5–10) and a duration of 85.5 ± 129.9 seconds (range 1–360). The quality of those exacerbations was mostly stabbing (seven cases, 87.5%). We found no trophic changes in any of the painful areas.

Regarding EF, pain paroxysms were strictly unilateral in all patients, and always started in the nummular painful area. In five patients, there was a forward radiation with the pain starting in parietal (N = 3) or occipital (N = 2) regions, and a spread to the ipsilateral eye (N = 4) or forehead (N = 1). The other three patients had backward radiation from the forehead (N = 1) or the frontal region (N = 2) to the occipital scalp (N = 3). The pain followed a lineal trajectory in seven cases, while the remaining patient described it as a zigzag. Radiating paroxysms lasted for 6.6 ± 4.5 seconds (range: 2–15), and pain intensity was 7.9 ± 1.6 (range 5–10) on the VAS. None of the patients reported variations of pain intensity during the paroxysms, not even during the longer ones. Pain quality was described as electric (four patients, 50%), stabbing (3, 37.5%), or burning (1, 12.5%) Four cases had ipsilateral autonomic accompaniments (tearing, conjunctival injection, or itching eye).

In six patients with frequent paroxysms, we prescribed a preventive. Gabapentin and carbamazepine were used in three cases with only partial relief. Lamotrigine achieved a complete resolution of radiating pain paroxysms in the other three patients.

Discussion

EF was first described by Pareja et al. in 2008 [1]. In the initial series, the clinical picture of EF was regarded as a combination of two components: a brief dynamic component, with pain running back to front toward the forehead, the eye, or the nose, in motion from the onset to the end, and a static component, with a fixed source of the shooting pain in a posterior cranial area, which could remain slightly painful between the paroxysms. Recent contributions have identified some patients with a pain sharing these features, but with a backward radiation from the eye, the forehead or the anterior scalp toward the back of the head [2,8]. EF paroxysms usually last less than 10 seconds with no intensity changes, and their frequency is highly variable. In some patients, they are accompanied by ipsilateral autonomic symptoms, such as lacrimation or conjunctival injection [1,3,4].

NH was also described by Pareja et al. in 2002 [6]. It is defined as a focal pain that remains circumscribed to a small round or elliptical area of the head, typically 1–6 cm in diameter and frequently located in the parietal region [5,6]. The pain is generally mild or moderate, but there may be superimposed exacerbations that always begin and conclude in situ [6,7,9]. Exacerbations have been found in more than half of the painful areas, with no

demographic or other clinical differences in comparison with the cases without exacerbations [7]. Rarely, the pain may be localized in two or more separate areas in the same patient [10,11].

The pathogenesis of NH is unclear, but it is considered the most typical epicranial syndrome. NH is apparently due to a local disorder with sensitization restricted to the symptomatic area. The pain probably stems from epicranial tissues, that is, the internal and external layers of the skull, and all the layers of the scalp, including the terminal branches of the epicranial nerves. Pain confinement and algometry findings support this hypothesis [12,13]. Pain paroxysms may be consistent with the influence of a terminal branch neuropathy on NH.

The pathogenesis of EF is also unknown. Both the presence of a stemming focal area and the electric or burning character of the pain suggest a peripheral origin. Paroxysms might begin in terminal branches of occipital or supraorbital nerves, and its radiation could be due to peripheral extension to adjacent nerve branches, though a central processing is also possible [1,3,8].

There are some similarities between EF and NH. EF resembles NH in the presence of a stemming painful area, with frequent interictal pain that sometimes remains well circumscribed. This area may be highly localized, even with sharp borders, thus attaining a nummular pattern that brings to mind a possible association of both epicranial headaches. As stated, there may be in situ exacerbations superimposed on the baseline pain of NH. The main feature of EF is the dynamic component of pain paroxysms, radiating forward or backward beyond the stemming point, with a quick and ample movement through one side of the head.

We have observed the coexistence of NH and EF in eight patients. This association was previously described in a single case [14]. All our patients had a continuous pain in a rounded area, in situ exacerbations, and also exacerbations radiating from the stemming point with a forward or backward trajectory through one side of the head. We believe that there is some connection in the pathogenesis of both NH and EF, which probably share a peripheral source. Interestingly, all these patients had in situ exacerbations at the stemming point [7]. Perhaps NH with in situ exacerbations is more likely to be associated with EF.

Regarding therapy, a preventive treatment may be required in both disorders. Gabapentin has been the most prescribed drug in NH, with good results in some case reports [15]. Other preventives such as tricyclic antidepressants, topiramate, or carbamazepine have been helpful in some patients. Botulinum toxin type A (BoNTA) appears to be effective in NH with inadequate response to other therapies [16]. The presence of exacerbations is not related to the need or the response to preventives [7]. When considering EF, anesthetic blockades, carbamazepine, gabapentin, and lamotrigine have been apparently effective in isolated cases [1,3,4]. Lamotrigine

achieved a complete relief in three of our patients with both NH and EF. Therefore it seems a good therapeutic option for patients presenting with both disorders. Nevertheless, further observations are needed.

Conclusion

NH and EF are infrequent, but perhaps under-recognized headache syndromes. Both of them are grouped among the epicranias.

We have described the association of NH and EF in eight patients, probably reflecting a pathophysiological link between both disorders.

NH and EF patients commonly require therapeutic measures, and lamotrigine might be a good option for patients suffering from both headaches.

References

- 1 Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández de las Peñas C, et al. Epicrania fugax: An ultrabrief paroxysmal epicranial pain. *Cephalalgia* 2008;28:257–63.
- 2 Cuadrado ML, Gómez-Vicente L, Porta-Etessam J, et al. Paroxysmal head pain with backward radiation: Will epicrania fugax go in the opposite direction? *J Headache Pain* 2010;11:75–8.
- 3 Guerrero AL, Cuadrado ML, Porta-Etessam J, et al. Epicrania fugax: Ten new cases and therapeutic results. *Headache* 2010;50:451–8.
- 4 Herrero-Velázquez S, Guerrero-Peral AL, Mulero P, et al. Epicrania fugax: The clinical characteristics of a series of 18 patients. *Rev Neurol* 2011;53:531–7.
- 5 Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd ed. *Cephalalgia* 2004; (suppl 1):9–160.
- 6 Pareja JA, Caminero AB, Serra J, et al. Nummular headache: A coin-shaped cephalalgia. *Neurology* 2002;58:1678–9.
- 7 Guerrero AL, Cortijo E, Herrero-Velázquez S, et al. Nummular headache with and without exacerbations. Comparative characteristics in a series of 72 patients. *Cephalalgia* 2012;32:649–53.
- 8 Mulero P, Guerrero AL, Herrero-Velázquez S, et al. Epicraneal fugax with backward radiation: Clinical characteristics of nine new cases. *J Headache Pain* 2011;12:535–9.
- 9 Ruscheweyh R, Buchheister A, Gregor N, Jung A, Evers S. Nummular headache: Six new cases and lancinating pain attacks as possible manifestation. *Cephalalgia* 2010;30:249–53.
- 10 Guerrero AL, Cuadrado ML, García-García ME, et al. Bifocal Nummular Headache: A series of 6 new cases. *Headache* 2011;51:1161–6.
- 11 Cuadrado ML, Valle B, Fernández-de-las-Peñas C, Barriga FJ, Pareja JA. Bifocal nummular headache: The first three cases. *Cephalalgia* 2009;29:583–6.
- 12 Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Local decrease of pressure pain threshold in nummular headache. *Headache* 2006;46:1195–8.
- 13 Cuadrado ML, Valle B, Fernández-de-las-Peñas C, et al. Pressure pain sensitivity of the scalp in patients with nummular headache. *Cephalalgia* 2010;30:200–6.
- 14 Fontalba-Navas M, Arjona-Padillo A. Atypical migraine progressing from nummular headache to epicrania fugax. *Neurología* 2011;26:60–1.
- 15 Cortijo E, Guerrero-Peral AL, Herrero-Velázquez S, et al. Nummular headache: Clinical features and therapeutic experience in a series of 30 new cases. *Rev Neurol* 2011;52:72–80.
- 16 Mathew NT, Kalaisam J, Meadors L. Botulinum toxin type for the treatment of nummular headache. *Headache* 2008;48:442–7.

6.4 ARTÍCULO 4

De La Cruz C, Herrero-Velázquez S, Ruiz M, Pedraza MI, Mulero P, Barón J, Guerrero AL. Cuadrado ML. EPICRANIA FUGAX WITH SAGGITAL TRAJECTORY OF THE PAIN. Pain Medicine 2015; 16: 1238-1239.

Se trata de la primera observación de un paciente con Epicránea Fugax (EF) con dolor de inicio y final en la línea media.

La importancia de esta descripción radicaba en la definitiva separación de la EF de las neuralgias, dada la imposibilidad anatómica de que los nervios supraorbitario u occipital pudiesen estar implicados en este caso.

Esta descripción individualizó aún más la EF y apoyó el origen del dolor en las terminaciones sensitivas y no en los troncos nerviosos.

LETTERS TO THE EDITOR

Epicrania Fugax with Sagittal Trajectory of the Pain

Dear Editor,

Epicrania fugax (EF) was first described by Pareja et al in 2008 [1]. It has been recently included in the Appendix of the 3rd edition of The International Classification of Headache Disorders (ICHD-III, beta version) [2]. It is characterized by ultrabrief paroxysms of unilateral pain spreading from the posterior scalp to the ipsilateral eye or nose, along a linear or zigzag trajectory, and lasting less than 10 s. Pain intensity can be moderate or severe, and pain quality has been described as electric or stabbing. Autonomic symptoms can be present. Pain frequency is extremely variable and most attacks are spontaneous, but some of them can be provoked by tactile stimulation. Between paroxysms, mild pain or hyperesthesia could remain in the stemming area but complete disappearance of pain is also possible [1].

As the first description of EF, there have been several publications supporting this new entity. A total of 66 cases have been reported up to now, 48 of them sharing the original forward radiation. Conversely, a backward radiation from frontal or periorbital areas toward the occipital region has been described in 18 cases [3,4]. Pain paroxysms are strictly unilateral, although some patients have shifting sides [3]. Associations with other headaches, mainly nummular headache (NH), cluster headache or migraine, have been reported [5]. The pathogenesis of this new entity is still a subject for discussion.

We wish to describe the first case with clinical features similar to EF whose pain is strictly located in the mid sagittal plane. A 47-year-old man came to our headache clinic complaining of a 3-month history of paroxysmal head pain. Pain paroxysms always started at the same point in the occipital sagittal scalp, and rapidly moved forward in a linear trajectory along the sagittal suture up to the space between the eyebrows. Duration of the complete sequence was very brief, hardly 3 s, and the average frequency was six attacks per day. Pain quality was described as stabbing, and its intensity was rated as 7 out of 10 in a visual analogue scale (0: no pain, 10: the worst imaginable pain). There were neither autonomic symptoms nor interictal pain. The patient did not describe any triggers. When questioned about other headaches, the patient revealed a history of chronic migraine for several years, without aura and currently well controlled without preventive treatment. Pain was fronto-parietal, side-shifting, and considered by the patient as quite different from this new one. General and neurological examinations were normal. Palpation of supraorbital, infraorbital, supratrochlear, minor occipital, and greater occipital nerves caused no pain.

We did not obtain pathological findings in routine blood work-up, immunological screening, or magnetic resonance imaging. Once the patient was informed about the benign nature of his syndrome, he considered the pain not annoying enough to require preventive therapy.

We hereby present a case report of a patient with brief and dynamic characteristics considered distinctive of EF, with a not previously described pain topography. Pain always stemmed from the median occipital region of the scalp, and rapidly moved forward to the space between the eyebrows, with a midline trajectory along the sagittal suture. The pathogenesis of EF remains uncertain. The localized onset of pain, its stabbing character and the occasional symptoms and signs of sensory dysfunction on the stemming area suggest an epicranial source [6]. Pain paroxysms have been thought to initiate in terminal twigs of the pericranial nerves. It has been proposed that the spreading from onset to the end is caused by aberrant ephaptic transmission through different nerve fibers, by transdiploic transmission [1], or even by central mechanisms [7]. The present description encourages us to carefully analyze the differences between EF and epicranial neuralgias, as they are also characterized by a dynamic paroxysmal pain along the nerve territory. Occipital neuralgia has been described as pain originating from the posterior neck that often radiates to the eyes. However, the anatomy of the occipital nerves does not explain radiations beyond the vertex. Given the anatomical convergence of cervical and trigeminal afferents at the trigeminal nucleus caudalis, a central mechanism could explain it [8–10]. An involvement of the lesser occipital nerve, a direct branch of dorsal root C3, which innervates the skin of medial occipital bone [8], may be found in this patient. Nevertheless, pain in midline, anterior to occipital, cannot be attributed to any occipital nerve. If we consider forehead pain, supraorbital neuralgia or neuralgia of V1 can be other possibilities. However, trigeminal neuralgia is usually more severe and supraorbital neuralgia is characterized by continuous pain with no exacerbations or neuropathic symptoms. Neither of them explain the midline distribution unless there was a bilateral lesion. Moreover, there was no tenderness of epicranial nerves, which is typical in neuralgias. As for NH, it is the most typical epicranial disorder. NH is defined as a continuous or intermittent pain in a small circumscribed rounded or elliptical area of the scalp, in the absence of any underlying structural lesion [2]. Sagittal variants of NH have been described and exacerbations are also possible [9]. However, despite sharing a focal onset of the pain, in EF it has a dynamic character, while in NH the pain begins and ends in the same

area. Because of the autonomic signs, EF could resemble SUNCT (Shortlasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing) or SUNA (Shortlasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with cranial Autonomic Features). Both consist in paroxysms of neuralgiform periorbital pain with prominent lacrimation or conjunctival injection. Several cases of EF with autonomic signs have been reported, but they are not present in our patient.

In conclusion, our patient fulfills essential features of EF, but it is the first case with sagittal localization so far. This topography does not fit well with other known headaches or neuralgias. The pain may be attributed to terminal sensitive branches instead of a nerve trunk. The dynamic component of the pain from the onset to the end may be explained by aberrant ephatic transmission through different nerve fibers, or either by transdiploic transmission. Central mechanisms can also explain the spreading of pain, through anatomical convergence of cervical and trigeminal afferents at the trigeminal nucleus caudalis.

CAROLINA DE LA CRUZ, MD,*
 SONIA HERRERO-VELÁZQUEZ, MD, PhD,*
 MARINA RUIZ, MD,* MARÍA I. PEDRAZA, MD,*
 PATRICIA MULERO, MD,* JOHANNA BARÓN, MD,*
 ÁNGEL L. GUERRERO, MD,* and
 MARÍA L. CUADRADO,† MD, PhD

*Neurology Department, Hospital Clínico
 Universitario, Valladolid, Spain;

†Neurology Department, Hospital Clínico
 San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, Spain

Conflict of interest: There are no conflicts of interest to report.

There is no financial support.

References

- 1 Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández-de-las-Peñas C, et al. Epicrania fugax: An ultrabrief paroxysmal epicranial pain. *Cephalalgia* 2008;28:257–63.
- 2 Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33(9):629–808.
- 3 Mulero P, Guerrero AL, Herrero-Velázquez S, et al. Epicrania fugax with backward radiation: Clinical characteristics of nine new cases. *J Headache Pain* 2011;12:535–9.
- 4 Pareja JA, Alvarez M, Montojo T. Epicrania fugax with backward radiation. *J Headache Pain* 2012;13:175.
- 5 Ping Jin, Yu Wang. Atypical cluster and migraine headache starting with a reverse epicrania fugax. *Pain Med* 2013;14:765–6.
- 6 Pareja JA, Pareja J, Yangüela J. Nummular headache, trochleitis, supraorbital neuralgia, and other epicranial headaches and neuralgias: The epicranias. *J Headache Pain* 2003;4:125–31.
- 7 Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain* 2003;126:1801–13.
- 8 Knox DL, Mustonen E. Greater occipital neuralgia: An ocular pain syndrome with multiple etiologies. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;79:OP513–9.
- 9 Guerrero AL, Cortijo E, Herrero-Velázquez S, et al. Nummular headache with and without exacerbations: Comparative characteristics in a series of 72 patients. *Cephalalgia* 2012;32:649–653.
- 10 Bartsch T, Goadsby P. Anatomy and physiology of pain referral in primary and cervicogenic headache disorders. *Headache Curr* 2005;2:42–48.

Low-Dose Naltrexone to Prevent Intolerable Morphine Adverse Events: A Forgotten Remedy for a Neglected, Global Clinical Need

Dear Editor,

Opioids are the mainstay of treatment for moderate-severe pain but their use is dramatically limited by intolerable adverse events (AEs), such as constipation, nausea, vomiting, somnolence, dizziness, pruritus, and urinary retention [1,2]. Although opioid AEs constitute a long-standing clinical problem, effective treatment strategies are still not available. Thus, to date opioid AEs continue to represent an insurmountable barrier to ther-

apy for millions of sufferers, who are denied the chance to receive an adequate pain relief.

Even though symptomatic drugs are used to treat opioid AEs, evidence supporting their efficacy is very low and, moreover, the management of several AEs with multiple adjuvant agents increases the risk of harmful drug interactions and diminishes compliance [2]. Although the opioid rotation method proved some efficacy in reducing AEs, this approach requires highly specialized

6.5 ARTÍCULO 5

Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Jiménez-Almonacid J, De Lera M, Guerrero AL. FACIAL PAIN RADIATING UPWARDS: COULD THE PAIN OF EPICRANIA FUGAX START IN THE LOWER FACE? Headache 2015; 55: 690-695.

De nuevo este trabajo fue fruto de la colaboración entre las Unidades de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Los 5 pacientes descritos en este artículo presentaban un cuadro doloroso comparable a la epicránea fugax (EF) en cuanto a carácter, duración e intensidad de los paroxismos y ocasional acompañamiento de síntomas autonómicos, salvo por la aparición del paroxismo doloroso en la cara (territorio de la segunda o tercera rama del trigémino) y su irradiación hacia la región frontal o parieto-occipital. Dos de los pacientes (Pacientes 4 y 5) fueron atendidos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Este artículo amplió el espectro clínico de la EF, de forma que esta entidad ha de ser considerada en el diagnóstico diferencial del dolor facial.

Brief Communication

Facial Pain Radiating Upwards: Could the Pain of Epicrania Fugax Start in the Lower Face?

María-Luz Cuadrado, MD, PhD; Ángel Aledo-Serrano, MD; Justino Jiménez-Almonacid, MD;
Mercedes de Lera, MD; Ángel L. Guerrero, MD

Background.—Epicrania fugax (EF) is characterized by painful paroxysms starting in a particular area of the head, and rapidly radiating forwards or backwards through the territories of different nerves. In former clinical descriptions, the pain moved between the posterior scalp (C2) and the frontal or periorbital area (V1), either in forward or backward direction.

Methods.—We report 5 patients with a paroxysmal EF-type pain starting in the lower face (V2 or V3) and radiating upwards.

Results.—In each patient, the pain stemmed from the cheek (n = 1), the upper lip (n = 2) or the chin and mandibular area (n = 2), and then moved up to the forehead or the scalp with linear trajectory. Pain intensity was moderate (n = 1) or severe (n = 4), and pain quality was stabbing (n = 2) or electric (n = 3). The duration of attacks was very brief, lasting 1 to a few seconds. Three patients had ocular or nasal autonomic accompaniments, and 3 had triggers.

Conclusions.—There seems to be a facial variant of EF. These observations could not only expand the clinical spectrum of EF but also enlarge the differential diagnosis of facial pain.

Key words: epicrania fugax, primary headache, trigeminal neuralgia, trigeminal autonomic cephalalgia, painful cranial neuropathy, facial pain

Abbreviations: C2 second cervical nerve, EF epicrania fugax, MRI magnetic resonance imaging, SUNA short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic features, SUNCT short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing, V1 first division of the trigeminal nerve, V2 second division of the trigeminal nerve, V3 third division of the trigeminal nerve

(*Headache* 2015;55:690-695)

Epicrania fugax (EF) has been recently classified as a primary headache in the appendix of the Inter-

From the Department of Neurology, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain (M.-L. Cuadrado, Á. Aledo-Serrano, and J. Jiménez-Almonacid); Department of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain (M.-L. Cuadrado); Department of Neurology, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain (M. de Lera and Á.L. Guerrero).

Address all correspondence to M.-L. Cuadrado, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Profesor Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, Spain.

Accepted for publication November 12, 2014.

national Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version.¹ Since EF was first proposed as a new syndrome by Pareja et al in 2008, more than 60 cases have been reported.²⁻⁹ The essential feature of EF is the occurrence of dynamic painful paroxysms, with a quick and ample movement through the surface of one side of the head. The pain follows a lineal or zigzag trajectory and is not confined to the territory of one particular nerve. According to the direction of the pain, 2 variants of EF

Conflict of Interest: None.

Financial support: None.

(forward and backward) may be distinguished. During pain attacks, some patients have ocular or nasal autonomic accompaniments. Between attacks, some pain or tenderness may persist at the stemming area. Although the attacks are mostly spontaneous, they may occasionally be triggered by touch or other stimuli. The frequency of EF paroxysms is extremely variable from a few attacks per year, or even less, to numerous attacks per day.

In each patient, the moving pain always stems from a particular point of the head. According to prior descriptions, forward EF may start in the occipital, parietal, or temporal regions, and rapidly moves forwards to reach the ipsilateral eye, the forehead or temple, or the nose. On the other hand, backward EF may stem from the frontal area, the eye, or the nose, and rapidly moves in the opposite direction toward the parietal or occipital regions on the same side of the head.⁹ Former EF descriptions have not involved the V2 or V3 dermatomes. Here we report 5 cases with unilateral pain paroxysms

starting in the lower face and radiating up to the head, whose features were otherwise similar to those of EF.

CASE REPORTS

Patient 1.—A 50-year-old woman with prior history of migraine started having a new type of pain 3 months before assessment, without any precipitating event. The pain was strictly unilateral and occurred in brief paroxysms describing a linear trajectory across the left side of her face and head. Pain always emerged at her left upper lip, and rapidly moved up and backwards through the cheek, the eye, the forehead, and the scalp to reach the parieto-occipital region in 1-6 seconds (Figure A). The pain was severe (10 out of 10) and had electric quality. It was consistently associated with ipsilateral lacrimation, but no conjunctival injection or other autonomic symptoms. Most attacks were triggered by light touch on the left upper lip or by orofacial movements such as smiling, eating, and yawning. They happened about

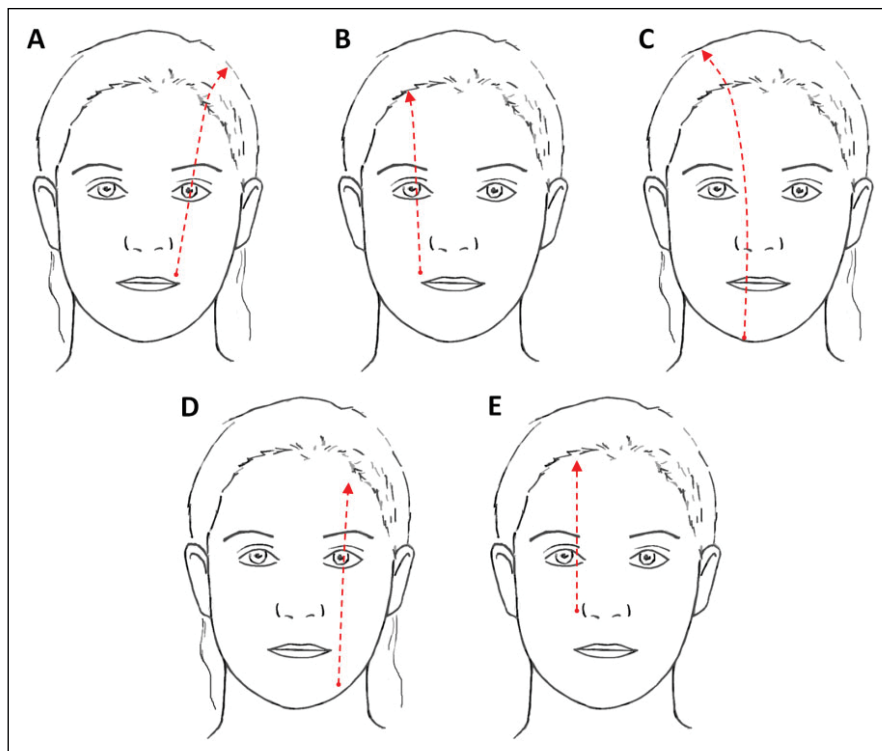


Figure.—Trajectory of pain paroxysms in our 5 patients. (A) Upper lip to parieto-occipital area (left side). (B) Upper lip to frontal area (right side). (C) Chin to parieto-occipital area (right side). (D) Mandibular area to frontal area (left side). (E) Cheek to frontal area (right side).

10 times per day, mostly during the daytime. After each single attack, the upper lip and the cheek remained tender for minutes or hours.

Physical and neurological exams, including palpation of the painful areas, were normal. Blood tests including erythrocyte sedimentation rate and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain were also normal. Lamotrigine 50 mg b.i.d. was prescribed, and the patient became asymptomatic.

Patient 2.—A 58-year-old man without previous history of headaches started suffering from craniofacial pain 6 years before assessment. He had a continuous burning facial pain restricted to an oval area (1.5×2 cm) around the right nasogenian sulcus. Baseline pain was mild but there were spontaneous or touch-evoked in situ exacerbations with the pain reaching high intensity (8 on a 10-point scale). In addition, he experienced brief pain paroxysms drawing a linear trajectory that emerged from the right upper lip and rapidly crossed the cheek, the eye, and the forehead to stop at the hairline after 1-2 seconds (Figure B). Pain quality was electrical and pain intensity was extremely severe (10 out of 10). All these attacks were associated with ipsilateral conjunctival injection and lacrimation. This pain always appeared during the daytime, 10-15 times per day. It was very often triggered by touch or orofacial movements, but could also happen spontaneously.

Physical and neurological examination only revealed both hyperesthesia and allodynia within the rounded area of continuous pain. Blood tests and brain MRI were normal. Treatment with gabapentin (300 mg t.i.d.) plus oxcarbazepine (600 mg b.i.d.) was only partially effective. Addition of duloxetine (60 mg q.d.) provided complete resolution of the pain paroxysms, but a mild continuous fingertip-sized pain still persisted at the right nasogenian sulcus. A small amount (5 units) of onabotulinumtoxin type A was injected in this area and the patient became asymptomatic.

Patient 3.—A 75-year-old patient with no prior headaches or related diseases presented with a 7-month history of craniofacial pain. She had an excruciating paroxysmal pain beginning on the right side of her chin and moving vertically up through the nose, the forehead, and the scalp, finally reaching the

right parieto-occipital region in just 1 second (Figure C). The pain was electrical and of high intensity (10 out of 10). Some of the attacks were spontaneous, but the majority happened as a consequence of touching the lower lip, eating, speaking, or touching or blowing the nose. There was an increase of rhinorrhea from the right nostril accompanying the bouts of pain. The attacks occurred daily with variable frequency, up to countless attacks per day, with no interictal pain. On some occasions, the pain appeared at night, waking up the patient.

Physical examination only showed hypersensitivity upon palpation of the right infraorbital, supraorbital, and major occipital nerves. Blood tests and cranial MRI did not reveal any underlying disorder. Drug therapy with gabapentin (300 mg t.i.d.) left the patient almost asymptomatic.

Patient 4.—A 26-year-old woman with no relevant medical history presented with facial painful paroxysms. The pain always started on the left mandibular area and then moved up with vertical trajectory through the cheek and the eye to reach the ipsilateral forehead in 10-20 seconds (Figure D). It was described as stabbing and extremely severe (10 out of 10). There were no associated symptoms. Otherwise, she had not noticed any interictal tenderness or triggers. Pain frequency increased from one attack to countless attacks per day for a period of 8 days, but the pain eventually disappeared. The patient recalled having an earlier episode of identical features 2 years before.

Physical and neurological examinations were completely normal. Blood tests and brain MRI did not reveal any abnormalities.

Patient 5.—A 71-year-old man was admitted to the emergency room due to a new-onset facial pain, with no previous history of headaches. In the last 4 days, he had a paroxysmal stabbing pain, starting on the right medial cheek just close to nostril, and spreading vertically through the internal canthus to reach the ipsilateral forehead (Figure E). Pain intensity was described as moderate (5 out of 10). Attacks lasted 2-3 seconds and occurred only during the daytime about 8 times per day. No precipitants or triggers were noticed by the patient. There were no accompanying symptoms and the patient remained asymptomatic between the paroxysms.

Palpation of pericranial structures did not detect any abnormality. Blood tests, facial computed tomography (CT), and brain MRI were all unremarkable. Therapy with gabapentin (300 mg t.i.d.) was immediately initiated with complete relief.

DISCUSSION

Here we present 5 patients with a paroxysmal pain starting in the lower face and radiating up to the forehead or the scalp with linear trajectory. Pain intensity was moderate or severe, and pain quality was stabbing or electric. Three of them had ocular or nasal autonomic accompaniments, and 3 had triggers. In all patients, the duration of attacks was very brief, lasting just one or a few seconds. Between attacks, 2 patients had transient or continuous pain at the stemming area (Table). These features do not fit well with any of the acknowledged types of orofacial pain, and would most probably correspond to a facial variant of EF.

EF is defined as a brief paroxysmal pain following a lineal or zigzag trajectory through the territories of different nerves.¹ In former clinical descriptions, the pain has moved between the posterior scalp (C2) and the frontal or periorbital area (V1), either in forward or backward direction. This is the first report on a paroxysmal EF-type pain starting in the dermatomes V2 or V3. An extension of EF to the lower face was to be expected, since other primary headaches that predominantly involve V1 – such as migraine or the trigeminal autonomic cephalalgias – may sometimes appear as facial pain.¹⁰⁻¹² Just as has happened with other descriptive, primary disorders, one atypical feature may provisionally be accepted provided the rest of the features are typical.

Facial EF is to be differentiated from other facial pains.¹ Trigeminal neuralgia (TN) is also characterized by recurrent unilateral brief shock-like pains and is typically triggered by innocuous stimuli. However,

Table.—Patient Characteristics

| Patient no. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|--------------|
| Sex | F | M | F | F | M |
| Age, years | 50 | 58 | 75 | 26 | 71 |
| Age at onset, years | 50 | 52 | 74 | 24 | 71 |
| Time since onset | 3 months | 6 years | 7 months | 2 years | 4 days |
| Other headaches | Migraine | – | – | – | – |
| Side of pain | L | R | R | L | R |
| Site of origin (innervation) | Upper lip (V2) | Upper lip (V2) | Chin (V3) | Mandibular area (V3) | Cheek (V2) |
| Site of end (innervation) | Parieto-occipital (V1/C2) | Frontal (V1) | Parieto-occipital (V1/C2) | Frontal (V1) | Frontal (V1) |
| Duration, seconds | 1–6 | 1–2 | 1 | 10–20 | 2–3 |
| Trajectory | Lineal | Lineal | Lineal | Lineal | Lineal |
| Quality | Electric | Electric | Electric | Stabbing | Stabbing |
| Intensity† | 10 | 10 | 10 | 10 | 5 |
| Autonomic signs | Lacrimation | Lacrimation, conjunctival injection | Rhinorrhea | – | – |
| Triggers | Touch, orofacial movements | Touch, orofacial movements | Touch, orofacial movements | – | – |
| Interictal pain | Minutes-hours | Continuous | – | – | – |
| Temporal pattern | Chronic | Chronic | Chronic | Episodic | Recent onset |
| Frequency | 10 per day | 10–15 per day | Countless | 1 per day to countless | 8 per day |
| Effective therapy | Lamotrigine | Gabapentin + Oxcarbazepine + Duloxetine + Botulinum toxin | Gabapentin | – | Gabapentin |

†Visual analog scale, 0–10 (0: no pain; 10: the worst pain imaginable).

C2 = second cervical nerve; F = female; L = left; M = male; R = right; V1 = ophthalmic nerve; V2 = maxillary nerve; V3 = mandibular nerve.

the pain is limited to the distribution of one or more divisions of the trigeminal nerve and does not reach the C2 territory.¹³⁻¹⁵ Initially, TN affects one trigeminal division – usually V2 or V3; extension to other divisions can be expected, but only months or years after onset.¹³ Unlike the cases with TN, all our cases displayed a wide trajectory through different dermatomes since the very onset. Moreover, all of them had an upward vertical radiation that has never been reported in TN, not even in the cases of TN involving 2 or 3 dermatomes. Besides, 3 cases in this series had prominent autonomic accompaniments, and these are not characteristic of TN.¹⁶ The distinction of EF from terminal branch neuropathies is much more straightforward, since their pain is limited to the territory supplied by a terminal branch – eg, the infraorbital or the mental nerve – and is often a persistent pain.^{17,18} Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) and short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic features (SUNA) should also be considered in the differential diagnosis. These syndromes are characterized by short-lasting unilateral neuralgiform attacks in the trigeminal territory – mostly V1 – with cranial autonomic symptoms.^{19,20} Three of our cases had autonomic accompaniments and could meet criteria for these conditions. However, the pain in SUNCT/SUNA reports has been always more diffuse and has not moved in a linear trajectory. Basically, all our patients had a strictly linear pain moving between 2 distant points, irrespective of the presence or absence of cranial autonomic symptoms. Finally, persistent idiopathic facial pain is a relentless and poorly localized pain,²¹ quite different from the short-lived and well-delineated pain of the patients in this series.

The pathogenesis of EF is uncertain. A peripheral generator seems likely, as the pain always stems from a fixed focal area. Such peripheral source could be superficial, but could also affect the trigeminal nerve root. Interestingly, neurovascular compression of the trigeminal root has been demonstrated in a substantial number of patients presenting with TN or SUNCT/SUNA.^{22,23} All our patients had normal neuroimaging, but a neurovascular contact was not

specifically searched with magnetic resonance angiography or MRI-dedicated views. Otherwise, pain irradiation could be due to ephaptic transmission through different peripheral nerve fibers or to functional convergence of the trigeminal and cervical afferents at the trigeminal nucleus caudalis.^{2,3,9} The ample movement of some forms of EF with the pain crossing different structures of the face and the head would support this latter theory.

In conclusion, we have encountered 5 patients with unilateral pain paroxysms starting in the lower face and radiating up to the forehead or the scalp with linear trajectory. Their features did not fit well with any of the acknowledged facial pains, and might correspond to a facial variant of EF. These observations could not only expand the clinical spectrum of EF but also enlarge the differential diagnosis of facial pain. Yet, an atypical form of TN or another well-established condition cannot be totally excluded. Definite characterization of this particular type of pain will have to await further research.

STATEMENT OF AUTHORSHIP

Category 1

(a) Conception and Design

María-Luz Cuadrado, Ángel L. Guerrero

(b) Acquisition of Data

María-Luz Cuadrado; Ángel Aledo-Serrano; Justino Jiménez-Almonacid; Mercedes de Lera; Ángel L. Guerrero

(c) Analysis and Interpretation of Data

María-Luz Cuadrado, Ángel Aledo-Serrano; Ángel L. Guerrero

Category 2

(a) Drafting the Manuscript

María-Luz Cuadrado; Ángel Aledo-Serrano; Justino Jiménez-Almonacid

(b) Revising It for Intellectual Content

Ángel L. Guerrero

Category 3

(a) Final Approval of the Completed Manuscript

María-Luz Cuadrado; Ángel Aledo-Serrano; Justino Jiménez-Almonacid; Mercedes de Lera; Ángel L. Guerrero

REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808.
2. Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández-de-las-Peñas C, et al. Epicrania fugax: An ultrabrief paroxysmal epicranial pain. *Cephalalgia*. 2008;28:257-263.
3. Guerrero AL, Cuadrado ML, Porta-Etessam J, et al. Epicrania fugax: Ten new cases and therapeutic results. *Headache*. 2010;50:451-458.
4. Fontalba-Navas M, Arjona-Padillo A. Un caso de cefalea atípica con evolución de cefalea numular a epicrania fugax. *Neurología*. 2011;26:60-61 [letter].
5. Herrero-Velázquez S, Guerrero-Peral AL, Mulero P, et al. Epicrania fugax: Características clínicas de una serie de dieciocho pacientes. *Rev Neurol*. 2011;53:531-537.
6. Cuadrado ML, Gómez-Vicente L, Porta-Etessam J, Marcos-de-Vega MA, Parejo-Carbonell B, Matías-Guiu J. Paroxysmal head pain with backward radiation: Will epicrania fugax go in the opposite direction? *J Headache Pain*. 2010;11:75-78.
7. Mulero P, Guerrero AL, Herrero-Velázquez S, et al. Epicrania fugax with backward radiation: Clinical characteristics of nine new cases. *J Headache Pain*. 2011;12:535-539.
8. Herrero-Velázquez S, Guerrero AL, Pedraza MI, et al. Nummular headache and epicrania fugax: Possible association of epicranias in eight patients. *Pain Med*. 2013;14:358-361.
9. Cuadrado ML, Ordás CM, Sánchez-Lizcano M, et al. Epicrania fugax: 19 cases of an emerging headache. *Headache*. 2013;53:764-774.
10. Yoon MS, Mueller D, Hansen N, et al. Prevalence of facial pain in migraine: A population-based study. *Cephalalgia*. 2010;30:92-96.
11. Cademartiri C, Torelli P, Cologno D, Manzoni GC. Upper and lower cluster headache: Clinical and pathogenetic observations in 608 patients. *Headache*. 2002;42:630-637.
12. Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ. Paroxysmal hemicrania: A prospective clinical study of 31 cases. *Brain*. 2008;131(Pt 4):1142-1155.
13. Harris W. An analysis of 1433 cases of paroxysmal trigeminal neuralgia (trigeminal tic) and the end-results of Gasserian alcohol injection. *Brain*. 1940;63:209-224.
14. Bowsher D. Trigeminal neuralgia: A symptomatic study on 126 successive patients with and without previous intervention. *Pain Clinic*. 2000;12:93-101.
15. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia – A prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache*. 2014;54:1574-1582.
16. Pareja JA, Barón M, Gili P, et al. Objective assessment of autonomic signs during triggered first division trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. 2002;22:251-255.
17. López Mesonero L, Pedraza Hueso MI, Herrero Velázquez S, Guerrero Peral AL. Neuralgia del infraorbitario: Un diagnóstico a considerar en pacientes con dolor malar. *Neurología*. 2014;29:381-382.
18. Kalladka M, Proter N, Benoliel R, Czerninski R, Eliav E. Mental nerve neuropathy: Patient characteristics and neurosensory changes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106:364-370.
19. Pareja JA, Cuadrado ML. SUNCT syndrome. An update. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:591-599.
20. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA) – a prospective clinical study of SUNCT and SUNA. *Brain*. 2006;129:2746-2760.
21. Sardella A, Demarosi F, Barbieri C, Lodi G. An up-to-date view on persistent idiopathic facial pain. *Minerva Stomatol*. 2009;58:289-299.
22. Antonini G, Di Pasquale A, Cruccu G, et al. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: A blinded case-control study and meta-analysis. *Pain*. 2014;155:1464-1471.
23. Favoni V, Grimaldi D, Pierangeli G, Cortelli P, Cevoli S. SUNCT/SUNA and neurovascular compression: New cases and critical literature review. *Cephalalgia*. 2013;33:1337-1348.

6.6 ESTADO ACTUAL DEL REGISTRO DE EPICRÁNEA FUGAX DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

6.6.1 Características demográficas

En el momento de la elaboración de esta tesis doctoral, este registro consta de 57 pacientes (16 varones y 41 mujeres). Se considerarán posteriormente de forma independiente a los 2 casos con la variante facial de epicránea fugax (EF).

Se han tenido en cuenta los pacientes atendidos en la Unidad de Cefaleas desde el momento de la descripción de la entidad, en marzo de 2008, hasta junio de 2015. Durante este periodo han sido atendidos en esta unidad 3560 pacientes, de forma que los pacientes con EF corresponden a un 1,6% del total.

La edad al inicio del cuadro ha sido de $43,3 \pm 17,2$ años (rango: 18-84) y la latencia entre la aparición de la EF y su evaluación en la Unidad de Cefaleas de $19,9 \pm 20$ meses (rango: 1-90). El tiempo de seguimiento ha sido de $3,3 \pm 1,8$ años (1 – 7)

6.6.2 Asociación con otras cefaleas

Entre los 57 pacientes con EF, 34 (59,6%) han sido diagnosticados, además, de otro tipo de cefalea. En todos los casos los pacientes diferenciaban claramente los dos tipos de dolor.

La más presente entre las cefaleas asociadas ha sido la migraña (22 casos, 38,5% del total); cuatro de los pacientes reunían criterios de migraña crónica y tres de migraña con aura. Otras cefaleas asociadas han sido la cefalea tensional (5 pacientes), la cefalea punzante primaria (3 pacientes), la hemicránea paroxística (1 paciente) y la hemicránea continua (1 paciente).

En 12 de estos pacientes (35,3%) la derivación se debió a la propia EF, en 7 (20,6%) a la otra cefalea, y en 15 casos (44,1%), la EF se detectó durante el seguimiento requerido en nuestra unidad por la otra cefalea.

6.6.3 Características clínicas

Como ya se ha comentado, la EF tiene dos componentes: el estático, en la zona de inicio de dolor, y el dinámico que es el que más la caracteriza (Pareja *et al*, 2008).

En 16 casos (28,1%) de esta serie existía un dolor persistente en la zona de origen de los paroxismos. En 3 de ellos no había una buena delimitación de esta zona de dolor basal, mientras que en los otros 13 este dolor se localizaba en una zona circunscrita, bien circular u ovoidea, reuniendo por tanto criterios de cefalea numular (CN) (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS, 2013*).

La intensidad del dolor basal era de $4,7 \pm 1,2$ (rango: 1-6), medida en una escala visual analógica (EVA; 0: ausencia de dolor, 10: peor dolor posible). El carácter de este dolor basal fue principalmente opresivo. Además de los paroxismos de dolor irradiado característicos de la EF, 9 de los pacientes con dolor interictal localizado (es decir, cefalea numular) presentaban exacerbaciones *in situ*.

En cuanto a los paroxismos dolorosos que definen la EF, en 5 casos (8,7%) se desencadenaban por movimientos cervicecefálicos o ejercicio físico, y en un caso por situaciones de estrés. En 24 pacientes (42,1%) los paroxismos se producían en el lado derecho de la calota, en 24 (42,1%) en el lado izquierdo, en 7 (12,3%) se observaban en ambos lados, y en 2 (3,5%) eran de localización sagital.

Respecto a los 7 pacientes con paroxismos dolorosos en ambos lados de la calota, sus características más destacadas eran las siguientes:

- Varón con inicio del síndrome a los 41 años. Comenzó en ese momento a presentar episodios en lado izquierdo. Semanas después aparecieron en el lado derecho, sin mezclarse en el tiempo ambas localizaciones. En este paciente la EF se inició después de un traumatismo craneoencefálico leve y los paroxismos se desencadenaban por los movimientos cefálicos.
- Varón que a los 31 años empezó a presentar paroxismos dolorosos alternantes en ambos lados, también desencadenados por los movimientos cefálicos.
- Mujer que a los 52 años comenzó a sufrir descargas dolorosas sincrónicas y, de nuevo en este caso, desencadenadas por ejercicio físico.
- Paciente varón que presentaba desde los 37 años, y sin desencadenantes aparentes, descargas en ambos lados pero, principalmente (80% de los paroxismos) en el lado derecho. En este paciente se añade la circunstancia de que se mezclaban episodios de dolor de trayectoria postero-anterior (70% del total) y antero-posterior.
- Mujer que comenzó a presentar a los 42 años paroxismos dolorosos en ambos lados de la calota. Estos episodios se desencadenaban por los movimientos cefálicos, de forma que al mover la cabeza hacia un lado el dolor se producía en ese mismo lado.
- Mujer con EF de inicio a los 23 años, con descargas alternantes en ambos lados de la calota.
- Mujer que comenzó con paroxismos dolorosos a los 18 años. Las descargas del lado derecho empezaron meses más tarde que las del lado izquierdo.

En cuanto a la trayectoria de los paroxismos dinámicos característicos de la EF, en 40 casos (70,2%) eran postero-anteriores, en 15 (26,3%) antero-posteriores, y en 2 (3,5%) se producían en ambos sentidos. El trayecto de inicio a final era lineal en 53 casos (93%) y en zigzag en 4 (7%)

La intensidad de estos paroxismos era de $6,8 \pm 1,7$ (3-10) en una EVA y su duración referida por el paciente de $6 \pm 6,7$ segundos (1-30); únicamente en 6 casos los paroxismos se describían de una duración superior a los 10 segundos. La cualidad del dolor era descrita como lancinante o eléctrico en 41 pacientes (72%), punzante en 14 (24,5%) y opresivo en 2 (3,5%).

La frecuencia de paroxismos fue extraordinariamente variable entre los pacientes de esta serie, desde 1 episodio por semana hasta 50 al día.

En 21 casos (36,8%) los paroxismos dolorosos se acompañaban de síntomas autonómicos, en ocasiones (11 pacientes) una combinación de varios de ellos. Así, 15 pacientes referían lagrimeo, 6 inyección conjuntival, 5 ptosis palpebral, 5 sensación de arena en el ojo (el *itching eye* de la literatura anglosajona) y 1 rinorrea.

6.6.4 Trayectoria de los paroxismos

En primer lugar, unos breves comentarios a propósito de los dos casos con episodios de dolor tanto postero-anteriores, como antero-posteriores

- Varón con EF de inicio a los 37 años y sin desencadenantes aparentes. La mayoría de los paroxismos (70%) eran postero-anteriores. En este paciente, la intensidad y duración de los paroxismos eran comparables independientemente de su trayectoria.
- Mujer con EF de inicio a los 22 años. En este caso el 90% de los paroxismos eran postero-anteriores. Al igual que en el paciente anterior, la intensidad y duración fueron comparables en ambas trayectorias.

Dentro de los 42 pacientes con paroxismos postero-anteriores, 33 (78,5%) localizaban el inicio en la región occipital y 9 (21,4%) en la tuberosidad parietal. El dolor terminaba en la región frontal en 16 pacientes (38%), el ojo en 22 (52,3%) y

la región malar en 2 (4,7%). Los dos casos con irradiación sagital compartían inicio en región occipital y final a la altura del músculo corrugador.

Entre los 17 pacientes con paroxismos antero-posteriores, el inicio se localizaba en la región frontal en 9 casos (53%), el ojo en 7 (41,1%) y la región temporal en 1 (5,9%). El final de la trayectoria se situaba en la región occipital (11 casos; 64,7%) o en la tuberosidad parietal (6 casos; 35,3%)

En la *TABLA 10* resumimos los datos clínicos y demográficos de todos los pacientes de esta serie.

TABLA 10: PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE ESTA SERIE.

| | | |
|-----------------------------------|-----------|-------|
| | | n: 57 |
| Sexo (M/V) | | 41/16 |
| Edad de inicio (años) | Media | 43,3 |
| | Rango | 18-84 |
| Otras cefaleas | Migraña | 22/57 |
| | Tensional | 5/57 |
| Dolor interictal | Difuso | 3/57 |
| | Numular | 13/57 |
| Desencadenantes | | 6/57 |
| Intensidad dolor interictal (EVA) | Media | 4,7 |
| | Rango | 1-6 |
| Duración paroxismos (segundos) | Media | 6 |
| | Rango | 1-30 |
| Intensidad paroxismos (EVA) | Media | 6,8 |
| | Rango | 3-10 |
| Dirección | PA | 40/57 |
| | AP | 15/57 |
| | Ambas | 2/57 |
| Inicio Formas PA | Occipital | 33/42 |
| | Parietal | 9/42 |
| Final Formas PA | Frontal | 16/42 |
| | Ojo | 22/42 |
| | Malar | 2/42 |

| | | |
|----------------------|-----------------------|-------|
| Inicio Formas AP | Frontal | 9/17 |
| | Ojo | 7/17 |
| | Temporal | 1/17 |
| Final Formas AP | Occipital | 11/17 |
| | Parietal | 6/17 |
| Trayectoria | Lineal | 53/57 |
| | Zigzag | 4/57 |
| Lado | Derecho | 24/57 |
| | Izquierdo | 24/57 |
| | Sagital | 2/57 |
| | Ambos | 7/57 |
| Carácter del dolor | Lancinante | 41/57 |
| | Punzante | 14/57 |
| | Opresivo | 2/57 |
| Síntomas autonómicos | Lagrimo | 15/57 |
| | Inyección conjuntival | 6/57 |
| | Ptosis | 5/57 |
| | Arena en el ojo | 5/57 |
| | Rinorrea | 1/57 |

PA: Postero-anterior, AP: Antero-posterior, EVA: Escala visual analógica , M: Mujer, V: Varón

6.6.5 Comparación entre los pacientes con irradiación antero-posterior y postero-anterior

Para este análisis se han eliminado los 2 casos con dolor en ambas trayectorias; la comparación final se hace, pues, entre 40 casos con irradiación postero-anterior y 15 con irradiación antero-posterior.

Los resultados figuran en la *TABLA 11*. En las formas postero-anteriores la duración de los paroxismos de dolor fue inferior y los síntomas autonómicos fueron más frecuentes. No obstante, ni éstas, ni ninguna otra de las variables analizadas adquirió significación estadística

TABLA 11: PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS FORMAS POSTEROANTERIORES (PA) Y ANTEROPOSTERIORES (AP)

| | PA (n:40) | AP (n:15) |
|--------------------------|-------------|-------------|
| Edad de inicio (años) | 43,6 ± 17,8 | 44,3 ± 16,2 |
| Duración (segundos) | 5 ± 5 | 7,7 ± 9,5 |
| Intensidad (EVA) | 6,8 ± 1,8 | 7 ± 1,6 |
| Sexo (M/V) | 30/10 | 10/5 |
| Síntomas autonómicos (%) | 40 | 26,6 |
| Dolor interictal (%) | 35 | 13,3 |

PA: Postero-anterior, AP: Antero-posterior, EVA: Escala visual analógica, M: Mujer, V: Varón

6.6.6 Historia natural y respuesta al tratamiento

Algo que aún no ha sido analizado en la EF es su historia natural y su respuesta al tratamiento. En todos los pacientes de esta serie se ha completado, al menos, un año de seguimiento.

En 11 casos (19,3 %) se registró un inicio hiperagudo de la cefalea, con más de 10 exacerbaciones al día durante los primeros días. Uno de estos pacientes, incluso, fue hospitalizado como consecuencia del aparatoso y alarmante inicio de una EF.

Otra cosa a destacar es que en 16 casos (28,1%) se produjo una remisión espontánea, en 6 de ellos en menos de 2 semanas.

En 34 de los pacientes en los que se no produjo una remisión espontánea (82,9%) se consensuó con el paciente la utilización de algún tratamiento preventivo; en los 7 restantes se decidió, también de forma consensuada, no utilizar tratamiento alguno, de forma que los pacientes aceptaban tolerar episodios infrecuentes o escasamente invalidantes de dolor.

Los fármacos más utilizados en nuestra serie han sido la gabapentina (13 pacientes, a dosis entre 800 y 2400 miligramos) y la lamotrigina (11 pacientes, a dosis entre 50 y 200 miligramos). Otras opciones han sido la utilización de bloqueos anestésicos (en 3 casos con inicio occipital inyectándose 2,5 centímetros cúbicos de lidocaína al 1% en el punto de Arnold), la amitriptilina (en 5 casos), o la pregabalina (en 2 casos). En 4 pacientes se utilizaron tratamientos dirigidos a la prevención de la migraña asociada (en 2 casos topiramato y en otros 2, flunarizina).

En 29 de los 34 pacientes tratados (85,3%) se obtuvo una mejoría significativa (reducción mayor del 50% del número de paroxismos y/o de la intensidad de los mismos).

6.6.7 Las dos formas faciales

Finalmente se considerarán de forma independiente los dos casos con forma facial de EF que forman parte del Artículo 5

- Paciente mujer de 26 años, sin antecedentes patológicos significativos, que consultó como consecuencia de la presentación de paroxismos de dolor en la cara. Sin desencadenante aparente, la paciente empezó a presentar episodios de dolor lancinante, muy intenso (10/10 en la EVA), de inicio en la rama mandibular izquierda, con una irradiación de trayectoria vertical a través de mejilla y ojo hasta llegar a la frente (*FIGURA 16*). Los paroxismos duraban entre 10 y 20 segundos, y no existía síntoma acompañante alguno ni dolor interictal. Durante el transcurso de 8 días el número de paroxismos fue creciendo hasta llegar a ser incontable el último de ellos. Tras este *status* de paroxismos de dolor, el cuadro desapareció espontáneamente. Al completar la anamnesis la paciente recordaba un episodio similar dos años atrás, también espontáneamente reversible. La exploración neurológica incluyendo la palpación de las estructuras temporomandibulares fue normal y no se evocó dolor a la presión de la salida de las ramas del nervio trigémino. Tanto la analítica sanguínea como un estudio con RM cerebral resultaron normales.
- Paciente varón de 71 años, que acudió al Servicio de Urgencias de nuestro centro como consecuencia de paroxismos de dolor facial en los 4 días anteriores, sin desencadenante aparente. El paciente presentaba unos 8 episodios al día consistentes en un dolor lancinante, de intensidad moderada (5/10 en EVA) iniciados en región malar derecha, y con rápida irradiación vertical en trayectoria lineal, y a través del canto interno del ojo hasta alcanzar la frente (*FIGURA 17*). La duración total de los paroxismos osciló entre 2 y 3 segundos. El paciente no refería dolor basal ni otros síntomas acompañantes. Nuevamente la exploración neurológica fue normal y no se detectó dolor a la palpación de la salida de las ramas

terminales del trigémino. Se realizó un TC facial sin alteraciones y se inició tratamiento con 300 miligramos de gabapentina cada 12 horas, con rápida resolución del cuadro.

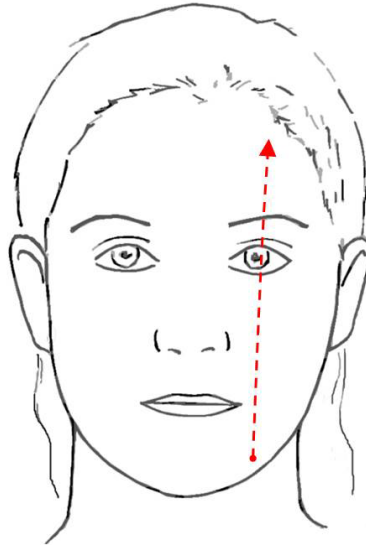


FIGURA 16: Trayectoria de los paroxismos dolorosos en la primera paciente

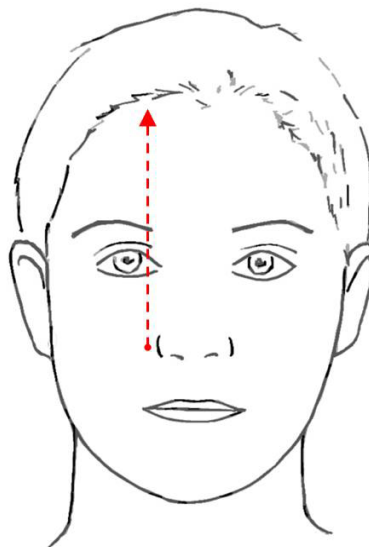


FIGURA 17: Trayectoria de los paroxismos dolorosos en el segundo paciente

Ninguno de los dos casos ha tenido recurrencias durante un periodo de seguimiento de un año.

7 DISCUSIÓN

Como ya se ha comentado, el concepto de epicránea fugax (EF) como entidad independiente fue propuesto en marzo de 2008 con el artículo de Pareja *et al.* Citando a Albert Szent-Gyorgi, "*Descubrir es ver lo que todos han visto, pero pensar lo que nadie ha pensado*". Al hilo de esta afirmación, podemos identificar descripciones clínicas de hace ya algún tiempo que, a la luz de los datos actuales, podrían interpretarse como EF.

Así, en 1949 Hunter y Mayfield describieron un grupo de pacientes diagnosticados de neuralgia occipital en los que el dolor se asociaba con frecuencia a lagrimeo o taponamiento nasal. Estos autores no hicieron mención de un trayecto particular del dolor pero los síntomas autonómicos descritos recuerdan a los que se pueden presentar en la EF.

Varias curiosidades históricas más: en 1969 Walsh y Hoyt observaron, en pacientes con dolor cervical, una irradiación ocasional del mismo hacia el ojo ipsilateral. En 1975 Knox y Mustonen describieron en una serie de pacientes, también etiquetados de neuralgia occipital, con afectación ocular simultánea a los episodios de dolor posterior. Estos autores, en un enfoque aparentemente no demasiado elaborado, entendieron que la neuralgia occipital se asociaba a patología comórbida ocular. Parece interesante, sin embargo, la explicación anatómica que dieron Knox y Mustonen a la trayectoria dolorosa: formularon la hipótesis de que esa extensión se producía como consecuencia de una conexión central entre la segunda raíz cervical y el núcleo del trigémino.

Hasta el momento se han descrito, aparte de los 57 casos en los que se basa la presente tesis, otros 48 pacientes con EF (Pareja *et al.*, 2008; Alvaro *et al.*, 2008; Cuadrado *et al.*, 2010, Guerrero *et al.*, 2010; Fontalba-Navas y Arjona-Padillo, 2011; Cuadrado *et al.*, 2013; Jin y Wang 2013; Cuadrado *et al.*, 2015a; Cuadrado *et al.*, 2015b; Pareja y Bandrés, 2015; Ordás-Bandera *et al.*, 2015). Entre ellos, 36 casos presentaban la forma clásica postero-anterior, 9 la antero-posterior y 3 la facial.

Las características demográficas y clínicas de todos estos casos son comparables a las de la presente serie.

Siempre que se describe una nueva entidad se debe ser especialmente cuidadoso con el establecimiento de un detallado diagnóstico diferencial, de forma que en la comunidad científica se llegue al acuerdo de que el descrito es un nuevo síndrome, y no una variante de un síndrome ya establecido. Debe recordarse que la EF tiene como característicos el componente estático frecuente, el componente dinámico universal, y un trayecto que desborda la anatomía de troncos nerviosos aislados y concretos.

El SUNCT (acrónimo en inglés de cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con inyección conjuntival y lagrimeo), así como su variante el SUNA (acrónimo en inglés de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con síntomas craneales autonómicos), son entidades con paroxismos dolorosos muy breves, al igual que la EF, y comparten con ella el posible acompañamiento autonómico y su localización ocular (Cohen *et al*, 2006). Sin embargo, la diferenciación con la EF resulta sencilla si tenemos en cuenta que ésta tiene un trayecto doloroso muy amplio y un claro componente dinámico que no están descritos ni en el SUNCT ni en el SUNA.

Otra cefalea breve que hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial es la cefalea punzante primaria (CPP). En la CPP existen paroxismos dolorosos ultrabreves que, generalmente, comienzan y concluyen *in situ*. Aunque es posible que, en ocasiones, una serie de punzadas repetidas y multilocalizadas pueda dar sensación de movimiento, éste nunca se organiza en una trayectoria tan amplia y tan bien delimitada como ocurre en la EF (Pareja y Sjaastad, 2010).

El diagnóstico diferencial con las neuralgias del occipital, del supraorbitario, o del trigémino, se consigue con la consideración anatómica:

- El nervio occipital inerva un territorio que finaliza en la zona parietal, en la vertical del trago, sin que alcance sien ni mucho menos ojo o región malar, como ocurre en la EF (Pedraza *et al*, 2013). Algunos autores han propugnado que la neuralgia occipital podría cursar con un dolor que alcance hasta el ojo (Knox y Mustonen, 1975). Un hallazgo que desmonta decisivamente este argumento es el que hemos hecho en esta serie, con dos casos de EF de localización sagital (uno de ellos, publicado; Artículo 4). Es anatómicamente evidente que el dolor localizado en la línea media no tiene nada que ver con el nervio occipital.
- El nervio supraorbitario también tiene una inervación sensitiva bien delimitada, restringida a la zona supraciliar lateral. No corresponde a la anatomía de este nervio que un paroxismo doloroso alcance la tuberosidad parietal o la calota occipital, como se describe en la EF antero-posterior (Mulero *et al*, 2012)
- En cuanto a la neuralgia del trigémino, el diagnóstico diferencial se plantea con la variante facial de EF, descrita recientemente. Si bien es posible que la neuralgia del trigémino afecte a más de una rama (generalmente segunda y tercera), en las primeras fases sólo afecta a un territorio. Por lo demás, en la neuralgia del trigémino (Maarbjerg *et al*, 2014) no se ha observado la irradiación vertical descrita en los cinco casos de EF facial publicados hasta la fecha y que incluyen los dos casos propios introducidos en nuestra serie (Artículo 5).

La versión beta de la tercera edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3, *Headache Classification Committee of the International Headache Society*, IHS, 2013) ha incluido la EF en su apéndice de investigación. Los criterios diagnósticos propuestos se recogen en la *TABLA 12*.

TABLA 12. EPICRÁNEA FUGAX.

Criterios diagnósticos del Apéndice de la CIC-3

- A. Episodios recurrentes de dolor de cabeza punzante que se prolongan durante 1-10 segundos y que cumplen el criterio B.
- B. Sensación de movimiento del dolor por la superficie de un hemicráneo en trayectoria lineal o en zigzag, con inicio y fin en territorios de nervios diferentes.
- C. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

Fruto de las observaciones de varios autores, el fenotipo de la EF sigue ampliándose. Así, nuestro grupo ha publicado como *abstract* dos casos que presentaban paroxismos de dolor con irradiación transversal, de un lado a otro de la cabeza (de Lera *et al*, 2014). Recientemente se ha publicado un caso con paroxismos de dolor en múltiples direcciones: además de la clásica irradiación postero-anterior, en uno u otro hemicráneo, la paciente describía paroxismos de dolor de trayectoria transversal (de derecha a izquierda o de izquierda a derecha) y otros de trayectoria diagonal, entre la región occipital de un lado (derecho o izquierdo) y la región frontal contralateral; a este curioso cuadro clínico los autores le han dado el nombre de EF multidireccional (Cuadrado *et al*, 2015c).

Recientemente Wang *et al* (2014) han propuesto también la posibilidad de que un dolor similar en cuanto a su topografía, pero estático y sin componente dinámico (llamado por los autores cefalea lineal) pueda ser considerado una variante de una EF. Pareja *et al* (2015), en una carta al director, expone su opinión al respecto (que el autor de esta tesis comparte). Así, en la fase de consolidación del síndrome EF no parece adecuado renunciar al componente dinámico que se antoja como lo más característico de este síndrome. Es cierto que Pareja y Bandrés (2015) han descrito un caso de EF en el que persiste un dolor lineal interictal; sin embargo, el componente dinámico no se reseña en la serie de Wang *et al* (2014).

Aunque la patogénesis de la EF no es conocida, su etiología se ha atribuido a estructuras periféricas extracraneales o superficiales, considerándose implicadas ramas nerviosas terminales, bien del nervio occipital mayor o del nervio supraorbitario. Habla a favor de este origen periférico el carácter lancinante o quemante del dolor, así como la presencia de un dolor interictal, sobre todo cuando éste adquiere las características de una cefalea numular, el síndrome que se considera paradigmático de cefalea epicraneal. Sin embargo, resulta más difícil explicar las irradiaciones del dolor desde un territorio nervioso a un nervio vecino. Se han planteado como hipótesis que esta transmisión podría relacionarse con una conducción efáptica o paracrina entre ramas terminales de nervios adyacentes o bien con una transmisión transdiploica (Pareja *et al*, 2008; Cuadrado *et al*, 2013).

La presencia en algunos pacientes de síntomas autonómicos, ha hecho necesario plantear la hipótesis de la implicación de estructuras centrales, que permitirían la conexión en el tronco del encéfalo entre el sistema cervical, el trigeminal y el parasimpático facial (Cuadrado *et al*, 2013). La descripción de EF que preceden ataques de cefaleas de inicio central como la cefalea en racimos (Jin y Wang, 2013) o la migraña (Ordás-Bandera *et al*, 2015) apoya la idea de una posible estimulación tronco-encefálica. Por lo demás, la irradiación facial de algunos cuadros de EF no se puede explicar por una transmisión periférica a través del diploe.

La elevada velocidad de los paroxismos dolorosos no sirve, en nuestra opinión, para argumentar a favor de la implicación periférica o central de la EF. Altas velocidades de transmisión del dolor se observan en síndromes tanto esplancocraneales como epicraneales.

Hasta la fecha no se ha descrito ninguna EF secundaria a una lesión estructural; habrá que estar muy atento a ese momento y ver si la localización de esa lesión nos proporciona una explicación plausible.

Recientemente hemos atendido a una paciente que nos ha facilitado la propuesta de una hipótesis que explique la combinación de ambos mecanismos, el periférico y el central. Se trata de una mujer de 51 años que consultó por la presentación de incontables paroxismos dolorosos durante 6 días. Todos ellos tenían un inicio supra-auricular izquierdo y carácter lancinante. La mayoría duraban unos 10 segundos, su intensidad era de 7/10 en una escala visual analógica (EVA) y se irradiaban a la calota temporal. Sin embargo, la paciente describía que el 10% de los ataques de dolor eran claramente diferentes: la duración era mayor (30-40 segundos), la intensidad llegaba a 10/10 en una EVA, y se irradiaban al ojo ipsilateral, a la vez que se acompañaban de lagrimeo y rinorrea. Al explorar a este paciente objetivamos sensibilidad a la palpación de la salida del nervio auriculotemporal. Este caso nos propone que, a partir de un dolor epicraneal, compatible con una neuralgia auriculotemporal, y ante paroxismos dolorosos de especial duración e intensidad, se puede producir una estimulación de estructuras centrales que aumentan la extensión del dolor, difundiéndolo hacia otras localizaciones nerviosas, y provocando la aparición de sintomatología autonómica acompañante.

Aparte de la consolidación de su fenotipo, entendemos que una de las mayores aportaciones de este trabajo es su contribución al conocimiento de la historia natural de la EF. Algunos de nuestros pacientes no daban demasiada importancia a sus ataques de EF e hicieron referencia a ese otro “curioso dolor” mientras estaban siendo atendidos por una cefalea diferente. También es destacable el hecho de que un número significativo de pacientes tuvieron una remisión espontánea tras unos pocos días, incluso después de un inicio hiperagudo con un elevado número de paroxismos al día. Tanto la historia natural rápidamente reversible de algunos pacientes como esas descripciones “accidentales” apoyan la idea de que la EF es una entidad infrarreconocida e infradiagnósticada.

No obstante, un número importante de pacientes con EF no tienen remisiones espontáneas y requieren tratamiento preventivo. Uno de los más

utilizados ha sido la gabapentina, fármaco propuesto ante su eficacia en la cefalea numular (Trucco *et al*, 2006; Trucco, 2007), cefalea epicraneal frecuentemente asociada a la EF, como hemos mostrado en nuestra serie. Otros fármacos neuromoduladores, como la lamotrigina, la pregabalina, el levetiracetam y la carbamacepina, además de la amitriptilina, la indometacina, los bloqueos nerviosos o la infiltración de corticoides en la tróclea también han sido utilizados con éxito en casos aislados o series pequeñas (Pareja *et al*, 2008; Herrero-Velázquez *et al* 2011; Cuadrado *et al*, 2013). Recientemente Cuadrado *et al* (2015) han notificado que la eslicarbacepina resolvió un caso refractario a múltiples abordajes.

Proponemos, como final de esta discusión, unos criterios revisados de la EF (TABLA 13).

TABLA 13. EPICRÁNEA FUGAX. Propuesta de criterios diagnósticos revisados

- A. Episodios recurrentes de dolor de cabeza punzante que se prolongan durante 1-10 segundos y que cumplen el criterio B.
- B. Sensación de movimiento del dolor en trayectoria lineal o en zigzag, con inicio y fin en territorios de nervios diferentes, con posibles trayectorias
 1. En la superficie de un hemicráneo.
 2. En la línea media.
 3. Facial.
- C. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

8 CONCLUSIONES

1. La epicránea fugax (EF) es una entidad infrecuente, pero no excepcional, en una unidad de cefaleas; en nuestro medio representa el 1,6% del total de los pacientes atendidos por cefalea. El hecho de que haya pacientes que presentan formas limitadas en el tiempo o que describan sus paroxismos dolorosos mientras son atendidos por otra cefalea nos hace suponer que estamos ante una entidad infrarreconocida e infradiagnosticada.
2. En nuestra serie, la EF presenta unas características demográficas y clínicas comparables a lo recogido en el resto de la literatura. Aparece en un amplio rango de edad y es más frecuente en mujeres. La intensidad de los paroxismos dolorosos es, cuanto menos, moderada y la frecuencia de los mismos es extraordinariamente variable. Un tercio de los pacientes presenta síntomas autonómicos acompañando a los ataques de dolor. Lo habitual es que la irradiación del dolor siga una trayectoria postero-anterior, pero más de una cuarta parte de los pacientes presentan formas de irradiación antero-posterior; la diferente trayectoria del dolor no implica unas características demográficas o clínicas diferentes.
3. Es frecuente que la EF se asocie a otras cefaleas, sobre todo a la migraña. Nuestra serie pone de manifiesto, además, que la EF a menudo se combina con una cefalea numular, la cefalea epicraneal más frecuente y mejor caracterizada hasta la fecha.
4. Los pacientes sin remisiones espontáneas a menudo requieren tratamiento preventivo. En nuestra serie la respuesta a fármacos neuromoduladores como la gabapentina o la lamotrigina es, generalmente, adecuada.
5. En esta serie aportamos nuevas descripciones que amplían el espectro clínico de la EF. Proponemos que los criterios diagnósticos revisados incluyan la EF de localización facial y la EF sagital.

9 BIBLIOGRAFÍA

Apartado 1.1

Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2004; 24: 161-172.

Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain* 2006; 129: 2746-2760.

Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 305-309.

Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, et al. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013; 81: 1191-1196.

Cortijo E, Guerrero AL, Herrero S et al. Hemicrania continua in a headache clinic: referral source and diagnostic delay in a series of 22 patients. *J Headache Pain* 2012; 13: 567-569.

Cortijo E, Guerrero AL, Herrero-Velázquez S et al. Hemicránea continua: características y experiencia terapéutica en una serie de 36 pacientes. *Rev Neurol (Barc)* 2012; 55: 270-278.

De Carlo D, Dal Zotto L, Perissinotto E et al. Osmophobia in migraine classification: a multicentre study in juvenile patients. *Cephalalgia* 2010; 30: 1486-1494.

Fernández de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Simons DG, Pareja JA. Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache. *Cephalalgia* 2007; 27: 383-393.

Fernández de las Peñas C, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P et al. Population-based study of migraine in Spanish adults: Relation to socio-

- demographic factors, lifestyle and co-morbidity with other conditions. *J Headache Pain* 2010; 11: 97-104.
- Guerrero AL, Rojo E, Herrero S et al. Characteristics of the first 1000 headaches in an outpatient headache clinic registry. *Headache* 2011; 51: 226-231.
- Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012; 18: 883-895.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
- Ho TW, Edvinson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into the migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 573-582.
- Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 2004; 44: 865-872.
- Kelman L. The aura: a tertiary care study of 952 migraine patients. *Cephalalgia* 2004; 24: 728-734.
- Kelman L. Migraine pain location: a tertiary care study of 1283 migraineurs. *Headache* 2005; 45: 1038-1047.
- Kelman L. Pain Characteristics of the acute migraine attack. *Headache* 2006; 46: 942-953.
- Kelman L. The prodrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2006; 26: 214-220.
- Lance JW, Anthony M. Some clinical aspects of migraine: a prospective study of 500 patients. *Arch Neurol* 1966; 15: 356-361.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343-349.

- Mateos V, Díaz-Insa SI, Morera J, Porta J, Pascual J, Matías-Guiu J. Manejo de la migraña en las consultas de neurología en España: resultados del programa PALM. *Neurologia* 2007; 3 (Supl 4): S7-S14.
- Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, López-Gil A, Fernández C. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia* 2011; 31: 463-470.
- Nappi G, Moskowitz MA. Cluster headache and trigeminal autonomic cephalalgias: general aspects. *Handb Clin Neurol* 2011; 97: 387-388.
- Olesen J. Some clinical features of the migraine attack: an analysis of 750 patients. *Headache* 1978; 18: 268-271.
- Pareja JA, Pareja J, Yangüela J. Nummular headache, trochleitis, supraorbital neuralgia, and other epicranial headaches and neuralgias: the epicranias. *J Headache Pain* 2003; 4: 125-131.
- Pareja JA, Cuadrado ML, Caminero AB, Barriga FJ, Baron M, Sanchez-del-Rio M. Duration of attacks of first division trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 2005; 25: 305-308.
- Pryse-Phillips WEM, Dodick DW, Edmeads JG et al. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *Can Med Assoc* 1997; 156: 1273-1287.
- Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia* 2008; 26: 1051-1060.
- Rodriguez-Osorio X, Sobrino T, Brea D, et al. Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine. *Neurology* 2012; 79: 474-479.
- Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996; 119: 355-361.

Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 754-762.

Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabler. *Headache* 2013; 53: 227-229.

Suum O, Andreou AP, Akerman S, Goadsby PJ. A potential nitrenergic mechanism of action for indomethacin, but not for other COX inhibitors: relevance to indomethacin-sensitive headaches. *J Headache Pain* 2010; 11: 477-483.

Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163-2196.

Zakrzewska JM. Diagnosis and differential diagnosis of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002; 18: 14-21.

Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ* 2015; 350: 1238-1246.

Apartado 1.2.1

Álvaro LC, García JM, Areitio E. Nummular headache: a series with symptomatic and primary cases. *Cephalalgia* 2009; 29: 379-383.

Baldacci F, Nuti A, Lucetti C, Borelli P, Bonuccelli U. Nummular headache dramatically responsive to indomethacin. *Cephalalgia* 2010; 30: 1151-1152.

Barón J, Rodríguez C, Ruiz M et al. Atypical nummular headache or circumscribed migraine: case report with pressure algometry. *Pain Research and Management* 2015; 20: 60-62.

Chen WH, Chen YT, Lin CS, Li TH, Lee LH, Chen CJ. A high prevalence of autoimmune indices and disorders in primary nummular headache. *J Neurol Sci* 2012 ; 320: 127-130.

- Chen WH, Li TH, Lee LH, Huang CC. Varicella-zoster virus infection and nummular headache: a possible association with epicranial neuralgia. *Intern Med.* 2012; 51: 2439-2441.
- Cohen GL. Nummular headache: what denomination? *Headache* 2005; 45: 1417-1418.
- Cortijo E, Guerrero-Peral AL, Herrero-Velázquez S, Peñas-Martínez ML, Rojo-Martínez E, Mulero P. Cefalea numular: características clínicas y experiencia terapéutica en una serie de 30 nuevos casos. *Rev Neurol (Barc)* 2011; 52: 72-80.
- Cuadrado Pérez ML. Cefalea numular. En: Mateos V, Pareja JA, Pascual J, ed. *Tratado de cefaleas*. Madrid: Luzán, 2008; p. 805-819.
- Cuadrado ML, Valle B, Fernández de las Peñas C, Barriga FJ, Pareja JA. Bifocal nummular headache: the first three cases. *Cephalalgia* 2009; 29: 583-586.
- Cuadrado ML, Valle B, Fernández de las Peñas C et al. Pressure pain sensitivity of the scalp in patients with nummular headache. *Cephalalgia* 2010; 30: 200-206.
- Dabscheck G, Andrews PI. Nummular headache associated with focal hair heterochromia in a child. *Cephalalgia* 2010; 30: 1403-1405.
- Dach F, Speciali JG, Eckeli A, Rodrigues GG, Bordini CA. Nummular headache: three new cases. *Cephalalgia* 2006; 26: 1234-1237.
- Dai W, Yu S, Liang J, Zhang M. Nummular headache: peripheral or central? One case with reappearance of nummular headache after focal scalp was removed, and literature review. *Cephalalgia* 2013; 33: 390-397.
- Dusitanond P, Young W. Botulinum toxin type A's efficacy in nummular headache. *Headache* 2008; 48: 1379.
- Evans RW, Pareja JA. Nummular headache. *Headache* 2005; 45: 164-165.

- Evans RW. Case studies of uncommon headache. *Neurol Clin* 2006; 24: 347-362.
- Fernández de las Peñas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Local decrease of pressure pain threshold in nummular headache. *Headache* 2006; 46: 1195-1198.
- Fernández de las Peñas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Pericranial tenderness is not related to nummular headache. *Cephalalgia* 2007; 27: 182-186.
- Fernández de las Peñas C, Peñacoba-Puente C, López-López A, Valle B, Cuadrado ML, Barriga FJ. Depression and anxiety are not related to nummular headache. *J Head Pain* 2009; 10: 441-445.
- García-Pastor A, Guillem-Mesado A, Salinero-Paniagua J, Giménez-Roldán S. Fusiform aneurism of the scalp: an unusual cause of focal headache in Marfan syndrome. *Headache* 2002; 42: 908-910.
- Guerrero AL, Martín-Polo J, Gutiérrez F, Iglesias F. Representación de la cefalea numular en una consulta general de Neurología. *Neurología* 2008; 23: 104.
- Guerrero AL, Cuadrado ML, García-García ME et al. Bifocal nummular headache: a series of 6 new cases. *Headache* 2011; 51: 1161-1166.
- Guerrero AL, Cortijo E, Herrero-Velázquez S et al. Nummular headache with and without exacerbations. Comparative characteristics in a series of 72 patients. *Cephalalgia* 2012; 32: 649-653.
- Guillem A, Barriga JL, Giménez-Roldán S. Nummular headache secondary to an intracranial mass lesion. *Cephalalgia* 2007; 27: 943-944.
- Guillem A, Barriga FJ, Giménez-Roldán S. Nummular headache associated to arachnoid cysts. *J Head Pain* 2009; 10: 215-217.
- Grosberg BM, Solomon S, Lipton RB. Nummular headache. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 310-312.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society.
The International Classification of Headache Disorders, 2^a ed. Cephalalgia
2004 (Suppl.1): 9-160.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).
The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta
version). Cephalalgia 2013; 33: 629–808.

Kosaras B, Jakubowski M, Kainz V, Burnstein R. Sensory innervation of the
calvarial bones of the mouse. J Comp Neurol 2009; 515: 331-348.

López-Mesonero L, Porta-Etessam J, Ordás CM, Muñoz-Castrillo S, Cuadrado ML.
Nummular headache in a patient with craniosynostosis: one more evidence
for a peripheral mechanism. Pain Med 2014; 15: 714-716.

López-Ruiz P, Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Alonso-Oviés A, Porta-Etessam J,
Ganado T. Superficial artery aneurysms underlying nummular headache - 2
cases and proposed diagnostic work-up. Headache 2014; 54: 1217-1221.

Mathew NT, Kalaisam J, Meadors L. Botulinum toxin type A for the treatment of
nummular headache. Headache 2008; 48: 442-447.

Mohen SA, Robbins MS. Harry Potter and nummular headache. Headache 2012;
52: 323-324.

Moon J, Ahmed K, Garza I. Case series of sixteen patients with nummular
headache. Cephalalgia 2010; 30: 1527-1530.

Mulero P, Matarazzo M, Pedraza MI et al. Nummular headache related to
exercise or Valsalva maneuver. Clinical characteristics of three cases.
Headache 2013; 53: 1167-1168.

Pareja JA, Caminero AB, Serra J et al. Numular headache: a coin-shaped
cephalgia. Neurology 2002; 58: 1678-1679.

Pareja JA, Pareja J, Barriga FJ et al. Nummular headache: a prospective series of
14 new cases. Headache 2004; 44: 611-614.

- Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández de las Peñas C, Nieto C, Sols M, Pinedo F. Nummular headache with trophic changes inside the painful area. *Cephalalgia* 2008; 28: 186-190.
- Pareja JA, Bandrés P. Lineas interictal pain in epicrania fugax. *J Headache Pain*. 2015. EPub Ahead. doi: 10.1186/s10194-015-0507-7.
- Porta-Etessam J, Lapeña T, Cuadrado ML, Guerrero A, Parejo B. Multifocal nummular headache with trophic changes. *Headache* 2010; 50: 1612-1613.
- Ramón C, Mauri G, Vega J, Rico M, Para M, Pascual J. Diagnostic distribution of 100 unilateral, side-locked headaches consulting a specialized clinic. *Eur Neurol*. 2013; 69: 289-291.
- Robbins M, Grosberg B. Menstrual-related nummular headache. *Cephalalgia* 2010; 30: 507-508.
- Rodríguez C, Herrero-Velázquez S, Ruiz M et al. Pressure pain sensitivity map of multifocal nummular headache: a case report. *J Head Pain* 2015; 16: 523.
- Ruscheweyh R, Buchheister A, Gregor N, Jung A, Evers S. Nummular headache: six new cases and lancinating pain attacks as possible manifestation. *Cephalalgia* 2010; 30: 249-253.
- Tayeb Z, Hafeez F, Shafiq Q. Successful treatment of numular headache with TENS. *Cephalalgia* 2008; 28: 897-898.
- Trucco M, Mainardi F, Perego G, Zanchin G. Nummular headache: first Italian case and therapeutic proposal. *Cephalalgia* 2006; 26: 354-356.
- Trucco M. Nummular headache: another case treated with gabapentin. *J Head Pain* 2007; 8: 137-138.
- Ulivi M, Baldacci F, Vedovello M et al. Localized calcific hematoma of the scalp presenting as a nummular-like headache: a case report. *Headache* 2014; 54: 370-372.

Zhu KY, Huang Y, Zhong SS, Bao ZY, Tian XL. Nummular headache: 21 new cases and therapeutic results. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88: 2935-2937.

Apartado 1.2.2

Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8: 19-26.

Ferrante E, Rossi P, Tassorelli C, Lisotto C, Nappi G. Focus on therapy of primary stabbing headache. *J Headache Pain* 2010; 11: 157-160.

Franca MC Jr, Costa AL, Maciel JA Jr. Gabapentin-responsive idiopathic stabbing headache. *Cephalalgia* 2004; 24: 993-996.

Fuh J-L, Kuo K-H, Wang S-J. Primary stabbing headache in a headache clinic. *Cephalalgia* 2007; 27: 1005-1009.

Guerrero AL, Herrero S, Peñas ML et al. Incidence and influence on referral of primary stabbing headache in an outpatient headache clinic. *J Headache Pain* 2011; 12: 311-313.

Hagler S, Ballaban-Gil K, Robbins MS. Primary stabbing headache in adults and pediatrics: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18: 450.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 1st edition. *Cephalalgia* 1988; 8 (suppl 7): 1-96.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2ª ed. *Cephalalgia* 2004 (Suppl.1) 1: 9-160.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.

- Jacome DE. Exploding head syndrome and idiopathic stabbing headache relieved by nifedipine. *Cephalalgia* 2001; 21: 617-618.
- Lansche RK. Ophthalmodynia periodica. *Headache* 1964; 4: 247-249.
- Liang X, Ying G, Huang Q et al. Characteristics of primary stabbing headache in a tertiary neurological clinic in China. *Pain Med* 2014; 15: 871-875.
- Pareja JA, Ruiz J, de Isla C, Al-Sabbah H, Espejo J. Idiopathic stabbing headache (jabs and jolts syndrome). *Cephalalgia* 1996; 16: 93-96.
- Pareja JA, Caminero AB, Dobato JL. Cefalea punzante idiopática. *Neurología* 1997; 12 (Suppl 5): 56-60.
- Pareja JA, Kruszewski P, Caminero AB. SUNCT síndrome versus idiopathic stabbing headache (jabs and jolts syndrome). *Cephalalgia* 1999; 19 (Suppl 25): 46-48.
- Pareja JA, Pareja J, Yangüela J. Nummular headache, trochleitis, supraorbital neuralgia, and other epicranial headaches and neuralgias: the epicranias. *J Headache Pain* 2003; 4: 125-131.
- Pareja JA, Sjaastad O. Primary stabbing headache. *Handb Clin Neurol* 2010; 97: 453-457.
- Pedraza MI, Guerrero AL, Herrero-Velázquez S et al. Cefalea primaria punzante: características clínicas y respuesta al tratamiento en una serie de 67 pacientes. *Rev Neurol (Barc)* 2012; 55: 469-474.
- Piovesan EJ, Kowacs P, Lange M, Pachecs C, Piovesan L, Werneck L. Prevalencia e características de cefaleia idiopática em punhaladas em uma população de migranosos. *Arq Neuropsychiatr* 2001; 59: 201-225.
- Piovesan EJ, Zuckerman E, Kowacs PA, Werneck LC. COX-2 inhibitor for the treatment of idiopathic stabbing headache secondary to cerebrovascular diseases. *Cephalalgia* 2002; 22: 197-200.

- Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, Silva LL, Werneck LC. Botulinum neurotoxin type-A for primary stabbing headache: an open study. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68: 212-215.
- Rampello L, Malaguarnera M, Rampello L, Nicoletti G, Battaglia G. Stabbing headache in patients with autoimmune disorders. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114: 751-753.
- Raskin NH, Schwartz RK. Icepick-like pain. *Neurology* 1980; 3: 203-205.
- Robbins MS, Evans RW. Primary and secondary stabbing headache. *Headache* 2015; 55: 565-570.
- Rozen TD. Melatonin as a treatment for idiopathic stabbing headache. *Neurology* 2003; 61: 865-866.
- Sjaastad O, Egge K, Horven I et al. Chronic paroxysmal hemicrania. Mechanical precipitation of attacks. *Headache* 1979; 19: 31-36.
- Sjaastad O, Pettersen H, Bakketeig LS. The Vågå study; epidemiology of headache I: The prevalence of ultrashort paroxysms. *Cephalalgia* 2001, 21: 207-215.
- Sjaastad O, Pettersen H, Bakketeig LS. The Vågå study of headache epidemiology II. Jabs: clinical manifestations. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 25-31.
- Sjaastad O, Pettersen H, Bakketeig LS. Extracerebral jabs/idiopathic stabs. Vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003; 23: 50-54.
- Sjaastad O, Pettersen H, Bakketeig LS. Long-lasting cephalic jabs (?). The Vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2005; 25: 581-592.
- Tugba T, Serap U, Esra O, Ozlem C, Ufuk E, Levent I. Features of stabbing, cough, exertional and sexual headaches in a Turkish population of headache patients. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 774-777.

Vieira JP, Salgueiro AB, Alfaro M. Short-lasting headaches in children. *Cephalalgia* 2006; 26: 1220-1224.

Apartado 1.2.3

Amin S, Buvanendran A, Park KS, Kroin JS, Moric M. Peripheral nerve stimulator for the treatment of supraorbital neuralgia: a retrospective case series. *Cephalalgia* 2008; 28: 355-359.

Andersen NB, Bovim G, Sjaastad O. The frontotemporal nerves of the head. Topographic variations of the supraorbital, supratrochlear, and auriculotemporal nerves: Possible clinical significance. *Surg Radiol Anat* 2001; 23: 97-104.

Asensio-Samper JM, Villanueva VL, Pérez AV et al. Peripheral neurostimulation in supraorbital neuralgia refractory to conventional therapy. *Pain Pract* 2008; 8: 120-124.

Brooks AK, Duncan-Azadi CR. Treatment of posttraumatic supraorbital neuralgia using pulsed radiofrequency ablation. *A Case Rep* 2014; 3: 169-170.

Camirero AB, Pareja JA. Supraorbital neuralgia: a clinical study. *Cephalalgia* 2001; 21: 216-223.

Evans RW, Pareja JA. Supraorbital neuralgia. *Headache* 2009; 49: 278-281.

Gadient PM, Smith JH. The neuralgias: diagnosis and management. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 459.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2^a ed. *Cephalalgia* 2004 (Suppl.1) 1: 9-160.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.

Mulero P, Guerrero AL, Pedraza M et al. Non-traumatic supraorbital neuralgia: a clinical study of 13 cases. *Cephalalgia* 2012; 32: 1150-1153.

Pareja JA, Caminero AB. Supraorbital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10: 302-305.

Penas-Prado M, Martínez-Salio A, Porta-Etessam J et al. Neuralgia supraorbitaria postraumática: una entidad benigna. *Rev Neurol* 2007; 44: 89-91.

Sjaastad O, Stolt-Nielsen A, Pareja JA, Fredriksen TA, Vincent M. Supraorbital neuralgia. On the clinical manifestations and a possible therapeutic approach. *Headache* 1999; 39: 204-212.

Sjaastad O, Petersen HC, Bakketeig LS. Supraorbital neuralgia: Vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2004; 25: 296–304.

Tijssen C, Schoemaker K, Visser L. Supraorbital neuralgia caused by nerve entrapment visualized on ultrasonography. *Headache* 2013; 53: 376-377.

Apartado 1.2.4

Anthony M. Headache and the greater occipital nerve. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94: 297-301.

Ballesteros-Del Rio B, Ares-Luque A, Tejada-Garcia J, Muela-Molinero A. Occipital (Arnold) neuralgia secondary to greater occipital nerve schwannoma. *Headache* 2003; 43: 804-807.

Blumenfeld A, Ashkenazi A, Grosberg B et al. Patterns of use of peripheral nerve blocks and trigger point injections among headache practitioners in the

- USA: results of the American Headache Society Interventional Procedure Survey (AHS-IPS). *Headache* 2010; 50: 937-942.
- Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U et al. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches. A narrative review. *Headache* 2013; 53: 437-446.
- Cesmebasi A, Muhleman MA, Hulsberg P et al. Occipital neuralgia: anatomic considerations. *Clin Anat* 2015; 28: 101-108.
- Cho JC, Haun DW, Kettner NW. Sonographic evaluation of the greater occipital nerve in unilateral occipital neuralgia. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 37-42.
- Cornely C, Fischer M, Ingianni G, Isenmann S. Greater occipital nerve neuralgia caused by pathological arterial contact: treatment by surgical decompression. *Headache* 2011; 51: 609-612.
- Dougherty C. Occipital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18: 411.
- Ducic I, Felder JM 3rd, Khan N, Youn S. Greater occipital nerve excision for occipital neuralgia refractory to nerve decompression. *Ann Plast Surg* 2014; 72: 184-187.
- Evans RW. Greater occipital neuralgia can cause facial paraesthesias. *Cephalalgia* 2009; 29: 801.
- García-García J, Fernández-Díaz E, Palazón-García E, Ayo-Martín O, Segura T. Occipital neuralgia secondary to vasculitis of the occipital artery. Diagnosis using colour duplex. *Rev Neurol* 2014; 58: 430-432.
- Hamer JF, Purath TA. Response of cervicogenic headaches and occipital neuralgia to radiofrequency ablation of the C2 dorsal root ganglion and/or third occipital nerve. *Headache* 2014; 54: 500-510.
- Hammond SR, Danta A. Occipital neuralgia. *Clin Exp Neurol* 1978; 15: 158-170.

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
- Johnstone CS, Sundaraj R. Occipital nerve stimulation for the treatment of occipital neuralgia. Eight case studies. *Neuromodulation* 2006; 9: 41-47.
- Kastler A, Onana Y, Comte A, Attyé A, Lajoie JL, Kastler B. A simplified CT-guided approach for greater occipital nerve infiltration in the management of occipital neuralgia. *Eur Radiol* 2015; 25: 2512-2518.
- Knox DL, Mustonen E. Greater occipital neuralgia: an ocular pain syndrome with multiple etiologies. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975; 79: OP513-OP519.
- Kuhn WF, Kuhn SC, Gilberstadt H. Occipital neuralgias: clinical recognition of a complicated headache. A case series and literature review. *J Orofac Pain* 1997; 11: 158-165.
- Lucchesi C, Puglioli M, Gori S. Occipital neuralgia: a symptomatic case caused by an abnormal left vertebral artery. *Neurol Sci* 2013; 34: 243-245.
- Manolitsis N, Elahi F. Pulsed radiofrequency for occipital neuralgia. *Pain Physician* 2014; 17: E709-E717.
- Narouze S, Souzdalnitski D. Occipital nerve entrapment within the semispinalis capitis muscle diagnosed with ultrasound. *Cephalalgia* 2013; 33: 1358-9.
- Pedraza MI, Ruiz-Piñero M, Rodríguez C et al. Neuralgia occipital: características clínicas y terapéuticas de una serie de 14 pacientes. *Rev Neurol (Barc)* 2013; 57: 193-198.
- Pérez-Martínez D, Puente-Muñoz A, Anciones B. Cefalea en los muy ancianos (75 años y más): resultados de una serie consecutiva ambulatoria de 736 pacientes. *Neurología* 2008; 23: 436-440.

Ruiz M, Pedraza MI, de la Cruz C et al. Cefaleas en la persona mayor: Características de una serie de 262 pacientes. *Neurología* 2014; 29: 321-326.

Sierra-Hidalgo F, Ruíz J, Morales-Cartagena A, Martínez-Salio A, Serna J de la, Hernández-Gallego J. Infiltrative cervical lesions causing symptomatic occipital neuralgia. *Cephalalgia* 2011; 31: 1493-1496.

Strauss L, Loder E, Rizzoli P. Transient facial nerve palsy after occipital nerve block: a case report. *Headache* 2014; 54: 1651-1655.

Vanderhoek MD, Hoang HT, Goff B. Ultrasound-guided greater occipital nerve blocks and pulsed radiofrequency ablation for diagnosis and treatment of occipital neuralgia. *Anesth Pain Med* 2013; 3: 256-259.

Zaremski JL, Herman DC, Clugston JR, Hurley RW, Ahn AH. Occipital neuralgia as a sequela of sports concussion: a case series and review of the literature. *Curr Sports Med Rep* 2015; 14: 16-19.

Apartado 1.2.5

Andersen NB, Bovim G, Sjaastad O. The frontotemporal peripheral nerves. Topographic variations of the supraorbital, supratrochlear and auriculotemporal nerves and their possible clinical significance. *Surg Radiol Anat* 2001; 23: 97-104.

Ansari H, Robertson CE, Lane JI, Viozzi CF, Garza I. Auriculotemporal neuralgia secondary to TMJ synovial cyst: a rare presentation of a rare entity. *Headache* 2013; 53: 1662-1665.

Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U et al. expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches. A narrative review. *Headache* 2013; 53: 437-446.

- Chim H, Okada HC, Brown MS et al. The auriculotemporal nerve in etiology of migraine headaches: compression points and anatomical variations. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130: 336-341.
- Damarjian E. Auriculo-temporal neuralgia--an original diagnostic and therapeutic approach. *R I Med J* 1970; 53: 100-101.
- Dias GJ, Koh JM, Cornwall J. The origin of the auriculotemporal nerve and its relationship to the middle meningeal artery. *Anat Sci Int* 2015; 90: 216-221.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2^a ed. *Cephalalgia* 2004 (Suppl.1) 1: 9-160.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
- Janis JE, Hatef DA, Ducic I et al. Anatomy of the auriculotemporal nerve: variations in its relationship to the superficial temporal artery and implications for the treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 1422-1428.
- Komarnitki I, Tomczyk J, Ciszek B, Zalewska M. Proposed classification of auriculotemporal nerve, based on the root system. *PLoS One* 2015; Epub Ahead. Doi: 10.1371/journal.pone.0123120. eCollection 2015.10:e0123120.
- Murayama RA, Stuginski-Barbosa J, Moraes NP, Speciali JG. Toothache referred from auriculotemporal neuralgia: case report. *Int Endod J* 2009; 42: 845-51.
- Piagkou MN, Demesticha T, Piagkos G, Androutsos G, Skandalakis P. Mandibular nerve entrapment in the infratemporal fossa. *Surg Radiol Anat* 2011; 33: 291-299.

- Santos RC, Chagas JF, Bezerra TF, Baptistella JE, Pagani MA, Melo AR. Frey syndrome prevalence after partial parotidectomy. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006; 72: 112-115.
- Schmidt BL, Pogrel MA, Necochea M, Kearns G. The distribution of the auriculotemporal nerve around the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 165-168.
- Soni S, Rath G, Suri R, Vollala VR. Unusual organization of auriculotemporal nerve and its clinical implications. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67: 448-450.
- Speciali JG, Gonçalves DA. Auriculotemporal neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2005; 9: 277-280.
- Stuginski-Barbosa J, Murayama RA, Conti PC, Speciali JG. Refractory facial pain attributed to auriculotemporal neuralgia. *J Headache Pain* 2012; 13: 415-417.
- Yang HM, Kim HJ, Hu KS. Anatomic and histological study of great auricular nerve and its clinical implication. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015; 68: 230-236.

Apartado 1.3

- Alvaro LC, García JM, Sádaba F. Epicrania fugax: tipos clínicos en cuatro nuevos casos. *Neurología* 2008; 23: 732-733 (abstract).
- Cuadrado ML, Gómez-Vicente L, Porta-Etessam J, Marcos de Vega MA, Parejo Carbonell B, Matias Guiu J. Paroxysmal head pain with backward radiation: will epicrania fugax go in the opposite direction? *J Headache Pain* 2010; 11: 75-78.
- Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández de las Peñas C et al. Epicrania fugax: an ultrabrief paroxysmal epicranial pain. *Cephalalgia* 2008; 28: 257-263.

Apartado 7

Alvaro LC, García JM, Sádaba F. Epicrania fugax: Tipos clínicos en cuatro nuevos casos. *Neurología* 2008; 23: 732-733.

Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003; 25: 81-104.

Cohen AS, Matharu MS, Goadsby P. Shortlasting, unilateral, neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA). A prospective clinical study of SUNCT and SUNA. *Brain* 2006; 129: 2746-2760.

Cuadrado ML, Gómez-Vicente L, Porta-Etessam J, Marcos de Vega MA, Parejo Carbonell B, Matias Guiu J. Paroxysmal head pain with backward radiation: will epicrania fugax go in the opposite direction? *J Headache Pain* 2010; 11: 75-78.

Cuadrado ML, Ordás CM, Sánchez-Lizcano M et al. Epicrania fugax: 19 cases of an emerging headache. *Headache* 2013; 53: 764-774.

Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Ruiz-Álvarez L. Eslicarbazepine acetate for a patient with highly resistant epicrania fugax. *Pain Pract* 2015a; 15: E27.

Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Jiménez-Almonacid J, de Lera M, Guerrero AL. Facial pain radiating upwards: could the pain of epicrania fugax start in the lower face? *Headache* 2015b; 55: 690-695.

Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Di Capua D, Pareja JA. A multidirectional epicrania fugax. *Cephalalgia* 2015c; 35: 835-836.

De Lera M, Aledo-Serrano A, Liaño T et al. ¿Es posible la irradiación transversal de la epicrania fugax? Reflexiones a propósito de dos casos. *Neurología* 2014; 29 (Espec Congr): 203 (abstract).

- Fontalba-Navas M, Arjona-Padillo A. Un caso de cefalea atípica con evolución de cefalea numular a epicrania fugax. *Neurología* 2011; 26: 60-61.
- França MC Jr, Costa AL, Maciel JA Jr. Gabapentin responsive idiopathic stabbing headache. *Cephalalgia* 2004; 24: 993-996.
- Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 251-257.
- Guerrero AL, Cuadrado ML, Porta-Etessam J et al. Epicrania fugax: ten new cases and therapeutic results. *Headache* 2010; 50: 451-458.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
- Herrero-Velázquez S, Guerrero-Peral AL, Mulero P et al. Epicránea fugax: características clínicas de una serie de 18 pacientes. *Rev Neurol (Barc)* 2011; 53: 531-537.
- Jin P, Wang Y. Atypical cluster and migraine headache starting with a reverse epicrania fugax. *Pain Med* 2013; 14: 765-766.
- Knox DL, Mustonen E. Greater occipital neuralgia: An ocular pain syndrome with multiple etiologies. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975; 79: OP513-OP519.
- Kuhn WF, Kuhn SC, Gilberstadt H. Occipital neuralgias: clinical recognition of a complicated headache. A case series and literature review. *J Orofac Pain* 1997; 11: 158-165.
- Leandri M, Luzzani M, Cruccu G, Gottlieb A. Drug resistant cluster headache responding to gabapentin: a pilot study. *Cephalalgia* 2001; 21: 744-746.
- Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia – A prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache* 2014; 54: 1574-1582.

- Mulero P, Guerrero AL, Pedraza M et al. Non-traumatic supraorbital neuralgia: a clinical study of 13 cases. *Cephalalgia* 2012; 32: 1150-1153.
- Ordás-Bandera CM, Prieto-Jurczynska C, Martin-Gil L, Diez-Barrio A, Murcia-García FJ, Pardo-Moreno J. Epicrania fugax como forma de inicio de ataques de migraña. *Rev Neurol (Barc)* 2015; 61: 191-192.
- Pareja JA, Caminero AB, Serra J et al. Nummular headache: a coin-shaped cephalalgia. *Neurology* 2002; 58: 1678-1679.
- Pareja JA, Pareja J, Yangüela J. Nummular headache, trochleitis, supraorbital neuralgia, and other epicranial headaches and neuralgias: the epicranias, *J Head Pain* 2003; 4: 125-131.
- Pareja JA, Cuadrado ML. SUNCT syndrome. An update. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 591-599.
- Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández de las Peñas C et al. Epicrania fugax: an ultrabrief paroxysmal epicranial pain. *Cephalalgia* 2008; 28: 257-263.
- Pareja JA, Sjaastad O. Primary stabbing headache. *Handb Clin Neurol* 2010; 97: 453-457.
- Pareja JA, Bandrés P. Linear interictal pain in epicrania fugax. *J Headache Pain*. 2015; 16: 25.
- Pedraza MI, Ruiz-Piñero M, Rodríguez C et al. Neuralgia occipital: características clínicas y terapéuticas de una serie de 14 pacientes. *Rev Neurol* 2013; 57: 193-198.
- Porta-Etessam J, Martínez-Salio A, Berbel A, Benito-León J. Gabapentin (neurontin) in the treatment of SUNCT syndrome. *Cephalalgia* 2002; 22: 249-250.
- Trucco M, Mainardi F, Perego G, Zanchin G. Nummular headache: First Italian case and therapeutical proposal. *Cephalalgia* 2006; 26: 354-356.

Trucco M. Nummular headache: Another case treated with gabapentin. *J Head Pain* 2007; 8: 137-138.

Wang Y, Tian MM, Wang XH et al. Linear headache: a recurrent unilateral head pain circumscribed in a line-shaped area. *J Headache Pain* 2014; 15: 45.