

ARTÍCULOS DE REVISIÓN DE TEMA

Sistema trigémino vascular y cefalea

LUIS ALFONSO ZARCO MONTERO¹, FELIPE PRETEL², SONIA PATRICIA MILLÁN³,
LAURA NATALIA GIL⁴

Resumen

La fisiopatología de las cefaleas primarias es compleja e incluye un sinnúmero de interacciones que regulan el proceso nociceptivo. Dentro de los principales responsables de generar el dolor se encuentra el sistema trigémino vascular, que es un conjunto de estructuras que integran vías tanto centrales corticosubcorticales como periféricas, que desempeñan un papel activo no solo en la génesis del dolor, sino en las manifestaciones autonómicas y visuales que acompañan la cefalea. Así mismo, este sistema es el responsable de los mecanismos de sensibilización central característicos del dolor. En el artículo se desarrollan brevemente las principales estructuras que participan en la génesis de las cefaleas primarias y sus interacciones en las diferentes partes del sistema nervioso.

Palabras clave: cefalea, síndromes de migraña, cefalea de tipo tensional, cefalea histamínica, fisiopatología.

-
1. Médico. Profesor asistente, Unidad de Neurología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 2. Médico. Director de la Unidad de Neurología, Hospital Universitario de San Ignacio. Director del Posgrado de Neurología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 3. Médica residente de Neurología, Hospital Universitario de San Ignacio-Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 4. Médica residente de Neurología, Hospital Universitario de San Ignacio-Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 20/03/2012.

Revisado: 09/04/2012.

Aceptado: 13/06/2012

Title: Trigeminovascular System and Primary Headache

Abstract

The pathophysiology of primary headache is complex and it includes several interactions that regulate the nociceptive process. The trigeminal-vascular system is perhaps one of the principal structures that generate pain due to the integration of several pathways both central and peripheral. In addition to this, the trigeminal vascular system also plays a central role in the autonomic and visual symptoms that affect individuals with headache and in the central sensitization process. In this article we briefly discuss the main structures that participate in the pathophysiology of primary headaches and their interactions in the different levels of the central nervous system.

Key words: Headache disorders, migraine, tension type headache, cluster headache and pathophysiology.

Introducción

La transmisión del dolor en el sistema nervioso central es un proceso muy complejo que involucra múltiples estructuras del encéfalo y numerosos sistemas de neurotransmisores. Actualmente se considera que la disfunción en los circuitos descendentes que modulan el procesamiento nociceptivo origina las cefaleas primarias, mediante la reducción de la inhibición o el incremento en la facilitación de la transmisión de las señales nociceptivas. Este proceso es mejor comprendido para explicar la fisiopatología de la migraña y la cefalea en racimos [1].

Sistema trigémino vascular

Anatomía

Los estudios clásicos de Ray y Wolff [2] demostraron que el cerebro es insensible al dolor; por el contrario, la duramadre, los segmentos proximales de los grandes vasos intracraneales (carótida y sus ramas, vertebral y la basilar), la rama oftálmica del nervio trigémino, el glosofaríngeo, el vago y las raíces cervicales superiores C1 y C2 son las únicas estructuras intracraneales sensibles al dolor [3-5].

El sistema trigémino vascular está compuesto por las estructuras craneales sensibles al dolor: el complejo trigemino-cervical y sus conexiones con neuronas de tercer y cuarto orden [6]. Los grandes vasos intracraneales, los vasos piales, los grandes senos venosos y la duramadre están rodeados por un plexo de fibras no mielinizadas que proviene de la división oftálmica del nervio trigémino en la fosa anterior y de las raíces dorsales cervicales superiores en la fosa posterior.

Este plexo contiene fibras nerviosas sensitivas, simpáticas y parasimpáticas. Las fibras simpáticas se originan en el ganglio cervical superior ipsilateral y las fibras parasimpáticas tienen su origen en el ganglio esfenopalatino y ótico [7]. Estas fibras tienen neurotransmisores específicos:

- Fibras sensitivas pequeñas no mielinizadas tipo C provenientes del nervio trigémino productoras de péptido relacionado con el gen de la calcitonina, sustancia P, neurocinina A, óxido nítrico sintetasa, péptido pituitario activador de la adenilato ciclasa [4,8].
- Fibras nerviosas parasimpáticas productoras de acetilcolina, neuropéptido Y, péptido intestinal vasoactivo, péptido pituitario activador de la adenilatociclasa [8].
- Fibras nerviosas simpáticas productoras de noradrenalina, adenosín trifosfato (ATP), neuropéptido Y [8,9].

El proceso aferente inicia en fibras nerviosas pequeñas originadas en neuronas pseudounipolares (ganglio trigeminal), cuyos axones ingresan al tallo cerebral en la zona pónica y terminan en neuronas de segundo orden, ubicadas en el tallo cerebral en la unión bulbomedular, en el núcleo de la raíz descendente del trigémino, específicamente en el subnúcleo *pars caudalis* y en el asta dorsal de los segmentos cervicales superiores C1 y C2. Estas estructuras constituyen el complejo trigeminocervical [6], que es el principal relevo para los estímulos dolorosos provenientes de la cara y la cabeza [3,4,10-12]. La *pars caudalis* también recibe aferencias provenientes del nervio occipital mayor [9].

Una vez activadas, las neuronas de segundo orden (complejo trigeminocervical) emiten proyecciones eferentes a los núcleos ventral posterior-medial, dorsomedial e intralaminar del tálamo contralateral a través del haz quinto talámico y a otros núcleos del tallo cerebral [3], como son: el área ventral lateral de la sustancia gris periacueductal, el núcleo magno del rafe [8,9,11], el núcleo dorsal del rafe, el locus coeruleus y el núcleo salivatorio superior, el cual permite una conexión refleja entre el trigémino y la vasculatura craneal a través del ganglio esfenopalatino, que provee inervación parasimpática al cráneo [8,12,13].

La información nociceptiva del complejo trigeminocervical asciende también a través del haz trigémino-hipotalámico directamente al hipotálamo. Las proyecciones nociceptivas del tálamo ascienden a la corteza sensitiva primaria [3], la región insular, la porción anterior del cíngulo, el núcleo central de la amígdala [1] y la corteza prefrontal [9-11]. El tálamo desempeña un papel clave en la transmisión de la información nociceptiva, actúa como una estación central en el manejo de entrada de la información sensitiva y la modula. Estudios realizados con tomografía por emisión de positrones en pacientes con ataques agudos de migraña y cefalea tipo clúster han demostrado activación de los núcleos talámicos contralaterales al dolor. El núcleo ventral posterior medial es la principal

estación de relevo por la cual los estímulos nociceptivos convergen a la corteza para su integración [11,14].

Fisiología: interacciones del sistema trigémino-vascular para la generación del dolor y los síntomas acompañantes de la migraña

La cefalea resulta de la activación de los nociceptores meníngeos y de los vasos sanguíneos, y de un cambio en la modulación central del dolor [15]. Durante un ataque de migraña ocurre un proceso inflamatorio (inflamación neurogénica). La activación del trigémino produce la liberación de sustancia P, un péptido relacionado con el gen de la calcitonina, neurocinina A y glutamato, lo cual inflama las terminaciones nerviosas meníngeas. La liberación de estas sustancias activa los mastocitos, sensibiliza las terminaciones nerviosas, aumenta la permeabilidad capilar con extravasación de plasma alrededor de los vasos sanguíneos duros y hay activación plaquetaria [15].

De lo anterior se considera que la inflamación neurogénica es un paso importante en la generación de la migraña. Este fenómeno sensibiliza las fibras nerviosas (sensibilización periférica) haciendo que los pacientes respondan a estímulos previamente inocuos que de manera ordinaria no son nociceptivos [16].

La activación del trigémino genera un reflejo autonómico que contribuye

a los síntomas autonómicos de varias cefaleas primarias [1,8,10]. El estímulo del ganglio trigémino disminuye la resistencia vascular carotídea, lo cual incrementa el flujo y la temperatura facial de forma refleja; esto contribuye a la explicación de la experiencia dolorosa pulsátil en los pacientes migrañosos. La aferencia de este arco reflejo es el nervio trigémino, con conexiones de tercer orden al núcleo salivatorio superior. La eferencia del arco reflejo es el nervio petroso superficial mayor que se origina en el ganglio esfenopalatino (parasimpático) [10,17] (figura 1).

Igualmente, el sistema trigémino vascular participa en la generación de la fotofobia en los pacientes con migraña. Los fotorreceptores retinianos, ricos en melanopsina, y las células ganglionares retinianas envían aferencias al tálamo posterior (núcleos pulvinar, ventral posteromedial y posterolateral) y de allí a la corteza visual y somatosensorial primaria y secundaria. Es necesario resaltar que en los núcleos talámicos mencionados también converge la vía procedente de los vasos duros y del núcleo de la raíz descendente [5]. En la figura 2 se pueden observar las principales interacciones del sistema trigémino autonómico.

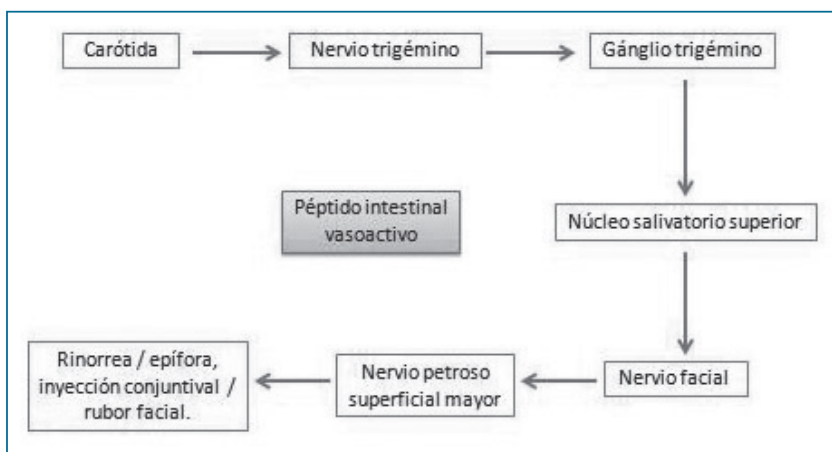


Figura 1. Reflejo trigémino-autonómico

Nota. El estímulo del ganglio trigémino, por la disminución de la resistencia vascular, incrementa el flujo y la temperatura facial. La aferencia de este arco reflejo es el nervio trigémino que llega al núcleo salivatorio superior y la eferencia es el nervio petroso superficial mayor. El péptido intestinal vasoactivo es el neurotransmisor relacionado con el reflejo.

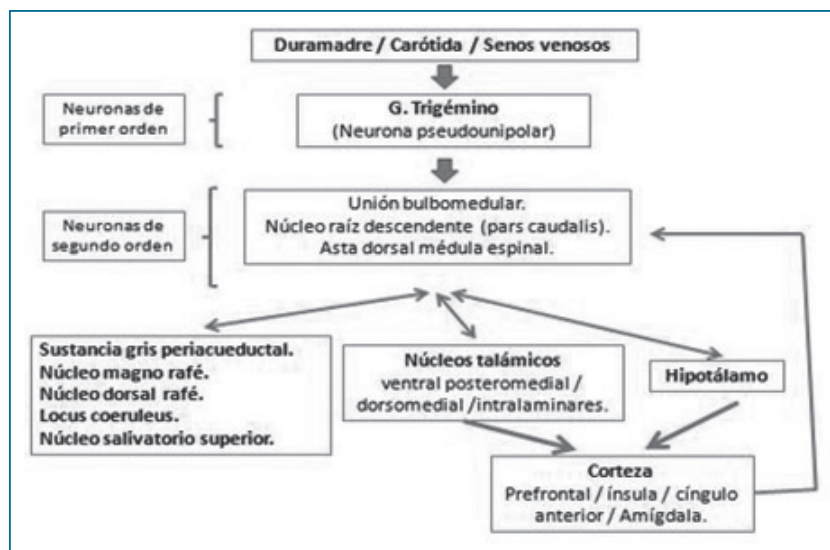


Figura 2. Sistema trigémino-autonómico

Nota. Los receptores nociceptivos de los vasos craneales, los senos venosos y la duramadre envían aferencias al ganglio trigémino, y de allí, a neuronas de segundo orden, localizadas en la unión bulbomedular, el núcleo de la raíz descendente y el asta dorsal de la médula espinal. De allí se originan vías dirigidas a estructuras del tallo cerebral, al tálamo y al hipotálamo. El control central del sistema se ejerce en diferentes regiones corticales, especialmente la ínsula y el cíngulo anterior.

Sensibilización periférica y central

Los fenómenos de alodinia e hiperalgesia que experimentan los pacientes con migraña se explican por un incremento en la excitabilidad de las neuronas aferentes primarias después de la exposición a péptidos proinflamatorios como la sustancia P, un péptido relacionado con el gen de la calcitonina, neurocinina A, que son liberados en el ganglio de Gasser durante los ataques de migraña, irritan las terminales nerviosas y producen sensibilización química. Lo anterior genera que las neuronas aferentes sean activadas de modo fuerte por estímulos mecánicos previamente inocuos [3,13,15,18]. Después de producirse la sensibilización periférica se genera una sensibilización central tanto en las neuronas de segundo orden del núcleo de la *pars caudalis* como en las neuronas de tercer orden del tálamo, las cuales son bombardeadas por una gran cantidad de impulsos anormales generados en las aferentes primarias que normalmente no generarían respuesta en esa área [3,12,13].

Los principales receptores implicados en los mecanismos de sensibilización central y periférica son los canales de sodio específicos de neuronas sensitivas y los receptores vaniloideos. Así mismo, durante el proceso de sensibilización central se observa una sobreexpresión de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) en la corteza cerebral [18].

Existen estudios de espectroscopia por resonancia magnética que evidencian la presencia de depósitos de hierro en la sustancia gris periacueductal que se correlacionan con la duración de la migraña y su cronicidad [12]. Esto ha permitido sugerir que los ataques de migraña repetidos originan disfunción y muerte neuronal en las células de la sustancia gris periacueductal, debido a un daño por estimulación repetida de la sustancia gris periacueductal. Alternativamente se ha propuesto que la disfunción de la sustancia gris periacueductal sea la causa de la disfunción en el control de la transmisión nociceptiva y en el aumento de la frecuencia y severidad de los dolores [3,13,19].

Otros neurotransmisores y sustancias relacionadas con la génesis del dolor

Desde 1960, cuando Hanington describió la relación del consumo de alimentos ricos en tiramina con la exacerbación de la migraña, se han realizado múltiples estudios para comprender los mecanismos por medio de los cuales las aminas generan cefalea.

Sustancias como la tiramina, la octapamina y la sinefrina (aminas trazas) actúan sobre receptores de membrana ligados a proteína G denominados TAR. Estos receptores, específicamente los TAR-1, TAR-2 y TAR-5, están presentes en la amígdala y los TAR-1 y TAR-2 se expresan, además, en áreas que me-

dian el umbral del dolor como el locus coeruleus, el núcleo dorsal del rafe y el área tegmental ventral [20].

Igualmente, se ha demostrado que hay mecanismos que participan en la cronificación del dolor. Entre estos se encuentran el incremento en la actividad de la vía L arginina/óxido nítrico y una reducción en las concentraciones de serotonina con un aumento en el calcio sérico [21].

Modulación de sistema trigémino vascular por los núcleos del tallo cerebral

Estas áreas tienen conexiones bidireccionales con el sistema trigémino vascular y con las estructuras diencefálicas que están involucradas en el procesamiento del dolor, como el hipotálamo y el tálamo. Por esta razón, tales zonas son el centro del procesamiento de las señales nociceptivas y son claves en la fisiopatología de la migraña. La modulación descendente que ejerce el tallo cerebral sobre la transmisión dolorosa es de dos tipos: facilitadora (que contribuye al dolor crónico) o inhibitoria (que produce analgesia). A continuación vamos a analizar la función de cada uno de los núcleos del tallo cerebral involucrados en el procesamiento del dolor.

Núcleo salivatorio superior

Está localizado en la porción caudal del puente. Es el centro del reflejo trigémi-

no autonómico y recibe aferencias del núcleo de la raíz descendente del trigémino. Contiene cuerpos neuronales que generan una respuesta autonómica parasimpática de vasodilatación de la vasculatura craneal por liberación del péptido intestinal vasoactivo [10]. Estas neuronas emiten eferencias a través del nervio petroso superficial mayor, el cual es rama del nervio facial y hace sinapsis en el ganglio esfenopalatino, desde donde se proyecta a los vasos craneales y a las glándulas lagrimales. La activación del núcleo salivatorio superior genera los síntomas autonómicos que caracterizan las cefaleas con componente autonómico trigeminal, como la cefalea tipo clúster, la hemicránea paroxística y también los síntomas autonómicos de la migraña. Las proyecciones eferentes del núcleo salivatorio superior facilitan la activación del núcleo de la raíz descendente del trigémino y también incrementan la actividad del núcleo de la raíz descendente del trigémino en respuesta a la luz [22].

Adicionalmente, el núcleo salivatorio superior tiene conexiones bidireccionales con varias áreas del hipotálamo y corteza límbica, que son áreas clave en regular el sueño, el estrés y el apetito. Estas áreas son importantes en la integración de las respuestas viscerales observadas en algunas cefaleas como la migraña [11, 14]. La activación de estas áreas explica los síntomas prodrómicos de la migraña en cuanto a apetito y afecto.

Núcleo parabraquial y núcleo del tracto solitario

Diversos estudios de neuroimagen han demostrado disfunción de estructuras del tallo cerebral en pacientes con cefalea primaria. Desde hace aproximadamente diez años, se ha considerado que los mecanismos que regulan el dolor visceral también están alterados en pacientes con migraña. En términos generales, se cree que los estímulos nociceptivos activan neuronas específicas de la lámina I del asta posterior de la médula espinal. Esta estructura proyecta al núcleo posterior ventromedial del tálamo por medio del tracto espino-talámico y de allí envía estímulos a la corteza insular y al cíngulo anterior, y con ello permite la integración cortical de las respuestas nociceptivas y autonómicas [11,14].

Igualmente, la lámina I envía fibras al núcleo del tracto solitario y al núcleo parabraquial, estructuras encargadas de integrar los estímulos somáticos y viscerales. De esta forma, se generan las respuestas autonómicas, endocrinas, antinociceptivas y conductuales a los estímulos dolorosos [11,14].

El núcleo parabraquial y el núcleo del tracto solitario envían proyecciones a la región rostral ventrolateral del bulbo, la sustancia gris periacueductal, locus coeruleus, los núcleos del rafe magno, con lo cual se integran las vías del dolor en diferentes áreas [11,14].

Sustancia gris periacueductal

Estudios de tomografía por emisión de positrones fueron los primeros en demostrar la importancia de la sustancia gris periacueductal en la fisiopatología de la migraña. Estudios de imágenes posteriores han confirmado de forma consistente que el área ventral lateral de la sustancia gris periacueductal se activa durante los ataques de migraña. La estimulación eléctrica o química de esta área usando bicuculina, un antagonista del receptor de GABA-A, inhibe la transmisión de señales nociceptivas en el núcleo de la raíz descendente del trigémino. La sustancia gris periacueductal también interactúa con otros núcleos del tallo cerebral que modulan de manera directa o indirecta la transmisión del dolor. Por ejemplo, tiene conexiones bidireccionales con el área rostral ventromedial del bulbo [1,11,14].

Área rostral ventromedial del bulbo

Tiene tres tipos de neuronas: células *on*, células *off*, células *neutras*. Las células *on* facilitan la excitación de las neuronas que reciben impulsos nociceptivos y son inhibidas por opiáceos. Las células *off* se activan tónicamente e inhiben las respuestas nociceptivas y son activadas por los opiáceos.

Las células *on* se activan durante el estado de vigilia y se inactivan durante la alimentación y la micción. Las células *off* se activan durante el sueño y esporá-

dicamente durante la vigilia, también se activan al final de la micción y durante la alimentación. Se considera que más que modular la transmisión nociceptiva, estas estructuras son fundamentales en priorizar las respuestas a los estímulos nociceptivos. El funcionamiento de estas estructuras tiene implicaciones en migraña con relación a algunos factores precipitantes, como la privación de sueño y el ayuno prolongado [1,11,12,14].

Hipotálamo

Muchos de los síntomas premonitorios de la migraña —como trastornos del sueño, apetito y estado de ánimo— que suelen anteceder al ataque son regulados por el hipotálamo. Esto sugiere que tal estructura está implicada desde el inicio en la generación de la migraña. El hipotálamo tiene conexiones directas ascendentes y descendentes con muchas estructuras involucradas en el procesamiento del dolor —por ejemplo, la sustancia gris periacueductal, el área rostral ventromedial del bulbo, el núcleo magno del rafe o el núcleo de la raíz descendente del trigémino (complejo trigeminocervical)—, con lo cual regula la transmisión nociceptiva a través de la orexina y la somatostatina. También tiene conexiones directas con las neuronas parasimpáticas del núcleo salivatorio superior, las cuales al activarse originan los síntomas autonómicos de la migraña y las cefaleas autonómicas craneales [4,9,11].

La estimulación hipotalámica posterior produce activación de la ínsula, el núcleo de la raíz descendente del trigémino y el ganglio trigeminal ipsilaterales. La inhibición del hipotálamo inhibe la ínsula y la corteza sensitiva primaria contralateral. Las áreas del hipotálamo que se activan corresponden a subpoblaciones de neuronas que producen y distribuyen exclusivamente orexinas.

Las orexinas son péptidos producidos exclusivamente en el hipotálamo. A la fecha se conocen las orexinas A y B, las cuales se unen a dos tipos de receptores, que se acoplan a sistemas de proteínas G y se denominan OX1R y OX2R [1,10,11]. La orexina A tiene igual afinidad por ambos tipos de receptor; mientras que la orexina B tiene 10 veces más afinidad por el receptor OX2R. Las vías de la orexina terminan en varios sitios del neuroeje: tálamo, sustancia gris periacueductal, locus coeruleus, núcleo sensitivo principal del trigémino y láminas I y II del cordón medular. La estimulación de los receptores OX1 y OX2 produce efectos opuestos. La orexina A es antinociceptiva y la orexina B es pronociceptiva. La orexina A inhibe la transmisión del dolor mediante su acción en la sustancia gris periacueductal, mientras que la orexina B la facilita [1,11,17].

El hipotálamo modula el dolor del sistema trigeminovascular a través de otro neuropéptido: la somatostatina. La

aplicación de ciclosomatostatina, un antagonista no específico de la somatostatina en el hipotálamo posterior, inhibe las respuestas del núcleo de la raíz descendente del trigémino a la estimulación dolorosa de la duramadre y de la cara [1,11].

Otra área del hipotálamo que se considera está involucrada en los sistemas descendentes que modulan el procesamiento de las señales de dolor es el núcleo hipotalámico A11, constituido por neuronas dopaminérgicas ubicadas en el eje rostrocaudal de la sustancia gris periventricular del hipotálamo. Este núcleo emite proyecciones inhibitorias a las astas posteriores de la médula, y cuando se estimula eléctricamente, inhibe la transmisión nociceptiva en el núcleo de la raíz descendente del trigémino (complejo trigeminocervical). Este efecto se considera que está mediado por receptores de dopamina D2 [1,11,14].

Así mismo, el hipotálamo, específicamente el núcleo supraquiasmático, es responsable del patrón circadiano de algunas cefaleas como las trigémino-autonómicas. Durante los episodios de cefalea tipo clúster, se ha demostrado un descenso en las concentraciones de melatonina, sustancia responsable del control de los ciclos circadianos [10,15,18]. Así mismo, se han demostrado alteraciones en las cantidades de hormona del crecimiento, cortisol, testosterona, hor-

mona luteinizante y prolactina durante los ataques de dolor, lo cual sugiere que el efecto de estas hormonas sobre el ciclo circadiano es un factor desencadenante de la cefalea [4,10].

Tálamo

El tálamo es el centro más importante en el procesamiento de los impulsos relacionados con la transmisión del dolor. Diversos estudios con imágenes han confirmado la activación del tálamo contralateral al dolor durante los ataques de migraña. Aproximadamente un 80% de los pacientes que sufren de migraña presenta en algún momento hiperalgesia y alodinia [13]. Se considera que existen mecanismos de sensibilización central en neuronas de segundo orden en el área del núcleo de la raíz descendente de trigémino y en neuronas de tercer orden en el tálamo para explicar la alodinia. Esta sensibilización central está mediada por la activación de las células *on* de la porción rostral ventromedial del bulbo, que tienen proyecciones ascendentes al tálamo y descendentes al núcleo de la raíz descendente del trigémino [13,22].

Algunos de los medicamentos utilizados para la profilaxis de la migraña, como el propanolol y el ácido valproico, actúan en el núcleo ventral posterior medial del tálamo e inhiben la transmisión de los impulsos nociceptivos.

Amígdala

El tálamo tiene proyecciones a la amígdala, que es una estructura clave en el efecto de la emoción sobre la percepción de los estímulos dolorosos. La porción lateral de la amígdala tiene importancia particular en procesar los estímulos nociceptivos que provienen de proyecciones ascendentes a través de la vía espino-parabraquio-amigdalina. De hecho, existe una relación entre depresión y migraña; además, la depresión facilita la percepción del dolor. La amígdala tiene conexiones aferentes y eferentes directas con la *pars caudalis*. Es inhibida durante la propagación de la onda de depresión neuronal que caracteriza a la migraña con aura y es activada indirectamente al incrementarse las concentraciones de péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Estudios de imágenes han demostrado una reducción progresiva en el tamaño de la sustancia gris de la amígdala y la corteza anterior del cíngulo, que se correlaciona con incremento en la frecuencia y duración de los episodios de migraña [9,11].

Conclusiones

El sistema trigémino vascular integra las vías centrales y periféricas responsables de la fisiopatología de las cefaleas primarias y de los síntomas autonómicos, visuales, sensitivos y afectivos que las acompañan.

El estímulo doloroso ingresa al sistema trigémino vascular por medio de

neuronas aferentes localizadas en el ganglio trigeminal; de allí los axones se dirigen a neuronas de segundo orden localizadas en el núcleo de la raíz descendente del trigémino. Posteriormente, la señal dolorosa toma diferentes caminos dirigidos a la sustancia gris periacueductal, los núcleos del rafe, el locus coeruleus y el núcleo salivatorio superior. Estas estructuras son las responsables de generar las manifestaciones autonómicas que acompañan las cefaleas primarias.

Las proyecciones del núcleo de la raíz descendente también llegan al hipotálamo, la amígdala y la corteza límbica, que son áreas clave en regular el sueño, el estrés, las respuestas emocionales al dolor y el apetito.

Así mismo, el tálamo cumple un papel clave en la transmisión de la información nociceptiva, ya que este modula la información sensitiva y es el responsable de los mecanismos de sensibilización central del dolor.

Referencias

1. Holland, PR. Modulation of trigemino-vascular processing: novel insights into primary headaches disorders. *Cephalalgia*. 2009;29 (Suppl 3):1-6.
2. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache: Pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg*. 1940;41:813-56.
3. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Seminars Neurol*. 2010;30(2):120-30.

4. Goadsby P. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurology*. 2002;1:251-7.
5. Aguggia M. Neurophysiology of pain. *Neurol Sci*. 2003;24:S57-60.
6. Akerman S, Holland PR, Goadsby P. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature*. 2011;12:570-83.
7. Messlinger K. Migraine: Where and how does the pain originate? *Exp Brain Res*. 2009;196(1):179-93.
8. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(10):570-84.
9. D'Andrea G, Terrazzino S, Fortin D et al. Elusive amines and primary headaches: historical background and prospective. *Neurol Sci*. 2003;24:S65-7.
10. Fusco M, D'Andrea G, Micciché F, Stecca A et al. Neurogenic inflammation in primary headaches. *Neurol Sci*. 2003;24:S61-4.
11. Nosedá R, Burstein R. Advances in understanding the mechanisms of migraine-type photophobia. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:197-202.
12. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*. 1996;384:560-4.
13. Benarroch E. Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci*. 2006;27:S130-3.
14. Cortelli P, Pierangeli G. Chronic pain-autonomic interactions. *Neurol Sci*. 2003;24:S68-70.
15. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral Sensitization. *Lancet Neurol*. 2009;8:679-90.
16. Arbab MA, Wiklund L, Svendgaard NA. Origin and distribution of cerebral vascular innervations from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience*. 1986;19:695-708.
17. Colombo B, Annovazzi P, Comi G. Neuropathic cranial pain. *Neurol Sci*. 2003;24:S132-7.
18. Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol*. 2009;8:755-64.
19. Balasubramaniam R, Klasser D. Trigeminal autonomic cephalalgias. Part 1: cluster headache. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104:345-58.
20. Drummond P. Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache. *Cephalalgia*. 2006;26:633-41.
21. Moschiano F, D'Amico D, Schieroni F, Bussone G. Neurobiology of chronic migraine. *Neurol Sci*. 2003;24:S94-6.
22. Montagna P. Chronic headache genetics. *Neurol Sci*. 2003;24:S51-6.

Correspondencia

Sonia Patricia Millán
 Unidad de Neurología
 Departamento de Neurociencias
 Carrera 7 N.º 40-62
 Bogotá, Colombia
 smillan@yahoo.com