

## ACTUALIZACIONES

### I. ALGUNOS CONCEPTOS MODERNOS ACERCA DE LA PARTICIPACION DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL CONTROL DE LA PRESION ARTERIAL

**Amira Z. Ponce Zumino**, Profesora Asociada Efectiva de la Cátedra de Fisiología e Investigadora Independiente del CONICET.

**Elisa E. Testasecca**, Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Fisiología y Becaria, categoría Perfeccionamiento, del CIUNC.

**Aldo C. Testasecca**, Becario categoría Iniciación del CIUNC.

Cátedra de Fisiología Humana Normal, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Casilla de Correos 33, (5500) Mendoza, Argentina.

#### RESUMEN

Recientes publicaciones describen la ubicación de un gran número de centros y vías —algunos ya aclarados y otros aún en estudio— capaces de modificar la presión arterial. Prácticamente no existe área del Sistema Nervioso Central que no esté, de alguna manera, involucrada en el control neurofisiológico de la misma.

El clásico concepto de un centro vasomotor bulbar único ha sido modificado. Hoy se considera compuesto por el núcleo del tracto solitario, el área postrema, el núcleo motor dorsal del vago, el núcleo ambiguo y la formación reticular bulbar. Estos núcleos, por medio de conexiones recíprocas con centros superiores como el hipotálamo, el sistema límbico y la corteza cerebral, participan de las modificaciones provocadas por las emociones y las hormonas en las funciones circulatorias. Por otro lado, la formación reticular bulbar se encuentra relacionada con el aparato vestibular a través del núcleo fastigial del cerebelo, e interviene en la regulación ortostática de la presión arterial.

En este trabajo tratamos de presentar una revisión de lo que actualmente se sabe acerca de este complejo tema.

**Palabras claves:** Presión arterial. Sistema Nervioso Central.

#### SUMMARY

Lately several publications have appeared describing the localization of nuclei and pathways capable of modifying arterial pressure. Practically, all areas of the Central Nervous System are involved in its neurophysiologic control.

The classical concept about the existence of a unique vasomotor center in the medulla oblongata, has been changed. Nowadays it is thought that it consists of: the nucleus of the solitary tract, area postrema, dorsal motor nucleus of the vagus, ambiguous nucleus, and the medullary reticular formation, with its multiple connections. They are connected by reciprocal pathways superior centers like the hypothalamus, limbic system, cerebral cortex and take part in the cardiovascular changes produced by emotions and the endocrine system. The medullary reticular formation is related to the vestibular system by means of the cerebellar fastigial nucleus and participates in the orthostatic regulation of arterial pressure.

In this work we try to briefly review the structures already known about this complex subject.

**Key words:** Arterial pressure control. Central Nervous System.

En la última década se han publicado numerosos trabajos que caracterizan a los transmisores químicos, y describen la ubicación neuroanatómica de núcleos y vías capaces de modificar la presión arterial (PA). Sobre este último aspecto trataremos de presentar una breve revisión.

En la actualidad, se considera que la regulación de la PA es un fenómeno complejo, donde los factores neurológico, endocrino, ambiental y genético juegan papeles independientes y complementarios. Pero, sin duda, es a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) donde el control neurofisiológico se presenta con una extensión y trascendencia inimaginables. Prácticamente, como puede verse en los esquemas de las figuras que se presentan, especialmente en la figura 1, no existe área del SNC que no esté, de alguna manera, relacionada con cambios en las funciones del aparato cardiovascular.

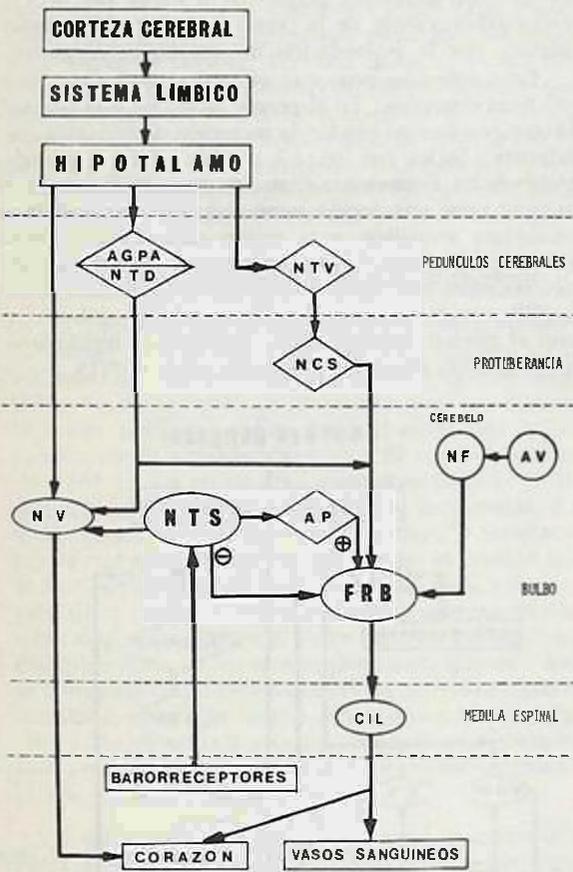


Figura 1. Esquema simplificado que muestra las principales estructuras del SNC, estrechamente relacionadas con el control de la presión arterial.

Péndulos cerebrales: AGPA=Área gris periacueductal; NTD=Núcleo tegmental dorsal; NTV=Núcleo tegmental ventral. Protuberancia: NCS=Núcleo central superior. Cerebelo: NF=Núcleo fastigial. Bulbo: AV=Aparato vestibular; AP=Área postrema; NTS=Núcleo del tracto solitario; NV=Núcleos vagales; FRB=Formación reticular bulbar. Médula espinal: CIL=Columna intermedio lateral. +: Conexiones activadoras; -: Conexiones inhibitorias.

Por otro lado, hoy sabemos que la idea de un Centro Vasomotor único y de una única vía bulbo-espinal simpática preganglionar, debe ser reemplazada por el concepto, más moderno, de un conjunto de múltiples estructuras del SNC interconectadas, a su vez, por numerosas vías y proyecciones hacia la columna intermedio lateral (CIL) de la médula. El bulbo, por lo tanto, debe considerarse como el eslabón más caudal, de una cadena longitudinal que se extiende desde la corteza, a lo largo del tallo cerebral, y cuya actividad es capaz de modificar las funciones circulatorias.<sup>19</sup>

## EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO: SU PARTICIPACION EN LA REGULACION DE LA PRESION ARTERIAL

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) influye la PA a través de la regulación de la descarga de neuronas simpáticas y parasimpáticas, cuyas fibras posganglionares llegan al corazón y a los vasos sanguíneos. En este proceso de regulación nerviosa de la PA es fundamental destacar la existencia de ciertos núcleos bulbares, antes genéricamente denominados Centro Vasomotor. Como puede verse en la figura 2, nivel bulbo, ellos son: el núcleo del tracto solitario (NTS), el núcleo motor dorsal del vago (NMDV), el núcleo ambiguo (NA) y los núcleos de la formación reticular bulbar (FRB).

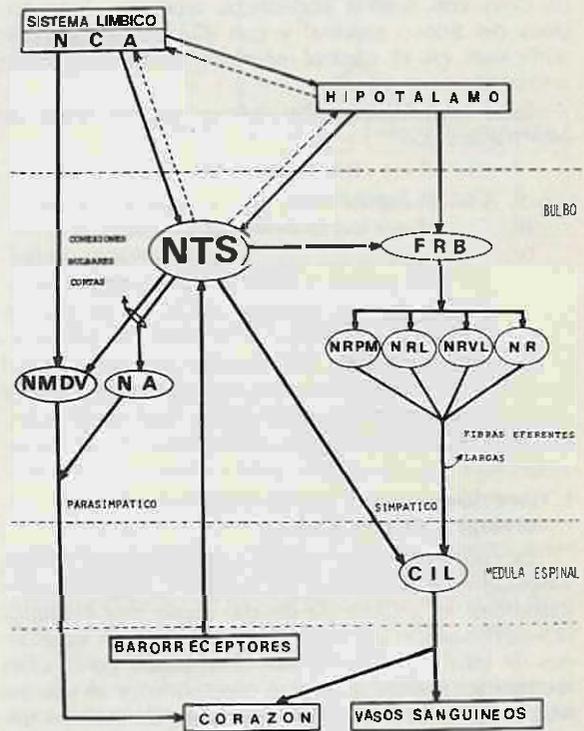


Figura 2. Arco reflejo bulbar para la regulación circulatoria y sus interconexiones recíprocas con el sistema límbico.

NCA=Núcleo central amigdalino; NMDV=Núcleo motor dorsal del vago; NA=Núcleo ambiguo; NRPM=Núcleo reticular paramediano; NRL=Núcleo reticular lateral; NRVS=Núcleo reticular ventrolateral; NR=Núcleo reticular. Las otras siglas, como en la figura 1.

El NTS es una colección de neuronas situadas dorso-medialmente en el bulbo, que recibe información excitatoria de los barorreceptores periféricos.<sup>(2, 7)</sup> El esquema de la figura 2 muestra que el NTS se conecta con los núcleos de la FRB, donde se origina la vía simpática, especialmente, con el núcleo reticular paramediano (NRPM), y también con el núcleo reticular lateral (NRL), el núcleo reticular ventrolateral (NRVL), y el núcleo reticular (NR). Las fibras eferentes (largas) de estos núcleos forman la vía reticuloespinal y se conectan con el asta intermediolateral (CIL) de la médula.<sup>(11, 18)</sup> El NTS también tiene conexiones locales cortas, bulbares, con el núcleo motor dorsal del vago (NMDV) y con el núcleo ambiguo (NA), de los cuales nacen las fibras parasimpáticas que van a inervar el corazón y controla, a través de una vía descendente directa, las neuronas preganglionares de la columna intermediolateral de la médula (CIL).<sup>(10)</sup>

Por lo tanto, el NTS, a través de las conexiones con los núcleos mencionados regula la descarga simpática (efecto inhibitorio) y parasimpática (efecto excitador) frente a variaciones de la PA;<sup>(11, 18)</sup> de esta manera se integra el arco reflejo bulbar de regulación cardiovascular.

#### CENTROS ENCEFÁLICOS RELACIONADOS CON LOS NÚCLEOS BULBARES QUE CONTROLAN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Los núcleos bulbares antes mencionados tienen conexiones con centros encefálicos superiores, con núcleos del tronco cerebral y con el cerebelo, los que participan en el control neurológico de la presión arterial.<sup>(2, 9)</sup>

Estas conexiones, ilustradas en los esquemas de este trabajo son:

- I. Con el eje corteza cerebral - Sistema límbico.
- II. Con el hipotálamo.
- III. Con el núcleo fastigial del cerebelo.
- IV. Con núcleos del tronco cerebral: 1) en el bulbo: área postrema (AP); 2) en la protuberancia: núcleo central superior (NCS); 3) en los pedúnculos cerebrales: a) el área gris periacueductal (AGPA), b) el núcleo tegmental dorsal (NTD), c) el núcleo tegmental ventral (NTV) y d) el *Locus coeruleus* (LC).
- V. Con los núcleos encefálicos.

##### I. Conexiones con el eje corteza cerebral - Sistema límbico

La corteza cerebral controla las respuestas cardiovasculares condicionadas y aprendidas. Regula el tono vasomotor en estados de desafío como, por ejemplo, la vasodilatación del músculo esquelético en situaciones de estrés. El área orbitofrontal posee conexiones recíprocas, múltiples, con el hipotálamo y el sistema límbico y, funcionalmente, puede ser un eslabón importante entre este último y otras regiones corticales. Se cree que este encadenamiento actúa como un canal a través del cual la corteza prefrontal registra y modula mecanismos límbicos, y por lo tanto ejerce influencia sobre los estados afectivos y emocionales del individuo.<sup>(19, 19)</sup>

El sistema límbico controla las modificaciones circulatorias presentes en los estados emocionales, de estrés, de temor y de ira. Dentro de este sistema es

necesario destacar la presencia del núcleo central de la amígdala (NCA). Como puede apreciarse en la parte superior de la figura 2, este núcleo tiene conexiones recíprocas, ascendentes y descendentes, con el hipotálamo. Recibe aferencias directas del NTS y de los barorreceptores periféricos, a través de este último. Sus proyecciones descendentes hacia el NTS y el núcleo motor dorsal del vago (NMDV) le permiten formar parte del arco reflejo de regulación cardiovascular.<sup>(21, 21, 24)</sup>

##### II. Conexiones con el hipotálamo

En numerosas respuestas cardiovasculares complejas, el hipotálamo participa como un verdadero centro integrador (ver figura 3). Recibe diferentes tipos de estímulos como, por ejemplo: a) estados emocionales y de estrés,<sup>(12, 13)</sup> por las conexiones descendentes que le llegan desde la corteza cerebral y el sistema límbico; b) variaciones de la PA, por la información proveniente de los barorreceptores periféricos a través del NTS;<sup>(11)</sup> y c) modificaciones de la presión osmótica del medio interno, por la estimulación de sus osmorreceptores.

Estos estímulos provocan efectos a nivel endocrino y/o neurovegetativo. En el primer nivel, las vías hipotálamo-hipofisarias regulan la secreción de hormona antidiurética (ADH) (ver figura 3, rombos). A nivel autonómico se ha demostrado que, en general, su porción anterior tiene una acción estimuladora parasimpática e inhibitoria simpática, y la región posterior un efecto excitador simpático.<sup>(2)</sup> Esto se explica por sus conexiones descendentes (ver figura 3, óvalos), con los núcleos de la FRB, con el núcleo motor dorsal del vago (NMDV) y con el núcleo ambiguo (NA). También el hipotálamo tiene una vía descendente directa sobre el NTS.

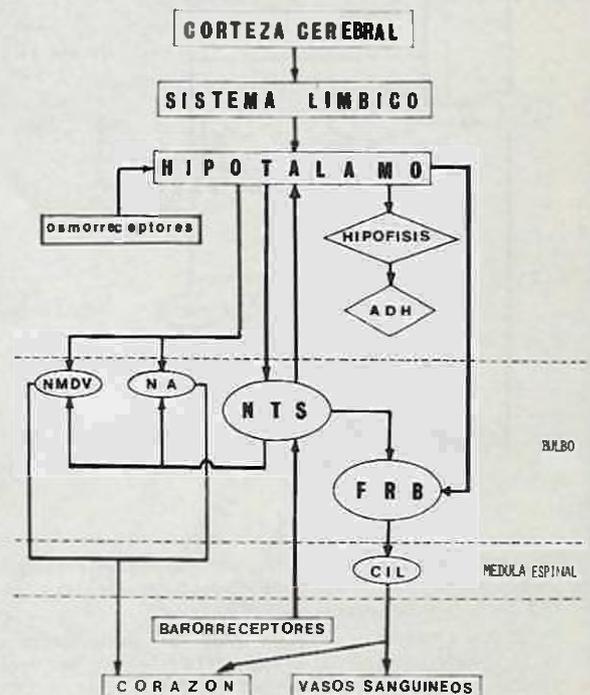


Figura 3. Vías hipotálamicas que intervienen en el control de la presión arterial.

ADH = Hormona antidiurética.

Las demás abreviaturas, como en las figuras 1 y 2.

De lo anteriormente expuesto se desprende que el hipotálamo funcionaría como el principal integrador central del SNA.<sup>(21, 12, 13)</sup> Por otro lado, se ha comprobado que una lesión en el hipotálamo anterolateral produce una reacción hipertensiva aguda mediada primariamente por liberación excesiva de catecolaminas suprarrenales, por lo que esta región podría actuar como inhibidora de la función medular adrenal.<sup>(6)</sup> En 1980, Brody y col.<sup>(6)</sup> establecieron que el área anteroventral del tercer ventrículo (AV3V) es una zona de alta integración de la función cardiovascular, cuya estimulación puede producir un incremento de la presión arterial y su destrucción previene el desarrollo de hipertensión por clampeo de la arteria renal.<sup>(4, 6, 18)</sup>

### III. Conexión con el núcleo fastigial del cerebelo

Se ha demostrado que existen conexiones entre el núcleo fastigial y la FRB (especialmente con el NRPM) (ver figura 1, círculos). Esto explica que la estimulación eléctrica del núcleo fastigial provoque una poderosa respuesta presora. Por otra parte, estos núcleos son responsables del aumento del flujo simpático, que mantiene la presión arterial y aumenta la frecuencia cardíaca, cuando el individuo pasa de la posición de acostado a la de pie, porque los impulsos del reflejo ortostático son conducidos desde el aparato vestibular (AV) hasta el núcleo fastigial (NF).<sup>(21)</sup>

### IV. Conexiones con núcleos del tronco cerebral

1. *Conexión con el área postrema (AP) (ver figura 1, rombo en BULBO):* Esta área está ubicada en la vecindad del NTS y de los núcleos de origen del vago (NV). Modernamente se considera que los núcleos bulbares cardiovasculares pueden estar bajo la influencia de la actividad recíproca de un área facilitadora [AP (+)] y de un área inhibidora [NTS (-)], las que regulan la descarga simpática y parasimpática a través de sus conexiones con los mismos.<sup>(13)</sup> Asimismo, por la rica vascularización que posee, es posible que el área postrema capte ciertos cambios en la composición de la sangre, y libere sustancias neurosecretadas a la circulación sistémica. Esto explicaría los hallazgos experimentales en los que se demuestra que esta área se comporta como facilitadora de la actividad eferente simpática, de origen central, sin acción a nivel cardíaco. La angiotensina II actuando sobre el área postrema (AP) produciría un aumento de la actividad vasomotora por el mismo mecanismo.<sup>(15)</sup>

2. *Conexiones con el núcleo central superior (NCS) en la protuberancia y con los núcleos de los pedúnculos cerebrales:* Área gris periacueductal (AGPA), núcleo tegmental dorsal (NTD) y núcleo tegmental ventral (NTV) (ver figura 1, rombos).

Estos núcleos sirven de relevo a las fibras descendentes del hipotálamo hacia los núcleos vagales (NV) y de la FRB, participando de esta manera, en la regulación de la descarga simpática y parasimpática sobre el aparato cardiovascular.<sup>(11)</sup>

El *Locus coeruleus* (LC), también localizado en los pedúnculos cerebrales, como se ilustra en la figura 4, proyecta sus fibras eferentes noradrenérgicas hacia el núcleo reticular lateral (simpático), el núcleo motor dorsal del vago (parasimpático), y el NTS, en el bulbo.

Asimismo, en el *Locus coeruleus* se origina un sistema ascendente que inerva el neocórtex, el sistema límbico (formación del hipocampo) y el hipotálamo. Por último, a través de fibras descendentes directas y hacia los núcleos bulbares simpáticos, controla a la columna de la médula espinal (CIL).

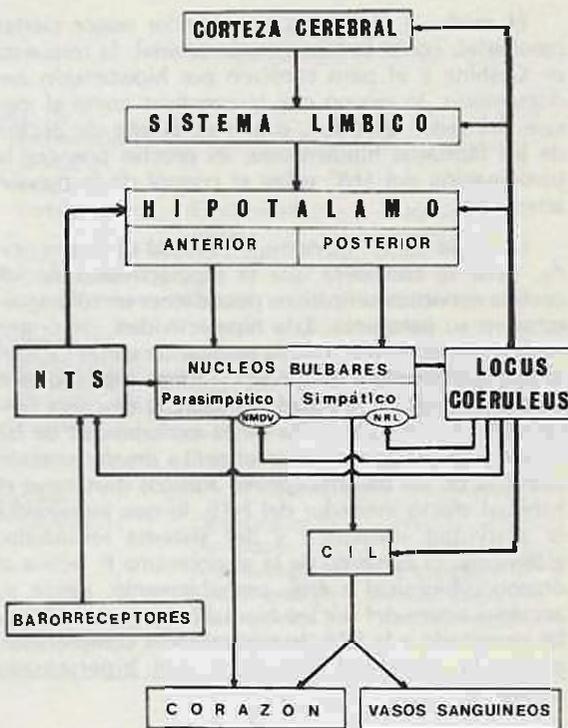


Figura 4. Participación del *Locus coeruleus* en el control neurológico del aparato circulatorio. Siglas como en la figura 2.

### V. Conexiones con otros núcleos encefálicos

Existen otros núcleos del SNC en los que se ha podido demostrar, experimentalmente, una función relacionada con los cambios de la presión arterial, pero ellos no pueden ser integrados en el eje hipotálamo-NTS que hemos estado analizando en el ser humano. En esta situación se encuentran estructuras como el núcleo parvocelular, el núcleo intersticial, el núcleo comisural, el núcleo medial, el núcleo cuneato externo, el grupo celular A5, el núcleo de Kölliker, el núcleo del lecho de la *Stria terminalis*, el núcleo parabraquial (NPB), los núcleos del rafe (NRA) y otros. Sólo haremos breve referencia a los dos últimos.

El núcleo parabraquial tiene conexiones recíprocas con el hipotálamo, con la FRB y con el NTS las que con sus proyecciones descendentes hacia el núcleo ambiguo y la CIL de la médula espinal, le permitirían participar en el arco reflejo bulbar de regulación cardiovascular.<sup>(14, 19)</sup>

La mayor parte de la inervación serotoninérgica de la médula deriva de los núcleos del rafe bulbares: B1-rafe pálido, B2-rafe oscuro, B3-rafe magno. Su ubicación coincide con la distribución de regiones vinculadas a la regulación de la actividad simpática y en-

vían proyecciones al núcleo motor dorsal del vago, al NTS, y reciben, a su vez, aferencias de este último y de otras regiones, interviniendo así en el control de la presión arterial.<sup>13</sup>

## PROYECCIONES CLÍNICAS

Es evidente que, para comprender mejor ciertas patologías, como la hipertensión arterial, la respuesta de Cushing y el paro cardíaco por hipertensión endocraneana, lo mismo que terapéuticas como el masaje del seno carotídeo, o el mecanismo de acción de los fármacos hipotensores, es preciso conocer la participación del SNC sobre el control de la presión arterial.<sup>16</sup>

La causa de la hipertensión esencial es desconocida, pero se considera que la hiperactividad de los centros nerviosos simpáticos puede tener un rol importante en su patogenia. Esta hiperactividad, de origen periférico y/o central, podría resultar de varias causas: a) una disminución de los mecanismos inhibidores o un aumento de los facilitadores sobre la descarga simpática, y b) una alteración de la excitabilidad de las neuronas que intervienen en ellos. La desaferentación selectiva de los barorreceptores aórticos disminuye el habitual efecto inhibitor del NTS, lo que incrementa la actividad simpática y del sistema renina-angiotensina. El aumento de la angiotensina II, activa al órgano subfornical y éste, probablemente, ejerce su acción a través del núcleo hipotalámico paraventricular conectado a la FRB, lo que estimula considerablemente la actividad simpática con hipertensión arterial.<sup>19</sup>

En la hipertensión endocraneana puede aparecer la respuesta de Cushing que afecta los núcleos bulbares del vago y la FRB, provocando bradicardia e hipertensión. También se puede producir enclavamiento de la amígdala cerebelosa dentro del agujero occipital, con el consiguiente paro cardiorespiratorio y la muerte.

El masaje del seno carotídeo actúa similarmente a la distensión provocada por un aumento de la presión intraluminal, incrementando el número de impulsos nerviosos que desde los barorreceptores llegan al NTS. A su vez, éste estimula a los núcleos bulbares del vago y provoca una mayor descarga parasimpática sobre el corazón. Ello explica la efectividad de este masaje frenando las taquiarritmias supraventriculares.<sup>12,21</sup>

Si recordamos la vía eferente del reflejo circulatorio ortostático se comprende que, la disminución de la actividad simpática por simpaticectomía, por fármacos hipotensores o por lesión neurológica de la vía reticuloespinal, deprime la vía eferente de este arco reflejo y genera hipotensión ortostática.<sup>1, 17</sup>

Si bien esta exposición ha sido incompleta, creemos haber proporcionado datos como para avalar nuestra idea original acerca de cuán complejo es este tema, y la imperiosa necesidad de nuevos trabajos de investigación a nivel experimental y humano para esclarecer, en detalle, los mecanismos que controlan la presión arterial.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Sra. Clara Elena Estrella su eficaz labor en la confección de los gráficos y a la Sra. María Nieves Verdaguer en el mecanografiado del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

- Antonaccio, M. I.: "Central transmitters: Physiology, pharmacology and effects on the circulation". Cardiovascular Pharmacology. Ed. M. J. Antonaccio. Raven Press, Nueva York, 1984.
- Baraco, R. A.; Polasek, P. M.; Janusz, C. J., y col.: "Cardiovascular effects of microinjections of cyclic AMP into the nucleus tractus solitarius of rats". Med. Sci. Res., 15:1123, 1987.
- Basso, N.: "Mecanismos serotoninérgicos en la hipertensión arterial. Aspectos fisiológicos". Medicina (Buenos Aires), 45:429, 1985.
- Bealer, S. L.; Proctor, K. G.: "Preoptic hypothalamic control of arteriolar vasodilatory responses". Circ. Res., 61 (Suppl. II): 32, 1987.
- Blessing, W. W.; Willoughby, J. O.: "Depressor neurons in rabbit caudal medulla do not transmit the baroreceptor-vasomotor reflex". Am. J. Physiol., 253:H777, 1987.
- Brody, M. I.; Haywood, J. R.; Touw, K. B.: "Neural mechanisms in hypertension". Ann. Rev. Physiol., 42:441, 1980.
- Buchholz, R. A.; Nathan, M. A.: "Chronic lability of the arterial blood pressure produced by electrolytic lesions of the nucleus tractus solitarius in the rat". Circ. Res., 54:227, 1984.
- Calaresu, F. R.; Ciriello, J.; Caverson, M. M. y col.: "Functional neuroanatomy of central pathways controlling the circulation". Hypertension and the Brain. Ed. T. J. Kotchen y C. P. Guthrie, Futura Publications, Mount Kisco, N.Y., 1984.
- Ciriello, J.: "Forebrain mechanisms in neurogenic hypertension". Can. J. Physiol. Pharmacol., 65:1580, 1986.
- Ciriello, J.; Calaresu, F. R.: "Medullary origin of vagal preganglionic axons of the heart of the cat". J. Auton. Nerv. Syst., 5:9, 1982.
- Ciriello, J.; Calaresu, F. R.: "Projections from buffer nerves to the nucleus of the solitary tract: an anatomical and electrophysiological study in the cat". J. Auton. Nerv. Syst., 3:299, 1981.
- Ciriello, J.; Calaresu, F. R.: "The role of the paraventricular and supraoptic nuclei in central cardiovascular regulation in the cat". Am. J. Physiol., 239:R137, 1980.
- Ciriello, J.; Kline, R. L.; Zhang, T. X., y col.: "Paraventricular nucleus lesions after the development of spontaneous hypertension". Fed. Proc., 42:495, 1983.
- Dampney, R. A. L.: "Brain stem mechanisms in the control of arterial pressure". Clin. Exp. Hypertens., 3:379, 1981.
- Ferrario, C. M.; Barnes, K. L.; Szilagy, J. E., y col.: "Physiological and pharmacological characterization of the area postrema pressor pathways in the normal dog". Hypertension, 1:235, 1979.
- Guyton, A. C.: "Mecanismos de regulación de la tensión arterial como base para la comprensión de la hipertensión". Tratado de Hipertensión. Ed. J. L. Rodicio, J. C. Romero, Salvat, Madrid, 1986.
- Hilton, S. M.; Spyer, K. M.: "Central nervous regulation of vascular resistance". Ann. Rev. Physiol., 42:399, 1980.
- Langhoush, P.; Lamberts, M.; Schulz, G.: "Central control and interactions affecting sympathetic and parasympathetic activity". J. Auton. Nerv. Syst., 4:149, 1981.
- Loewy, A. D.; McKellar, S.: "The neuroanatomical control". Fed. Proc., 39:2495, 1980.
- Meitner, W. R.: "Subcortical afferent connections to the amygdala in the monkey". J. Comp. Neurol., 190:773, 1980.
- Miura, M.; Onai, T.; Takayama, K.: "Projections of upper structure to the spinal cardioacceleratory center in cats: an HRP study using a new microinjection method". J. Auton. Nerv. Syst., 7:119, 1983.
- Panneton, W. M.; Loewy, A. D.: "Projections of the carotid sinus nerve to the nucleus of the solitary tract in the cat". Brain Res., 191:238, 1980.
- Ricardo, J. A.; Koh, E. T.: "Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amígdala and other forebrain structures in the rat". Brain Res., 153:1, 1978.
- Russchen, F. T.: "Amygdalopit projections in the cat: II Subcortical afferent connections. A study with retrograde tracing techniques". J. Comp. Neurol., 207:157, 1982.
- Szilagy, J. E.; Ferrario, C. M.: "Central Opiate System Modulation of the Area Postrema Pressor Pathway". Hypertension, 3:313, 1981.