

*José Anibal Pizzorno, Mabel Itatí Rivero,  
Eduardo Roque Perna*

### Palabras clave

Aferencias vagales, receptores periféricos, núcleo del tracto solitario, inhibición simpática.

### Abreviaturas utilizadas

**ADH:** hormona antidiurética  
**AG II:** angiotensina II  
**ANSM:** actividad nerviosa simpática del músculo  
**BRAP:** barorreceptores de alta presión  
**BRCP:** barorreceptores cardiopulmonares o de volumen o de baja presión  
**FC:** frecuencia cardíaca  
**HTA:** hipertensión arterial  
**HVI:** hipertrofia ventricular izquierda  
**IC:** insuficiencia cardíaca  
**NTS:** núcleo del tracto solitario  
**ON:** óxido nítrico  
**PA:** presión arterial  
**PAM:** presión arterial media  
**PAS:** presión arterial sistólica  
**PNA:** péptidos natriuréticos auriculares  
**RVS:** resistencia vascular sistémica  
**SNA:** sistema nervioso autónomo  
**SNPA:** sistema nervioso parasimpático  
**SNS:** sistema nervioso simpático  
**SRAA:** sistema renina-angiotensina-aldosterona  
**VM:** volumen minuto  
**VS:** volumen sistólico

### Síntesis Inicial

- La activación de los barorreceptores de alta presión inhibe el sistema nervioso simpático, la liberación de renina y antidiurética y modifica la curva presión-natriuresis, regulando la presión arterial a corto y a largo plazo.
- En la hipertensión arterial, la hipertrofia ventricular izquierda, la insuficiencia cardíaca y la obesidad están alteradas la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la sensibilidad de los barorreceptores de alta presión y la actividad nerviosa simpática del músculo, indicando activación simpática y predicción de riesgo cardiovascular.
- En la insuficiencia cardíaca puede existir hipoflujo del quimiorreceptor carotideo con su posterior activación, que lleva a hiperactividad simpática y disfunción de barorreceptores de alta presión, lo que constituye una doble disfunción autonómica que ensombrece el pronóstico.

## INTRODUCCIÓN

La función cardíaca y arterial mantiene una presión intraluminal en las arterias capaz de permitir el flujo necesario a los

distintos tejidos. El SNA y las hormonas circulantes regulan esta importante función. El SNA, subdividido en SNS y SNPA, asegura la perfusión mediante mecanismos reflejos para los cuales posee:

- Centros principales en bulbo, hipotálamo y corteza cerebral.
- Receptores periféricos arteriales y cardíacos de alta y de baja presión que envían aferencias principalmente al NTS ubicado en el bulbo.
- Eferencias que liberan neurotransmisores que ejercen su función a través de la unión a receptores específicos.

Durante el reposo y otras situaciones fisiológicas, la actividad simpática está inhibida y la parasimpática predomina.

## REGULACIÓN AUTONÓMICA CENTRAL

El bulbo raquídeo, centro de los reflejos relacionados a la regulación cardiocirculatoria, presenta los centros vasomotor y cardiorregulador.

- El centro vasomotor se divide en tres áreas: vasoconstrictora, vasodilatadora y sensorial. El área vasoconstrictora, ubicada bilateralmente en la parte superior, región anterolateral, transmite descargas vasoconstrictoras de 1-2 por segundo determinando el tono vasomotor.

El área vasodilatadora, también bilateral, ubicada en la parte inferior, región anterolateral, envía fibras inhibitorias al área vasoconstrictora.

El área sensorial, bilateral, en región posterolateral bulbar, y también en la parte inferior de la protuberancia, recibe aferencias sensitivas de los nervios glosofaríngeo y vago y envía señales a las áreas vasoconstrictora y vasodilatadora.

- El centro cardiorregulador tiene: un área cardioinhibidora, ubicada en el centro, que envía impulsos parasimpáticos disminuyendo la FC, y un área cardioaceleradora,

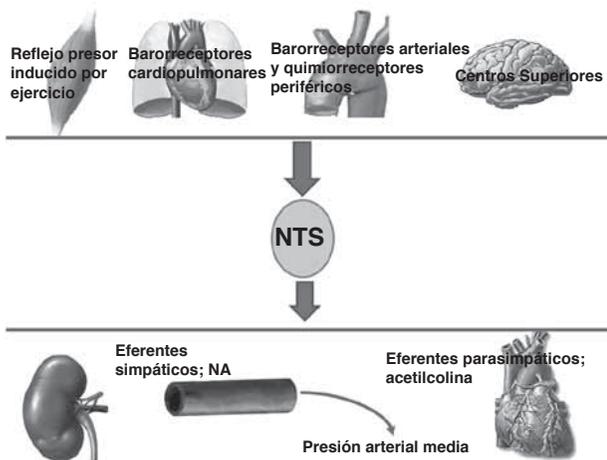
ubicada a ambos lados de la anterior, cuyas descargas aumentan la frecuencia y la contractilidad cardíacas;

Ambos reciben:

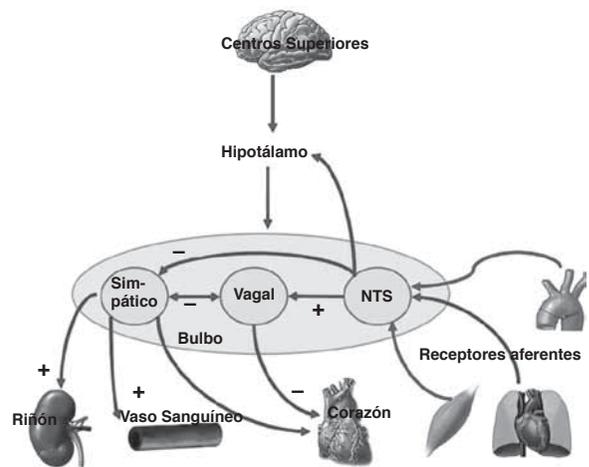
- Aferencias de centros superiores: hipotálamo, corteza cerebral, sustancia reticular de protuberancia, mesencéfalo y diencéfalo;
- Aferencias periféricas desde los barorreceptores, quimiorreceptores, receptores cardiopulmonares y baro y quimiorreceptores renales (fig. 41-1)

El NTS integra la actividad sensorial aferente proveniente de los distintos receptores periféricos y modula el flujo autonómico eferente. El NTS, cuando se activa por las aferencias de los receptores periféricos (por ej., BRAP) envía fibras inhibitorias simpáticas y excitatorias al centro vasomotor, lo que produce una respuesta eferente compuesta de bradicardia, disminución de la PA, del inotropismo y vasodilatación (respuesta vagal). Cuando el NTS no recibe aferencias de los receptores periféricos, no manda inhibición simpática y excitación parasimpática al centro vasomotor, y la respuesta eferente en este caso es de taquicardia, aumento de la PA, del inotropismo y vasoconstricción (respuesta simpática) (fig. 41-2).<sup>1</sup>

Se han descrito en los últimos años diversas sustancias, como la anandamida (cannabinoide endógeno), el polimorfismo genético de la ciclohidroxilasa 1, el péptido relacionado al gen de la calcitonina y la proteína 1 que modifica la actividad de su receptor, entre otras, que actúan a nivel central estimulando la producción de ON o controlando la liberación de ácido gammaaminobutírico y glutamato o modulando positivamente la actividad de los BRAP.<sup>2,4</sup>



**Figura 41-1.** Esquema de los Mecanismos Neurales de Regulación Cardiovascular. En el centro se muestra el bulbo. Arriba: aferencias periféricas de los distintos receptores sensoriales y de Centros Superiores (cerebro, hipotálamo). NA: noradrenalina.



**Figura 41-2.** Esquema de las Interconexiones Autonómicas Simpáticas y Parasimpáticas. El centro principal es el bulbo, a él llegan las aferencias que hacen "escala" en el NTS (Núcleo del Tracto Solitario). Este núcleo es crucial: pueden observarse vías inhibitorias simpáticas y excitatorias vagales predominando unas u otras dependiendo de la intensidad de las aferencias que le llegan. Observar también el control de los centros superiores (cerebro e hipotálamo).

## RECEPTORES PERIFÉRICOS

### Receptores de alta presión

#### Barorreceptores

Compuestos de terminaciones libres no encapsuladas ubicadas en la unión de las capas media y adventicia de la bifurcación carotídea, cayado aórtico y origen de la arteria subclavia derecha. Los carotídeos, inervados por el nervio de Hering, rama del glosofaríngeo, penetran a través de este al tronco cerebral y hacen sinapsis en el NTS; los aórticos, inervados por el nervio homónimo, rama del vago, también hacen sinapsis en el NTS.

El BRAP actúa ante cambios agudos de la PA. Son mecanorreceptores, de modo que cuando la PA asciende bruscamente, se estiran y aumentan su frecuencia de descarga al NTS. Este, a través de neuronas inhibitorias del simpático y excitatorias del parasimpático enviadas al corazón, vasos sanguíneos y médula suprarrenal, produce una respuesta circulatoria de bradicardia, disminución del inotropismo y vasodilatación, que corrige el ascenso tensional. Un control suprabulbar, proveniente del hipotálamo, modula y disminuye en parte la respuesta vagal cardíaca de la activación del BRAP.<sup>1</sup>

Ante descensos bruscos de PA, o cuando se pasa de la posición de acostado a la de pie, el BRAP disminuye sus descargas, permitiendo una respuesta simpática de taquicardia, aumento del inotropismo cardíaco, vasoconstricción y normalización de la PA.

La respuesta del BRAP aparece en cuestión de segundos. Bajo circunstancias normales se activan con una PAM >70 mm Hg, nivel denominado "set point". Debajo de este nivel permanecen inactivos. El "set point" es móvil, vira hacia arriba en la HTA crónica, hacia abajo en la hipotensión crónica; se altera también en otras situaciones patológicas y en el ejercicio. Varios mecanismos son propuestos para explicar la adaptación de los BRAP a la HTA: relajación viscoelástica arterial, activación de canales de K sensibles a 4-aminopiridina y activación de la bomba de Na electrogénica que hiperpolariza su terminal nerviosa.<sup>5</sup>

En reposo, los BRAP inhiben tónicamente la actividad simpática y la liberación de renina y ADH.

Clásicamente se les reconoce mediar la regulación a corto plazo de la PA y producir cambios agudos en la RVS, capacitancia vascular y función cardíaca. Sin embargo, su inactivación o su activación prolongada, alteran el tono de los nervios simpáticos renales y modifican la curva presión-natriuresis, excretando menor o mayor volumen de agua, respectivamente. Por tanto, hay que reconocer el rol del BRAP en la regulación a largo plazo de la PA.<sup>6</sup>

- **Mecanismo íntimo de activación:** la deformación de los receptores por distensión vascular activa primariamente canales iónicos mecano-sensitivos que facilitan la entrada de Na y Ca con despolarización de terminales, y posterior apertura de canales de voltaje de Na y K que desarrollan el potencial de acción que conducirá una descarga.<sup>5</sup>

- **Barorreceptores y ejercicio:** durante el ejercicio sufren una modulación y no responden con adecuada bradicardia y depresión cardíaca ante el aumento de PA que este produce. Durante la actividad física aparece el denominado reflejo metabólico muscular, gatillado por la isquemia muscular que se desarrolla con el movimiento. A medida que progresan el esfuerzo y la isquemia, aumenta cada vez más la PA, el VM y la FC; los BRAP pierden sensibilidad y se reajustan a una mayor PAS y FC, mediando también la mayor ANSM.

El posejercicio baja el punto operativo de los BRAP y media el descenso de la PA, FC y del tono simpático cardíaco, para evitar descensos exagerados de PA.<sup>7</sup>

- **BRAP y AG II:** cuando la PA desciende bruscamente alrededor de 15 mm Hg, se produce un aumento marcado de renina para mantener la PP. Sin embargo, si se activan al mismo tiempo experimentalmente los BRAP, debido a la inhibición simpática de los nervios renales que producen, se impide el aumento de renina aun con descensos de PA de hasta 20-25 mm Hg. Ahora, si se infunden en forma continua dosis bajas de AG II, disminuye un 75-80% la caída de la PA por la activación del BRAP. Esto demuestra que la fuerte inhibición de la actividad simpática renal por el BRAP es lo que suprime la secreción de renina y desciende la PA.

Por otro lado, la AG II y la aldosterona poseen acciones centrales sobre los centros vasomotores que disminuyen la sensibilidad del BRAP. El tratamiento farmacológico con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores AT1, de la AG II y antioxidantes mejora la sensibilidad del BRAP en animales con IC e HTA.<sup>8</sup>

- **BRAP y Obesidad:** en animales, cuando se provoca obesidad hasta aumentar el 50% del peso durante 4 semanas, sube la concentración circulante de noradrenalina y la PAM aproximadamente 15 mm Hg. Al realizar en la 5ª semana de activación sostenida del BRAP, disminuyen la PA, la FC y la noradrenalina, sin cambios en la renina, debido al ya comentado efecto del BRAP sobre los nervios renales.

En humanos se comprobó que obesos e hipertensos no obesos tienen exacerbada la ANSM con respecto a los normotensos no obesos. El BRAP muestra mayor pérdida de modulación de la FC que de la ANSM en el obeso. La reducida ganancia del barorreflejo en el hombre con sobrepeso y obesidad es asociada con el nivel de grasa visceral abdominal, lo que explicaría el mayor riesgo cardiovascular del hombre con síndrome metabólico. En personas no obesas, las mujeres tienen menos ganancia del BRAP que los hombres, por el mayor contenido de grasa corporal.

En la patogenia del obeso con HTA la activación del SNS juega un rol preponderante; tanto, que la activación del BRAP, mediante un dispositivo colocado en el corpúsculo carotídeo, disminuye la taquicardia y los niveles circulantes de noradrenalina, con inhibición simpática de

los nervios renales que corrigen la HTA y la ANSM de estos individuos.<sup>8</sup>

- **BRAP e HTA:** marcadores autonómicos de riesgo cardiovascular, como variabilidad de la FC reducida, disminución de sensibilidad del barorreflejo, aumento de la ANSM (estudiada por microneurografía) y respuesta autonómica alterada, se encuentran desde temprano en hipertensos y prehipertensos. Esto podría explicar, en parte, el mayor riesgo cardiovascular de los pacientes hipertensos, aún con controles óptimos de PA respecto de los pacientes con presiones normales.

La activación simpática que caracteriza al estado hipertensivo es más pronunciada cuando además existe disfunción diastólica, HVI o IC.

Los fármacos antihipertensivos descienden la PA, pero llevan a una sostenida activación simpática que atenúa su propio efecto antihipertensivo. La ya comentada estimulación mediante dispositivo del barorreceptor carotideo inhibe el influjo simpático central, manteniendo el descenso de la PA. Por esto, en la HTA resistente, se utiliza como coadyuvante del tratamiento farmacológico.

En conclusión: el control espontáneo de la FC por el barorreflejo arterial es el principal mecanismo para mantener la homeostasis de la PA; en el hipertenso está alterado, y se agrava de acuerdo con la severidad de la HTA y otros factores de riesgo y la presencia de complicaciones, como remodelamiento cardíaco concéntrico, HVI, disfunción diastólica y sistólica. Por este motivo, la variabilidad de la FC y la sensibilidad del BRAP deberían ser parte de la estratificación de riesgo en sobrevivientes a un infarto agudo de miocardio.<sup>8,9</sup>

- **BRAP e IC:** en la IC existe un desacople entre FC y VM debido a que el VS varía en relación al tiempo del llenado diastólico. Por tanto, como PA es igual a VM por RVS, los cambios de la FC mediados por el barorreflejo sin cambios suficientes en el VM pueden ser inefectivos para corregir aumentos o disminuciones de la PA.

Si la FC supera los 180 latidos por minuto, el VS disminuirá considerablemente, y el VM cambiará poco. En

situaciones normales y de reposo los cambios en la FC inducidos por el barorreflejo restauran el 50% de las perturbaciones de la PA. En la IC la sensibilidad del BRAP está disminuida para la FC, el VM no asciende lo suficiente; la regulación de la PA depende entonces del ajuste vascular periférico. Los cambios en el VM dependientes del barorreflejo en la IC están más relacionados con cambios del VS, que de la FC.<sup>10</sup>

### Fallo de los barorreceptores

Es una patología rara que puede presentarse en personas con cirugías importantes de cuello o radiaciones por cáncer de cuello que dañen los BRAP o su vía aferente. Se presenta también por daño bilateral del NTS, paragangliomas familiares y encefalomiелitis paraneoplásica, entre otras.

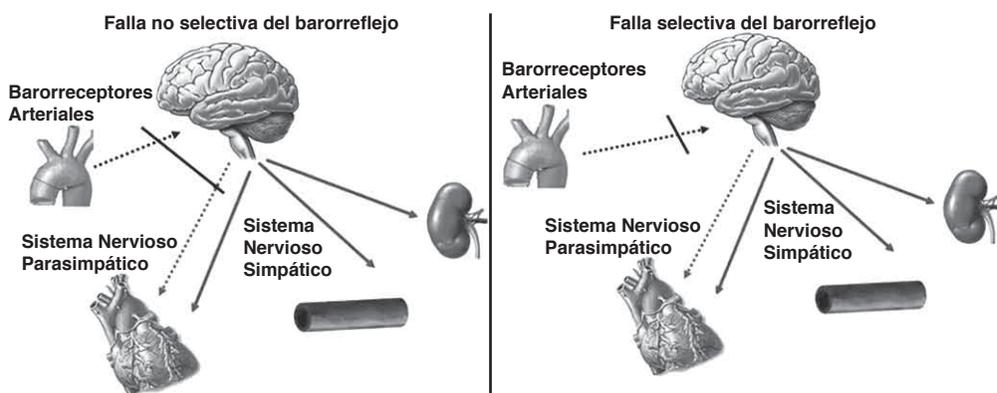
Se caracteriza por daño bilateral de las vías aferentes vagales, por lo que la inervación eferente del SNPA y SNS queda sin control de los BRAP. Cambios en el influjo cortical por excitación física o psíquica llevan a dramáticas elevaciones de PA. Cuando la pérdida de la inervación parasimpática cardíaca es total (aferente y eferente) el fallo se denomina no selectivo y está protegido de la bradicardia. Cuando la vía parasimpática eferente se preserva (menos frecuente) el fallo se denomina selectivo y el corazón no está protegido de la bradicardia (fig. 41-3).

Lo más característico del fallo de BRAP es HTA lábil con taquicardia, palpitaciones, cefalea y diaforesis, gatillado por estrés psíquico, dolor o ejercicio. Rara vez existe hipotensión y bradicardia. Es también típica la HTA estando de pie, con rápida normalización al pasar a la posición supina.

Los alfa 2 agonistas centrales (clonidina, alfametildopa), al disminuir la actividad simpática central y periférica, son beneficiosos en el tratamiento; también los ansiolíticos, porque disminuyen la estimulación cortical.<sup>11</sup>

### Quimiorreceptores

Son corpúsculos ricamente irrigados ubicados en las arterias aorta y carótida. Hay también quimiorreceptores centrales



**Figura 41-3.** *Fallo no selectivo:* puede observarse en línea punteada que las aferencias de los barorreceptores y las eferencias vagales cardíacas respectivamente, están ambas destruidas. Quedan sin oposición las eferencias simpáticas señaladas con flechas lisas.

*Fallo selectivo:* puede observarse que solamente están destruidas las aferencias de los barorreceptores, quedan indemnes las eferencias vagales y simpáticas. Si el influjo proveniente de la corteza cerebral es débil, puede producirse bradicardia severa.

en el tallo cerebral, sensibles a las variaciones de pH del líquido cefalorraquídeo.

Cuando la PAM desciende por debajo de 80 mm Hg, estos corpúsculos se encuentran hipoperfundidos, hay menos oxígeno disponible, aumenta la  $p\text{CO}_2$  y el  $\text{H}^+$  de sangre arterial. Los quimiorreceptores aórticos son sensibles a cambios de  $p\text{O}_2$  ( $<95\text{mm Hg}$ ) y  $p\text{CO}_2$  ( $>40\text{mm Hg}$ ), no así al pH; los carotídeos, a la  $p\text{CO}_2$  y al pH ( $<7,40\text{mm Hg}$ ) y no tanto a la  $p\text{O}_2$ . Ambos envían fibras excitatorias, al igual que los barorreceptores, a través del vago y el glosofaríngeo, respectivamente, a los centros vasomotor y cardiorregulador, desencadenando una respuesta refleja que aumenta la PA y modifica la respiración.<sup>1</sup>

En la IC, la activación quimiorrefleja periférica contribuye a la sobreactividad simpática, disfunción del barorreflejo y ensombrece el pronóstico. Los pacientes que tienen elevada actividad quimiorrefleja tienen disminuido el control del SNA por el BRAP, y la desactivación quimiorrefleja con  $\text{O}_2$  al 100% aumenta la ganancia del barorreflejo. Esta disfunción autonómica doble explica la alta morbilidad de la IC, la muerte súbita y el aumento de la actividad simpática pese al apropiado bloqueo farmacológico neurohormonal. En síntesis: el aumento del riesgo en pacientes con IC y la elevada quimiosensibilidad periférica se vincula a la elevación de la ANSM por un lado, y a la actividad del barorreceptor, que resulta insuficiente para bajar adecuadamente el tono simpático.<sup>12</sup>

Existen otros tipos de quimiorreceptores dentro del corazón y las arterias coronarias que se activan durante el infarto agudo de miocardio. Cuando el accidente de placa involucra a la coronaria derecha o circunfleja y genera compromiso de la cara inferior, origina una respuesta parasimpática y produce bradicardia e hipotensión (reflejo de von Bezold-Jarisch). En las lesiones de la descendente anterior, que involucran la cara anterior, causan respuesta del simpático y generan HTA y taquicardia.

## Receptores de baja presión

Los BRCP se distribuyen en las aurículas, ventrículos y vasos pulmonares. Responden a aumentos de presión o del llenado de las aurículas, ventrículos y vasos pulmonares; también a la contracción auricular. Son excitados y estimulados, para transmitir la información por medio de fibras mielinizadas vagales hacia el NTS. Este modifica la actividad simpática de los centros bulbares y, en respuesta, provoca aumento de la diuresis, inhibición tónica de nervios renales, ADH, SRAA y disminución del tono pre y poscapilar de los vasos sanguíneos. Por tanto, los BRCP, como los BRAP, participan así en la regulación de la PA a largo plazo.<sup>1</sup>

El ON modula favorablemente las conexiones centrales de los BRCP; la ADH y los PNA sensibilizan la actividad de estos receptores.

En la IC, la PA desciende y las cavidades cardíacas tienen altas presiones de llenado. Los BRCP aumentan la frecuencia de descargas hacia el NTS, mientras que los BRAP

la disminuyen, puesto que la PA está baja. En hemorragias importantes, ambos receptores disminuyen sus descargas hacia el NTS, produciendo una respuesta compensadora simpática de taquicardia, vasoconstricción y disminución de la diuresis.

Recientes investigaciones demostraron que los BRCP durante el ejercicio median la actividad nerviosa simpática y la respuesta de la PA, y juegan un importante rol en la determinación del set point del BRAP.

Es posible que las respuestas hemodinámicas y simpáticas inadecuadas en el ejercicio de algunas enfermedades cardiovasculares se deban a una función disminuida de los BRCP.<sup>13</sup>

La distensión auricular gatilla también el reflejo de Bainbridge, que consiste en aumento de la frecuencia y contractilidad cardíacas para evitar el rebalsamiento de sangre en venas, aurículas y vasos pulmonares.<sup>1</sup>

## Bibliografía sugerida

1. Klabunde, R. Neurohumoral Control of the Heart and Circulation. In *Cardiovascular Physiology Concepts*, 2nd edition, published by Lippincott Williams & Wilkins. 2011;6:117-139
2. Lorenzo, P.; Madero, J.M. y col. Cannabis. Farmacología. Mecanismo de acción de los cannabinoides. El descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno. En *Drogodependencia. Farmacología, Patología, Psicología, Legislación*. 2ª Edición, Editorial Médica Panamericana 2003; Cap. 19, Pags. 263-284
3. Zhang, L.; Rao, F., Zhang K y col. Discovery of common human genetic variants of GTP cyclohydrolase 1 (GCH1) governing nitric oxide, autonomic activity, and cardiovascular risk. *J Clin Invest*. 2007 Sep;117(9):2658-2671
4. Sabharwal, R.; Zhang, Z, Lu Y, Abboud FM, Russo AF, Chappleau MW. Receptor activity-modifying protein 1 increases baroreflex sensitivity and attenuates Angiotensin-induced hypertension. *Hypertension* 2010; 55:627-635
5. Chappleau, M. Arterial Baroreflexes. En *Hypertension Primer*, Fourth edition, Ed. Lippincott Williams & Wilkins 2008; Cap. A39, Pags.121-123
6. Slotki, I. y col. Disorders of sodium balance. En *Brenner and Rector's. The Kidney*, 9th ed. Ed. Saunders Elsevier 2011; Cap. 14, Pags. 464-539
7. Chandler, M.P.; Rodenbaugh, D.W. y DiCarlo, S.E. Arterial baroreflex resetting mediates postexercise reductions in arterial pressure and heart rate. *Am J Physiol*. 1998; 275(5 Pt 2): H1627-H1634
8. Lohmeier, T.E. y Ilescu, R. Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. *Hypertension* 2011;57:880-886
9. Grassi, G.; Seravalle, G., Quarti-Trevano F y col. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension* 2009; 53:205-209
10. Sala-Mercado, J.A.; Ichinose, M. Hammond RL y col. Spontaneous baroreflex control of heart rate versus cardiac output: altered coupling in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294:H1304-H1309
11. Heusser, K.; Tank, J.; Luft, F.C. y Jordan, J. Baroreflex failure. *Hypertension* 2005; 45:834-839
12. Despas, F.; Lambert, E., Vaccaro A y col. Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure. *J Hypertens* 2012;30:753-760
13. Fadel, P.J. y Raven, P.B. Human investigations into the arterial and cardiovascular baroreflexes during exercise. *Exp Physiol* 2012;97:39-50