

Regulación del Sistema Cardiovascular por el Sistema Nervioso Autónomo

José Iglesias Alfonso¹

Mario Estévez Báez²

Material publicado originalmente en formato html en:
librosabiertos:regulacion_autonomica_cardiovascular. InfoWiki. April 13, 2008, 11:41 CDT. Available at:
http://informed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:regulacion_autonomica_cardiovascular&rev=1208101264. Accessed April 13, 2008.

Introducción

La regulación de los órganos viscerales por el Sistema Nervioso ha sido históricamente un tema de investigación. Uno de los sistemas más importantes del organismo es el cardiovascular y obviamente, uno de los más estrechamente controlados por el Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Por otra parte, el control sobre el Aparato Circulatorio, constituyó un avance evolutivo clave en el desarrollo de los vertebrados, pues permitió sobrepasar el límite que imponía el tamaño corporal a la capacidad vascular y al gasto cardíaco. También, los trastornos en su funcionamiento se relacionan con un elevado índice de morbilidad y/o mortalidad. Se observa, tanto en trastornos muy comunes y de baja mortalidad, como son las disfunciones de la micción, sexuales, en la hipotensión ortostática, en el síncope vasovagal (Olesen J. et al, 2006), así como en la dramática muerte súbita cardíaca, tanto en niños como adultos (Estévez Báez M. y Villar Olivera C. E. 2007). Todo esto explica el gran interés, demostrado por la realización de numerosas publicaciones a lo largo de muchos años

William Harvey en 1628 en su tratado "*De Mortis Cordes*" (Harvey 1628), describió cómo funcionaba realmente el Sistema Cardiovascular, descubriendo el papel del corazón como bomba contráctil, impulsando la sangre en un movimiento circular desde él por las arterias y retornando al mismo por las venas. Pasaron casi dos siglos para que se comenzara a descubrir que esta actividad, estaba regulada por el SNA.

Fue a finales de la primera mitad del siglo XIX que se comenzaron a publicar los primeros trabajos, donde se daba a conocer que prácticamente todo el sistema cardiovascular, corazón y vasos sanguíneos (arterias y venas), está ricamente innervado por una red de nervios autónomos, tanto aferentes como eferentes, así

¹ Doctor en Medicina, Especialista de Primer y Segundo Grados en Fisiología, Investigador auxiliar, Profesor auxiliar, Hospital Docente Universitario "Dr. Carlos J. Finlay".

² Doctor en Medicina, Especialista de Fisiología de Segundo Grado, Investigador Titular, Profesor Consultante, Doctor en Ciencias Médicas, Académico Titular AIA, Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas MINSAP.

como el rol del SNA en su control. (Henle 1840, Weber 1846, Beale 1863, Dastre y Morat 1884, Smirnow 1895, Dogiel 1898, Bush 1929, Reiser 1933 y Hermann 1939; citados todos en Pi Suñer A. pag. 370 1954).

Descubrimientos claves, obtenidos de estudios durante más de 200 años han conducido a los conceptos actuales del control cardiovascular y nos dan un conocimiento general de la acción del SNC sobre el Sistema Cardiovascular (SCV). Ellos muestran cómo el avance integrador del conocimiento se ha basado en la experimentación esclarecedora y cuidadosa, usando como modelos los animales de experimentación. La realización de numerosos experimentos y estudios en animales y en el hombre, a lo largo de tantos años, han ido conformando los profundos conocimientos actuales sobre el control del Sistema Cardiovascular por el SNA, tanto del control simpático (Coote J. H., 2007) como parasimpático (Porges S. W. 1995, 1998, 2001, 2003, 2007a, 2007b, Grossman P. y Taylor E.W. 2007, Chambers A. S. y Allen J. J. B. 2007).

También en los últimos años se han demostrando interacciones entre ambas divisiones autonómicas a nivel central y periférico. En el tallo cerebral, numerosos estudios demuestran las importantes influencias de la serotonina, la adenosina y el trifosfato de adenosina en múltiples sitios, controlando la salida autonómica hacia el SCV. Estos son: el núcleo del tracto solitario (NTS), las neuronas preganglionares vagales cardíacas (NPVC), el núcleo ambiguo, el dorsal del vago y el área rostral ventro-lateral del bulbo raquídeo. Resulta de interés también el papel de varios subtipos de receptores en las diferentes regiones del tallo cerebral, involucrados en el control del SCV (Scislo, T. J. y D. S. O'Leary 2005; Jordan D. 2005). En la periferia, la presencia de un rico plexo neuronal intracardiaco, con interconexiones entre las terminales parasimpáticas (vago) y simpáticas, decenas de miles de neuronas y cientos de ganglios y además la presencia de neurotransmisores y neuromoduladores en el sistema nervioso intrínseco cardiaco, distintos a la acetilcolina y la noradrenalina, que han permitido a algunos autores plantear la existencia de un verdadero Sistema Nervioso Intrínseco Cardiaco (Estévez Báez M. 2007a) o un "*pequeño cerebro cardiaco*" (Armour J.A. 2007), lo que hace aún más compleja la comprensión de la regulación nerviosa.

En este trabajo nos proponemos reseñar de forma general esta información y aunque aún no se ha logrado un modelo de funcionamiento que satisfaga todos los hallazgos experimentales y/o que explique todos los trastornos, creemos que es de vital importancia una actualización de esta temática que nos permita tener una visión general de lo alcanzado y de las cuestiones que se preconiza en que hay que profundizar.

Antecedentes históricos

Desde los experimentos de los hermanos Weber en 1846, seccionando los nervios vagos, se conoce el efecto inhibitorio de este nervio sobre el corazón. Asimismo,

desde los experimentos de Von Bezold y Cyon, se conoce el efecto excitatorio de los nervios simpáticos (Pi Suñer A. y Pi Suñer S. 1965).

En fecha tan lejana como mediados del siglo XIX autores como Claude Bernard en 1865 y Darwin en 1872, (citados por Courmand A.1979), planteaban la influencia sobre el corazón, tanto de las vías eferentes vegetativas, como de las aferencias desde la periferia o centros superiores. Darwin incluso, aunque no aclaró los mecanismos neurofisiológicos que traducen la expresión emocional inicial por el corazón, sí expuso la relación dinámica que se establecía entre éste y el cerebro por vía neural y reconoció que esta comunicación era bidireccional. Sin embargo, posteriormente Langley J. N. en 1921 hizo una descripción del sistema nervioso autónomo y restó importancia a las estructuras reguladoras centrales y aferentes. El énfasis principal se puso en los nervios motores periféricos; la investigación y la teoría enfocaron su atención al antagonismo entre las vías eferentes simpáticas y parasimpáticas sobre los diferentes órganos viscerales diana, lo que provocó una falta de interés en las influencias aferentes, tanto para las áreas del tallo cerebral que regulan las vías eferentes específicas, como para las de la médula espinal.

El concepto antiguo del nervio vago y de las vías simpáticas, enfocó la atención en una vía eferente no diferenciada, que fue asumida para modular “el tono” de los mismos para varios órganos diana a la vez. El enfoque principalmente dirigido al antagonismo pareado tuvo como consecuencias, en la Fisiología, la Psicofisiología y la Medicina Psicosomática; una aceptación y uso de conceptos globales tales como el balance autónomo o el tono simpático o vagal, sin tener en cuenta en muchas ocasiones las vías aferentes, ni el efecto de las estructuras suprasegmentarias del SNC. Irónicamente, el origen de la Psicofisiología moderna está a menudo vinculado con el condicionamiento clásico de la actividad autónoma, el cuál, demostrado por Pavlov en 1927, requiere que se involucren estructuras superiores del cerebro en la modulación de las respuestas viscerales (Porges S. W., 2007b).

A pesar de este enfoque parcial, otros autores continuaron viendo al SNA como un sistema mucho más complejo e integral. Augusto Pi Suñer, en su enciclopédico libro “Sistema Neurovegetativo”, laureado con el premio Pourat de la Academia de Ciencias de Francia, de 1947, reeditado y revisado en 1954, y basado en una amplísima revisión bibliográfica de resultados de hechos experimentales de numerosos autores, exponía la organización del SNA, con sus vías aferentes y eferentes, así como los centros moduladores a lo largo de todo el neuroeje, desde la corteza cerebral, pasando por el tálamo, hipotálamo, centros del tallo cerebral, médula espinal hasta los ganglios periféricos y terminaciones nerviosas en los órganos diana, exponiendo infinidad de interrelaciones, tanto dentro del SNA como con el Sistema Somático.

En 1949, a W. Hess le fue conferido el Premio Nobel por su obra. La conferencia pronunciada en la ceremonia del premio fue: “El Control Central de la actividad de los órganos Internos”. En ella, enfatizaba la importancia de los circuitos de

retroalimentación que conectan los órganos periféricos con las estructuras del cerebro y la bidireccionalidad de estos circuitos de retroalimentación. Además afirmaba: “...aunque mucho puede ser aprendido acerca de funciones y estructuras neurales por los paradigmas experimentales tradicionales (e.g el bloqueo neural, cirugía, estimulación eléctrica), los circuitos dinámicos de retroalimentación no pueden ser adecuadamente estudiados a través de estos paradigmas” (Porges S. W 2007b).

Este enfoque coincide con el esquema de organización anátomo-fisiológico tanto segmentario como suprasegmentario, descrito por Estrada R. y Pérez J. (1977), donde se expone cómo el desarrollo filogenético del Sistema Nervioso desde los primeros organismos vivos multicelulares va evolucionando y haciéndose más complejo hasta llegar al hombre, pero conservando la esencia primitiva de organización con tres sectores:

- Aferente o Sensitivo
- Intercalado o de Asociación
- Eferente o Motor

Con este enfoque abordamos este trabajo.

El SNA en la regulación de la función cardiovascular

El control del SNA, afecta funciones globales del Aparato Circulatorio, como son:

- El bombeo cardiaco, modificando la frecuencia y fuerza de las contracciones cardiacas.
- La redistribución del flujo sanguíneo hacia los tejidos más necesarios en un momento determinado.
- El control rápido de la presión arterial.

Estas acciones las logra el SNA a través de complejos reflejos, donde la diversa información aferente (sensitiva) es integrada a diferentes niveles del neuroeje y mediante las vías eferentes (motoras) viscerales, simpáticas y parasimpáticas, se modifica la función cardiovascular. Tanto el Parasimpático como el Simpático inervan al corazón y los vasos sanguíneos, aunque estos últimos son inervados fundamentalmente por vías simpáticas, excepto los capilares, que no poseen inervación.

Numerosos estudios experimentales y reportes en la literatura de investigaciones neuroanatómicas y fisiológicas desde el Siglo XIX hasta el presente, ampliamente reseñados en un trabajo de Coote J. H. (2007) y acuñados como conceptos en libros de texto de Fisiología, como Guyton A. (2006), han demostrado que en gran parte, el control Cardiovascular por el SNA, se lleva a cabo por medio de una red de áreas neuronales específicas ubicadas en el tallo cerebral, denominada “*centro vasomotor*”, donde existe un alto grado de integración de la información:

- Sensitiva visceral, proveniente de los barorreptores (de baja y alta presión) de cavidades cardíacas y grandes vasos sanguíneos, además de los quimiorreceptores.
- Del centro respiratorio bulbar.
- De estructuras supra-segmentarias tales como: zonas de la corteza cerebral, los complejos amigdalinos, el hipotálamo y la sustancia reticular del diencefalo, mesencefalo y protuberancia en distintos estados emocionales y conductuales.

Toda esa compleja integración, determina un flujo de salida de ese centro por las vías eferentes parasimpáticas y simpáticas, hacia todo el aparato cardiovascular. Este control es tónico y oscilante, sincronizado con el ritmo respiratorio y los latidos cardíacos, lo que determina el tono vasomotor y las ondas de Mayer de la presión sanguínea arterial. Además, tiene una distribución viscerotópica, tanto aferente como eferente. Esto desencadena una acción vasomotora diferente, de acuerdo al lugar específico de las áreas del centro que se estimulan, lo que se corresponde con incrementos o disminuciones del tono en determinados lechos vasculares, en dependencia de situaciones fisiológicas específicas, ante conductas como: el ejercicio, el sueño, el despertar, el sexo o de situaciones para mantener la homeostasis, como son: la termorregulación, el balance energético y la hidratación (Jänning W. 1996, Coote J. H., 2007). Este centro es altamente dependiente de los supra-segmentos, quienes tienen además vías directas, particularmente desde el hipotálamo, que sin hacer relevo en el centro vasomotor llegan a las neuronas preganglionares simpáticas (Guyton A., 2006, Coote J. H., 2007), por lo que no solo el centro determina el flujo de salida final del SNA. Todo ello hace más complejo aún todo el sistema y la comprensión de su funcionamiento.

Centro vasomotor y control del sistema vasoconstrictor

El centro vasomotor se encuentra localizado en un área bilateral, en la sustancia reticular del bulbo y en el tercio inferior de la protuberancia. Este centro transmite impulsos parasimpáticos a partir de neuronas del núcleo ambiguo, que dan origen a fibras eferentes del nervio vago el cual inerva al corazón así como impulsos simpáticos a través de las neuronas preganglionares simpáticas del asta intermedio-lateral de la médula espinal y de allí a los nervios simpáticos periféricos, llegando este control virtualmente a todas las arterias, arteriolas, venas y al corazón. Aunque la organización total del centro vasomotor es todavía poco clara, los experimentos han hecho posible identificar ciertas áreas importantes. Ellas son:

- Área sensorial (aferente parasimpática).
- Área vasodilatadora (área moduladora, recibe de la sensorial e inhibe la vasoconstrictora).

- Área vasoconstrictora (área rostro-ventro-lateral (ARVL) y área rostro-ventro-medial (ARVM), neuronas presimpáticas que proyectan a neuronas preganglionares simpáticas en la medula espinal) (Fig. 1) (Guyton A., 2006).

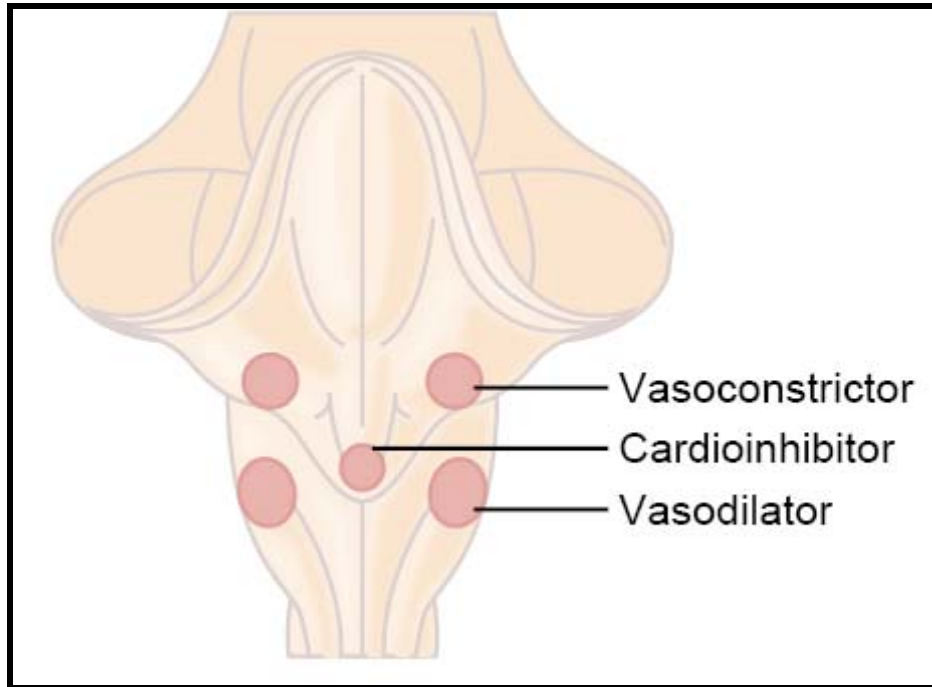


Figura 1. Centros clásicos de regulación autonómica reportados. Ver explicación en el texto

Inervación del corazón

Como ya se dijo, al corazón llegan fibras nerviosas parasimpáticas y simpáticas (ver Fig.2). Las abordaremos de forma separada, pero existe una interacción muy estrecha entre ambas vías, tanto a nivel del Tallo Cerebral, como en la periferia, y a nivel del plexo cardíaco, tanto extrínseco como intrínseco.

Inervación y control parasimpático cardíaco

La innervación parasimpática cardíaca es a partir de ramas del nervio vago y contiene tanto aferencia autonómica (sensitiva), como eferencia autonómica (vía motora). El nervio vago se forma a partir de varias raíces separadas, seis u ocho filetes, que se unifican para formar un tronco único intracraneal que sale por el surco lateral posterior del bulbo, por fuera de la oliva, en forma de pequeñas raíces, entre la raíz del IX y la raíz del XI par. El nervio, fuera del bulbo, sale del cráneo junto con los pares craneales IX y XI por el agujero yugular o rasgado posterior. Dentro del agujero yugular el nervio se engruesa para formar el ganglio yugular o superior. Desde su salida por el agujero rasgado posterior, su trayecto

es descendente, vertical, mostrando junto a la base del cráneo otro engrosamiento que es el ganglio plexiforme (ganglio inferior), situado un poco por debajo de la base del cráneo y que es más voluminoso que el anterior, fusiforme, de uno a dos cm de longitud. Ambos ganglios, el yugular y el plexiforme, son también sensitivos y contienen las fibras sensitivas del vago. Desciende por el cuello. El nervio está profundamente situado en la vaina carotídea (paquete vásculo-nervioso del cuello), entre la vena yugular interna (lateralmente) y la arteria carótida (medialmente), localizándose sobre la aponeurosis y los fascículos musculares prevertebrales. A nivel de la parte inferior del cuello, en el lado derecho, el nervio discurre anterior a la arteria subclavia y penetra en el tórax. En el tórax forma el plexo esofágico, en donde se une con el nervio del otro lado para formar los troncos vagales anterior y posterior. En el lado izquierdo, al entrar en el tórax, discurre entre las arterias carótida común y subclavia (García Ruiz J. 2008).

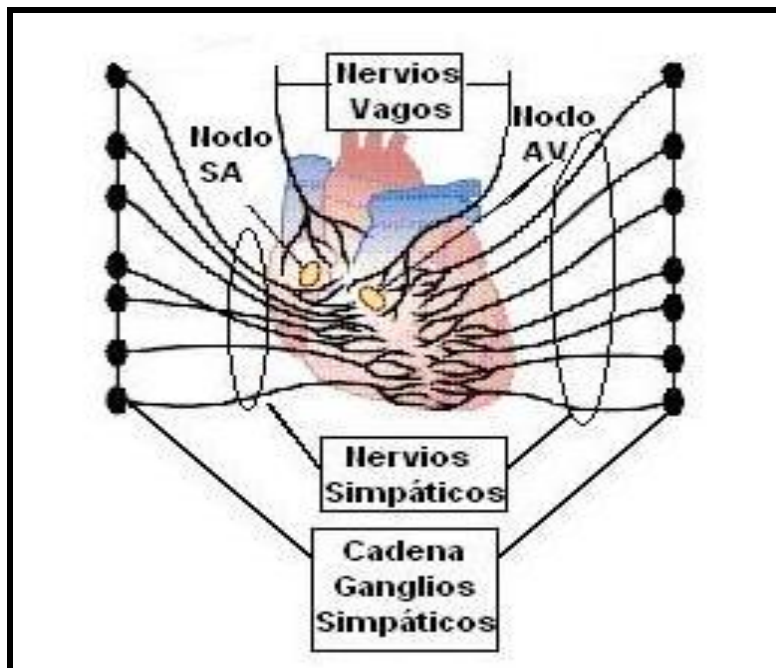


Figura 2. Inervación autonómica cardíaca.

Ya desde su porción cervical, el vago emite diferentes ramos, destacándose para la inervación cardíaca el nervio depresor, constituyente del ramo cardíaco vagal cervical superior. Algo más adelante, surgen dos o tres ramitos del nervio vago, que corriendo a lo largo de la arteria carótida contribuyen al engrosamiento de los ramos cardíaco cervical superior. Una rama del vago da origen a los nervios laríngeos y de este nervio se independizan fibras que van a constituir los ramos cardíacos medios del vago. Existe un ramo anastomótico procedente del nervio laríngeo inferior (rama del vago), que establece vínculo con el ganglio cervical inferior simpático (estrellado). Desde los nervios vagos (derecho e izquierdo) se

desprenden ramas llamadas cardiacas, que se unen con los nervios cardiacos superior, medio e inferior (provenientes de la cadena simpática) y conforman una aglomeración de fibras del sistema nervioso autónomo, denominada *plexo cardiaco*. El mismo se divide en porción superficial y porción profunda. La porción superficial se ubica por debajo del cayado aórtico y por delante de la arteria pulmonar derecha. Ésta se relaciona principalmente con la inervación vegetativa de la arteria coronaria derecha, envía ramos hacia el plexo cardiaco profundo y al plexo pulmonar. La porción profunda posee dos partes, una derecha y otra izquierda. Todas las fibras preganglionares parasimpáticas cardiacas van a terminar en el plexo cardiaco, en cuyas redes encuentran las agrupaciones neuronales parasimpáticas posganglionares.. Estas neuronas posganglionares forman acúmulos en algunas zonas, lo que ha permitido la identificación morfológica de algunos agrupamientos celulares (Estévez Báez M. 2007b).

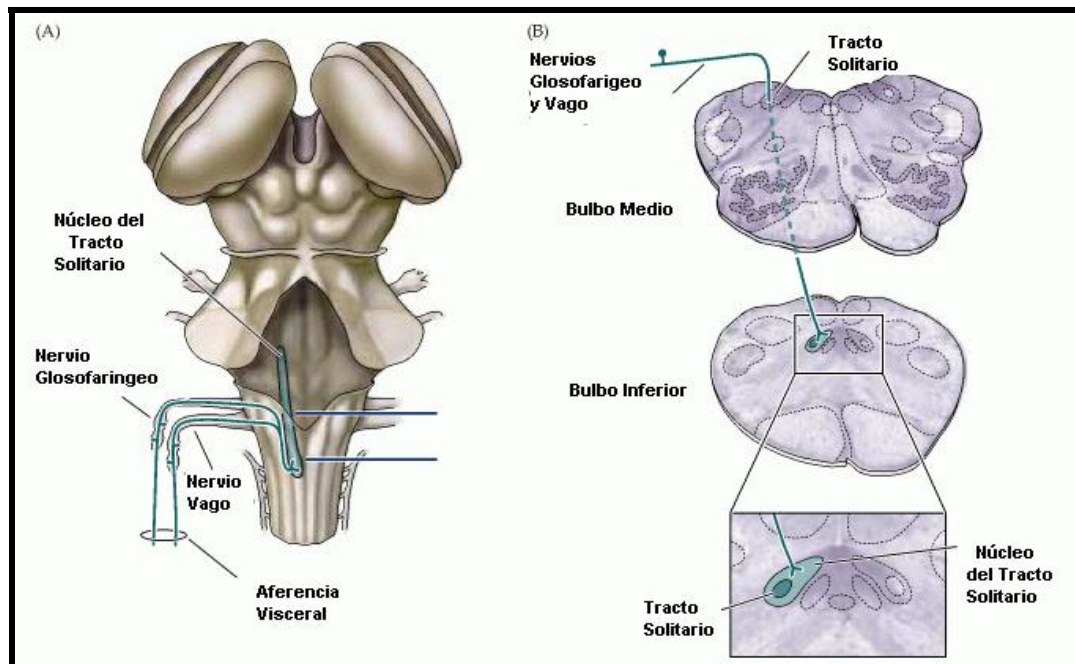


Figura 3 Vía aferente vagal.

Vía aferente del nervio vago

Alrededor del 80-85 % de las fibras nerviosas en el nervio Vago son aferentes. Las fibras se proyectan también viscerotópicamente al NTS (Loewy AD. y Spyer KM, 1990; Ritter et al., 1992) (ver Fig. 3). Las aferencias del vago, no son propiamente somato-sensoriales, intervienen sobre todo en los reflejos cardiacos. No obstante, como en el caso de las modalidades sensoriales somáticas, los cuerpos de las células de las fibras aferentes viscerales están en los ganglios de las raíces dorsales o en los ganglios sensoriales asociados con los nervios craneales. En este caso, el nervio vago en su trayecto tiene dos ganglios que ya

mencionamos: el yugular y el plexiforme. Las células de estos ganglios son semejantes a las de los ganglios espinales y a las de los ganglios de otros nervios craneales sensitivos o mixtos. Su prolongación única se divide en dos ramas: una periférica que se extiende hasta el territorio sensitivo del nervio; otra central que penetra en el neuroeje por el surco colateral posterior y termina en el Núcleo del Haz o Tracto Solitario (NTS), por debajo de la raíz sensitiva del glossofaríngeo (García Ruiz J., 2008).

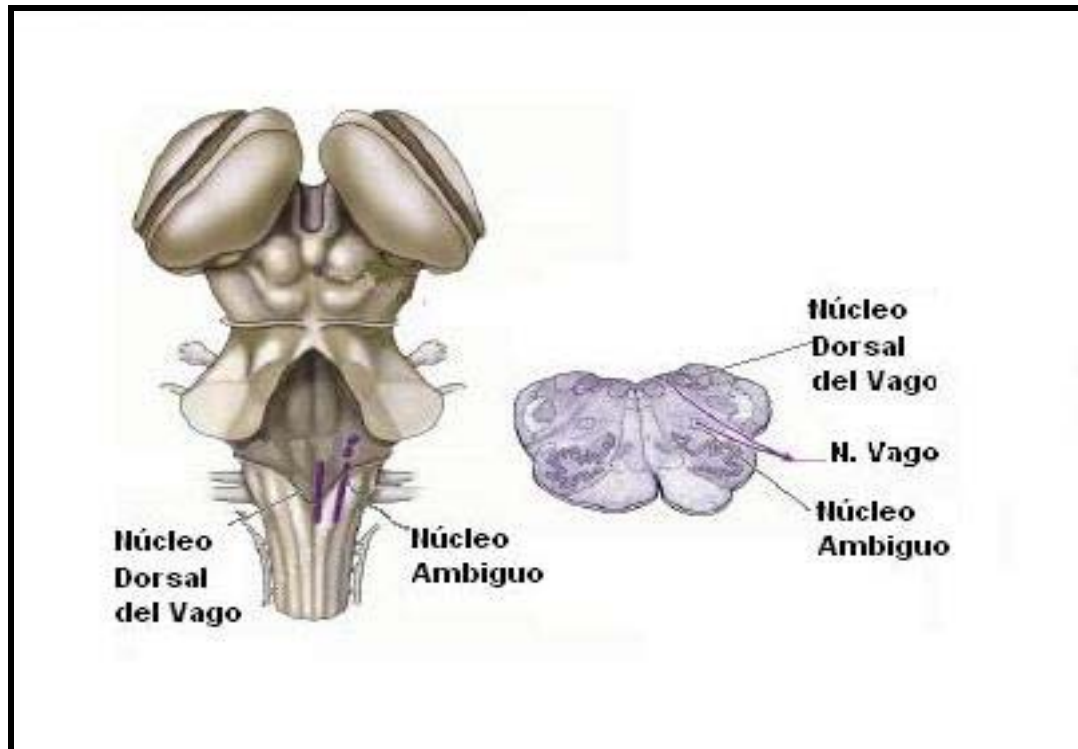


Figura 4. Ver explicación en el texto.

Centro de integración vagal

Núcleo del tracto solitario

El NTS está localizado bilateralmente en las porciones postero-laterales del bulbo raquídeo superior y en la parte inferior de la protuberancia (ver Fig. 4). Considerado como el área sensorial del centro vasomotor, este núcleo integra una gran variedad de información sensorial visceral. Recibe señales aferentes del sistema circulatorio y de las vísceras de la cabeza y el cuello principalmente, a través de los nervios: vago, glossofaríngeo y facial, y las señales de salida de él, ayudan a controlar las actividades tanto del área vasoconstrictora como del área vasodilatadora, permitiendo así el control “reflejo” de muchas funciones circulatorias (Guyton 2006).

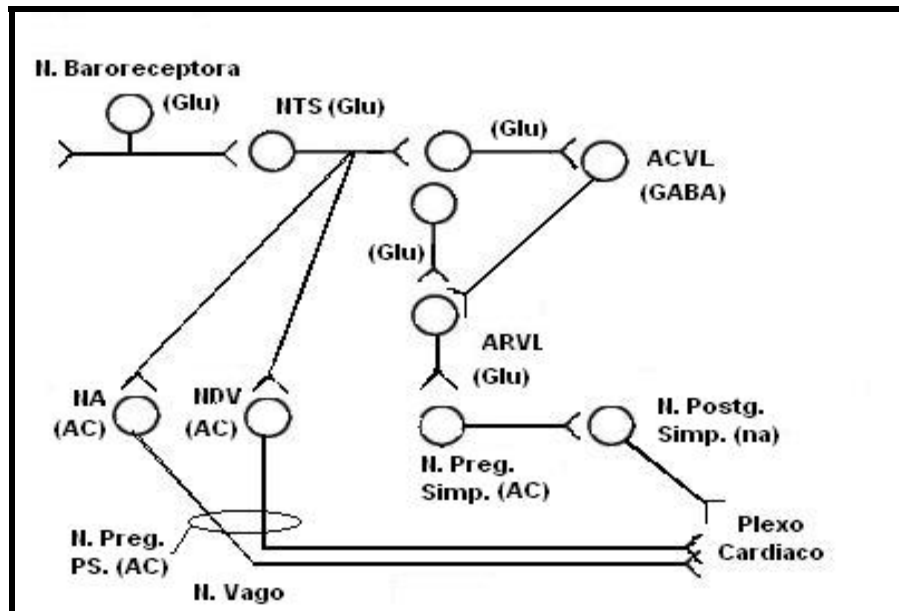


Figura 5. Ver explicación en el texto.

Un ejemplo es el reflejo baroreceptor para el control de la presión arterial, que veremos en detalle posteriormente. Las fibras eferentes del NTS que reciben información desde los barorreceptores, estimulan al núcleo ambiguo, origen de la innervación parasimpática cardíaca. De modo, que un aumento de TA produce un aumento del tono parasimpático y una disminución refleja de la resistencia vascular, debido a una disminución del tono simpático vascular y por tanto una disminución de la tensión arterial y bradicardia refleja. El NTS es regulado por una enorme cantidad de neurotransmisores y neuromoduladores liberados desde neuronas provenientes de otros núcleos supra-segmentarios encefálicos o por interneuronas (ver Fig.5 y 6) (Castillo-Meléndez M., et al. 1994, Ohta H., Talman W. T , 1994., Lawrence, A.J. y Jarrot, T.B., 1996, Ashworth-Preece M.A., et al. 1997).

El principal neurotransmisor en el NTS es el L-Glutamato (Talman WT, Perrone MH, y Reis DJ., 1980; Leone C. y Gordon F.J., 1989; Gordon F. J. y Sved A. F., 2002; Santos Moreira T. et al., 2005). En este sentido se ha observado que las neuronas de segundo orden poseen receptores de Glutamato del tipo NMDA (*N*-methyl-D-aspartate); estos receptores también se distribuyen en neuronas de órdenes superiores (Yen J. C., Chan J. Y. H., y Chan S. H. H.. 1999). Otros receptores al L-Glutamato, tanto en las terminales presinápticas como en las postsinápticas son sensibles al ácido α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionico (AMPA) (Ashworth-Preece M. A., Chen F., Jarrott B., Lawrence J. A., 1999)

Las neuronas aferentes de diferentes órganos o estructuras, terminan en el NTS de forma organizada, viscerotópicamente. Las neuronas asociadas al baro o al quicio-reflejo también se encuentran en zonas diferentes (Colombari E. et al., 2001, Baptista V. et al, 2005).

NTS, en tanto que en la parte rostral del NTS, la administración de adenosina provocó una elevación de la presión arterial. La microinyección de ATP en el área sub-postrema del NTS, redujo el ritmo cardíaco y la presión arterial por una acción en el receptor purinérgico P2x, lo que es bloqueado por el saramin. Los microinyecciones de ATP afectaron diferenciadamente la conductancia vascular en lechos vasculares periféricos regionales, con los incrementos más marcados en el lecho ilíaco y efectos menores en el mesentérico superior y los lechos vasculares renales (Phillis, J. W., T. J. Scislo, et al. 1997).

Por otra parte, se ha visto que los receptores centrales a la vasopresina V1 pueden contribuir a la bradicardia e hipotensión post-hemorrágica. Hay una alta densidad de receptores V1 y de A2a en el NTS y ambos están involucrados en el control cardiovascular, por lo que pueden interactuar. Las respuestas evocadas por receptores A2a en el NTS son mediadas en su mayor parte por mecanismos no glutamérgicos y posiblemente son por la liberación de vasopresina (Scislo, T. J. and D. S. O'Leary 2006).

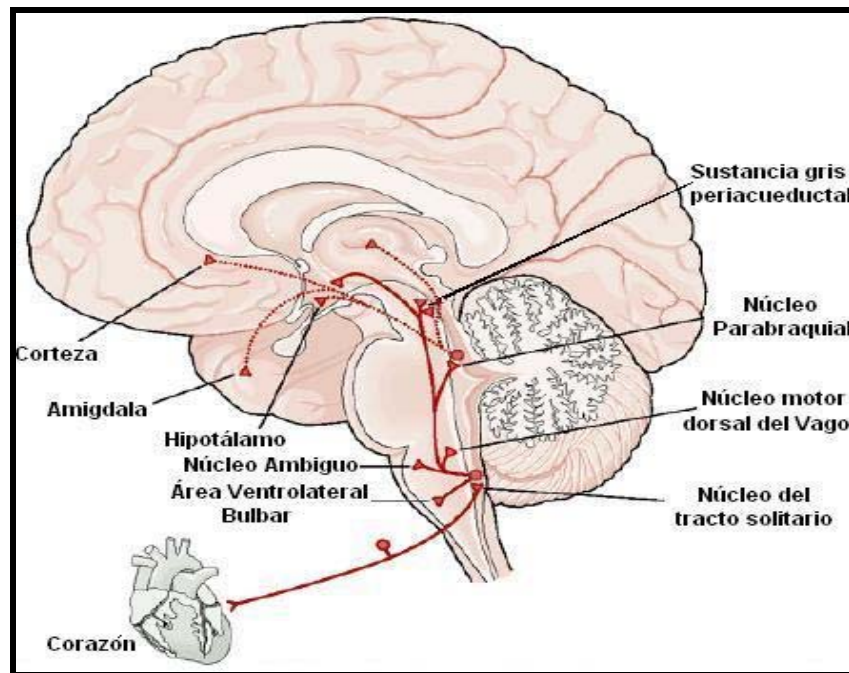


Figura 7. Ver explicación en el texto.

Las neuronas de segundo orden en el NTS transmiten a varios sitios en el tallo cerebral inferior, tallo cerebral superior, hipotálamo y amígdala, estableciendo vías neurales bien organizadas que son la base para la regulación de distintos órganos (Fig.7). Se supone que las aferencias viscerales del nervio vago no están normalmente asociadas con la generación de dolor visceral. Pero esto se ha cuestionado últimamente, ya que la estimulación de estas aferencias induce reacciones tales como vasodilatación y extravasación de plasma en la mucosa, que son típicas de aferencias nociceptivas. De otra manera, es probable que la

mayoría de los impulsos en las aferencias viscerales vagales nunca alcancen a tener conciencia, pero ellos están asociados con sentimientos generales como el hambre, la saciedad, náusea etc. Finalmente, los experimentos en animales demuestran que las aferencias vagales pueden estar involucradas en el control inhibitorio central de la nocicepción y el dolor (Randich. A., y Gebhart G.F., 1992). No obstante, la información aferente visceral de la cual no somos conscientes es esencial para el funcionamiento de los reflejos autonómicos. Los ejemplos específicos descritos en más detalle más tarde incluyen información aferente pertinente para el control cardiovascular (Jänning W. 1996, Purves D et al. 2001),

Neuronas preganglionares del nervio vago

En el SNA, o sea, tanto para el parasimpático como para el simpático, la vía eferente (motora) autonómica está compuesta por dos neuronas, la primera llamada preganglionar y la segunda postganglionar.

Los estudios de trazados anatómicos y de registros electrofisiológicas, han permitido localizar los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares vagales cardiacas que inervan el corazón. En una variedad amplia de especies, éstas se localizan en dos núcleos, que se encuentran en el Bulbo Raquídeo: el núcleo ambiguo (NA) y el núcleo dorsal del Vago (NDV), además de la región entre ambos (llamado grupo intermedio) (Fig. 4 y 5). Se han realizado numerosas investigaciones evaluando el papel que desempeñan las neuronas de ambos núcleos en el control de la actividad cardiaca en diferentes especies, así como su evolución filogenética y su importancia en el comportamiento (Porges S. W. 1995, 1998, 2001, 2003, 2007a, 2007b, Grossman P. y Taylor E. W. 2007, Chambers A. S. y Allen J. J. B. 2007).

En los mamíferos y en otras especies, las fibras de ambos núcleos llegan a los ganglios cardiacos de donde salen las fibras hacia el corazón. Las NPVC dentro de cada núcleo, se diferencian en su estructura y función y esto puede reflejar su origen filogenético, así como la proporción de la inervación cardiaca (Taylor E. W. et al. 1999).

Neuronas del núcleo dorsal del vago (NDV), cuyos axones son de tipo amielínicos (fibras C) producen pocos efectos cronotrópicos (frecuencia cardiaca), dromotrópicos (velocidad de conducción) e inotrópicos (fuerza de contracción). Su bajo ritmo de actividad habitual, no tiene una relación obvia con las variables respiratorias o cardiacas. No son influidas por la estimulación de los baroreceptores arteriales, pero pueden ser activadas con una latencia corta, por la estimulación de aferencias amielínicas cardiopulmonares. Por otra parte, en el núcleo ambiguo (NA) cuyas fibras son mielinizadas tipo B, las neuronas tienen un efecto mucho mayor sobre el cronotropismo cardiaco; se reporta que en animales anestesiados ellas tienen poca o ninguna actividad, pero cuándo son inducidas para descargar, muestran un claro aumento de actividad en relación con el pulso arterial, debido a una entrada excitatoria poderosa desde los baroreceptores

arteriales (Jordan D., 2005). Además, su actividad está modulada en fase con la respiración, reduciéndose durante la fase inspiratoria e incrementándose durante la post-inspiración (Gilbey M. P. et al. 1984). Sobre la base de la estimulación eléctrica incremental del nervio vago, ha sido concluido que la desaceleración cardiaca era únicamente debida a las fibras eferentes mielinizadas (Middleton S. et al. 1950, Jordan D.2005, Gary G. et al 2007). Estas neuronas eferentes están topográficamente organizadas y establecen las vías eferentes para los diversos tipos de regulaciones específicas en órganos como: corazón, pulmón y tracto superior gastrointestinal (Loewy A. D. y Spyer KM., 1990; Ritter et al., 1992). (Ibersen S., Ibersen L., Saper C.B., 2000, Jordan D.2005) (ver grafico tallo cerebral).

Las proporciones de las fibras nerviosas de uno u otro núcleo que llegan al corazón y el papel evolutivo en determinar algunos patrones de conducta han sido ampliamente discutidas en la literatura. Una de las teorías es la Polivagal de Porges S. W.(1995), quien declaró en un inicio que la regulación del tono cardiaco vagal por el NA sólo se encontraba en los mamíferos, planteando que los reptiles, solo tienen el sistema más antiguo del vago, o sea el del NDV. La Teoría Polivagal hizo énfasis en distinguir neurofisiológica y neuro-anatómicamente entre las dos ramas del nervio vago y declaró que cada rama da soporte a estrategias diferentes en la conducta de adaptación.

La teoría articula tres etapas filogenéticas del desarrollo del sistema nervioso autonómico en los vertebrados. Cada etapa está asociada con un subsistema autonómico distinto o circuito que es retenido y expresado en mamíferos. Estos subsistemas autonómicos están filogenéticamente organizados y en cuanto a la conducta, asociados a la comunicación social (e.g., expresión facial, la vocalización, la escucha), la movilización (e.g., lucha – fuga), y la inmovilización (e.g., simulando la muerte en los animales y síncope vasovagal). Ellos son dependientes de las funciones del Vago mielinizado, el cual sirve para apoyar estados de conducta calmados, inhibiendo las influencias simpáticas al corazón e inhibiendo al eje Hipotálamo–Hipófiso-Adrenal (HHA). El sistema de movilización depende del funcionamiento del Sistema Nervioso Simpático. El componente filogenéticamente más primitivo del hombre, el sistema de inmovilización, es dependiente del Vago amielínico, el cual está presente en la mayoría de los vertebrados.

Con el aumento de la complejidad neural debida al desarrollo filogenético, el repertorio de conductas y afectividad del organismo se enriqueció. Los tres circuitos pueden ser conceptualizados como dinámicos, proveyendo respuestas adaptativas para eventos seguros, peligrosos, o que amenazan la vida en los contextos. La Teoría Polivagal propone un modelo filogenético jerárquico ordenado, para describir la secuencia de estrategias autonómicas de respuesta ante los retos de todo orden.

Funcionalmente, cuando el ambiente es percibido como seguro, son expresadas dos características importantes. Primera, la condición corporal está regulada de

una manera eficiente para promocionar crecimiento y restauración (e.g., homeostasis visceral). Esto se logra a través de un incremento en la influencia de las vías motoras mielinizadas vagales sobre el marcapasos cardíaco que desacelera el corazón, inhibe los mecanismos de lucha/huida del sistema nervioso simpático, e inhibe el sistema de respuesta de tensión nerviosa del eje Hipotálamo-hipófiso-adrenal (e.g., Cortisol), y reduce la inflamación por reacciones inmunes modulantes. Por lo tanto, este autor (Porges) declaró: “que el desarrollo filogenético resulta en un incremento del control neural del corazón por el sistema vagal mielinizado en los mamíferos” (NA).

Por último, Porges S. W. 2007 en su trabajo “La perspectiva Polivagal” hace un intento para aplicar otras teorías derivadas de la Teoría Polivagal, dando a entender que las discrepancias existentes en la literatura han tenido una relación con los métodos de medición neurofisiológicos y los mecanismos neuroanatómicos, y funciones de adaptación de la vía vagal eferente. Este enfoque enfatiza que las parcialidades o los mitos de disciplina ocurren, cuando las investigaciones están limitadas a niveles psicológicos o fisiológicos de investigación. La perspectiva polivagal propone que es necesario, para entender las acciones eferentes del vago en el corazón, no sólo tomar en cuenta un nivel neurofisiológico de exploración, sino también la función adaptativa de regulación neural del corazón, interpretada dentro del contexto de la filogenia del Sistema Nervioso Autónomo.

Otros autores (Grossman P. y Taylor E. W., 2007) rebaten estos planteamientos, pues han encontrado una localización dual para las neuronas preganglionares vagales (NPV) (Taylor, 1994) y que estas sean funcionalmente importantes en todos los vertebrados (Taylor et al., 1999, 2001). Éste puede ser particularmente el caso con el control vagal central ejercido sobre el corazón por las NPVC. Ellos reportan que la proporción de NPVC localizadas ventro-lateralmente, fuera del NDV es variable en un rango amplio de vertebrados. En los mamíferos esta localización es principalmente el NA, alrededor 30 % del total de NPV y hasta el 70 % de las NPVC están en el NA, donde las entradas inhibitorias de las vecinas neuronas inspiratorias pueden ser el mecanismo central primario que genera la arritmia sinusal respiratoria.

En vertebrados inferiores, un área discreta similar al NA, existe en aves y algunos anfibios y reptiles mientras en peces y otros reptiles las células ventrolaterales tienen una distribución más dispersa a lo largo del bulbo raquídeo. Se reporta que durante la metamorfosis del neoteno axolotl (*Ambystoma mexicanum*, larva de la Salamandra Mexicana) ocurre una duplicación del número de NPV y la reubicación del 15 % ventrolateralmente fuera del NMD constituyendo un NA primitivo (Taylor et al., 2001a, b). Este cambio está acompañado por un incremento de la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV). En peces y cocodrilos la proporción de NPV en el NA es más cercana al 10 % y en algunos lagartos y aves es del 2–5 %. Sin embargo, las NPVC están distribuidas desigualmente entre estos núcleos de tal manera que 45 % de las NPVC están ubicadas en el NA del corazón (una de las especies de tiburones de menor tamaño) y alrededor de 30 %

en el *Xenopus laevis* (una especie de anfibio sudafricano que actualmente puede encontrarse además de en África, en Europa y América) y en el pato.

Esta separación topográfica de las NPVC parece tener importancia en el control autonómico central del corazón. Las células en una posición pueden exteriorizar actividad relacionada con la respiración (por ejemplo en el NDV del cazón y en el NA de mamíferos, donde están cercanas en la proximidad neuronas respiratorias), mientras que células en la otra posición son esporádicamente activas. Sus actividades y funciones diferentes serán determinadas por sus entradas aferentes diferentes desde la periferia o en otra parte en los CNS, lo cual a su vez guardará relación con su topografía central. De aquí se desprende que la ubicación de estos núcleos tiene una historia evolutiva larga y su significado funcional es tema de amplio debate (Grossman P. y Taylor E. W., 2007).

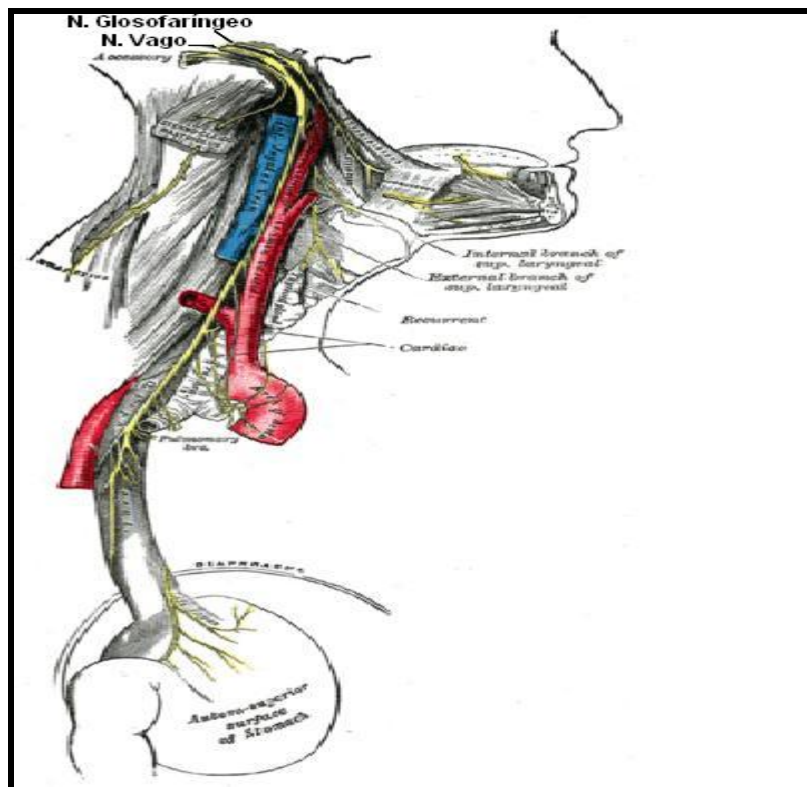


Figura 8. Ver explicación en el texto.

Vía eferente del nervio vago

Los troncos de ambos vagos dan distintas ramas cardíacas. Las superiores nacen en el cuello, entre el origen de los nervios laríngeos, superior e inferior. Las ramas cardíacas inferiores proceden de la porción torácica del vago, cerca del origen del nervio laríngeo inferior, y en realidad, algunas de estas ramas nacen directamente de aquel nervio. Se mezclan luego con las fibras simpáticas para formar los plexos cardíacos superficial y profundo, desde los que van directamente al corazón.

Estas fibras son todas preganglionares y terminan arborizándose alrededor de células nerviosas monopolares y multipolares, en la región del seno o en el tabique interauricular. Estas neuronas posganglionares forman acúmulos en algunas zonas, lo que ha permitido la identificación morfológica de algunos agrupamientos celulares. Es el caso del denominado ganglio de Wrisberg. (Pi Suñer A. y Pi Suñer S. 1965, Estévez M. (b), 2007).

El vago derecho inerva el nodo sinusal y la aurícula derecha. Como el marcapaso cardiaco en un corazón normal se encuentra en este nodo, el nervio vago derecho es el que trasmite la información parasimpática que modula al ritmo cardiaco. Mientras tanto, el izquierdo inerva el nodo aurículo-ventricular y la aurícula izquierda. Se explica así, cómo la estimulación del vago derecho suele provocar una bradicardia sinusal o un bloqueo sino-auricular, mientras que la del vago izquierdo, además de deprimir el nodo del seno, produce en muchos casos un bloqueo aurículo-ventricular. Ambos nervios vagos (derecho e izquierdo) inervan pobremente los ventrículos (Guyton A., 2006 capt 9 pag 113).

La estimulación de los nervios parasimpáticos para el corazón (nervios vagos) causa la liberación del neurotransmisor acetilcolina en las terminaciones del vago. Esta tiene dos efectos principales en el corazón. Primero, disminuye el ritmo de descarga del nodo sinusal, y en segundo lugar, la disminución de la excitabilidad de las fibras A-V en la unión entre la musculatura atrial y el nodo A-V, desacelerando por consiguiente, la transmisión del impulso cardiaco hacia los ventrículos.

Una estimulación entre débil y moderada del vago, desacelera el ritmo de bombeo del corazón, frecuentemente a la mitad de lo normal y una fuerte puede detener completamente la excitación rítmica del nodo sinusal, o puede bloquear completamente la transmisión del impulso cardiaco de los atrios a los ventrículos, a través del nodo A-V. En uno u otro caso, las señales excitatorias rítmicas no son siempre transmitidas a los ventrículos. Los ventrículos detienen sus latidos por 5 a 20 segundos, pero entonces algún punto en las fibras de Purkinje, usualmente en la porción ventricular del septo en el haz A-V, desarrolla un ritmo propio y causa contracción ventricular con un ritmo de 15 a 40 pulsaciones por minuto, Este fenómeno es llamado escapada ventricular. Este ritmo se mantiene mientras dure la excitación parasimpática y se acompaña de disminución de la fuerza contráctil muscular entre el 20% y 30 % (Guyton A., 2006 capt 9 pag 113).

Mecanismo de los efectos Vagales

La acetilcolina liberada en las terminales nerviosas del vago, incrementa enormemente la permeabilidad de las membranas a los iones de potasio, lo cual permite una fuga rápida de potasio fuera de las fibras de conducción. Esto causa incremento de la negatividad en el interior de las células, o sea, *hiperpolarización*, lo cual las hace mucho menos excitables. En el nodo sinusal, el estado de hiperpolarización aumenta el potencial de membrana de reposo de las fibras del

nodo sinusal a un nivel considerablemente más negativo que el usual, de - 65 a - 75 millivolts en vez del nivel normal de - 55 a - 60 millivolts. Por consiguiente, la disminución inicial del potencial de la membrana de células del nodo sinusal causada por la entrada de sodio y de calcio requiere mucho más tiempo para llegar al umbral de excitación. Esto, en gran medida, desacelera la tasa de ritmicidad de estas fibras nodales. Si la estimulación del vago es suficientemente fuertemente, entonces se logra detener enteramente la auto-excitación rítmica de este nodo (Guyton 2006. cap 10 pag 117)

En el nodo A-V, un estado de hiperpolarización, causado por la estimulación del vago, hace difícil que las pequeñas fibras del atrio que se conectan con el nodo generen suficiente diferencia de potencial y flujo de iones para excitar las fibras nodales. Por consiguiente, disminuye el factor de seguridad para la transmisión del impulso cardiaco a través de las fibras transicionales a las fibras nodales en el nodo A-V. Una disminución moderada simplemente atrasa la conducción del impulso, pero una disminución intensa bloquea completamente la conducción (Guyton A., 2006 pag. 121).

Inervación simpática cardiaca

Al igual que el resto del Sistema Nervioso, el simpático, tiene una organización con vías aferentes, centros de integración y relevo y vías eferentes. Tanto las aferentes como las eferentes transcurren por los nervios simpáticos cardiacos superior, medio e inferior. Fibras posganglionares simpáticas de los tres ganglios simpáticos cervicales, superior, medio y estrellado (inferior), se dirigen al corazón por los tres nervios cardiacos, los que terminan en diferentes zonas del plexo cardiaco, ya mencionado. Además, las fibras nerviosas de los ganglios simpáticos torácicos de T1 a T5 se dirigen también al plexo cardiaco; muchas de estas fibras se adosan y anastomosan entre ellas e incluso a las de los nervios cardiacos medio e inferior y algunas llegan directamente al plexo cardiaco (Estévez M., 2007b). A continuación expondremos los detalles de las vías y el sector intercalado.

Vías aferentes simpáticas cardiacas

En circunstancias normales, la actividad cardiaca queda por debajo del umbral de la percepción consciente, pero en ciertos estados patológicos cardiacos, principalmente del tipo isquémico (angina de pecho, infarto de miocardio), el enfermo siente vivamente el dolor, propiamente visceral o referido, que se origina en su corazón. Como para las demás vísceras, las vías aferentes de la sensibilidad dolorosa del corazón pertenecen a la división simpática del sistema autónomo. Los nervios simpáticos cardiacos, al igual que el vago, poseen fibras cardiacas aferentes. Ellas ascienden en su mayor parte, por sus ramas cardiacas y parecen faltar en el nervio cardiaco superior. Las fibras simpáticas de la sensibilidad dolorosa del propio miocardio, ascienden por los nervios cardiacos inferior y medio izquierdo hasta los ganglios simpáticos estrellado y cervical medio.

Junto con otras fibras aferentes, que van directamente desde el plexo cardiaco hasta los cinco a siete primeros segmentos torácicos, penetran en la médula espinal, en su mitad izquierda, por sus raíces dorsales. Como las demás fibras, hacen sinapsis en el asta dorsal de los primeros segmentos torácicos y ascienden, junto con el haz espinotalámico, hasta el tálamo y la corteza cerebral.

Centro de integración simpático

Este es algo complejo y disperso, pues tiene agrupaciones neuronales en el bulbo llamadas neuronas presimpáticas y en el asta intermediolateral de la médula espinal llamadas neuronas preganglionares.

Neuronas presimpáticas

A nivel del bulbo raquídeo, existen dos áreas que controlan la actividad de las neuronas preganglionares simpáticas, ellas son el área vasodilatadora y el área vasoconstrictora.

Área vasodilatadora

Llamada también área caudal ventro-lateral (ACVL) y localizada bilateralmente en las porciones anterolaterales de la mitad inferior del bulbo raquídeo. Fue identificada por (Feldberg W, y Guertzenstein PG., 1976) como un área vasodepresora, pero los conocimientos actuales que la identifican como centro cardiomodulador se deben a varios trabajos (Blessing WW y Willoughby JO., 1985; Pilowsky PM y Goodchild AK, 2002; Andréia C. et al. 2006). Las neuronas gabaérgicas de esta área son activadas por neuronas glutaminérgicas provenientes del núcleo del tracto solitario, así como por fibras con neurotransmisores como la angiotensina II e inhibida en forma tónica por el GABA y los opioides (Dampney RAL., 1994; Dampney RAL et al 2002). Las fibras de estas neuronas se proyectan hacia arriba, al área vasoconstrictora e inhiben la actividad de esa área, por lo que causan vasodilatación. Esto se debe a la acción combinada de las señales que recibe, lo que permite la acción tónica inhibitoria del ACVL sobre el ARVL, aunque los mecanismos no son bien conocidos. Por otra parte, se reporta la presencia de algunas neuronas colinérgicas o catecolaminérgicas en esta área y usando técnicas de trazado con microinyección en el ACVL, Stocker et al (1997) encontraron una alta concentración de axones desde esa área a todo lo largo de la formación reticular bulbar lateral, que incluían: el núcleo retrofacial, el NA, el ARVL, el hipogloso, el núcleo intercalado, y el núcleo facial. Estos datos sugieren que existe una interacción funcional entre sitios bulbares en el control del sistema nervioso parasimpático y simpático.

Smith y Barron (1990a, 1990b), describieron en ratas de experimentación hipertensas, que la actividad tónica inhibitoria del ACVL sobre el ARVL era menor que en ratas normotensas, lo que nos hace inferir una disfunción en condiciones de hipertensión neurogénica.

Área vasoconstrictora

También llamada área rostral ventro-lateral (ARVL), localizada bilateralmente en las porciones anterior y lateral de la parte superior del bulbo raquídeo. Se sabe que juega un papel esencial en el control estimulante y reflejo del tono simpático vasomotor (Dampney R. A. L. 1994; Pilowsky P. M. y Goodchild A. K., 2002). Estas neuronas son glutaminérgicas, pero al igual que en otras áreas, su actividad está modulada por diferentes neurotransmisores. Desde hace años se sabe que la microinyección de glicina en la región del ARVL ocasiona una disminución en la presión sanguínea en animales anestesiados. Sin embargo, se reporta que la microinyección, tanto unilateral como bilateral de glicina en la misma dosis usada para ratas anestesiadas en el RVLM incrementa la presión sanguínea en animales conscientes. Una respuesta similar es también observada cuando el aminoácido excitatorio L-Glutamato es microinyectado en el RVLM (Araujo G. C.; Lopes O. U.; Campos R. R. 1999; Mayorov D. N.; Head G.A., 2003). Se ha comprobado la acción de la angiotensina en estas áreas. La microinyección de péptidos de angiotensina en el ARVL no afecta el control baroreflejo del ritmo cardiaco. Sin embargo, la microinyección de ANG II o ANG-(1-7) en el ACVL produce cambios parasimpáticos en el corazón (Andréia C. et al. 2006). La acción gabaérgica de las neuronas del ACVL inhibe al ARVL, como ya se señaló.

Las neuronas de esta área distribuyen sus fibras a todos los niveles de la médula espinal, donde excitan a las neuronas preganglionares del SNS, que a su vez inervan al corazón, vasos sanguíneos y glándulas adrenales. El ritmo cardiaco esta dado por la inhibición fásica de la estimulación de los barorreceptores; de modo contrario, cuando está inhibida o dañada, disminuye la actividad tónica de las neuronas preganglionares y por tanto provoca disminución de la FC y de la TA. Esta área descarga con un ritmo espontáneo y sincronizado con la frecuencia cardiaca. Existen diferentes teorías para explicar los mecanismos que mantienen la actividad tónica de estas neuronas. Una de ella es que esa actividad es intrínseca, o sea, como un “marcapaso”, mientras otra teoría plantea que la actividad tónica depende de la sumatoria de las señales aferentes, tanto excitatorias como inhibitorias que le llegan. Hay trabajos a favor de una u otra teoría reseñados en Coote J. H., 2007, pero aun no se ha dilucidado cómo es exactamente.

Neuronas preganglionares simpáticas

Las neuronas preganglionares simpáticas cardiacas se encuentran en las astas intermedio laterales de la médula espinal, a nivel de los cinco primeros segmentos torácicos, sus axones salen de éstos por las raíces anteriores de sus respectivos nervios y continúan por los ramos comunicantes blancos llegando a la cadena de ganglios simpática paravertebral, por la que ascienden muchos sin hacer sinapsis, hasta los ganglios cervicales inferior, medio y superior. Aquí hacen sinapsis y los axones de estas neuronas constituyen las fibras postganglionares en los nervios

cardiacos superior, medio e inferior, los que junto con las ramas cardiacas del nervio vago, forman los plexos cardiacos superficial y profundo ya mencionados. Otras hacen sinapsis en los ganglios torácicos correspondientes, desde donde salen fibras que se dirigen al plexo cardiaco; estas últimas han ido ganando en importancia, pues anteriormente solo se les prestaba atención a las de los tres nervios cardiacos. Muchas de estas fibras se adosan y anastomosan incluso a las de los nervios cardiacos medio e inferior y algunas llegan directamente al plexo cardiaco (Pi Suñer A. y Pi Suñer S. 1965, Estévez M. (b), 2007).

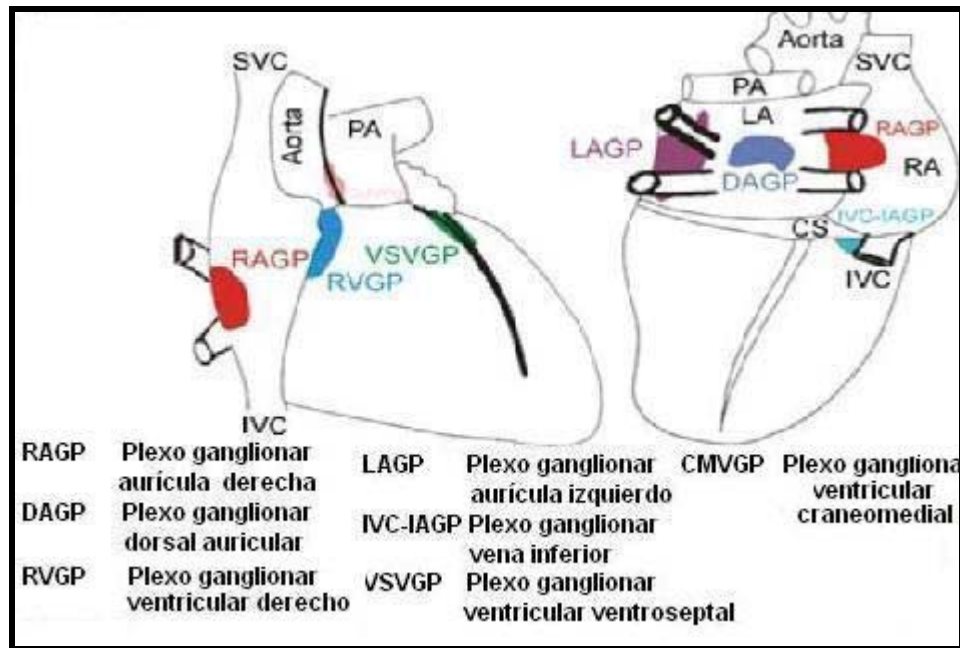


Figura 9. Ver explicación en el texto.

Mecanismo de los efectos simpáticos

Una fuerte estimulación simpática puede aumentar el ritmo cardíaco en humanos adultos jóvenes desde el ritmo normal de 70 pulsaciones por minuto a 180 - 200 y más raramente, 250 pulsaciones por minuto. También la estimulación simpática aumenta la fuerza de contracción del corazón tanto como al doble de la normalidad. Esto lo logra por el aumento del volumen de sangre bombeada y el aumento de la presión de expulsión, por lo que puede aumentar el gasto cardiaco hasta un máximo como el doble o triple.

Por el contrario, la inhibición de los nervios simpáticos del corazón puede disminuir el bombeo cardiaco moderadamente. En condiciones normales, los nervios simpáticos que llegan al corazón, descargan continuamente. Esto mantiene el bombeo cardiaco, alrededor de un 30 por ciento por encima del que hay sin estimulación simpática. Por tanto, cuando la actividad simpática disminuye por debajo de la normal, esto reduce, tanto el ritmo cardíaco, como a la fuerza de

contracción ventricular del músculo, y por consiguiente disminuye el nivel de bombeo cardíaco en un 30 por ciento por debajo del normal.

La estimulación de los nervios simpáticos libera noradrenalina en sus terminales. El mecanismo preciso por el cual esta hormona actúa sobre fibras musculares cardíacas no está muy claro aún, pero la creencia es que aumenta la permeabilidad de la membrana de las fibras para los iones sodio y calcio. En el nodo sinusal, un incremento de permeabilidad de calcio y sodio causa un potencial más positivo en reposo y también causa un incremento en el ritmo ascendente del potencial de membrana de reposo hacia el nivel umbral para la auto-excitación; así se acelera ésta y por consiguiente aumenta el ritmo cardíaco.

En el nodo A-V y los haces A-V, aumenta la permeabilidad al calcio y al sodio lo que hace más fácil que el potencial de acción excite cada subsiguiente porción de los haces de las fibras de conducción, por consiguiente disminuye el tiempo de conducción de los atrios a los ventrículos. El incremento en la permeabilidad para los iones de calcio es al menos parcialmente responsable por el incremento en la fuerza contráctil del músculo cardíaco bajo la influencia de la estimulación simpática, porque los iones de calcio juegan un papel poderoso en excitar el proceso contráctil de las miofibrillas (Guyton 122).

Interacciones sinápticas a nivel cardíaco

A nivel del tejido cardíaco, al igual que en el resto del Sistema Nervioso, existen interacciones homotrópicas, heterotrópicas y sinapsis axoaxónicas o presinápticas. Las homotrópicas, cuando la interacción de los neurotransmisores o cotransmisores liberados en la membrana presináptica influyen con la propia fibra, ejerciendo una influencia negativa (inhibidora) en la liberación de esas mismas sustancias. Tanto la noradrenalina como la acetilcolina inhiben la ulterior liberación en las fibras post ganglionares simpáticas y parasimpáticas. Las heterotrópicas son aquellas en las cuales el neurotransmisor liberado actúa sobre la membrana post-sináptica y estimula la producción de otra sustancia (neurotransmisor, cotransmisor o neuromodulador) que actuando sobre la terminación nerviosa presináptica influye, generalmente inhibiendo, la liberación del neurotransmisor propio de esa fibra nerviosa. Ejemplo es la PG liberado por la acción noradrenérgica a nivel del músculo liso vascular que inhibe la liberación de noradrenalina o el Oxido Nítrico, estimulando la liberación de acetilcolina. Las sinapsis axoaxónicas, o presinápticas, son otro importante mecanismo de regulación negativa en el SCV, donde las fibras colinérgicas inhiben la noradrenérgicas y las noradrenérgicas a las colinérgicas (Estévez M.(a), (2007).

Además, se reporta la presencia en el tejido cardíaco de neuronas histaminérgicas, otras sensibles a la endotelina, que poseen receptores ETA y ETB, otras sensibles a la neurotensina (Armour J. A., 1996 a y b) y otras neuronas post-ganglionares con actividad de síntesis del Oxido Nítrico (Sosunov A.et al., 1997; Tanaka K., 1998). También se reporta la presencia de neuronas

noradrenérgicas intrínsecas (Huang M-H. et al,1996; Natarajan A. R. et al 2004; Huang M-H. et al, 2005).

Sistema Nervioso Cardíaco Intrínseco

Por mucho tiempo se consideró que los ganglios intracardíacos eran simples estaciones de relevo de las fibras del nervio vago. Sin embargo, la evidencia acumulada en las últimas décadas, señala que las neuronas intracardíacas también pueden regular significativamente la actividad del corazón. Actualmente se reconoce que existe un Sistema Nervioso Cardíaco Intrínseco (Ardell, 2004; Gray A. L. et al., 2004; Estévez Báez M., 2007a; Armour J. A., 2004, 2008). Estos autores exponen que el tejido nervioso intrínseco cardíaco constituye una estructura de control constituida por múltiples elementos, que en definitiva tienen las mismas características anatómicas y funcionales básicas esenciales de todo sistema nervioso, con sus tres sectores neuronales: aferentes, intercalado o de asociación y eferentes, que proveen una base anatómica y funcional a una red nerviosa compleja en el corazón.

Se reporta la presencia de neuronas en ganglios cardíacos que emiten axones solamente a otras neuronas dentro del mismo ganglio, otras que proyectan axones a neuronas de otros ganglios intratorácicos, mientras otras proyectan axones a neuronas centrales. También, muchos circuitos locales de neuronas intratorácicas reciben entradas desde fuentes extratorácicas. Algunas de estas neuronas tienen grandes somas (30 μ m) en forma de rosetas, dentro de su respectivo ganglio, con sus dendritas interconectándose en el centro del ganglio. Todos estos datos sugieren la presencia de procesamiento de información local (Armour J.A., 2008).

Además, se reporta la presencia de cientos de ganglios intrínsecos, miles de neuronas, subplexos y nervios en el epicardio de diferentes mamíferos como: perros (Ardell J. L et al. 1991; Arora R. C et al., 2003a; Chen J, Wasmund S. L. y Hamdan M. H., 2006; Armour J. A. 2008), Conejillos de Indias (Batulevicius D et al. 2005), conejos (Papka RE 1976), cerdos (Arora R.C., 2003b ; Batulevicius D. et al 2008) y en humanos (Armour J. A. et al. , 1997, Pauziene N. y Pauza D. H., 2003).

Chen J et al. (2006) describen que en perros, las neuronas postganglionares parasimpáticas se agrupan principalmente en tres conglomerados de grasa llamados en inglés "fat pads". Dos ubicados dorsalmente, uno adyacente a la intersección de las venas pulmonares derechas y la aurícula derecha y que envía fibras postganglionares al nodo sinusal, otro en la intersección de la vena cava inferior y la aurícula derecha, cuyas neuronas postganglionares se proyectan al nodo AV, y un tercero llamado "estación principal" localizado entre la vena cava superior y la raíz de la arteria aorta, a través del cual la mayor parte de sus fibras parecen viajar antes de llegar a sus destinos (Ver figura 9). Por otra parte, Armour J.A. (2008) identifica en perros también, siete plexos con importancia funcional (ver figura 10). Batulevicius D. (2008) describe en cerdos cinco subplexos cardíacos (ver fig. 11) y una compleja y rica red de nervios epicárdicos.

Por otra parte, se reporta que el corazón de mamíferos (en ratas y humanos) posee células intrínsecas adrenérgicas. A través de estudios inmunohistoquímicos y de microscopia electrónica se ha demostrado que: estas células poseen un perfil morfológico único, que las diferencia de las neuronas simpáticas, realizan biosíntesis de catecolaminas, pues se ha visto la presencia de RNA mensajero y de las proteínas enzimáticas involucradas en su síntesis, además de la liberación de adrenalina y noradrenalina por estas células in vitro. La presencia de esta población específica de células adrenérgicas puede ser esencial durante la ontogenia cardíaca, ya que en su ausencia mueren los fetos de insuficiencia cardíaca. Además, pueden tener implicaciones importantes para la regulación de la función cardíaca postnatal. Estas células se identifican en corazones fetales humanos en un estadio de desarrollo, incluso antes de que la inervación simpática del corazón haya ocurrido. Estos descubrimientos sustentan el concepto de que estas células constituyen un sistema capaz de participar en la regulación cardíaca y que parece ser independiente de la inervación simpática (Abboud F. M. 1996; Huang M. H. et al. 1997, 2005).

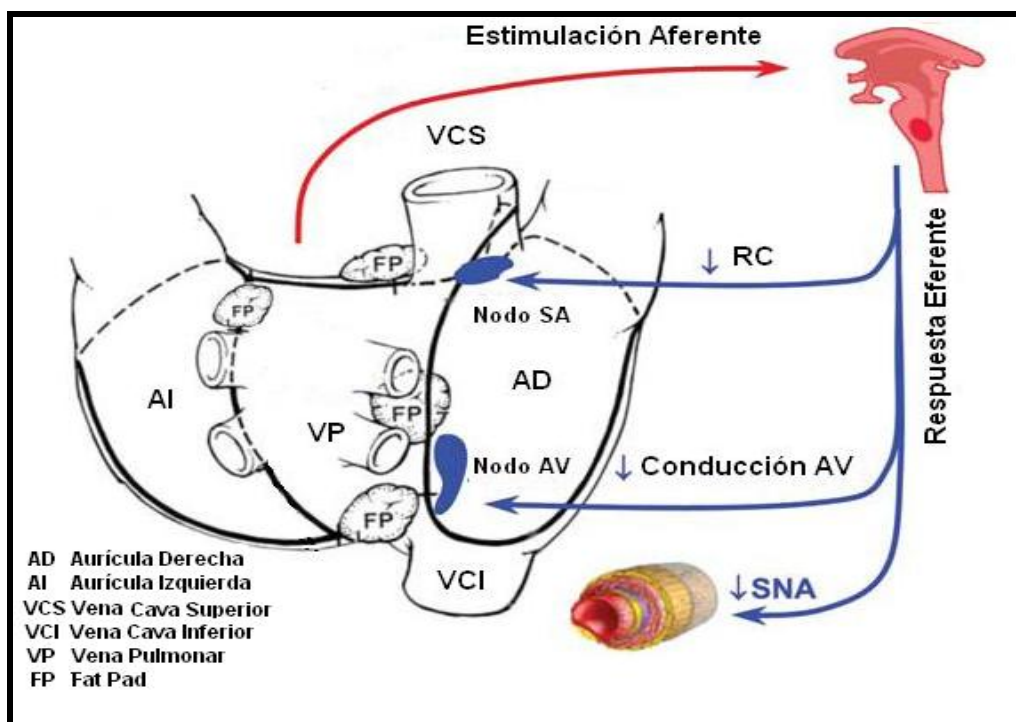


Figura10. Ver explicación en el texto.

Este complicado sistema nervioso intracardíaco, conjuntamente con neuronas autonómicas extracardíacas, inervan el corazón y modulan toda la actividad cardíaca (el ritmo, la conducción de los impulsos y la fuerza contráctil del miocardio). Todo esto, tanto en condiciones fisiológicas, como patológicas como es en los diversos trastornos del ritmo cardíaco (Ardell, 2004; Kukanova B y

Mravec B., 2006; Batulevicius D., et al 2008). Además, que se comporta como un sistema de control estocástico (Waldmann M. et al 2006). Todo ello ha llevado a Armour J.A. (2008) a llamar al sistema nervioso intrínseco cardíaco "*Pequeño Cerebro*".

Inervación de los vasos sanguíneos y tono vasomotor

Uno de los primeros en sugerir que las fibras nerviosas controlaban las fibras de los músculos lisos en la pared de los vasos sanguíneos fue Henle, en 1840 (discutido por Montastruc et al. 1996) y fue Stilling 1840 (citado por Ackerknecht, 1974) quien acuñó el término "sistema vasomotor" para esta inervación.

El descubrimiento de que estos nervios son "tónicamente" activos, se obtuvo a partir de experimentos muy simples. Claude Bernard (1851) en París e independientemente Brown Sequard CE. (1852) en Londres, midieron el cambio de temperatura en la oreja del conejo mientras también observaban el diámetro de los vasos sanguíneos de la oreja, después de la sección de nervios simpáticos del cuello. Esto resultó en un incremento en la temperatura y "enrojecimiento" de la oreja. Waller AV. (1854), Profesor de Fisiología en Birmingham, Reino Unido, demostró que estos cambios se podían revertir por la estimulación eléctrica del extremo periférico cortado de los nervios simpáticos, por lo tanto, eran los nervios simpáticos los responsables de mantener el tono vasoconstrictor. Más tarde, Goltz F. (1864) observó en la rana, que destruyendo la médula espinal resultaba en la dilatación de vasos sanguíneos mesentéricos, demostrando así que el "tono vasomotor" era dependiente de un SNC intacto.

Unos 70 años más tarde, con el desarrollo del oscilógrafo, Adrian et al. (1932) en Cambridge hizo registros en varios nervios simpáticos vasomotores (conejos y gatos) demostrando en todos ellos, cambios rítmicos de voltaje, reflejando el agrupamiento de potenciales de acción en muchas neuronas postganglionares. Esta actividad desaparecía con el bloqueo farmacológico de los ganglios o la eliminación de la entrada preganglionar por la sección del ramo comunicante blanco (Ninomiya et al. 1993); por consiguiente, se origina en el SNC como originalmente indicó Goltz F. (1864).

El hecho de que los vasos sanguíneos tenían un "tono nervioso" reveló un avance crucial realizado en la evolución de los vertebrados. El tono de los nervios simpáticos faculta a los animales para variar la distribución de sangre a los diferentes órganos de acuerdo a los requerimientos, lo que optimiza el gasto cardíaco. Además, permite el "robo" de sangre de un órgano donde se necesita menos y suministrárselo a otro donde es más necesario, superando así los límites del gasto cardíaco.

Hay mucha evidencia experimental que indica, que el origen del tono vasomotor está en neuronas agrupadas en el ARVL del Bulbo Raquídeo, las cuales envían axones a las neuronas preganglionares simpáticas cardíacas en el asta intermedio

lateral de la médula espinal, las que a su vez envían sus axones hasta los ganglios simpáticos, donde se produce la sinapsis con las neuronas postganglionares simpáticas.

Los distintos niveles juegan un papel diferente en las características del tono vasomotor. Las aferencias respiratorias o de los baroreceptores al ARVL parecen determinar la sincronización del ciclo cardiaco con la respiración, ya que si cesan estas entradas al ARVL, desaparece la sincronización.

Las aferencias de las neuronas preganglionares simpáticas parecen determinar la actividad rítmica de los nervios vasomotores simpáticos ya que si cesan dichas aferencias a nivel de la médula espinal desaparece la actividad mencionada, aunque persiste cierta actividad vasoconstrictora pobremente regulada y descoordinada (Shramm 1986), aunque no está claro si es una propiedad intrínseca de estas neuronas o no (Coote J. H., 2007). Por otra parte, a través de los ganglios simpáticos hay una integración de la información preganglionar con la entrada aferente visceral (Morales 2004).

Un debate interesante e importante se ha originado y aún continua, y es si la actividad “espontánea” en los nervios vasomotores proviene de la actividad intrínseca de células marcapasos (Lewis y Coote J. H., 1993; Li *et al.* 1995; Kangrga y Loewy, 1995), o si está bajo la dependencia de grupos específicos de neuronas interconectadas, estimuladas por las entradas aferentes (Gebber et al 1989,1994).

Posteriormente, se ha demostrado que otros grupos de neuronas, particularmente del hipotálamo, también proyectan directamente y hacen sinapsis con neuronas preganglionares simpáticas en la médula espinal (Coote J. H., 2004). Estos estudios han demostrado que las neuronas del RVLM no son las únicas en controlar directamente el flujo de salida vasomotor simpático. Un ejemplo es el núcleo paraventricular (NPV) hipotalámico, que inicia patrones no uniformes de activación de los nervios simpáticos, con lo cual el flujo de sangre puede ser redirigido a órganos donde es más necesario. Esto ha conducido al concepto de “neuronas comando” y este nuevo conocimiento ha dirigido el interés al estudio de los cambios en el SNC como una causa de alteraciones de la actividad simpática en desórdenes cardiovasculares como la Hipertensión y la Insuficiencia Cardíaca Congestiva (Coote J. H., 2007).

Reflejos cardiovasculares

Reflejo Baroreceptor

La presión arterial es directamente proporcional al gasto cardiaco (GC) y a la resistencia periférica total (RPT). El SNA logra controlarla modificando a ambas variables. La estimulación del SNS incrementa tanto el GC, por incremento de la

frecuencia cardiaca y de la fuerza de contracción, así como por la RPT, al incrementar la contracción de las arteriolas y reducir así su diámetro. Por el contrario, la estimulación del SNPS disminuye la frecuencia cardiaca y ligeramente la fuerza de contracción del corazón y por tanto el GC; también disminuye ligeramente la RPT por vasodilatación de algunas arteriolas. (Iverson S., Iverson L., Saper C.B., et al SNA Kandel). Los estímulos nerviosos, ante el incremento de la presión arterial generados por los barorreceptores carotídeos y aórticos, que son células sensibles al estiramiento y que se encuentran en los senos de igual nombre, llegan al núcleo del tracto solitario (NTS) mediante fibras mielínicas tipo A y amielínicas tipo C de los pares craneales IX y X. Del NTS salen vías excitatorias que activan neuronas del área vasodilatadora del bulbo; de aquí sale una vía neuronal inhibitoria hacia el área vasoconstrictora, donde se originan las vías bulbo-espinales con las cuales hacen contacto monosináptico de tipo excitatorios con la neuronas espinales preganglionares simpáticas relacionadas con el corazón, glándulas adrenales y vasos sanguíneos. De esta forma, un incremento de la presión arterial provoca de forma refleja una disminución de la misma y una disminución, el proceso contrario, lo que constituye el reflejo baroreceptor (Guyton A., 2006). (Fig. 1).

Reflejo quimiorreceptor

Es un sistema de control que opera en forma muy parecida al reflejo baroreceptor, excepto que los quimiorreceptores son células sensibles a la falta de oxígeno y al exceso de dióxido de carbono y/o al del ión de hidrógeno. Estos se encuentran y transmiten sus señales de forma similar a los barorreceptores, excitan o inhiben el centro vasomotor, y controlan la presión arterial devolviéndola a la normalidad. Sin embargo, este reflejo no es un controlador arterial poderoso de la presión arterial, pues es solo cuando ella cae por debajo de 80 mm Hg., que este reflejo cobra gran importancia para impedir una caída mayor en la presión arterial (Guyton A., 2006).

Reflejo auricular y de arterias

Tanto en las aurículas como en la arteria pulmonar hay en sus paredes receptores sensibles a los cambios de tensión llamados receptores de bajas presiones. Son similares a los barorreceptores. Ellos tienen un papel importante en minimizar los cambios de presión arteriales en respuesta a los cambios en el volumen de sangre. Así, si bien los receptores de baja presión, no pueden detectar la presión arterial sistémica, ellos detectan incrementos simultáneos en la presión en las áreas de baja presión de la circulación causada por el incremento en el volumen, y producen una respuesta refleja similar a la del baroreflejo, lo que hace al sistema reflejo total más potente para el control de la presión arterial.

Reflejo de Volumen

La dilatación de las aurículas también causa dilatación refleja significativa de las arteriolas en los riñones. Además, son transmitidas simultáneamente otras señales desde las aurículas al hipotálamo, inhibiéndose la excreción de hormona antidiurética (ADH). La disminución de la resistencia arteriolar en los riñones provoca aumento de la presión del capilar glomerular, con incremento resultante en la filtración de fluido en los túbulos renales. La disminución de hormona antidiurética disminuye la reabsorción de agua de los túbulos. La combinación de estos dos efectos aumenta la pérdida de líquido por los riñones y disminuye por tanto el volumen de sangre, retornando a la normalidad.

Reflejo de Bainbridge

Es un reflejo auricular de control del ritmo cardíaco. Un incremento en la presión de la aurícula, también causa un incremento en el ritmo cardíaco, algunas veces aumentando el ritmo cardíaco hasta un 75 por ciento. Un 15 por ciento de este incremento se debe al efecto directo del volumen aumentando la distensión de la aurícula, lo que estira al nodo sinusal: Un incremento adicional entre el 40 y 60 por ciento se debe a un reflejo nervioso. *Los receptores auriculares* transmiten sus señales sensoriales a través de las fibras del nervio vago al bulbo. Luego, las señales eferentes son transmitidas de regreso a través del nervio vago y nervios simpáticos, lo que aumenta el ritmo cardíaco y su fuerza de contracción. Así, este reflejo ayuda a impedir el remanso de sangre en las venas.

Reflejo de Bezold-Jarisch

Este es desencadenado por la activación de fibras nerviosas aferentes del ventrículo izquierdo cardiaco de tipo C. Estas se estimulan, paradójicamente, durante la hemorragia masiva en los gatos; lo que induce una respuesta descrita por Bezold y Jarish (Oberg B, 1972). Al activarse estas fibras, se produce una respuesta autonómica anormal o paradójica, resultando en vasodilatación (por disminución de eferencia simpática) e incremento del tono vagal, con subsiguiente reducción en el llenado cardiaco y bradicardia, que finalmente puede conducir al síncope vasovagal.

Reflejo de orientación

El reflejo de orientación tiene un componente cardiaco. Este componente está caracterizado por una desaceleración del ritmo cardíaco, que funcionalmente está influenciada por los umbrales de percepción, facilitando el procesamiento de información estimando la condición del entorno exterior. En el curso del tiempo de la respuesta, los efectos de bloqueos neurales, y los estudios con poblaciones clínicas, dan soporte a la argumentación de que la respuesta cardiaca de orientación es neurogénica. Primero, la desaceleración del ritmo cardíaco asociada a la de orientación rápida, ocurre en unos pocos segundos y usualmente

retorna rápidamente a la línea de base. En segundo lugar, las características de latencia de la respuesta cardíaca de orientación son similares a otros reflejos neurogénicos bradicardicos como los reflejos opto-vagal, vaso-vagal, baroreceptor-vagal y quimiorreceptor-vagal.

Los estudios de bloqueo con atropina, demuestran que la bradicardia de corta latencia se asoció, en los reflejos de orientación y del condicionamiento clásico, con vías colinérgicas mediadas por el nervio vago (e.g., Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., & Quigley, K. S., 1994; Obrist P. A., 1981). Los estudios sobre el envejecimiento y otras poblaciones de enfermos como las neuropatías periféricas o problemas de regulación autonómicos, los déficits del funcionamiento vagal (De Meersman R. E., 1993; Gribben, B., Pickering, T.G., Sleight, P., & Peto, R. 1971; Weiling W., et al 1982; Weise F. y Heydenreich F., 1991) y adicionalmente, los estudios de individuos con daño cerebral unilateral demuestran que las respuestas del ritmo cardíaco son menores en individuos con daño lateral derecho (Yokoyama, K, Jennings, R., Ackles, P., Hood, P., & Boller, F. 1987). Este último descubrimiento es consistente con la evidencia de que la regulación neurofisiológica del ritmo cardíaco es generada primordialmente por el nervio vago derecho para el nodo sinoatrial y que el ritmo cardíaco está bajo el control ipsilateral de la más alta estructura en el cerebro (Warwick, R. & Williams, P.L., 1975).

El vago puede influir y producir desaceleración del ritmo cardíaco en respuesta al estrés benigno y puede interactuar sinérgicamente con disminución simpática (Buwalda. B., Koolhaas J. M. y Bohus B., 1992). Además, en las condiciones de anticipación de estímulos repugnantes, ha habido informaciones de que la desaceleración del ritmo cardíaco es, en parte, debida a disminución de la estimulación simpática (Rau H., 1991). Aunque hay informaciones de una contribución simpática para el estímulo, las desaceleraciones dependientes del ritmo cardíaco por las desaceleraciones de corta latencia son determinadas primordialmente por los vagos.

Áreas Corticales

Existen núcleos encefálicos que están relacionados directamente con el control cardiovascular; ese es el caso de la corteza cerebral y del hipotálamo. Las evidencias de estas conexiones son ejemplificadas en la respuesta cardiovascular al inicio del ejercicio físico, las respuestas a situaciones de miedo, estrés, estado de alerta (Dampney R. A. L., et al 2002) que ha sugerido la participación del hipotálamo dorsomedial y de la amígdala en el control cardiovascular.

La corteza insular envía información a los núcleos sensoriales y a los núcleos motores viscerales hipotalámicos, constituyendo una región visceromotoria. La representación sensorial visceral es topográficamente próxima a la correspondiente área somatosensorial. A la corteza insular llega información visceral del núcleo parvocelular ventro pósterolateral del tálamo (NVPL), por

medio del NTS y del núcleo parabraquial del bulbo. La corteza prefrontal infralímbica se ha descrito como una región motora visceral. La estimulación eléctrica del área prelímbica e infralímbica producen respuestas autonómicas tales como bradicardia, hipotensión e incrementos de la motilidad gástrica (Thayer J. F. y Lane R. D., 2007)

BIBLIOGRAFÍA

1. Ackerknecht EH. The history of the discovery of the vegetative (autonomic) nervous system. 1974; *Med History* 18, 1–8.
2. Abboud F. M. An Intrinsic Cardiac Adrenergic System Can Regulate Cardiac Development and Function. *J. Clin. Invest.*, September 15, 1996; 98(6): 1275 - 1276.
3. Adrian ED, Bronk DW y Phillips G. Discharges in mammalian sympathetic nerves. 1932; *J Physiol* 74, 115–133.
4. Ardel J. L., Butler C. K., Smith F. M., Hopkins D. A. y Armour J. A. Activity of in vivo atrial and ventricular neurons in chronically decentralized canine hearts. 1991. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 260: H713-H721.
5. Andréia C. Alzamora, Robson A. S. Santos, and Maria J. Campagnole-Santos. Baroreflex modulation by angiotensins at the rat rostral and caudal ventrolateral medulla. 2006; *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290: R1027-R1034.
6. Araujo G. C.; Lopes O. U.; Campos R. R. Importance of Glycinergic and Glutamatergic Synapses Within the Rostral Ventrolateral Medulla for Blood Pressure Regulation in Conscious Rats. 1999; *Hypertension*. 34:752-755.
7. Arora R. C., Cardinal R., Smith F. M., Ardel J. L., Dell'Italia L. J. y Armour J. A. Intrinsic cardiac nervous system in tachycardia induced heart failure. 2003a. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285: R1212-R1223.
8. Arora RC, Waldmann M, Hopkins DA, y Armour JA. Porcine intrinsic cardiac ganglia. 2003b. *Anat Rec* 271: 249–258.
9. Ardel, J.L., Intrathoracic neuronal regulation of cardiac function. In: Armour, J.A., Ardel, J.L. (Eds.), 2004. *Basic and clinical neurocardiology*. Oxford University Press, New York, pp. 118–152.
10. Armour J.A. Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart. 2008; *Experimental Physiology* 93.2 pp 165-176.
11. Armour, J. A. "Histamine-sensitive intrinsic cardiac and intrathoracic extracardiac neurons influence cardiodynamics." 1996 a; *Am J Physiol* 270(4 Pt 2): R906-13.
12. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, MacDonald S, and Hopkins DA. Anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. 1997. *Anat Rec* 294: 289–298 .
13. Armour, J. A. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. 2004; *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287(2): R262-71.
14. Armour, J. A.. "Comparative effects of endothelin and neurotensin on intrinsic cardiac neurons in situ." 1996 b; *Peptides* 17(6): 1047-52.
15. Ashworth-Preece M. A., Chen F., Jarrott B., Lawrence J. A. Visualisation of AMPA binding sites in the brain stem of normotensive and hypertensive rats. 1999; *Brain Research* 834. 186–189.
16. Ashworth-Preece M.A., Krstew E., Jarrott B., Lawrence A.J., Functional GABAA receptors

- on rat vagal afferent neurons. 1997; *Br. J. Pharmacol.* 120. 469–475.
17. Baptista V., Zheng Z.L., Coleman F.H., Rogers R.C., Travagli R.A.; Characterization of neurons of the nucleus tractus solitarius pars centralis. 2005; *Brain Research* 1052 139 – 146.
 18. Batulevicius D, Pauziene N, Pauza DH. Architecture and age-related analysis of the neuronal number of the guinea pig intrinsic cardiac nerve plexus. 2005. *Ann Anat.* Jul;187(3):225-43.
 19. Batulevicius D., Skripka V., Pauziene N., Pauza D. H. Topography of the porcine epicardiac nerve plexus as revealed by histochemistry for acetylcholinesterase. 2008. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 138. 64–75.
 20. Bernard C. Influence du grand sympathique sur la sensibilite et sur la calorification. 1851 ; *C R Soc Biol* 3, 163–164.
 21. Berntson G.G., Cacioppo J.T., Grossman P.. Whither vagal tone. *Biological Psychology* 2007 ; 74 295–300.
 22. Berntson, G.G., Cacioppo, J.T., & Quigley, K.S. Autonomic cardiac control. I. Estimation and validation from pharmacological blockades. 1994; *Psychophysiology*, 31, 572-585.
 23. Blessing WW and Willoughby JO. Inhibiting the rabbit caudal ventrolateral medulla prevents baroreceptor-initiated secretion of vasopressin. 1852; *J Physiol* 367: 253–265, Brown-Sequard CE. Researches on the influence of the nervous system upon the function of organic life. *Med Examiner (Philadelphia)* 8, 486–497.
 24. Buwalda. B., Koolhaas J. M. y Bohus B. Behavioral and cardiac responses to mild stress in young and aged rats: Effects of amphetamine and vasopressin. 1992; *Physiol. Behav.* 51:211-216.
 25. Castillo-Meléndez M., Krstew E., Lawrence A.J., Jarrott B., Presynaptic adenosine A2a receptors on soma and central terminals of rat vagal afferent neurons, *Brain Res.* 652_1994.137–144.
 26. Chambers A.S. y John J.B. Allen J.J.B. Cardiac vagal control, emotion, psychopathology, and health. 2007; *Biological Psychology* 74 113–115.
 27. Chen J, Wasmund SL y Hamdan MH. Back to the future: the role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. 2006; *Pacing Clin Electrophysiol* 29, 413–421.
 28. Colombari E, Sato MA, Cravo SL, Bergamaschi CT, Campos RR Jr, and Lopes OU. Role of the medulla oblongata in hypertension. , 2001; *Hypertension* 38: 549–554.[Abstract/Free Full Text]
 29. Coote J. H. Landmarks in understanding the central nervous control of the cardiovascular system. 2006; *Exp Physiol.* 92.1 pp 3–18.
 30. Coote J. H. The hypothalamus and cardiovascular regulation. In *Neural Mechanisms of Cardiovascular Regulation*, ed. Dun NJ, Machado BH & Pilowsky PM, 2004;
 31. Cournand, A.. Contribuciones de Claude Bernard a la fisiología cardiaca. En: E.D.Robin (Ed), *Claude Bernard y el ambiente interno*. 1979; Nueva York: Marcel Dekker, pp. 97-121.
 32. Chen J, Wasmund SL y Hamdan MH. Back to the future: the role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. 2006. *Pacing Clin Electrophysiol.* 29, 413–421.
 33. Dampney RAL, Coleman MJ, Fontes MAP, Hirooka Y, Horiuchi J, Li YW, Polson JW, Potts PD & Tagawa T. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. 2002; *Clin Exp Pharmacol Physiol* 29, 261–268.
 34. Dampney RAL. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. 1994; *Physiol Rev* 74: 323–364.

35. De Meersman, R.E.. Aging as a modulator of respiratory sinus arrhythmia. 1993; *Journal of Gerontology: Biological Sciences*, 48, B74-B78.
36. Estévez Báez M. y Villar Olivera C. E. Muerte Súbita Inesperada y Sistema Nervioso Autónomo. 2007. http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:muerte_subita_inesperada&rev=1191867579. Accessed November.
37. Estévez M. (a). Visión actualizada del Sistema Nervioso Autónomo. 2007;http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:vision_actualizada_del_sistema_nervioso_autonomo&rev=11927976.
38. Estévez M.. Visión clásica del Sistema Nervioso Autónomo. 2007(b) . http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:vision_clasica_del_sistema_nervioso_autonomo&rev=1192374032. Accessed.
39. Estrada R. y Pérez J. *Neuroanatomía Funcional*. 1977; La Habana. Editorial Pueblo y Educación, tercera Edición.. 1-14.
40. Feldberg W, Guertzenstein PG. Vasodepressor effects obtained by drugs acting on the ventral surface of brain stem. *J Physiol*.. 1976;258:337–355.
41. García Ruiz J. NERVIO VAGO 2008. Otorrinoweb http://www.otorrinoweb.com/_superior/oid.htm. Copyright © 2001- 2008.
42. Gary G., Berntson G.G., Cacioppo J.T., Grossman P. Whither vagal tone. 2007; *Biological Psychology* 74 295–300.
43. Gebber GL & Barman SM. A physiologically based model of the brain stem generator of sympathetic nerve discharge. 1989; *Prog Brain Res* 81, 131–139.
44. Gebber GL, Zhong S, Barman SM & Orer HS. Co-ordination of the cardiac related discharges of sympathetic nerves with different targets. 1994; *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 267, R400–R407.
45. Gilbey MP, Jordan D, Richter DW& Spyer KM. Synaptic mechanisms involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurones in the cat. 1984; *J Physiol* 356, 65–78.
46. Goltz F. Uber den Tonus der Gefasse und seine Bedeutung fur die Blut beweging. 1864; *Virchows Arch* 29, 394–432.
47. Gordon F. J. y Sved A. F.; Neurotransmitters in central cardiovascular regulation: glutamate and GABA. , 2002; *Clin Exp Pharmacol Physiol* 29: 522–524.[CrossRef][ISI][Medline] .
48. Gray, A. L., T. A. Johnson, J. L. Ardell and V. J. Massari. "Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate." 2004; *J Appl Physiol* 96(6): 2273-8.
49. Gribben, B., Pickering, T.G., Sleight, P., & Peto, R.. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. 1971; *Circulation Research*, 29, 424-431.
50. Grossman P., Taylor E.W. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions *Biological Psychology* 74 2007; 263–285.
51. Guyton, A.C. and Hall, J.E. "Medical Physiology" eleventh edition. . 2006 ; Cap.10 (123-124).
52. Harvey W.. *Movement of the Heart and Blood in Animals*. (1628); An Anatomical Essay, trans. Franklin KJ. (1957); Blackwell, Oxford.
53. Huang M. H., Friend D. S., Sunday M. E., Singh K., Haley K., Austen K. F., Kelly R. A., y Smith T. W. An Intrinsic Adrenergic System in Mammalian Heart. 1996. *J. Clin. Invest.* Vol. 98, No. 6, Sept. 1298-1303.

54. Huang M. H., Bahl J. J., Wu Y., Hu F., Larson D. F., Roeske W. R., y Ewy G. A. Neuroendocrine properties of intrinsic cardiac adrenergic cells in fetal rat heart. 2005. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Feb.1; 288(2): H497 - H503. [Abstract] [Full Text] [PDF].
55. Huang, M. H., J. J. Bahl, Y. Wu, F. Hu, D. F. Larson, W. R. Roeske and G. A. Ewy. "Neuroendocrine properties of intrinsic cardiac adrenergic cells in fetal rat heart." 2005; *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288(2): H497-503.
56. Ibersen S., Ibersen L., Saper C.B., Sistema Nervioso Autónomo e Hipotálamo. en Kandel. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*. 2000; New York. McGraw-Hill. 963.
57. Jänig W. Neurobiology of visceral afferent neurons: neuroanatomy, functions, organ regulations and sensations. 1996 ;*Biological Psychology* 42 29-51.
58. Jordan D. Vagal control of the heart: central serotonergic (5-HT) mechanisms. 2005; *Exp Physiol* 90.2 pp 175–181.
59. Jordan, D., Spyer, K.M.,. Central neural mechanisms mediating respiratory-cardiovascular interactions. In: Taylor, E.W. (Ed.), *Neurobiology of the Cardiorespiratory System*. Manchester University Press, 1987; Manchester, pp. 322–341.
60. Kangrga IM & Loewy AD. Whole-cell recordings from visualised C1 adrenergic bulbospinal neurons. Ionic mechanisms underlying vasomotor tone. 1995; *Brain Res* 670, 215–232.
61. Kluwer Academic Publishers, Boston. nervous system. *Psychoneuroendocrinology* 23, 837–861.
62. Kukanova B, Mravec B. Complex intracardiac nervous system. 2006. *Bratisl Lek Listy*. 107(3):45-51.
63. Langley, J.N.,. *The Autonomic Nervous System*. 1921; Heffer and Sons, Cambridge, England.
64. Lawrence, A.J., Jarrot, T.B. Neurochemical modulation of cardiovascular control in the nucleus tractus solitarius. 1996; *Prog. Neurobiol.* 48, 21–53.
65. Leone C. y Gordon FJ. Is L-glutamate a neurotransmitter of baroreceptor information in the nucleus of the tractus solitarius? *J Pharmacol Exp Ther* 250: 953–962, 1989.[Abstract/Free Full Text] .
66. Lewis DI y Coote JH. The actions of 5-hydroxytryptamine on the membrane of putative sympatho-excitatory neurones in the rostral ventrolateral medulla of the adult rat in vitro. 1993; *Brain Res* 609, 103–109.
67. Li YW, Bayliss DA & Guyenet PG. C1 neurones of neonatal rats. Intrinsic beating properties and α 2-adrenergic receptors. 1995; *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 269, R1356–R1369.
68. Loewy, A. D. y Spyer, K.M. (Eds.). *Central regulation of autonomic functions*. 1990; New York, Oxford: Oxford University Press.
69. Mayorov D. N.; Head G. A. Glutamate receptors in RVLM modulate sympathetic baroreflex in conscious rabbits. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* . 2003; vol. 53, no2, pp. R511-R519
70. Middleton S, Middleton HH & Grundfest H. Spike potentials and cardiac effects of mammalian vagus nerve. 1950; *Am J Physiol* 162, 545–552.
71. Montastruc JL, Rascol O & Senard JM. The discovery of vasomotor nerves. 1996; *Clin Auton Res* 6, 183–187.
72. Morales MA, Hancock JC & Hoover DB. Neurochemical heterogeneity in sympathetic ganglia and its implications for cardiovascular regulation. 2004 ; In *Neural Mechanisms of Cardiovascular Regulation*, ed. Dun NJ, Machado BM & Pilowsky PM, pp. 303–333.

73. Natarajan A. R., RONG Q., KATCHMAN A. N., y EBERT S. N. Intrinsic Cardiac Catecholamines Help Maintain Beating Activity in Neonatal Rat Cardiomyocyte Cultures. 2004; *Pediatr. Res.*, September 1, ; 56(3): 411 - 417.
74. Ninomiya I, Malpas SC, Matsukawa K, Shindo T & Akiyama T. The amplitude of synchronised cardiac sympathetic nerve activity reflects the number of activated pre- and postganglionic fibres in anaesthetized cats. .1993; *J Auton Nerv Syst.* 45, 139–147.
75. Obrist, P.A.. *Cardiovascular Psychophysiology*. New York: Plenum. 1981;
76. Ohta H., Talman W. T., Both NMDA and non-NMDA receptors in the NTS participate in the baroreceptor reflex in rats, 1994; *Am. J. Physiol.* 267_R1065–R1070.
77. Olesen J. et al, 2006 Consensus document on European brain research. 2006; *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*;77;1-49.
78. Papka RE. Studies of cardiac ganglia in pre- and postnatal rabbits. 1976. *Cell Tissue Res* 175: 17–35.
79. Pauziene N y Pauza DH. Electron microscopic study of intrinsic cardiac ganglia in the adult human. *Ann Anat* 185: 135–148, 2003.
80. Phillis, J. W., T. J. Scislo, et al.. "Purines and the nucleus tractus solitarius: effects on cardiovascular and respiratory function." 1997; *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24(9-10): 738-42.
81. Pi Suñer A. *Sistema Neurovegetativo Segunda edición*. Unión Tipográfica editorial Hispano Americana. 1954; Mexico. pag. 370.
82. Pi Suñer A. y Pi Suñer S *Fisiología Humana*. 1965; Segunda edición. Editorial Paz Montalvo. Madrid.
83. Pilowsky PM and Goodchild AK. Baroreceptor reflex pathways and neurotransmitters: 10 years on. 2002; *J Hypertens* 20: 1675–1688..
84. Porges, S.W. (b). A phylogenetic journey through the vague and ambiguous Xth cranial nerve: A commentary on contemporary heart rate variability research. 2007; *Biological Psychology* 74 301–307.
85. Porges, S.W.(a) The polyvagal perspective. 2007; *Biological sychology* 74 116–143.
86. Porges, S.W.,. *Love: an emergent property of the mammalian autonomic*. 1998;
87. Porges, S.W.,. *Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage: a Polyvagal*. 1995; *Theory. Psychophysiology* 32, 301–318.
88. Porges, S.W.,. *Social engagement and attachment: a phylogenetic perspective*. *Roots of Mental Illness in Children*, *Annals of the New York*. 2003; *Academy of Sciences* 1008, 31–47.
89. Porges, S.W.,. *The Polyvagal Theory: phylogenetic substrates of a social nervous system*. 2001; *International Journal of Psychophysiology* 42, 123–146.
90. Purves D et al. *Neuroscience*. 2001; Second Edition. Copyright © by Sinauer Associates, Inc.
91. Randich. A., y Gebhart G.F.,. *Vagal afferent modulation of nociception*. 1992; *Brain Research Reviews*, 17, 77-99.
92. Rau H. Responses of the T-wave amplitude as a function of active and passive tasks and beta-adrenergic blockade. 1991. *Psychophysiology*. Mar;28(2):231-9.
93. Ritter, S., Ritter, R.C., & Barnes, C.D. (Eds.). *Neuroanatomy and physiology of abdominal vagal afferents*. Boca Raton, Ann Arbor: CRC Press. 1992.
94. Santos Moreira T., Akemi Sato M., Thomaz Takakura A. C., Vanderlei Menani J., y

- Colombari E. Role of pressor mechanisms from the NTS and CVLM in control of arterial pressure. 2005; *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289: R1416-R1425,
95. Schramm LP . Spinal factors in sympathetic regulation. In *Central and Peripheral Mechanisms of Cardiovascular*. 1986; Regulation, ed. Magro A, Osswald W, Reis D & Vanhoutte P, pp. 303–352. Plenum, New York.
 96. Scislo, T. J. and D. S. O'Leary. "Purinergic mechanisms of the nucleus of the solitary tract and neural cardiovascular control." 2005; *Neurol Res* 27(2): 182-94.
 97. Scislo, T. J. and D. S. O'Leary. "Vasopressin V1 receptors contribute to hemodynamic and sympathoinhibitory responses evoked by stimulation of adenosine A2a receptors in NTS." 2006; *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290(5): H1889-98.
 98. Smith JK, Barron KW. Cardiovascular effects of L-glutamate and tetrodotoxin microinjected into the rostral and caudal ventrolateral medulla in normotensive and spontaneously hypertensive rats. 1990b. *Brain Res. Jan* 1;506(1):1-8.
 99. Smith JK, Barron KW. The rostral and caudal ventrolateral medulla in young spontaneously hypertensive rats. 1990a. *Brain Res. Jan* 1;506(1):153-8.
 100. Sosunov, A. A., C. J. Hassall, A. Loesch, M. Turmaine and G. Burnstock. "Nitric oxide synthase-containing neurones and nerve fibres within cardiac ganglia of rat and guinea-pig: an electron-microscopic immunocytochemical study." 1996; *Cell Tissue Res* 284(1): 19-28.
 101. Stocker SD, Steinbacher BC, Balaban CD, and Yates BJ. Connections of the caudal medullary reticular formation in the cat brainstem. 1997. *Exp Brain Res* 116: 270–282.
 102. Talman WT, Perrone MH, y Reis DJ. Evidence for L-glutamate as the neurotransmitter of baroreceptor afferent nerve fibers. 1980. *Science* 209: 813–815. [Abstract/Free Full Text]
 103. Tanaka, K. and T. Chiba. "The vagal origin of preganglionic fibers containing nitric oxide synthase in the guinea-pig heart." 1998. *Neurosci Lett* 252(2): 135-8.
 104. Taylor, E.W., Al-Ghamdi, M.S., Ihmied, I.H., Wang, T., Abe, A.S.,. The neuroanatomical basis of central control of cardiorespiratory interactions in vertebrates. 2001; *Experimental Physiology* 86 (6), 771–776.
 105. Taylor, E.W., Jordan, D., Coote, J.H.,. Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. 1999; *Physiological Review* 79 (3), 855–916.
 106. Taylor, E.W.,. The evolution of efferent vagal control of the heart in vertebrates. 1994; *Cardioscience* 5 (3), 173–182.
 107. Thayer J. F. y Lane R. D. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality *Biological* 2007; *Psychology* 74 224–242.
 108. Waldmann M., Thompson G. W., Kember G. C., Ardell J. L. y Armour J. A., Stochastic behavior of atrial and ventricular intrinsic cardiac neurons. 2006. *J Appl Physiol* 101: 413-419.
 109. Waller AV. Influence du nerf sympathique sur la circulation du sang. 1854 ; *C R Acad Sci* 36, 378.
 110. Warwick, R. & Williams, P.L. (ed). *Gray's Anatomy*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1975;
 111. Weiling, W., van Brederode, J.F.M., de Rijk, L.G., Borst, C., & Dunning, A.J.. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: A data base for cardiac vagal neuropathy. 1982; *Diabetologia*, 22, 163-166.
 112. Weise, F., & Heydenreich, F.. Age-related changes of heart rate power spectra in a diabetic man during orthostasis. 1991; *Diabetes Research and Research and Clinical*

Practice, 11, 23-32.

113. Yen J. C., Chan J. Y. H., y Chan S. H. H. Differential Roles of NMDA and Non-NMDA Receptors in Synaptic Responses of Neurons in Nucleus Tractus Solitarii of the Rat. 1999; J Neurophysiol, Jun; 81: 3034 - 3043.
114. Yokoyama K., Jennings R., Ackles, P., Hood, P., & Boller, F.. Lack of heart rate changes during an attention- demanding task after right hemisphere lesions. 1987; Neurology, 37, 624-630.