

# El hipotálamo en el SUNCT: similitudes y diferencias con las otras cefaleas trigeminoautonómicas

A.B. Caminero<sup>a</sup>, V. Mateos<sup>b</sup>

## EL HIPOTÁLAMO EN EL SUNCT: SIMILITUDES Y DIFERENCIAS CON LAS OTRAS CEFALÉAS TRIGEMINOAUTONÓMICAS

**Resumen.** Introducción. El SUNCT forma parte del grupo de cefaleas trigeminoautonómicas (CTA) –cefalea en racimos y hemicranias paroxísticas–, al compartir con ellas una serie de características. El impulso final para incluir el SUNCT en este grupo fue la demostración de que el hipotálamo es pieza clave en su fisiopatología, dato común con las otras CTA. Sin embargo, su parecido clínico con la neuralgia trigeminal de la primera rama también es llamativo, aunque se admite que la génesis de la neuralgia trigeminal es periférica. Desarrollo. Se exponen las evidencias disponibles hasta el momento actual que han permitido involucrar al hipotálamo en el SUNCT, así como sus similitudes y diferencias con las otras CTA. Se trata de evidencias clínicas, hormonales, de neuroimagen funcional (activación del hipotálamo posteroinferior) y de resultado terapéutico (con estimulación hipotalámica profunda). Asimismo, se detallan las bases neuroanatómicas (el hipotálamo como parte de las redes neurales involucradas en procesos comportamentales, de memoria, de control antinociceptivo, de control del ritmo vigilia-sueño y otros ritmos circadianos, etc.) y neuroquímicas (orexinas, somatostatina y opiáceos endógenos), que sustentarían las hipótesis que tratan de establecerse en virtud de las evidencias previamente comentadas, las cuales tendrían muchos puntos de solapamiento entre las distintas CTA. Conclusión. Queda aún abierto el debate sobre si el hipotálamo es el generador de las CTA o si es un elemento permisivo en su desarrollo, y cuál sería la explicación más plausible para las diferencias fenotípicas entre ellas. Posteriores estudios podrán ir aclarando el enigma del SUNCT y de las otras CTA. [REV NEUROL 2009; 49: 313-20]

**Palabras clave.** Cefaleas primarias. Cefaleas trigeminoautonómicas. Estimulación hipotalámica. Hipotálamo. Neuroimagen funcional. SUNCT.

## INTRODUCCIÓN

El acrónimo SUNCT (*shortlasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*) es descriptivo de un síndrome caracterizado por ataques breves de dolor neuralgiforme orbitario/periorbitario acompañados de forma invariable por inyección conjuntival y lagrimeo, cuya expresión resulta muy dramática. Su descripción inicial fue realizada por Sjaastad et al en 1978 [1].

Esta entidad está actualmente incluida dentro de las cefaleas trigeminoautonómicas (CTA), junto con la cefalea en racimos (CR) [2] y las hemicranias paroxísticas (HP) [3]. Lo que caracteriza y unifica a las CTA desde el punto de vista clínico y, por tanto, las distingue del resto de trastornos cefalálgicos primarios, como la migraña o la cefalea de tensión, es la unilateralidad estricta del dolor sin cambio de lado, la brevedad de los ataques, su gran intensidad y la presencia de unos síntomas únicos asociados que representan la activación del sistema nervioso parasimpático (lagrimeo, inyección conjuntival, congestión nasal y rinorrea). Lo que las distingue, en cambio, es la duración de los ataques de dolor, los fenómenos precipitantes y la respuesta a fármacos [4].

Los criterios actualmente admitidos para el diagnóstico de SUNCT se enumeran en la tabla I [4]. Los ataques predominan durante el día, con una distribución bimodal, un pico en la ma-

ñana y otro al atardecer. Se trata de un trastorno episódico que se presenta con un patrón de recidiva/remisión de forma irregular [5-7].

El término SUNCT indicaría que todos los pacientes con esta entidad deberían tener ambas, inyección conjuntival y lagrimeo. Pero la experiencia clínica demuestra que no siempre es así. Se ha propuesto que el SUNCT sea un subtipo de lo que ahora se llama SUNA, entidad que aún requiere validación y que, de momento, está recogida en el apéndice de la nueva clasificación de la International Headache Society (epígrafe A.3) [4]. SUNA es el acrónimo de *short-lasting unilateral neuralgiform attacks with autonomic symptoms*, de tal manera que en esta entidad se englobaría la posibilidad de presentación de cualquier síntoma vegetativo rinofacioocular en cualquier combinación (inyección conjuntival y/o lagrimeo, congestión nasal y/o rinorrea, edema palpebral). Hasta ahora hay menos casos descritos de SUNA que de SUNCT.

El SUNCT debe diferenciarse de las otras CTA (Tabla II) y de otros síndromes dolorosos primarios que cursan con dolor orbitario de breve duración y sin fenómenos vegetativos prominentes –neuralgia trigeminal de la primera rama (V1) y cefalea punzante idiopática– [4,8].

También se han descrito casos de SUNCT secundarios o sintomáticos de alguna patología subyacente, la mayoría de ellos asociados con lesiones en las proximidades de la unión bulboprotuberancial o en la región hipofisaria [7,9].

Cualquier hipótesis que trate de explicar la fisiopatología del SUNCT debe tener en cuenta las tres características principales de esta entidad, compartidas a su vez con las otras CTA: la distribución del dolor en el territorio trigeminal, generalmente V1; la sintomatología vegetativa acompañante ipsilateral al dolor, y la presentación de las crisis con un cierto patrón circadiano.

Aceptado tras revisión externa: 22.01.09.

<sup>a</sup> Servicio de Neurología. Clínica Santa Teresa. Ávila. <sup>b</sup> Servicio de Neurología. Hospital Central de Asturias. Oviedo, Asturias, España.

Correspondencia: Dra. Ana Belén Caminero. Servicio de Neurología. Clínica Santa Teresa. Santa Cruz de Tenerife, 11. E-05005 Ávila. E-mail: acaminero@hns.sacyl.es

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

## OBJETIVO

Hasta hace no muchos años, se venía considerando que las cefaleas primarias (y, entre ellas, las CTA) se debían a mecanismos periféricos, tales como cambios vasculares. La neuroimagen funcional ha cambiado nuestro conocimiento actual sobre estos síndromes y, en la actualidad, muchos datos sugieren que el origen de estas cefaleas es central, localizado en distintas estructuras encefálicas.

El síndrome SUNCT ha despertado un gran interés en la comunidad científica internacional. Aunque clasificado dentro de las CTA, en las cuales cada vez hay más evidencias de que el hipotálamo es una pieza clave en su génesis y/o desarrollo, ha sido y continúa siendo objeto de debate su relación con la neuralgia trigeminal V1, debido, en gran parte, a su parecido clínico y a la frecuente coincidencia de las dos entidades en un mismo paciente. Sin embargo, se acepta que el dolor en la neuralgia trigeminal tiene un origen periférico [10]. Sin pretender aclarar aquí este debate, sí queremos exponer la mayor cantidad posible de datos disponibles hasta la actualidad (clínicos, de neuroimagen y terapéuticos) que hablan a favor de que el hipotálamo también es pieza clave en la fisiopatología del SUNCT; esto supone un punto más de entrecruzamiento con las otras CTA y justificaría que siga formando parte de este grupo en una futura clasificación de la International Headache Society, en tanto no surjan evidencias que indiquen un cambio.

## DESDE EL REFLEJO TRIGEMINOAUTONÓMICO HASTA EL HIPOTÁLAMO

### *Reflejo trigeminoautonómico*

Se argumenta, intentando explicar el fenotipo clínico de las CTA, que se activa el sistema trigeminovascular (STV) y que el reflejo trigeminoautonómico (RTA) resulta desinhibido [11,12]. La traducción clínica son las crisis de dolor en el territorio trigeminal, acompañadas de sintomatología vegetativa. Existe una conexión, a nivel troncoencefálico, entre el sistema trigeminal y el parasimpático facial, que forma la base anatómica del RTA. El brazo aferente de este reflejo está formado por V1, cuyos axones conectan con el núcleo salival superior a nivel pontino, y su brazo eferente es el nervio facial [13,14]. En experimentación animal, hay considerables datos que han demostrado que la estimulación de las aferentes trigeminales puede originar un flujo autonómico craneal, el RTA [14].

La activación antidrómica de las aferentes de V1 (STV) provoca vasodilatación extracraneal y de los vasos duros, con liberación de péptido relacionado con el gen de la calcitonina y sustancia P, que se detectan en la vena yugular [15]. La activación ortodrómica de estas fibras origina dolor en el territorio cutáneo correspondiente a V1.

La activación del RTA provoca un flujo parasimpático craneal procedente del nervio facial, con liberación de acetilcolina y péptido intestinal vasoactivo, que da lugar a la sintomatología vegetativa craneal presente en las CTA y contribuye a la vasodilatación de los vasos sanguíneos. La activación del RTA se ha podido demostrar, dentro de las CTA, en la CR [16] y en la HP [17]. Dado que ambos neurotransmisores, acetilcolina y péptido intestinal vasoactivo, son muy importantes para la regulación del lagrimeo [18], se deduce que también dicho reflejo está activo en el SUNCT, entidad en la que el lagrimeo es muy destacado.

El RTA existe en todas las personas y, de hecho, se activa también en otros tipos de dolor craneal, como, por ejemplo, en

**Tabla 1.** Síndrome SUNCT: criterios diagnósticos (International Headache Society, 2004).

A. Al menos 20 ataques que cumplen los criterios B-D
B. Ataques de dolor pulsátil o punzante de localización orbitaria, supraorbitaria o en región temporal y que duran entre 5 y 240 s
C. El dolor se acompaña de inyección conjuntival y lagrimeo ipsilaterales
D. Los ataques ocurren con una frecuencia que oscila entre 3 y 200 al día
E. No atribuido a ningún otro trastorno

la migraña [19], en el dolor craneal experimental inducido por la inyección de capsaicina [20] y en otras formas de dolor neuropático trigeminal secundario [21].

De todo lo anteriormente dicho, se puede concluir que la estimulación nociceptiva de V1 origina algún grado de activación parasimpática craneal como respuesta fisiológica normal [22], y que, por tanto, la característica principal de las CTA, como el SUNCT, podría ser el grado de activación y, por ende, la intensidad de los síntomas vegetativos, pero no necesariamente su presencia. De hecho, Goadsby y Lipton han sugerido que en las cefaleas paroxísticas que cursan con dolor orbitario/periorbitario (territorio de V1) debe de haber un umbral por encima del cual se desarrollan síntomas vegetativos que permitirían el diagnóstico de CTA [11]. Probablemente esto ocurra no sólo en las CTA genuinas, sino en todos los dolores faciales en los que esté involucrado el núcleo espinal del trigémino. Sin embargo, la variación tan importante en los patrones de síntomas autonómicos entre las distintas CTA y sus otras diferencias fenotípicas (incluida la distinta respuesta terapéutica) o la casi ausencia de síntomas vegetativos en la neuralgia trigeminal V1 quedarían sin explicar, excepto que otros centros moduladores intervengan de alguna forma no bien conocida en el momento actual.

### *Implicación del hipotálamo*

#### *Datos clínicos*

Una serie de datos clínicos permite deducir que el hipotálamo está involucrado en algunos tipos de cefaleas. Y así, en la migraña se ha descrito una periodicidad circanual [23] y, además, pacientes migrañosos, unas 48 horas antes del ataque, experimentan síntomas clínicos que son sugestivos de disfunción hipotalámica subyacente, como una especial apetencia por comer, sobre todo dulces, retención de líquidos, bostezos, somnolencia, irritabilidad, cambio de carácter, etc. [24]. También durante los ataques de CR aparece con frecuencia un incremento brusco de la tensión arterial, agitación psicomotora, hipersexualidad, hiperfagia, insomnio, agresividad y alteraciones focales vasomotoras, indicativas de afectación hipotalámica [25].

El curso remitente-recurrente de las CTA, su variación estacional (ritmicidad ultradiana) y la regularidad horaria en la aparición de los ataques (ritmicidad circadiana), especialmente evidentes en la CR, también sugieren que el reloj biológico está involucrado en su fisiopatología [26,27]. El principal marcapasos cronobiológico se sitúa en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo.

#### *Datos bioquímicos hormonales (directos e indirectos)*

La implicación del hipotálamo en las CTA y, concretamente, en la CR, también ha quedado patente con la detección de niveles

**Tabla II.** Características clínicas típicas de las cefaleas trigeminoautónomas para su diagnóstico diferencial.

	Cefalea en racimos	Hemicrania paroxística	SUNCT
Sexo (V:M) (variable según las series)	2,1-7:1	1:3 (HPC)/1:1 (HPE)	2,1-2,3:1
Edad de presentación	Tercera década	33 años (rango: 6-81)	50-60 años
Cualidad del dolor	Fijo, quemante, en puñalada	Agudo, pulsátil o fijo, en puñalada	Quemante, agudo, pulsátil, punzante
Intensidad del dolor	Atroz (impide las actividades)	Muy intenso (impide las actividades)	Moderado-intenso
Localización del dolor	Órbita, región temporal	Órbita, región temporal	Periorbitario
Síntomas/signos vegetativos locales oculofaciales	Sí (++)	Sí (++)	Sí (++)
Duración de los ataques	15-180 min	2-45 min (HPC) 1-30 min (HPE)	5-240 s
Frecuencia de los ataques	Desde 1 cada 2 días hasta 8/día	1-40/día (HPC) 3-30/día (HPE)	De 1/día a 30/h
Presentación nocturna de los ataques	Sí (muy frecuente)	Infrecuente	Sí (en los períodos más sintomáticos)
Síntomas migrañosos (náuseas, foto y sonofobia)	Sí	Sí	No
Factores precipitantes	Alcohol (++)	Alcohol (ocasional) Movimientos del cuello o presión sobre estructuras cervicales	Puntos gatillo en territorios V1, V2 y V3 Movimientos del cuello
Respuesta a indometacina		++	
Tratamientos abortivos	Sumatriptán subcutáneo o nasal/oxígeno	Ninguno	Ninguno
Tratamiento profiláctico	Verapamilo/litio/prednisona o prednisolona	Indometacina	Lamotrigina/gabapentina/carbamacepina (útiles sólo puntualmente)

HPC: hemicrania paroxística crónica; HPE: hemicrania paroxística episódica.

disminuidos de testosterona plasmática en varones con CR durante los períodos *cluster*, así como alteraciones en los ritmos circadianos de otras hormonas producidas en la hipófisis bajo control de factores hipotalámicos, como prolactina u hormona adrenocorticotropa, y por el hecho de encontrar una respuesta reducida a la hormona liberadora de tirotrópina y de hormona adrenocorticotropa [28-30].

La melatonina es la principal hormona relacionada con los ritmos biológicos y, por tanto, con el sistema circadiano. La secreta la glándula pineal, en virtud de la información que recibe procedente del NSQ. El NSQ, a su vez, recibe información fótica procedente de la retina. En humanos, la secreción de melatonina aumenta tras el inicio de la oscuridad, y alcanza un pico en mitad de la noche (2-4 AM), para decaer gradualmente con posterioridad [31]. Los ritmos circadianos de melatonina están alterados en los pacientes con CR durante los períodos sintomáticos, y desaparece su pico nocturno; en cambio, tienden a normalizarse durante los períodos asintomáticos [29]. La melatonina ha demostrado eficacia en la prevención de algunos casos de CR [32,33]. No se dispone de información sobre los ritmos de melatonina en las otras CTA, ni hay casos documentados de su uso en las HP o en el SUNCT.

Asimismo, una evidencia indirecta del papel de la melatonina en la patogenia de algunas cefaleas primarias, y entre ellas la

CR, procede de la efectividad de las sales de litio [34]. La teoría de que un reloj biológico es el sitio clínicamente relevante de la acción de este metal viene apoyada por su uso en trastornos fásicos, como la CR, la migraña cíclica, la enfermedad bipolar y la cefalea hípica. El litio aumenta la absorción de triptófano y promueve su transformación en serotonina, y ambos sirven como precursores de la síntesis de la melatonina. El efecto terapéutico del litio puede estar mediado, al menos parcialmente, por un aumento en la concentración de melatonina. El litio aumenta los niveles de melatonina nocturna en pacientes con CR [35].

El trastorno de los ritmos de melatonina no sólo traduce una implicación del reloj biológico en la génesis de estas cefaleas (y, por tanto, del hipotálamo y de su NSQ), sino que, además, traduce un trastorno en los mecanismos de control antinociceptivo. La melatonina tiene una acción analgésica, que se ejerce de varias formas: potencia la acción inhibitoria gabérgica [33], mo-

dula la entrada de calcio en las células (lo que se relaciona con la reactividad vascular) [36] e inhibe la síntesis de prostaglandina E2, que promueve inflamación neurogénica y activación de las aferentes nociceptivas trigeminovasculares [37]. La disminución de melatonina implica, por tanto, pérdida de su efecto analgésico biológico.

#### Neuroimagen funcional

En los últimos años, los estudios de neuroimagen funcional –tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética (RM) funcional– durante las cefaleas han proporcionado información importante sobre sus mecanismos fisiopatológicos. Se han realizado estudios de neuroimagen funcional durante ataques de migraña con y sin aura [24,38], CR [39-41], SUNCT [42-44] hemicrania continua [45] y HP [46].

El primer caso de SUNCT primario estudiado mediante RM funcional detectó, en seis ataques de dolor consecutivos de aparición espontánea, una activación significativa en la sustancia gris hipotalámica ipsilateral al dolor, en comparación con lo que sucedía en una fase libre de dolor [42]. Se demostró, por primera vez, que una disfunción central en la región hipotalámica estaba involucrada en la fisiopatología de esta entidad. Otro estudio posterior en un paciente con SUNA detectó activación hipotalámica bilateral, incluyendo múltiples núcleos hipotalámicos

[43]. Un último estudio más reciente, realizado en nueve pacientes con SUNCT idiopático, dos con SUNA idiopático y uno con SUNCT sintomático secundario a una lesión de troncoencéfalo, ha demostrado activación positiva en la región hipotalámica posterior en el SUNCT, que fue bilateral en cinco y contralateral al lado del dolor en dos, y activación negativa ipsilateral al dolor en los otros dos pacientes con SUNCT. No hubo activación hipotalámica en el único paciente con SUNCT sintomático. Los dos pacientes con SUNA mostraron activación hipotalámica negativa bilateralmente [44]. Resulta cuestión de debate por qué en ocasiones la activación es unilateral, ipsilateral o contralateral al dolor y, en otras, en cambio, es bilateral. Esto nos puede hacer pensar que algunos pacientes están predispuestos a tener ataques en el lado contralateral, es decir, un SUNCT bilateral. Por otro lado, también se sabe que la región hipotalámica, como principal centro regulador de funciones autonómicas, no tiene una organización reconocida estricta hemisférica [43,44].

Estos estudios de neuroimagen funcional en el SUNCT también observaron activación de la corteza cingulada anterior, ínsula y tálamo contralateral, áreas relacionadas con el procesamiento (modulación y percepción) del dolor en el sistema nervioso central (SNC) [47,48].

Esta región de activación coincide con la que se activa en ataques de CR (en estudios de PET o RM funcional), bien inducidos por nitroglicerina [39], bien producidos espontáneamente [40,41] (hipotálamo ipsilateral posteroinferior). También coincide con el área que se activa durante los ataques de hemicrania continua [45], HP [46] (en estas dos últimas contralateral al dolor) o CTA indeterminadas (difíciles de caracterizar en uno de los tres subgrupos específicos) [49]. Por lo tanto, una activación hipotalámica parece ser típica y específica, aunque no exclusiva, de las CTA (y de la hemicrania continua, que comparte similitudes con las CTA). No se ha visto que ocurra en el dolor trigeminal inducido experimentalmente [50] y, en cambio, sí ha ocurrido en algunos casos de migraña [24].

La implicación del hipotálamo en las CTA y, concretamente, en la CR, también se ha demostrado mediante un estudio de neuroimagen estructural (morfometría), que sugiere un aumento de volumen de la sustancia gris hipotalámica posterior ipsilateral al lado del dolor, sin aumento concomitante del volumen de la sustancia blanca [51]; y mediante dos estudios de espectroscopia por RM, que han evidenciado anomalías bioquímicas (concretamente una reducción del cociente N-acetil-aspartato/creatinina) en el hipotálamo, indicativas de pérdida o disfunción neuronal en dicha área [52,53]. Parece, por tanto, que los cambios en el hipotálamo no son sólo funcionales, sino también estructurales. No se sabe si estos cambios estructurales pueden también producirse en el SUNCT o en las HP.

Estos hallazgos permitirían hacer una distinción, al menos en una base neuroanatómica funcional, entre los distintos tipos de cefaleas primarias. Es decir, aunque todos ellos compartan las vías trigeminales de procesamiento del dolor, se podrían distinguir por áreas de activación específicas y distintas según la presentación clínica, cuyo significado aún resulta controvertido.

Si el modelo biológico de activación hipotalámica posterior es correcto, esta estructura podría ser una pieza clave en la fisiopatología de las CTA, bien en el origen del dolor, bien en su desarrollo. En cambio, la aparición de fenotipos relativamente diferentes de estos síndromes (en cuanto a la duración y frecuencia de los ataques) podría depender de una distinta modulación de la actividad neuronal o de una afectación diferente del STV

[11], no claramente comprendidas. El hecho de no haberse demostrado activación hipotalámica en el único caso estudiado hasta ahora de SUNCT sintomático [44] nos podría hacer pensar que las formas secundarias tienen un origen distinto, al menos en el SUNCT. También se ha especulado que la diferente activación hipotalámica entre el SUNCT y el SUNA puede originar las diferencias de activación autonómica entre estos dos síndromes [44].

La activación de esta área hipotalámica, cercana al NSQ (generador de ritmos endógenos y, por tanto, involucrado en los ciclos vigilia-sueño), podría explicar la naturaleza episódica del dolor y sus variaciones circadianas en el grupo de CTA.

#### *Estimulación hipotalámica*

Estos hallazgos de neuroimagen comentados pueden permitir una nueva aproximación terapéutica a las CTA, mediante estimulación estereotáxica del hipotálamo.

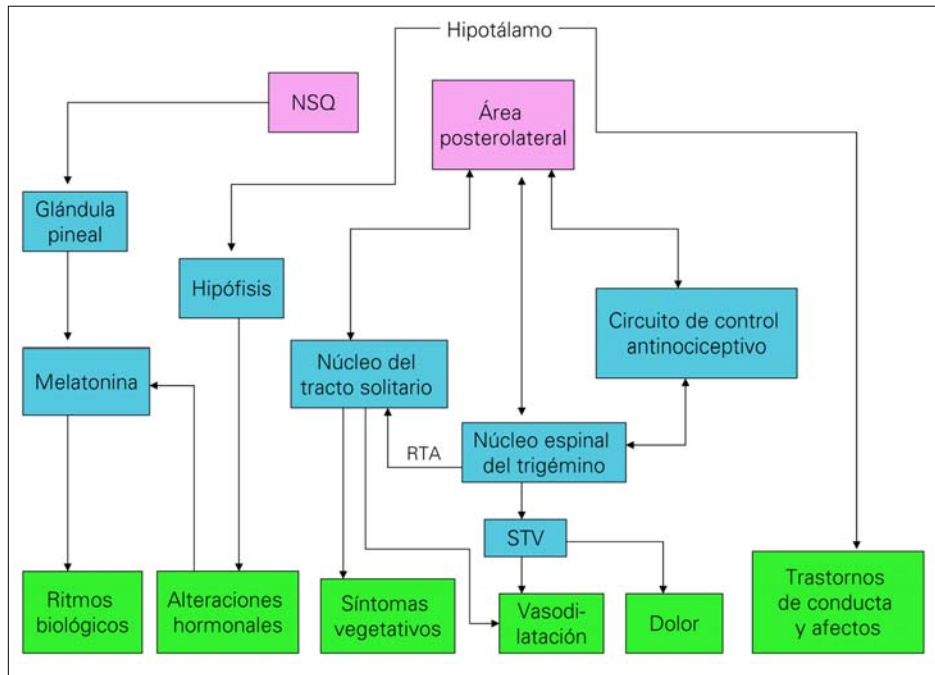
Recientemente, se han comunicado dos casos de SUNCT tratados con estimulación hipotalámica profunda y efectividad en el control de los ataques de dolor [54,55]. Pero, con anterioridad [56] y con posterioridad [57-59] al primer caso descrito de este tratamiento en el SUNCT [54], ya se estaba demostrando el beneficio terapéutico de la estimulación hipotalámica profunda en algunos pacientes con formas crónicas intratables de CR, al ser ésta la CTA más prevalente. Hasta el momento actual, hay unos 50 casos publicados de CR tratados con estimulación hipotalámica profunda [60]. Recientemente, incluso, se ha publicado un protocolo de recomendaciones para hacer una adecuada selección de los pacientes para este procedimiento [61] y minimizar los riesgos de la técnica (sobre todo de mortalidad por hemorragia cerebral). No obstante, este método es aún muy experimental, su mecanismo de acción no se comprende bien y no ha demostrado efectividad en todos los casos en los que se ha aplicado [60].

A tenor de los datos comentados, el hipotálamo podría ser el generador central o bien actuar como un centro de control antinociceptivo que malfunciona en el SUNCT y en otras CTA.

La estimulación hipotalámica profunda, como terapia en estos tipos de cefaleas, podría actuar restableciendo la modulación que el hipotálamo ejerce sobre el núcleo caudal del trigémino y previniendo la activación del RTA [62]. De hecho, un estudio reciente mediante PET ha demostrado que la estimulación hipotalámica en pacientes con CR crónica aumenta el flujo sanguíneo en la sustancia gris hipotalámica ipsilateral, en las áreas que constituyen la matriz del dolor (tálamo ipsilateral, ínsula, corteza cingulada anterior y corteza somatosensorial), y en el núcleo trigeminal y ganglio ipsilaterales [63], lo que apoya la hipótesis antes comentada.

#### ***Bases neuroanatómicas: ¿cómo el hipotálamo puede modular la actividad del STV, del RTA y de la red de procesamiento del dolor?***

El hipotálamo establece numerosas conexiones con estructuras centrales involucradas en el procesamiento del dolor, bien en su modulación o en su percepción. De hecho, el hipotálamo posterolateral es una de las estaciones de relevo más importantes en el sistema de control central antinociceptivo. Esta red neural, que se origina en la corteza frontal y tiene puntos de conexión en el hipotálamo y el troncoencéfalo (sustancia gris periacueductal, bulbo rostral ventromedial, núcleo del tracto solitario y tegmento pontino laterodorsal), está destinada a controlar la ac-



**Figura.** Circuitos o redes neuronales de las que forma parte el hipotálamo. NSQ: núcleo supraquiasmático; RTA: reflejo trigeminoautonómico; STV: sistema trigeminovascular.

tividad de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal o sus homólogas en el núcleo espinal del trigémino que responden al dolor [64].

Se ha descrito también una conexión directa entre el hipotálamo posterior y el núcleo caudal del trigémino (tracto trigeminohipotalámico) en ratas [65], y con los núcleos parasimpáticos (núcleo salivar superior en el tronco del encéfalo) [66] y el sistema simpático (neuronas preganglionares) [67]. El tracto trigeminohipotalámico consiste en proyecciones de fibras aferentes trigeminales, que se originan en las láminas I-V del asta dorsal en C1 o núcleo caudal. A través de este tracto, el hipotálamo recibe información procedente de territorios trigeminales, como la piel, los vasos sanguíneos intracraneales y las meninges. Las señales aferentes nociceptivas tienen prioridad para llegar al hipotálamo, área cerebral que regula la homeostasis y otras respuestas humorales requeridas para la supervivencia del organismo.

Mediante estas conexiones anteriormente descritas, el hipotálamo puede modular las vías nociceptivas trigeminovasculares y el RTA. Una anomalía hipotalámica, por tanto, podría conducir a una activación del STV y desinhibición del RTA [11,42].

La existencia de conexiones bidireccionales entre el NSQ y el hipotálamo posterior también permite explicar cómo la disfunción del marcapasos hipotalámico puede originar cefaleas periódicas con sintomatología vegetativa craneofacial prominente (CTA).

Por otro lado, el hipotálamo es una estructura central del sistema límbico que conecta dos grandes dominios de este sistema: las estructuras temporales mesiales y la corteza orbitofrontal. Es también un nodo central del circuito de Papez; está conectado con el hipocampo, amígdala y tálamo límbico, por un lado, a través de los cuerpos mamilares y el fórnix, y, por el otro, a través del giro cingulado y la corteza entorrinal [68]. Estas conexiones explican los aspectos cognitivos, comportamentales y afectivos del dolor, así como una serie de síntomas

que pueden surgir relacionados con funciones autonómicas, endocrinas y conductas adictivas (p. ej., la adicción al consumo de analgésicos) [69].

El hipotálamo, a su vez, es un órgano endocrino. Los núcleos supraóptico y paraventricular fabrican oxitocina y vasopresina, que se almacenan en la neurohipófisis, y la eminencia media hipotalámica fabrica hormonas (factores liberadores), las cuales controlan la síntesis y liberación de las hormonas adenohipofisarias. Esto permite justificar también la presencia de alteraciones hormonales.

En la figura se representan esquemáticamente los circuitos o redes neuronales de las que forma parte el hipotálamo y que permitirían explicar, presuntamente, los distintos síntomas y signos que forman parte del fenotipo clínico de las CTA y, entre ellas, posiblemente del SUNCT.

### Bases neuroquímicas

Esta modulación hipotalámica probablemente se ejerza a través de unos neuropéptidos excitatorios sintetizados en el hipotálamo posterolateral, las hipocretinas 1 y 2 (también llamadas orexinas A y B, respectivamente). Estas sustancias derivan del mismo precursor, la preprohipocretina, cuyo gen se localiza en el cromosoma 17 (17q21). Las hipocretinas se unen a dos receptores acoplados a la proteína G, denominados receptor de la hipocretina 1 (r-hip1) y receptor de la hipocretina 2 (r-hip2). La hipocretina 1 tiene la misma afinidad por ambos receptores, mientras que la hipocretina 2 muestra una afinidad 10 veces mayor por el r-hip2. La activación de ambos receptores causa un aumento en las concentraciones de calcio intracelulares. Sus principales acciones se realizan a través de la estimulación del r-hip2 [69].

Las hipocretinas forman un sistema de proyección difuso hacia distintas regiones del SNC, sobre todo otros núcleos hipotalámicos (núcleo tuberomamilar histaminérgico y otros), núcleos troncoencefálicos y médula espinal [70]. Están implicadas, por tanto, en la regulación de múltiples funciones, autonómicas, comportamentales, neuroendocrinas, moduladoras de la vigilia y del ciclo vigilia-sueño, y en el control antinociceptivo.

El sistema neuronal de las hipocretinas proyecta a muchas áreas involucradas en el procesamiento del dolor dentro del SNC, incluyendo el propio hipotálamo, sustancia gris periacueductal, formación reticular ventrolateral, núcleo paraventral, núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario y láminas I, II y X de las astas posteriores espinales y trigeminales [71].

Estudios recientes en animales de experimentación han sugerido un papel complejo para las hipocretinas en la modulación del dolor. La destrucción del hipotálamo posterior en ratas origina hiperalgesia transitoria, lo que indica un posible papel del hipotálamo en el mantenimiento de un umbral nociceptivo basal [72]. La inyección de orexinas en el ratón, bien intraventricularmente o intratecalmente, revela que estas sustancias tienen efec-

tos antinociceptivos para los estímulos térmicos, mecánicos, químicos y para las respuestas comportamentales inducidas por los estímulos nociceptivos. En cambio, no tienen este efecto si se inyectan por vía subcutánea [73]. La estimulación del hipotálamo posterior, bien eléctrica o peptidérgica (microinyección de orexinas A y B), en ratas, modula la actividad en las neuronas del núcleo caudal del trigémino [74]. La inyección de orexina A disminuye las respuestas de las fibras A y C a la estimulación eléctrica dural y a la estimulación térmica nociceptiva de la cara, y reduce la actividad espontánea de estas fibras en el núcleo caudal del trigémino. Lo contrario ocurre si se aplica orexina B. Estos resultados apoyan el papel del área hipotalámica posterior en el procesamiento nociceptivo meníngeo. Los efectos antinociceptivos de la orexina A son más marcados que los de la orexina B.

Como ambos péptidos también intervienen en la regulación hipotalámica de las funciones neuroendocrinas y autonómicas, pueden suponer el nexo de unión entre los cambios endocrinos, autonómicos y los fenómenos nociceptivos vistos en cefaleas primarias [74].

Hasta ahora, las hipocretinas se han involucrado en la patogenia de la narcolepsia [75] y otros trastornos del sueño [76]. Recientemente también se ha comunicado la existencia de una pérdida masiva y progresiva de neuronas hipocretinérgicas en la enfermedad de Parkinson [77], que podría explicar los síntomas similares a la narcolepsia observados en esta enfermedad. En cambio, se ha visto una elevación de hipocretina 1 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con cefalea por abuso de analgésicos y migraña crónica, que se ha interpretado como una respuesta compensatoria al dolor cefálico crónico o bien como una expresión de respuesta hipotalámica al estrés debida al dolor crónico [78].

Un análisis de asociación genética ha permitido identificar un polimorfismo del gen del r-hip2 que muestra asociación alélica con el fenotipo de la CR [79]. Esto apoyaría la hipótesis de que las orexinas desempeñan un papel en la fisiopatología de algunas CTA, determinando la regularidad horaria de los ataques y que un trastorno en la transmisión hipotalámica orexinérgica hacia el núcleo caudal del trigémino podría conducir a patrones variables de activación del sistema trigeminal, lo que explicaría algunas de las características diferenciales de estas cefaleas unilaterales de corta duración. Pero hasta el momento actual, no hay estudios de hipocretinas, sus receptores o sus genes en las CTA y, concretamente, en el SUNCT. Por ello, su posible implicación en estas entidades morbosas, hoy por hoy, es sólo hipotética.

Otros neurotransmisores que actúan en el hipotálamo posterolateral también están implicados en el procesamiento de la información nociceptiva en el núcleo caudal del trigémino. La somatostatina es un neuromodulador secretado por el hipotálamo y en otras muchas zonas del SNC, con importante papel en la regulación de funciones metabólicas y neuroendocrinas. Además de su efecto periférico en el control del dolor (produce analgesia, ya que reduce los componentes vascular y nociceptivo de la inflamación neurogénica, actuando en los receptores pre y post-sinápticos en las fibras C) [80], se ha visto que también tiene un papel en el procesamiento central de la nocicepción y que, por lo tanto, podría tener su implicación en distintos tipos de cefa-

leas primarias, como el SUNCT y las CTA en general. La inyección de ciclosomatostatina (antagonista de la somatostatina) en el hipotálamo posterolateral de ratas reduce las respuestas de las fibras A y C en el núcleo caudal del trigémino ante la estimulación eléctrica dural, y disminuye su actividad espontánea. Es decir, el bloqueo de los receptores de somatostatina en el hipotálamo posterolateral tiene efecto antinociceptivo sobre la estimulación dolorosa dural y facial, mediada por mecanismos gástricos [81].

Para la CR, se ha sugerido una disfunción opioidérgica en los circuitos que generan y mantienen los ritmos biológicos, sobre la base de un estudio de PET que ha demostrado disminución de la captación de un ligando opioidérgico en la glándula pineal de pacientes durante un período sintomático [82].

## CONCLUSIONES

Datos clínicos, hormonales, hallazgos de neuroimagen funcional y de resultado terapéutico hablan a favor de que el hipotálamo se comporta como una pieza clave en la fisiopatología de las CTA y, entre ellas, del SUNCT. Son más las evidencias que existen de su implicación en la CR, al ser ésta una cefalea más prevalente y, por lo tanto, más accesible a estudios de este tipo, pero poco a poco se va ampliando nuestro caudal de conocimientos respecto al SUNCT (y respecto a las HP).

El hipotálamo forma parte de muchos circuitos o redes neurales implicadas en una amplia gama de funciones biológicas (comportamentales, de memoria, afectivas, cognitivas, neuroendocrinas, neurovegetativas, hormonales, de control de ritmos biológicos, de control central antinociceptivo, etc). No es de extrañar, por tanto, que sea relevante en la génesis o desarrollo del SUNCT y de las otras CTA, puesto que permite explicar muchos de los síntomas y signos que aparecen en estos síndromes de cefalea y, además, su modulación, peptídica o eléctrica, puede modificar el curso natural de estas enfermedades. Aún no hay datos suficientes como para deducir si se trata del generador o uno de los generadores centrales de estas enfermedades, o bien si ejerce un efecto permisivo sobre la cascada de eventos que conducen al fenotipo final de estos síndromes. En este último caso podría actuar como oscilador o como parte malfuncionante del circuito de control antinociceptivo, o con otra función aún no bien conocida.

Quedan muchos aspectos por investigar en el SUNCT: cómo son los ritmos plasmáticos de melatonina y de otras hormonas, estudios en el líquido cefalorraquídeo de orexinas y otros neurotransmisores, estudios morfométricos y bioquímicos (espectroscopia) del hipotálamo o de otras estructuras presuntamente implicadas, conocer los efectos terapéuticos de la melatonina, del litio, de la neuroestimulación periférica, ampliar nuestro conocimiento sobre los efectos de la neuromodulación profunda hipotalámica, incluso buscar otras dianas terapéuticas y aclarar cuáles son los verdaderos generadores de estas enfermedades. Es posible que en los próximos años se pueda ir completando el rompecabezas sobre el conocimiento de los mecanismos íntimos que conducen a esta enfermedad y a las otras CTA, y que se puedan investigar, por tanto, tratamientos más racionales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sjaastad O, Russell D, Horven I, Bunae U. Multiple neuralgiform, unilateral headache attacks associated with conjunctival injection and appearing in clusters. A nosological problem. *Proc Scand Migr Soc* 1978; 31.
2. Volcy-Gómez M. Cefalea en racimos: diagnóstico, fisiopatología y tratamiento. *Rev Neurol* 2006; 42: 114-21.
3. Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania: from the index patient to the disease. *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10: 295-301.
4. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2 ed. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): S1-160.
5. Sjaastad O, Saunte C, Salvesen R, Fredriksen TA, Seim A, Roe OD, et al. Shortlasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea. *Cephalalgia* 1989; 9: 147-56.
6. Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. SUNCT syndrome. Diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2002; 16: 373-83.
7. Pareja JA, Cuadrado ML. SUNCT syndrome: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 591-9.
8. Pareja JA, Cuadrado ML, Caminero AB, Barriga FJ, Barón M, Sánchez del Río M. Duration of attacks of first division trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 2005; 25: 305-8.
9. Santos-García D, Prieto JM, Blanco-González M, Iglesias-Gómez S, Rodríguez-Constenla I, Lema M. Síndrome SUNCT secundario a doli-comesgibasilar. *Rev Neurol* 2005; 41: 638-9.
10. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 2001; 124: 2347-60.
11. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997; 120: 193-209.
12. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiological implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1999; 19: 115-27.
13. Allen GV, Pronych SP. Trigeminal autonomic pathways involved in nociception-induced reflex cardiovascular responses. *Brain Res* 1997; 754: 269-78.
14. Jean A. The nucleus tractus solitarius: neuroanatomic, neurochemical and functional aspects. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1991; 99: 3-52.
15. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988; 23: 193-6.
16. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994; 117: 427-34.
17. Goadsby PJ, Edvinsson L. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania-evidence for trigemino-parasympathetic activation. *Cephalalgia* 1996; 16: 448-50.
18. Dartt DA. Signal transduction and control of lacrimal gland protein secretion: a review. *Curr Eye Res* 1989; 8: 619-36.
19. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 1994; 14: 320-7.
20. Gottselig R, Messlinger K. Noxious chemical stimulation of rat facial mucosa increases intracranial blood flow through a trigemino-parasympathetic reflex –an experimental model for vascular dysfunctions in cluster headache. *Cephalalgia* 2004; 24: 206-14.
21. Raeder JG. 'Paratrigeminal' paralysis of the oculo-pupillary sympathetic. *Brain* 1924; 47: 149-58.
22. Goadsby PJ, Matharu MS, Boes CJ. SUNCT syndrome or trigeminal neuralgia with lacrimation. *Cephalalgia* 2001; 21: 82-3.
23. Alstadhaug KB, Bekkelund S, Salvesen R. Circannual periodicity of migraine? *Eur J Neurol* 2007; 14: 983-8.
24. Denuelle M, Fabre N, Payoux R, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 2007; 47: 1418-26.
25. Dodick DW, Capobianco DJ. Treatment and management of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5: 83-91.
26. Ekbohm K. Patterns of cluster headache with a note on the relations to angina pectoris and peptic ulcer. *Acta Neurol Scand* 1970; 46: 225-37.
27. Kudrow L. The cyclic relationship of natural illumination to cluster period frequency. *Cephalalgia* 1987; 7 (Suppl 6): S76-8.
28. Leone M, Patrino G, Vescovi A, Bussone G. Neuroendocrine dysfunction in cluster headache. *Cephalalgia* 1990; 10: 235-9.
29. Chazot G, Claustrat B, Brun JM, Jordan D, Sassolas G, Schott B. A chronobiological study of melatonin, cortisol, growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. *Cephalalgia* 1984; 4: 213-20.
30. Strittmatter M, Hamann GF, Grauer M, Fischer C, Blaes F, Hoffmann KH, et al. Altered activity of the sympathetic nervous system and changes in the balance of hypophyseal, pituitary and adrenal hormones in patients with cluster headache. *Neuroreport* 1996; 7: 1229-34.
31. Caminero-Rodríguez AB, Pareja JA. Bases anatómicas y neuroquímicas que explican la frecuente asociación de las cefaleas con el sueño: el paradigma de la cefalea hipóica. *Rev Neurol* 2008; 47: 314-20.
32. Peres MF, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 993-5.
33. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallels groups. *Cephalalgia* 1996; 16: 494-6.
34. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1066-77.
35. Chazot G, Claustrat B, Brun J, Zaidan R. Effects on the patterns of melatonin and cortisol in cluster headache of a single administration of lithium at 7:00 pm daily over one week: a preliminary report. *Pharmacopsychiatry* 1987; 20: 222-3.
36. Morgan PJ, Barrett P, Howell HE, Helliwell R. Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiologic significance. *Neurochem Int* 1994; 24: 101-46.
37. Bettahi I, Guerrero JM, Reiter RJ, Osuna C. Physiological concentrations of melatonin inhibit the norepinephrine-induced activation of prostaglandin E2 and cyclic AMP production in rat hypothalamus: a mechanism involving inhibition of nitric oxide synthase. *J Pineal Res* 1998; 25: 34-40.
38. Sánchez del Río M, Álvarez-Linera J. Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol* 2004; 3: 645-51.
39. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998; 352: 275-8.
40. Sprenger T, Boecker H, Tolle TR, Bussone G, May A, Leone M. Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. *Neurology* 2004; 62: 516-7.
41. Morelli N, Pesaresi J, Cafforio G, Maluccio MR, Gori S, Di Salle F, et al. Functional magnetic resonance imaging in episodic cluster headache. *J Headache Pain* 2009; 10: 11-4.
42. May A, Bahra A, Büchel C, Turner R, Goadsby PJ. Functional magnetic resonance imaging in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing. *Ann Neurol* 1999; 46: 791-4.
43. Sprenger T, Valet M, Platzer S, Pfaffenrath V, Steude U, Tolle TR. SUNCT: bilateral hypothalamic activation during headache attacks and resolving of symptoms after trigeminal decompression. *Pain* 2005; 113: 422-6.
44. Cohen AS. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing. *Cephalalgia* 2007; 27: 824-32.
45. Matharu MS, Cohen AS, McGonigle DJ, Ward D, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache* 2004; 44: 747-61.
46. Matharu MS, Cohen AS, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic activation in paroxysmal hemicrania. *Ann Neurol* 2006; 59: 535-45.
47. Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 1997; 73: 431-45.
48. Jones AK, Brown WD, Friston KJ, Qi LY, Frackowiak RS. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc Biol Sci* 1991; 244: 39-44.
49. Sprenger T, Valet M, Hammes M, Erhard P, Berthele A, Conrad B, et al. Hypothalamic activation in trigeminal autonomic cephalalgia: functional imaging of an atypical case. *Cephalalgia* 2004; 24: 753-7.
50. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005; 366: 843-55.
51. May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999; 5: 836-8.
52. Wang SJ, Lirng JF, Fuh JL, Chen JJ. Reduction in hypothalamic 1H-MRS metabolite ratios in patients with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 622-5.
53. Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, Cevoli S, Testa C, Bivona G, et al. Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology* 2006; 66: 1264-6.
54. Leone M, Franzini A, D'Andrea G, Broggi G, Casucci G, Bussone G. Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. *Ann Neurol* 2005; 57: 924-7.
55. Lyons MK, Dodick DW, Evidente VG. Responsiveness of short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing to hypothalamic deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2009; 110: 279-81.

56. Franzini A, Ferroli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery* 2003; 52: 1095-101.
57. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology* 2006; 67: 150-2.
58. Schoenen J, Di Clemente L, Van den Heede M, Fumal A, De Pasqua V, Mouchamps M, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005; 128: 940-7.
59. Broggi G, Franzini A, Leone M, Bussone G. Update on neurosurgical treatment of chronic trigeminal autonomic cephalalgias and atypical facial pain with deep brain stimulation of posterior hypothalamus: results and comments. *Neurol Sci* 2007; 28 (Suppl 2): S138-45.
60. May A. Hypothalamic deep-brain stimulation: target and potential mechanism for the treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 2008; 28: 799-803.
61. Leone M, May A, Franzini A, Broggi G, Dodick D, Rapoport A, et al. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patients selection. *Cephalalgia* 2004; 24: 934-7.
62. Leone M. Deep brain stimulation in headache. *Lancet Neurol* 2006; 5: 873-87.
63. May A, Leone M, Boecker H, Sprenger T, Juergens T, Bussone G, et al. Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *J Neurosci* 2006; 26: 3589-93.
64. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355-474.
65. Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigeminohypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol* 2000; 84: 2078-112.
66. Hosova Y, Matsushita M, Sugiura Y. A direct hypothalamic projection to the superior salivatory nucleus neurons in the rat. A study using anterograde autoradiographic and retrograde HRP methods. *Brain Res* 1983; 266: 329-33.
67. Pyner S, Coote JH. Identification of branching paraventricular neurons of the hypothalamus that project to the rostroventrolateral medulla and spinal cord. *Neuroscience* 2000; 100: 549-56.
68. Tarnecki R, Mempel E, Fonberg E, Lagowska J. Some electrophysiological characteristics of the spontaneous activity of the amygdala and effect of hypothalamic stimulation on the amygdalar unit responses. *Acta Neurochirurg (Wien)* 1976; 23 (Suppl): S135-40.
69. Rainero I, De Martino P, Pinessi L. Hypocretins and primary headaches: neurobiology and clinical implications. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 409-16.
70. Peyron C, Tighe DK, Van Den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.
71. Cutler DJ, Morris R, Sheridhar V, Wattan TA, Holmes S, Patel S, et al. Differential distribution of orexin-A and orexin-B immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *Peptides* 1999; 20: 1455-70.
72. Hamba M. Effects of lesion and stimulation of rat hypothalamic arcuate nucleus on the pain system. *Brain Res Bull* 1988; 21: 757-63.
73. Mobarakeh JI, Takahashi K, Sakurada S, Nishino S, Watanabe H, Kato M, et al. Enhanced antinociception by intracerebroventricularly and intrathecally-administered orexin A and B (hypocretin-1 and 2) in mice. *Peptides* 2005; 26: 767-77.
74. Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Differential modulation of nociceptive dural input to (hypocretin) orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. *Pain* 2004; 109: 367-78.
75. De Vicente Álvarez-Manzaneda EE. Avances en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de narcolepsia-cataplejía. *Rev Neurol* 2008; 46: 550-6.
76. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Oku M, Nevsimalova S, Overeem S, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002; 59: 1553-62.
77. Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, Van Pelt J, Van Duinen SG, et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1577-85.
78. Sarchielli P, Rainero I, Coppola F, Rossi C, Mancini M, Pinessi L, et al. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia* 2008; 28: 714-22.
79. Rainero I, Gallone S, Valfre W, Ferrero M, Angilella G, Rivoiro C, et al. A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache. *Neurology* 2004; 63: 1286-8.
80. Pintér E, Helyes Z, Szolcsány J. Inhibitory effect of somatostatin on inflammation and nociception. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 440-56.
81. Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Inhibition of nociceptive dural input in the trigeminal nucleus caudalis by somatostatin receptor blockade in the posterior hypothalamus. *Pain* 2005; 117: 30-9.
82. Sprenger T, Willoch F, Miederer M, Schindler F, Valet M, Berthele A. Opioidergic changes in the pineal gland and hypothalamus in cluster headache: a ligand PET study. *Neurology* 2006; 66: 1108-10.

#### THE HYPOTHALAMUS IN SUNCT SYNDROME: SIMILARITIES AND DIFFERENCES WITH THE OTHER TRIGEMINAL-AUTONOMIC CEPHALALGIAS

**Summary.** Introduction. *SUNCT* belongs to the group of trigeminal-autonomic cephalalgias (TAC) –cluster headache and paroxysmal hemicranias–, since it shares a series of features with them. *SUNCT* was finally included in this group when the hypothalamus was proved to play a key role in its pathophysiology, an aspect that it has in common with other TAC. However, its clinical resemblance to trigeminal neuralgia of the first branch is notable, although it is accepted that the genesis of the trigeminal neuralgia is peripheral. Development. The article presents the evidence available to date that has made it possible to associate the hypothalamus with *SUNCT*, as well as outlining its similarities and differences with respect to other TAC. This evidence is clinical, hormonal, from functional neuroimaging (activation of the posteroventral hypothalamus) and from therapeutic outcomes (with deep hypothalamic stimulation). Likewise, a detailed description is provided of both the neuroanatomical bases (the hypothalamus as part of the neural networks involved in processes concerned with behaviour, memory, antinociceptive control, waking-sleep control and other circadian rhythms, etc.) and the neurochemical bases (orexins, somatostatin and endogenous opiates) that would support the hypotheses which researchers are attempting to establish to fit the evidence discussed earlier, which would have many points that overlap from one TAC to another. Conclusions. The question as to whether the hypothalamus is the/a generator of TAC or whether it is an element that allows its development remains open to debate, as does the issue of which would be the most plausible explanation for the phenotypic differences between them. Future studies will allow the enigma of *SUNCT* and the other TAC to be explained. [*REV NEUROL* 2009; 49: 313-20]

**Key words.** Functional neuroimaging. Hypothalamic stimulation. Hypothalamus. Primary headaches. *SUNCT*. Trigemino-autonomic cephalalgias.