

## REVISIÓN

# Evidencia y experiencia del uso de onabotulinumtoxinA en neuralgia del trigémino y cefaleas primarias distintas de la migraña crónica



S. Santos-Lasaosa<sup>a,\*</sup>, M.L. Cuadrado<sup>b,c</sup>, A.B. Gago-Veiga<sup>d</sup>, A.L. Guerrero-Peral<sup>e</sup>, P. Irimia<sup>f</sup>, J.M. Láinez<sup>g</sup>, R. Leira<sup>h</sup>, J. Pascual<sup>i</sup>, J. Porta-Etessam<sup>b,c</sup>, M. Sánchez del Río<sup>j</sup>, J. Viguera Romero<sup>k</sup> y P. Pozo-Rosich<sup>l,m</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Unidad de Cefaleas, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>d</sup> Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

<sup>e</sup> Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

<sup>f</sup> Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>g</sup> Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad Católica de Valencia, Valencia, España

<sup>h</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>i</sup> Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>j</sup> Programa de Cefaleas, Departamento de Neurología, Hospital Rúber Internacional, Madrid, España

<sup>k</sup> Unidad de Cefaleas, Unidad Clínica de Gestión de Neurociencias, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, España

<sup>l</sup> Unidad de Cefalea, Servicio de Neurología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>m</sup> Grupo de Investigación en Cefalea; VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 5 de septiembre de 2017; aceptado el 18 de septiembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Cefalea en racimos;  
Cefalea numular;  
Hemicránea  
continua;  
Migraña;  
Neuralgia del  
trigémino;  
OnabotulinumtoxinA

### Resumen

**Introducción:** En el campo de las cefaleas, onabotulinumtoxinA (onabotA) tiene indicación bien establecida en la migraña crónica (MC). Además, en los últimos años su uso se está extendiendo a otras cefaleas primarias (migraña episódica de alta frecuencia, cefaleas trigémino-autonómicas, cefalea numular) y a la neuralgia del trigémino. Al ser una opción terapéutica que se va a ir incorporando de forma progresiva en el manejo de estas entidades, creemos que es necesario reflejar con un carácter eminentemente práctico cuáles son las posibles indicaciones de onabotA, más allá de la MC, así como su protocolo de administración, que diferirá en función del tipo de cefalea y/o neuralgia.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ssantos@salud.aragon.es](mailto:ssantos@salud.aragon.es) (S. Santos-Lasaosa).

**Desarrollo:** A partir de una revisión de la bibliografía existente y de nuestra propia experiencia clínica, se ha elaborado este documento de consenso cuyo objetivo es servir de guía a aquellos profesionales que quieran aplicar estas técnicas en su actividad asistencial. En la primera parte se abordará el mecanismo de acción de onabotA y la razón de su utilización en diversas cefaleas distintas de la MC desde un punto de vista fisiopatológico y clínico. En la segunda parte se hará una revisión de la evidencia disponible y los estudios publicados en los últimos años. Para cada una de estas entidades, se añadirá una «recomendación de experto», basada en la propia experiencia clínica, que refleje el perfil de paciente que puede ser candidato a este tratamiento, las dosis y el protocolo de administración de onabotA.

**Conclusión:** El tratamiento con onabotA en entidades distintas a la MC debe ser siempre individualizado y se planteará en pacientes seleccionados que no hayan respondido a la terapia convencional.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Cluster headache;  
Nummular headache;  
Hemicrania continua;  
Migraine;  
Trigeminal neuralgia;  
OnabotulinumtoxinA

## Evidence of and experience with the use of onabotulinumtoxinA in trigeminal neuralgia and primary headaches other than chronic migraine

### Abstract

**Introduction:** In the field of headaches, onabotulinumtoxinA (onabotA) is well established as a treatment for chronic migraine (CM). In recent years, it has been used increasingly to treat other primary headaches (high-frequency episodic migraine, trigeminal-autonomic cephalalgias, nummular headache) and trigeminal neuralgia. As this treatment will progressively be incorporated in the management of these patients, we consider it necessary to reflect, with a fundamentally practical approach, on the possible indications of onabotA, beyond CM, as well as its administration protocol, which will differ according to the type of headache and/or neuralgia.

**Development:** This consensus document was drafted based on a thorough review and analysis of the existing literature and our own clinical experience. The aim of the document is to serve as guidelines for professionals administering onabotA treatment. The first part will address onabotA's mechanism of action, and reasons for its use in other types of headache, from a physiopathological and clinical perspective. In the second part, we will review the available evidence and studies published in recent years. We will add an "expert recommendation" based on our own clinical experience, showing the best patient profile for this treatment and the most adequate dose and administration protocol.

**Conclusion:** Treatment with onabotA should always be individualised and considered in selected patients who have not responded to conventional therapy.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Uno de los objetivos del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN) es elaborar documentos de consenso para establecer unas «guías de buena práctica clínica» a partir de la experiencia y la evidencia contrastada. OnabotulinumtoxinA (onabotA) se aprobó en nuestro país en el año 2012 como tratamiento preventivo de la migraña crónica (MC) en pacientes que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los preventivos orales de la migraña. En la Guía Oficial de Práctica Clínica en Cefaleas del GECSEN del año 2015<sup>1</sup> se propone, tras la publicación de los estudios *Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy* (PREEMPT)<sup>2,3</sup>, iniciar dicho tratamiento en pacientes con falta de respuesta, intolerancia

o contraindicación de al menos 2 fármacos preventivos (un betabloqueante y topiramato) que se habrán utilizado a las dosis mínimas recomendadas y durante al menos 3 meses (nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN).

En estos últimos años, la aplicación de onabotA se ha ido extendiendo en la práctica clínica asistencial a otras cefaleas primarias distintas de la MC (migraña episódica de alta frecuencia [MEAF], cefaleas trigémino-autonómicas [CTA], cefalea numular [CN]) y a la neuralgia del trigémino (NT). Al ser una opción terapéutica que se va a ir incorporando de forma progresiva en el manejo de estas entidades, creemos que es necesario reflejar con un carácter eminentemente práctico cuáles son las posibles indicaciones de onabotA, más allá de la MC, así como su protocolo de administración, que diferirá en función del tipo de cefalea y/o neuralgia.

El objetivo de este documento de consenso, elaborado a partir de una exhaustiva revisión de la bibliografía existente y de nuestra propia experiencia clínica, es servir de guía a todos aquellos profesionales que quieran aplicar estas técnicas en su actividad asistencial.

## Metodología

Un grupo de neurólogos expertos en el manejo y tratamiento de pacientes con cefalea hemos trabajado en colaboración para seleccionar aquellas cefaleas primarias y neuralgias incluidas en la Clasificación Internacional de Cefaleas (tercera edición, versión beta; CIC-3 beta)<sup>4</sup> que pudieran beneficiarse del tratamiento con onabotA, describir la base fisiopatológica que avalaría su uso y, finalmente, establecer un protocolo de administración basado en nuestra experiencia y en la evidencia científica publicada.

De esta forma, en la primera parte del documento se abordará el mecanismo de acción de onabotA y el porqué de su uso en otras cefaleas desde un punto de vista fisiopatológico y clínico. En la segunda parte se hará una revisión de la evidencia disponible y de los estudios publicados en los últimos años en relación con el tratamiento de la MEAF, las CTA, la CN y la NT. Para cada una de estas entidades, se añadirá además una «recomendación de experto», basada en la propia experiencia clínica, que refleje el perfil de paciente que puede ser candidato a este tratamiento, las dosis y el protocolo de administración de onabotA. En las [tablas 1 y 2](#) se exponen los principales estudios realizados con onabotA en distintas cefaleas primarias y NT.

## ¿Por qué utilizamos onabotulinumtotoxina en otras cefaleas y neuralgias?

Aunque no se conoce del todo el mecanismo de acción de onabotA en el dolor, hasta la fecha se acepta que se debe fundamentalmente al bloqueo de la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), glutamato y otros neuropéptidos y neurotransmisores algógenos desde las neuronas del sistema trigeminovascular<sup>5</sup>. Además, onabotA reduce la expresión de determinados canales iónicos (receptor vaniloide TRPV1, receptor purinérgico P2X3) en neuronas del sistema trigeminovascular que regulan la respuesta a estímulos nociceptivos mecánicos<sup>6</sup> y químicos<sup>7</sup>. Esta modulación en neuronas trigeminales (neurona sensitiva de primer orden) inhibe la sensibilización periférica y secundariamente la sensibilización central, mecanismo implicado en la cronificación del dolor craneofacial. Por tanto, si tenemos en cuenta que en la mayoría de los dolores craneofaciales crónicos también se produce una sensibilización periférica y central, el uso de onabotA podría estar justificado desde el punto de vista fisiopatológico en otras entidades distintas de la MC.

Además, es posible que onabotA actúe de forma indirecta también en el sistema nervioso central regulando la liberación de neurotransmisores excitadores como el glutamato y la actividad del sistema opioide endógeno, reduciendo la percepción del dolor<sup>8,9</sup>. Aún más, se ha documentado la presencia de fragmentos de la proteína SNAP-25 en

células gliales satélites en el ganglio trigeminal. Por lo tanto, la acción de onabotA no se limitaría a las neuronas periféricas sino que actuaría también sobre células gliales en el ganglio trigeminal, bloqueando a este nivel la liberación de glutamato<sup>10,11</sup>.

## Migraña episódica de alta frecuencia

Partiendo de la hipótesis de que la fisiopatología de la MEAF no difiere significativamente de la fisiopatología de la MC, estaría justificado el uso de onabotA en «fases precoces» del proceso de cronificación de la migraña.

El aumento en el número de ataques al mes es uno de los factores que favorecen la cronificación de la migraña<sup>12</sup>. Se ha documentado que un 50% de pacientes con migraña episódica presentan alodinia cutánea entre los episodios de dolor, tanto en territorio trigeminal (por sensibilización periférica) como en territorio extratrigeminal (por sensibilización central)<sup>13</sup>. Por tanto, cualquier acción terapéutica que reduzca la frecuencia de los ataques y la consiguiente sensibilización puede impedir la progresión a una forma crónica.

## Cefaleas trigémino-autonómicas

Debido a las características clínicas comunes que presentan, se argumenta que todas las CTA probablemente comparten una fisiopatología similar. Se considera que el dolor y los fenómenos autonómicos son debidos a la participación de los sistemas trigeminal y parasimpático por activación patológica del reflejo trigémino-autonómico<sup>14</sup>. Dicho reflejo estaría bajo el control modulador del hipotálamo, lo que explica la ritmicidad particular de cada una de las entidades incluidas. En todos los casos, durante las crisis se produce una activación del sistema trigeminovascular con la consiguiente elevación en los niveles plasmáticos de CGRP, similar a lo observado durante los ataques de migraña<sup>5,15</sup>.

OnabotA podría actuar en 2 niveles disminuyendo la señal de dolor en las CTA: por un lado, a nivel de las terminaciones sensitivas periféricas, bloqueando la liberación de neuropéptidos y neurotransmisores implicados en la nocicepción (CGRP, sustancia P, glutamato) y, por otro, en el sistema nervioso autónomo modulando la actividad parasimpática<sup>16,17</sup>. La acción sobre el sistema nervioso autónomo queda patente en los resultados del estudio que ha explorado la inyección de onabotA en el ganglio esfenopalatino en casos de cefalea en racimos (CR) crónica, con resultados positivos<sup>18</sup>.

Se han publicado algunas series cortas de pacientes y observaciones de casos aislados que indican que onabotA puede ser de utilidad en el tratamiento preventivo de la CR, la hemicránea continua (HC), la hemicránea paroxística (HP) y la cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT)<sup>19-21</sup>. En estos trabajos la respuesta ha sido siempre parcial y los protocolos de inyección, en lo referente a la localización de los puntos de infiltración y dosis, no han sido homogéneos. En todo caso, conviene hacer notar que onabotA se ha utilizado en pacientes con CTA que habían sido refractarios a las terapias habituales. En nuestro criterio, y teniendo en cuenta su excelente tolerabilidad, las infiltraciones de onabotA podrían aplicarse en pacientes con intolerancia o

**Tabla 1** Resumen de los principales estudios clínicos sobre el uso de onabotulinumtoxinA en distintas cefaleas primarias sin respuesta al tratamiento convencional

Autor Año publicación	Número pacientes	Dosis de onabotA	Técnica usada	Evolución
<b>Migraña episódica de alta frecuencia</b>				
Pozo-Rosich et al. 2014 <sup>29</sup>	23	155 U	Protocolo PREEMPT	70% mejoría > 75% en intensidad de las crisis y consumo de analgésicos 26% mejoría parcial
<b>Cefaleas trigémino-autonómicas</b>				
<i>Cefalea en racimos</i>				
Robbins 2001 <sup>33</sup>	2 CRE 4 CRC	24 U	12 puntos/2 U por punto Frontal y temporal ipsilateral al dolor (8) Frontal contralateral (4)	CRE: 100% mejoría CRC: 50% mejoría (un paciente remisión completa)
Sostak et al. 2007 <sup>19</sup>	3 CRE 9 CRC	50 U	Temporal (10 U) Frontal (10 U) Esplenio (10 U) Trapecio (20 U)	CRE: no mejoría CRC: 33% mejoría (un paciente remisión completa)
Mas-Sala et al. 2013 <sup>35</sup>	6 CRC	155 U	Protocolo PREEMPT	Cambio en el patrón (crónico a episódico) en el 80% de los pacientes
Cesaretti et al. 2016 <sup>34</sup>	2 CRE	105-195 U	Protocolo PREEMPT	Remisión completa y mantenida a partir del segundo ciclo
<i>Hemicránea continua</i>				
Miller et al. 2015 <sup>20</sup>	9	110-185 U	Protocolo PREEMPT	55% mejoría > 50% mantenida 6-20 semanas
<i>SUNCT</i>				
Zabalza 2012 <sup>50</sup>	1	40 U	Periorbitario (4 puntos)	Remisión completa y mantenida 18 meses
Zhang et al. 2016 <sup>21</sup>	1	70 U	Periorbitario, temporal, mejilla y encía superior (2,5-5 U por punto)	Remisión completa a los 7 días y mantenida 17 meses
<b>Cefalea numular</b>				
Seo y Park 2005 <sup>57</sup>	14	10 U	Área sintomática	100% reducción en la puntuación en la EVA
Mathew et al. 2008 <sup>23</sup>	4	25 U	Alrededor y dentro del área sintomática	100% mejoría del dolor
Dusitanond y Young 2008 <sup>58</sup>	5	10-25 U	ND	60% mejoría del dolor
Blanco-García et al. 2016 <sup>60</sup>	19	12,5-50 U	En el área sintomática	Respuesta en el 80% de los pacientes

CRC: cefalea en racimos crónica; CRE: cefalea en racimos episódica; EVA: escala visual analógica de dolor; ND: no disponible; onabotA: onabotulinumtoxinA; PREEMPT: *Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*; SUNCT: cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con inyección conjuntival y lagrimeo; U: unidades.

falta de respuesta a las terapias orales habituales antes de plantearse procedimientos más agresivos.

### Cefalea numular

Por su particular topografía se considera que el dolor de la CN tiene un origen epicraneal, por afectación de las terminaciones nerviosas sensitivas del cuero cabelludo o el cráneo<sup>22</sup>. Este tipo de cefalea es especialmente atractiva para el uso

de onabotA ante la facilidad de acceso a las terminales nerviosas periféricas, origen del dolor. Se han publicado series cortas y abiertas de pacientes que demuestran que onabotA puede ser efectiva en la CN de forma clara y consistente<sup>23</sup>.

### Neuralgia del trigémino

Aproximadamente el 90% de las NT clásicas se deben a la compresión o distorsión de la raíz trigeminal por un vaso san-

**Tabla 2** Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de onabotulinumtoxinA en pacientes con neuralgia del trigémino

Autor Año publicación	Número pacientes	Dosis de onabotA	Técnica usada	Evolución	Efectos adversos
Wu et al. 2012 <sup>64</sup>	42	75 U	75 U en 15 puntos (5 U/punto) a nivel de epidermis, dermis o submucoso	68% rango respuesta vs. 15% placebo. Reducción en la puntuación en la EVA y frecuencia crisis. Mejoría en la PGIC	Asimetría facial (5) Edema facial (3)
Shehata et al. 2013 <sup>65</sup>	20	40-60 U	40-60 U (8-12 puntos) repartidas en zonas gatillo. Unidades adicionales en masetero si V3 afectada	Reducción en la puntuación de la EVA y frecuencia de crisis Incremento en la puntuación en la QoL	Asimetría facial (4) Hematoma en punto de infiltración (1) Dolor en punto de infiltración (2)
Zúñiga et al. 2013 <sup>66</sup>	36	50-60 U	50 U repartidas en rama afectadas y con 1 cm de separación. 10 U adicionales en masetero si V3 afectada	Reducción en la puntuación en la EVA y frecuencia de crisis	Hematoma en punto de infiltración (2) Asimetría facial (2)
Zhang et al. 2014 <sup>67</sup>	84	25/75 U	25 y 75 U en 20 puntos en área dolorosa, intradérmica y submucosa	Reducción en la puntuación en la EVA. Mejoría en PGIC. No diferencia entre grupos (25/75 U)	Asimetría facial (3) Edema facial (2)
Sirois et al. 2011 <sup>68</sup>	17	ND	Enrejado del área dolorosa. 2,5 U/cm <sup>2</sup> intradérmica	11/15 > 50% EVA vs. 2/8 placebo. Disminución en frecuencia e intensidad de las crisis. Mejoría en la SF-36	Asimetría facial (5) Labio caído (1)

EVA: escala visual analógica de dolor; ND: no disponible; onabotA: onabotulinumtoxinA; PGIC: *Patient Global Impression of Change scale*; QoL: *10-point Quality of Life scale*; SF-36: *Short Form-36 Health Survey*; U: Unidades.

guíneo, lo que genera un fenómeno de desmielinización de la raíz dorsal trigeminal en su entrada a la protuberancia. El 5-10% de los casos de NT son secundarios a otros procesos como tumores, esclerosis múltiple o isquemia, que distorsionan o lesionan las vías trigeminales a nivel periférico o central. En todos los casos la fisiopatología subyacente apunta a la hiperexcitabilidad de las fibras trigeminales y la transmisión de impulsos efápticos desde las fibras que transmiten información táctil a otras que transmiten impulsos dolorosos<sup>24</sup>. El hecho de que onabotA sea eficaz en modelos animales de dolor neuropático justifica su uso en la NT<sup>25</sup>. Además, la infiltración de onabotA en la periferia podría contribuir a la desensibilización de los puntos gatillo.

### Tratamiento de la migraña episódica de alta frecuencia con onabotulinumtoxinA

La MEAF se define por una frecuencia de más de 10 días de cefalea de características migrañosas al mes, pero menos del requisito mínimo de 15 días de la MC. Forma parte del *continuum* en la frecuencia de la migraña y refleja

la transición que se produce entre la migraña episódica de baja frecuencia y la MC (fig. 1)<sup>26</sup>. Torres-Ferrus et al. describieron que los pacientes con MEAF compartían más características clínicas, epidemiológicas y de comorbilidades con la MC que con la migraña episódica de baja frecuencia<sup>27</sup>.

En la práctica clínica diaria nos encontramos con pacientes con MEAF en los que los tratamientos preventivos utilizados no son efectivos o no son bien tolerados. Por este motivo, nos podemos plantear otras opciones terapéuticas cuyo fundamento se basa en su uso en la MC. Dado que la MEAF se parece clínicamente a la MC, hace tiempo que consideramos que podríamos ofrecer infiltraciones con onabotA a los pacientes con MEAF<sup>28</sup>.

Esto se ha comunicado en reuniones internacionales<sup>29</sup> y nacionales. En la serie mencionada<sup>27</sup> se demuestra que los pacientes con MEAF responden a onabotA mejorando la frecuencia de los ataques, la intensidad del dolor, el consumo de analgésicos y la discapacidad.

*Nuestra recomendación es utilizar onabotA en pacientes con MEAF, a una dosis de entre 155-195 U siguiendo un patrón de infiltración según el protocolo PREEMPT<sup>30</sup>, con infiltraciones cada 12 semanas, en aquellos pacientes que no*

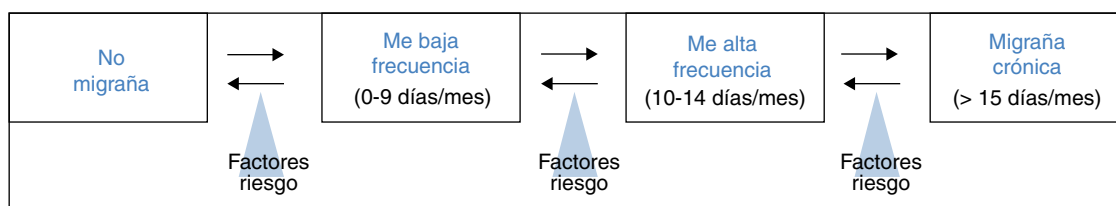


Figura 1 Modelo transicional de migraña. ME: migraña episódica.

respondan a otros tratamientos preventivos descritos para la migraña o no los toleren.

## Tratamiento de la cefalea en racimos con onabotulinumtoxina

Las primeras observaciones sobre el posible efecto de onabotA en la CR se obtuvieron a partir de casos aislados. Así, Freund y Schwartz<sup>31</sup> administraron 50U de onabotA a nivel exclusivamente temporal ipsilateral al dolor en 2 pacientes con CR episódica. La toxina se infiltró durante la primera semana tras el inicio del racimo observándose una mejoría a lo largo de los primeros 9 días y con una duración de 12 semanas. Como único efecto secundario los pacientes refirieron debilidad con la masticación. También Smuts et al.<sup>32</sup>, en una serie de pacientes con diferentes tipos de cefalea resistentes al tratamiento convencional, trataron a 4 personas con CR (se desconoce si con forma episódica o crónica). Los investigadores observaron beneficio en 2 de ellos. Posteriormente, Robbins<sup>33</sup> comunicó su experiencia en 6 pacientes refractarios al tratamiento convencional, 4 con CR crónica y 2 con patrón episódico. El protocolo utilizado fue la infiltración de 24U de onabotA a nivel frontal y temporal ipsilateral al dolor (16U) y el resto en la región frontal contralateral. Dos de los pacientes con CR crónica respondieron al tratamiento con un efecto de entre 3-4 meses. En los pacientes con patrón episódico se observó un beneficio en ambos casos, que apareció de forma casi inmediata a la infiltración. Más recientemente Cesaretti et al.<sup>34</sup> describieron a 2 pacientes con CR episódica que respondieron a onabotA durante varios años. Los pacientes fueron tratados con 105-195U de onabotA según protocolo PREEMPT<sup>30</sup>.

Las conclusiones más importantes sobre la utilidad de onabotA en la CR se han extraído del estudio de Sostak et al.<sup>19</sup>. En este estudio abierto se evaluó la eficacia y tolerabilidad de onabotA en pacientes con CR. Se trataron 12 pacientes varones, 3 de ellos con CR episódica y 9 con formas crónicas. El tratamiento con toxina botulínica se añadió a su terapia habitual para la CR. Se infiltraron 50U de onabotA en musculatura temporal (10U), frontal (10U), esplenio (10U) y trapecio (20U), ipsilateral al dolor. Se observó mejoría en 3 de los pacientes con CR crónica, pero en ningún paciente con patrón episódico. Los pacientes con formas crónicas que respondieron tenían una evolución de la enfermedad menor de 2 años. En un caso las crisis remitieron, mientras que en los otros 2 mejoraron la intensidad y la frecuencia de forma significativa. En ninguno de los pacientes fue posible suspender su medicación habitual para la CR. La duración del tratamiento fue de entre 2-3 meses. Los autores

concluyeron que onabotA infiltrada a dosis de 50U en musculatura pericraneal ipsilateral al dolor podría ser eficaz en CR crónica como tratamiento adyuvante a la terapia convencional. En la serie de Vall d'Hebron se infiltraron 155U de onabotA según protocolo PREEMPT en 6 pacientes con CR crónica<sup>35</sup>. Se obtuvo en el 80% de los pacientes mejoría en la frecuencia del dolor con cambio del patrón temporal (de forma crónica a episódica) y en el consumo de tratamiento sintomático.

En la actualidad no existen ensayos clínicos controlados con placebo, prospectivos y realizados sobre un número de pacientes representativo que permitan establecer una recomendación definitiva sobre la eficacia de la toxina botulínica en CR. El beneficio obtenido en los pacientes tratados podría deberse a la propia remisión de la enfermedad y no puede excluirse un efecto placebo. De acuerdo con nuestra guía, onabotA se considera un tratamiento preventivo de utilidad dudosa o cuestionada en la CR, por la escasa evidencia científica existente<sup>36</sup>.

*Nuestra recomendación es utilizar onabotA en pacientes con CR crónica y refractaria al tratamiento preventivo convencional, antes de plantear medidas terapéuticas más invasivas. Aunque la dosis y los puntos de infiltración no están claramente establecidos, parece razonable infiltrar al menos 50U en la región frontal bilateral (para evitar el efecto estético) y temporal, occipital y cervical ipsilateral al dolor. En las últimas series se ha aplicado la dosis, mapa de infiltración y periodicidad del protocolo PREEMPT<sup>30</sup>.*

## Tratamiento de otras cefaleas trigémino-autonómicas con onabotulinumtoxina

La HC y la HP son 2 tipos de cefalea primaria incluidos en el apartado de las CTA de la CIC-3 beta<sup>4</sup>. Ambas comparten el carácter estrictamente unilateral del dolor y la asociación con sintomatología autonómica ipsilateral, aun cuando se ha descrito la alternancia del dolor en algunas series<sup>37,38</sup>.

La respuesta absoluta a la indometacina es criterio diagnóstico en ambas entidades. Sin embargo, hasta el 30% de los pacientes tienen efectos adversos, habitualmente de carácter gastrointestinal<sup>39</sup>, y el 20% acaba suspendiendo dicho tratamiento<sup>40</sup>. Por otro lado, se encuentran en la literatura casos descritos de pacientes cuya cefalea cursa con características típicas de HC o HP pero sin respuesta a la indometacina<sup>41-44</sup>. En las series de HC publicadas<sup>42,43</sup>, la frecuencia de no respondedores a la indometacina oscila entre el 31 y el 61%; en HP se ha descrito en un 5%<sup>38</sup>. En este

sentido, Pareja et al. proponen un modelo nosológico de cefalea unilateral continua que incluiría tanto la HC con respuesta a la indometacina como aquella que no responde (*hemicrania incerta*)<sup>45,46</sup>.

Prácticamente todos los antiinflamatorios no esteroideos se han ensayado en la HP, y, a dosis equipotentes, ninguno ha proporcionado el extraordinario beneficio de la indometacina. Otros fármacos en los que se ha constatado diverso grado de eficacia son: aspirina, piroxicam, naproxeno, celecoxib, rofecoxib, flunarizina, verapamilo, acetazolamida y corticosteroides<sup>36</sup>. El verapamilo y otros antiinflamatorios no esteroideos son las mejores alternativas en pacientes con intolerancia a la indometacina (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C). Los pacientes con HC e intolerancia a la indometacina pueden responder aceptablemente a inhibidores de la COX-2, como celecoxib, rofecoxib o etoricoxib<sup>36</sup>.

Tras algunas observaciones aisladas<sup>47,48</sup>, el grupo de Matharu<sup>20</sup> ha publicado los resultados de un estudio abierto con 9 pacientes con HC que no habían tolerado indometacina por efectos gastrointestinales (8 pacientes) o por empeoramiento de su migraña asociada (2 pacientes). En todos ellos se administró onabotA al menos en 2 ciclos separados 12 semanas (2-6 ciclos de media) siguiendo el protocolo PREEMPT (dosis media: 167 U; rango: 110-185 U). El 55,5% de los pacientes experimentó una mejoría superior al 50% en el número de días de cefalea de intensidad moderada-grave, manteniéndose la respuesta una media de 11 semanas (rango: 6-20 semanas). Aquellos pacientes que continuaban con indometacina (44,4%) en el momento de iniciarse los ciclos de onabotA pudieron suspenderla. De forma secundaria se registró una mejoría en las puntuaciones en las escalas de discapacidad. Respecto a la HP crónica, se ha publicado un caso aislado con buena respuesta al tratamiento con 30 U de onabotA que se infiltraron en la región temporal ipsilateral al dolor<sup>49</sup>.

En relación con el SUNCT, se ha descrito la respuesta al tratamiento con onabotA en un paciente refractario a los tratamientos habituales. Se infiltraron un total de 40 U alrededor de la órbita ipsilateral en 4 puntos (10 U por punto), sin aparentes efectos secundarios y con beneficio sostenido durante varios meses y tras varios ciclos<sup>50</sup>. En el 2016 se publicó la experiencia con onabotA en un paciente de 12 años con SUNCT de corta evolución; se infiltraron un total de 70 U distribuidas en el área periorbitaria, temporal, mejilla y encía superior ipsilaterales (2,5-5 U en cada punto separados 1,5 cm). La respuesta fue completa con remisión del dolor en la siguiente semana sin presentar recurrencia, con buena tolerancia, tras un único ciclo y un seguimiento de 17 meses<sup>21</sup>.

*Nuestra recomendación es utilizar onabotA en pacientes con HC o HP con intolerancia a la indometacina, o que no hayan respondido a las dosis habituales ni a terapias de segunda línea, utilizando el protocolo de infiltración, dosis y periodicidad del protocolo PREEMPT<sup>30</sup>. A pesar de disponer solo de experiencias aisladas, dicho tratamiento podría ser útil en pacientes con SUNCT refractario en monoterapia o como terapia adyuvante, a menor dosis (40-70 U) y con un patrón de infiltración ipsilateral al dolor.*

## Tratamiento de la cefalea numular con onabotulinumtoxina

La CN no es una entidad infrecuente. Representa el 4,6% del total de pacientes que acuden a una Unidad de Cefaleas<sup>51</sup> y el 6% de aquellos que lo hacen por dolor estrictamente unilateral<sup>52</sup>.

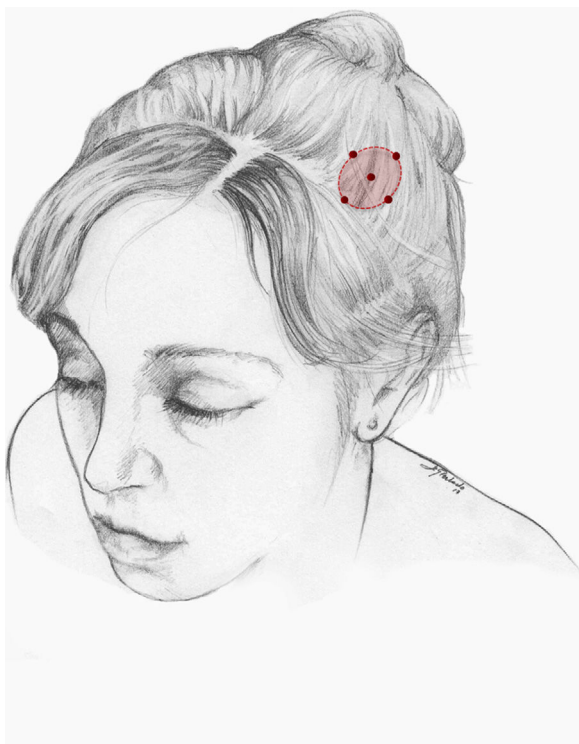
Su fisiopatología está aún abierta a debate. Su localización tan precisa, las alteraciones sensitivas acompañantes y los cambios tróficos locales que se han observado en algunos casos van a favor de un origen periférico del dolor. Estudios con algometría han demostrado un menor umbral del dolor limitado de forma exclusiva al área sintomática, incluso en las cefaleas numulares multifocales<sup>53,54</sup>. Sin embargo, no existe un aumento de sensibilización en los nervios epicraneales, y prueba de ello es la ausencia de respuesta al bloqueo anestésico de nervio periférico<sup>55</sup>. De este modo podemos suponer que existe una disfunción epicraneal de fibra pequeña, sin implicación del tronco nervioso periférico y señalar a los mecanorreceptores de los tejidos periféricos como origen del dolor y posible diana terapéutica en estos pacientes.

No hay ensayos clínicos en tratamiento sintomático o preventivo en la CN. En nuestra Guía Oficial de Práctica Clínica se propone la gabapentina (dosis de 600-1.200 mg/día) como primera elección en el tratamiento preventivo (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C<sup>56</sup>). En cuanto a otros preventivos orales, amitriptilina o topiramato han sido utilizados con escasa respuesta en al menos 10 pacientes, y hay descripciones anecdóticas con resultados variables con nortriptilina, clomipramina, lamotrigina, duloxetine, valproato, fenitoína, pregabalina, oxcarbacepina, o carbamacepina<sup>55</sup>. Sin embargo, en cerca del 20% de los pacientes la respuesta que se consigue con preventivos orales es insuficiente<sup>51</sup>.

Hay varias descripciones de pacientes con CN tratados con onabotA. Seo y Park infiltraron 10 U de onabotA en el área dolorosa en 14 pacientes y obtuvieron en todos ellos una reducción en la escala visual analógica de dolor<sup>57</sup>. Mathew et al. trataron a 4 mujeres que no habían obtenido respuesta con gabapentina y/o bloqueos anestésicos; inyectaron 2,5 U en 10 puntos en o alrededor del área sintomática (dosis total: 25 U), con reducción del dolor en todos los casos y resultados similares al repetir el procedimiento<sup>23</sup>. Dusi-tanond y Young infiltraron onabotA (entre 10 y 25 U) en 5 mujeres con CN resistente a preventivos orales y bloqueos, obteniendo respuesta en 3 de ellas<sup>58</sup>. Ruscheweyh et al. trataron una mujer con Onabot A sin que se especifique el procedimiento, con una importante mejoría de la intensidad del dolor<sup>59</sup>.

La serie de pacientes con CN tratados con onabotA más extensa es de 19 pacientes (14 mujeres) con ausencia de respuesta o mala tolerancia a preventivos orales y con una mejoría al menos parcial en el 80% de los casos tras un primer procedimiento. Se infiltraron dosis de entre 12,5 y 50 U en varios puntos dentro del área sintomática<sup>60</sup>.

*Nuestra recomendación es utilizar onabotA en pacientes con CN con falta de respuesta o intolerancia a preventivos orales, preferiblemente gabapentina. Podría considerarse*



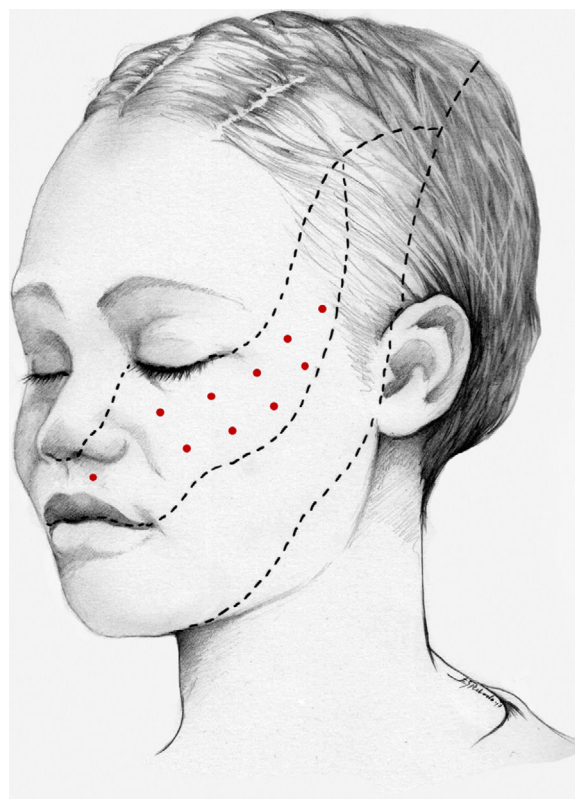
**Figura 2** Esquema de infiltración en cefalea numular. El número de puntos así como la dosis de onabotA dependerán del tamaño del área sintomática.

asimismo su uso como primera opción en pacientes ancianos. Un procedimiento razonable es inyectar en 5 puntos, a razón de 2,5-5 U por punto, 4 en el perímetro de la zona dolorosa y el último en el centro, como se propone en la Guía Oficial de Práctica Clínica en Cefaleas de la SEN (fig. 2). El número de puntos así como la dosis de onabotA dependerán del tamaño del área sintomática. Inyectar en ambos lados de la calota siguiendo la parte frontal u occipital del protocolo PREEMPT<sup>30</sup> es una opción a tener en cuenta para evitar efectos adversos en esas localizaciones.

### Tratamiento de la neuralgia del trigémino con onabotulinumtoxinA

La primera vez que se menciona el efecto analgésico de la toxina botulínica en pacientes con NT fue en 1998<sup>61</sup>. Desde entonces se han publicado casos aislados, series de casos, estudios abiertos y, en los últimos años, ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo. Son 7 los estudios abiertos realizados con NT, en todos los casos con pacientes farmacoresistentes a los que se administró una dosis única de toxina. En el estudio de Li et al.<sup>62</sup> se incluyeron 88 pacientes con NT clásica con afectación de una sola rama y un periodo de seguimiento de 14 meses. Se administraron entre 25 y 170 U en el lado afecto (2,5-5 U por punto separados 15 mm). A los 3 meses el 52% de los pacientes presentaban un control total de dolor; a los 14 meses el 39% seguían siendo respondedores y el 25% mantenían un control total.

En 2016 el grupo de Xia<sup>63</sup> publicó los datos de un estudio abierto con 87 pacientes de las mismas características (13



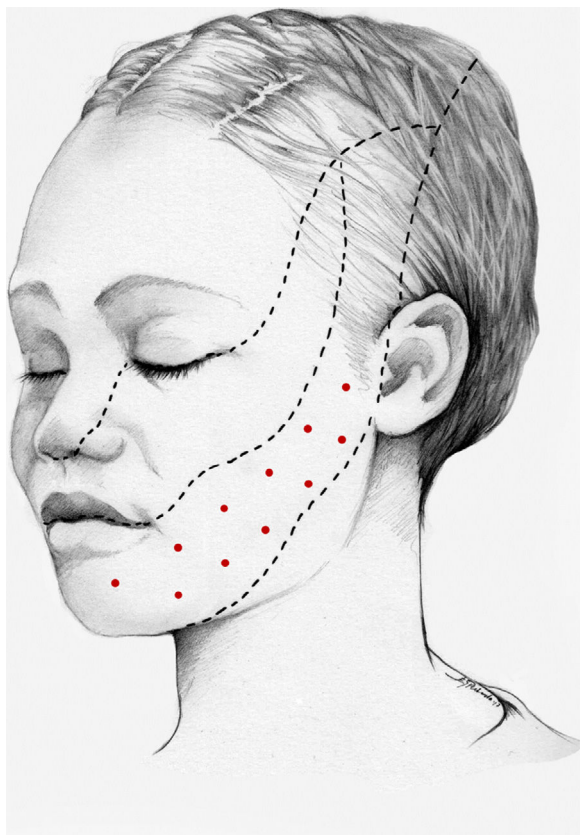
**Figura 3** Esquema de infiltración en territorio V2 en pacientes con neuralgia del trigémino. El mapa de infiltración se puede ampliar a puntos gatillo de la cavidad oral. Se debe valorar la posibilidad de infiltrar algunos puntos de la hemifacies contralateral para reducir la probabilidad de asimetría facial.

de ellos habían pasado por un proceso intervencionista). Los pacientes fueron tratados con 15-20 puntos en el lado afecto separados por 15 mm (se desconoce la dosis utilizada). La tasa de respuesta (reducción  $\geq 50\%$  de la puntuación en la escala visual analógica de dolor) fue del 80% a las 8 semanas.

Desde 2011 se han publicado 5 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en los que se ha administrado una dosis única de toxina botulínica (25-75 U) en pacientes con NT clásica y con un periodo de seguimiento de 8 semanas a 3 meses<sup>64-69</sup> (tabla 2). El ensayo de mayores dimensiones ha sido el de Zhang et al.<sup>67</sup>, en el que se aleatorizaron 84 pacientes en 3 brazos para recibir placebo (28 pacientes), dosis de 25 U (27 pacientes) y dosis de 75 U (29 pacientes). A las 8 semanas la tasa de respondedores fue del 32, 70 y 86%, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados en relación con la dosis. Las principales reacciones adversas, comunicadas también por otros autores, fueron la asimetría facial, la debilidad en la masticación y la ptosis palpebral, todas ellas de carácter leve y transitorio. En el año 2014 se ha iniciado un nuevo ensayo clínico en pacientes con NT clásica refractaria cuyos resultados todavía no se han publicado<sup>70</sup>.

Este año se han publicado los resultados de un estudio abierto que compara una dosis única de 70-100 U de onabotA (44 pacientes con NT) frente a una dosis de 50-70 U repetida 2 semanas después (37 pacientes). A los 6 meses





**Figura 4** Esquema de infiltración en territorio V3 en pacientes con neuralgia del trigémino. El mapa de infiltración se puede ampliar a puntos gatillo de la cavidad oral. Se debe valorar la posibilidad de infiltrar algunos puntos de la hemifacies contralateral para reducir la probabilidad de asimetría facial.

no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de las crisis, puntuación en la escala visual analógica de dolor, tiempo transcurrido hasta el inicio de la mejoría y efectos adversos; sin embargo, la duración de la respuesta fue significativamente mayor en el grupo tratado con una dosis única de onabotA<sup>71</sup>. Finalmente, Cuadrado et al.<sup>72</sup> trataron con éxito a 4 pacientes con odontalgia atípica con una dosis de 15-30U distribuida en 6-12 puntos en mucosa de encías, paladar duro y labio superior, ampliándose por tanto las posibilidades terapéuticas de onabotA a otros cuadros de dolor facial distintos de la NT. En la NT la infiltración de los puntos gatillo del interior de la cavidad oral podría ser útil, permitiendo reducir la dosis y los efectos estéticos.

*Nuestra recomendación es utilizar onabotA en pacientes con NT clásica farmacorresistente, a una dosis de 25-75 U, a razón de 2,5-5U por punto, separados 15mm, en el área dolorosa (figs. 3 y 4). El mapa de infiltración se puede ampliar a puntos gatillo de la cavidad oral. La dosis deberá ajustarse en función de la superficie que se va a infiltrar, la aparición de efectos secundarios y la respuesta del paciente. Se debe valorar la posibilidad de infiltrar algunos puntos de la hemifacies contralateral para reducir la probabilidad de asimetría facial. Si bien no hay estudios concluyentes en cuanto a la periodicidad del tratamiento, parece razonable establecer un periodo mínimo de 12 semanas entre ciclos.*

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A Esperanza González Perlado por su implicación en el proyecto y la belleza de sus diseños

## Bibliografía

- Guerrero AL, Díaz-Insa S, Lopez-Mesonero L, Oterino Durán A, Irimia P. Migraña crónica. En: Ezpeleta D, Pozo-Rosich P, editores. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Guía Oficial de Práctica Clínica en cefaleas. Madrid: Editorial Luzán 5; 2015. p. 87–104.
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al., PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30:793–803.
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, et al., PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30:804–14.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629–808.
- Lusivetto S, Gazerani P, Cianchetti C, Pavone F. Botulinum toxin type A as a therapeutic agent against headache and related disorders. *Toxins (Basel)*. 2015;7:3818–44.
- Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol*. 2005;174:977–82.
- Zhang X, Strassman AM, Novack V, Brin MF, Burstein R. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels. Are we getting closer to solving this puzzle? *Cephalalgia*. 2016;36:875–86.
- Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain*. 2004;107:125–33.
- Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*. 2005;26:785–93.
- Marinelli S, Vacca V, Ricordy R, Ugenti C, Tatta AM, Luviseto S, et al. The analgesic effect of neuropathic pain of retrogradely transported botulinum neurotoxin A involves Schwann cells and astrocytes. *PLoS One*. 2012;7:e47997.
- Pellet S, Yaksh TL, Ramachandran R. Current status and future directions of botulinum neurotoxins for targeting pain processing. *Toxins (Basel)*. 2015;7:4519–63.

12. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton LB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106:81–9.
13. Schwedt TJ, Krauss MJ, Frey K, Gereau RW. Episodic and chronic migraines are hypersensitive to thermal stimuli between migraine attacks. *Cephalalgia*. 2011;31:6–12.
14. Sánchez del Río-González M, Medrano-Martínez V, Pozo-Rosich P, Ruiz-Alvarez L, Torres-Ferrus M. Fisiopatología, métodos diagnósticos criterios de derivación y criterios de hospitalización. En: Ezpeleta D, Pozo-Rosich P, editores. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Guía Oficial de Práctica Clínica en cefaleas. Madrid: Editorial Luzán 5; 2015. p. 35–58.
15. Tfelt-Hansen P, Le H. Calcitonin gene-related peptide in blood: is it increased in the external jugular vein during migraine and cluster headache? A review. *J Headache Pain*. 2009;10:137–43.
16. Shaari CM, Sanders I, Wu BL, Biller HF. Rhinorrhea is decreased in dogs after nasal application of botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;112:556–71.
17. Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Hyperhidrosis: Anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel)*. 2013;5:821–40.
18. Bratbak DF, Nordgard S, Stovner LJ, Linde M, Folvik M, Bugten V, et al. Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxinA for the treatment of intractable chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2016;36:503–9.
19. Sostak P, Krause P, Forderreuther S, Reinisch V, Straube A. Botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: An open study. *J Headache Pain*. 2007;8:236–41.
20. Miller S, Correlá F, Lagrata S, Matharu MS. OnabotulinumtoxinA for hemicrania continua: Open label experience in 9 patients. *J Headache Pain*. 2015;16:19–25.
21. Zhang Y, Zhang H, Lian YJ, Ma YQ, Xie NC, Cheng X, et al. Botulinum toxin A for the treatment of a child with SUNCT syndrome. *Pain Res Manag*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8016065>, 8016065.
22. Pareja JA, Caminero AB, Serra J, Barriga FJ, Baron M, Dobato JL, et al. Nummular headache: A coin-shaped cephalgia. *Neurology*. 2002;58:1678–9.
23. Mathew NT, Kallam J, Meadors L. Botulinum toxin type A for the treatment of nummular headache: Four case studies. *Headache*. 2008;48:442–7.
24. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia. Pathology and pathogenesis. *Brain*. 2011;124:2347–60.
25. Guo BL, Zheng CX, Sui BD, Li YQ, Wang YY, Yang YL. A closer look to botulinum neurotoxin type-A induced analgesia. *Toxicol*. 2013;71:134–9.
26. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: Conceptualizing migraine transformation. *Neurology*. 2008;71:848–55.
27. Torres-Ferrus M, Quintana M, Fernández-Morales J, Alvarez-Sabín J, Pozo Rosich P. When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month. *Cephalalgia*. 2017;37:104–13.
28. Palma JA, Irímia P, Fernández-Torrón R, Ortega-Cubero S, Rive-rol M, Luquin MR, et al. Experiencia clínica del tratamiento con onabotulinumtoxin A en pacientes con migraña refractaria. *Rev Neurol*. 2012;54:705–11.
29. Pozo-Rosich P, Quintana M, Alvarez-Sabín J, Más-Sala N. Experience with onabotulinumtoxin type A in high-frequency episodic migraine. *J Headache Pain*. 2014;15(Suppl 1):G30.
30. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al., PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50:921–36.
31. Freund BJ, Schwartz M. The use of botulinumtoxin-A in the treatment of refractory cluster headache: Case reports. *Cephalalgia*. 2000;20:329–30.
32. Smuts JA, Barnard PWA. Botulinum toxin type A in the treatment of headache syndromes: A clinical report on 79 patients. *Cephalalgia*. 2000;20:332.
33. Robbins L. Botulinum toxin A (Botox) for cluster headache: 6 cases. *Cephalalgia*. 2001;21:499–500.
34. Cesaretti C, de Cesaris F, Amantini A, Lori S. Botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: Two clinical cases. *Clin Neurophysiol*. 2016;127:e337.
35. Mas-Sala N, Quintana M, Alvarez-Sabín J, Pozo-Rosich P. Experiencia en el uso de Botox en pacientes con cefalea en racimos crónica. *Neurología*. 2013;28(Supl C):9.
36. Pareja JA, Caminero AB, Iniesta JA, Ordás C, Santos-Lasaosa S. Cefaleas trigémino-autonómicas. En: Ezpeleta D, Pozo-Rosich P, editores. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Guía Oficial de Práctica Clínica en cefaleas. Sociedad Española de Neurología. Madrid: Editorial Luzán 5; 2015. p. 129–52.
37. Cortijo E, Guerrero AL, Herrero S, Mulero P, Muñoz I, Pedraza MI, et al. Hemicrania continua in a headache clinic: Referral source and diagnostic delay in a series of 22 patients. *J Headache Pain*. 2012;13:567–9.
38. Boes CJ, Dodick DW. Redefining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: A review of 74 patients. *Headache*. 2002;42:699–708.
39. Pareja JA, Caminero AB, Franco E, Casado JL, Pascual J, Sánchez del Río M. Dose, efficacy and tolerability of long-term indomethacin treatment of chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. *Cephalalgia*. 2011;21:906–10.
40. Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8:19–26.
41. Kuritzky A. Indomethacin-resistant hemicrania continua. *Cephalalgia*. 1992;12:57–9.
42. Mariano da Silva H, Alcantara M, Bordini C, Speciali J. Strictly unilateral headache reminiscent of hemicrania continua resistant to indomethacin but responsive to gabapentin. *Cephalalgia*. 2002;22:409–10.
43. Marmura M, Silberstein S, Gupta M. Hemicrania continua: Who responds to indomethacin? *Cephalalgia*. 2009;29:300–7.
44. Prakas S, Belani P, Susvirkar A, Trivedi A, Ahuja S, Patel A. Paroxysmal hemicrania: A retrospective study of a consecutive series of 22 patients and a critical analysis of the diagnostic criteria. *J Headache Pain*. 2014;14:14–6.
45. Pareja JA, Antonaci F, Vincent M. The hemicrania continua diagnosis. *Cephalalgia*. 2001;21:940–6.
46. Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández de las Peñas C, Montojo T, Álvarez M, López del Silanes C. Primary continuous unilateral headaches: A nosologic model for hemicrania continua. *Cephalalgia*. 2012;32:413–8.
47. Garza I, Cutrer FM. Pain relief and persistence of dysautonomic features in a patient with hemicrania continua responsive to botulinum toxin type A. *Cephalalgia*. 2010;30:500–3.
48. Khalil M, Ahmed F. Hemicrania continua responsive to botulinum toxin type A: A case report. *Headache*. 2013;53:831–3.
49. Göbel H, Heinzel A, Heinzel-Khun K. Botulinum toxin A in the treatment of chronic paroxysmal hemicranias. A case report. *Cephalalgia*. 2001;21:506.
50. Zabalza RJ. Sustained response to botulinum toxin in SUNCT syndrome. *Cephalalgia*. 2012;32:869–72.
51. Guerrero AL, Cortijo E, Herrero-Velázquez S, Mulero P, Miranda S, Peñas ML, et al. Nummular headache with and without exacerbations. Comparative characteristics in a series of 72 patients. *Cephalalgia*. 2012;32:649–53.
52. Ramón C, Mauri G, Vega J, Rico M, Para M, Pascual J. Diagnostic distribution of 100 unilateral, side-locked headaches consulting a specialized clinic. *Eur Neurol*. 2013;69:289–91.

53. Fernández de las Peñas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Local decrease of pressure pain threshold in nummular headache. *Headache*. 2006;46:1195–8.
54. Rodríguez C, Herrero-Velázquez S, Ruiz M, Barón J, Carreres A, Rodríguez-Valencia E, et al. Pressure pain sensitivity map of multifocal nummular headache: A case report. *J Headache Pain*. 2015;16:523.
55. Evans RW, Pareja JA. Nummular headache. *Headache*. 2005;45:164–5.
56. Molina Martínez FJ, Belvis Nieto R, Castrillo Sanz A, Mendoza Rodríguez A, Toribio Díaz E. Otras cefaleas primarias. En: Ezpeleta D, Pozo-Rosich P, editores. *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Guía Oficial de Práctica Clínica en cefaleas*. Madrid: Editorial Luzán 5; 2015. p. 153–82.
57. Seo MW, Park SH. Botulinum toxin treatment in nummular headache. *Cephalalgia*. 2005;25:863–1020.
58. Dusitanond P, Young W. Botulinum toxin type A's efficacy in nummular headache. *Headache*. 2008;48:1379.
59. Ruscheweyh R, Buchheister A, Gregor N, Jung A, Evers S. Nummular headache: Six new cases and lancinating pain attacks as possible manifestation. *Cephalalgia*. 2010;30:249–53.
60. Blanco García L, Ruiz Piñero M, Juanatey García A, Pedraza Hueso MI, Martínez Velasco E, de Lera Alfonso MC, et al. Libro de abstrac de la LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, Valencia 2016, 6.
61. Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: Clinical findings and treatment. *Muscle Nerve*. 1998;21:1740–7.
62. Li S, Lian YJ, Chen Y, Zhang HF, Ma YQ, He CH, et al. Therapeutic effect of botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month-follow-up. *J Headache Pain*. 2014;15:43.
63. Xia JH, He CH, Zhang HF, Lian YJ, Chen Y, Wu CJ, et al. Botulinum toxin A in the treatment of trigeminal neuralgia. *Int J Neurosci*. 2016;126:348–53.
64. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2012;32:443–50.
65. Shehata HS, El-Tamawy MS, Shalaby NM, Ramzy G. Botulinum toxin-type A: Could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? *J Headache Pain*. 2013;14:92.
66. Zúñiga C, Piedimonte F, Díaz S, Micheli F. Acute treatment of trigeminal neuralgia with onabotulinum toxin A. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36:146–50.
67. Zhang YK, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: Observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain*. 2014;15:65.
68. Sirois D, Epler M, Toufani M, Blitzer A. Botulinum toxin-A (BoNT-A) in trigeminal neuralgia (TN): Outcome of placebo-controlled RCT. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112:e130.
69. Morra ME, Elgebaly A, Elmarazy A, Khalil AM, Altibi AM, Vu TL, et al. Therapeutic and safety of botulinum toxin A therapy in trigeminal neuralgia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2016;17:63.
70. Burmeister J, Holle D, Bock E, Ose C, Diener HC, Obermann M. Botulinum neurotoxin type A in the treatment of classical trigeminal neuralgia (BoTN): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:550, <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-015-1052-z>.
71. Zhang H, Lian Y, Xie N, Chen C, Zheng Y. Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: A pilot study. *J Headache Pain*. 2017;18, <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-017-0793-3>.
72. Cuadrado ML, García Moreno H, Arias JA, Pareja JA. Botulinum neurotoxin type-A for the treatment of atypical odontalgia. *Pain Med*. 2016;17:1717–21.