



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE LA
CEFALEA NUMULAR EN UNA SERIE DE PACIENTES**

Presentada por Cristina García Iglesias
para optar al grado de
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Prof. Dr. D. David García Azorín

Prof. Dr. D. Ángel Luis Guerrero Peral

TESIS DOCTORAL



Universidad de Valladolid

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE LA
CEFALEA NUMULAR EN UNA SERIE DE PACIENTES**

DOCTORANDA: Cristina García Iglesias

DIRECTORES DE TESIS: Prof. Dr. D. David García Azorín

Prof. Dr. D. Ángel Luis Guerrero Peral

Valladolid, 2025

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de este camino, he contado con el apoyo incondicional de personas que han sido fundamentales en mi vida y en la realización de esta tesis.

A mi familia, especialmente a mis padres, que han sido mi pilar en cada paso. Su amor, comprensión y sacrificios han sido la base sobre la que he construido mis sueños. Gracias por enseñarme el valor del esfuerzo, por confiar en mí incluso en los momentos en los que yo misma dudaba y por estar siempre ahí, con una palabra de aliento y con cada abrazo que todo lo cura. Este logro es gracias a ellos.

A mis amigos, mi refugio en los días difíciles y mi alegría en cada pequeño avance. Gracias por su paciencia, por entender mis ausencias, por sus risas cuando más las necesitaba y por recordarme que la vida es mucho más. Sus palabras de ánimo, su confianza en mí y, sobre todo, su forma de hacerme sentir que nunca estaba sola en este camino han sido ejemplares. Su compañía ha sido el aire fresco de este largo camino.

A mis compañeros de trabajo, quienes han sido un ejemplo de dedicación y vocación. Compartir días de trabajo y guardias ha sido un espacio de crecimiento, aprendizaje y un privilegio. Gracias por todas esas conversaciones, el apoyo diario y por ser parte de esta etapa tan importante de mi vida. En especial gracias a Isabel, mi tutora, por abrirme las puertas del mundo de la investigación, por contagiarme tu pasión y por creer en mí desde el principio. Sin tu guía y confianza, esto no hubiese sido posible.

A mis directores de tesis, David y Ángel, mi más sincero agradecimiento. Gracias por cada oportunidad, por su dedicación y su gran disponibilidad. Su paciencia infinita, su orientación y todo lo que me han enseñado ha sido incalculable. No solo han sido los mejores mentores, sino también un ejemplo a seguir. Gracias por cada consejo, por cada corrección y por ayudarme a avanzar cada día.

A los pacientes, por su confianza y colaboración, ya que sin ellos hubiese sido imposible desarrollar este trabajo. Gracias por su valiosa participación y por el aprendizaje proporcionado para poder contribuir modestamente en el conocimiento y la comprensión de su patología.

Esta tesis no es solo el resultado de mi esfuerzo, sino del apoyo, el cariño y la enseñanza de todos vosotros. Gracias.

RESUMEN

Introducción

La cefalea numular (CN) fue descrita por primera vez en 2002 por Juan Pareja, quien identificó un tipo de dolor circunscrito en forma de moneda en la cabeza. En 2005, la CN fue incluida en la Clasificación Internacional de Cefaleas en su apéndice de investigación y en 2018 en el cuerpo principal de la clasificación. Su fisiopatología sugiere un origen epicraneal relacionado con fibras nerviosas superficiales. Se han reportado más de 500 casos en el mundo, lo que ha permitido definir mejor su fenotipo clínico y respuesta al tratamiento. Clínicamente, suele afectar a adultos de mediana edad, con predominio femenino y localización generalmente parietal. El diagnóstico es clínico y se apoya en estudios de neuroimagen para descartar otras causas. Su tratamiento aún carece de ensayos clínicos robustos, aunque se han utilizado varios fármacos con resultados variables.

Objetivo

Los objetivos de esta tesis son: 1) Describir una serie de casos de cefalea numular secundaria; 2) Analizar, en una extensa serie hospitalaria de pacientes con CN: la efectividad y tolerancia del tratamiento sintomático y preventivo, comparar los diferentes tratamientos preventivos, y establecer, en base a ello, una serie de recomendaciones terapéuticas; 3) Analizar en el seguimiento de una extensa serie hospitalaria de pacientes con CN: la historia natural de los pacientes que no requieren tratamiento preventivo y la evolución de los pacientes que reciben tratamiento preventivo.

Métodos

Para conseguir los objetivos de la tesis, se realizaron tres estudios observacionales en un hospital público terciario, a partir de un registro prospectivo iniciado en 2008. Los estudios incluyeron: una serie de casos de CN secundaria, el estudio NUMITOR, que evaluó la respuesta a tratamientos sintomáticos y preventivos en 183 pacientes, y un estudio longitudinal con 168 pacientes y un seguimiento medio de 6,7 años. Cada estudio tenía sus criterios de inclusión concretos. Se analizaron variables demográficas,

fenotipo clínico, respuesta a tratamientos y evolución a largo plazo. Los datos se recopilaron mediante historias clínicas y entrevistas personales, almacenándose en la base de datos REDCAP. Se utilizaron pruebas estadísticas para evaluar asociaciones y la efectividad de los tratamientos, con un umbral de significación del 0,05.

Resultados

La tesis incluyó la publicación de tres artículos sobre la CN. En el primer estudio, se identificaron ocho casos de CN secundaria asociada a lesiones estructurales, clasificadas en intracraneales, óseas y subcutáneas y se revisaron los casos de CN secundaria publicados en la literatura, objetivando la similitud de las características fenotípicas y demográficas de los casos primarios y secundarios. El segundo estudio (NUMITOR) analizó la respuesta al tratamiento en 183 pacientes, demostrando que la onabotulinumtoxinaA (onabotA) fue el tratamiento preventivo más eficaz y mejor tolerado, seguido de la gabapentina. En el tercer estudio, con un seguimiento medio de 6,7 años en 168 pacientes con CN, se observó que dos tercios de los pacientes requirieron tratamiento preventivo, con una respuesta favorable en el 80% de los casos, mientras que un grupo de pacientes presentaron una remisión espontánea a lo largo del seguimiento.

Conclusiones

Las características clínicas y demográficas de la CN secundaria y primaria son similares. Se recomienda realizar estudios de neuroimagen de manera sistemática. En muchos casos, la respuesta al tratamiento médico evitó la cirugía, destacando la OnabotA como una opción preventiva efectiva. En el estudio NUMITOR, OnabotA fue el tratamiento preventivo más eficaz y mejor tolerado. En el seguimiento a largo plazo, tras una mediana de 6,7 años, la mayoría de los pacientes no presentaban síntomas y los que continuaban sintomáticos mostraron una reducción en la frecuencia de cefaleas. Dos tercios de los pacientes requirieron tratamiento preventivo y el 80% respondió favorablemente, y casi la mitad experimentaron una ausencia total de dolor al final del seguimiento.

ABSTRACT

Background

Nummular headache (NH) was first described in 2002 by Juan Pareja, who identified a circumscribed coin-shaped type of pain in the head. In 2005, NH was included in the International Classification of Headache Disorders in its research appendix and in 2018 in the main body of the classification. Its pathophysiology suggests an epicranial origin related to superficial nerve fibers. More than 500 cases have been reported worldwide, which has allowed us to better define its clinical phenotype and response to treatment. It usually affects middle-aged adults, with a female predominance and parietal location. The diagnosis is clinical and is supported by neuroimaging studies to rule out other causes. Its treatment still lacks clinical trials, although several drugs have been used with variable results.

Objectives

The objectives of this thesis are: 1) Describe a series of cases of secondary nummular headache; 2) Analyze, in an extensive hospital series of patients with NH: the effectiveness and tolerance of symptomatic and preventive treatment, compare the different preventive treatments, and establish, based on this, a series of therapeutic recommendations; 3) Analyze, in the follow-up of an extensive hospital series of patients with NH: the natural history of patients who do not require preventive treatment and the evolution of patients who receive preventive treatment.

Methods

To achieve the objectives of the thesis, three observational studies were carried out in a tertiary public hospital, based on a prospective registry started in 2008. The studies included: a series of cases of secondary NH, the NUMITOR study, which evaluated the response to symptomatic and preventive treatments in 183 patients, and a longitudinal study with 168 patients and a mean follow-up of 6.7 years. Each study had its specific inclusion criteria. Demographic variables, clinical phenotype, response to treatments and long-term evolution were analyzed. Data were collected through medical records and personal interviews, and stored in the REDCAP database. Statistical tests were used

to evaluate associations and the effectiveness of the treatments, with a significance threshold of 0.05.

Results

The thesis included the publication of three articles on NH. In the first study, 8 cases of secondary NH associated with structural lesions were identified, classified as intracranial, bone and subcutaneous, and the cases of secondary NH published in the literature were reviewed, observing the similarity of the phenotypic and demographic characteristics of the primary and secondary cases. The second study (NUMITOR) analyzed the response to treatment in 183 patients, demonstrating that onabotulinumtoxinA (onabotA) was the most effective and best tolerated preventive treatment, followed by gabapentin. In the third study, with a mean follow-up of 6.7 years in 168 patients with NH, it was observed that two-thirds of the patients required preventive treatment, with a favorable response in 80% of the cases, and a group of patients presented spontaneous remission throughout the follow-up.

Conclusions

The clinical and demographic characteristics of secondary and primary NH are similar. It is recommended to perform neuroimaging studies systematically. In many cases, the response to medical treatment prevented surgery, highlighting OnabotA as an effective preventive option. In the NUMITOR study, OnabotA was the most effective and best tolerated preventive treatment. In long-term follow-up, after a median of 6.7 years, the majority of patients were symptom-free and those who remained symptomatic showed a reduction in headache frequency. Two-thirds of patients required preventive treatment and 80% responded favorably, and almost half experienced complete freedom from pain at the end of follow-up.

ABREVIATURAS

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

ANA: anticuerpos antinucleares

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*calcitonin gene related peptide*)

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas 3ª edición

Cm: centímetros

CN: cefalea numular

EVA: escala verbal analógica

F: femenino

FR: factor reumatoide

IHS: *International Headache Society*

M: masculino

NH: *nummular headache*

OnabotA: onabotulinumtoxinA

PCR: proteína C reactiva

REDCAP: *research electronic data capture*

RIC: rango intercuartílico

RMN: resonancia magnética nuclear

SNNOOP10: acrónimo que incluye la lista de banderas rojas del paciente con cefalea (*Systemic symptoms including fever, Neoplasm in history, Neurologic deficit dysfunction, Onset of headache is sudden or abrupt, Older age (>65 years), Pattern*

change or recent onset of headache, Positional headache, Precipitated by sneezing, coughing, or exercise, Papilledema, Progressive headache and atypical presentations, Pregnancy or puerperium, Painful eye with autonomic features, Posttraumatic onset of headache, Pathology of the immune system, Painkiller overuse or new drug at onset of headache)

TAC: tomografía axial computarizada

TENS: Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (*Transcutaneous electrical nerve stimulation*)

VSG: velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE

1. Introducción.....	17
1.1. Cefalea numular, su historia.....	17
1.2. Epidemiología.....	20
1.3. Fisiopatología.....	21
1.4. Fenotipo clínico.....	25
1.5. Diagnóstico.....	28
1.6. Historia natural.....	30
1.7. Formas secundarias.....	31
1.7.1. Cefalea numular postraumática.....	31
1.7.2. Cefalea numular secundaria.....	33
1.8. Tratamiento.....	34
2. Hipótesis.....	37
3. Objetivos.....	39
4. Material y métodos.....	41
4.1. Diseño del estudio.....	41
4.2. Entorno del estudio.....	42
4.3. Aspectos éticos.....	42
4.4. Criterios de elegibilidad.....	43
4.5. Fuentes de datos.....	47
4.6. Variables.....	47
4.7. Análisis estadístico.....	51

5. Resultados.....	53
5.1. Artículo 1: <i>Secondary Nummular Headache: a new case series and review of the literature</i>	53
5.2. Artículo 2: <i>Treatment of primary nummular headache: a series of 183 patients from the NUMITOR study</i>	65
5.3. Artículo 3: <i>Long-term outcomes of nummular headache: A series of 168 patients and 1198 patient-years of follow-up</i>	77
6. Discusión.....	89
6.1. Discusión características clínicas y demográficas de la serie de nuestro centro	94
6.2. Discusión del artículo 1: serie de CN secundarias.....	95
6.3. Discusión del artículo 2: estudio NUMITOR.....	106
6.4. Discusión del artículo 3: seguimiento a largo plazo.....	109
6.5. Limitaciones del trabajo de tesis doctoral.....	112
6.6. Fortalezas del trabajo de tesis doctoral.....	112
6.7. Sigüientes pasos en nuestra línea de investigación en cefalea numular.....	113
7. Conclusiones.....	115
8. Referencias.....	117
9. Anexos.....	133
9.1. Anexo 1: Aprobación del Comité Ético.....	133
9.2. Anexo 2: Aprobación del Estudio Numitor por Gerencia Regional de Salud de Castilla y León.....	135
9.3. Registro en <i>Clinicaltrials</i> de Estudio NUMITOR.....	137
9.4. Formulario de recogida de datos de REDCAP.....	139
9.5. Material complementario del artículo 3 (seguimiento a largo plazo).....	169

1. Introducción

1.1. Cefalea numular, su historia

La cefalea numular (CN) es una cefalea descrita por primera vez en el año 2002 por el neurólogo español Juan Pareja. Este investigador atendió en su consulta a trece pacientes que presentaban un dolor de cabeza localizado en un área muy bien delimitada y fija del cráneo en forma de moneda, de ahí su nombre (*nummus*, “moneda” en latín) (Pareja *et al*, 2002).

En esta primera serie de 13 pacientes, la CN afectó a cinco varones (edad media de inicio de 50 años con un rango de 26 a 66) y ocho mujeres (con una edad media de 53 años con un rango de 33 a 70). El cuadro se describió como una cefalea limitada a una zona circunscrita cuyo área tenía forma redondeada u ovoidea, de entre 2 y 6 cm de diámetro (Pareja *et al*, 2002).

Existía por un lado un dolor basal de intensidad leve a moderada, de carácter generalmente opresivo y, por otro, posibles exacerbaciones sobreimpuestas, de carácter lancinante, intensidad moderada y de duración variable (Pareja *et al*, 2002).

El área dolorosa se localizaba con mayor frecuencia en el túber parietal (*FIGURA 1*). El dolor persistía durante días a meses, con fluctuaciones menores. Se observaron periodos espontáneos de remisión del dolor en un 38% de los pacientes.

En la exploración física, el 70% de los pacientes presentaban hipoestesia y parestesias al tacto del área dolorosa, y solo en uno de los pacientes se objetivó un área de alopecia areata coincidente con el área dolorosa, existiendo una relación temporal entre la presencia de la alopecia y la aparición del dolor (Pareja *et al*, 2002).

Algunos pacientes padecían otras cefaleas primarias, como migraña o cefalea tipo tensión, pero describían este dolor como diferente a los presentes con anterioridad, sin relacionarse ni temporal ni espacialmente con la cefalea numular (Pareja *et al*, 2002).

En cuatro de los pacientes de esta primera serie se reportó un traumatismo craneoencefálico menor, y en dos de ellos en estrecha relación temporal y espacial con la aparición del dolor.

Los estudios de neuroimagen y las pruebas de laboratorio realizadas en todos los pacientes no revelaron anomalías estructurales ni enfermedades sistémicas subyacentes por lo que se consideró que probablemente se tratase de una nueva cefalea primaria (Pareja *et al*, 2002).

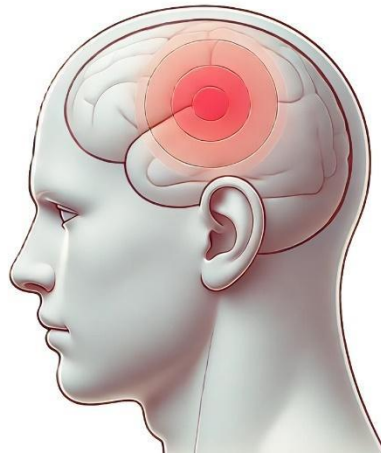


FIGURA 1. Representación de cefalea numular. Creada por Wall-E por Cristina García Iglesias.

Desde la descripción inicial al momento del depósito de la tesis se han descrito en el mundo más de 500 casos, perfilando las características del fenotipo clínico, así como la respuesta al tratamiento (Pareja *et al*, 2002, Monzillo *et al*, 2004, Pareja *et al*, 2004, Evans *et al*, 2005, Seo *et al*, 2005, Dach *et al*, 2006, Evans *et al*, 2006, Fernández-de-las-Peñas *et al*, 2006, Trucco *et al*, 2006, Fernández-de-las-Peñas *et al*, 2007, Grosberg *et al*, 2007, Kraya *et al*, 2007, Mathew *et al*, 2008, Trucco *et al*, 2007, Guillem *et al*, 2007, Guerrero *et al*, 2008, Zhu *et al*, 2008, Pareja *et al*, 2008, Tayeb *et al*, 2008, Giffin *et al*, 2009, Álvaro *et al*, 2009, Cuadrado *et al*, 2009, Fernández-de-las-Peñas *et al*, 2009, Fernández-de-las-Peñas *et al*, 2009, Guillem *et al*, 2009, Ruscheweyh *et al*, 2010, Baldacci *et al*, 2010, Cuadrado *et al*, 2010, Dabscheck *et al*, 2010, Man *et al*, 2010, Moon *et al*, 2010, Porta-Etessam *et al*, 2010, Robbins *et al*, 2010, Cortijo *et al*, 2011, Guerrero *et al*, 2011, Herrero-Velázquez *et al*, 2011, Rocha-Filho *et al*, 2011, Velayuthan *et al*, 2011, Yamazaki *et al*, 2011, Chen *et al*, 2012, Guerrero *et al*, 2012, Chen *et al*, 2012, Schwartz *et al*, 2013, Chui *et al*, 2013, Yin *et al*, 2013, Herrero-Velázquez *et al*, 2013, Herrero-Velázquez *et al*, 2013, Dai *et al*, 2013, Danno *et al*, 2013, Irimia *et al*, 2013, Irkec *et al*, 2013, Pedraza *et al*, 2013, Ramón *et al*, 2013, Mulero *et al*, 2013, Goldberg *et al*, 2014, Herrero-Velázquez *et al*, 2014, Iwanowski *et al*, 2014, Kurian *et al*, 2014, Rodríguez *et al*, 2014, López-Ruiz *et al*, 2014, Ulivi *et al*,

2014, López-Mesonero *et al*, 2014, Barón *et al*, 2015, Rodríguez *et al*, 2015, Ruiz-Piñero *et al*, 2015, Chirchiglia *et al*, 2016, Camacho-Velásquez *et al*, 2016, Colombo *et al*, 2016, Finkel *et al*, 2017, Bünger *et al*, 2018, Guyuron *et al*, 2018, Liu *et al*, 2018, Lupi *et al*, 2018, Pavao-Martins *et al*, 2018, Silva-Rosas *et al*, 2018, García-Azorín *et al*, 2019, Jiang *et al*, 2019, Rammohan *et al*, 2019, Toom *et al*, 2019, Trigo *et al*, 2019, Pellesi *et al*, 2020, Clar-de-Alba *et al*, 2020, Gutiérrez-Sánchez *et al*, 2020, Patel *et al*, 2020, Ros-Forteza *et al*, 2020, Thomas *et al*, 2020, Gómez-Camello *et al*, 2021, Hall *et al*, 2021, Panda *et al*, 2021, Turk *et al*, 2021, Venattu *et al*, 2021, García-Iglesias *et al*, 2021, Ikram *et al*, 2022, Lax *et al*, 2022, López-Bravo *et al*, 2022, Sánchez-Galindo *et al*, 2022, Ighodaro *et al*, 2022, García-Iglesias *et al*, 2022, García-Iglesias *et al*, 2023, Sierra-Mencía *et al*, 2023, Tereshko *et al*, 2023, Sánchez-Soblechero *et al*, 2024, Cabral *et al*, 2024, Liu *et al*, 2024).

La creciente evidencia acumulada motivó que la CN fuese incluida por primera vez en la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC), en su segunda edición de 2005 (*The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition*, 2005), en el apéndice de investigación, dentro del grupo 13 (Neuralgias craneales y causas centrales de dolor facial), en el epígrafe A13.7.1.

Tras un buen número de publicaciones que asentaron su fenotipo, la cefalea numular se incluyó en el cuerpo principal de la clasificación en su última edición (*The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*, 2018), esta vez dentro del grupo 4 (otras cefaleas primarias) en el epígrafe 4.8.

En la *TABLA 1* se presentan las diferencias entre los criterios diagnósticos propuestos por ambas ediciones de la CIC.

CIC 2	CIC 3
Descripción de cefalea numular:	
Dolor en una pequeña zona circunscrita de la cabeza en ausencia de cualquier lesión de las estructuras subyacentes.	Dolor de duración muy variable, pero a menudo crónico, en una pequeña zona circunscrita del cuero cabelludo y en ausencia de cualquier lesión estructural subyacente.
Criterios diagnósticos:	
A. Dolor de cabeza leve a moderado que cumple los criterios B y C: B. El dolor se siente exclusivamente en una zona redondeada o elíptica, normalmente de 2 a 6 cm de diámetro. C. El dolor es crónico y continuo o interrumpido por remisiones espontáneas que duran semanas o meses. D. No se atribuye a otro trastorno.	A. Dolor de cabeza continuo o intermitente que cumple el criterio B. B. Se siente exclusivamente en una zona del cuero cabelludo, con todas las siguientes cuatro características: - De contornos bien definidos - Fijo en forma y tamaño - Forma redonda o elíptica - De 1 a 6 centímetros de diámetro C. No se explica mejor por otro diagnóstico de la CIC tercera edición.

TABLA 1. Comparación criterios diagnósticos CIC-2 y CIC-3 de la cefalea numular (*The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition, 2005, The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018*).

1.2. Epidemiología

Tras la publicación de las primeras series de pacientes con CN, se estimó una incidencia de 6,4/100.000 habitantes/año (Pareja *et al*, 2004), pero según se fueron sumando casos, la incidencia calculada fue de entre 6-9 casos por 100.000 habitantes por año en la consulta de neurología, aunque puede estar subestimada (Pareja *et al*, 2004, Grosberg *et al*, 2007, Cuadrado *et al*, 2018, Clar-de-Alba *et al*, 2020). Hasta el momento, no existen

estudios de prevalencia de la CN, pero se estima en el 0,03% de la población general (Clar-de-Alba *et al*, 2020).

En un estudio llevado a cabo en siete centros terciarios de cefalea en Italia durante tres años, la CN supuso el 0,1% de los diagnósticos en un registro con más de 20.000 pacientes incluidos (Lupi *et al*, 2018).

En publicaciones previas a esta tesis de la serie de la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, la CN supone el 4,6% de los pacientes incluidos en el registro de la unidad de cefaleas (Guerrero *et al*, 2012). Esta cifra podría estar subestimada dado que pacientes con CN pueden estar escasamente sintomáticos, de forma que, o no consultan, o si lo hacen en atención primaria pueden no ser derivados al nivel de medicina hospitalaria (Guerrero *et al*, 2008, Trigo *et al*, 2019).

La CN supone el 6% de todas las cefaleas hemicraneales que consultan en una unidad de cefaleas. (Ramón *et al*, 2013) (TABLA 2)

Epidemiología de de la CN	
En consulta de neurología	6-9/100.000 habitantes/año
En unidad de cefaleas	4,6% de los pacientes
Entre las cefaleas hemicraneales	6% de los pacientes

TABLA 2. Resumen de la epidemiología de la CN.

1.3. Fisiopatología

Tras la publicación de las primeras series de casos, la topografía característica de este tipo de cefalea hacía sugerir a los primeros autores que la CN tenía un origen epicraneal, con un dolor transmitido u originado en las ramas terminales de los nervios cutáneos del cuero cabelludo. Ello explicaría tanto la localización circunscrita del dolor, como los síntomas y signos de afectación sensitiva (Pareja *et al*, 2004).

También se ha sugerido que el dolor en la CN puede ser consecuencia de la disfunción de las fibras C superficiales. (Pareja *et al*, 2003, Trigo *et al*, 2019).

Por otro lado, la localización ocasional del área dolorosa en la línea media y la ausencia de respuesta observada desde las primeras descripciones a tratamiento con infiltraciones de anestésicos locales en la zona dolorosa, hacen poco probable que la causa del dolor sea la afectación de troncos nerviosos, y por ello se planteó desde el principio la plausibilidad de la implicación de los tejidos epicraneales (incluyendo cráneo, cuero cabelludo, vasos y nervios). (Pareja *et al*, 2003, Pareja *et al*, 2004, Pareja *et al*, 2005, Trucco *et al*, 2006, Cuadrado *et al*, 2010).

En 2007, Fernández de las Peñas y colaboradores compararon la sensibilidad epicraneal de una serie de pacientes con CN frente a pacientes con cefalea tensional crónica y controles sanos emparejados. En los pacientes con CN la sensibilidad fue simétrica entre el hemicráneo sintomático y el asintomático. Al comparar pacientes con CN y cefalea tipo tensión, este autor observó más sensibilidad en los pacientes con cefalea tipo tensión, así como una sensibilidad comparable entre los casos con CN y los controles. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la CN no se trate de un trastorno generalizado, sino más bien restringido a un área bien delimitada (Fernández-de-las-Peñas *et al*, 2007).

En otro estudio, este mismo grupo de autores objetivó por algometría un aumento local de la sensibilidad a la presión restringida al área afecta en comparación con el lado opuesto no afectado. Este hallazgo apoya que existe una disfunción periférica y circunscrita, ya que la palpación sistemática de los tejidos pericraneales no ha demostrado un aumento generalizado del dolor pericraneal en pacientes con CN (Fernández-de-las-Peñas *et al*, 2006).

En 2009, Kosaras y colaboradores estudiaron la inervación sensorial en modelos animales, concretamente en huesos craneales de ratón, observando que las suturas craneales constituyen los principales conductos por los que atraviesan la mayor parte de las fibras nerviosas que parecían emerger de la duramadre, y se extendían finalmente por el periostio. Sin embargo, la mayoría de los nervios periósticos parecían derivar de nervios extracraneales, sugiriendo que el dolor de la CN podría estar relacionado con las conexiones periféricas (Kosaras *et al*, 2009).

En 2010, Cuadrado y colaboradores analizaron en 21 pacientes con CN emparejados con 21 controles sanos el mapa de algometría formado por 21 puntos distribuidos en el cuero cabelludo, como se muestra en las *FIGURAS 2 y 3*, además de medir la sensibilidad del área sintomática y de un punto simétrico no sintomático. En ambos grupos, no hubo diferencias significativas al medir los umbrales de dolor por presión, ni entre lados de la cabeza ni entre grupos, pero sí se mostró una disminución local del umbral en la zona sintomática en comparación con el punto simétrico no sintomático, respaldando de nuevo el origen periférico del dolor (Cuadrado *et al*, 2010).

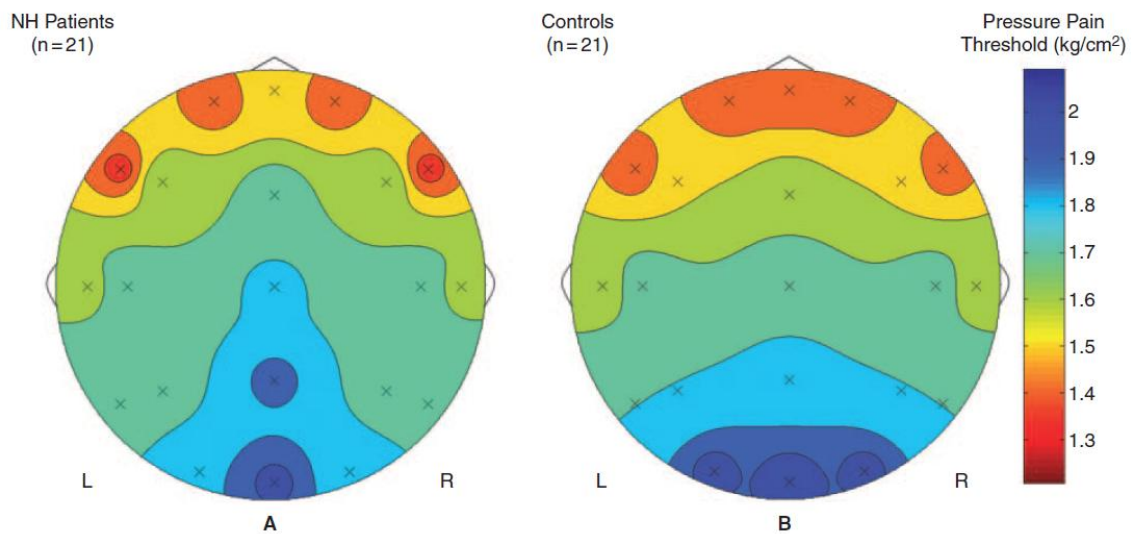


FIGURA 2. Mapa topográfico de algometría de dos sujetos controles sanos, del artículo “*Pressure pain sensitivity of the scalp in patients with nummular headache: a cartographic study*” de Cuadrado (Cuadrado *et al*, 2010).

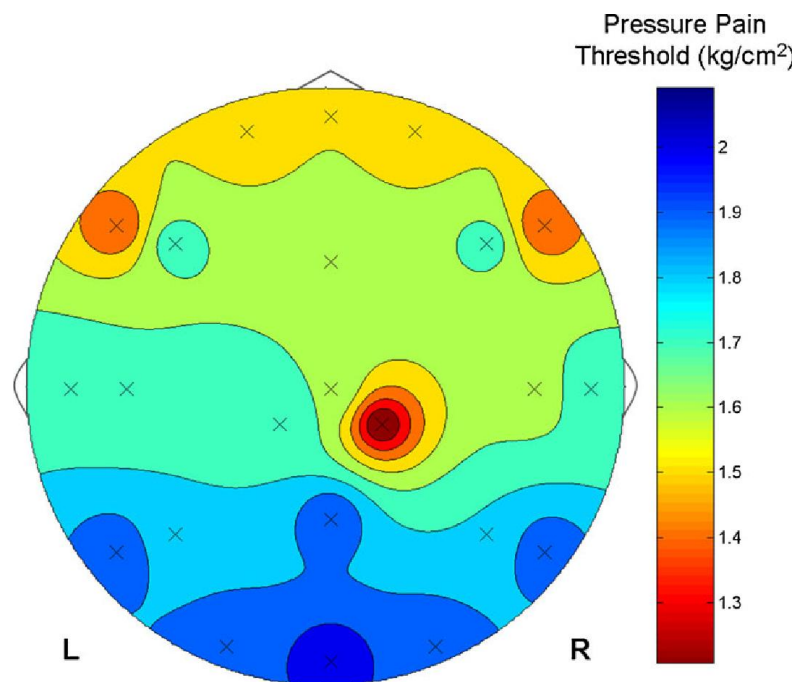


FIGURA 3. Mapa topográfico de algometría de sujeto con cefalea numular, del artículo “*Pressure pain sensitivity of the scalp in patients with umular headache: a cartographic study*” de Cuadrado (Cuadrado *et al*, 2010).

En 2012, *Chen* y su equipo propusieron que los trastornos autoinmunes podrían causar una neuropatía distal sensitiva, por lo que la CN podría explicarse como una forma de neuropatía dolorosa epicraneal mediada por autoinmunidad (*Chen et al*, 2012), aunque esta afirmación ha perdido fuerza con el transcurso de los años, por no encontrarse indicios que apoyasen dicha hipótesis en otros estudios, no observándose una mayor frecuencia de otras enfermedades inmunes ni tampoco mayor frecuencia de autoanticuerpos o alteraciones analíticas sugestivas de la existencia de un problema inflamatorio activo.

La existencia de casos de CN bifocal o multifocal puede sugerir una etiología central pero no desacredita la teoría periférica (*Chen et al*, 2013). Otros factores que apoyarían la hipótesis de origen central del dolor serían la falta de respuesta habitual a los bloqueos de nervios epicraneales, la respuesta ocasional a tratamientos sintomáticos y preventivos de acción central (Trigo *et al*, 2019, Manual de práctica clínica en cefaleas, 2020), y la presencia de características migrañosas asociadas ocasionalmente al dolor (Pareja *et al*, 2003, Cuadrado *et al*, 2018). Esta hipótesis del origen central del dolor

parece menos consistente dada la limitación del área dolorosa y la difícil concordancia con el hecho de presentar una zona limitada de hiperalgesia o alodinia (Fernández-de-las-Peñas *et al*, 2007, Cuadrado *et al*, 2018).

En las primeras publicaciones, existían dudas de si la CN estaría en relación con trastornos psiquiátricos como la ansiedad o la depresión, lo que no se ha podido establecer (Fernández-de-las-Peñas *et al*, 2007, Janjua *et al*, 2024). Esta asociación es común con otras cefaleas primarias, y dada la elevada prevalencia de estas patologías, es frecuente encontrar pacientes que presenten ambos desórdenes.

La CN se considera una cefalea primaria o idiopática. Sin embargo, existen varios factores precipitantes que se han sido descritos en su aparición: traumatismo craneal, infección por virus de varicela zoster y cirugía craneal (Trigo *et al*, 2019). Ya en las primeras series se describieron algunos casos relacionados con un traumatismo previo (Pareja *et al*, 2002, Grosberg *et al*, 2007) y la serie más larga de CN postraumáticas fue descrita por nuestro equipo (Trigo *et al*, 2019).

1.4. Fenotipo clínico

La TABLA 3 presenta las principales características clínicas y demográficas de la CN en las series más numerosas.

La proporción entre mujeres y hombres es de 1,6:1 (Patel *et al*, 2020, Cuadrado *et al*, 2023, Janjua *et al*, 2024), La edad media al diagnóstico se sitúa entre la cuarta y quinta década de la vida y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico está en torno a los 20 meses (Trigo *et al*, 2019, Patel *et al*, 2020, Cuadrado *et al*, 2023, Sánchez-Soblechero *et al*, 2024)

Respecto al carácter del dolor, el opresivo es el más frecuente (en torno al 40% de los casos), seguido de urente (20%), punzante (20%) y, con menor frecuencia, pulsátil (6%). El dolor puede ser tanto continuo como intermitente (Guerrero *et al*, 2012, Trigo *et al*, 2019, Patel *et al*, 2020, Sánchez-Soblechero *et al*, 2024).

Cualquier parte de la bóveda craneal puede verse afectada, pero la localización más frecuente del área dolorosa es la región parietal, en concreto el túber parietal, seguida de las regiones occipital y frontal, y en menor medida temporal. No hay diferencias entre el hemicráneo izquierdo y derecho, y en menos del 10% de los casos el área dolorosa se localiza en la línea media. En la *FIGURA 4* se muestran las localizaciones más frecuentes de la CN. (Guerrero *et al*, 2012, Trigo *et al*, 2019, Patel *et al*, 2020, Cuadrado *et al*, 2023, Sánchez-Soblechero *et al*, 2024).

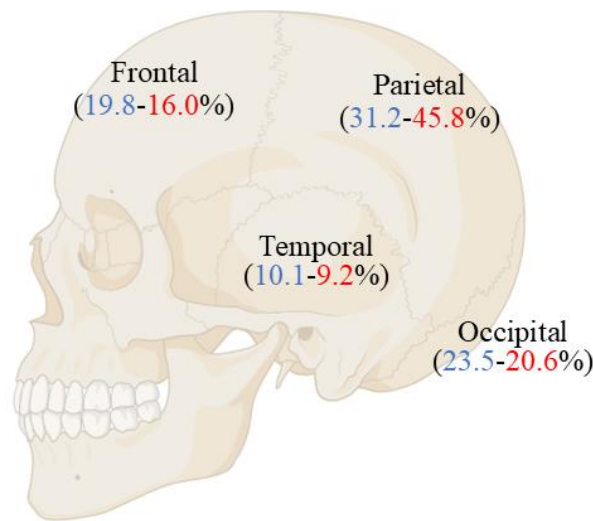


FIGURA 4. Representación de las localizaciones más frecuentes de la CN, según las series más numerosas, en azul los porcentajes publicados por Trigo (n=225) (Trigo *et al*, 2019) y en rojo los publicados por Sánchez-Soblechero (n=131) (Sánchez-Soblechero *et al*, 2024). Creada por BioRender por Cristina García Iglesias.

La mayoría de los casos presentados de CN en la literatura son unifocales, pero se han descrito más de 46 casos de CN bifocal (Cuadrado *et al*, 2009, Ruscheweyh *et al*, 2010, Rocha-Filho *et al*, 2011, Guerrero *et al*, 2011, Chen *et al*, 2012, Danno *et al*, 2013, Trigo *et al*, 2019, Thomas *et al*, 2020, Cuadrado *et al*, 2023, Cabral *et al*, 2024) y 3 casos de CN multifocal (Porta-Etessam *et al*, 2010, Goldberg *et al*, 2014, Herrero-Velázquez *et al*, 2014, Rodríguez *et al*, 2015). Estas áreas dolorosas pueden localizarse en el mismo hemicráneo o no, no son necesariamente simétricas, y pueden aparecer en distintos momentos de la evolución de la enfermedad (Guerrero *et al*, 2011).

El área dolorosa se presenta con forma circular en más del 75% de los pacientes con CN, y con un diámetro medio de alrededor de 4 cm (Guerrero *et al*, 2012, Trigo *et al*,

2019, Cuadrado *et al*, 2023), aunque se han descrito casos atípicos con diámetros entre 0,6 y 10 cm (Zhu *et al*, 2008, Moon *et al*, 2010, Dai *et al*, 2013).

La intensidad del dolor es variable, incluso a lo largo de la evolución en el mismo paciente. La media de la intensidad del dolor en una escala analógica (cero: ausencia de dolor, diez: peor dolor imaginable) es de cinco sobre diez (Trigo *et al*, 2019, Patel *et al*, 2020).

La presencia de exacerbaciones es referida por la mitad de los pacientes (Guerrero *et al*, 2012, Trigo *et al*, 2019) aunque no todas las series lo registran. Las exacerbaciones pueden tener una duración variable, y presentan una intensidad superior a la del dolor basal (Guerrero *et al*, 2012). Estas exacerbaciones pueden desencadenarse de manera espontánea o bien ante estímulos como el movimiento de la cabeza, maniobras que produzcan Valsalva o ante estímulos táctiles ligeros en el área sintomática (Cuadrado *et al*, 2023).

El perfil temporal de la CN puede clasificarse en crónico, cuando se presenta durante en un periodo igual o mayor de tres meses, o episódico cuando se presenta durante menor duración (*The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*, 2018). Este perfil temporal es variable según las series, pero parece que la mitad de los pacientes con CN presentan un patrón crónico y la mitad un patrón episódico (Trigo *et al*, 2019, Sánchez-Soblechero *et al*, 2024). Otros autores clasifican la cefalea como crónica cuando se manifiesta más de 15 días al mes, objetivándose hasta en tres cuartas partes de los pacientes con esta definición (Cuadrado *et al*, 2023).

La alodinia no fue una característica analizada en todas las series, pero afecta a más de un tercio de los pacientes con CN, y podría ser un predictor de buena respuesta a OnabotA (Trigo *et al*, 2019, García-Azorín *et al*, 2019).

Se han descrito alteraciones sensitivas en la zona dolorosa en al menos un 30% de los pacientes, (Guerrero *et al*, 2012, Trigo *et al*, 2019, Patel *et al*, 2020) pero en series más recientes llegan a detectar estas alteraciones hasta en el 62,5% de los casos (Sánchez-Soblechero *et al*, 2024).

Característica	Trigo <i>et al</i>, 2019 (n=225)	Patel <i>et al</i>, 2020 (n=110)	Sánchez-Soblechero <i>et al</i>, 2024 (n=131)
Sexo femenino	64,4%	67%	67,2%
Edad al diagnóstico (años)	52,4 ± 17,9	47 ± 1,7	54,5%
Edad de aparición (años)	49,6 ± 18,3	42 ± 1,8	52 (36-63,3)
Evolución (meses)	28,4 ± 63,2	18 ± 12,8	12 (3-36)
Carácter			
- Opresivo	42,7%	44,4%	37,9%
- Urente	18,3%	12,5%	26,7%
- Punzante	17,4%	16,6%	26,7%
- Pulsátil	4,6%	6,9%	8,6%
Localización (derecha/izquierda/sagital)	50%/40,1%/9,9%	51,4%/38,2%/0%	45%/48,9%/6,1%
- Parietal	31,2%	54,4%	45,8%
- Occipital	23,5%	13,2%	20,6%
- Frontal	19,8%	21,5%	16%
- Temporal	10,1%	10,1%	9,2%
Forma (circular/ovoide)	81%/19%	-	75,6%/24,4%
Diámetro (cm)	4,4 ± 1,3	4 ± 0,2	-
Unifocal/Multifocal	-	93,7%/6,3%	-
Días de cefalea al mes	-	9,5 ± 3,6	-
Intensidad basal (escala VRS 0-10)	5,2 ± 1,6	5 ± 0,2	-
Exacerbaciones	48,6%	-	-
Patrón temporal			
- Crónica	43%	-	48,8%
- Episódica	22,7%	-	51,2%
- Reciente	34,3%	-	-
Alodinia	35,3%	-	-
Sensibilidad al tacto	31,2%	35,2%	62,5%

TABLA 3. Características demográficas y clínicas de las series más numerosas de CN.

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la CN es clínico, cuando se cumplen los criterios diagnósticos de la CIC-3. En la evaluación de estos pacientes se recomienda un examen neurológico

completo incluyendo la presencia de sensibilidad a la palpación de la emergencia de nervios pericraneales, así como una prueba de neuroimagen, bien tomografía axial computerizada (TAC) y/o resonancia magnética nuclear (RMN).

En la exploración física se debe incluir la exploración del cuero cabelludo, buscando cambios tróficos en la zona dolorosa, los músculos pericraneales atendiendo a posibles bandas miofasciales, y la sensibilidad del cuero cabelludo, esta última muy útil para delimitar el área dolorosa (Cuadrado *et al*, 2023). En varias series se han descrito casos que asocian cambios tróficos en la zona dolorosa (Pareja *et al*, 2002, Pareja *et al*, 2008, Porta-Etessam *et al*, 2010, Dabscheck *et al*, 2010, Irimia *et al*, 2013, Jiang *et al*, 2019, Ros-Forteza *et al*, 2020), para lo que puede ser útil emplear como referencia el mismo punto del hemicráneo contralateral, en los casos con dolor unilateral no parasagital.

La CN no suele asociar síntomas sistémicos, pero se han descrito casos en los que el dolor se acompañaba de sensibilidad a estímulos o síntomas vegetativos como los asociados a migraña (Grosberg *et al*, 2007, Robbins *et al*, 2010, Barón *et al*, 2015, Jiang *et al*, 2019) o desencadenantes como las maniobras de Valsalva o el ejercicio (Mulero *et al*, 2013).

El estudio diagnóstico puede completarse con la determinación de pruebas de laboratorio, incluyendo hemograma y bioquímica básicos, velocidad de sedimentación globular (VSG), y perfil de autoinmunidad incluyendo anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide (FR). Su utilidad, sin embargo, es limitada (Chen *et al*, 2012, Janjua *et al*, 2024). En la FIGURA 5 se propone un algoritmo diagnóstico.

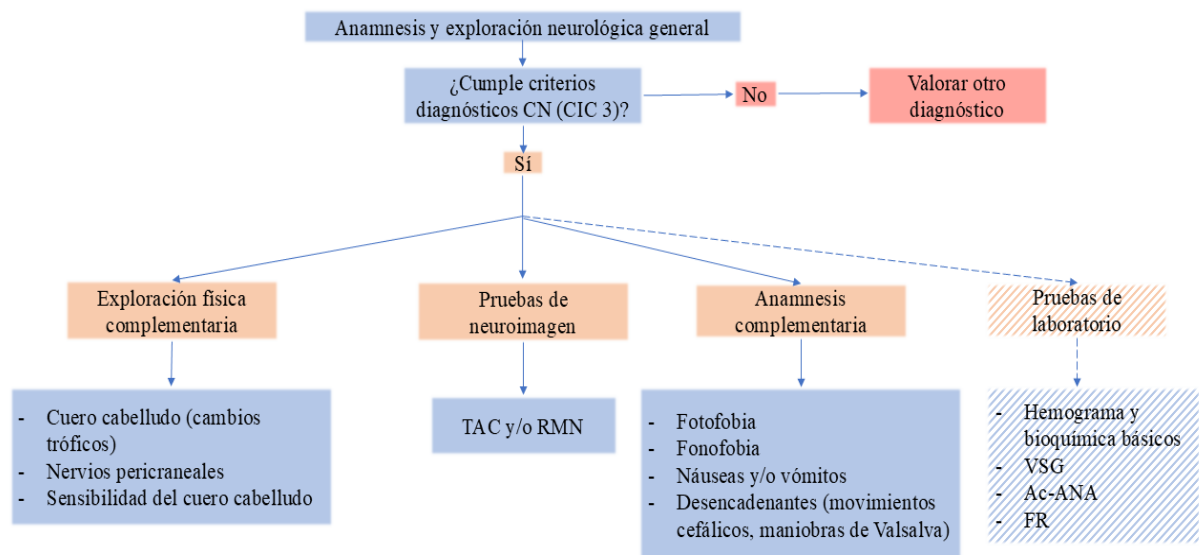


FIGURA 5. Algoritmo diagnóstico de CN en base a la literatura. Se muestra en fondo rayado las pruebas de laboratorio dado que su utilidad es limitada y por lo tanto su recomendación sería opcional. Esquema elaborado por Cristina García Iglesias.

1.6. Historia natural

La CN es una entidad recientemente descrita, y por ello los datos disponibles sobre la historia natural de la enfermedad y su evolución durante un seguimiento a largo plazo son muy limitados (Clar-de-Alba *et al*, 2020).

En 2007 Fernández de las Peñas y su equipo describieron cómo varios pacientes habían presentado fluctuaciones de la enfermedad en algunos casos, con pseudorremisiones, entendidas como periodos durante los cuales el dolor alcanzó una intensidad muy baja o solo simple malestar, y en otros remisiones mantenidas con periodos asintomáticos que duraron varios meses (Fernández-de-las-Peñas *et al*, 2007).

En los casos publicados en la literatura se suele describir la evolución de la CN previa al diagnóstico, incluyendo respuestas a tratamientos utilizados antes del diagnóstico, pero no se detalla lo que sucede con posterioridad. Se desconoce si pacientes no tratados presentan remisiones espontáneas o lo que ocurre en los pacientes con respuesta al tratamiento al cabo de un tiempo tanto si se suspende o no dicho tratamiento.

En la serie más numerosa publicada hasta este trabajo de tesis, durante un seguimiento de un año un 19,4% de los pacientes con CN presentaron una remisión espontánea de al menos tres meses, sin recibir tratamiento (Trigo *et al*, 2019). Si el tiempo de remisión espontánea se consideraba de al menos un mes de duración, hasta el 38,7% de los casos presentaban este tipo de evolución (Cuadrado *et al*, 2018, Guerrero *et al*, 2012).

En una muestra de 11 pacientes con CN bifocal se objetivó en un 36.3% de los casos una remisión espontánea en la primera zona dolorosa (Cabral *et al*, 2024).

1.7. Formas secundarias

La CN se clasifica dentro de las cefaleas primarias, pero se han descrito varios casos y series de formas secundarias (Pareja *et al*, 2002, Pareja *et al*, 2004, Dach *et al*, 2006, Guillem *et al*, 2007, Pareja *et al*, 2008, Guillem *et al*, 2009, Álvaro *et al*, 2009, Chen *et al*, 2012, Schwartz *et al*, 2013, Chui *et al*, 2013, Yin *et al*, 2013, López-Ruiz *et al*, 2014, Ulivi *et al*, 2014, López-Mesonero *et al*, 2014, Camacho-Velásquez *et al*, 2016, Colombo *et al*, 2016, Silva-Rosas *et al*, 2018, Trigo *et al*, 2019).

1.7.1. Cefalea numular postraumática

La CN postraumática debe cumplir además de los criterios de CIC-3 de CN, los criterios de dolor de cabeza atribuido a lesión traumática de la cabeza y/o cuello (*The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*, 2018), por lo que los pacientes deben identificar un traumatismo craneal, y que la cefalea se haya desarrollado dentro de los siete días posteriores al evento traumático. Finalmente, la CN debe encontrarse en la misma ubicación donde se recibió el traumatismo.

Existe mayor prevalencia de cefalea postraumática en la población de edad avanzada, (Ruiz *et al*, 2014) lo que se puede explicar por presentar mayor comorbilidad y una tasa de caídas mayor que en la población más joven. Por ello, sería esperable que la incidencia de CN postraumática fuese mayor en esta población añosa respecto a la población general (Trigo *et al*, 2019).

La CN postraumática no presenta diferencias relativas a la distribución por sexo con respecto de la CN primaria, aunque sí aparecen con mayor frecuencia alodinia (53,3% frente a 32,7%) y sensibilidad al tacto (46% frente a 32,7%) a la exploración. La intensidad del dolor, el tamaño del área dolorosa, el patrón temporal y la distribución en las distintas localizaciones del dolor parecen ser similares a las de la CN primaria (TABLA 4) (Trigo *et al*, 2019).

Característica	CN postraumática (n=29)	CN Primaria (n=196)
Género femenino	79,3%	62,2%
Edad al diagnóstico (años)	62,5 ± 16,6	50,9 ± 17,6
Edad de aparición (años)	49,53 ± 19,4	48,16 ± 18,0
Evolución (meses)	27,9 ± 63,6	32,1 ± 61
Carácter		
- Opresivo	36,7%	46,6%
- Urente	33,3%	16,1%
- Punzante	20%	17,1%
- Pulsátil	0%	5,2%
Localización (derecha/izquierda/sagital)	50%/40%/10%	50,2%/40,1%/9,7%
- Parietal	26,7%	31,8%
- Occipital	16,7%	24,4%
- Frontal	13,3%	20,7%
- Temporal	23,3%	8,3%
Forma (circular/ovoide)	83,3%/16,7%	80,6/ 19,4%
Intensidad	5 ± 1.9	5.2 ± 1.6
Patrón temporal		
- Crónica	43,3%	42.9%
- Episódica	20%	23.1%
- Reciente	36,7%	34%
Alodinia	53,3%	32,7%
Sensibilidad al tacto	46,7%	100%

TABLA 4. Comparación de características demográficas y clínicas de la mayor serie de CN postraumática y la CN primaria. Tabla del artículo “*Clinical characteristics of nummular headache and differentiation between spontaneous and posttraumatic variant: an observational study*” (Trigo *et al*, 2019).

Hay más descripciones de casos publicados como CN postraumática pero que no cumplen los criterios de temporalidad para establecer la causalidad de la CN, como sería el caso publicado por *Dach* en 2006, de un varón de 29 años que sufrió un traumatismo craneoencefálico leve y tres meses después apareció en la zona del traumatismo un foco de CN (*Dach et al*, 2006). Esto mismo sucede con otros casos publicados por Guerrero o *Trucco*, donde el traumatismo sucedió en el área dolorosa varios años antes de la aparición de la CN (*Trucco et al*, 2007, *Guerrero et al*, 2008).

1.7.2. Cefalea numular secundaria

La CIC-3 establece que en todas las cefaleas primarias se deben descartar otras causas. En los criterios para establecer el diagnóstico de una cefalea secundaria se requiere que exista una plausibilidad biológica y una estrecha relación temporal entre la causa y el inicio/empeoramiento y/o la resolución/mejoría del dolor. Las cefaleas secundarias pueden estar relacionadas con traumatismos, trastornos vasculares, lesiones ocupantes de espacio, entre otras. (*The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*, 2018). En el caso de la CN secundaria, la relación espacial con la causa subyacente contribuye a la plausibilidad biológica.

Hasta la realización de esta tesis, habían sido 16 los casos publicados de CN secundaria, sin que la fisiopatología estuviese totalmente definida (*Cuadrado et al*, 2018). La disfunción de las fibras sensoriales superficiales se había establecido como uno de los principales mecanismos fisiopatológicos (*Cuadrado et al*, 2018).

El fenotipo clínico de las CN secundarias no parece ser distinto al de las CN primarias (*Guillem et al*, 2007, *Guillem et al*, 2009, *Álvaro et al*, 2009, *Schwartz et al*, 2013, *Chui et al*, 2013, *Yin et al*, 2013, *López-Ruiz et al*, 2014, *Ulivì et al*, 2014, *López-Mesonero et al*, 2014, *Camacho-Velásquez et al*, 2016, *Colombo et al*, 2016, *Silva-Rosas et al*, 2018, *Trigo et al*, 2019).

1.8. Tratamiento

La CN no siempre precisa tratamiento, pudiéndose evitar en pacientes en los que la intensidad del dolor es leve o la frecuencia del mismo es baja. En ocasiones puede ser suficiente con un tratamiento sintomático puntual. Pero en los casos en los que el dolor es peor tolerado ya sea por su frecuencia o por su intensidad, puede ser necesario el uso de tratamientos tanto sintomáticos como preventivos.

Hasta el momento, no se han realizado ensayos clínicos que proporcionen el máximo nivel de evidencia respecto al tratamiento de la CN. En los primeros años tras la primera descripción de la CN, la utilización de infiltraciones de anestésicos locales en la zona dolorosa no mostró eficacia como tratamiento preventivo ni sintomático (Pareja *et al*, 2005). Entre los tratamientos preventivos utilizados inicialmente se incluyeron amitriptilina, gabapentina, protriptilina, propranolol, con respuesta generalmente subóptima (Pareja *et al*, 2002, Evans *et al*, 2005, Cohen *et al*, 2005).

La falta de seguimiento en estos pacientes impedía valorar adecuadamente la respuesta a largo plazo de los tratamientos prescritos. En 2005, Trucco y su equipo describieron el primer caso de CN con un seguimiento de 16 meses en la cual el tratamiento con gabapentina obtuvo una respuesta óptima, persistiendo únicamente paroxismos leves de dolor tras la supresión del tratamiento. Estos autores plantearon que la gabapentina podría ser un tratamiento adecuado para la CN y modificar su historia natural (Trucco *et al*, 2005, Trucco *et al*, 2006).

Alrededor del 70% de los pacientes requieren tratamiento sintomático (Tayeb *et al*, 2008, Barón *et al*, 2015, Belvis-Nieto *et al*, 2018). Los fármacos más utilizados en la literatura han sido los analgésicos, sobre todo el paracetamol, y los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) (Pareja *et al*, 2003, Guerrero *et al*, 2011) con una respuesta al menos parcial en más de un 80% de casos (Tayeb *et al*, 2008, Barón *et al*, 2015). Hay descripciones de pacientes con cefalea numular con características fenotípicas de migraña con respuesta a triptanes (Barón *et al*, 2015, Guyuron *et al*, 2018).

El tratamiento preventivo es necesario en alrededor del 60% de pacientes (Belvis-Nieto *et al*, 2018). Los preventivos sobre los que disponemos de más información son la gabapentina como fármaco oral y las inyecciones de OnabotA (Tayeb *et al*, 2008,

Belvis-Nieto *et al*, 2018, García-Iglesias *et al*, 2021). También se han utilizado otros inmunomoduladores, sobre todo lamotrigina; betabloqueantes, o antidepresivos, siendo el más frecuentemente empleado la amitriptilina (Pareja *et al*, 2003, Belvis-Nieto *et al*, 2018).

Por todo lo dicho anteriormente a propósito de la fisiopatología de la CN se planteó la hipótesis por la cual la toxina botulínica, al inhibir la sensibilización periférica de las fibras nociceptivas, podría ser útil como tratamiento de la cefalea numular (Pareja *et al*, 2003, Mathew *et al*, 2008, Ashkenazi *et al*, 2008, Dusitanond *et al*, 2008, Schawartz *et al*, 2013), proponiéndose su utilización distribuida en cinco puntos, uno central y cuatro periféricos, perimetrando la zona dolorosa (Lanteri-Minet *et al*, 2014).

El estudio Prenumabot, un estudio observacional, abierto, llevado a cabo en 53 pacientes con cefalea numular con al menos 10 días de dolor al mes, en los que en un 60% se había utilizado previamente un preventivo oral, mostró que dos sesiones separadas 12 semanas, inyectando en cada una de ellas una dosis de 25 U de OnabotA, daban lugar, entre las semanas 20 y 24 tras la primera sesión, a una disminución del número de días de cefalea, así como de requerimiento de tratamiento sintomático. Las tasas de respuesta al 50% y al 75% fueron respectivamente de un 77,4% y un 52,8%. El porcentaje de pacientes con efecto adverso ligero, generalmente dolor en la zona de inyección, fue del 49% con ningún efecto adverso moderado o grave (Hall *et al*, 2021).

En la literatura hay descripciones de pacientes con formas especialmente resistentes de cefalea numular con buena respuesta a procedimientos de neuroestimulación (Silva-Néto *et al*, 2018, Mulero *et al*, 2013). En 2018 se publicó una serie de 49 pacientes con diagnóstico de cefalea numular tratados con arterectomía guiada con Doppler y con anestesia local (Guyuron *et al*, 2018). Tras un seguimiento medio de 16 meses, un 24,5% de los pacientes estaban libres de dolor y en un 44,9% adicional había una mejoría de al menos un 50%. Si bien los autores señalan en estos casos un diagnóstico de cefalea numular de acuerdo a los criterios de la CIC-3, la escasez de datos clínicos aportados en este artículo, así como el hecho de que en más de un 90% se hubieran realizado, bien previas o concomitantes a la arterectomía, cirugías no bien definidas como tratamiento de la migraña, hacen que estos resultados deban ser tomados con cautela (Baldelli *et al*, 2020).

En el momento de la concepción de este trabajo de tesis nos encontrábamos con los siguientes vacíos de conocimiento a propósito de la cefalea numular:

- La información relativa a las formas secundarias de cefalea numular era poco clara, desconociéndose las posibles causas, la frecuencia de estas y las posibles implicaciones. Estudiar este campo podría contribuir a refinar la clasificación de la CN y llevar a una mejor comprensión de su fisiopatología.
- No se dispone de una observación en una serie extensa de casos con una recogida homogénea de datos, que permita comparar la efectividad y la tolerancia de los diferentes tratamientos sintomáticos y preventivos utilizados en la cefalea numular.
- Se desconoce la historia natural y la evolución a largo plazo, que ayude comprender la historia natural de esta cefalea y hasta qué punto puede ser modificada por los tratamientos disponibles.

2. Hipótesis

Las principales hipótesis de este trabajo de tesis son:

1. La revisión de una serie de casos de cefalea numular secundaria, dentro de una extensa serie hospitalaria de casos de cefaleas numular, podría contribuir a evaluar diferencias en el fenotipo clínico, detectar síntomas o signos de alarma en los casos secundarios, y establecer una clasificación fisiopatológica de las formas secundarias.
2. El tratamiento sintomático y preventivo de la cefalea numular podría tener un perfil específico de esta patología, cuyo conocimiento podría permitir establecer una comparación en cuanto a la eficacia y seguridad de dichos fármacos y proponer recomendaciones en el manejo terapéutico de estos pacientes.
3. El seguimiento a largo plazo de una serie amplia de pacientes con cefalea numular podría ayudar a comprender la historia natural de la enfermedad, así como si los tratamientos preventivos empleados modifican realmente la historia natural de la cefalea numular.

3. Objetivos

1. Describir una serie de casos de cefalea numular secundaria estableciendo:
 - a. El perfil demográfico de los pacientes.
 - b. El fenotipo clínico.
 - c. La clasificación topográfica de las causas subyacentes.
 - d. La presencia de síntomas y signos de alarma.
2. Analizar, en una extensa serie hospitalaria de pacientes con cefalea numular:
 - a. La efectividad y tolerancia del tratamiento sintomático.
 - b. La efectividad y tolerancia del tratamiento preventivo.
 - c. La comparación entre los diferentes tratamientos preventivos.
 - d. Establecer, en base a ello, una serie de recomendaciones terapéuticas.
3. Analizar, en el seguimiento de una extensa serie hospitalaria de pacientes con cefalea numular:
 - a. La historia natural de los pacientes que no requieren tratamiento preventivo.
 - b. La evolución de los pacientes que reciben tratamiento preventivo, tanto si responden como si no tienen respuesta terapéutica adecuada.

4. Material y métodos

4.1. Diseño del estudio

El presente trabajo de tesis se basó en tres estudios, observacionales, descriptivos, con diseño de serie de casos. En enero de 2008 se inició un registro prospectivo de pacientes que acudían a una unidad de cefaleas y, en aquellos con el diagnóstico de cefalea numular, se recogieron características clínicas y demográficas. Posteriormente se llevaron a cabo para cada uno de los tres trabajos específicos de este trabajo de tesis doctoral los correspondientes análisis en función de los objetivos del mismo (*FIGURA 6*).

La autora de esta tesis fue quién realizó el trabajo de campo retrospectivo correspondiente basándose en la historia clínica relativa al seguimiento de los pacientes y, al menos, una entrevista personal con cada paciente.

Los estudios y su comunicación se realizaron de acuerdo con las recomendaciones STROBE (*Vandenbroucke et al*, 2014) y las directrices de la Sociedad Internacional de las Cefaleas: *Guidelines of the IHS for Clinic-Based Headache Registries* (*Schwedt et al*, 2022).

El primer estudio consistió en una serie de casos de CN secundaria. El segundo estudio consistió en una serie de casos en los que se describió la respuesta al tratamiento sintomático y preventivo y se bautizó estudio NUMITOR (*Nummular Headache Iberian Treatment Outcomes and Response*). El tercer estudio consistió en un estudio longitudinal en el que se analizó la evolución de los pacientes a largo plazo, tanto en función de si recibieron tratamiento como si no.

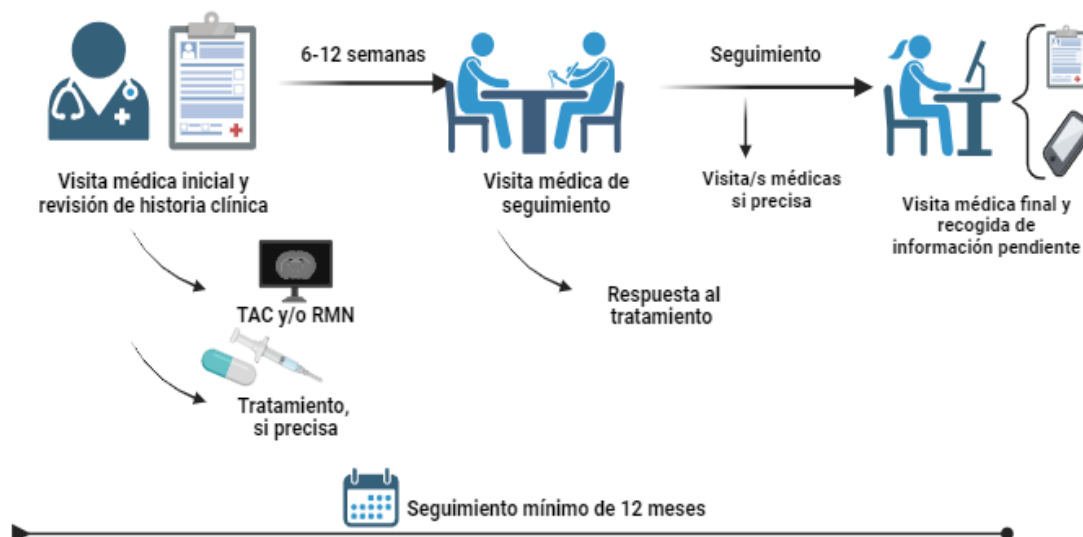


FIGURA 6. Diseño del estudio. Creado con Biorender por Cristina García Iglesias.

4.2. Entorno del estudio

El ámbito del estudio fue la Unidad de Cefaleas, incluida dentro del servicio de neurología, en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, un hospital universitario público de tercer nivel, con una población de referencia directa de unas 270.000 personas.

Esta Unidad de Cefaleas recibe unas 800 nuevas visitas por año de pacientes con cefalea, siendo remitidos estos pacientes tanto desde atención primaria como interconsultas desde neurología general u otras consultas hospitalarias.

4.3. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación en Medicamentos del Área de Salud de Valladolid Este (código PI 20-1980) (*ANEXO 1*) y se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Los pacientes participaron voluntariamente y se obtuvo el consentimiento informado.

El estudio NUMITOR correspondiente al segundo artículo fue financiado por la convocatoria de financiación competitiva regional de la Gerencia Regional de Salud de

Castilla y León con el código GRS 2416/A/2021 (*ANEXO 2*). El protocolo del estudio y el plan de análisis estadístico fue publicado en *Clinicaltrials.gov* con el código NCT05475769 antes del inicio del estudio (*ANEXO 3*).

Los datos fueron recogidos en la aplicación web REDCAP (base de datos anonimizada). En el *ANEXO 4* se muestra el formulario de recogida de datos utilizado en REDCAP.

4.4. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron en el registro pacientes diagnosticados de CN por alguno de los neurólogos adscritos a la unidad de cefaleas, quienes recogían los datos con los que se completaba el registro inicial. Dicho registro se realizaba en presencia del paciente, tras la visita clínica.

Posteriormente, para cada uno de los tres artículos se establecieron los siguientes criterios de elegibilidad:

ARTÍCULO 1 (Cefaleas numulares secundarias) (TABLA 5)

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Diagnostico establecido de CN probable según los criterios CIC-3. - Observación de causalidad por uno de los siguientes: a) el dolor de cabeza se ha desarrollado a la vez que se ha iniciado la causa secundaria o el dolor de cabeza se ha resuelto o mejorado en paralelo con la causa secundaria; b) el dolor de cabeza es ipsilateral a la causa secundaria y está en estrecha relación espacial con la cefalea.	- CN postraumática - Incapacidad para describir con precisión las características del dolor.

TABLA 5: Criterios de elegibilidad del artículo 1 (CN secundarias). CN: Cefalea numular. CIC: Clasificación Internacional de las Cefaleas.

ARTÍCULO 2 (Tratamiento preventivo de la cefalea numular, Estudio NUMITOR)
(TABLA 6)

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Diagnóstico de CN según los criterios CIC-3. - Que en una decisión compartida con el neurólogo responsable se hubiese realizado un tratamiento sintomático o preventivo en cualquiera de sus modalidades, oral o inyectable. - CN de al menos tres meses de evolución. - Edad mayor de 18 años.	- El diagnóstico era atribuible a cualquier otro trastorno incluido en la CIC-3. - Patología sistémica o psiquiátrica grave que dificultaba la evaluación del paciente. - CN secundaria, incluida la CN postraumática. - Utilización de medicamentos preventivos para otra indicación distinta de la CN. - CN multifocal.

Tabla 6: Criterios de elegibilidad del artículo 2 (NUMITOR). CN: Cefalea numular. CIC: Clasificación Internacional de las Cefaleas.

ARTÍCULO 3 (Estudio a largo plazo) (TABLA 7)

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Diagnóstico de CN según los criterios CIC-3. - Edad $\geq$ 18 años al momento del diagnóstico. - Pacientes con, al menos, un año de seguimiento entre el diagnóstico de la CN y el momento del análisis	- Imposibilidad para describir con precisión las características del dolor. - Presencia de otra cefalea primaria o secundaria que fuese difícil de distinguir de la CN. - CN secundaria. - CN postraumática. - Lesión grave o condición sistémica o psiquiátrica que hiciese que la evaluación fuese imprecisa. - Deterioro cognitivo. - Fallecimiento durante el periodo de seguimiento. - Negación a participar en el estudio. - Imposibilidad de completar el periodo de seguimiento. - Síntomas que se explicaban mejor por otro trastorno de la CIC-3.

TABLA 7: Criterios de elegibilidad del artículo 3 (Estudio a largo plazo). CN: Cefalea numular. CIC: Clasificación Internacional de las Cefaleas.

En este trabajo se consideraron inactivos a aquellos pacientes en los que, bien de forma espontánea o tras un tratamiento preventivo, se observó ausencia de dolor durante al menos seis meses.

Para los tres estudios cabe resaltar que en los pacientes en los que se realizó el diagnóstico de CN previa a la publicación de los criterios CIC-3, se revisó el diagnóstico de la cefalea reclasificando mediante el uso de la CIC-3 después de la entrevista clínica en persona.

4.5. Fuentes de datos

Los datos fueron recogidos inicialmente a través de las variables del registro inicial. En el registro inicial, las variables eran consignadas en papel tras la entrevista personal y presencial con el paciente. Posteriormente, se completó la información a partir de las historias clínicas de los pacientes, tanto en formato papel como en formato electrónico, así como de las entrevistas personales que, al menos en una ocasión, la autora de esta tesis tuvo con cada uno de los pacientes. Posteriormente los datos fueron añadidos a la base de datos REDCAP.

4.6. Variables

Las variables estudiadas a lo largo de todo el estudio fueron las siguientes:

- a) Variables demográficas e historial médico previo
 - i. Edad de inicio.
 - ii. Edad al diagnóstico.
 - iii. Sexo.
 - iv. Duración de la CN, en meses, antes de su diagnóstico.
 - v. Antecedente de otros trastornos de cefalea primarios o secundarios según los criterios de la CIC-3.
- b) Fenotipo clínico
 - i. Clasificamos el patrón temporal como:
 - Crónico: si los pacientes habían experimentado la CN al menos 15 días por mes durante tres o más meses.

- Episódico: si los pacientes habían experimentado la CN menos de 15 días por mes.
- ii. Número de días de dolor al mes.
- iii. Calidad del dolor: opresivo, quemante, punzante, palpitante, eléctrico u otro.
- iv. Intensidad del dolor mediante escala analógica verbal (EVA): 0, ausencia de dolor a 10, el peor dolor imaginable.
- v. Localización: frontal, temporal, parietal, occipital, vértex, facial.
- vi. Lateralidad: derecho, izquierdo o parasagital.
- vii. Forma del área dolorosa: circular u ovalada.
- viii. Tamaño del área dolorosa: centímetros de diámetro en las formas circulares. Diámetro mayor y menor en las ovaladas.
- ix. Presencia de síntomas asociados: sensibilidad a estímulos (fotofobia, fonofobia, osmofobia), síntomas vegetativos (náuseas, vómitos), síntomas autonómicos craneales, empeoramiento por actividad física.
- x. Presencia de exacerbaciones:
 - Calidad del dolor de la exacerbación: opresivo, quemante, punzante, palpitante, eléctrico u otro.
 - Intensidad de la exacerbación mediante escala analógica verbal (EVA): 0, ausencia de dolor a 10, el peor dolor imaginable.

c) Diagnóstico

- i. Presencia de alteraciones sensoriales superficiales en el área dolorosa: alodinia, hiperalgesia o hipoestesia.
- ii. Patrón temporal circadiano del dolor de cabeza.
- iii. Interrupción del sueño nocturno.

- iv. Resultado de tomografía axial computarizada (TAC) y/o resonancia magnética nuclear (RMN).
 - v. Presencia de posibles desencadenantes:
 - Traumatismos craneofaciales.
 - Lesiones ocupantes de espacio locales.
 - Cirugía local.
 - Infecciones virales.
 - vi. Presencia de alteraciones en reactantes de fase aguda: PCR y VSG.
- d) Tratamiento y respuesta al mismo
- i. En el segundo estudio (NUMITOR) se valoró el uso y la respuesta al tratamiento sintomático y preventivo. La respuesta al tratamiento preventivo se estableció según los criterios de la *International Headache Society*, estimando las tasas de respuesta del 30%, 50% y 75%. También se determinó la proporción de pacientes que interrumpieron cada tratamiento por falta de tolerabilidad.
 - ii. En el primer estudio y en el tercer estudio se valoró el uso previo de medicamentos sintomáticos y preventivos, así como la respuesta del paciente a los mismos a los tres meses desde el inicio del tratamiento.

La respuesta a la medicación aguda se definió como:

- Óptima si la ausencia del dolor ocurría dentro de las 2 horas en > 75% de los usos.
- Positiva si ocurría en el 50-74% de los usos.
- Parcial si ocurría en el 30-49% de los usos.
- Ninguna respuesta si ocurría en <30% de los usos.

La tasa de respuesta a la medicación preventiva se definió como la proporción de pacientes que lograron una disminución en el número

de días de dolor de cabeza por mes en $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ o $\geq 75\%$ en comparación con el mes anterior al inicio del tratamiento. La respuesta se definió como:

- Óptima: si la disminución de los días de cefalea por mes era del 75% o más.
- Estándar: si la disminución estaba entre el 50 y el 74%.
- Parcial: si la disminución estaba entre el 30 y el 49%.
- No respuesta: si la disminución era inferior al 30%.
- No tolerancia: cuando los efectos adversos llevaban a la interrupción del tratamiento antes de recibirlo durante un periodo de tiempo suficiente para evaluar la eficacia.

e) Patrón temporal y evolución a largo plazo

i. La CN se clasificó de la siguiente manera:

- Activa: si continuaba presentando días con CN.
- Inactiva: si permanecía completamente libre de dolor durante al menos seis meses o bien si la CN se había resuelto entre la derivación del médico general y la evaluación del paciente en la Unidad de Cefaleas. Los pacientes con CN inactiva se subclasificaron como:
 1. Resolución espontánea: si no se había administrado ningún tratamiento preventivo.
 2. Resolución después del tratamiento: si el paciente mejoraba después de recibir tratamiento con posible efecto terapéutico.

4.7. Análisis estadístico

En los tres estudios las variables cualitativas se reportan como frecuencia y porcentaje. En ocasiones también se representan los datos de subgrupos de pacientes especificados como fracción de pacientes.

Las variables cuantitativas se presentan como la media $\pm$ la desviación estándar si la distribución fue normal, o como la mediana y el rango intercuartílico si la distribución no fue normal. La normalidad se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para las pruebas de contraste de hipótesis se utilizaron pruebas de chi-cuadrado para evaluar asociación de variables cualitativas, y prueba t de Student para comparar una variable cualitativa con variables cuantitativas.

En el estudio de respuesta al tratamiento, el análisis estadístico se hizo por intención de tratar. Para evaluar la tasa de respuesta, se calculó el porcentaje de pacientes que presentaron una reducción en el número de días de cefalea por mes de al menos el 30%, 50% y 75% entre las semanas 8 y 12, en comparación con el mes anterior al inicio del tratamiento. Se evaluó la proporción de pacientes que experimentaron efectos adversos y abandonaron el tratamiento debido a ellos. Los datos faltantes se abordaron mediante análisis conservadores mediante el método de arrastre de la situación basal, asumiendo que los pacientes persistían con la frecuencia de cefalea descrita antes de iniciar el tratamiento.

El umbral de significación estadística se fijó en un error alfa del 0.05. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS versión 26.0 (IBM, Armonk, Estados Unidos de América).

5. Resultados

5.1. Artículo 1: Secondary Nummular Headache: a new case series and review of the literature

García-Iglesias C, Martínez-Badillo C, García-Azorín D, Trigo-López J, Martínez-Pías E, Guerrero-Peral ÁL. Secondary Nummular Headache: A New Case Series and Review of the Literature. *Pain Med.* 2021 Nov 26;22(11):2718-2727. doi: 10.1093/pm/pnab174. Disponible en abierto.

Factor de impacto: 2.9.

Cuartil: Q1.

Citas recibidas hasta la fecha de depósito de la tesis: 12.

En este artículo se describió una serie de ocho casos de CN secundaria en los que se estableció causalidad entre una lesión estructural y la CN en función, bien del paralelismo entre aparición o finalización de la cefalea y aparición o finalización de la causa, o bien en cuanto a la estrecha relación espacial de la cefalea con la causa.

Los casos de CN postraumática fueron excluidos ya que se habían publicado previamente en otro artículo (Trigo *et al*, 2019).

Tanto los casos aportados en este artículo como los previamente descritos en la literatura, se dividieron entre lesiones intracraneales, de la calota craneal, o subcutáneas.

Con esta serie se refuerza la utilidad de la lista SNNOOP10 para valorar los datos de alerta o precaución que pudieran sugerir la presencia de una causa secundaria de la CN, ya que en todos los casos del artículo se presentó al menos una de las señales de alerta incluidas en la lista (Do *et al*, 2019).

HEADACHE & FACIAL PAIN SECTION

Secondary Nummular Headache: A New Case Series and Review of the Literature

Cristina García-Iglesias, MD,* Cristina Martínez-Badillo, MD,* David García-Azorín, MD, PhD,*
Javier Trigo-López, MD,* Enrique Martínez-Pías, MD* and Ángel Luis Guerrero-Peral, MD, PhD*,†,‡

*Headache Unit, Neurology Department, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain; †Institute for Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain; ‡Department of Medicine, University of Valladolid, Valladolid, Spain

Correspondence to: David García-Azorín, MD, PhD, Headache Unit, Neurology Department, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Avenida Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain. Tel: +34 983420000; Fax: +34 983257511; E-mail: davidlink@hotmail.com.

Funding sources: All the authors declare that they did not receive any specific funding.

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

Abstract

Background. Nummular headache (NH) is defined in the International Classification of Headache Disorders (ICHD) by the presence of localized pain circumscribed to a small round area of the scalp, not better accounted by any other diagnosis. As in many other primary headache disorders, secondary cases might occur. To date, 13 secondary cases have been published. We aim to present a long series of secondary NH and review the literature of symptomatic NH. **Patients and methods.** Retrospective analysis of an observational prospective cohort in a headache unit located in a tertiary hospital. We included patients that fulfilled ICHD criteria and were attributed to a secondary cause. We describe the clinical characteristics, the underlying causes, and the response to treatment. **Results.** We included 274 NH patients; eight of them (2.9%) were considered secondary. In one patient the underlying cause was subcutaneous, as for six cases the lesion was located in the bone (two hemangiomas, one osteoma, three different types of cysts), and in one was intracranial but closely related with internal diploe (cavernoma). Among our patients with secondary NH, a preventive therapy was not always needed and, when required, gabapentin or onabotulinumtoxinA were used with positive response. **Conclusions.** Secondary NH phenotype overlaps primary NH. Therefore, we recommend routine imaging study in every NH patient. Concerning treatment, it was not necessary to remove the underlying lesion to control the pain and many cases responded to the same prophylactics as primary NH cases.

Key Words: Headache Disorders; Secondary; Diagnosis; Nummular Headache; Head and Neck Neoplasms; Nervous System Neoplasms

Introduction

The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3) defines nummular headache (NH) as a primary headache disorder, in which the pain is limited to a well-circumscribed area of the scalp, either rounded (from which it takes its name, *nummus*: coin in Latin) or elliptical. Pain area is sized between 1 and 6 centimeters in diameter [1]. This clinical entity was described for the first time by Pareja et al. in 2002 [2] and since then, more than 300 cases have been described. NH incidence is estimated between six and nine cases per 100,000 inhabitants [3]. It might be

underestimated, due to the lack of recognition of the condition, or its benign evolution, given that up to 18% of patients might experience spontaneous remissions [4].

The ICHD-3 states that in all primary headache disorders, other causes must be ruled out [1]. Secondary headache disorders can be related with trauma, vascular disorders, space-occupying lesions, substances, and many other different causes [1]. ICHD criteria for secondary headache diagnosis might rely on the biological plausibility and the close temporal relationship between the cause and the onset and/or the resolution of the pain [1, 5]. In

CLINICAL IMPLICATIONS

- The true prevalence of NH is unknown.
- NH might have a secondary cause.
- The clinical phenotype of the secondary NH is comparable to that of the primary NH, therefore an imaging study is recommended in all patients with NH.
- The secondary cause can be intracranial, in calvarium or subcutaneous, with similar frequency of all of them.
- Secondary NH may respond to the same treatments as primary or idiopathic NH.

the case of secondary NH, spatial relationship seems also important, and contributes to the biological plausibility.

To date, few secondary NH cases have been reported [3], although temporal relationship is not indisputable in all of them. Pathophysiology of NH remains unclear [3]. Superficial sensory fiber dysfunction has been pointed as one of the possible mechanisms [3]. As in many other conditions, secondary forms might enlighten and improve our understanding of this interesting disorder.

We aim to present a long case series of secondary nummular headache patients, describing clinical characteristics and underlying causes, and depicting the therapeutic approach, as well as the response to treatment.

Methods

This is a retrospective analysis of an observational prospective cohort. From January 2008 to June 2019, we screened all patients visiting our headache unit, and we included all consecutive cases. Inclusion criteria were: 1) Established diagnosis of probable NH according to the ICHD-3 criteria [1]; 2) Causality has been observed by one of the following: a) the headache has developed within the cause onset or the headache has resolved in parallel with the proposed cause; b) the headache is ipsilateral to the cause and in close spatial relationship with the cause.

We excluded patients with a post-traumatic NH, as this series were previously published elsewhere [4]. We also excluded patients unable to precisely describe the characteristics of the pain. All patients agreed to participate. The study was approved by the Ethics Committee for drug research of the Valladolid East Health Area.

The study took place at the Headache Unit of a tertiary hospital with a reference population of 280,000 inhabitants. This Unit receives about 800 new headache visits per year, with patients referred both from primary care and from general neurology offices.

A review of the literature was performed in PubMed, MedlinePlus, Elsevier, and Cochrane Library, reviewing all nummular headache articles, evaluating the possible secondary cases. The review comprised all published articles about NH from inception to August 2020.

Regarding the statistical analysis, we compared demographic and clinical characteristics of secondary versus primary NH patients. We employed SPSS v20.0 and used χ^2 test for evaluating association of qualitative variables,

and *t*-test in the comparison of quantitative ones. We set significance level at .05.

Clinical Description

In every patient, we systematically gathered the following data at the moment of NH diagnosis: age at onset, age at diagnosis, months of evolution, and sex. We also described prior medical history, including other headache disorders or possible predisposing conditions. The clinical description included pain quality and character, temporal pattern (either continuous pain or including pain-free periods), intensity measured with a verbal rating scale (VRS) (0: no pain, 10: the worst imaginable pain), and precise location and size (in centimeters). If the patient described superimposed exacerbations, we recorded their quality, characteristics, duration, and intensity. All patients were carefully examined, paying special attention to the presence of hypersensitivity in the emergence point of every pericranial nerve, in order to exclude pericranial neuralgias in the differential diagnosis. The presence of localized allodynia in the area of NH, or in other cranial regions, was considered upon physical examination. We analyzed the presence of other signs of sensory dysfunction (hyperesthesia, hyperalgesia, hypoesthesia), and other associated symptoms such as photophobia, phonophobia, nausea, vomiting, trigeminal autonomic symptoms/signs, and worsening with physical activity.

We systematically requested cranial imaging in every NH patient, either magnetic resonance imaging (MRI) (44.6% of patients) or computerized tomography (CT) (55.4%); in this study, we analyze and describe the presence of any abnormality. In all the images, the location of the lesion was described, both in the parenchyma window and in the bone window. We present the images by indicating the location of the cause and the headache location.

Concerning treatment, we described prior use of acute and preventive medications, as well as the response to them. The response to treatment was collected through clinical interviews with the patient, who recorded the headache days per month on a daily calendar. Response to preventive was defined depending on the decrease in number of headache days per month, compared with the month preceding the treatment onset. Response was defined as optimal if decrease of headache days per month was 75% or higher, positive if decrease was between 50% and 74%, partial if it was between 30 and 49%,

and no response if it was below 30%. Symptomatic medication response was defined as optimal if pain freedom within 2 hours occurred in >75% of the utilizations, positive if it occurred in 50–74% of the utilizations, partial if it occurred in 30–49%, and no response if frequency of response was lower than 30%. We describe follow-up of the patients, defining spontaneous remission if patients remained completely pain-free during at least 6 months without any therapeutic intervention.

We present qualitative data as frequency and percentage. Quantitative data are presented as mean and standard deviation (SD) if the distribution was normal, or median and interquartile range (IQR) if the distribution was not normal.

Results

During the study period 6470 patients were attended in the Headache Unit, 274 patients have been diagnosed with NH and eight patients (five of them female), have been diagnosed with secondary NH (0.12% of all patients attended and 2.9% of the patients with NH diagnosis). Mean age of onset was 50.0 ± 20.1 years (range: 17–84). Table 1 summarizes demographic and clinical data. Table 2 summarizes the employed treatments and the clinical response. Figure 1 shows the imaging studies pointing the cause and the symptomatic area.

Case 1: A 51-year-old male with previous ischemic heart disease treated by coronary artery bypass. From 2 years before, he reported pressing, continuous pain, rated as 6 out of 10 in VRS, located in the left occipital scalp, in a circular area of 5 centimeters, with neither exacerbations nor other associated symptoms. Upon the examination, localized allodynia was present.

The cranial CT showed a $2 \times 2 \times 2$ centimeters rounded subcutaneous mass, with sharp edges, without radiological signs of malignancy. Lesion topography coincided with the painful area. Radiological appearance was suggestive of fibroid or sebaceous cyst.

The patient was initially treated with gabapentin 400 mg BID and amitriptyline 25 mg QD, with no response. He finally received onabotulinumtoxinA (onabotA), 25 units divided into five points in the painful area [6], with optimal response while the lesion was still present in follow-up CT scans.

Four years after the first study, a new CT showed that the aforementioned lesion had resolved, with only a small scar visualized in the area, suggesting an infective or inflammatory etiology.

Case 2: A 60-year-old male patient with history of smoking habit and episodic tension type headache. In the previous three years, he described a new and different headache, consisting of pressing, continuous daily pain, rated 5 out of 10 in intensity, and located in the right parieto-temporal junction, in a well-defined circular area of three centimeters diameter. The patient described superimposed exacerbations rated 7 out of 10 on VRS

lasting around 5 minutes. Upon examination, he presented with hypoesthesia in the painful area, along the right temporo-parietal suture.

CT showed a well-defined, circumscribed osteolytic, isointense to cerebrospinal fluid lesion, suggestive of arachnoid granulation, and coincident with the nummular area.

The patient was treated with onabotA, 12.5 units divided across five points, repeated quarterly. Response was optimal after 12 months, then onabotA was discontinued and the patient is still asymptomatic after 24 months of follow up.

Case 3: A 54-year-old male patient was referred to our unit because of localized pain for the previous six months. The pain was described as burning, intermittent, and occurring one to five times per day, with two or three seconds duration, and rated 8 out of 10 in intensity. Pain was circumscribed to a left parietal circular area of two centimeters in diameter, with no pain elsewhere. Local and neurological examination was normal.

Cranial CT showed a lytic lesion in the calvarium, measuring $1.1 \times 0.4 \times 0.4$ centimeters, without internal or external table disruption or expansive character. Radiological appearance suggested bone hemangioma.

The patient described inadequate response to symptomatic therapy with paracetamol or different non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and partial response to metamizol. He was treated with onabotA, injecting 25 units across 5 points with an optimal response after 24 months of follow-up.

Case 4: A 58-year-old woman with no relevant medical history, was referred due to three-four a day pain paroxysms during the previous three months. The quality was described as burning, with intermittent episodes, lasting up to 2 minutes, with 5/10 intensity, and located in the left parietal scalp, in a circular area of 5 centimeters in diameter. The examination revealed allodynia upon the symptomatic area.

Cranial MRI showed an intradiploic lesion in this location, slightly expansive, with integrity of the cortical and without intra or extracranial expansion; with a well-defined shape and internal trabeculae, and measuring $3 \times 2.5 \times 8$ centimeters. Radiologic diagnosis was suggestive of bone hemangioma.

The patient did not request preventive therapy because of the mild and infrequent nature of pain.

Case 5: A 19-year-old woman was referred to our unit, due to a 2-year history of pressing intermittent episodes of pain, occurring up to four times per day, rated 4 out of 10 in intensity, and of 1 minute duration. They were located in the right occipital scalp, in a five centimeters circular area. She denied associated symptoms. Neurological examination was normal, without sensory disturbances or tenderness of occipital nerves.

Cranial MRI revealed a bone lesion between internal and external tables in the painful area, measuring

Table 1. Summary of our case series of secondary NHs: demographic and clinical data

Item/Case	1	2	3	4	5	6	7	8
Age at onset	49	57	54	58	17	52	29	84
Months of evolution	24	36	6	3	24	36	24	20
Sex	M	M	M	F	F	F	F	F
Prior headache	No	TH	No	No	No	No	No	No
Pain quality	Pres	Pres	Burn	Burn	Pres	Pres	Burn	Stab
Pain pattern	Cont	Cont	Interm	Interm	Interm	Cont	Interm	Cont
Presence exacerbations	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Intensity (0–10)	6	5	8	5	4	4	6	3
Location	O	P-T	P	P	O	F	P	T
Side	L	R	L	L	R	L	R	L
Diameter (cm)	5	3	2	5	5	4	2	5
Shape (Circ/oval)	C	C	C	C	C	C	C	C
Sensory disturbances	+	+	–	+ AL	–	–	–	–
Presence of nausea, vomiting, photo/phono/osmophobia or cranial autonomic symptoms	No	No	No	No	No	No	No	No
Cause	Fibroid, sebaceous cyst	Arachnoid granulation	Bone hemangioma	Bone hemangioma	Cholesterol cyst	Osteoma	Cavernoma	Angiomatous area or initial Paget

TH=Tension-type headache; Circ=circular; O=oval; CONT=continuous; STABB=stabbing; PRES=Pressing; AL=Allodynia; F=Frontal; P=Parietal; T=Temporal; O=Occipital, Vx=Vertex; R=Right; L=Left; S=Sagittal.

0.7 × 0.7 × 1.5 centimeters, and suggestive of cholesterol cyst.

Preventive treatment was offered but the patient declined it. A spontaneous remission was achieved 17 months after the pain onset, and patient remains asymptomatic after 80 months of follow-up.

Case 6: A 55-year-old woman with prior medical history of hypertension, type 2 diabetes mellitus, and breast cancer treated with surgery 12 years earlier, with no evidence of relapse. A right parietal meningioma was resected 7 years previously. During the 3 years prior to referral, she complained about pressing and persistent pain, with 4/10 intensity, located in the left frontal scalp in a rounded area of 4 centimeters diameter. The patient described exacerbations every other day, of burning quality and 7/10 intensity.

Cranial CT revealed a well-circumscribed, 12 millimeters, hyperdense mass, inside the frontal sinus corresponding to the painful area suggestive of frontal osteoma.

The patient described lack of response to paracetamol or NSAIDs. She received gabapentin 400 mg three times a day for 3 months, with optimal response, that persisted once the treatment was stopped. The patient remains pain-free after 8 years of follow-up.

Case 7: A 31-year-old woman with a history of strabismus treated with surgery. At age 15, she began to experience seizures, with response to low doses of valproic acid. For a year prior to referral, she complained about burning pain occurring twice a week, lasting around 10 minutes with 6/10 intensity. The pain was located in the right parietal region, circumscribed to a two centimeters rounded area. Neurological examination was normal.

Cranial MRI revealed a 1.4 × 0.8 × 1.1 centimeters diameter cortico-subcortical lesion in the right parietal lobe of irregular borders, surrounding by a hypointense halo, and with a center with heterogeneous signal (hyperintense in sequences enhanced in T2 and iso/hypointense in T1 sequences). Radiological diagnosis was cavernoma.

As preventive treatment, a substitution of valproic acid for carbamazepine 200 mg three times a day was proposed with optimal response for both seizures and nummular pain. Response to treatment persists after 34 months of follow-up.

Case 8: An 84-year-old woman, with prior medical history of high blood pressure, asthma, generalized anxiety syndrome, peripheral vertigo, and prior fractures of the hip, humerus, and knee.

Twenty months prior to presentation, she experienced new-onset continuous stabbing pain, in left temporal region, confined to a circular area of 5 centimeters diameter. Pain was rated as 9 out of 10. After 3 weeks, pain spontaneously improved, with a basal pain intensity of 3/10 and superimposed exacerbations twice a day. Brain MRI showed a 2 centimeters abnormality, in diploic area in the left temporal region, without a clear lytic lesion, suggesting angiomatous change or early Paget's disease.

The patient was treated with amitriptyline 10 mg daily with an optimal response after 20 months of follow-up.

Discussion

In the present article, we aimed to describe demographic, clinical characteristics and therapeutic response in the largest series of secondary NH cases published up to date. NH is a primary headache in which the

Table 2. Employed treatments and clinical response in the present series of cases

Case	Age of onset	Sex	Treatment	Response to treatment	Duration of follow-up (months)	Evolution
1	49	M	Gabapentin 400 mg/12 hours Amitriptyline 25 mg/24 hours Lidocaine anesthetic blocks of the left major occipital nerve OnabotA 2.5 U in 5 points	No response. Partial response lasting 3 or 4 months. Optimal response	48	Optimal response with OnabotA. Spontaneous disappearance of the subcutaneous lesion.
2	60	M	OnabotA 12.5 U in 5 points	Optimal response	24	Disappearance of pain.
3	54	M	Paracetamol 1,000 mg or NSAIDs/8 hours Metamizol 575mg/8 hours OnabotA 2.5 U in 5 points	No response Partial response Optimal response	24	Optimal response with onabotA.
4	58	F	Did not require treatment		3	Clinical stability.
5	19	F	NSAIDs/8 hours	Optimal response	80	After 17 months from the beginning, pain remitted spontaneously.
6	55	F	Paracetamol 1,000 mg or NSAIDs/8 hours Gabapentin 400 mg/8 hours	No response. Optimal response	96	She was kept on gabapentin for a few months and was gradually withdrawn, remaining asymptomatic without medication after 8 years of follow-up.
7	31	F	Carbamazepine 200 mg/8 hours	Optimal response	80	After 17 months from the beginning, pain remitted spontaneously.
8	83	F	Amitriptyline 10 mg/24h	Optimal response	20	She presented an optimal response with amitriptyline 10 mg daily after 20 months of follow-up.

pathophysiology remains unknown. As in many other conditions, secondary cases may shed light on the underlying etiology of this disorder.

In our sample, 274 patients were diagnosed with NH, of which 8 cases (2.9%) were classified as secondary NH, corresponding to an estimated prevalence of 0.26 cases per 100,000 patient-years. Since its description, 350 cases of NH have been described in articles worldwide [3, 7, 22–24], among which 13 cases (4.2%) were deemed secondary [8–18]. Combining our figures with those that were previously published, secondary NH cases comprise 21 (5.5%) of reported NH cases.

Table 3 summarizes demographic and clinical features of previously described NH cases.

The ICHD states that a headache can be secondary to a certain cause if there is biological plausibility, and if the onset or resolution of the event is related with the onset or resolution of pain [1]. In the case of NH topographical relationship is probably also important to determine the biological plausibility.

Both in the previously published cases and in our series, almost all the described patients exhibited close anatomical relationship between the pain and the lesion. This might suggest that superficial sensory fibers and trans-sutural nerve terminations could explain the extracranial manifestation of pain caused by intracranial conditions [21].

From the topographical point of view, secondary NH can be classified depending on the lesion site into intracranial, located at the calvarium or subcutaneous, with a similar frequency of reported cases. To date, taking into account the published cases of secondary NH and our series, seven patients had NH secondary to intracranial lesions: two arachnoid cysts, two suprasellar tumors, one meningiomas, one cavernoma, and one pituitary adenoma. Seven patients had lesions located in the calvarium: two intraosseous hemangiomas, two osteomas, one case of craniostenosis, one case of hyperostosis, and one subarachnoid granuloma. Subcutaneous lesions were responsible for NH in seven patients: two cases of eosinophilic granuloma, two subcutaneous aneurisms, subcutaneous hematoma, subcutaneous cyst and squamous carcinoma [8–18]. Figure 2 depicts the different locations of secondary NH causes and the reported cases.

We have not included post-traumatic NH in the secondary NH group, as these patients do not have an underlying “physical” etiology, and trauma could precipitate NH by damaging superficial nerve fibers [4]. This case series is discussing secondary causes with an underlying mass lesion. Similar to secondary NH, patients with posttraumatic NH may have a close spatial relationship with the area of pain from the head injury. A recent study from our group published a series of 29 patients with posttraumatic NH, what would account for

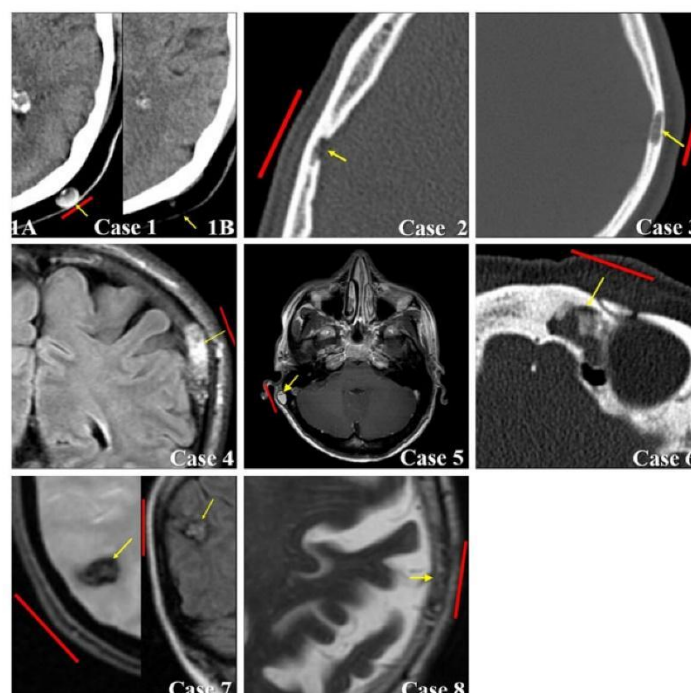


Figure 1. Case 1: (A) Initial cranial CT, where a small subcutaneous mass can be seen in the left occipital region that suggests fibroma, sebaceous cyst, fatty necrosis or pilomatrixoma. **Case 1:** (B) Follow-up cranial CT 4 years after, where it is observed that the lesion has completely disappeared, only a small scar being visualized in the area of the subcutaneous injury. **Case 2.** Axial slices of cranial CT in which arachnoid granulation is suggested in right temporoparietal region, also shows an arachnoid cyst in left temporal pole. **Case 3.** Cranial CT suggested bone hemangioma in left parietal bone as the first possibility. **Case 4.** Brain MRI showing an intradiploic lesion in left parietal tuber suggesting bone hemangioma. **Case 5.** Cranial MRI, a bone lesion was observed between the internal and external tables in right occipital, measuring $0.7 \times 0.7 \times 1.5$ cm, suggestive of residual protein or cholesterol cyst. **Case 6.** Cranial CT showing a suggestive image of left frontal osteoma. **Case 7.** Brain MRI in axial T2 and coronal T2 flair sections suggesting right parietal subcortical cavernoma. **Case 8.** Brain MRI in axial T2 showing an alteration in the diploe signal in the left temporal region in a segment of 2 cm, without a clear lytic lesion, suggesting an angiomatous area or initial Paget's disease.

12.8% of the total number of NH patients. In that series, posttraumatic NH patients presented an older age at onset and more frequent allodynia than idiopathic NH patients as the sole differences [4]. This could suggest that focal trauma triggers superficial sensory dysfunction in those patients. Posttraumatic NH could be an example of a possible individual predisposition, considering the relative rarity of the disorder when compared to the many mild or moderate cranial traumas most humans experience.

Idiopathic NH typically starts in adulthood, around 49.6 ± 18.3 years [4], with a similar age of onset in all the secondary cases (including those in this article), 48.9 ± 16.7 years. Gender distribution shows female predominance in 64.4%, and a more balanced distribution in secondary ones (57.1% females), taking into account the cases reported in the literature and those presented in this article. Mean time of evolution since onset to diagnosis was 28.4 ± 63.2 months in idiopathic cases and

21.6 ± 12.1 months in the present secondary NH series [4].

Clinical presentation of secondary NH was similar to the published primary series: pain quality was also mainly pressing (50% vs 42.7%) followed by burning (37.5% vs 18.3%) and stabbing (12.5% vs 17.4%). Mean intensity was also similar (5.1 ± 1.5 vs 5.2 ± 1.6), parietal was the most frequent location in both cases (40% vs 31.2%), mean diameter was comparable (3.9 ± 1.4 vs 4.4 ± 1.3 cm) and frequency of allodynia upon examination was lower in secondary NH (12.5% vs 35.3%) [4]. None of our patients had prior history of migraine and typical migrainous symptoms such as photophobia, phonophobia, nausea, orthostatic component of the headache or preference for lying down during attacks (clinophilia) were absent in our series. Our patients also did not present cranial autonomic symptoms.

When comparing epidemiological characteristics between primary and secondary NH cases, we did not find

Secondary causes of Nummular Headache

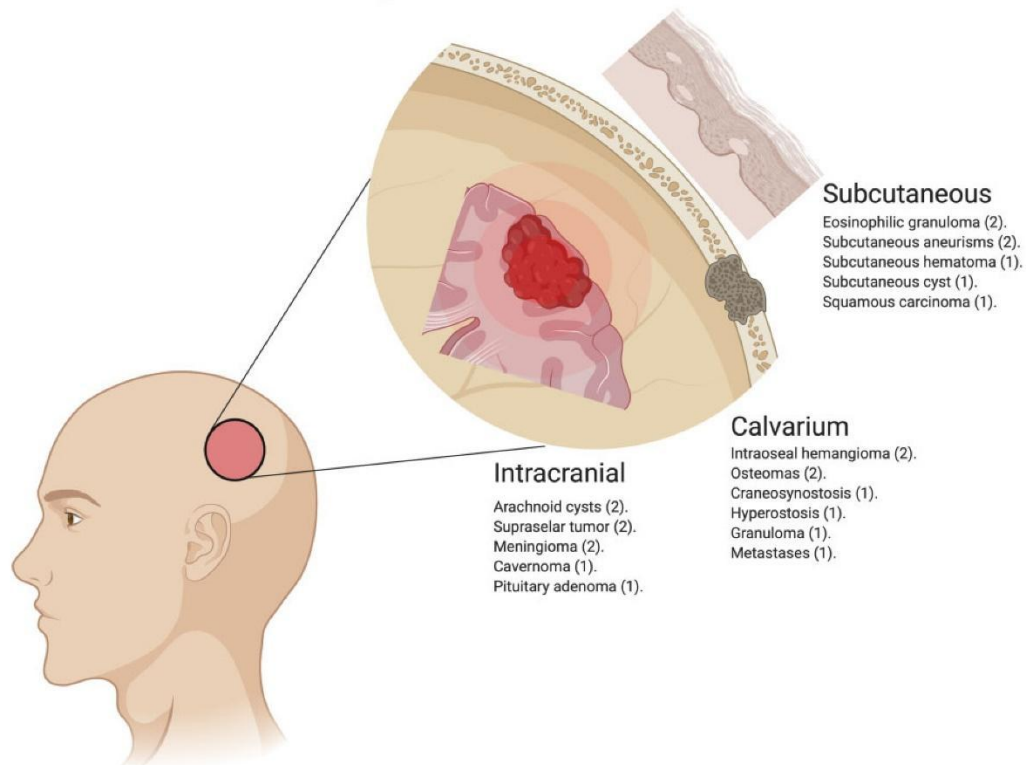


Figure 2. Causes of secondary NH depending on the location and number of reported cases per sub-type.

differences regarding age at onset and gender. There were also no differences between the two groups in the time of evolution, or in the presence of exacerbations. Table 4 shows the comparison of the basic demographic and clinical variables of primary NH and secondary NH, including their *P* values.

In our series, background pain intensity was 5.1 points on VRS scale, ranging from 3 to 8. Only a third of previously published secondary cases report pain intensity, which ranges from 3 to 8 out of 10. In the largest case series, an average pain intensity of 5.7 was observed, in line with our results [3]. When considering superimposed exacerbations, they were present in 70% of our secondary NH patients, within the realm of previous series of secondary NH (53.8%) [8–18]. In the largest case series of idiopathic NH, 58.8% of patients reported superimposed exacerbations [19].

Regarding symptomatic treatment, 10% of our patients had a positive response to paracetamol and 10% to NSAIDs. This percentage was lower than that described in primary cases (32.1%) [4]. In our series, an optimal response was obtained in 30% of cases with oral

preventive medication (gabapentin, carbamazepine and amitriptyline). In previously published secondary NH cases, preventive medication was needed in 37.5%, with a positive response in 44.4% of cases. Table 3 summarizes the response to treatment in the previously published cases. Response rate in primary cases is present in about 67.7% of patients [4], with the most frequently used drugs including gabapentin, lamotrigine, amitriptyline and pregabalin [4, 10]. OnabotulinumtoxinA appears to be another favorable option with more than 77% of idiopathic NH patients experiencing a 50% response [6]. In our series of secondary NH, optimal response with onabotA occurred in three out of four cases, and partial response in the remaining case, whereas in the previously reported secondary NH cases, onabotA was never employed. Concerning surgery, in the previously reported cases, 46.2% of patients described pain cessation after surgical removal of the lesion [9, 11, 14, 17, 18]; in many cases and in our series medical management alone was sufficient. Randomized controlled trials are needed to definitively determine the role of preventive agents in this setting.

Table 3. Employed treatments and clinical response in the previously reported secondary NH cases

Authors	Age of onset	Sex	Associated injury	Treatment	Response to treatment	Duration of follow-up (months)	Evolution
Guillem et al. 2007 (n=1)	60	F	Meningioma	Resection of the meningioma		Asymptomatic	24
Asymptomatic							
Guillem et al. 2009 (n=2)	52	F	Arachnoid cyst	Gabapentin, indomethacin, amitriptyline	No response	48	Without changes. She did not want to try botulinum toxin or surgery.
	36	F	Arachnoid cyst	Paracetamol, metamizole and ibuprofen	No response	36	Moderate improvement with pregabalin 75 mg/day
Álvaro et al. 2009 (n=2)	65	M	Protruding lesion, specula shaped, with the bone layer preserved	Metamizole, indomethacin, and NSAIDs	No response	?	?
				Local infiltration with lidocaine	Partial		
				Amitriptyline, gabapentin, and oxcarbazepine	No response		
	72	F	Empty sella (pituitary adenoma was removed by a transsphenoidal approach)	Indomethacin, NSAIDs, amitriptyline, gabapentin and valproic.	No response	?	?
Chui et al. 2013 (n=1)	53	F	Nonfunctional oncocytoma at suprasellar region	Resection	Optimal	72	Asymptomatic
Yin et al. 2013 (n=1)	52	M	Resection for pituitary prolactinoma trans-sphenoidal approach	Gabapentin 300 mg/day. Resection	Optimal	24	Asymptomatic without treatment
Ulivì et al. 2014 (n=1)	42	F	Calcified hematoma in epicranial tissues	Ibuprofen and ketoprofen	Positive.	?	Spontaneous remission headache
López- Mesonero et al. 2014 (n=1)	40	F	Bone deformities in relation to surgery and craniosynostosis	Patient refused any treatment.		?	?
López-Ruiz et al. 2014 (n=2)	42	M	Fusiform aneurysm 2.5 cm in diameter in superficial temporal artery	NSAIDs, lamotrigine, gabapentin, beta-blockers and topiramate.	Poor response.	8	Asymptomatic
				Zolmitriptan	Partial		
	56	M	9 mm aneurysm in right middle cerebral artery bifurcation	Resection	Optimal		
				NSAIDs and local anesthetic injections.	No response	?	Aneurysm embolization was proposed, but the patient preferred conservative management.
				Zolmitriptan and sumatriptan	Poor response		
Silva-Rosas et al. 2017 (n=2)	35	M	Eosinophilic granuloma (histiocytosis)	Resection	Optimal	60	Asymptomatic
	12	M	Eosinophilic granuloma (histiocytosis)	Resection	Optimal	6	Asymptomatic

In some series [4], almost 20% of patients with idiopathic NH experienced spontaneous remissions. A priori, this percentage should be lower in secondary NH patients, given the presence of a persistent underlying cause. Pooling all the secondary NH cases described to

date, spontaneous remissions occurred only in 8.7% cases.

Treatment resistance and progressive worsening of headache are considered red flags of secondary headaches [25]. Three percent of all NH patients in our series

Table 4. Comparison of the basic demographic and clinical variables of primary NH and secondary NH, including their *P* values

	Secondary NH	Primary NH	<i>P</i> -value
Age of onset	50±20.1	52.3±17.9	.7
Gender	62.5% female	65% female	1
Months of evolution	21.6±12.1	31±70.8	.16
Exacerbations	87.5%	46.2%	.15

were found to have a secondary cause. The phenotypes of primary and secondary NH do not differ significantly, and secondary causes include easily treatable entities (Paget's Disease) and ominous causes (multiple myeloma, metastasis) that should not be missed. Thus, it should be recommended to consider cranial imaging in every case. Special attention should be paid to the painful area and bone window should also be examined, as many causes might be unnoticed. In more than a third of secondary NH cases (43.5%), the lesion was located into the calvarium [8–14, 17, 18].

Temporal relationship with the onset of the cause seems also important in order to establish causality, though in this type of headache this relationship is commonly impossible to determine. Moreover, headache duration before consulting should be lower in secondary NH than in idiopathic NH cases, as an underlying lesion is expected to compromise more quickly the affected nerve fibers and/or cause additional symptoms. However in previously reported idiopathic NH latency between onset and diagnosis was 28.4 ± 63.2 months [4], whereas in our secondary NH cases this latency was 21.6 ± 12.1 months. This could be explained by the relatively mild nature of pain in NH, with moderate intensity and low need of acute medication.

In practice, one of the aspects of greatest clinical importance is the presence of warning signs or “red flags” of headaches. Several authors recommend the use of the systematic list SNNOOP10, and propose different “red flags” to identify headaches with secondary causes. In our series, the red flags that were presented were a history of malignancies, (though not related with the lesion causing the headache) (12.5%), onset after 65 years (12.5%), change of pattern or recent onset of new headache (100%) and atypical presentations (100%). These results support the use of the SNNOOP10 list because all the cases presented at least one of the red flags included in the list [25].

Pathophysiology of NH is still under discussion, though a peripheral origin seems more likely, based upon: a) the description of decreased pressing pain thresholds restricted to the painful area [16], b) the highly localized pain in the absence of headache in other territories, with focal sensory dysfunction signs upon examination, c) the significant improvement achieved with very low doses of onabotA in most patients [6], and d)

the absence of typical migraine symptoms in most of the cases.

An intracranial lesion can lead to a pain as NH due to the transmission from meningeal nociceptors to the extracranial collaterals of meningeal nerves that cross the calvarium and activate in the vicinity [20]. The close spatial relationship in most of the described secondary NH cases would support this hypothesis.

Our study has some important limitations: it is a single center study with a relatively small sample size. Considering temporal relationship, in none of our patients surgery was required, so the response after surgical removal of the underlying lesion was not verified. Pathological confirmation was missing in our patients, with the final diagnosis based on imaging. Since headache is extremely prevalent, it can occur simultaneously with another disorder by chance and without a causal relation. Finally, primary NH pain is generally mild and benign, so the probability that general practitioners or general neurologists refer these cases to a tertiary hospital (or a Headache Unit) is low. Strengths of our study are the long term follow up of most patients (with no subsequent modification of the diagnosis in any patient) and the use of the same protocol as in idiopathic NH, making it possible to compare clinical characteristics of patients.

It is necessary to deepen the study of secondary NH and report more case series to elucidate the pathophysiology of the disorder and the optimal management of patients.

Conclusion

This series brings the number of published secondary NH cases to 21, comprising 5.5% of all published NH cases. The causes of secondary NH in these cases were located intracranially, in the calvarium, or subcutaneously. Demographic and clinical characteristics of secondary NH were comparable to idiopathic cases. In many cases, adequate response to treatment avoided surgical removal of the lesion. Response to treatment was comparable to primary NH.

LIST OF ABBREVIATIONS:

NH: nummular headache.
 ICHD-3: International Classification of Headaches.
 VRS: Verbal Rating Scale
 MRI: magnetic resonance imaging
 CT: computerized tomography.
 SD: standard deviation
 IQR: interquartile range.
 BID: twice daily.
 QD: once daily.
 Mg: milligrams
 OnabotA: OnabotulinumtoxinA
 NSAIDS: non-steroidal anti-inflammatory drugs

cm: centimeters

F: female

M: male

R: right

L: left

ML: middle line.

References

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1–211.
- Pareja JA, Caminero AB, Serra J, et al. Numular headache: A coin-shaped cephalgia. *Neurology* 2002;58(11):1678–9.
- Cuadrado ML, López-Ruiz P, Guerrero AL. Nummular headache: An update and future prospects. *Expert Rev Neurother* 2018;18(1):9–19.
- Trigo J, García-Azorín D, Martínez Pias E, Sierra Á, Chavarría A, Guerrero AL. Clinical characteristics of nummular headache and differentiation between spontaneous and posttraumatic variant: An observational study. *J Headache Pain* 2019;20(1):34.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(1):1–160.
- García-Azorín D, Trigo-López J, Sierra A, et al. Observational, open-label, non-randomized study on the efficacy of onabotulinumtoxinA in the treatment of nummular headache: The pre-numabot study. *Cephalalgia* 2019;39(14):1818–26.
- Wilhour D, Ceriani CEJ, Nahas SJ. Nummular headache. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19(6):26.
- Guillem A, Barriga FJ, Giménez-Roldán S. Nummular headache associated to arachnoid cysts. *J Headache Pain* 2009;10(3):215–7.
- Guillem A, Barriga FJ, Giménez-Roldán S. Nummular headache secondary to an intracranial mass lesion. *Cephalalgia* 2007;27(8):943–4.
- Álvaro LC, Garcá JM, Areitio E. Nummular headache: A series with symptomatic and primary cases. *Cephalalgia* 2009;29(3):379–83.
- Chui C, Chen WH, Yin HL. Nummular headache and pituitary lesion: A case report and literature review. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16(2):226–8.
- 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(2):370–2.
- López-Mesonero L, Porta-Etessam J, Ordás CM, Muñiz-Castrillo S, Cuadrado ML. Nummular headache in a patient with craniosynostosis: One more evidence for a peripheral mechanism. *Pain Med* 2014;15(4):714–6.
- Silva Rosas C, Angus-Leppan H, Lemp MB, Rozas JP, Quijada AH. Langerhans cell histiocytosis (eosinophilic granuloma) of the skull mimicking nummular headache: Report of two cases. *Cephalalgia* 2018;38(4):794–7.
- Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Pericranial tenderness is not related to nummular headache. *Cephalalgia* 2007;27(2):182–6.
- Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Local decrease of pressure pain threshold in nummular headache. *Headache* 2006;46(7):1195–8.
- 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(7):1217–21.
- Yin HL, Chui C, Tung WF, Chen WH. Nummular headache after transsphenoidal surgery: A referred pain-based headache syndrome. *Neurol Neurochir Pol* 2013;47(4):398–401.
- 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(8):649–53.
- Noseda R, Melo-Carrillo A, Nir RR, Strassman AM, Burstein R. Nontrigeminal nociceptive innervation of the posterior dura: Implications to occipital headache. *J Neurosci* 2019;39(10):1867–80.
- Pavao I, Abreu L. Nummular headache: Clinical features and treatment response in 24 new cases. *Cephalalgia Reports* 2018;1:1–8.
- Jiang L, Li M, Liu Q, Liu C, Zhou J. Nummular headache: 2 cases with good beta blocker responses and a narrative review. *Headache* 2019;59(4):593–602.
- Pellesi L, Cevoli S, Favoni V, et al. Nummular headache: A gender-oriented perspective on a case series from the RegistRare Network. *Neurol Sci* 2020;41(3):583–9.
- Guyuron B, Gatherwright J, Reed D, Ansari H, Knackstedt R. Treatment of dopplerable nummular headache with minimally invasive arterectomy under local anesthesia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2018;71(7):1010–4.
- Do TP, Remmers A, Schytz HW, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. *Neurology* 2019;92(3):134–44.

5.2. Artículo 2: Treatment of primary nummular headache: a series of 183 patients from the NUMITOR study

García-Iglesias C, Puleda F, Echavarría-Íñiguez A, González-Osorio Y, Sierra-Mencía Á, Recio-García A, González-Celestino A, Valle-Peñacoba G, Irimia P, Guerrero-Peral ÁL, García-Azorín D. Treatment of Primary Nummular Headache: A Series of 183 Patients from the NUMITOR Study. J Clin Med. 2022 Dec 23;12(1):122. doi: 10.3390/jcm12010122. Disponible en abierto.

Factor de impacto: 3.9

Cuartil: Q2.

Citas recibidas hasta la fecha de depósito de la tesis: 5.

El estudio NUMITOR permitió evaluar la respuesta al tratamiento sintomático y preventivo de 183 pacientes con CN.

La respuesta al tratamiento se estableció entre las semanas 8 y 12 de tratamiento y se comparó con la situación basal del paciente. Además, se evaluó la posible interrupción del tratamiento preventivo por falta de tolerabilidad.

Este estudio proporciona una evidencia de clase IV de la efectividad de los fármacos preventivos orales y la OnabotA en el tratamiento de la CN primaria.

En base a los resultados de este estudio se observó que OnabotA el fármaco más efectivo y mejor tolerado, posicionándose como primera línea en tratamiento preventivo de la CN.

Article

Treatment of Primary Nummular Headache: A Series of 183 Patients from the NUMITOR Study

Cristina García-Iglesias ¹, Francesca Puledda ² , Ana Echavarría-Íñiguez ^{1,*} , Yesica González-Osorio ¹ ,
Álvaro Sierra-Mencía ¹, Andrea Recio-García ¹, Ana González-Celestino ¹, Gonzalo Valle-Peñacoba ¹,
Pablo Irimia ³ , Ángel Luis Guerrero-Peral ^{1,4}  and David García-Azorín ^{1,4} 

¹ Headache Unit, Neurology Department, Hospital Clínico Universitario, 47003 Valladolid, Spain
² Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, NIHR-Wellcome Trust King's Clinical Research Facility/SLaM Biomedical Research Centre, King's College London, London SE5 8AF, UK
³ Neurology Department, Clínica Universitaria de Navarra, Universidad de Navarra, 31008 Pamplona, Spain
⁴ Department of Medicine, Universidad de Valladolid, 47003 Valladolid, Spain
* Correspondence: anaechavarria93@gmail.com



Citation: García-Iglesias, C.; Puledda, F.; Echavarría-Íñiguez, A.; González-Osorio, Y.; Sierra-Mencía, Á.; Recio-García, A.; González-Celestino, A.; Valle-Peñacoba, G.; Irimia, P.; Guerrero-Peral, Á.L.; et al. Treatment of Primary Nummular Headache: A Series of 183 Patients from the NUMITOR Study. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 122. <https://doi.org/10.3390/jcm12010122>

Academic Editor: Robert Barkin

Received: 22 November 2022

Revised: 12 December 2022

Accepted: 20 December 2022

Published: 23 December 2022



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Nummular headache (NH) is a primary headache characterized by superficial coin-shaped pain. NUMITOR (NCT 05475769) is an observational study evaluating the responder rate of preventive drugs in NH patients. The treatment response was assessed between weeks 8 and 12 compared with the baseline. Patients were included between February 2002 and October 2022. Demographic and clinical variables were assessed; treatment response was estimated by 50%, 30%, and 75% responder rates and treatment discontinuation due to inadequate tolerability. A total of 183 out of 282 patients fulfilled eligibility criteria and completed the study. Patients were aged 49.5 (standard deviation (SD): 16.8) years, and 60.7% were female. NH phenotype was a parietal circular pain of four centimeters' diameter, moderate intensity, and oppressive quality. At baseline, patients had 25 (interquartile range) pain days per month. Preventive treatment was used by 114 (62.3%) patients. The highest 50% and 75% responder rates corresponded to onabotulinumtoxinA (62.5%, 47.5%), followed by gabapentin (43.7%, 35.2%). Oral preventive drugs were not tolerated by 12.9–25%. The present study provides class IV evidence of the effectiveness of oral preventive drugs and onabotulinumtoxinA in the treatment of primary NH. OnabotulinumtoxinA was the most effective and best-tolerated drug, positioning it as first-line treatment of NH.

Keywords: headache disorders; nummular headache; epicranial headache

1. Introduction

In 2002, Pareja et al. reported the first series of 13 patients affected by a circumscribed coin-shaped cephalalgia that was named “nummular headache” (NH) [1]. In 2004, the disorder was included in the International Classification of Headache Disorders (ICHD) [2], being part of group 4—other primary headache disorders—in the third edition [3]. Although preventive treatment is required by 50–80% of patients with NH [4–7], evidence regarding this aspect is limited. As there are no existing randomized controlled trials, treatment recommendations are based on case reports, case series [5,6], or retrospective cohort studies [7], and propose gabapentin as first-line therapy and onabotulinumtoxinA for treatment-resistant patients. In addition, the definition of treatment response is heterogeneous, with studies accepting any degree of clinical benefit as positive response [4–10]. Further, no treatment recommendations regarding the design of studies evaluating the efficacy of preventive treatment of NH exist as they do for migraine [11]. In fact, for migraine trials, the three recommended efficacy endpoints are: (1) the reduction in the mean number of headache days per month, compared with the baseline; (2) the reduction in the mean number of migraine days per month, compared with the baseline, and (3) the 50% responder rate.

The main objective of the present study was to evaluate the 50% responder rate in patients with NH treated with preventive therapies between weeks 8 and 12 of treatment compared with baseline. The secondary endpoints included the evaluation of the 30% and 75% responder rates between weeks 8 and 12 and 20 and 24. The frequency and type of treatment-emergent adverse effects (TEAE) and treatment discontinuation due to adverse effects (AEs) were evaluated.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Registry

The NUMITOR study (Nummular Headache Iberian Study on the Treatments and Outcomes in Real-World Setting) is an analytical observational study with an ambispective (retrospective and prospective) cohort design. Here, we report the data from the retrospective analysis of the study of prospectively collected patients from our registry. The study protocol and the statistical analysis plan (SAP) were published in ClinicalTrials.gov (NCT 05475769). The study was performed and reported in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines [12].

2.2. Study Location and Participants

The study was carried out in the Hospital Clínico Universitario de Valladolid, a third-level public university hospital located in Valladolid. The East Valladolid Ethics Review Board approved the study (PI-GR-21-2394), and all participants read and signed an informed consent form.

2.3. Study Subjects and Eligibility Criteria

The study population were patients with NH who, under the opinion of their responsible neurologists, required preventive treatment in any of its modalities, oral or injectable.

The inclusion criteria were: (1) NH diagnosis according to the ICHD-3 criteria [2], (2) minimum duration of NH of 3 months or more, (3) age over 18 years old, and (4) informed consent signature.

The exclusion criteria were: (1) the diagnosis was better accounted for by any other disorder included in ICHD-3 [2]; (2) had any serious systemic or psychiatric pathology that makes it difficult to assess the patient; (3) had a secondary cause of NH [13], including post-traumatic NH; (4) used preventive drugs for another indication other than NH (e.g., epilepsy, other painful conditions, aesthetic, sleep disorders); and (5) had multifocal NH.

2.4. Study Period

The study period covered from February 2002, the date of the NH description [1], to October 2022.

2.5. Variables

Data were collected by headache experts using a standardized questionnaire that was adapted from the Valladolid NH registry, whose results have been previously published [6,13–15]. The studied variables included:

- (a) Demographic variables: sex, age of onset (years), age at the time of consultation, months of evolution from the NH onset to the NH diagnosis. Prior history of patients included prior history of hypertension, dyslipidemia, diabetes, overweight, smoking habit, alcohol abuse, asthma, nephrolithiasis, chronic painful syndromes, cardiovascular diseases, peptic ulcer disease, affective disorders, and sleep disorders. Prior history of other headache disorders was specifically assessed, including the type, as per ICHD-3 criteria [2].
- (b) Clinical variables: location (frontal, temporal, parietal, occipital, vertex), laterality (right, left, or parasagittal), shape (ovoid or circular), size (centimeters), baseline intensity (verbal analog scale (VAS) 0–10), quality of the pain (oppressive, throbbing,

stabbing, electric, or others), worsening of pain with physical activity, presence of associated symptoms (photophobia, phonophobia, osmophobia, nausea, vomiting, cranial autonomic symptoms), presence of allodynia, presence of dysesthesia, presence of trophic changes, presence of remissions, and presence of exacerbations.

- (c) Paraclinical variables: presence of alterations in acute phase reactants (C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR)) and presence of alterations in neuroimaging.
- (d) Treatment-related variables: symptomatic and preventive treatment use and response to preventive treatment, measured according to the criteria of the International Headache Society [11] by estimating the 30%, 50%, and 75% responder rates. The proportion of patients that discontinued each treatment due to lack of tolerability was estimated. Treatment was selected as per responsible physician criteria and the local standard of care and national guidelines [16]. OnabotulinumtoxinA (AbbVie Inc., North Chicago, IL, USA) was injected in five points in the painful area, with 5 units per point.

2.6. Information Sources and Data Collection

Electronic or paper medical records were reviewed. In case of missing data, participants were asked to contact patients and retrieve these by a clinical interview, whenever feasible. In those patients who were diagnosed before the publication date of ICHD-3 [3], the NH diagnosis was reviewed based on the criteria of the latest edition to increase consistency and guarantee comparability. A headache diary was given to participants to register the frequency of headache and the treatment need and response.

The information was completed in an anonymized, centralized database using a data collection form in the REDCap software (Yale University, New Haven, CT, USA).

2.7. Sample Size

Based on a preliminary analysis of data from our center [17], the 50% responder rate between weeks 8 and 12 of the main preventive treatments ranged between 50% and 77% for amitriptyline, lamotrigine, pregabalin, gabapentin, and onabotulinumtoxinA. With a 95% confidence level, for an estimated proportion of 66% and a precision of 10%, the sample size would be 84 patients, increasing to 98 with an expected proportion of patient losses of 15%.

2.8. Statistical Analysis

The SAP was published on 11 July 2022 at ClinicalTrials.gov. The ordinal qualitative and quantitative variables were presented as frequency and percentage, and quantitative variables as mean and standard deviation, or as median and interquartile range based on the type of distribution. The normality of the distribution was evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test, and the homogeneity of variances by Levene’s test.

The statistical analysis was performed by intention to treat. To evaluate the responder rate, the percentage of patients who presented a reduction in the number of headache days per month of at least 30%, 50%, and 75% between weeks 8 and 12, compared with the month prior to the start of treatment, was calculated. The proportion of patients experiencing adverse effects and discontinuing treatment because of them was assessed. Missing data were addressed by conservative analyses by the baseline carried forward method. A statistical significance level of $p < 0.05$ was considered. For the adjustment for multiple comparisons, the false discovery rate according to the Benjamini–Hochberg method was used. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (version 26.0 for Mac) (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for the analysis.

3. Results

During the study period, $n = 282$ patients were screened. Of these, $n = 269$ fulfilled the inclusion criteria; a further $n = 86$ were excluded, with $n = 183$ fulfilling the eligibility criteria. Figure 1 shows the flow diagram of patients.

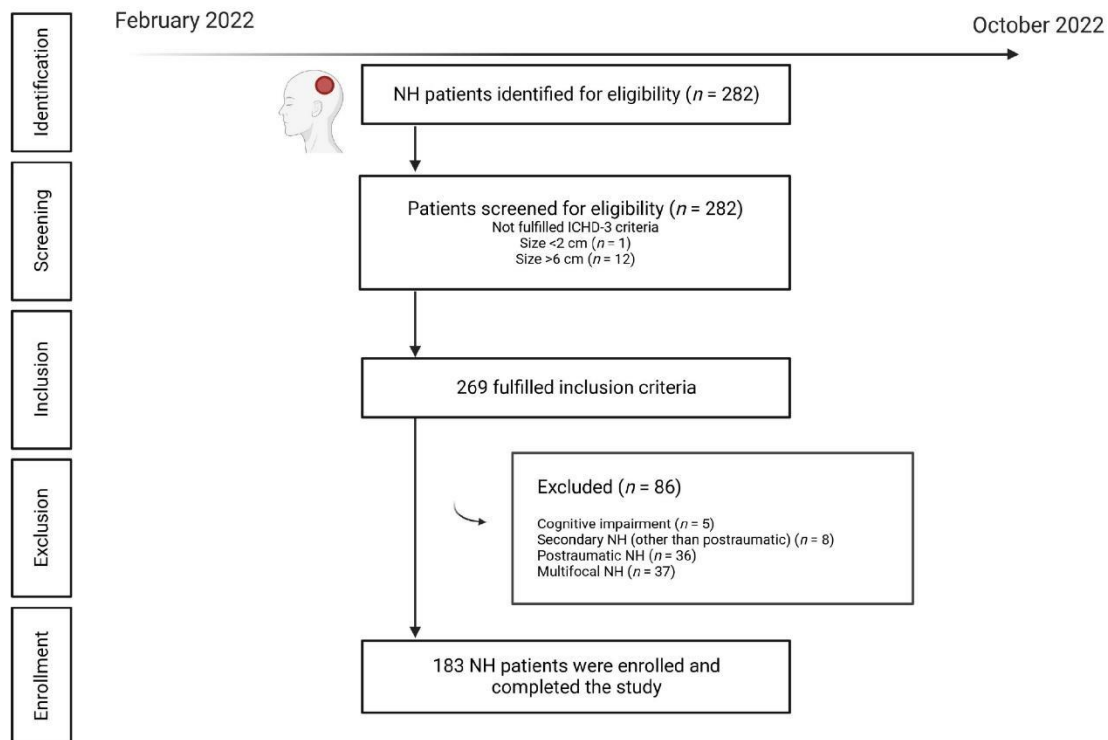


Figure 1. Flow diagram of screened, included, excluded, and enrolled patients.

3.1. Demographic Variables and Prior Medical History

Regarding demographic variables, $n = 111$ (60.7%) patients were female, aged 49.5 (SD: 16.8) years at onset and 51.4 (SD: 16.9) years at consultation, with a median time of 7.5 (IQR: 3–14.2) months of evolution between NH onset and diagnosis. Concerning prior medical history, $n = 164$ patients had medical comorbidities (89.6%), including arterial hypertension in $n = 62$ (33.9%), dyslipidemia in $n = 65$ (35.5%), diabetes in $n = 12$ (6.6%), overweight in $n = 48$ (26.2%), smoking habit in $n = 32$ (17.4%), asthma in $n = 2$ (6.6%), chronic painful syndromes in $n = 8$ (4.4%), cardiovascular disorders in $n = 55$ (30.1%), peptic ulcer disease in $n = 19$ (10.4%), affective disorders in $n = 49$ (26.8%), and sleep disorders in $n = 5$ (2.7%). No patients had nephrolithiasis or alcohol abuse. Patients had prior history of headache disorders in $n = 60$ (32.8%) cases, including migraine in $n = 28$ (15.3%), epicrania fugax in $n = 20$ (10.9%), tension-type headache in 7 (3.8%), cranial autonomic cephalalgia in $n = 2$ (1.1%), primary headache associated with sexual activity in $n = 1$ (0.5%), primary stabbing headache in $n = 1$ (0.5%), and headache attributed to spontaneous intracranial hypotension in $n = 1$ (0.5%).

3.2. Clinical and Paraclinical Variables

Table 1 summarizes the clinical variables of the sample. The most frequent headache phenotype was parietal circular pain, with a median size of 4 centimeters, with moderate

intensity, oppressive quality of pain, and rarely associated symptoms. Seven patients had increased ESR, and no patients had increased CRP upon diagnosis. Twenty-two patients had incidental findings in imaging studies that were deemed unrelated to NH by the responsible physician.

Table 1. Clinical variables of patients with NH.

Variable	Frequency (%)
Location *	
Frontal location	45 (24.6%)
Temporal location	27 (14.8%)
Parietal location	77 (42.1%)
Occipital location	41 (22.4%)
Vertex location	7 (3.8%)
Facial location	0 (0%)
Laterality	
Right sided	86 (50.4%)
Left sided	70 (38.3%)
Parasagittal	27 (14.8%)
Ovoid shape	26 (14.2%)
Circular shape	157 (85.8%)
Size (cm)	4 (IQR: 3–5)
Baseline intensity (0–10)	5 (IQR: 4–6)
Headache days per month (days)	25 (IQR: 10–30)
Quality of pain	
Oppressive quality	78/154 (50.6%)
Throbbing quality	13/154 (8.4%)
Stabbing quality	30/154 (19.5%)
Electric quality	0 (0%)
Burning quality	33/154 (21.4%)
Worsening by physical activity	10 (5.5%)
Associated photophobia	10 (5.5%)
Associated phonophobia	8 (4.4%)
Associated osmophobia	0 (0%)
Associated nausea	8 (4.4%)
Associated vomiting	6 (3.3%)
Cranial autonomic symptoms	4 (2.2%)
Presence of allodynia	65 (35.5%)
Presence of dysesthesia	59 (32.2%)
Presence of trophic changes	3 (1.6%)
Presence of remissions	20 (10.9%)
Presence of exacerbations	88 (48.1%)

* When NH was located in between two bones, both locations were selected (i.e., parieto-occipital). Differing denominator indicates missing data.

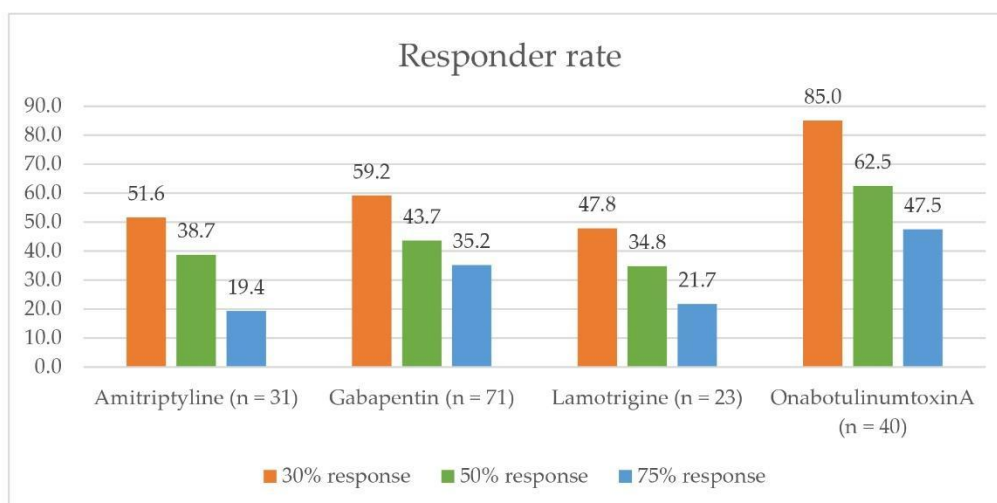
3.3. Treatment of NH

Patients required acute treatment in $n = 141$ (77.7%) cases and preventive treatment in $n = 114$ (62.3%) cases. The most frequently used preventives were gabapentin in $n = 71$ (38.8%) cases, onabotulinumtoxinA in $n = 39$ (21.3%), amitriptyline in $n = 31$ (16.9%), lamotrigine in $n = 23$ (12.6%), pregabalin in 9 (4.9%), anesthetic blockades in 9 (4.9%), beta-blockers in 8 (4.4%), flunarizine in 7 (3.8%), topiramate in 6 (3.3%), carbamazepine in 4 (2.2%), and mirtazapine in 1 (0.5%). Information about treatment response missed in cases of patients treated with amitriptyline ($n = 2$), onabotulinumtoxinA ($n = 1$), and gabapentin ($n = 2$), which were imputed by baseline carried forward. Table 2 lists the response to preventive drugs.

The drug with the highest 30%, 50%, and 75% response rate was onabotulinumtoxinA. Figure 2 shows the 30%, 50%, and 75% responder rate for the most frequently used drugs.

Table 2. Treatment response to preventive drugs.

Drug	Not Tolerated	No Response (0–30%)	Partial Response (31–50%)	Adequate Response (51–75%)	Optimal Response (>75%)
Amitriptyline (<i>n</i> = 31)	4 (12.9%)	11 (35.5%)	4 (12.9%)	6 (19.3%)	6 (19.3%)
Beta-blockers (<i>n</i> = 8)	1 (12.5%)	4 (50%)	1 (12.5%)	2 (25%)	0 (0%)
Anesthetic blockades (<i>n</i> = 9)	0 (0%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	5 (55.6%)
Carbamazepine (<i>n</i> = 4)	1 (25%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)
Flunarizine (<i>n</i> = 7)	0 (0%)	5 (71.4%)	2 (15.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Gabapentin (<i>n</i> = 71)	15 (21.1%)	14 (19.7%)	11 (15.5%)	6 (8.5%)	25 (35.2%)
Lamotrigine (<i>n</i> = 23)	3 (13.0%)	9 (39.1%)	3 (13.0%)	3 (13.0%)	5 (21.7%)
Mirtazapine (<i>n</i> = 1)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Pregabalin (<i>n</i> = 9)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	4 (44.4%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)
Topiramate (<i>n</i> = 6)	0 (0%)	5 (83.3%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)
OnabotulinumtoxinA (<i>n</i> = 40)	0 (0%)	6 (15.0%)	9 (22.5%)	6 (15.0%)	19 (47.5%)

**Figure 2.** Responder rates of 30%, 50%, and 75%.

4. Discussion

The present study represents the largest published series of real-world evidence regarding preventive treatment of primary NH. IHS-recommended endpoints of efficacy were employed in order to ensure the highest possible quality of evidence and in order to allow the comparability and combination of our results in future studies and meta-analyses. The main results of our study were in line with the existing literature on NH, with onabotulinumtoxinA and gabapentin found to be the most effective treatments. With regard to tolerability, oral preventive drugs were not tolerated by 12–25% of patients, leading to treatment discontinuation. In this regard, onabotulinumtoxinA was also better tolerated.

The demographic profile of patients with NH differs from that of those with migraine, with an older age and higher frequency of comorbidities [18]. In our study, we specifically

assessed the frequency of specific comorbidities that would contraindicate the use of oral preventive drugs, such as asthma, nephrolithiasis, or cardiovascular disorders.

In the literature, five studies have described the benefit of onabotulinumtoxinA in NH, finding it effective in 42/64 of treated patients [10,19–22]. This drug was first used in the treatment of NH in 2008 in a series of 4 patients who showed benefit with the treatment [19]. A series of 5 NH patients who were resistant to other oral preventive drugs and anesthetic blockades was published subsequently; of these, 3 improved with onabotulinumtoxinA treatment [20]. Further case reports [21,22] and case series expanded the topic, with the largest series ($n = 53$) being published by our group, where a 50% responder rate of 62% between weeks 8 and 12 of treatment, compared with the baseline, was observed in NH patients [10]. In this study, we were able to compare the efficacy and tolerability of onabotulinumtoxinA with other oral preventive drugs for the first time with onabotulinumtoxinA showing better results. This is particularly relevant in a population that is on average older than that of other primary headache disorders, and with more frequent comorbidities. For these reasons, we suggest guidelines proposing onabotulinumtoxinA as the first drug of choice in the treatment of NH [16].

Gabapentin is the oral preventive drug with most available evidence in the treatment of primary NH. Case reports and case series have shown pain disappearance in 27/43 (40%) [5,23–28] of NH patients treated with gabapentin. Improvement in the intensity of pain was found in 18/39 (46%) patients [5,25,29,30], while no response was reported in 5/6 (83%) patients [21,30,31] and lack of tolerability in 1 additional case [32]. These results could indeed be due to a publication bias, with positive studies more likely to report the clinical benefit; further, only two large series have been published in the literature so far [5,6]. In our study, 21% of NH patients treated with gabapentin discontinued the drug due to inadequate tolerability. The proportion of patients with migraine who discontinued gabapentin due to tolerability issues was even higher, at 25% (24/98) [33], with a higher proportion of adverse events observed in patients treated with higher gabapentin doses of up to 1200–3000 mg per day [34].

Evidence supporting the use of amitriptyline is even more limited, with only 4/6 (67%) patients describing pain disappearance [7]. Pain benefit in previous reports was shown in 2/6 (33%) patients [7], partial benefit after a combination of drugs including amitriptyline in three additional patients [5], and no response in 6/15 (40%) patients [5,35]. There was no evidence supporting the use of lamotrigine in NH [6], this report being the first series that show positive benefit in some cases. This drug could indeed represent an alternative in patients with resistance or contraindication to other preventive drugs. The effect of other therapies, such as magnesium or vitamin D, has not been explored yet in NH, but could potentially have a role [36].

The main limitations of this study lie within its retrospective nature. There was also the possibility of selection bias, as we tended to include patients with more severe NH, while patients with mild or inactive NH were less likely to be represented. To minimize detection bias and increase the validity of the study, a standardized questionnaire was used to minimize interobserver variability. To avoid attrition bias and minimize the impact of missing data, conservative analyses and assumptions were made. Future studies should expand the treatment response beyond 12 weeks of treatment. The NUMITOR study will provide further evidence from multiple centers with a prospective cohort design.

5. Conclusions

The present study provides class IV evidence on the treatment of primary nummular headache. The 50% responder rate between weeks 8 and 12, compared with the baseline, ranged from 35–44% following oral preventive drugs to 62% after onabotulinumtoxinA use. OnabotulinumtoxinA also showed the highest 75% responder rate and tolerability rates, with no patients discontinuing treatment because of side effects, as opposed to oral preventive treatments, which were discontinued due to poor tolerability in 12–25% of

patients. These findings support the use of onabotulinumtoxinA as first-line treatment of NH.

The study was funded by the Regional Health Administration (Gerencia Regional de Salud, SACYL, Castilla y León, GRS 2416/A/21).

Author Contributions: Investigation, C.G.-I., F.P., A.E.-Í., Á.S.-M., A.R.-G., A.G.-C., G.V.-P., Á.L.G.-P. and Y.G.-O.; data curation, D.G.-A.; writing—original draft, C.G.-I., F.P., A.E.-Í., Á.S.-M., A.R.-G., A.G.-C., G.V.-P., Á.L.G.-P. and D.G.-A.; writing—review & editing, C.G.-I., F.P., A.E.-Í., Á.S.-M., A.R.-G., A.G.-C., G.V.-P., P.I., Á.L.G.-P. and D.G.-A.; supervision, P.I. and D.G.-A.; project administration, D.G.-A. and Y.G.-O. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The study was funded by the Regional Health Administration (Gerencia Regional de Salud, SACYL, Castilla y León, grant number: GRS 2416/A/21).

Institutional Review Board Statement: The East Valladolid Ethics Review Board approved the study (PI-GR-21-2394).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data are available upon request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Pareja, J.A.; Caminero, A.B.; Serra, J.; Barriga, F.J.; Barón, M.; Dobato, J.L.; Vela, L.; Sánchez del Río, M. Numular headache: A coin-shaped cephalgia. *Neurology* **2002**, *58*, 1678–1679. [\[CrossRef\]](#)
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* **2004**, *24* (Suppl. S1), 9–160. [\[CrossRef\]](#)
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* **2018**, *38*, 1–211. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Cuadrado, M.L.; López-Ruiz, P.; Guerrero, Á.L. Nummular headache: An update and future prospects. *Expert Rev. Neurother.* **2018**, *18*, 9–19. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Clar-de-Alba, B.; Barriga, F.J.; Rodríguez-Caravaca, G. Descripción clínica y fisiopatológica de la cefalea numular: Serie de casos Clinical and pathophysiological description of nummular headaches: A case series. *Rev. Neurol.* **2020**, *70*, 171–178. [\[CrossRef\]](#)
6. Trigo, J.; García-Azorín, D.; Martínez Pías, E.; Sierra, Á.; Chavarría, A.; Guerrero, A.L. Clinical characteristics of nummular headache and differentiation between spontaneous and posttraumatic variant: An observational study. *J. Headache Pain.* **2019**, *20*, 34. [\[CrossRef\]](#)
7. Pellesi, L.; Cevoli, S.; Favoni, V.; Lupi, C.; Mampreso, E.; Negro, A.; Russo, A.; Benemei, S.; Guerzoni, S. Nummular headache: A gender-oriented perspective on a case series from the RegistRare Network. *Neurol. Sci.* **2020**, *41*, 583–589. [\[CrossRef\]](#)
8. Barón, J.; Rodríguez, C.; Ruiz, M.; Pedraza, M.I.; Guerrero, Á.L.; Madeleine, P.; Cuadrado, M.L.; Fernández-de-Las-Peñas, C. Atypical nummular headache or circumscribed migraine: The utility of pressure algometry. *Pain Res. Manag.* **2015**, *20*, 60–62. [\[CrossRef\]](#)
9. Patel, U.K.; Saleem, S.; Anwar, A.; Malik, P.; Chauhan, B.; Kapoor, A.; Arumathurai, K.; Kavi, T. Characteristics and treatment effectiveness of the nummular headache: A systematic review and analysis of 110 cases. *BMJ Neurol. Open.* **2020**, *2*, e000049. [\[CrossRef\]](#)
10. García-Azorín, D.; Trigo-López, J.; Sierra, Á.; Blanco-García, L.; Martínez-Pías, E.; Martínez, B.; Talavera, B.; Guerrero, Á.L. Observational, open-label, non-randomized study on the efficacy of onabotulinumtoxinA in the treatment of nummular headache: The pre numabot study. *Cephalalgia* **2019**, *39*, 1818–1826. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Tassorelli, C.; Diener, H.C.; Dodick, D.W.; Silberstein, S.D.; Lipton, R.B.; Ashina, M.; Becker, W.J.; Ferrari, M.D.; Goadsby, P.J.; Pozo-Rosich, P.; et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* **2018**, *38*, 815–832. [\[CrossRef\]](#)
12. Von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P.; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *BMJ* **2007**, *335*, 806–808. [\[CrossRef\]](#)
13. García-Iglesias, C.; Martínez-Badillo, C.; García-Azorín, D.; Trigo-López, J.; Martínez-Pías, E.; Guerrero-Peral, Á.L. Secondary nummular headache: A new case series and review of the literature. *Pain Med.* **2021**, *22*, 2718–2727. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Cortijo, E.; Guerrero-Peral, A.L.; Herrero-Velazquez, S.; Penas-Martínez, M.L.; Rojo-Martínez, E.; Mulero, P.; Fernandez, R. Cefalea numular: Características clínicas y experiencia terapéutica en una serie de 30 nuevos casos [Nummular headache: Clinical features and therapeutic experience in a series of 30 new cases]. *Rev. Neurol.* **2011**, *52*, 72–80.

15. Guerrero, A.L.; Cortijo, E.; Herrero-Velázquez, S.; Mulero, P.; Miranda, S.; Peñas, M.L.; Pedraza, M.I.; Fernández, R. Nummular headache with and without exacerbations: Comparative characteristics in a series of 72 patients. *Cephalalgia* **2012**, *32*, 649–653. [\[CrossRef\]](#)
16. Molina Martínez, F.J.; Castrillo Sanz, A.; González García, N.; Mendoza Rodríguez, A.; Toribio Díaz, M.E.; Otras cefaleas primarias. En; Santos Lasasa, S.; Pozo Rosich, P. *Manual de Práctica Clínica Cefaleas: Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología*; Universidad de Cantabria: Santander, Spain, 2020; ISBN 978-84-18420-19-1.
17. Marson, T. Abstracts of the 5th Congress of the European Academy of Neurology, Oslo, Norway, June 2019. *Eur. J. Neurol.* **2019**, *26* (Suppl. S1), 1–1009. [\[CrossRef\]](#)
18. Ashina, M.; Terwindt, G.M.; Al-Karagholi, M.A.; de Boer, I.; Lee, M.J.; Hay, D.L.; Schulte, L.H.; Hadjikhani, N.; Sinclair, A.J.; Ashina, H.; et al. Migraine: Disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet* **2021**, *397*, 1496–1504. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Mathew, N.T.; Kailasam, J.; Meadors, L. Botulinum toxin type A for the treatment of nummular headache: Four case studies. *Headache* **2008**, *48*, 442–447. [\[CrossRef\]](#)
20. Dusitanond, P.; Young, W. Botulinum toxin type A's efficacy in nummular headache. *Headache* **2008**, *48*, 1379. [\[CrossRef\]](#)
21. 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. [\[CrossRef\]](#)
22. Irímia, P.; Palma, J.A.; Idoate, M.A.; España, A.; Riverol, M.; Martínez-Vila, E. Cephalalgia alopecia or nummular headache with trophic changes? A new case with prolonged follow-up. *Headache* **2013**, *53*, 994–997. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Trucco, M.; Mainardi, F.; Perego, G.; Zanchin, G. Nummular headache: First Italian case and therapeutic proposal. *Cephalalgia* **2006**, *26*, 354–356. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Trucco, M. Nummular headache: Another case treated with gabapentin. *J. Headache Pain* **2007**, *8*, 137–138. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Guerrero, A.L.; Cuadrado, M.L.; García-García, M.E.; Cortijo, E.; Herrero-Velázquez, S.; Rodríguez, O.; Mulero, P.; Porta-Etessam, J. Bifocal nummular headache: A series of 6 new cases. *Headache* **2011**, *51*, 1161–1166. [\[CrossRef\]](#)
26. Kurian, M.; Solomon, G.D. Can temporal course of pain determine patient response to specific medication in nummular headache? *Headache* **2014**, *54*, 1058–1061. [\[CrossRef\]](#)
27. Rodríguez, C.; Herrero-Velázquez, S.; Ruiz, M.; Barón, J.; Carreres, A.; Rodríguez-Valencia, E.; Guerrero, A.L.; Madeleine, P.; Cuadrado, M.L.; Fernández-de-Las-Peñas, C. Pressure pain sensitivity map of multifocal nummular headache: A case report. *J. Headache Pain* **2015**, *16*, 523. [\[CrossRef\]](#)
28. Panda, P.K.; Moirangthem, V.; Sharawat, I.K. Nummular Headache: A Rare Headache Type in a Child Responding to Carbamazepine and Gabapentin. *Ann. Indian Acad. Neurol.* **2021**, *24*, 943–944. [\[CrossRef\]](#)
29. Evans, R.W.; Pareja, J.A. Nummular headache. *Headache* **2005**, *45*, 164–165. [\[CrossRef\]](#)
30. Álvaro, L.; García, J.; Areitio, E. Nummular Headache: A Series with Symptomatic and Primary Cases. *Cephalalgia* **2009**, *29*, 379–383. [\[CrossRef\]](#)
31. Liu, Y.; Wei, T. First three cases of scalp temperature change in symptomatic areas affected by nummular headache: A case report. *BMC Neurol.* **2018**, *18*, 223. [\[CrossRef\]](#)
32. Thomas, D.C.; Heir, G.M.; Patil, A.G.; Soni, P.K. Nummular Headache—a Case Report of a Rare Entity. *Curr. Pain Headache Rep.* **2020**, *24*, 71. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Mathew, N.T.; Rapoport, A.; Saper, J.; Magnus, L.; Klapper, J.; Ramadan, N.; Stacey, B.; Tepper, S. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* **2001**, *41*, 119–128. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Silberstein, S.; Goode-Sellers, S.; Twomey, C.; Saiers, J.; Ascher, J. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of gabapentin enacarbil for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* **2013**, *33*, 101–111. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Zhu, K.Y.; Huang, Y.; Zhong, S.S.; Bao, Z.Y.; Tian, X.L. Nummular headache: 21 new cases and therapeutic results. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* **2008**, *88*, 2935–2937.
36. Dell'Isola, G.B.; Tulli, E.; Sica, R.; Vinti, V.; Mencaroni, E.; Di Cara, G.; Striano, P.; Verrotti, A. The Vitamin D Role in Preventing Primary Headache in Adult and Pediatric Population. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5983. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

5.3. Artículo 3: Long-term outcomes of nummular headache: A series of 168 patients and 1198 patient-years of follow-up

García-Iglesias C, González-Celestino A, Sierra Mencía Á, González Osorio Y, Recio García A, Martínez-Badillo C, Echavarría Íñiguez A, Varona-Galán B, García-Azorín D, Guerrero-Peral ÁL. Long-term outcomes of nummular headache: A series of 168 patients and 1198 patient-years of follow-up. *Cephalalgia*. 2023 Sep;43(9):3331024231201576. doi: 10.1177/03331024231201576. Disponible en abierto.

Factor de impacto: 5.

Cuartil: Q1.

Citas recibidas hasta la fecha de depósito de la tesis: 2.

Es el primer estudio que incluye un seguimiento prolongado, con una mediana de 6,7 años, de pacientes con cefalea numular, incluyendo pacientes con al menos un año de seguimiento entre el diagnóstico y el análisis.

La mayoría de los pacientes de esta serie requirieron tratamiento preventivo, con una respuesta al menos parcial en la mayoría de los casos.

Hubo pacientes con formas de CN inactivas en el momento del diagnóstico en los que el dolor reapareció durante el seguimiento.

Se observaron casos con formas activas de CN en el momento del diagnóstico en los que se produjo una remisión espontánea del cuadro.

Dentro de los pacientes con respuesta al tratamiento preventivo, la mayoría persistió asintomáticos o escasamente sintomáticos en el momento del final del seguimiento.

Dentro de los pacientes sin respuesta a los tratamientos preventivos, la gravedad de la cefalea numular fue reportada como inferior en el momento del final del seguimiento.



Long-term outcomes of nummular headache: A series of 168 patients and 1198 patient-years of follow-up

Cephalalgia

2023, Vol. 43(9) 1–9

© International Headache Society 2023

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/03331024231201576

journals.sagepub.com/home/cep



Cristina García-Iglesias¹ , Ana González-Celestino¹,
Álvaro Sierra Mencía¹, Yésica González Osorio¹,
Andrea Recio García¹, Cristina Martínez-Badillo¹,
Ana Echavarría Íñiguez¹, Berta Varona-Galán²,
David García-Azorín^{1,3}  and Ángel Luis Guerrero-Peral^{1,3} 

Abstract

Background: Since the first description of nummular headache (NH), more than 500 cases have been described, delineating its clinical phenotype and response to treatment. However, data on the natural history of NH and outcomes during long-term follow-up are not currently available. The present study aimed to describe the long-term outcomes and follow-up of a large series of patients with NH.

Methods: A descriptive observational ambispective study with a series of cases was conducted. The study population included adult patients with primary NH and a minimum of 12 months of follow-up. Demographic variables, previous medical history, clinical phenotype, diagnosis and treatment of NH, temporal pattern, and long-term evolution were analysed.

Results: In total, 168 patients were enrolled and followed for a median [interquartile range (IQR)] of 80.5 (55–118.5) months. The temporal pattern after NH onset was chronic in 67.9% and, at diagnosis, the median (IQR) number of pain days per month was 20 [10–30] days with 138 (82.1%) patients with ≥ 8 days of pain per month. Preventive treatment was needed by 112 (66.7%) patients. The most frequently used drugs were gabapentin (69/112; 61.6%), onabotulinumtoxinA (38/112; 33.9%), amitriptyline (31/112; 27.7%) and lamotrigine (21/112; 18.7%). Response to preventive treatment was at least partial in 91/112 (81.3%) patients. At the end of follow-up, 81 (48.2%) patients had inactive NH. Of patients with active NH, the median (IQR) number of headache days per month was 3 (1–12) days and patients had ≥ 8 days of pain in 35 (20.8%) cases.

Conclusions: Long-term outcomes of NH were positive in most patients. After a median of 6.7 years of follow-up, 48% of cases were inactive. Two-thirds of patients required preventive treatment, and 80% of them were treatment-responsive. In NH cases that remained symptomatic, the headache frequency was lower, and the proportion of patients with chronic NH decreased from 68% to 11%.

Keywords

Headache disorders, primary, nummular headache, neuralgia, migraine.

Date received: 11 June 2023; revised: 12 August 2023; accepted: 30 August 2023

³Department of Medicine, University of Valladolid, Valladolid, Spain

¹Headache Unit, Neurology Department, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain

²Pneumology Department, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, Spain

Corresponding author:

David García-Azorín, Headache Unit, Neurology Department, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Gerencia Regional de Salud (SACYL), Avenida Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain.
Email: davidlink@hotmail.com



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

Introduction

Nummular headache (NH) is a headache disorder first described in 2002 by Pareja et al. (1), who identified 13 patients with a headache circumscribed within a small area of the scalp. The *International Classification of Headache Disorders*, 3rd edn (ICHD-3), defines nummular headache (NH) as a primary headache disorder, in which the pain is limited to a well-circumscribed area of the scalp: either (a) rounded, for which it is named (*nummus*, or “coin” in Latin) or (b) elliptical. The diameter of the painful area must be between 1 and 6 cm (2). NH incidence is estimated to be between six and nine cases per 100,000 people per year, although it may be underestimated (3). Since its first description, more than 500 cases have been reported in the literature, characterizing its clinical phenotype and response to acute and preventive treatments (4,5). However, data regarding the natural history of NH and outcomes during long-term follow-up are not currently available (6). The present study aimed to describe the long-term outcomes and follow-up period of a large series of patients with NH.

Methods

Study design and setting

A descriptive observational study with a series of cases was conducted. The study was done and reported according to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) recommendations (7) and the Guidelines of the International Headache Society for Clinic-Based Headache Registries (8). The study population included patients with primary NH. The study setting was the Headache Unit of the Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain, a tertiary public university hospital with a direct reference population of 270,000 individuals. This unit receives approximately 800 new headache patient visits per year, with patients referred from both primary care and general neurology offices.

Eligibility criteria

Patients were included if they fulfilled the following criteria: (a) age ≥ 18 years at the time of diagnosis; (b) diagnosis of NH according to the ICHD-3 criteria (2); (c) time since NH onset ≥ 1 month; (d) availability for follow-up period ≥ 12 months; and (e) consented to participate in the study.

Patients were excluded if they: (a) were unable to precisely describe the characteristics of the pain; (b) had another primary or secondary headache disorder from which the NH was not clearly distinguishable; (c) had a secondary disorder as the cause of the NH (9); (d) had a post-traumatic NH (10); (e) had any serious

systemic or psychiatric condition that made the assessment imprecise; (f) had cognitive impairment; (g) passed away during follow-up; (h) declined to participate; (i) could not complete follow-up; or (j) had symptoms that were better explained by another disorder of the ICHD-3 (2).

Study period

All consecutive NH patients diagnosed between January 2008 and January 2021 were screened for eligibility. Follow-up evaluation was completed prospectively for all 168 patients between January and December of 2021, and patients were followed beyond that period when possible.

Study intervention

All consecutive patients evaluated in the headache outpatient clinic on or after 1 January 2008, are systematically included in a clinical registry. Patients are routinely diagnosed and classified according to the ICHD criteria (2,11,12). A specific registry for NH patients is also in operation, and information is collected at the time of the patient diagnosis by using a structured questionnaire (see supplemental material). For all patients, an in-person clinical interview is conducted by a headache expert. The specific details of the registry and its results have been published elsewhere (3,10,13). For the present study, follow-up data were collected by a retrospective review of patients' medical records, assessing all the study variables listed below. In addition, a subsequent evaluation of all the study patients was done between January 2021 and December 2021, collecting all the variables that were missing in the patients' records or that were unclear, especially regarding follow-up and response to treatments.

Studied variables

The studied variables included (a) patients' demographics and prior medical history; (b) clinical phenotype of the NH; (c) diagnosis, treatment type and treatment response; and (d) temporal pattern and long-term evolution of the NH after treatment, all described below.

Demographics and prior medical history. Demographic variables included age at onset, age at diagnosis, sex assigned at birth, and the duration of NH disease, expressed in months, prior to the NH diagnosis. Prior history of other primary or secondary headache disorders was assessed and classified according to the ICHD-3 criteria (2). In patients who were diagnosed with a NH prior to the publication of the ICHD-3 criteria, the headache diagnosis was revised and

re-classified by using the ICHD-3 after a clinical in-person interview (2).

Clinical phenotype. Despite the ICHD-3 criteria do not differentiate between chronic or episodic NH, for the present study, we classified the temporal pattern as chronic, if patients had experienced ≥ 15 days per month for ≥ 3 months or episodic, if they had < 15 days per month. The clinical phenotype of NH was systematically characterized, including the number of pain days per month and the pain quality (pressing, burning, stabbing, throbbing, electric or other). Intensity of pain was measured by using a verbal rating scale (VRS; 0, no pain to 10, the worst imaginable pain). Headache topography was assessed according to the precise location, based on the subjacent skull bone (frontal, parietal, temporal, occipital) and the laterality of the painful area (right, left or sagittal). NH shape (elliptical or circular) and size (cm) were collected.

The presence of exacerbations was assessed, and whenever these existed, their quality, duration (seconds) and intensity (0–10, VRS) were collected. The presence of associated symptoms, including photophobia, phonophobia, nausea, vomiting, cranial autonomic symptoms and/or worsening by physical activity, was systematically evaluated. The existence of superficial sensory disturbances, including allodynia, hyperalgesia or hypoesthesia within the painful area, was systematically assessed at diagnosis. The circadian temporal pattern of the headache and night sleep interruption were also assessed.

Diagnosis and treatment. According to the local standard of care and the national guidelines, cranial imaging is requested for every NH patient to rule out a secondary cause of the headache (14), either by magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT), or both. The existence of possible triggers of NH, including craniofacial trauma, local space-occupying lesions, local surgery or viral infections, was assessed. For the present study, a secondary cause of the NH was considered an exclusion criterion. Details about secondary NH cases from this cohort have been published elsewhere (9).

Regarding treatment, prior use of acute and preventive medications was assessed, as well as the patient's response to them after 3 months of treatment. Response was rated by adapting the International Headache Society guidelines for conducting clinical trials of acute medications for migraine (15) and preventive treatment of chronic migraine (16). Response to acute medication was defined as optimal if pain freedom occurred within 2 hours in $> 75\%$ of uses, positive if it occurred in 50–74% of uses, partial if it occurred

in 30–49% of uses, and no response if it occurred in $< 30\%$ of uses. Response to preventive medication was defined as the proportion of patients who achieved a decrease in the number of headache days per month by $\geq 50\%$ compared to the month prior to the start of treatment (i.e. response rate). Response was defined as optimal if the decrease in headache days per month was 75% or greater, standard if the decrease was between 50% and 74%; partial if between 30% and 49%; no response if below 30%; and no tolerability when adverse effects led to treatment discontinuation prior to receiving it for a sufficient length of time to assess effectiveness.

Temporal pattern and long-term evolution of NH. During follow-up, the NH was classified as inactive if the patients remained completely pain-free for ≥ 6 months, or active if they continued experiencing NH episodes. During follow-up, the NH was classified as inactive if the patients remained completely pain-free for ≥ 6 months, or active if they continued experiencing NH episodes. Patients were classified as inactive NH also if the headache had resolved between the general practitioner referral and the patient evaluation in the Headache Unit. These patients who are inactive at the beginning are patients who at the time of the first consultation did not have symptoms of NH, but had symptoms that fulfilled the ICHD compatible with the disease before this consultation.

Patients with inactive NH were subclassified as having spontaneous resolution if no preventive treatment had been administered, or as having resolution after treatment if the patient improved after receiving treatment with possible therapeutic effect, according to the local national guidelines (14).

Statistical analysis

Qualitative variables are reported as frequency and percentage. When a subgroup of patients was reported (e.g. patients who received acute medication), the fraction of patients was specified. Quantitative variables are presented as the mean $\pm$ SD if the distribution was normal, or the median and interquartile range (IQR) if the distribution was not normal. Normality was evaluated with the Kolmogorov–Smirnov test. For hypothesis testing, chi-squared tests were used to evaluate qualitative variables and an independent samples Student's *t*-test or a Mann–Whitney *U*-test were used to evaluate quantitative variables when normally or not normally distributed, respectively. The statistical significance threshold was set to an alpha of 0.05. Statistical analyses were performed using SPSS, version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

During the study period, 7115 new patients were evaluated in the Headache Unit and 282 patients received a NH diagnosis. Figure 1 shows the flow diagram of screened, included, excluded and enrolled patients. The final sample was composed of 168 patients who met the eligibility criteria. All eligible patients agreed to participate and completed the study.

Demographics and prior medical history

The median (IQR) duration of patient follow-up was 80.5 (55.0–118.5) months, accounting for a total of 1198.2 patient-years. Patients' sex was female in 107 (63.7%) cases. Mean $\pm$ SD age of onset was 47.4 ± 18.0 years (range 7–84 years) and median (IQR) age at the time of NH diagnosis was 49 (35–64) years. The median (IQR) duration of NH disease at the time of diagnosis was 10 (5–24) months.

Prior history of other headache disorders was reported by 54 (32.1%) patients and, in five cases, multiple headache disorders had been diagnosed. Patients had received a diagnosis of migraine in 29/54 (49.2%),

epicrania fugax in 16/54 (27.1%), tension-type headache in 4/54 (6.8%) and other headache disorders in 10/54 (16.9%) cases. The full list of prior history of headache disorders is available in the supplemental material.

Clinical phenotype

Table 1 summarizes the clinical variables. The temporal pattern after NH onset was chronic in 114 (67.9%) cases. At diagnosis, the median (IQR) number of pain days per month was 20 (10–30) days. Patients had ≥ 4 days of pain per month in 158 (94.0%) cases, ≥ 8 days of pain in 138 (82.1%) cases and ≥ 15 days in 114 (67.9%) cases. Pain was rated as at least moderate in 120 (71.4%) cases and severe in 36 (21.4%) cases. The predominant NH phenotype consisted of a pressing pain, moderate in intensity, predominantly located in the parietal region, circular in shape and about 4 cm in diameter. Associated symptoms were uncommon (Table 1).

Diagnosis and treatment

All patients underwent cranial imaging at the time of diagnosis: CT in 80 (47.6%), MRI in 52 (30.9%) and

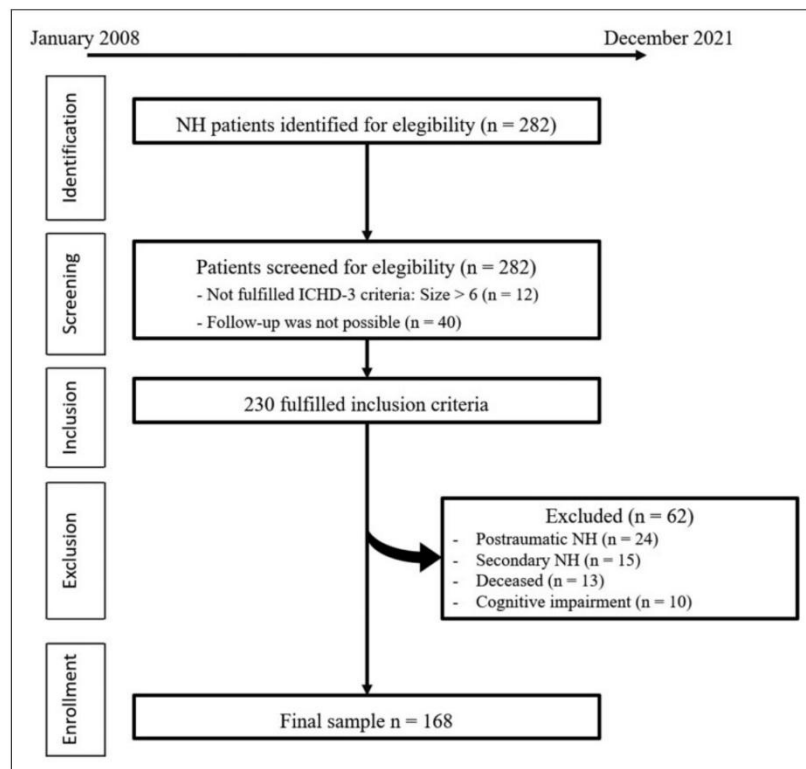


Figure 1. Flow diagram of screened, included, excluded and enrolled patients. ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders*, 3rd edn; NH, nummular headache.

Table 1. Clinical phenotype of NH in the baseline situation (n = 168).

Variable	Frequency/value
Pain days per month (n = 168), median (IQR)	20 (10–30)
Arousal during sleep from pain, n (%)	31/164 (18.9%)*
Circadian predominance of pain, n (%)	
• Morning	18/164 (11.0%)*
• Afternoon	22/164 (13.4%)*
• Evening	12/164 (7.3%)*
• None	112/164 (68.3%)*
Bifocal or multifocal NH, n (%)	25 (14.9%)
Location of pain, n (%)	
• Parietal location	66 (39.3%)
• Occipital location	37 (22.0%)
• Frontal location	38 (22.6%)
• Temporal location	20 (12.0%)
• Vertex	7 (4.1%)
Shape, n (%)	
• Circular	141 (83.9%)
• Oval	27 (16.1%)
Size of diameter (cm)	
• Larger, median (IQR)	4 (3–5)
• Minor, median (IQR)	4 (3–5)
Side, n (%)	
• Right	81 (48.2%)
• Left	69 (41.1%)
• Sagittal	18 (10.7%)
Quality of pain, n (%)	
• Pressing quality	93 (55.4%)
• Burning quality	34 (20.2%)
• Stabbing quality	29 (17.3%)
• Throbbing quality	10 (6.0%)
• Electric quality	0 (0%)
• Other	3 (1.2%)
Baseline pain intensity (VRS), median (IQR)	6 (5–7)
Presence of exacerbations, n (%)	81 (48.2%)
Exacerbations pain quality, n (%)	
• Stabbing	51 (63.0%)
• Pressing	15 (18.5%)
• Burning	8 (9.9%)
• Lancinating	5 (6.2%)
• Throbbing	2 (2.5%)
Exacerbations pain intensity (VRS), median (IQR)	8 (7–8.7)
Duration of exacerbations (seconds), median (IQR)	10 (4.2–300)
Associated symptoms, n (%)	
• Photophobia	8 (4.8%)
• Phonophobia	6 (3.6%)
• Nausea or vomiting	8 (4.8%)
• Cranial autonomic symptoms	3 (1.8%)
Worsening by physical activity, n (%)	9 (5.4%)
Allodynia, n (%)	63/166 (37.5%)*
Hyperalgesia, n (%)	58 (34.5%)

*Differing denominators indicate missing data from the total sample (n = 168). NH, nummular headache; IQR, interquartile range; VRS, verbal rating scale.

both CT and MRI in 36 (21.4%) patients. Incidental imaging findings were observed in eight (4.8%) cases. The full list of incidental findings is available in the supplemental material.

Symptomatic treatment was needed by 112 (66.7%) cases. The symptomatic treatments used were NSAIDs in 45/112 (40.2%), paracetamol in 37/112 (33.0%), metamizole in 6/112 (5.4%), triptans in 2/112 (1.8%), opioids in 1/112 (0.9%) and other drugs in 21/112 (18.7%) cases. The response achieved corresponded to optimal response in 21/112 (18.8%), positive response in 21/112 (18.8%), partial response in 55/112 (49.1%) and no response in 15/112 (13.3%) cases.

Preventive treatment was needed by 112 (66.7%) patients. The total number of preventive treatments that each patient received was one in 57/112 (50.8%), two in 25/112 (22.3%), three in 17/112 (15.2%), four in 3/112 (2.7%), five in 7/112 (6.3%) and six in 3/112 (2.7%) cases. In 17/112 (15.2%) cases, a combination of drugs was used. The most frequently used drugs were gabapentin in 69/112 (61.6%), onabotulinumtoxinA in 38/112 (33.9%), amitriptyline in 31/112 (27.7%) and lamotrigine in 21/112 (18.7%) cases. Treatment response to these therapies is shown in Figure 2. The proportion of patients who experienced adverse events was 21/69 (30.4%) after gabapentin, 1/38 (2.6%) after onabotulinumtoxinA, 5/31 (16.1%) after amitriptyline and 6/21 (28.6%) after lamotrigine.

The best achieved response was optimal in 59/112 (52.7%), positive in 75/112 (66.9%), partial in 91/112 (81.3%) and no response in 10/112 (8.9%). Preventive treatment was not tolerated by 11/112 (9.8%) patients. A partial response was achieved in monotherapy in 82/91 (90.1%) patients and in polytherapy in 9/91 (9.9%) patients. The number of treatments that were needed to achieve at least a partial response was one in 57/91 (62.6%), two in 20/91 (22.0%), three in 9/91 (9.9%), four in 3/91 (3.3%) and six in 2/91 (2.2%).

Temporal pattern and long-term evolution of NH

Figure 3 summarizes the long-term follow-up. At the time of NH diagnosis, 164 (97.6%) patients presented with an active NH and four (2.4%) with an inactive NH. Among patients with active NH, 111/164 (67.7%) received preventive treatment. Patients with active NH who received preventive treatment had a median (IQR) of 25 (15–30) headache days per month and those who did not receive preventive treatment had a median (IQR) of 12 (6.2–20) headache days per month ($p < 0.001$). At the last recorded follow-up visit, 49/91 (53.8%) patients who had at least partial response to preventive treatment had an inactive NH, and 42/91 (46.3%) patients had an active NH. Among the

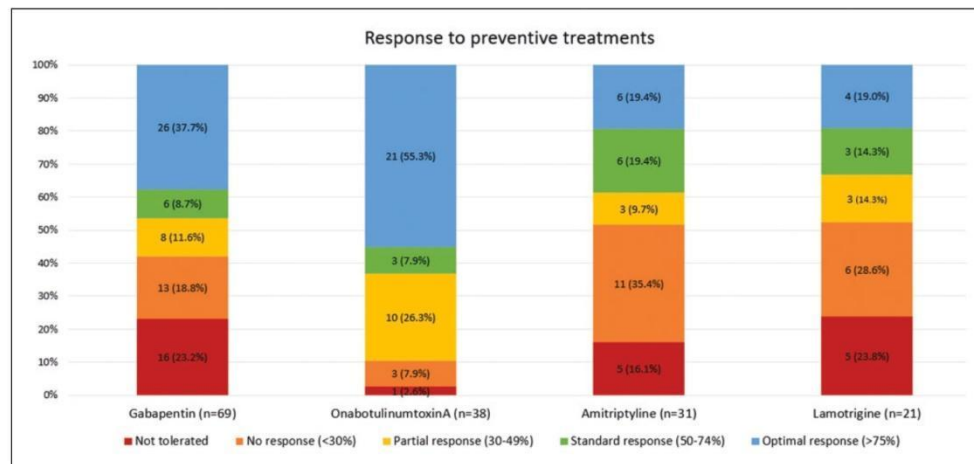


Figure 2. Response to preventive treatments. Response to preventive medication was defined as the proportion of patients who achieved a decrease in the number of headache days per month by $\geq 50\%$ compared to the month prior to the start of treatment.

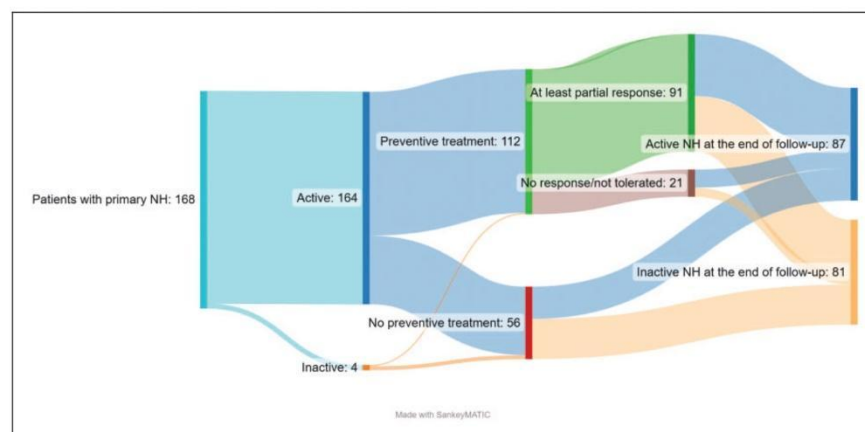


Figure 3. Sankey diagram of the follow-up and evolution of the patients with nummular headache (NH) (inactive NH if the patients remained completely pain-free for ≥ 6 months or active NH if they continued experiencing NH episodes).

four patients with inactive NH at onset, one (25%) patient experienced a relapse and required preventive treatment, with a non-sustained response, and had an active NH at the end of follow-up.

Among the 21/111 patients with active NH at the beginning of the follow-up with no response to preventive treatment 10/21 (47.6%) or non-tolerance to it 11/21 (52.4%), 4/21 (19.0%) presented a non-sustained improvement with a median (IQR) of 91 (42.8–120.5) months. Among these patients, 3/4 (75%) continued with active NH at the end of follow-up and 1/4 (25%), despite presenting symptoms of the disease again, was inactive at the end of follow-up. Among the 17/21 (81.0%) with non-sustained

improvement, 11/17 (64.7%) remained active at the end of follow-up and 6/17 (35.3%) were inactive.

Fifty-six patients did not require preventive treatment, due to the low intensity of the pain, because they presented a pain intensity ≤ 5 in 29/56 (51.8%) or due to the low frequency. At the end of follow-up, this group of patients had <3 days of pain per month in 45/56 (80.4%) and <15 days of pain per month in 54/56 (96.4%). At the end of follow-up, 33/56 (58.9%) had inactive NH.

At the end of follow-up, of the entire study sample, 81 (48.2%) patients had an inactive NH and 87 (51.8%) had an active NH. Of patients with an active NH, the median (IQR) number of headache

days per month was 3 (1–12) days. Patients had ≥ 4 days of pain per month in 42 (25.0%) cases, ≥ 8 days of pain in 35 (20.8%) cases and ≥ 15 days in 19 (11.3%) cases. Twenty-six (15.5%) patients continued with preventive treatment after at the end of the follow-up.

Discussion

The present study provides data obtained during long-term follow-up of NH. After a median follow-up time of 6.7 years after diagnosis, NH was inactive in 48% of patients; in those who continued experiencing NH episodes, the median frequency of headache days per month was 3 days of pain, with only 21% of patients experiencing ≥ 8 headache days per month. The percentage of subjects with ≥ 15 days of headache was slightly higher than double of subjects with < 15 days, similar to that reported in the literature (3). It has been observed that there is no association between the number of headache days and the probability of having an inactive NH at the end of follow-up ($p = 0.6$). Preventive treatment was needed by 67% of patients, who exhibited at least a partial response in 81% of cases and an optimal response in 53% of cases.

NH is not as frequent as other prevalent headache disorders, such as tension-type headache or migraine, but its incidence could be estimated to be 8.6 cases per 100,000 patient-years, an estimation similar to those of central nervous system cancer (11 cases per 100,000 patient-years), myelopathies (13 cases per 100,000 patient-years) and amyotrophic lateral sclerosis (5 cases per 100,000 patient-years) (17). Previous studies have reported data on the clinical phenotype of NH and the patient response to treatment (1,3,6,10,18), but its long-term nature has not yet been characterized (5).

A topic of debate is whether NH is a localized form of migraine or a true separate disorder (19). Age of onset of NH appears to be a bit later than migraine (1,3,13–15,18,20–23). Some patients report NH as a consequence of a local secondary cause (9) and some patients describe NH onset after local trauma within the NH area (10). In the present study, the presence of typical migraine features was infrequent; however, these were evaluated in a cross-sectional manner and

not prospectively or according to headache diaries. Interestingly, the proportion of patients with prior history of migraine was slightly higher than expected in our setting because the prevalence of migraine in Spain is 12.6% (24) and 17.2% of patients in our population had a previous history of migraine. On the other hand, NH is frequently associated with *epicrania fugax* (5,25).

NH punches above its weight. Despite its small size, 71% of patients rate the intensity of NH pain as moderate, 66–84% of patients need acute treatment (5,10) and 50–67% patients need preventive treatment (10). The most frequently employed preventive drugs are gabapentin, lamotrigine and onabotulinumtoxinA (10,26,27). Both tolerability and effectiveness favour onabotulinumtoxinA (4,18,27,28). In one study, most of the treated patients experienced at least a partial response, and more than half had an optimal response (4). In the present study, the proportion of patients who had ≥ 15 headache days per month changed from 68% to 11% by the end of follow-up, and, in 48% of patients, NH became inactive.

The present study has important limitations. First, it is an observational study with patients from a single centre. Treatment was open-label, and the selection of the employed drugs depended on the responsible physician's judgement. To simplify the long-term outcome, treatment response was evaluated once after all therapies were administered and not after each individual intervention. The duration of follow-up was not equal across patients, but all patients had ≥ 1 year of follow-up.

Conclusions

Long-term outcomes of NH were positive in most patients. After a median of 6.7 years of follow-up, 48% cases of NH were inactive. Two-thirds of patients required preventive treatment and 80% of them were treatment responsive. In NH cases that remained symptomatic, the headache frequency was lower at the end of follow up than at diagnosis and the proportion of patients with a chronic NH decreased from 68% to 11%. The present study provides the first known observations of outcomes during long-term NH follow-up care. More studies are needed to confirm these results.

Clinical implications

- Almost half of the patients who were diagnosed with NH experienced complete pain freedom by the end of the follow-up period.
- Two-thirds of NH patients required preventive treatment. Most of these patients responded to preventive treatment, and half of the patients who were treated experienced an optimal response.
- In patients who still suffered from NH episodes after treatment, the number of days of pain per month decreased over time, with only 21% of patients experiencing ≥ 8 days of pain at the end of the follow-up period.

Declaration of conflicting interests

The authors declare that there are no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

Ethical statement

The study was approved by the Ethics Committee for drug research of the Valladolid East Health Area (code PI 20-1980). The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Patients participated voluntarily and verbal informed consent was obtained.

Funding

The study was funded by Gerencia Regional de Salud, Consejería de Sanidad, Salud Castilla y León, Salud Castilla y León (SACYL), Spain, code: GRS 2416/A/21.

ORCID iD

Cristina García-Iglesias  <https://orcid.org/0000-0003-2032-5905>

Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

References

- Pareja JA, Caminero AB, Serra J, et al. Numular headache: a coin-shaped cephalgia. *Neurology* 2002; 58: 1678–9. doi: 10.1212/wnl.58.11.1678.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- Cuadrado ML, López-Ruiz P, Guerrero ÁL. Nummular headache: an update and future prospects. *Expert Rev Neurother* 2018; 18: 9–19. doi: 10.1080/14737175.2018.1401925.
- García-Iglesias C, Puledra F, Echavarría-Íñiguez A, et al. Treatment of primary nummular headache: a series of 183 patients from the NUMITOR study. *J Clin Med* 2022; 12: 122. doi: 10.3390/jcm12010122.
- Cuadrado ML. Epicranial headaches part 2: nummular headache and epicrania fugax. *Cephalalgia* 2023; 43: 1–17. doi: 10.1177/03331024221146976.
- Clar-de-Alba B, Barriga FJ, Rodríguez-Caravaca G. Clinical and pathophysiological description of nummular headaches: a case series. *Rev Neurol* 2020; 70: 171–178. doi: 10.33588/rn.7005.2019152.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007; 4: e296. doi: 10.1371/journal.pmed.0040296.
- Schwedt TJ, Tassorelli C, Silberstein SD, et al. Guidelines of the International Headache Society for Clinic-Based Headache Registries, 1st edition. *Cephalalgia* 2022; 42: 1099–1115. doi: 10.1177/03331024221099035.
- García-Iglesias C, Martínez-Badillo C, García-Azorín D, et al. Secondary nummular headache: a new case series and review of the literature. *Pain Med* 2021; 22: 2718–2727. doi: 10.1093/pm/pnab174.
- Trigo J, García-Azorín D, Martínez Pias E, et al. Clinical characteristics of nummular headache and differentiation between spontaneous and posttraumatic variant: an observational study. *J Headache Pain* 2019; 20: 34. doi: 10.1186/s10194-019-0981-4.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1: 9–160. doi: 10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808. doi: 10.1177/0333102413485658.
- 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. doi: 10.1177/0333102412447537.
- Molina Martínez FJ, Castrillo Sanz A, González García N, et al. *Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología* 2020. Madrid: Luzán, 2020.
- Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al. International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: fourth edition. *Cephalalgia* 2019; 39: 687–710. doi: 10.1177/0333102419828967.
- Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, et al. International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018; 38: 815–832. doi: 10.1177/0333102418758283.
- GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 459–480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
- Patel UK, Saleem S, Anwar A, et al. Characteristics and treatment effectiveness of the nummular headache: a systematic review and analysis of 110 cases. *BMJ Neurol Open* 2020; 2: e000049. doi: 10.1136/bmjno-2020-000049.
- Barón J, Rodríguez C, Ruiz M, et al. Atypical nummular headache or circumscribed migraine: the utility of pressure algometry. *Pain Res Manag* 2015; 20: 60–2. doi: 10.1155/2015/567072.
- Pareja JA, Pareja J, Barriga FJ, et al. Nummular headache: a prospective series of 14 new cases. *Headache* 2004; 44: 611–4. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.446011.x.
- Evans RW and Pareja JA. Nummular headache. *Headache* 2005; 45: 164–5. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05033.x.

22. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, et al. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain* 2022; 23: 34. doi: 10.1186/s10194-022-01402-2.
23. Schwartz DP, Robbins MS and Grosberg BM. Nummular headache update. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17: 340. doi: 10.1007/s11916-013-0340-0.
24. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, et al., for the Scientific Committee of the PALM Program. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia* 2011; 31: 463–70. doi: 10.1177/0333102410382794.
25. 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: 358–61. doi: 10.1111/pme.12022.
26. Trucco M. Nummular headache: another case treated with gabapentin. *J Headache Pain* 2007; 8: 137–8. doi: 10.1007/s10194-007-0375-x.
27. García-Azorín D, Trigo-López J, Sierra Á, et al. Observational, open-label, non-randomized study on the efficacy of onabotulinumtoxinA in the treatment of nummular headache: The pre-numabot study. *Cephalalgia Int J Headache* 2019; 39: 1818–26. doi: 10.1177/0333102419863023.
28. Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Gago-Veiga AB, et al. Evidence of and experience with the use of onabotulinumtoxinA in trigeminal neuralgia and primary headaches other than chronic migraine. *Neurologia* 2020; 35: 568–78. doi: 10.1016/j.nrl.2017.09.003.

6. Discusión

En los tres artículos que forman parte de esta tesis doctoral se ha:

Descrito una serie de pacientes con cefalea numular secundaria a lesión estructural, estableciendo, junto a los casos anteriormente descritos en la literatura, la clasificación de estas lesiones en intracraneales, óseas o subcutáneas y describiendo, como ayuda diagnóstica, la presencia de signos de alarma en estos pacientes.

Revisado la respuesta al tratamiento preventivo de una extensa serie de pacientes con cefalea numular, constatando su necesidad en la mayoría de los pacientes, y la efectividad de las diferentes opciones, de forma que OnabotA mostró la mayor tasa de efectividad, seguida por gabapentina como la mejor opción dentro de los tratamientos preventivos orales.

Analizado la historia natural con un tiempo medio de seguimiento de más de seis años en una larga serie de pacientes, se observaron remisiones espontáneas en pacientes sin requerimiento de tratamiento preventivo, y mantenimiento a largo plazo de la mejoría clínica en pacientes sometidos a tratamiento preventivo.

La serie de pacientes considerada en este trabajo de tesis es la más extensa de las recogidas en este momento en la literatura. Previamente a desgranar los resultados de esta tesis, se muestra un resumen de los casos de CN publicados hasta la fecha de depósito de la misma.

A continuación, se muestra el listado de publicaciones de casos de CN, por año de publicación y país de origen de la publicación (*TABLA 8*) y la figura resumen de estos datos en un mapa del mundo (*FIGURA 7*).

Dentro de la Tabla hemos recogido en negrita el número de casos en artículos en los que esos pacientes han sido incluidos en un artículo del mismo grupo. La suma de todos los casos que no figuran en negrita corresponde al número total de pacientes con CN publicados.

Año	País	Autor principal	Número de casos
2002	España	Pareja	13
2004	Brasil	Monzillo	1
2004	España	Pareja	14
2005	Corea	Seo	18
2005	Estados Unidos	Evans	1
2005	Estados Unidos	Cohen	10
2006	Brasil	Dach	3
2006	España	Fernández-de-las-Peñas	12
2006	Estados Unidos	Evans	1
2006	Italia	Trucco	1
2007	España	Guerrero	3
2007	España	Guillem	1
2007	España	Fernández-de-las-Peñas	10
2007	Estados Unidos	Grosberg	1
2007	Italia	Trucco	1
2008	Alemania	Kraya	2
2008	China	Zhu	21
2008	España	Pareja	5
2008	Estados Unidos	Tayeb	1
2008	Estados Unidos	Mathew	4
2008	Estados Unidos	Dusitanond	5
2008	Estados Unidos	Moon	16
2009	España	Cuadrado	3
2009	España	Álvaro	4
2009	España	Guillem	2
2009	España	Fernández-de-las-Peñas	10
2009	España	Fernández-de-las-Peñas	26
2009	Reino Unido	Giffin	11
2010	Alemania	Ruscheweyh	6
2010	Australia	Dabscheck	1
2010	España	Porta-Etessam	1
2010	España	Cuadrado	21
2010	Estados Unidos	Grosberg	6
2010	Estados Unidos	Robbins	1
2010	Italia	Baldacci	1
2011	Brasil	Rocha-Filho	1
2011	España	Guerrero	6
2011	Japón	Yamazaki	1
2012	China	Man	1
2012	España	Guerrero	72
2012	Taiwan	Chui	1

2012	Taiwan	Chen	23
2012	Taiwan	Chen	1
2013	China	Dai	1
2013	España	Mulero	3
2013	España	Irimia	1
2013	España	Herrero-Velázquez	8
2013	España	Herrero-Velázquez	1
2013	España	Ramón	6
2013	Estados Unidos	Campbel	1
2013	India	Francis	2
2013	Italia	Ulivi	1
2013	Japón	Danno	3
2013	Taiwan	Yin	1
2013	Turquía	Irkec	1
2014	España	López-Ruiz	2
2014	España	López-Mesonero	1
2014	España	Herrero-Velázquez	1
2014	España	Rodríguez	3
2014	Estados Unidos	Kurian	2
2014	Estados Unidos	Goldberg	1
2014	Polonia	Iwanowski	1
2015	España	Rodríguez	1
2015	España	Barón	1
2015	Estados Unidos	Fiorito	24
2015	Taiwan	Chen	1
2016	España	Camacho-Velásquez	1
2016	Estados Unidos	Velayuthan	1
2016	India	Rammohan	29
2016	Italia	Chirchiglia	1
2016	Italia	Colombo	1
2017	Chile	Silva-Rosas	2
2017	Estados Unidos	Finkel	1
2018	Alemania	Bünger	1
2018	China	Liu	3
2018	Estados Unidos	Guyuron	49
2018	Italia	Lupi	15
2018	Portugal	Pavao-Martins	24
2019	China	Jiang	2
2019	España	García-Azorín	53
2019	España	Trigo	225
2019	Estonia	Toom	4
2020	España	Clar-de-Alba	83
2020	España	Gutiérrez-Sánchez	3

2020	Estados Unidos	Thomas	1
2020	India	Patel	1
2020	Italia	Pellesi	19
2020	Portugal	Ros-Forteza	2
2021	España	García-Iglesias	8
2021	España	Gómez-Camello	1
2021	Estados Unidos	Venattu	1
2021	India	Panda	1
2021	Reino Unido	Hall	1
2021	Turquía	Turk	2
2022	España	Sánchez-Galindo	1
2022	España	García-Iglesias	183
2022	España	López-Bravo	1
2022	Estados Unidos	Ikram	2
2022	Estados Unidos	Lax	7
2022	Estados Unidos	Ighodaro	1
2023	España	García-Iglesias	168
2023	España	Sierra-Mencia	51
2023	Italia	Tereshko	1
2024	China	Liu	1
2024	España	Sánchez-Soblechero	131
2024	Portugal	Cabral	23
Total de casos publicados			977*

*Se han excluido de esta suma los casos en negrita, ya que fueron publicados en artículos del mismo grupo.

TABLA 8. Casos publicados de CN por países y año de publicación. Se muestran sombreadas en gris las series publicadas para esta tesis.

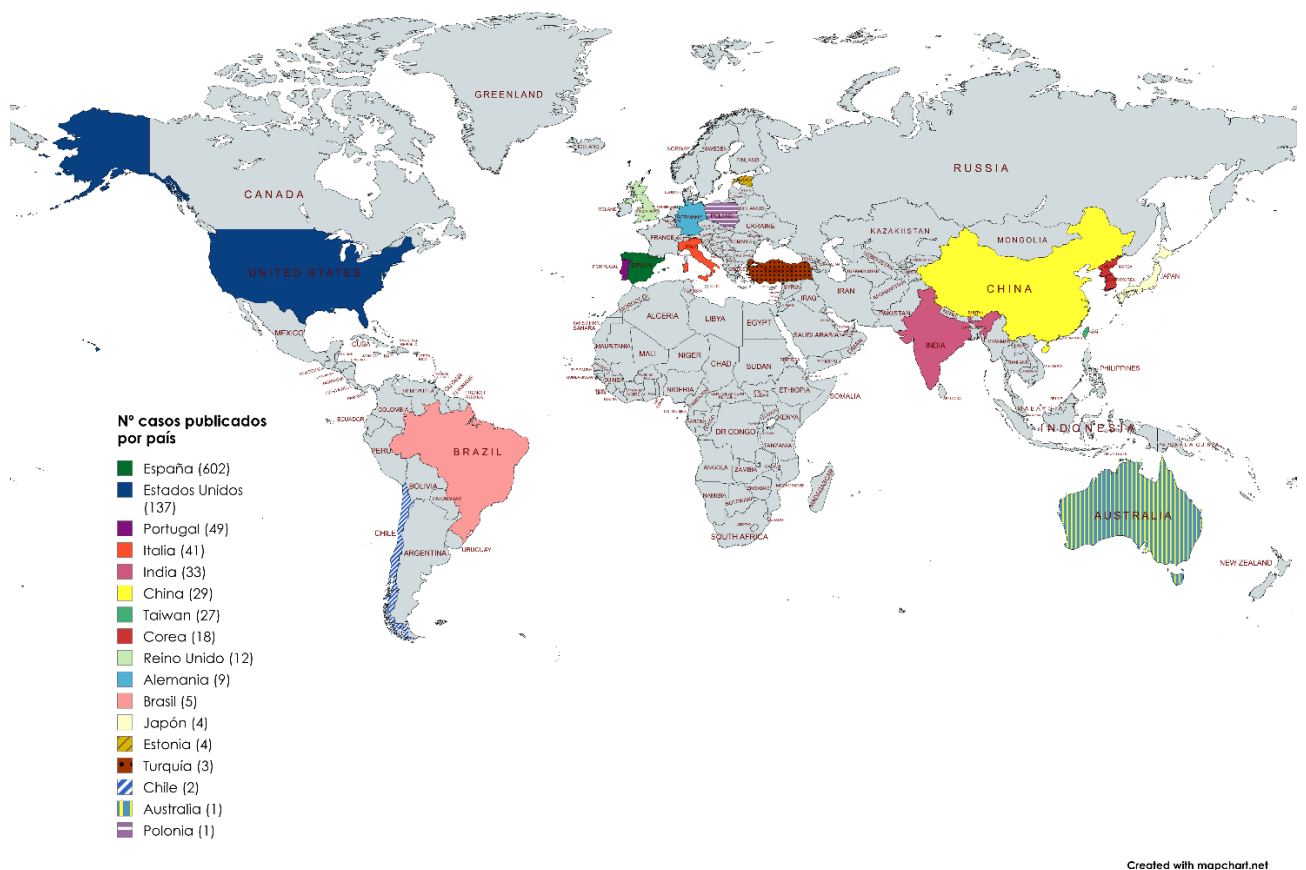
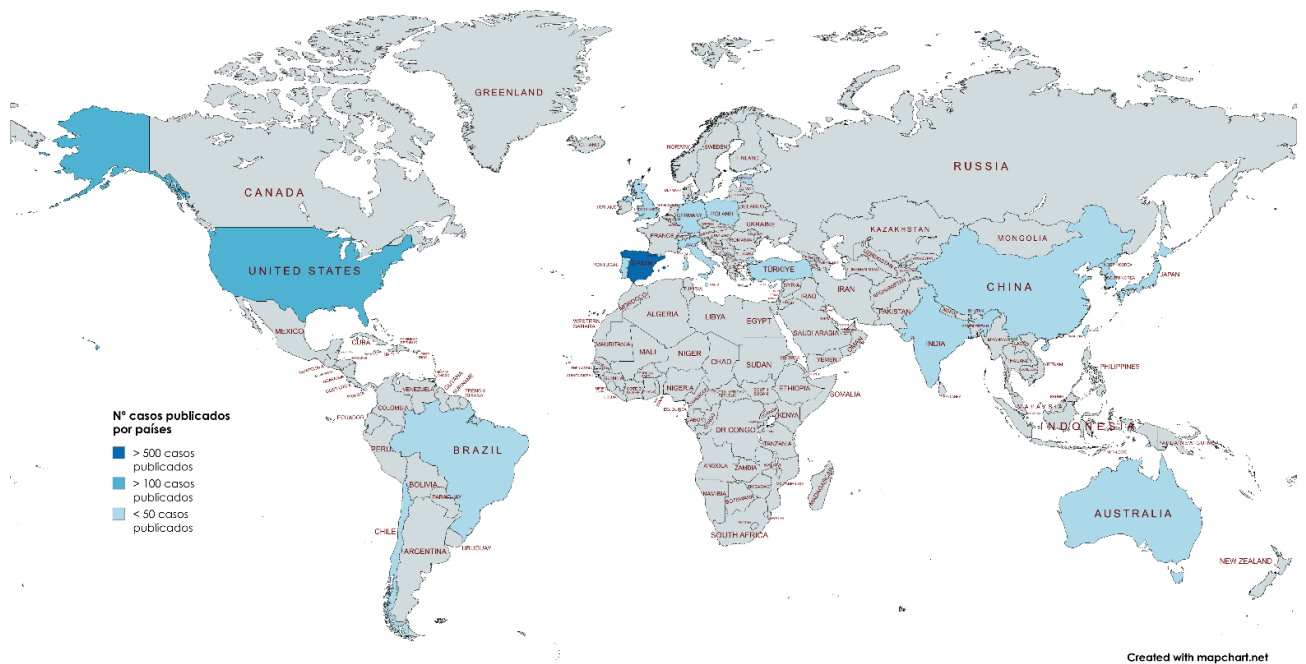


FIGURA 7. Mapas del mundo con los países que han publicado casos de CN. Creadas con mapchart.net por Cristina García Iglesias.

En el mundo se han publicado 977 casos de CN hasta la actualidad. España es el país que más casos de CN ha publicado en la literatura con 602 casos descritos, seguido de Estados Unidos con 137 casos. Otros países como Portugal, China, India, Italia o Corea han publicado series menos numerosas. El resto de los países que han aportado publicaciones de series de casos, lo han hecho de forma más modesta. En la *FIGURA 8* se muestra la distribución de publicaciones de casos de CN por país.

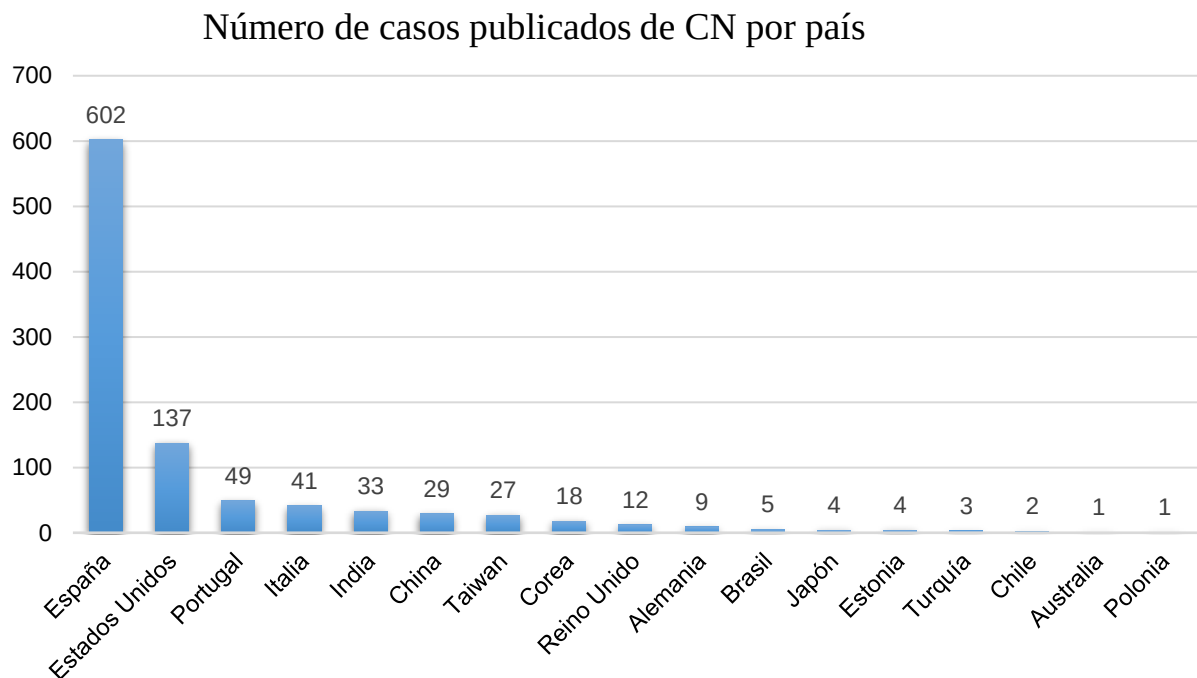


FIGURA 8. Gráfico de barras que muestra el número de casos de CN que han sido publicados en la literatura por país de publicación.

6.1. Discusión características clínicas y demográficas de la serie de nuestro centro

La CN primaria comienza generalmente en la edad adulta, con una edad media de inicio de 49,6 años siendo similar en todos los casos secundarios que publicamos en nuestra serie, con edad media de 48,9 años.

En cuanto a la distribución por sexo es una entidad de predominio femenino 2.3:1 (*Grosberg et al*, 2007). En los casos de CN secundaria la distribución entre hombres y

mujeres tiende a equipararse, siendo un 57,1% de los casos mujeres (Guillem *et al*, 2007, Guillem *et al*, 2009, Álvaro *et al*, 2009, Schwartz *et al*, 2013, Chui *et al*, 2013, Yin *et al*, 2013, López-Ruiz *et al*, 2014, Ulivi *et al*, 2014, López-Mesonero *et al*, 2014, Camacho *et al*, 2016, Colombo *et al*, 2016, Silva-Rosas *et al*, 2018, Trigo *et al*, 2019, Ighodaro *et al*, 2022, Sánchez-Soblechero *et al*, 2024, Liu *et al*, 2024).

El tiempo medio de evolución desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico fue de 28,4 meses en los casos de CN primaria y de 21,6 meses en nuestra serie de CN secundaria. Sería esperable que este tiempo de evolución fuese menor en los casos de CN secundaria, ya que la lesión subyacente podría comprometer más rápidamente las fibras nerviosas afectadas o podría causar más síntomas asociados. Quizá la intensidad ligera de dolor en parte de los pacientes con cefalea numular explique este retraso diagnóstico. En nuestra serie no hubo diferencias entre CN primaria y secundaria respecto a edad de inicio, sexo, tiempo de evolución hasta el diagnóstico ni respecto a la presencia de exacerbaciones (García-Iglesias *et al*, 2021).

Respecto a la presentación clínica, no hubo diferencias entre la CN primaria y secundaria respecto al carácter del dolor, la intensidad del mismo, o el diámetro de la zona dolorosa, siendo la localización más frecuente en ambos casos la zona parietal. Apreciamos que la frecuencia de alodinia fue menor en serie de casos de CN secundaria (12,5% frente a 35,3%). En nuestra serie de casos de CN secundaria no se observaron síntomas típicos de migraña, como fotofobia, fonofobia, náuseas, clinofilia o aumento del dolor con los movimientos cefálicos o la actividad física rutinaria.

6.2. Discusión del artículo 1: serie de CN secundarias

En el artículo que forma parte de esta tesis, entre los 274 pacientes que fueron diagnosticados de CN durante el periodo de estudio, ocho se clasificaron como secundarios a lesión estructural, lo que correspondería a una prevalencia estimada de 0,26 casos por 100.000 pacientes-año (21, García-Iglesias). En la muestra presentada por Sánchez-Soblechero, partía de 131 pacientes con CN que acudieron al servicio de neurología de un hospital a lo largo de 20 años, de los cuales 23 fueron secundarios a lesión estructural (Sánchez-Soblechero *et al*, 2024).

Hasta 2021, incluyendo el artículo de esta tesis, los casos de CN secundaria incluyendo tanto lesión estructural como relacionados con traumatismo craneal supusieron el 5,5% del total de casos publicados (García-Iglesias et al, 2021).

Revisando todos los casos de CN secundaria a lesión estructural (Guillem *et al*, 2007, Guillem *et al*, 2009, Álvaro *et al*, 2009, Chen *et al*, 2012, Schwartz *et al*, 2013, Chui *et al*, 2013, Yin *et al*, 2013, López-Ruiz *et al*, 2014, Ulivi *et al*, 2014, López-Mesonero *et al*, 2014, Camacho-Velásquez *et al*, 2016, Colombo *et al*, 2016, Silva-Rosas *et al*, 2018, García-Iglesias *et al*, 2021, Ighodaro *et al*, 2022, Sánchez-Soblechero *et al*, 2024, Liu *et al*, 2024) publicados hasta el momento del depósito de esta tesis, en casi todos los pacientes se describía una estrecha relación anatómica entre el dolor y la lesión, lo que podría sugerir que las fibras sensoriales superficiales y las terminaciones nerviosas que atraviesan las suturas craneales podrían explicar la manifestación extracraneal del dolor causado por afecciones intracraneales (Pavao-Martins *et al* 2018, Nosedá *et al*, 2019, García-Iglesias *et al*, 2021). Evidencias recientes sugieren que una lesión o disfunción de los nervios transdiploicos e intradiploicos, que conectan estructuras del cuero cabelludo con la duramadre, están involucrados en la fisiopatología de la CN, ya que producen un área de dolor muy circunscrita similar a una CN. (Janjua *et al*, 2024).

Los casos descritos de CN postraumática presentan mayor sensibilidad al tacto y alodinia, lo que podría ser explicado por el origen epicraneal del dolor ya que la lesión de los planos tisulares puede ser mayor en los casos postraumáticos. (Trigo *et al*, 2019). Otros autores refuerzan esta hipótesis dado que las áreas de disminución del umbral de dolor a la presión permanecen confinadas al área sintomática en los pacientes con CN, y los mapas topográficos de sensibilidad al dolor a la presión son similares a los sujetos sanos, excepto por la disminución del umbral de dolor a la presión en las áreas involucradas (Janjua *et al*, 2024).

En la TABLA 9 se recogen las características principales de todos los datos de CN secundaria (no traumática) en la literatura, y en la FIGURA 9 se muestran todas las causas de CN secundaria no traumática según la zona de afectación.

Publicaciones	Nº de caso	Edad de inicio	Género	Localización lesión	Lesión subyacente
Guillem et al, 2007 (n=1)	1	60	F	Intracraneal	Meningioma
Guillem et al, 2009 (n=2)	2	52	F	Intracraneal	Quiste aracnoideo
	3	36	F	Intracraneal	Quiste aracnoideo
Álvaro et al, 2009 (n=2)	4	65	M	Cráneo	Lesión protuberante con la capa ósea preservada
	5	72	F	Intracraneal	Silla turca vacía (se extirpó el adenoma hipofisario mediante un abordaje transesfenoidal)
Chen et al, 2012 (n=1)	6	61	F	Piel y tejido celular subcutáneo	Vesículas sobre base eritematosa sugestivas (Herpes Zoster confirmado)
Chui et al, 2013 (n=1)	7	53	F	Intracraneal	Oncocitoma no funcional en región supraselar
Schawartz et al, 2013 (n=1)	8	-	-	Cráneo	Enfermedad de Paget
Yin et al, 2013 (n=1)	9	52	M	Intracraneal	Resección por abordaje transesfenoidal de prolactinoma hipofisario
Ulivi et al, 2014 (n=1)	10	42	F	Piel y tejido celular subcutáneo	Hematoma calcificado en tejidos epicraneales
López- Mesonero et al, 2014 (n=1)	11	40	F	Cráneo	Deformidades óseas en relación con la cirugía y la craneosinostosis
López-Ruiz et al, 2014 (n=2)	12	42	M	Intracraneal	Aneurisma fusiforme de 2,5 cm de diámetro en la arteria temporal superficial

	13	56	M	Intracraneal	Aneurisma de 9 milímetros en la bifurcación de la arteria cerebral media derecha
Camacho-Velásquez et al, 2016 (n=1)	14	47	M	Piel y tejido celular subcutáneo	Esclerodermia lineal
Colombo et al, 2016 (n=1)	15	29	F	Cráneo	Lesión intradiplopica (histiocitosis)
Silva-Rosas et al, 2017 (n=2)	16	35	M	Cráneo	Granuloma eosinofílico (histiocitosis)
	17	12	M	Cráneo	Granuloma eosinofílico (histiocitosis)
García-Iglesias et al, 2022 (n=8)	18	49	M	Piel y tejido celular subcutáneo	Fibroma, quiste sebáceo
	19	57	M	Cráneo	Granulación aracnoidea
	20	54	M	Cráneo	Hemangioma óseo
	21	58	F	Cráneo	Hemangioma óseo
	22	17	F	Piel y tejido celular subcutáneo	Quiste de colesterol
	23	52	F	Cráneo	Osteoma
	24	29	F	Intracraneal	Cavernoma
	25	84	F	Cráneo	Área angiomatosa o Enfermedad de Paget incipiente
Sánchez-Soblechero et al, 2024 (n=22)	26	64	M	Piel y tejido celular subcutáneo	Placa de psoriasis
	27	69	F	Intracraneal	Meningioma
	28	58	F	Cráneo	Deformidad postquirúrgica
	29	49	M	Cráneo	Osteoma
	30	80	F	Intracraneal	Meningioma

	31	25	M	Intracraneal	Quiste aracnoideo
	32	40	F	Cráneo	Cavernoma
	33	54	F	Intracraneal	Microprolactinoma
	34	68	M	Piel y tejido celular subcutáneo	Nódulo cutáneo
	35	63	F	Intracraneal	Quiste aracnoideo
	36	25	M	Hueso e intracraneal	Deformidad postquirúrgica
	37	59	F	Intracraneal	Meningioma
	38	74	F	Intracraneal	Meningioma
	39	37	F	Cráneo	Osteoma
	40	37	F	Cráneo	Osteoma
	41	21	M	Intracraneal	Aneurisma
	42	18	M	Intracraneal	Quiste aracnoideo
	43	61	F	Cráneo	Osteoma
	44	36	F	Intracraneal	Quiste aracnoideo
	45	24	M	Intracraneal	Aneurisma
	46	64	F	Cráneo	Deformidad postquirúrgica
	47	59	F	Intracraneal	Meningioma
Liu et al, 2024 (n=1)	48	40	M	Intracraneal	Angioplastia/isquemia cerebral

TABLA 9. Características demográficas y lesión subyacente de las series de CN secundaria (no traumática). No se ha contabilizado uno de los casos de la serie original de Sánchez-Soblechero por haber sido publicado con anterioridad por Guillem.

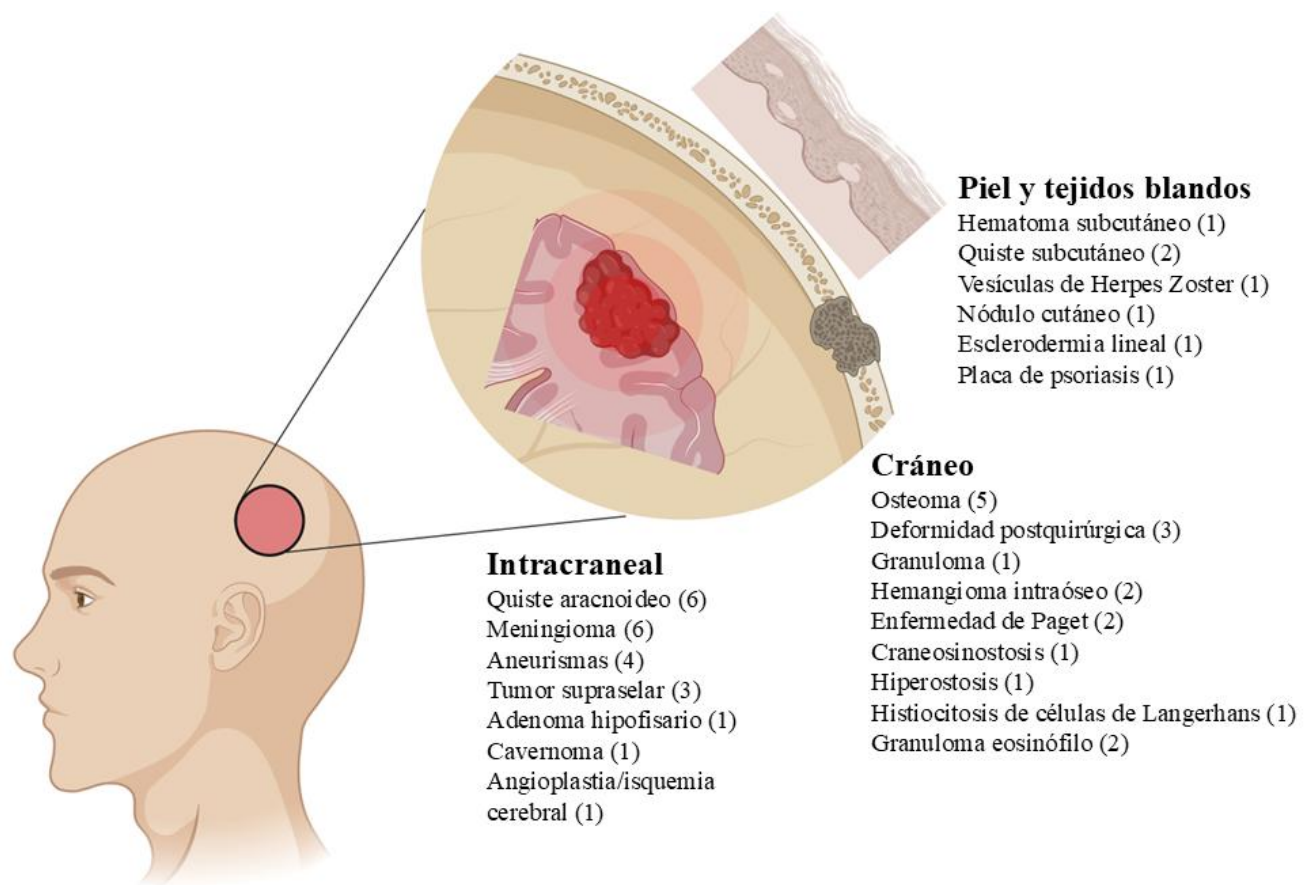
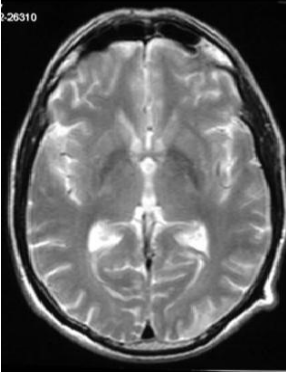
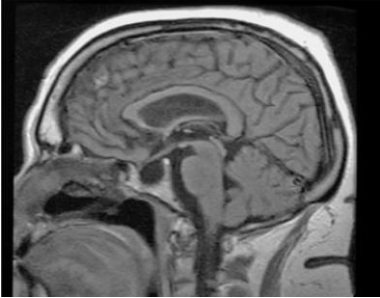
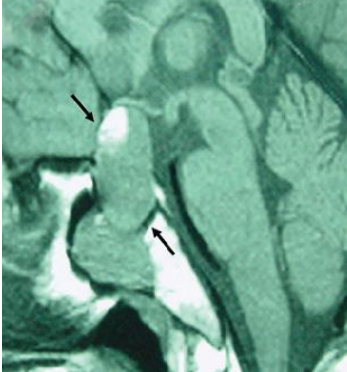
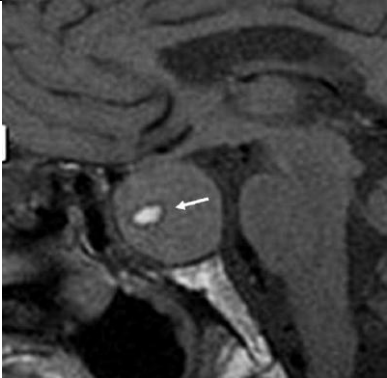
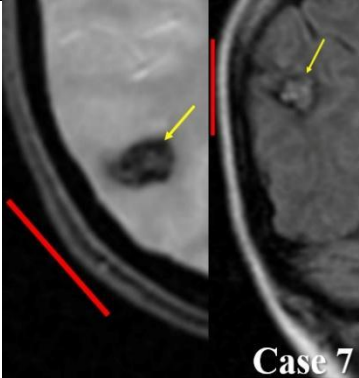
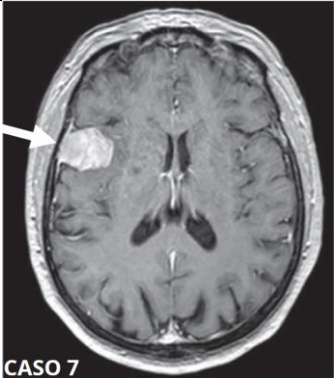
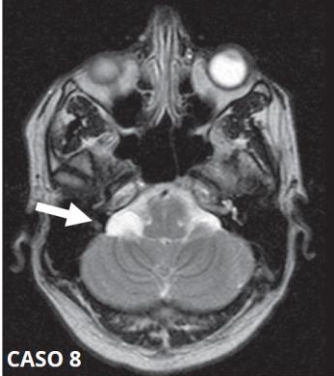
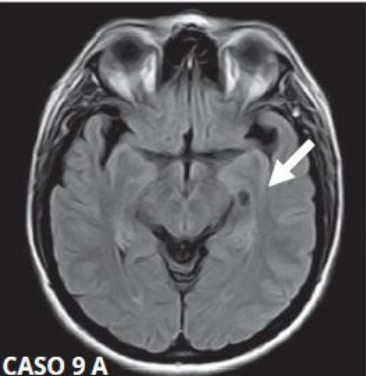
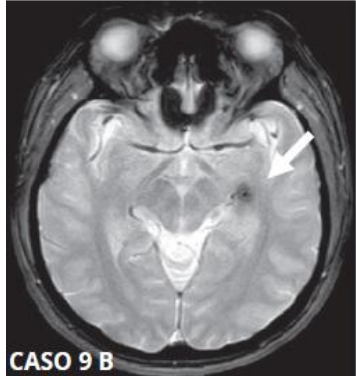
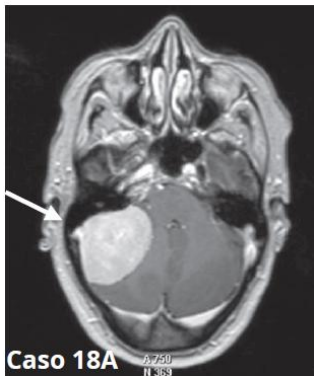
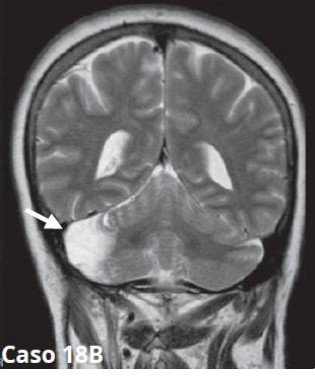
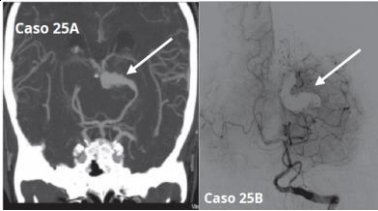
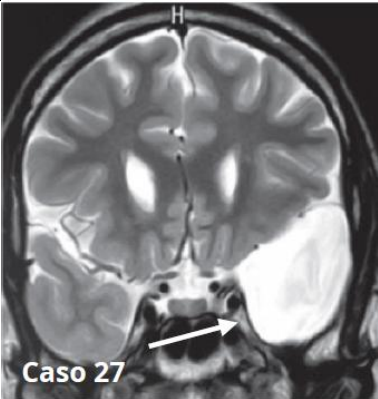
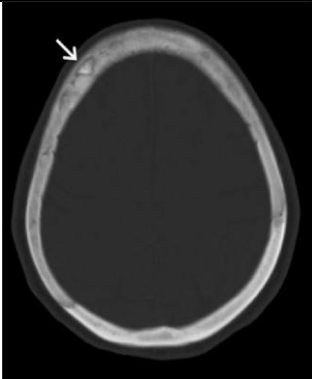
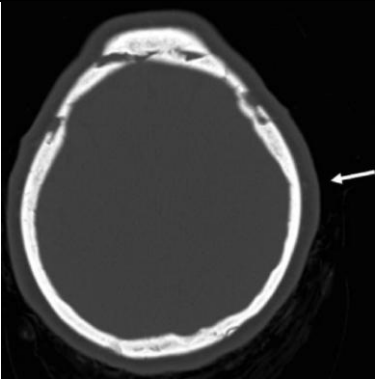
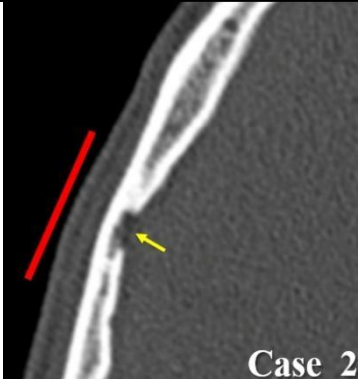
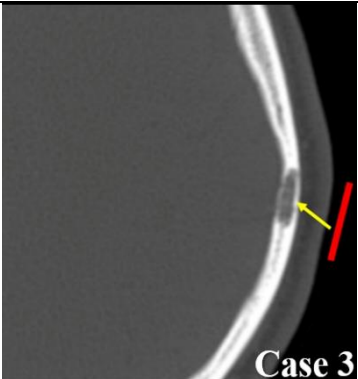
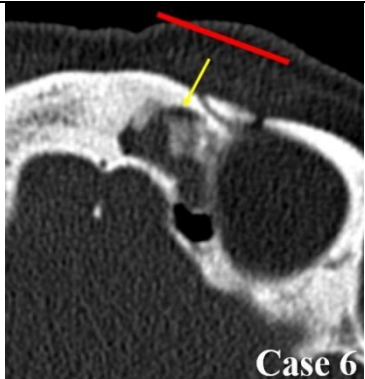
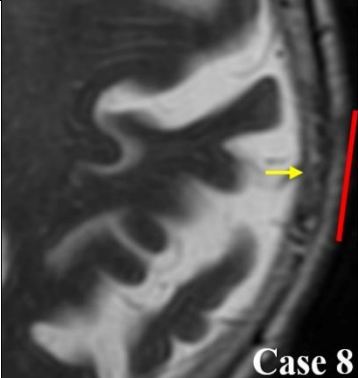
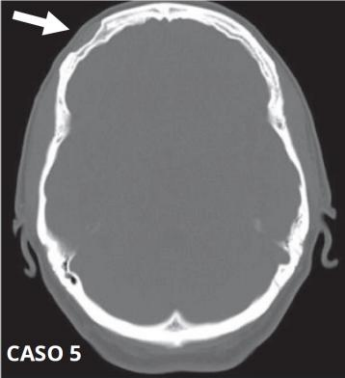
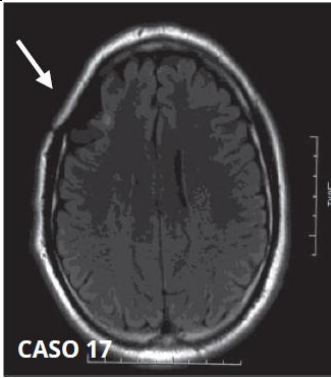


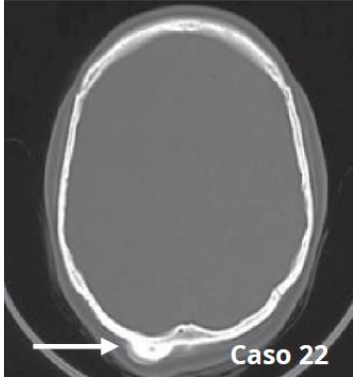
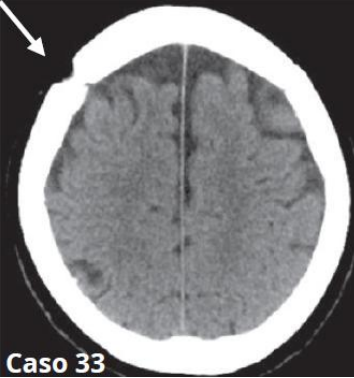
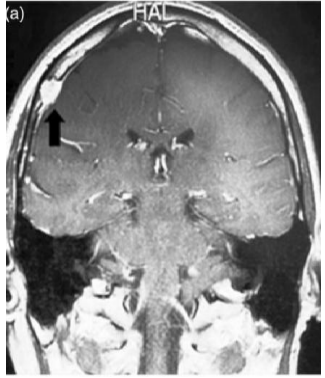
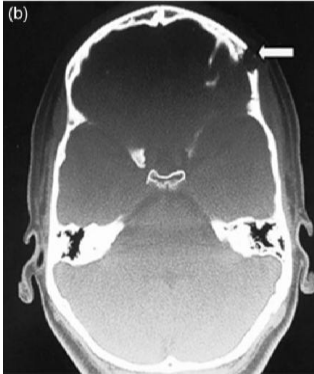
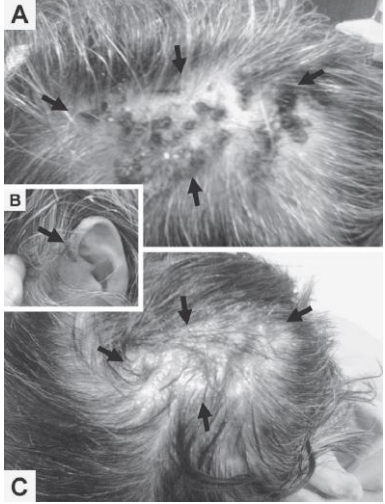
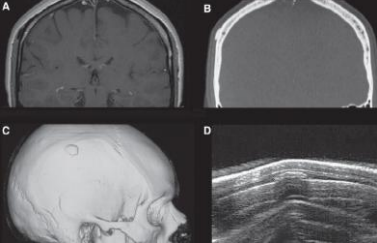
FIGURA 9 Causas de CN secundaria dependiendo de la localización y número de casos publicados por subtipos. Creada con Biorender por Cristina García Iglesias.

Los casos de CN secundaria a lesión estructural (no traumática) suponen un 4,9% del total de casos de CN publicados en la literatura. En la *TABLA 10* se muestran las imágenes radiológicas disponibles en la literatura de las causas de CN secundaria, según su localización.

Lesiones intracraneales		
		
Meningioma en fosa posterior	Quiste aracnoideo en convexidad cerebral posterior	Quiste aracnoideo temporal derecho
		
Lesión protuberante con la capa ósea preservada	Silla turca vacía (se extirpó el adenoma hipofisario mediante un abordaje transesfenoidal)	Oncocitoma no funcional en región supraselar
		
Prolactinoma hipofisario	Cavernoma	Meningioma

 CASO 8 Quiste aracnoideo	 CASO 9 A  CASO 9 B Cavernoma	 Caso 18A  Caso 18B Meningioma
 Caso 25A Caso 25B Aneurisma	 Caso 27 Quiste aracnoideo	

Lesiones craneales		
 Enfermedad de Paget.	 Deformidades óseas en relación con la cirugía y la craneosinostosis. La flecha señala la localización del dolor	 Case 2 Granulación aracnoidea
 Case 3 Hemangioma óseo	 Case 4 Hemangioma óseo	 Case 6 Osteoma
 Case 8 Área angiomatosa o Enfermedad de Paget incipiente	 CASO 5 Deformidad postquirúrgica	 CASO 17 Deformidad postquirúrgica

 Osteoma	 Deformidad postquirúrgica	 Granuloma eosinofílico
 Granuloma eosinofílico		
Lesión en piel y tejidos blandos		
 Vesículas sobre base eritematosa sugestivas (Herpes Zoster confirmado) que afectan al área dolorosa y a en oreja izquierda. La imagen C muestra cicatrices de las lesiones después de 2 meses.	 Hematoma calcificado en tejidos epicraneales	 Esclerodermia lineal en zona frontal derecha

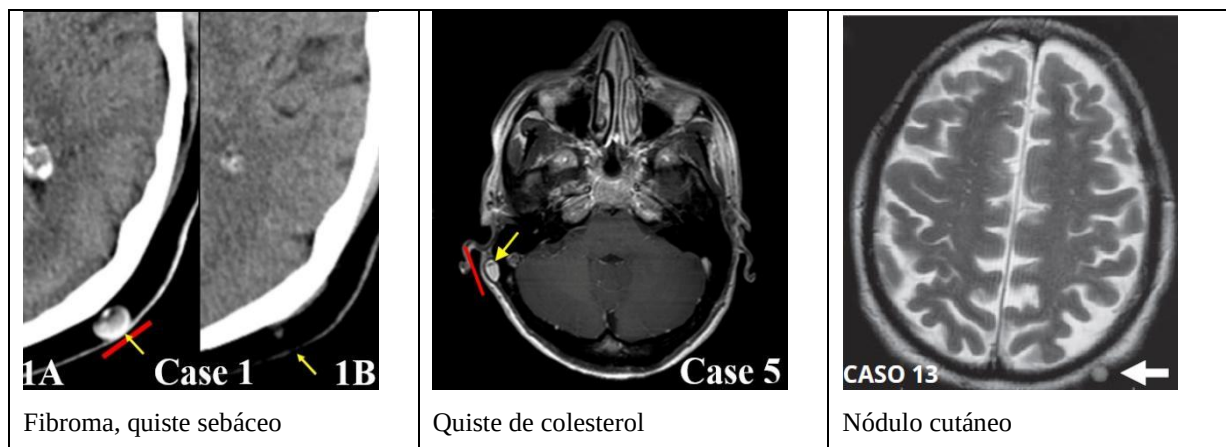


TABLA 10. Imágenes disponibles en la literatura de las causas de CN secundaria, según su localización. Adaptado de: Guillem *et al*, 2007, Guillem *et al*, 2009, Álvaro *et al*, 2009, Chen *et al*, 2012, Schwartz *et al*, 2013, Chui *et al*, 2013, Yin *et al*, 2013, López-Ruiz *et al*, 2014, Ulivi *et al*, 2014, López-Mesonero *et al*, 2014, Camacho-Velásquez *et al*, 2016, Colombo *et al*, 2016, Silva-Rosas *et al*, 2018, García-Iglesias *et al*, 2021, Ighodaro *et al*, 2022, Sánchez-Soblechero *et al*, 2024, Liu *et al*, 2024

La relación temporal con el inicio de la causa es un factor importante para establecer la causalidad de la CN, aunque en ocasiones no es posible identificar con claridad esta relación dado que en nuestra serie la latencia entre el inicio de la cefalea y el diagnóstico fue de más de 21 meses.

En función de todos estos hallazgos, se hace preciso realizar un examen neurológico y una exploración de la sensibilidad y cambios locales en el área dolorosa en los pacientes con cefalea numular. Este artículo apoya la utilidad de la lista SNNOOP10 para valorar las señales de alerta de cefalea secundaria, ya que en todos los casos se presentó al menos una de las señales de alerta incluidas en la lista (Do *et al*, 2019).

Por la similitud fenotípica entre la CN primaria y secundaria y la ausencia de biomarcadores específicos, se recomienda realizar estudio de imagen craneal en todos los casos, incluyendo ventana ósea dado que más de un tercio de los casos de CN secundaria presentaban una lesión subyacente en la calota craneal. (García-Iglesias *et al*, 2021).

6.3. Discusión del artículo 2: estudio NUMITOR

Tratamiento

Hay casos de CN en los que no es necesaria la realización de tratamiento preventivo, dada la baja frecuencia y/o la escasa intensidad del dolor. En estos casos solo sería necesario realizar el diagnóstico y explicar al paciente la benignidad del cuadro (García-Iglesias *et al*, 2022).

En cuanto al tratamiento sintomático, alrededor del 70% de los pacientes lo utilizan (Wilhour *et al*, 2019, Patel *et al*, 2020, García-Iglesias *et al*, 2022, García-Iglesias *et al*, 2023), siendo los fármacos más utilizados el paracetamol y los AINEs con una respuesta al menos parcial en más del 80% de los casos que los utilizaron (Patel *et al*, 2020, García-Iglesias *et al*, 2023). Hay descripciones de pacientes con CN con características fenotípicas de migraña con respuesta a triptanes (Barón *et al*, 2015, García-Iglesias *et al*, 2023), aunque algún caso publicado en la literatura, sin estas características, también parece responder a triptanes (López-Ruiz *et al*, 2014).

Respecto al tratamiento preventivo, dos estudios observacionales realizados por nuestro grupo de trabajo han proporcionado la mayor evidencia en este campo (Nivel de Evidencia III, Grado de recomendación C): el estudio Prenumabot (estudio prospectivo que evalúa la respuesta a OnabotA (García-Azorín *et al*, 2019) y otro ambispectivo que evalúa la respuesta a OnabotA y otros preventivos orales y forma parte de esta tesis (García-Iglesias *et al*, 2022).

El tratamiento preventivo es requerido en el 60% de los pacientes (Guerrero *et al*, 2012, García-Iglesias *et al*, 2022), siendo los fármacos con mayor evidencia la gabapentina como fármaco oral y las inyecciones de OnabotA (Seo *et al*, 2005, Dusitanond *et al*, 2008, Linde *et al*, 2011, Gaul *et al*, 2016, Pareja *et al*, 2012, García-Azorín *et al*, 2019, Santos-Lasaosa *et al*, 2020, Patel *et al*, 2020, Argyriou *et al*, 2021, García-Iglesias *et al*, 2022, Cuadrado *et al*, 2023, Janjua *et al*, 2024). Otros fármacos como la lamotrigina, los betabloqueantes o la amitriptilina fueron utilizados con tasas de respuesta menores (Jiang *et al*, 2019, García-Iglesias *et al*, 2022).

Según los hallazgos del estudio NUMITOR, OnabotA mostró la tasa más alta de respuesta en el tratamiento de una gran serie de pacientes, con una tolerabilidad del 75% sin que ningún paciente interrumpiera el tratamiento por efectos secundarios (García-Iglesias *et al*, 2022). El estudio Prenumabot mostró la efectividad de 25 UI de OnabotA distribuidos en 5 puntos, uno central y 4 puntos en el perímetro del área dolorosa (como se muestra en la FIGURA 10), obteniendo una tasa de respuesta al 50% del 77,4% y una tasa de respuesta al 75% de un 52,8% (García-Azorín *et al*, 2019). Publicaciones anteriores parecían evidenciar la utilidad de la toxina botulínica para los casos refractarios, utilizándose entre 10-25 unidades inyectadas perimetrande el área afectada, iniciando su acción a los 6-10 días y durando su efecto hasta unas 14 semanas (Dusitanond *et al*, 2008, Janjua *et al*, 2024).

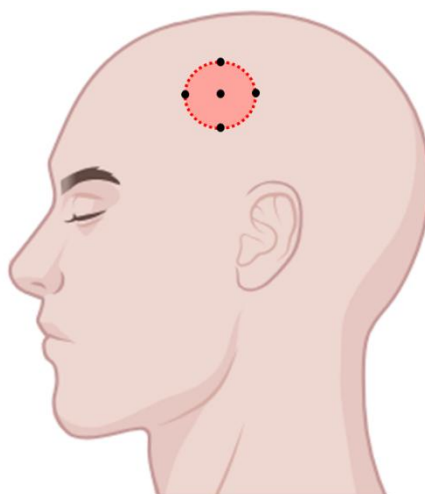


FIGURA 10. Protocolo de aplicación de OnabotA en la CN. En negro se representan los puntos de inyección perimetrande el área dolorosa y un punto de inyección en el centro del área. Creada con Biorender por Cristina García Iglesias.

En el estudio NUMITOR la gabapentina fue el segundo preventivo con mejor tasa de respuesta, después de la OnabotA, utilizando dosis entre 600 y 1200 mg al día, con una tasa de respuesta mayor del 50% en el 43,7% de los pacientes que utilizaron este preventivo. Una quinta parte de los pacientes hubo de interrumpir el tratamiento con gabapentina por inadecuada tolerancia (García-Iglesias *et al*, 2022).

La evidencia que respalda el uso de la amitriptilina como preventivo de la CN es más limitada. En el estudio NUMITOR la utilización de amitriptilina a dosis entre 10 y 25

mg al día, obtuvo una tasa de respuesta mayor del 50% en el 38.7% de los pacientes, pero la muestra era más reducida (n=31). Otras publicaciones de casos aislados de CN respaldan respuestas beneficiosas con la amitriptilina (*Wilhour et al*, 2019). Por otro lado, no hubo evidencia que apoyara el uso de lamotrigina como tratamiento preventivo de la CN (*García-Iglesias et al*, 2022).

En la literatura se describen dos casos de cefalea numular que tuvieron buena respuesta a procedimientos de neuroestimulación. (*Tayeb et al*, 2008, *Hall et al*, 2021).

En los casos de CN secundaria se observó una respuesta positiva al paracetamol en el 10% y a AINEs en un 10%, siendo inferior a la respuesta en los casos de CN primaria (32,1%) (*Trigo et al*, 2019, *García-Iglesias et al*, 2021). En nuestra serie de CN secundaria, se observó una respuesta óptima en el 30% de los casos con tratamientos preventivos orales, como gabapentina, carbamazepina o amitriptilina. En otras series de CN secundaria publicadas, se utilizó tratamiento preventivo en el 37,5% de los casos con una respuesta positiva en el 44,4% de ellos. Otra alternativa terapéutica que parece ser útil es la OnabotA, dado que en la serie de CN secundaria la respuesta óptima se produjo en tres de cuatro casos, y en el caso restante se produjo una respuesta parcial, mientras que en los casos descritos con anterioridad de CN secundaria no había sido utilizado. En los casos descritos en la literatura en los que se realizó extirpación quirúrgica de la lesión, en el 46,2% de los pacientes se informó de cese del dolor tras la cirugía, aunque en muchos casos, incluidos los de nuestra serie, el tratamiento médico por sí solo fue suficiente (*García-Iglesias et al*, 2021).

Recientemente se ha publicado un caso de CN que recibió tratamiento con gabapentina y OnabotA sin respuesta, pero al recibir tratamiento con galcanezumab subcutáneo para su migraña asociada, la CN remitió, por lo que los anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), podrían ser una terapia eficaz en algunos pacientes con CN. Este hallazgo precisa de estudios más amplios para conocer el papel de los anticuerpos frente al CGRP en la etiopatogenia de la CN y hasta dónde puede llegar su eficacia en la CN (*López-Bravo et al*, 2022).

Ante estos resultados, y dado que no existen de momento ensayos clínicos que respalden el uso de tratamientos sintomáticos ni preventivos en la CN, se propone el siguiente manejo terapéutico de la CN (TABLA 11 y 12).

Tratamiento sintomático		Tratamiento preventivo	
Fármaco	Dosis	Fármaco	Dosis
Paracetamol	1.000 mg	OnabotA	25 UI
Ibuprofeno	200-800 mg	Gabapentina	600-1200 mg
Naproxeno	500-550 mg	Amitriptilina	10-25 mg
Dexketoprofeno	12,5-25 mg		
Diclofenaco	50 mg		
Triptanes (si presencia de características fenotípicas de migraña)			

TABLAS 11 y 12. Propuesta de manejo terapéutico sintomático y preventivo de la CN primaria y secundaria. El tratamiento preventivo se propone en base a dos estudios observacionales, el estudio NUMITOR que se incluye en esta tesis, y el estudio PRENUMABOT (Nivel de Evidencia III, Grado de recomendación C) (García-Azorín *et al*, 2019, García-Iglesias *et al*, 2022).

6.4. Discusión del artículo 3: seguimiento a largo plazo

Historia natural – Evolución

Hasta la publicación de este estudio, se habían reportado series de casos de pacientes con CN en los que se describía la respuesta a los tratamientos, pero no se había descrito su seguimiento a ulterior ni la evolución de la enfermedad a largo plazo, que permitiese conocer su historia natural.

En la muestra de 168 pacientes se realizó la caracterización fenotípica, incluyendo el análisis de síntomas asociados como fotofobia (4,8%), fonofobia (3,6%), náuseas o vómitos (4,8%), síntomas autonómicos (1,8%) y empeoramiento con la actividad física (5,4%), más típicos de la migraña (García-Iglesias *et al*, 2023). Estos síntomas en el contexto de la CN han sido evaluados por otros autores, aunque la serie más numerosa

es la del estudio NUMAMIG, que describe una incidencia mayor de estos síntomas asociados, sobre todo de la fonofobia y del empeoramiento con la actividad física. La presencia de estos síntomas típicos de migraña en pacientes con CN, podría sugerir aspectos comunes en la fisiopatología de ambas entidades, lo que podría tener implicaciones en el manejo terapéutico (Sierra *et al*, 2023).

Durante el seguimiento se utilizaron estrategias terapéuticas en monoterapia, donde los tratamientos con mejor respuesta fueron OnabotA y gabapentina, como ya se publicó en el estudio NUMITOR (García-Iglesias *et al*, 2022), y en combinación con varios preventivos en casos refractarios, donde la respuesta fue más modesta (García-Iglesias *et al*, 2023).

Durante una mediana de seguimiento de 6,7 años, dos tercios de los pacientes con CN precisaron tratamiento preventivo y el 80% tuvo al menos una respuesta parcial al mismo, siendo positiva la respuesta en el 66% y óptima en el 52% de los casos. Entre los pacientes con respuesta al tratamiento preventivo, la mayoría se mantuvieron asintomáticos o escasamente sintomáticos en el momento del final del seguimiento, con menos días de dolor al mes (mediana de 3 días (RIC 1-12)) y de menor intensidad. Dentro de los pacientes sin respuesta a los tratamientos preventivos, la intensidad y frecuencia de la CN también fue reportada como inferior en el momento del final del seguimiento, observándose un cierto grado de mejoría también en este grupo (García-Iglesias *et al*, 2023).

De los pacientes con formas leves de CN que no requirieron tratamiento preventivo tras la primera valoración (por baja intensidad o por baja frecuencia del dolor), y que seguían sintomáticos al final del seguimiento, el 80,4% tenían menos de tres días de dolor al mes. Un 58,9% de pacientes con formas leves de CN que no requirieron tratamiento preventivo tras la primera valoración, se encontraban libres de dolor al final del seguimiento (García-Iglesias *et al*, 2023).

Al final del seguimiento, casi la mitad de los pacientes diagnosticados de CN experimentaron una ausencia total de dolor al final del periodo de seguimiento, 19,6% por resolución espontánea y 25,0% por respuesta completa al tratamiento (García-Iglesias *et al*, 2023).

En algunas series de CN primaria se describe una resolución espontánea en el 18% de los pacientes (Trigo *et al*, 2019). En la serie publicada en este artículo de seguimiento a largo plazo, la resolución espontánea se objetivó en el 19,6% de los casos, porcentaje ligeramente superior al descrito por Trigo (García-Iglesias *et al*, 2023). En los casos descritos de CN secundaria, la resolución espontánea se produjo en el 8,7% de los casos, dato esperable ya que presentan una causa subyacente persistente. (García-Iglesias *et al*, 2021).

Los hallazgos descritos se resumen en el siguiente diagrama de Sankey (FIGURA 11).

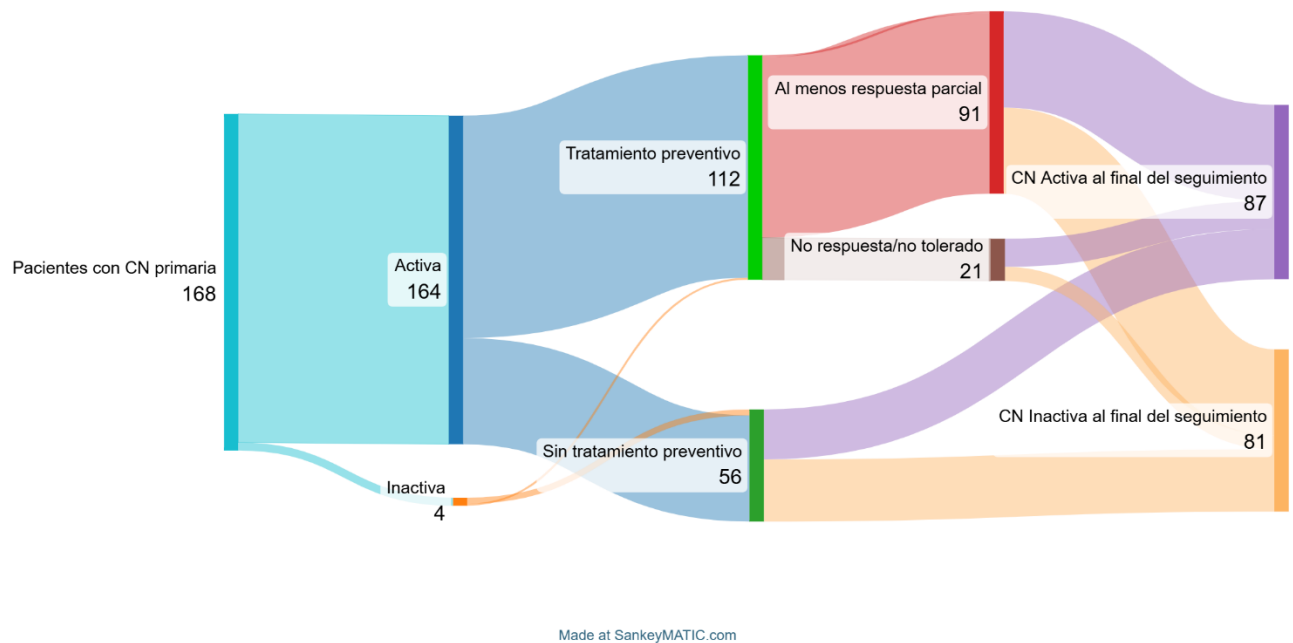


FIGURA 11. Diagrama de Sankey del seguimiento y evolución de los pacientes con CN, creada con *Sankeymatic* por Cristina García Iglesias. Se identifica como CN inactiva si los pacientes permanecieron completamente libres de dolor durante 6 meses o CN activa si continuaron experimentando episodios de CN.

6.5. Limitaciones del trabajo de tesis doctoral

El presente estudio tiene una serie de limitaciones que es conveniente tener en consideración a la hora de interpretar sus resultados. En primer lugar, existe un sesgo de selección, ya que los pacientes incluidos fueron reclutados en la serie de un hospital de tercer nivel, que actúa como centro de referencia regional, por lo que los pacientes incluidos podrían no ser representativos de otras ubicaciones, como atención primaria, u otras localizaciones geográficas. Podría existir sesgo de detección, ya que la variable resultado fue evaluada siendo conocedores tanto los pacientes como los investigadores del tratamiento recibido. Por la naturaleza observacional del estudio, con revisión retrospectiva de parte de la información y transversal de otra, podría existir sesgo de memoria por parte de los pacientes o sesgo de atrición en casos en los que se interrumpiese el seguimiento. No existió un grupo control, por lo que no se puede excluir que el efecto observado en el tratamiento recibido no fuese debido al azar o pudiera estar influenciado por otros factores de confusión. Por otro lado, en el tercer estudio, la situación clínica final fue evaluada tras administrar los diferentes tratamientos en cada caso, y no después de cada intervención individual. Finalmente, el seguimiento no fue igual en todos los pacientes, pero todos tuvieron un seguimiento mínimo de un año.

6.6. Fortalezas del trabajo de tesis doctoral

Dentro de las fortalezas de este estudio, se incluye un diseño metodológico riguroso y un seguimiento prolongado de los pacientes, contando con una cohorte diversa y representativa. El tamaño muestral fue el mayor reunido hasta ahora en la literatura. Se aportó evidencia acerca de aspectos todavía no cubiertos en la literatura, incluyendo tratamientos poco representados, empleando los criterios y definiciones de las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Cefaleas en la evaluación de la respuesta al tratamiento sintomático y preventivo.

6.7. Siguiendo pasos en nuestra línea de investigación en cefalea numular

El estudio NUMITOR continua en el momento actual con una cohorte prospectiva y multicéntrica, permitiendo proporcionar evidencia adicional.

Es necesario profundizar en el conocimiento sobre la fisiopatología y la historia natural de la CN, especialmente en la interacción entre los mecanismos periféricos y centrales, mediante estudios prospectivos controlados para evaluar de manera más robusta la eficacia de los tratamientos disponibles en la actualidad y de tratamientos emergentes como los fármacos dirigidos hacia la vía del CGRP.

7. Conclusiones

1. Las características demográficas y clínicas de las CN secundarias son similares a los casos de CN primaria, y suponen el 5,5% del total de casos de CN descritas en la literatura. Las causas de la CN secundaria se pueden clasificar en causas intracraneales, subcutáneas o que afecten a la calota craneal. Dada la similitud fenotípica entre la CN primaria y secundaria, se recomienda la realización de estudios de neuroimagen craneal en todos los pacientes de manera sistemática. En muchos casos, la respuesta adecuada al tratamiento médico evitó la necesidad de tratamiento quirúrgico de la lesión. La OnabotA parece ser una opción favorable como tratamiento preventivo en los casos de CN secundaria.
2. En el estudio NUMITOR, el tratamiento preventivo que se asoció a una mayor efectividad y mejor tolerancia para la CN fue la OnabotA. La gabapentina es el tratamiento preventivo oral con mejores resultados, si bien su tolerancia fue peor y uno de cada cinco pacientes abandonó el tratamiento por mala tolerancia al mismo. Se observaron casos de mejoría con amitriptilina o lamotrigina, si bien las tasas de respuesta fueron inferiores a las observadas con otros fármacos.
3. En el seguimiento a largo plazo, tras una mediana de seis años y medio, la mayoría de los pacientes con CN no presentaba síntomas al final del periodo de seguimiento. En los pacientes que siguieron sintomáticos al final del seguimiento, la frecuencia de cefalea había disminuido. Dos tercios de los pacientes en los que se realizó el seguimiento precisaron tratamiento preventivo y el 80% respondió al mismo. Casi la mitad de los pacientes diagnosticados de CN experimentaron una ausencia total de dolor al final del periodo de seguimiento.

8. Referencias

1. Álvaro LC, García JM, Areitio E. Nummular headache: a series with symptomatic and primary cases. *Cephalalgia*. 2009 Mar;29(3):379-83. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01722.x. PMID: 19220316.
2. Argyriou AA, Mitsikostas DD, Mantovani E, Vikelis M, Tamburin S. Beyond chronic migraine: a systematic review and expert opinion on the off-label use of botulinum neurotoxin type-A in other primary headache disorders. *Expert Rev Neurother*. 2021 Aug;21(8):923-944. doi: 10.1080/14737175.2021.1958677.
3. Ashkenazi A, Silberstein S. Is botulinum toxin useful in treating headache? Yes. *Curr Treat Options Neurol*. 2009 Jan;11(1):18-23. doi: 10.1007/s11940-009-0003-y. PMID: 19094832.
4. Baldacci F, Nuti A, Lucetti C, Borelli P, Bonuccelli U. Nummular headache dramatically responsive to indomethacin. *Cephalalgia*. 2010 Sep;30(9):1151-2. doi: 10.1177/0333102410361539. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20713570.
5. Baldelli I, Lucia Mangialardi M, Salgarello M, Raposio E. Nummular Headache and Its Surgical Treatment. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020 Jul 28;8(7):e2989. doi: 10.1097/GOX.0000000000002989.
6. Barón J, Rodríguez C, Ruiz M, Pedraza MI, Guerrero ÁL, Madeleine P, Cuadrado ML, Fernández-de-Las-Peñas C. Atypical nummular headache or circumscribed migraine: the utility of pressure algometry. *Pain Res Manag*. 2015 Mar-Apr;20(2):60-2. doi: 10.1155/2015/567072.
7. Belvis-Nieto R, Pascual-Gomez J. Toxina Botulinica A. En: Belvis R. Manual de procedimientos invasivos y quirurgicos en cefaleas y neuralgias. Madrid: IMC; 2018. p. 13-21.
8. Bünger, F., Feierabend, D., Storch, P. *et al.* Münzkopfschmerz. *Schmerz*. 2018; 32, 121–127. DOI: 10.1007/s00482-018-0268-8.
9. Cabral G, Serôdio M, Krupka D, Ferreira VM, Calado S, Baptista MV. Are there differences between patients with unifocal nummular headache and those who

- progress to bifocal nummular headache? A retrospective observational study. *Headache*. 2024 Sep;64(8):1065-1068. doi: 10.1111/head.14751.
10. Camacho-Velasquez JL. Nummular Headache Associated With Linear Scleroderma. *Headache*. 2016 Oct;56(9):1492-1493. doi: 10.1111/head.12894.
 11. 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 Sep 15;320(1-2):127-30. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.029. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22841415.
 12. 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(17):2439-41. doi: 10.2169/internalmedicine.51.7998. Epub 2012 Sep 1. PMID: 22975564.
 13. Chen YT, Lin CH, Li TH, Lee LH, Chen WH. Bifocal pain in nummular headache: A clinical análisis and literature review. *Neurology Asia*. 2013; 18(1):59-63.
 14. Chirchiglia D, Della Torre A, Signorelli F, Volpentesta G, Guzzi G, Stroschio CA, Deodato F, Gabriele D, Lavano A. Administration of palmitoylethanolamide in combination with topiramate in the preventive treatment of nummular headache. *Int Med Case Rep J*. 2016 Jul 18;9:193-5. doi: 10.2147/IMCRJ.S106323.
 15. Chui C, Chen WH, Yin HL. Nummular headache and pituitary lesion: A case report and literature review. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013 Apr;16(2):226-8. doi: 10.4103/0972-2327.112475. PMID: 23956570; PMCID: PMC3724080.
 16. Clar-de-Alba B, Barriga FJ, Rodríguez-Caravaca G. Descripción clínica y fisiopatológica de la cefalea numular: serie de casos [Clinical and pathophysiological description of nummular headaches: a case series]. *Rev Neurol*. 2020 Mar 1;70(5):171-178. Spanish. doi: 10.33588/rn.7005.2019152.
 17. Cohen GL. Nummular headache: what denomination? *Headache*. 2005 Nov-Dec;45(10):1417-8; author reply 1418. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.00278_1.x. PMID: 16324178.

18. Colombo B, Magnani G, Guerrieri S, Martinelli V, Comi G. Case report of nummular headache attributed to Langerhans cells histiocytosis. Is there evidence of a peripheral mechanism? *European Journal of Neurology*. 2016; 23 (Suppl 2): 381.
19. Cortijo E, Guerrero-Peral AL, Herrero-Velazquez S, Penas-Martinez ML, Rojo-Martinez E, Mulero P, Fernandez R. Cefalea numular: características clínicas y experiencia terapéutica en una serie de 30 nuevos casos. *Rev Neurol*. 2011 Jan 16;52(2):72-80. Spanish. PMID: 21271546.
20. Cuadrado ML, Valle B, Fernández-de-las-Peñas C, Barriga FJ, Pareja JA. Bifocal nummular headache: the first three cases. *Cephalalgia*. 2009 May;29(5):583-6. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01815.x. Epub 2009 Feb 19. PMID: 19236384.
21. Cuadrado ML, Valle B, Fernández-de-las-Peñas C, Madeleine P, Barriga FJ, Arias JA, Arendt-Nielsen L, Pareja JA. Pressure pain sensitivity of the scalp in patients with nummular headache: a cartographic study. *Cephalalgia*. 2010 Feb;30(2):200-6. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01895.x. PMID: 19489884.
22. Cuadrado ML, López-Ruiz P, Guerrero ÁL. Nummular headache: an update and future prospects. *Expert Rev Neurother*. 2018 Jan;18(1):9-19. doi: 10.1080/14737175.2018.1401925.
23. Cuadrado ML. Epicranial headaches part 2: Nummular headache and epicrania fugax. *Cephalalgia*. 2023 Apr;43(4):3331024221146976. doi: 10.1177/03331024221146976.
24. Dabscheck G, Andrews PI. Nummular headache associated with focal hair heterochromia in a child. *Cephalalgia*. 2010 Nov;30(11):1403-5. doi: 10.1177/0333102410368439. Epub 2010 Apr 26. PMID: 20959435.
25. Dach F, Speciali J, Eckeli A, Rodrigues GG, Bordini CA. Nummular headache: three new cases. *Cephalalgia*. 2006 Oct;26(10):1234-7. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01197.x. PMID: 16961792.
26. 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 Apr;33(6):390-7. doi: 10.1177/0333102412474504. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23378434.
27. Danno D, Kawabata K, Tachibana H. Three cases of nummular headache effectively treated with Neurotropin(®). *Intern Med*. 2013;52(4):493-5. doi: 10.2169/internalmedicine.52.9161. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23411708.
 28. Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, Hansen JM, Sinclair AJ, Gantenbein AR, Schoonman GG. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. *Neurology*. 2019 Jan 15;92(3):134-144. doi: 10.1212/WNL.0000000000006697.
 29. Dusitanond P, Young W. Botulinum toxin type A's efficacy in nummular headache. *Headache*. 2008 Oct;48(9):1379. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01245.x. PMID: 19006552.
 30. Evans RW, Pareja JA. Nummular headache. *Headache*. 2005 Feb;45(2):164-5. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05033.x. PMID: 15705124.
 31. Evans RW. Case studies of uncommon headaches. *Neurol Clin*. 2006 May;24(2):347-62. doi: 10.1016/j.ncl.2006.01.006. PMID: 16684636.
 32. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Local decrease of pressure pain threshold in nummular headache. *Headache*. 2006 Jul-Aug;46(7):1195-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00511.x. PMID: 16866725.
 33. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Pericranial tenderness is not related to nummular headache. *Cephalalgia*. 2007 Feb;27(2):182-6. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01253.x. PMID: 17257241.
 34. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Active Muscle Trigger Points as Sign of Sensitization in Chronic Primary Headaches. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2009; 17(2), 155–161. doi: 10.1080/10582450902816489
 35. Fernández-de-Las-Peñas C, Peñacoba-Puente C, López-López A, Valle B, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Depression and anxiety are not related to nummular headache. *J Headache Pain*. 2009 Dec;10(6):441-5. doi: 10.1007/s10194-009-0161-z. Epub 2009 Oct 10. PMID: 19820896; PMCID: PMC3476210.

36. Finkel AG, Yerry JA, Klaric JS, Ivins BJ, Scher A, Choi YS. Headache in military service members with a history of mild traumatic brain injury: A cohort study of diagnosis and classification. *Cephalalgia*. 2017 May;37(6):548-559. doi: 10.1177/0333102416651285.
37. García-Azorín D, Trigo-López J, Sierra Á, Blanco-García L, Martínez-Pías E, Martínez B, Talavera B, Guerrero ÁL. Observational, open-label, non-randomized study on the efficacy of onabotulinumtoxinA in the treatment of nummular headache: The pre-numabot study. *Cephalalgia*. 2019 Dec;39(14):1818-1826. doi: 10.1177/0333102419863023.
38. García-Iglesias C, Martínez-Badillo C, García-Azorín D, Trigo-López J, Martínez-Pías E, Guerrero-Peral ÁL. Secondary Nummular Headache: A New Case Series and Review of the Literature. *Pain Med*. 2021 Nov 26;22(11):2718-2727. doi: 10.1093/pm/pnab174.
39. García-Iglesias C, Puleda F, Echavarría-Íñiguez A, González-Osorio Y, Sierra-Mencia Á, Recio-García A, González-Celestino A, Valle-Peñacoba G, Irimia P, Guerrero-Peral ÁL, García-Azorín D. Treatment of Primary Nummular Headache: A Series of 183 Patients from the NUMITOR Study. *J Clin Med*. 2022 Dec 23;12(1):122. doi: 10.3390/jcm12010122.
40. García-Iglesias C, González-Celestino A, Sierra Mencia Á, González Osorio Y, Recio García A, Martínez-Badillo C, Echavarría Íñiguez A, Varona-Galán B, García-Azorín D, Guerrero-Peral ÁL. Long-term outcomes of nummular headache: A series of 168 patients and 1198 patient-years of follow-up. *Cephalalgia*. 2023 Sep;43(9):3331024231201576. doi: 10.1177/03331024231201576.
41. Gaul C, Holle-Lee D, Straube A. Botulinumtoxin A in der Kopfschmerztherapie: Bewährte und experimentelle Indikationen [Botulinum toxin type A in headache treatment: Established and experimental indications]. *Nervenarzt*. 2016 Aug;87(8):853-9. German. doi: 10.1007/s00115-016-0138-5.
42. Giffin NJ. Nummular headache: a case series from a district general hospital. 14 th Congress of the International Headache Society. 2009. *Cephalalgia*, 29 (Suppl. 1) (2009) 112.

43. Gómez-Camello A. Cefalea numular y policitemia vera. *Neurology Perspectives*. 2021;1: 107-108. doi: 10.1016/j.neurop.2021.03.008.
44. Goldberg S, Vollbracht S, Grosberg B. Multifocal Multiform Nummular Headache (NH): A Case Report (P5.206). *Neurology*. 2014; 82 (10_supplement). doi: 10.1212/WNL.82.10_supplement.P5.206.
45. Grosberg BM, Solomon S, Lipton RB. Nummular headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2007 Aug;11(4):310-2. doi: 10.1007/s11916-007-0209-1. PMID: 17686396.
46. Guerrero AL, Martín-Polo J, Gutiérrez F, Iglesias F. Representación de la cefalea numular en una consulta general de neurología. *Neurologia*. 2008 Sep;23(7):474. Spanish. PMID: 18726731.
47. Guerrero AL, Cuadrado ML, García-García ME, Cortijo E, Herrero-Velázquez S, Rodríguez O, Mulero P, Porta-Etessam J. Bifocal nummular headache: a series of 6 new cases. *Headache*. 2011 Jul-Aug;51(7):1161-6. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01940.x. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21675970.
48. Guerrero AL, Cortijo E, Herrero-Velázquez S, Mulero P, Miranda S, Peñas ML, Pedraza MI, Fernández R. Nummular headache with and without exacerbations: comparative characteristics in a series of 72 patients. *Cephalalgia*. 2012 Jun;32(8):649-53. doi: 10.1177/0333102412447537. PMID: 22711962.
49. Guillem A, Barriga FJ, Giménez-Roldán S. Nummular headache secondary to an intracranial mass lesion. *Cephalalgia*. 2007 Aug;27(8):943-4. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01328.x. PMID: 17661868.
50. Guillem A, Barriga FJ, Giménez-Roldán S. Nummular headache associated to arachnoid cysts. *J Headache Pain*. 2009 Jun;10(3):215-7. doi: 10.1007/s10194-009-0103-9. Epub 2009 Feb 24. PMID: 19238510; PMCID: PMC3451983.
51. Gutiérrez-Sánchez M, García-Azorín D, Gutiérrez-Viedma Á, González-García N, Horga A, Martín S, Guerrero AL, Cuadrado ML. Paroxysmal headache with extracephalic irradiation: Proposal for a new variant of epicrania fugax in a series of five patients. *Cephalalgia*. 2020 Aug;40(9):959-965. doi: 10.1177/0333102420920646.

52. Guyuron B, Gatherwright J, Reed D, Ansari H, Knackstedt R. Treatment of dopplerable nummular headache with minimally invasive arterectomy under local anesthesia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018 Jul;71(7):1010-1014. doi: 10.1016/j.bjps.2018.04.001.
53. Hall S, Vajramani G. Nummular Headache Successfully Managed With Percutaneous Electrical Nerve Stimulation: A Case Report. *Neuromodulation*. 2021 Aug;24(6):1132-1134. doi: 10.1111/ner.13397.
54. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004; 24: 9–160.
55. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808. doi: 10.1177/0333102413485658.
56. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
57. Herrero-Velázquez S, Guerrero-Peral ÁL, Mulero P, Peñas-Martínez ML, Cortijo E, Miranda S, Rojo-Martinez E, Henao A, Rodríguez R, Pedraza M, Hurtado ML, Marco-Llorente J, Fernández-Buey MN, Fernández R. Epicrania fugax: características clínicas de una serie de 18 pacientes. *Rev Neurol*. 2011 Nov 1;53(9):531-7. PMID: 22012816.
58. 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 Med*. 2013 Mar;14(3):358-61. doi: 10.1111/pme.12022. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23279627.
59. Herrero-Velázquez S, De la Cruz C, Mulero P, Baron J, Rodríguez C, Pedraza MI, Peñas ML, Guerrero AL, Cuadrado ML. Tilted Metamorphopsia as an Accompanying Symptom of Nummular Headache: A Case Report. *Cephalalgia*. 2013; 33(8 Supplement): 288. doi: 10.1177/0333102413490487.

60. Herrero-Velázquez S, Rodríguez C, Carreres-Rodríguez A, Pedraza-Hueso M, Ruiz M, De la Cruz C, Rodríguez-Valencia E, Delgado de Paz A, Guerrero-Peral A, Madeleine P, Cuadrado M, Fernández de las Peñas C. Multifocal nummular headache: a cartographic study. *European Journal of Neurology*. 2014; 21 (Suppl. 1), 599.
61. Ighodaro ET, Ghislain B, Scharf EL, Robertson CE. Pearls & Oysters: Postpipeline Headache Phenomenon: Nummular Headache Presenting After Intracranial Aneurysm Stenting. *Neurology*. 2022 Oct 18;99(16):718-720. doi: 10.1212/WNL.0000000000201157.
62. Ikram H, Vakil H, Zipperer K, Fang X, Jan Q, Islam J, Rai P, Thottempudi N. The Tricky Diagnosis of Nummular Headaches: Description of Two Cases and Literature Review. *Cureus*. 2022 May 16;14(5):e25043. doi: 10.7759/cureus.25043.
63. Irimia P, Palma JA, Idoate MA, España A, Riverol M, Martinez-Vila E. Cephalalgia alopecia or nummular headache with trophic changes? A new case with prolonged follow-up. *Headache*. 2013 Jun;53(6):994-7. doi: 10.1111/head.12072. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23469985.
64. Irkeç C, Karacay S. Multiple Sclerosis and Nummular Headache. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013; 19: (5) 692. doi: 10.1177/1352458513477288.
65. Iwanowski P, Kozubski W, Losy J. Nummular headache in a patient with ipsilateral occipital neuralgia--a case report. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48(2):141-3. doi: 10.1016/j.pjnns.2013.09.005. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24821641.
66. Janjua MS, Singh P. Nummular Headache. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540991/>
67. Jiang L, Li M, Liu Q, Liu C, Zhou J. Nummular Headache: 2 Cases With Good Beta Blocker Responses and a Narrative Review. *Headache*. 2019 Apr;59(4):593-602. doi: 10.1111/head.13503.
68. Kosaras B, Jakubowski M, Kainz V, Burstein R. Sensory innervation of the calvarial bones of the mouse. *J Comp Neurol*. 2009 Jul 20;515(3):331-48. doi: 10.1002/cne.22049. PMID: 19425099; PMCID: PMC2710390.

69. Kraya T, Gaul C. Münzkopfschmerz: Eine bislang wenig bekannte Kopfschmerzkrankung [Nummular headache: until now a little known disorder]. *Nervenarzt*. 2008 Feb;79(2):202-5. German. doi: 10.1007/s00115-007-2348-3. PMID: 17924087.
70. Kurian M, Solomon GD. Can temporal course of pain determine patient response to specific medication in nummular headache? *Headache*. 2014 Jun;54(6):1058-61. doi: 10.1111/head.12331. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24666155.
71. Lanteri-Minet M. Hypnic headache. *Headache*. 2014 Oct;54(9):1556-9. doi: 10.1111/head.12447.
72. Lax DN, Hershey AD, Kabbouche MA, Kacperski J. Nummular headache in children: A case series and systematic literature review. *Cephalalgia Reports*. 2022;5:1-7. doi:10.1177/25158163221091782.
73. Linde M, Hagen K, Stovner LJ. Botulinum toxin treatment of secondary headaches and cranial neuralgias: a review of evidence. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2011;(191):50-5. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01544.x. PMID: 21711257.
74. Liu Y, Wei T. First three cases of scalp temperature change in symptomatic areas affected by nummular headache: a case report. *BMC Neurol*. 2018 Dec 28;18(1):223. doi: 10.1186/s12883-018-1231-0.
75. Liu Y, Chu X, Dong X, Yu E, Jia X, Wu C, Ji X. A case report: new-onset nummular headache after stenting of the middle cerebral artery. *BMC Neurol*. 2024 Feb 19;24(1):69. doi: 10.1186/s12883-024-03552-z.
76. 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 Apr;15(4):714-6. doi: 10.1111/pme.12324. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24341452.
77. 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 Jul-Aug;54(7):1217-21. doi: 10.1111/head.12398. Epub 2014 May 21. PMID: 24845308.

78. López-Bravo A, Oliveros-Cid A, Mínguez-Olaondo A, Cuadrado ML. Nummular headache responsive to anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies in a patient with migraine. *Headache*. 2022 Sep;62(8):1063-1066. doi: 10.1111/head.14372.
79. Lupi C, Evangelista L, Favoni V, Granato A, Negro A, Pellesi L, Ornello R, Russo A, Cevoli S, Guerzoni S, Benemei S. Rare primary headaches in Italian tertiary Headache Centres: Three year nationwide retrospective data from the RegistRare Network. *Cephalalgia*. 2018 Jul;38(8):1429-1441.
80. Man YH, Yu TM, Li LS, Yao G, Mao XJ, Wu J. A new variant nummular headache: large diameter accompanied with bitrigeminal hyperalgesia and successful treatment with carbamazepine. *Turk Neurosurg*. 2012;22(4):506-9. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.3960-10.0. PMID: 22843477.
81. Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. 2020.
82. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Botulinum toxin type A for the treatment of nummular headache: four case studies. *Headache*. 2008 Mar;48(3):442-7. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00960.x. Epub 2007 Nov 20. PMID: 18028377.
83. Monzillo PH, Lima Neto MM, Sanvito WL, Costa AR, Saab VM. Cefaléia numular: relato de caso [Nummular headache: case report]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004 Sep;62(3B):903-5. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x2004000500034. Epub 2004 Oct 5. PMID: 15476095.
84. Moon J, Ahmed K, Garza I. Case series of sixteen patients with nummular headache. *Cephalalgia*. 2010 Dec;30(12):1527-30. doi: 10.1177/0333102410368445. Epub 2010 Apr 21. PMID: 20974606.
85. Mulero P, Matarazzo M, Pedraza MI, Llamas S, Herrero S, Domingo-Santos A, Martínez-Salio A, Guerrero ÁL. Nummular headache related to exercise or Valsalva maneuver. Clinical characteristics of 3 cases. *Headache*. 2013 Jul-Aug;53(7):1167-8. doi: 10.1111/head.12133. PMID: 23865918.

86. Nosedá R, Melo-Carrillo A, Nir RR, Strassman AM, Burstein R. Non-Trigeminal Nociceptive Innervation of the Posterior Dura: Implications to Occipital Headache. *J Neurosci*. 2019 Mar 6;39(10):1867-1880. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2153-18.2018.
87. Panda PK, Moirangthem V, Sharawat IK. Nummular Headache: A Rare Headache Type in a Child Responding to Carbamazepine and Gabapentin. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021 Nov-Dec;24(6):943-944. doi: 10.4103/aian.AIAN_722_20.
88. Pareja JA, Caminero AB, Serra J, Barriga FJ, Barón M, Dobato JL, Vela L, Sánchez del Río M. Numular headache: a coin-shaped cephalgia. *Neurology*. 2002 Jun 11;58(11):1678-9. doi: 10.1212/wnl.58.11.1678. PMID: 12058099.
89. Pareja JA, Pareja J. Nummular headache: diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2003 May;3(3):289-92. doi: 10.1586/14737175.3.3.289. PMID: 19810895.
90. Pareja JA, Pareja J, Yangüela J. Nummular headache, trochleitis, supraorbital neuralgia, and other epicranial headaches and neuralgias: the epicranias. *J Headache Pain*. 2003 Dec;4(3):125–31. doi: 10.1007/s10194-003-0046-5. PMCID: PMC3451769.
91. Pareja JA, Pareja J, Barriga FJ, Barón M, Dobato JL, Pardo J, Sánchez C, Vela L. Nummular headache: a prospective series of 14 new cases. *Headache*. 2004 Jun;44(6):611-4. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.446011.x. PMID: 15186307.
92. Pareja JA. Nummular headache: what denomination? A Rebuttal. *Headache*. 2005 Nov-Dec;45(10):1417-8; author reply 1418. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.00278_1.x. PMID: 16324178.
93. 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 Feb;28(2):186-90. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01490.x. PMID: 18197886.
94. Pareja JA, Montojo T, Alvarez M. Nummular headache update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Apr;12(2):118-24. doi: 10.1007/s11910-011-0247-2. PMID: 22203526.

95. Patel UK, Saleem S, Anwar A, Malik P, Chauhan B, Kapoor A, Arumaithurai K, Kavi T. Characteristics and treatment effectiveness of the nummular headache: a systematic review and analysis of 110 cases. *BMJ Neurol Open*. 2020 Mar 12;2(1):e000049. doi: 10.1136/bmjno-2020-000049.
96. Patel J, Desai D, Desai S. Nummular Headache responding to Oxcarbazepine: A Rare Case. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020 Sep-Oct;23(5):722-724. doi: 10.4103/aian.AIAN_7_20.
97. Pavao-Martins IP, Abreu L. Nummular headache: Clinical features and treatment response in 24 new cases. *Cephalalgia Reports*. 2018;1. doi:10.1177/2515816318802771.
98. Pedraza MI, Cortijo E, Herrero S, Ruiz M, Muñoz I, Barón J. Rodríguez C, Celorrio M, Guerrero AL. Nummular headache: a series of 100 patients. *J Neurol*. 2013; 260 (Suppl 1):S212-213.
99. Pellesi L, Cevoli S, Favoni V, Lupi C, Mampreso E, Negro A, Russo A, Benemei S, Guerzoni S. Nummular headache: a gender-oriented perspective on a case series from the RegistRare Network. *Neurol Sci*. 2020 Mar;41(3):583-589. doi: 10.1007/s10072-019-04129-2.
100. Porta-Etessam J, Lapeña T, Cuadrado ML, Guerrero A, Parejo B. Multifocal nummular headache with trophic changes. *Headache*. 2010 Nov;50(10):1612-3. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01773.x. Epub 2010 Oct 12. PMID: 21198563.
101. Rammohan K, Mundayadan SM, Mathew R. Nummular headache: Clinico-epidemiological features in South Indian population. *J Neurosci Rural Pract*. 2016 Oct-Dec;7(4):532-536. doi: 10.4103/0976-3147.186984.
102. 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(5):289-91. doi: 10.1159/000345707. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23445663.
103. Robbins MS, Grosberg BM. Menstrual-related nummular headache. *Cephalalgia*. 2010 Apr;30(4):507-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01947.x. Epub 2010 Feb 22. PMID: 19614682.

104. Rocha-Filho PA. Nummular headache: two simultaneous areas of pain in the same patient. *Cephalalgia*. 2011 May;31(7):874. doi: 10.1177/0333102411398156. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21296806.
105. Rodríguez C, Barón J, Ruiz M, Pedraza MI, De la Cruz C, De Lera M, Herrero S, Guerrero AL, Madeleine P, Cuadrado ML, Fernández de las Peñas C. Atypical nummular headache or circumscribed migraine? Pressure algometry data in 3 cases. *European Journal of Neurology*.2014; 21 (Suppl. 1), 599.
106. Rodríguez C, Herrero-Velázquez S, Ruiz M, Barón J, Carreres A, Rodríguez-Valencia E, Guerrero AL, Madeleine P, Cuadrado ML, Fernández-de-Las-Peñas C. Pressure pain sensitivity map of multifocal nummular headache: a case report. *J Headache Pain*. 2015;16:523. doi: 10.1186/s10194-015-0523-7.
107. Ros-Forteza FJ. Cefalea Numular. A Propósito de dos Casos. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2020;29(1): 173-174.
108. Ruiz M, Pedraza MI, de la Cruz C, Barón J, Muñoz I, Rodríguez C, et al. Cefaleas en la persona mayor: características de una serie de 262 pacientes. *Neurología*. 2014;29(6):321–6. doi: 10.1016/j.nrl.2013.07.007.
109. Ruiz-Piñero M, Aledo A, Martínez E, García-Moreno H, De Lera M, Porta-Etessam J, Guerrero AL, Cuadrado ML. Onabotulinumtoxin a for the treatment of nummular headache: results in a series of 17 cases. *Cephalalgia*. 2015; 35 (6S): 108. doi: 10.1177/0333102415581304
110. Ruscheweyh R, Buchheister A, Gregor N, Jung A, Evers S. Nummular headache: six new cases and lancinating pain attacks as possible manifestation. *Cephalalgia*. 2010 Feb;30(2):249-53. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01893.x. PMID: 19438911.
111. Sánchez-Galindo B. Cefalea numular. A propósito de un caso. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2022; 48 (5): e37-e38.
112. Sánchez-Soblechero A, Luque-Buzo E, Lozano-Ros A, Guillem A. Secondary nummular headache: Are they more common than we thought? *Headache*. 2024 Dec 3. doi: 10.1111/head.14879.

113. Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Gago-Veiga AB, Guerrero-Peral AL, Irimia P, Láinez JM, Leira R, Pascual J, Porta-Etessam J, Sánchez Del Río M, Viguera Romero J, Pozo-Rosich P. Evidence of and experience with the use of onabotulinumtoxinA in trigeminal neuralgia and primary headaches other than chronic migraine. *Neurologia*. 2020 Oct;35(8):568-578. doi: 10.1016/j.nrl.2017.09.003.
114. Schwartz DP, Robbins MS, Grosberg BM. Nummular headache update. *Curr Pain Headache Rep*. 2013 Jun;17(6):340. doi: 10.1007/s11916-013-0340-0. PMID: 23616207.
115. Schwedt TJ, Tassorelli C, Silberstein SD, Szperka CL, Kurth T, Pozo-Rosich P, Amin FM, Lipton RB, Dodick DW, Ashina M, Diener HC, Terwindt GM. Guidelines of the International Headache Society for Clinic-Based Headache Registries, 1st edition. *Cephalalgia*. 2022 Oct;42(11-12):1099-1115. doi: 10.1177/03331024221099035.
116. Seo MW, Park SH. Botulinum toxin treatment in nummular headache. Poster Presentations. *Cephalalgia*. 2005; 25: 991.
117. Sierra-Mencía A, Cadenas-Astorga M, González-Osorio Y, Recio-García A, Guerrero Peral A, García-Azorín D. Estudio NUMAMIG: estudio de cohorte prospectiva sobre la presencia de síntomas migrañosos en pacientes con cefalea numular. *Neurology Perspectives*. 2023; 3(S1):23.
118. Silva-Néto RP, Santos PEMS, Peres MFP. Hypnic headache: A review of 348 cases published from 1988 to 2018. *J Neurol Sci*. 2019 Jun 15;401:103-109. doi: 10.1016/j.jns.2019.04.028.
119. Silva Rosas C, Angus-Leppan H, Lemp MB, Rozas JP, Quijada AH. Langerhans cell histiocytosis (eosinophilic granuloma) of the skull mimicking nummular headache. Report of two cases. *Cephalalgia*. 2018 Apr;38(4):794-797. doi: 10.1177/0333102417708772.
120. Tayeb Z, Hafeez F, Shafiq Q. Successful treatment of nummular headache with TENS. *Cephalalgia*. 2008 Aug;28(8):897-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01456.x. Epub 2008 Jun 28. PMID: 18557984.

121. Tereshko Y, Dal Bello S, Lettieri C, Belgrado E, Merlino G, Gigli GL, Valente M. Nummular headache: a case report of remission following ketogenic diet and botulinum toxin type A injections. *Front Neurol*. 2023 May 19;14:1200907. doi: 10.3389/fneur.2023.1200907.
122. Thomas DC, Heir GM, Patil AG, Soni PK. Nummular Headache - a Case Report of a Rare Entity. *Curr Pain Headache Rep*. 2020 Oct 12;24(11):71. doi: 10.1007/s11916-020-00901-8.
123. Toom K, Raidvee A, Allas KH, Floria E, Juhkami K, Klimušev G, Leping M, Liidemann M, Milovidov A, Liivak K, Paiste S, Paju G, Uhs K, Vaikjärv M, Veetõusme K, Välja P, Braschinsky M. The prevalence of primary headache disorders in the adult population of Estonia. *Cephalalgia*. 2019 Jun;39(7):883-891. doi: 10.1177/0333102419829909.
124. Trigo J, García-Azorín D, Martínez Pias E, Sierra Á, Chavarría A, Guerrero AL. Clinical characteristics of nummular headache and differentiation between spontaneous and posttraumatic variant: an observational study. *J Headache Pain*. 2019 Apr 8;20(1):34. doi: 10.1186/s10194-019-0981-4.
125. Trucco M, Mainardi F, Perego G, Zanchin G. Nummular headache: first Italian case and therapeutic proposal. *Cephalalgia*. 2006 Mar;26(3):354-6. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01065.x. PMID: 16472348.
126. Trucco M. Nummular headache: another case treated with gabapentin. *J Headache Pain*. 2007 Apr;8(2):137-8. doi: 10.1007/s10194-007-0375-x. Epub 2007 May 11. PMID: 17497269; PMCID: PMC3476124.
127. Turk B, Uygunolu U. Botulinum Toxin Type A Application in The Treatment of Nummular Headache: A Report of two Cases. *European Journal of Neurology*. 2021;28 (Suppl. 1), 706.
128. Ulivi M, Baldacci F, Vedovello M, Vergallo A, Borelli P, Nuti A, Bonuccelli U. Localized calcific hematoma of the scalp presenting as a nummular-like headache: a case report. *Headache*. 2014 Feb;54(2):370-2. doi: 10.1111/head.12131. Epub 2013 May 15. PMID: 23676110.

129. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Int J Surg.* 2014;12(12):1500–24. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.014.
130. Velayuthan S, Sankararaman S, Luque FA. Nummular headache- a recently known cephalgia. Southern Regional Meeting Abstracts. *Journal of Investigative Medicine.* 2011; 59 (2): 391.
131. Venattu SM, Rai PK. Treatment of Nummular Headaches with Topiramate Monotherapy: A Case Report. *Annals of Neurology.* 2021; 90 (suppl 27): S130-S131.
132. Wilhour D, Ceriani CEJ, Nahas SJ. Nummular Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Apr 17;19(6):26. doi: 10.1007/s11910-019-0943-x.
133. Yamazaki Y, Kobatake K. Successful treatment of nummular headache with Neurotropin®. *J Headache Pain.* 2011 Dec;12(6):661-2. doi: 10.1007/s10194-011-0382-9. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21904927; PMCID: PMC3208038.
134. Yin HL, Chui C, Tung WF, Chen WH. Nummular headache after trans-sphenoidal surgery: a referred pain-based headache syndrome. *Neurol Neurochir Pol.* 2013 Jul-Aug;47(4):398-401. doi: 10.5114/ninp.2013.36764. PMID: 23986431.
135. Zhu KY, Huang Y, Zhong SS, Bao ZY, Tian XL. [Nummular headache: 21 new cases and therapeutic results]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008 Nov 11;88(41):2935-7. Chinese. PMID: 19080105.

9. Anexos

9.1. Anexo 1: Aprobación del Comité Ético



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 5 de noviembre de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 5 de noviembre de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1980	CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE LA CEFALEA NUMULAR EN UNA SERIE DE PACIENTES	I.P.: CRISTINA GARCÍA IGLESIAS EQUIPO: ÁNGEL LUIS GUERRERO PERAL, DAVID GARCÍA AZORÍN NEUROLOGÍA
------------	---	--

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación sólo para la recogida de datos de las historias clínicas.

9.2. Anexo 2: Aprobación del Estudio Numitor por Gerencia Regional de Salud



**Junta de
Castilla y León**

Consejería de Sanidad

Viceconsejería de Asistencia Sanitaria,
Planificación y Resultados en Salud

Dirección General de Planificación Sanitaria,
Investigación e Innovación

MA ANTONIA MARTÍN DELGADO, JEFA DEL SERVICIO DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN SANITARIA DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE PLANIFICACIÓN SANITARIA, INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN,

HACE CONSTAR:

Que D. Ángel Luis Guerrero Peral, participa en el siguiente proyecto financiado por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León:

GRS 2416/A/2021 "ESTUDIO NUMITOR (NUMMULAR HEADACHE IBERIAN STUDY ON THE TREATMENT AND OUTCOMES IN REAL WORLD SETTING)", aprobado al amparo de la Resolución de 21 de marzo de 2022, del Director Gerente de la Gerencia Regional de Salud, por la que se aprueba la relación definitiva de proyectos de investigación en biomedicina, gestión sanitaria y atención sociosanitaria seleccionados para desarrollar en los centros de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León en 2022, en el que figuran como miembros del equipo investigador:

INVESTIGADOR PRINCIPAL: David García Azorín

INVESTIGADORES COLABORADORES: Ángel Luis Guerrero Peral, Álvaro Sierra Mencía, Cristina García Iglesias, Gonzalo Valle Peñacoba, Pablo Irimia Sieira.

9.3. Registro en *Clinicaltrials* de Estudio NUMITOR

ClinicalTrials.gov



Record 14 of 51



The U.S. government does not review or approve the safety and science of all studies listed on this website.

Read our full [disclaimer](https://clinicaltrials.gov/about-site/disclaimer) (<https://clinicaltrials.gov/about-site/disclaimer>) for details.

Recruiting

NUMITOR Study: Nummular Headache Iberian Study on the Treatments and Outcomes in Real-World Setting (NUMITOR)

ClinicalTrials.gov ID NCT05475769

Sponsor Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Information provided by David García Azorín, Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Responsible Party)

Last Update Posted 2024-02-28

Study Details Tab

Study Overview

Brief Summary

The NUMITOR study is an analytical observational study with an multicenter ambisective (retrospective and prospective) cohort design.

Detailed Description

This study aims to create a multicenter registry that will increase the knowledge of nummular headache and assess which treatments are more effective and better tolerated. The study population will be patients with nummular headache who, under the opinion of their responsible neurologists, have required or require preventive treatment, in any of its modalities, oral or injectable.

Official Title

Nummular **Headache** Iberian Study on the Treatments and Outcomes in Real-World Setting

Conditions ⓘ**Headache Disorders, Secondary****Headache Disorders**

Central Nervous System Diseases

Brain Diseases

Intervention / Treatment ⓘ

- Drug: Clinical evaluation

Other Study ID Numbers ⓘ

- PI-GR-21-2394

Study Start (Actual) ⓘ

2022-03-01

Primary Completion (Estimated) ⓘ

2024-12-31

Study Completion (Estimated) ⓘ

2024-12-31

Enrollment (Estimated) ⓘ

98

Study Type ⓘ

Observational

Resource links provided by the National Library of Medicine

[MedlinePlus](https://medlineplus.gov/) (<https://medlineplus.gov/>) related topics: [Headache](https://medlineplus.gov/headache.html)
(<https://medlineplus.gov/headache.html>)

[FDA Drug and Device Resources](https://clinicaltrials.gov/fda-links) (<https://clinicaltrials.gov/fda-links>)

9.4. Formulario de recogida de datos de REDCAP

Page 1

Formulario Grupo 4

Por favor, complete la siguiente informacion:

Nombre de la persona que reporta el caso

Hospital

Variables demográficas

Sexo

- ☐ Masculino
☐ Femenino

Fecha de nacimiento

(DD-MM-AAAA)

Fecha de inicio de [tipo_cefalea]

(DD-MM-AAAA)

Fecha de la consulta en la que se realiza el diagnóstico de [tipo_cefalea]

(DD/MM/AAAA)

¿Bifocal?

- ☐ No
☐ Yes
☐ Desconocido

Antecedentes personales

- ☐ Ninguno
☐ Hipertensión arterial
☐ Dislipemia
☐ Diabetes Mellitus
☐ Obesidad
☐ Sobrepeso
☐ Uso de nicotina
☐ Alcohol
☐ Otro
(Marque todos los que apliquen)

Otro, especifique

¿Uso de iecas?

- ☐ No
☐ Si

Fumador

- ☐ No
☐ Si
☐ Exfumador
☐ Fumador Pasivo

Alcohol, número de copas al mes

¿Tiene antecedentes de otra cefalea? ☐ No
☐ Si

Seleccione antecedentes de otra cefalea.

- ☐ Migraña
- ☐ Cefalea tipo tensión
- ☐ Cefaleas trigeminoautónomas
- ☐ Cefalea de la tos
- ☐ Cefalea de esfuerzo
- ☐ Cefalea hípica
- ☐ Cefalea numular
- ☐ Cefalea sexual
- ☐ Epicraneal fúgax
- ☐ Cefalea crónica diaria desde el inicio
- ☐ Otras

(Marque todas las respuestas que apliquen)

Otras. Especifique

¿Presenta el paciente alguna comorbilidad y/o condición? ☐ No
☐ Si

¿Tiene alguno de los siguientes antecedentes?

- ☐ Asma
- ☐ Nefrolitiasis
- ☐ Otros dolores crónicos
- ☐ Patología cardiovascular
- ☐ Patología digestiva
- ☐ Trastornos afectivos
- ☐ Trastornos del sueño
- ☐ Otro

(Marque todos los que apliquen)

Variables clínicas

Localización

- ☐ Frontal
- ☐ Temporal
- ☐ Parietal
- ☐ Occipital
- ☐ Vertex
- ☐ Facial
- ☐ Ocular
- ☐ Cervical

(Marcar todos los que apliquen)

Lateralidad

- ☐ Derecha
- ☐ Izquierda
- ☐ Parasagital/central
- ☐ Bilateral
- ☐ Parcheado

Forma ☐ Ovoidea
☐ Circular
☐ Desconocida

Diámetro mayor del área dolorosa en cm

_____ (cm)

Días de dolor al mes	
	(BASAL) _____
Intensidad BASAL	0 5 10 10 (Place a mark on the scale above)
¿Ha precisado acudir a urgencias?	☐ No ☐ Si
Carácter del dolor	☐ Opresivo ☐ Pulsátil ☐ Punzante ☐ Eléctrico ☐ Quemante ☐ Terebrante ☐ Tirante ☐ Otros (Marcar todos los que apliquen)
Especifique carácter de dolor	_____
¿Empeora el dolor con la presencia de actividad física?	☐ No ☐ Si
¿Presenta alguno de los siguientes síntomas durante los episodios de dolor?	☐ Fotofobia ☐ Fonofobia ☐ Osmofobia ☐ Náuseas ☐ Vómitos ☐ Síntomas trigeminoautonómicos ☐ Intranquilidad ☐ Ninguno (Marque todos los que apliquen)
Especifique	☐ Lagrimeo ☐ Enrojecimiento conjuntival ☐ Rinorrea/congestión nasal ☐ Cierre hendidura palpebral ☐ Ninguno
¿Presencia de alodinia?	☐ No ☐ Si
¿Presencia de disestesia?	☐ No ☐ Si
¿Presencia de cambios tróficos?	☐ No ☐ Si
¿Presencia de remisiones?	☐ No ☐ Si
Número de remisiones	_____
Duración de las remisiones en días	_____
	(aproximadamente)

¿Presencia de exacerbaciones?	☐ No ☐ Si
Duración de las exacerbaciones en horas	_____ (horas)
Intensidad de las exacerbaciones	0 (leve) 5 10 (intenso)  (Place a mark on the scale above)
Días con exacerbaciones por mes	_____ (0 a 30)
Carácter de las exacerbaciones.	☐ Opresivo ☐ Pulsátil ☐ Punzante ☐ Eléctrico ☐ Otro (Marcar todos los que apliquen)
Otro. Especifique.	_____
Posibles causas de la cefalea numular	☐ TCE ☐ Cirugía ☐ Tumor ☐ Otro ☐ Ninguno
Patrón Temporal de la Cefalea Numular	☐ Crónica ☐ Episódica ☐ Reciente
¿Tiene el paciente antecedentes de traumatismo craneal en la zona del dolor?.	☐ No ☐ Si
Variables paraclínicas	
Presencia de alteración en reactantes de fase aguda	☐ No ☐ Si ☐ No realizada
¿Cuál?	_____ (especifique)

Exploraciones complementarias realizadas	☐ Ninguna ☐ RM cerebral ☐ TAC cerebral ☐ AngioTC cerebral ☐ AngioRM cerebral ☐ VenotAC ☐ Electrocardiograma ☐ Enzimas cardíacas ☐ Punción lumbar ☐ Arteriografía ☐ Polisomnografía ☐ MAPA ☐ Otros (Marcar todos los que apliquen)
Especifique otros _____	
Hallazgos clínicamente significativos _____	
Presencia de alteración en neuroimagen	☐ No ☐ Si ☐ No realizada

Variables relacionadas con el tratamiento

Tratamientos sintomáticos previamente utilizados	☐ Nada ☐ Paracetamol ☐ Antiinflamatorios ☐ Triptanes ☐ Opiáceos ☐ Ergóticos ☐ Nolotil ☐ Otros (Marcar todos los que apliquen)
Paracetamol	
Dosis máxima Paracetamol	_____ (mg)
Respuesta Paracetamol	☐ 0%-30% Sin respuesta ☐ 30-50% Respuesta parcial ☐ 50-75% Respuesta normal ☐ >75% Respuesta óptima

Antiinflamatorios

Especifique:	☐ Ibuprofeno ☐ Dexketoprofeno ☐ Naproxeno ☐ Diclofenaco ☐ Indometacina ☐ Metamizol ☐ Otros (Marque todos los que apliquen)
--------------	--

Dosis máxima Antiinflamatorios

(mg)

Respuesta Antiinflamatorios

- ☐ 0%-30% Sin respuesta
☐ 30-50% Respuesta parcial
☐ 50-75% Respuesta normal
☐ >75% Respuesta óptima

Triptanes

Dosis máxima Triptanes

(mg)

Respuesta Triptanes

- ☐ 0%-30% Sin respuesta
☐ 30-50% Respuesta parcial
☐ 50-75% Respuesta normal
☐ >75% Respuesta óptima

Opiáceos

Especifique:

- ☐ Tramadol
☐ Oxiconona
☐ Fentanilo
☐ Codeína
☐ Otros
 (Marque todos los que apliquen)

Otro. Especifique.

Dosis máxima Opiáceos

(mg)

Respuesta Opiáceos

- ☐ 0%-30% Sin respuesta,
☐ 30-50% Respuesta parcial
☐ 50-75% Respuesta normal
☐ >75% Respuesta óptima

Ergóticos

Dosis máxima Ergóticos

(mg)

Respuesta Ergóticos

- ☐ 0%-30% Sin respuesta,
☐ 30-50% Respuesta parcial
☐ 50-75% Respuesta normal
☐ >75% Respuesta óptima

Nolotil

Dosis máxima Nolotil

(mg)

Respuesta Nolotil

- ☐ 0%-30% Sin respuesta,
☐ 30-50% Respuesta parcial
☐ 50-75% Respuesta normal
☐ >75% Respuesta óptima

Otro tratamiento sintomático

Especifique "otro"

Dosis [otro_ttm_prev]

(mg)

Respuesta [otro_ttm_prev]

- ☐ 0%-30% Sin respuesta,
☐ 30-50% Respuesta parcial
☐ 50-75% Respuesta normal
☐ >75% Respuesta óptima

Exceso de medicación sintomática

¿Cumple el paciente criterios de cefalea con uso excesivo de medicación sintomática?

- ☐ No ☐ Si ☐ Si en el pasado

¿De que fármacos?

- ☐ Paracetamol
☐ Antiinflamatorios
☐ Triptanes
☐ Opiáceos
☐ Ergóticos
☐ Otros
 (Marque todos los que apliquen)

Tratamientos preventivos previamente utilizados

Tratamientos preventivos previamente utilizados
(Indique todos los que ha utilizado)

- ☐ Ninguno
☐ Amitriptilina
☐ Betabloqueantes
☐ Bloqueos anestésicos
☐ Carbamazepina
☐ Candesartán
☐ Flunarizina
☐ Gabapentina
☐ Indometacina
☐ Lamotrigina
☐ Lisinopril
☐ Magnesio
☐ Mirtazapina
☐ Pregabalina
☐ Riboflavina
☐ Tetrazepam
☐ Topiramato
☐ Toxina botulinica (OnabotulinumtoxinA, Botox (TM))
☐ Valproato
☐ Venlafaxina / desvenlafaxina
☐ Zonisamida
☐ Otros tratamientos preventivos
 (Buscar por orden alfabético)

Resolución

- ☐ Persiste numular
☐ Resuelta espontáneamente
☐ Resolución por tratamiento
☐ Reparación tras mejoría espontánea
☐ Evolución desconocida
☐ Desconocido

Especifique

- ☐ Fallecido
☐ No teléfonos o historia disponible
☐ Deterioro cognitivo
☐ Otro

Estado de la cefalea tras última revisión

- ☐ Activa
☐ Inactiva
☐ Desconocido

AMITRIPTILINA

	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Amitriptilina	☐	☐	☐	☐	☐

Especifique Efectos Adversos

Dosis máxima Amitriptilina

(mg) _____

Duración Amitriptilina

(en meses) _____

¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?	☐ No ☐ Si
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Amitriptilina	(0 a 30)
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Amitriptilina	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Amitriptilina	(0 a 30)
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Amitriptilina	(0 a 30)
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Amitriptilina	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Amitriptilina	(0 a 30)

BETABLOQUEANTES					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Betabloqueantes	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos					
Especifique betabloqueante	☐ Propranolol ☐ Metoprolol ☐ Nadolol ☐ Nebivolol ☐ Etenolol ☐ Otro				
Otro. Especifique					
Efectividad [betabloqueante]	☐ Reducción de intensidad ☐ Reducción de frecuencia ☐ Resolución				
Dosis máxima Betabloqueantes	(mg)				

Duración Betabloqueantes	
	(meses)
Evolución tras suspensión de tratamiento de [betabloqueante]	☐ Estabilidad ☐ Resolución ☐ Empeoramiento
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?	☐ No ☐ Si
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Betabloqueantes	
	(0 a 30)
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Betabloqueantes	
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Betabloqueantes	
	(0 a 30)
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Betabloqueantes	
	(0 a 30)
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Betabloqueantes	
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Betabloqueantes.	
	(0 a 30)

BLOQUEOS ANESTÉSICOS					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Bloqueos Anestésicos	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos					
Dosis máxima Bloqueos anestésicos					
	(mg)				
Duración Bloqueos anestésicos					
	(mg)				

¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?	☐ No ☐ Si
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Bloqueos anestésicos	 (0 a 30)
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Bloqueos anestésicos	 (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Bloqueos anestésicos	 (0 a 30)
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Bloqueos anestésicos	 (0 a 30)
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Bloqueos anestésicos	 (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Bloqueos anestésicos	 (0 a 30)

Carbamazepina					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Carbamazepina	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos					
Dosis máxima Carbamazepina	 (mg)				
Duración Carbamazepina	 (en meses)				
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?	☐ No ☐ Si				
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Carbamazepina	 (0 a 30)				

Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Carbamazepina	_____ (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Carbamazepina	_____ (0 a 30)
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Carbamazepina	_____ (0 a 30)
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Carbamazepina	_____ (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Carbamazepina	_____ (0 a 30)

Candesartan					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Candesartan	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos	_____				
Dosis máxima Candesartán	_____ (mg)				
Duración Candesartán	_____ (en meses)				
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?	☐ No ☐ Si				
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Candesartán	_____ (0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Candesartán	_____ (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Candesartan	_____ (0 a 30)				

Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Candesartán

(0 a 30)

Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Candesartán

(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)

Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Candesartán

(0 a 30)

FLUNARIZINA

	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Flunarizina	☐	☐	☐	☐	☐

Especifique Efectos Adversos

Dosis máxima Flunariza

(mg)

Duración Flunariza

(en meses)

¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?

☐ No ☐ Si

Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Flunariza

(0 a 30)

Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Flunariza

(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)

Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Flunarizina

(0 a 30)

Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Flunariza

(0 a 30)

Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Flunariza

(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)

Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Flunarizina

(0 a 30)

GABAPENTINA

	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Gabapentina	☐	☐	☐	☐	☐

Especifique Efectos Adversos

Dosis máxima Gabapentina

(mg)

Duración Gabapentina

(en meses)

¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?

☐ No ☐ Si

Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Gabapentina

(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)

Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Gabapentina

(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)

Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Gabapentina

(0 a 30)

Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Gabapentina

(0 a 30)

Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Gabapentina

(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)

Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Gabapentina

(0 a 30)

Número de días de cefalea al mes entre las semanas 20 y 24 de tratamiento con Gabapentina

(0 a 30)

Indometacina					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Indometacina	☐	☐	☐	☐	☐
Efectos Adversos					
Dosis máxima Indometacina					
	(mg)				
Duración Indometacina					
	(en meses)				
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?	☐ No ☐ Si				
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Indometacina					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Indometacina					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Indometacina					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Indometacina					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Indometacina					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Indometacina					
	(0 a 30)				

LAMOTRIGINA					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Lamotrigina	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos					
Dosis máximaLamotrigina					
	(mg)				
Duración Lamotrigina					
	(en meses)				
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?	☐ No ☐ Si				
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Lamotrigina					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Lamotrigina					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Lamotrigina					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Lamotrigina					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Lamotrigina					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Lamotrigina					
	(0 a 30)				

LISINOPRIL					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Lisinopril	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos					
Dosis máxima Lisinopril					
	(mg)				
Duración Lisinopril					
	(en meses)				
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?	☐ No ☐ Si				
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Lisinopril					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Lisinopril					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Lisinopril					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Lisinopril					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Lisinopril					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Lisinopril					
	(0 a 30)				

Respuesta Mirtazapina					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Mirtazapina	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos _____					
Duración Mirtazapina _____ (en meses)					
Dosis máxima Mirtazapina _____ (mg)					
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...? ☐ No ☐ Si					
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Mirtazapina _____ (0 a 30)					
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Mirtazapina _____ (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)					
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Mirtazapina _____ (0 a 30)					
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Mirtazapina _____ (0 a 30)					
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Mirtazapina _____ (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)					
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Mirtazapina _____ (0 a 30)					

MAGNESIO					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Magnesio	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos _____					
Duración Magnesio _____ (en meses)					
Dosis máxima Magnesio _____ (mg)					
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...? ☐ No ☐ Si					
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Magnesio _____ (0 a 30)					
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Magnesio _____ (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)					
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Magnesio _____ (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)					
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio de tratamiento _____ (0 a 30)					
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Magnesio _____ (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)					
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Magnesio _____ (0 a 30)					

PREGABALINA					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Pregabalina	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos					
Dosis máxima Pregabalina					
	(mg)				
Duración Pregabalina					
	(en meses)				
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?	☐ No ☐ Si				
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Pregabalina					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Pregabalina					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Pregabalina					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Pregabalina					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Pregabalina					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Pregabalina					
	(0 a 30)				

RIVOFLAVINA (Indique todas las que apliquen)					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Rivo flavida	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos					
Dosis máxima Riboflavina					
	(mg)				
Duración Riboflavina					
	(en meses)				
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?	☐ No ☐ Si				
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Riboflavina					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Riboflavina					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Riboflavina					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Riboflavina					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Riboflavina					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Riboflavina					
	(0 a 30)				

Respuesta Tetrazepam					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique efectos adversos _____					
Duración Tetrazepam _____ (en meses)					
Dosis máxima Tetrazepam _____ (mg)					
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?			☐ No ☐ Si		
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Tetrazepam			_____ (0 a 30)		
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Tetrazepam			_____ (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)		
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Tetrazepam			_____ (0 a 30)		
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Tetrazepam			_____ (0 a 30)		
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Tetrazepam			_____ (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)		
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Tetrazepam			_____ (0 a 30)		

TOPIRAMATO					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos _____					
Duración Topiramato _____ (en meses)					
Dosis máxima Topiramato _____ (mg)					
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?			☐ No ☐ Si		
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Topiramato			_____ (0 a 30)		
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Topiramato			_____ (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)		
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Topiramato			_____ (0 a 30)		
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Topiramato			_____ (0 a 30)		
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Topiramato			_____ (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)		
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Topiramato			_____ (0 a 30)		

Toxina botulínica (OnabotulinumtoxinA, Botox (TM))					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Toxina botulínica	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos					
Dosis máxima Toxina botulínica					
	(mg)				
Duración Toxina botulínica					
	(en meses)				
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?	☐ No ☐ Si				
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Toxina botulínica					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Toxina botulínica					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Toxina botulínica					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Toxina botulínica					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Toxina botulínica					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Toxina botulínica					
	(0 a 30)				

VALPROATO					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Valproato	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos					
Dosis máxima Valproato					
	(mg)				
Duración Valproato					
	(en meses)				
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?	☐ No ☐ Si				
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Valproato					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Valproato					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Valproato					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Valproato					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Valproato					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Valproato					
	(0 a 30)				

VENLAFAXINA / DESVENLAFAXINA					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Venlafaxina/ Desvenlafaxina	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos _____					
Dosis máxima Venlafaxina / desvenlafaxina _____ (mg)					
Duración Venlafaxina / desvenlafaxina _____ (en meses)					
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?			☐ No ☐ Si		
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Venlafaxina / desvenlafaxina			_____ (0 a 30)		
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Venlafaxina / desvenlafaxina			_____ (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)		
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Venlafaxina / desvenlafaxina			_____ (0 a 30)		
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Venlafaxina / desvenlafaxina			_____ (0 a 30)		
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Venlafaxina / desvenlafaxina			_____ (definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)		
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Venlafaxina / desvenlafaxina			_____ (0 a 30)		

ZONISAMIDA					
	No tolerado	0%-30% Sin respuesta	30-50% Respuesta parcial	50-75% Respuesta normal	>75% Respuesta óptima
Respuesta Zonisamida	☐	☐	☐	☐	☐
Especifique Efectos Adversos					
Dosis máxima Zonisamida					
	(mg)				
Duración Zonisamida					
	(en meses)				
¿Desea introducir información sobre el número de días de cefalea, días de medicación sintomática, etc...?	☐ No ☐ Si				
Número de días de cefalea al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Zonisamida					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Zonisamida					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes en el mes previo al inicio del tratamiento con Zonisamida					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Zonisamida					
	(0 a 30)				
Número de días de cefalea INTENSA al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Zonisamida					
	(definidos como de intensidad superior o igual a 7/10)				
Número de días de toma de medicación sintomática al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento con Zonisamida					
	(0 a 30)				

Otro Tratamiento preventivo

Especifique fármaco, dosis en mg y duración en meses

Tratamiento preventivo actual

Tratamiento preventivo actual

- ☐ Ninguno
- ☐ Amitriptilina
- ☐ Betabloqueantes
- ☐ Bloqueos anestésicos
- ☐ Carbamazepina
- ☐ Candesartán
- ☐ Flunarizina
- ☐ Gabapentina
- ☐ Indometacina
- ☐ Lamotrigina
- ☐ Lisinopril
- ☐ Litio
- ☐ Magnesio
- ☐ Melatonina
- ☐ Mirtazapina
- ☐ Pregabalina
- ☐ Riboflavina
- ☐ Tetrazepam
- ☐ Topiramato
- ☐ Toxina botulinica (OnabotulinumtoxinA, Botox (TM))
- ☐ Valproato
- ☐ Venlafaxina / desvenlafaxina
- ☐ Zonisamida
- ☐ Otros tratamientos preventivos
(Marcar todos los que apliquen)

Especifique otro tratamiento

Paciente:
Clasifique el alivio obtenido con el tratamiento

- ☐ Muchísimo mejor
- ☐ Mucho mejor
- ☐ Un poco mejor
- ☐ Ningún cambio
- ☐ Un poco peor
- ☐ Mucho peor
- ☐ Muchísimo peor

9.5. Material complementario del artículo 3 (seguimiento a largo plazo)

SUPPLEMENTARY MATERIAL – Data collection form

A) Inperson clinical interview

1. Identification code: _____
2. Follow-up start date: _____
3. Age at the time of diagnosis: _____ years.
4. Age of onset of nummular headache: _____ years.
5. Gender: Male / Female
6. Do you have a history of another type of headache? Yes / No
If yes, please indicate which: _____
7. Temporal pattern:
 - a) Chronic
 - b) Episodic
8. Number of days per month of pain: _____ days/month
9. Quality of baseline pain:
 - a) pressing
 - b) stabbing
 - c) throbbing
 - d) burning
 - e) electric
 - f) Others, specify
10. Basal pain intensity (VRS from 1 to 10): _____
11. Location of pain:
 - a) parietal
 - b) temporal
 - c) frontal

- d) occipital
 - c) others
12. Laterality of pain:
- a) left
 - b) right
 - c) parasagittal
 - d) other combinations (specify): _____
13. Shape of the painful area: Circular / Oval
14. Diameter of the painful area (maximum diameter if oval): _____ cm
15. Do you have exacerbations? Yes / No
16. Intensity of exacerbations (VRS from 1 to 10): _____
17. Quality of exacerbations:
- a) pressing
 - b) stabbing
 - c) throbbing
 - d) burning
 - e) electric
 - f) others, specify
18. Does your headache worsen with exercise? Yes / No
19. Presence of cranial autonomic symptoms: Yes / No
20. Presence of photophobia: Yes / No
21. Presence of sonophobia: Yes / No
22. Presence of nausea and/or vomiting: Yes / No
23. Sensory disturbances:
- a) Allodynia
 - b) Hypoesthesia

c) Hyperalgesia

24. Pain wakes up at night? Yes / No
25. Is the pain more intense at some time of the day? Yes / No
- a. a. If yes, when? (morning, afternoon and/or night) _____
26. Imaging cranial tests performed and results:
27. Do you have underlying lesions (secondary cases)? Yes / No
- If yes, which ones? _____
28. Was there a trigger for the nummular headache? Yes / No
- If yes, please indicate which: _____
29. Have you received symptomatic treatment? Yes / No
- Which:
- Response after 2 hours: Optimal (>75% of uses), positive (50-74% of uses), partial (30-49% of uses), or no response (<30% of uses).
30. Have you received preventive treatment? Yes / No
- Specify response to treatment (to each of them):
- No response (the decrease in headache days per month is below 30%).
- Partial response (the decrease in headache days per month is between 30 and 49%).
- Positive response (the decrease in headache days per month is between 50 and 74%).
- Optimal response (the decrease in headache days per month is = or > 75%).

ORDER OF USE	PREVENTIVE TREATMENT, REGIMEN AND DOSE	DURATION OF TREATMENT (IN MONTHS)	RESPONSE	ADVERSE EFFECTS
1°				
2°				

3°				
4°				

31. At the moment of the diagnosis, was NH active or inactive? _____

B) Additional clinical interview

1. Follow-up end date: _____
2. Months of follow-up: _____
3. Onset-diagnosis latency: _____ years.
4. At the moment of the end of follow-up, was the NH active or inactive?

5. If the answer is "active" at the moment of the end of follow-up, how many days of headache do you have per month on average in the last 3 months?

6. At the moment of the end of follow-up, does the patient maintain the preventive treatment? Yes / No
7. If the answer is "inactive" at the moment of the end of follow-up, did you experience a spontaneous resolution or a resolution after treatment?
8. Has the nummular headache resolved? Yes / No
If yes, did it resolve spontaneously or after treatment? _____
9. In the cases of spontaneous improvement, did the nummular headache recur?

SUPPLEMENTARY MATERIAL – List of prior history of primary headache disorders (ICHD-3)

Other types of headache were present in 10/54 (16.9%) patients:

1. Migraine (n=15)
 - 1.1 Migraine without aura (n=3)
 - 1.2 Migraine with aura (n=2)
 - 1.3 Chronic migraine (n=9)
2. Tension-type headache (TTH) (n=3)
 - 2.3 Chronic tension-type headache (n=1)
 - 3.1.1 Episodic cluster headache (n=1)
 - 3.2 Paroxysmal hemicrania (n=1)
 - 3.4 Hemicrania continua (n=1)
- 4.3 Primary headache attributed to sexual activity (n=1)
- 4.7 Primary stabbing headache (n=1)
 - 7.2.3 Headache attributed to spontaneous intracranial hypotension (n=1)
- 10.3.2 Headache attributed to hypertensive crisis without hypertensive encephalopathy (n=1)
 - 13.1.1.1 Classical trigeminal neuralgia (n=1)
- 13.4 Occipital neuralgia (n=1)
- 14.1 Unclassified headache (n=1)
 - A4.11 Epicrania fugax (n=16)

SUPPLEMENTARY MATERIAL – List of incidental findings in cranial imaging:

- Venous angioma (n=2).
- Cortical dysplasia in the hippocampus (n=1).
- Meningioma (n=1).
- Arachnoid cysts (n=2).
- Pineal cyst (n=1).
- Area of malacia in thalamus (n=1).

