

*Christian Höcht, Facundo Bertera,
Javier Alberto Walter Opezso, Carlos A. Taira*

Palabras clave

Sistema nervioso simpático, sistema nervioso parasimpático, regulación de la presión arterial, barorreflejo.

Abreviaturas utilizadas

MVLC: médula ventrolateral caudal
MVLR: médula ventrolateral rostral
SNA: sistema nervioso autónomo
SNPS: sistema nervioso parasimpático
SNS: sistema nervioso simpático

Síntesis Inicial

El sistema nervioso autónomo representa uno de los principales mecanismos del organismo en la regulación a corto plazo de la presión arterial. El cambio, en el tono simpático y parasimpático inducido por diferentes estímulos detectados por las aferencias simpáticas –barorreceptores arteriales, receptores de baja presión, quimiorreceptores periféricos, entre otros– permite la regulación de la hemodinamia en el corto plazo a través de la modificación de la actividad neuronal simpática que inerva el corazón, el riñón o el músculo liso arterial y venoso y del sistema nervioso parasimpático cardíaco.

SNA SIMPÁTICO Y PARASIMPÁTICO¹

El sistema nervioso autónomo es un conjunto de neuronas aferentes y eferentes que conectan al sistema nervioso central con efectores viscerales. El sistema nervioso autónomo, compuesto por el SNS y SNPS, cumple un papel primordial en la regulación neuronal de la presión arterial. Las fibras postganglionares noradrenérgicas del SNS inervan numerosos órganos involucrados en el mantenimiento del nivel de presión arterial, entre ellos, el músculo liso arterial y venoso, el miocardio y el riñón. El SNS está compuesto, además, por la médula adrenal, que se comporta como un órgano endócrino liberando al torrente sanguíneo principalmente adrenalina y, en menor cantidad, noradrenalina y dopamina. Así, la noradrenalina y la adrenalina liberadas por la activación del SNS interactúan con receptores α -adrenérgicos y β -adrenérgicos ubicados en los órganos efectores del sistema cardiovascular y regulan la función de estos y el nivel de presión arterial (fig. 43-1).

Por su parte, el SNPS está compuesto de fibras postganglionares colinérgicas que inervan de manera localizada de manera principal el nodo sinusal y el nodo auriculoventricular, y en menor medida, el tejido muscular auricular y

ventricular. Ante la estimulación del SNPS se produce la liberación de acetilcolina y la activación de receptores muscarínicos ubicados en el miocardio. Si bien se ha descrito la presencia de receptores muscarínicos en el endotelio vascular que promueven la vasodilatación mediada por el óxido nítrico, estos receptores no se encuentran inervados, por lo que no son estimulados ante la activación del SNPS.

Regulación de la presión arterial por el sistema nervioso autónomo

Dada la amplia distribución de los receptores catecolaminérgicos en el aparato cardiovascular, el SNS cumple un papel central en la regulación de la presión arterial en el hombre. La inervación simpática del nodo sinoauricular, del miocardio, del riñón y de los vasos sanguíneos periféricos determina que el SNS controle los principales contribuyentes de la presión arterial: frecuencia cardíaca, contractilidad –volumen sistólico– y vasoconstricción periférica –resistencia periférica total–.² Específicamente, la estimulación de receptores α adrenérgicos localizados en el músculo liso vascular de arteriolas y vénulas induce la vasoconstricción y el

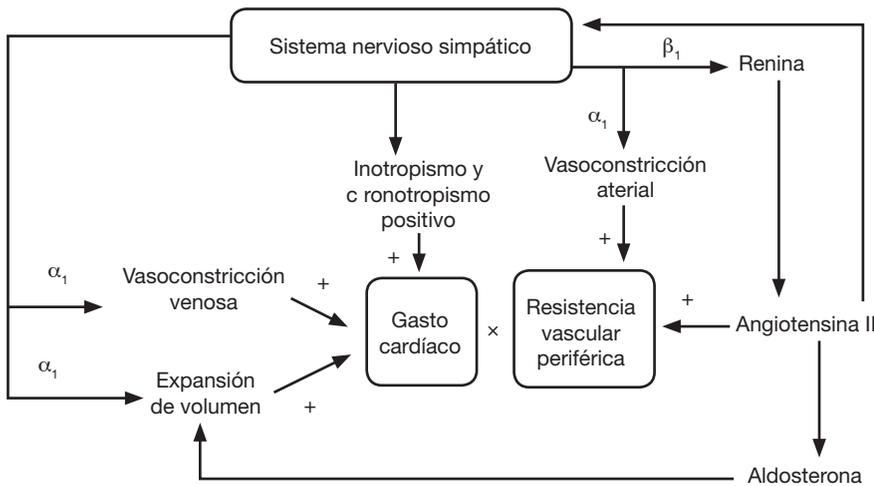


Figura 43-1. Regulación de la presión arterial por el sistema nervioso simpático.

consecuente aumento de la resistencia vascular periférica y de la precarga (fig. 43-1).² Incluso, el músculo liso de venas finas y vénulas es más sensible a la activación simpática que el arteriolar.³ La contracción del territorio venoso ante un aumento de la descarga simpática es mayor y más rápido que el arterial y genera el aumento del volumen plasmático circulante, lo que favorece un mayor llenado diastólico y el incremento del gasto cardíaco.³ Además, es importante tener en cuenta que el tejido vascular también expresa receptores β adrenérgicos –principalmente β_2 – con efectos opuestos sobre el tono vascular que pueden ser activados como resultado de la estimulación del sistema nervioso simpático. Así, la vasodilatación mediada por los receptores β adrenérgicos vasculares cumple un papel fisiológico importante en la regulación del tono vascular mediante la redistribución del flujo sanguíneo a diferentes órganos. Por ejemplo, durante el ejercicio, la activación del receptor β adrenérgico incrementa el riego sanguíneo del músculo esquelético.¹ A nivel cardíaco, la noradrenalina liberada interactúa con los receptores β_1 adrenérgicos generando efectos inotrópico, cronotrópico, lusitrópico y dromotrópico positivos, con el consecuente incremento del volumen/minuto. Los nervios simpáticos inervan extensamente diferentes regiones del riñón, incluyendo las arteriolas aferentes y eferentes, el aparato yuxtaglomerular y el túbulo proximal. Como consecuencia, el tono simpático renal regula el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtrado glomerular, la liberación de renina y la excreción de agua y sodio. Así, la hiperactividad del SNS promueve la estimulación de la secreción renal de renina y favorece por este mecanismo el incremento de los niveles plasmáticos de angiotensina II y, en definitiva, la vasoconstricción y la retención de sodio y agua (fig. 43-1).³ A su vez, la interacción entre el SNS y el sistema renina angiotensina es dual, considerando que la angiotensina II estimula la actividad del SNS a través de mecanismos centrales y neuronales (fig. 43-1).

A diferencia del SNS, la regulación de la presión arterial por el SNPS se limita al control de la frecuencia cardíaca. La liberación de acetilcolina desde las neuronas postganglionares que inervan el nodo sinusal estimula los receptores

muscarínicos, generando la hiperpolarización de las células marcapasos, producto de la apertura de canales de potasio.¹

Control de la actividad del sistema nervioso autónomo eferente

Las eferencias simpáticas se clasifican en tres diferentes grupos de acuerdo a los mecanismos asociados al control de su actividad: termosensibles, glucosensibles y barosensibles.⁴ El grupo de eferencias cardiovasculares sensibles a la temperatura se constituye principalmente por vasoconstrictores cutáneos que son activados por la hipotermia, el estímulo emocional y la hiperventilación. El grupo de eferencias glucosensibles controla, por su parte, la liberación de adrenalina desde la médula adrenal y responde a la hipoglucemia y el ejercicio físico.⁴ Estos dos tipos de eferencias simpáticas cardiovasculares son reguladas de forma muy débil por los barorreceptores arteriales y se presume que cumplen un papel secundario en el control a corto y largo plazo de la presión arterial.⁴

El grupo de eferencias simpáticas barosensibles se caracteriza por presentar actividad basal, denominado tono simpático, y la descarga neuronal se encuentra altamente sincronizada con el pulso arterial y la respiración.³ Estas eferencias simpáticas controlan el corazón, los riñones, la liberación de noradrenalina desde un grupo de células cromafines adrenales y el tono de arteriolas de resistencia, y cumplen un papel primordial en las fluctuaciones a corto plazo de la presión arterial y el control neuronal a largo plazo de aquella.³

Un aspecto particular de las eferencias simpáticas barosensibles es que su actividad está sujeta a numerosos mecanismos regulatorios reflejos, tanto excitatorios como inhibitorios (fig. 43-2). Así, la activación de aferentes sensibles al estiramiento por la ventilación –aferencias pulmonares– y por la presión arterial –barorreceptores carotídeos y aórticos– induce la inhibición de la actividad simpática neuronal. Por el contrario, los receptores musculares activados por estiramiento y metabolitos –ATP, lactato y pH– estimulan la descarga de las fibras simpáticas durante el ejercicio. La

activación de nociceptores viscerales o cutáneos, de quimiorreceptores periféricos y centrales inducida por la hipoxia o hipercapnia y el estrés mental representan estímulos que también aumenta la actividad de las eferencias simpáticas barosensibles.⁴

En este punto es importante destacar que las aferencias autonómicas no solo controlan el tono del sistema nervioso simpático, sino que también modifican la actividad parasimpática sobre el miocardio. En este contexto, la activación de las aferencias inhibitorias –barorreceptores de alta y baja presión– inducen un incremento de la descarga parasimpática en el nodo sinusal y nodo auriculoventricular y contribuyen así en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular.

Estudios neurofisiológicos han permitido dilucidar los núcleos y las vías centrales involucradas en la conexión de las aferencias y eferencias del sistema simpático barosensible. La actividad de las eferencias simpáticas se encuentra controlada por una compleja red neuronal de la MVLR, el hipotálamo y el núcleo del tracto solitario (fig. 43-2).⁴ Además, núcleos cerebrales superiores, entre ellos regiones corticales, límbicas y mesencéfalo, contribuyen en la modulación de la actividad del sistema nervioso simpático sobre el aparato cardiovascular. El núcleo del tracto solitario es el principal núcleo cerebral integrador del control del aparato cardiovascular, considerando que recibe las aferencias de barorreceptores arteriales, receptores de volumen y quimiorreceptores periféricos.⁴ Así, se postula que anomalías en la actividad neuronal de estas aferencias simpáticas o del procesamiento de la información en el tracto del núcleo solitario pueden contribuir en la hipertensión de origen neurogénico.⁴

Un aspecto sumamente interesante es el hecho de que la regulación central de las eferencias simpáticas cardiovasculares se encuentra muy diferenciada, aspecto que permite la activación específica de la actividad simpática eferente a diferentes órganos de acuerdo al estímulo aferente.³ Mientras que la eferencia simpática barosensible es regulada primariamente por la MVLR, la circulación cutánea se encuentra bajo la influencia de la MVLR y el rafe medular.³ Por otro lado, se postula que subgrupos separados de neuronas localizadas en la MVLR controlan de manera preferencial la actividad simpática de diferentes órganos, como el músculo esquelético, la circulación esplácnica, el corazón y el riñón.³

La explicación fisiológica de este sistema de regulación simpática del aparato cardiovascular es que permite cambios específicos en la actividad simpática neuronal para restablecer la homeostasis sin generar un compromiso de otras funciones del organismo, y permite el acoplamiento adecuado de la respuesta con el estímulo generado.³ Por ejemplo, la reducción abrupta de la presión arterial detectada por los barorreceptores incrementa la actividad de las eferencias simpáticas hacia muchos órganos –músculo, riñón e intestino– lo que permite un amplio efecto sobre la resistencia vascular periférica. En cambio, la alteración de la osmolaridad y/o del volumen sanguíneo produce un patrón diferente de cambios en la actividad simpática a través de una alteración preferencial de la actividad de las eferencias simpáticas renales.³ De manera similar, la activación de quimiorreceptores induce la sobreactividad de las neuronas simpáticas renales y espláncicas y la reducción de la descarga simpática cardíaca, sin generar un cambio significativo de la presión arterial.³

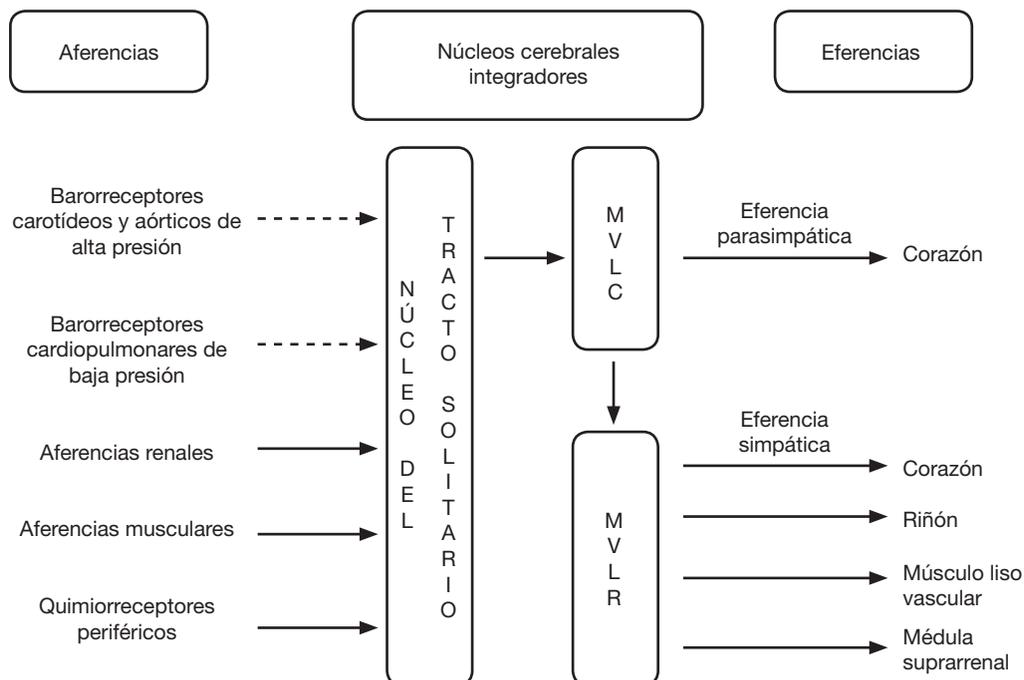


Figura 43-2. Estructura del sistema nervioso autónomo involucrado en la regulación cardiovascular

Referencias: MVLC, médula ventrolateral caudal; MVLR, médula ventrolateral rostral

Papel del sistema nervioso autónomo en la regulación a largo plazo de la presión arterial

De acuerdo a lo comentado, el nivel de actividad basal del SNA es regulado por una variedad diferente de estímulos aferentes –barorreceptores arterial, quimiorreceptores, receptores cardiopulmonares, etc.– que permiten el ajuste rápido de la hemodinamia. Sin embargo, hasta día de hoy, el papel del SNS en la regulación a largo plazo de la presión arterial está sujeto a debate. Uno de los principales factores que contribuye en esta controversia es la dificultad de la medición precisa del tono simpático periférico con metodología simple y de disponibilidad universal (tabla 43-1).⁵ El método de la dilución de noradrenalina isotópica ha sido utilizado extensamente para la evaluación del spillover de noradrenalina hacia el plasma. Este método consiste en la infusión intravenosa de noradrenalina marcada y el muestreo de los niveles sanguíneos de un lecho vascular particular, como el riñón, corazón o músculo esquelético.⁶ Si bien representa un marcador fidedigno de la descarga simpática periférica, es una determinación insensible y costosa.⁶ El análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a partir del electrocardiograma es un método disponible en la práctica clínica diaria, aunque su uso tiene importantes limitaciones metodológicas.⁶ Es ampliamente conocido que la potencia de la banda de baja frecuencia del análisis espectral del electrocardiograma es un indicador de la modulación de la frecuencia cardíaca por el barorreflejo más que un marcador de la actividad simpática cardíaca.⁶ Por otro lado, esta herramienta no brinda información respecto del tono simpático sobre otros órganos involucrados en el control de la presión arterial. En la actualidad, la técnica de mayor aceptación para la cuantificación de la actividad neuronal simpática eferente es la microneurografía a partir de la co-

locación de microelectrodos en el nervio peroneo.⁵ Esta técnica es mínimamente invasiva, pero requiere de formación especializada. Estudios microneurográficos han demostrado la existencia de un incremento de la actividad neuronal simpática en diferentes patologías cardiovasculares, entre ellas la hipertensión arterial esencial, la obesidad y la insuficiencia cardíaca, destacando el papel del sistema nervioso autónomo en la regulación de la presión arterial a largo plazo.³

El papel de la sobreactividad simpática en la fisiopatología de la hipertensión arterial fue desestimado durante años debido al fenómeno de reajuste de los barorreceptores. Es conocido que los barorreceptores arteriales se adaptan en respuesta a una elevación sostenida del nivel de presión arterial.³ Uno de los posibles mecanismos del reajuste de los barorreceptores son los cambios estructurales en la pared arterial inducidos por la hipertrofia del músculo liso o la aterosclerosis, los cuales disminuyen la distensibilidad arterial y reducen de esta manera el estiramiento y la actividad aferente del barorreceptor.³

Sin embargo, particularmente en sujetos jóvenes con hipertensión límite, se ha detectado un incremento de la actividad neuronal simpática en el corazón, en los riñones y en la vasculatura del músculo esquelético. Existen múltiples mecanismos que explican la sobreactividad simpática a largo plazo en pacientes hipertensos, entre ellos la angiotensina II, el estrés emocional y físico y la compresión del tronco encefálico.³ Aproximadamente el 25% de los pacientes hipertensos presentan niveles elevados de angiotensina II y existe una correlación entre sus niveles plasmáticos y la actividad neuronal simpática. La angiotensina II induce la sobreactividad simpática a través de diferentes mecanismos: 1) facilita la liberación de noradrenalina del terminal sináptico, 2) interactúa con los órganos circunventriculares aumentando el tono simpático central³ y 3) se ha descrito, además, la existencia del sistema renina-angiotensina local en el siste-

Tabla 43-1 Métodos para la determinación de la actividad simpática periférica

Método	Principio	Comentarios
Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca	Marcador del balance autonómico cardíaco No invasiva	No refleja actividad neuronal simpática Se limita a la evaluación de la regulación autonómica de la frecuencia cardíaca
Spillover de noradrenalina	Marcador fidedigno de la actividad regional de neuronas simpáticas Correlación directa con la actividad neuronal simpática estimada con técnicas microneurográficas	Costosa, invasiva, requiere de personal especializado, baja resolución temporal
Registro microneurográfico de la actividad neuronal simpática con electrodos transcutáneos	Determina la actividad de un número reducido de fibras simpáticas Permite cuantificar patrones de descarga en términos de amplitud y frecuencia Alta resolución temporal	Mínimamente invasiva, requiere de personal especializado

ma nervioso central capaz de activar de manera prolongada neuronas del núcleo del tracto solitario, de la médula caudal ventrolateral y médula rostral ventrolateral, aumentando la descarga simpática periférica.³

La sobreactividad simpática contribuye en el estado hipertensivo a través de la alteración de la relación natriuresis/presión. La aplicación crónica de noradrenalina de forma directa en la arteria renal produce la retención de sodio y agua y el incremento sostenido de la presión arterial.³ La importancia del sistema simpático renal en el desarrollo del estado hipertensivo se sostiene también por el hecho de que la denervación renal restablece la curva presión/natriuresis retrasando o reduciendo la magnitud de la hipertensión.³ Por otro lado, estudios clínicos recientes han establecido que la denervación de arterias renales, mediante la ablación por radiofrecuencia, induce la reducción significativa de la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial resistente.³

El incremento de la actividad neuronal simpática también contribuye ampliamente en la enfermedad cardiovascular asociada a la obesidad y la apnea del sueño.³ La hipertensión en pacientes con incremento del peso corporal se asocia con el incremento del volumen del fluido extracelular y del gasto cardíaco.³ Los registros microneurográficos de pacientes obesos con hipertensión han demostrado el incremento de la actividad neuronal simpática muscular con la elevación significativa de la actividad de las eferencias simpáticas renales. Uno de los principales mecanismos de la hiperactividad adrenérgica asociada a la obesidad es el incremento de la liberación de leptina por la expansión del tejido adiposo visceral. La leptina es capaz de estimular la actividad neuronal simpática por la activación de receptores OB en núcleos hipotalámicos.³

Finalmente, la apnea del sueño, otra condición que cursa con simpatoexcitación crónica, se ha asociado con la hipertensión arterial y el accidente cerebrovascular. La repetición de episodios nocturnos de apnea resulta en hipoxia transitoria, la cual favorece la activación de quimiorreceptores y el aumento de la actividad neuronal simpática sobre diferentes órganos, con la consecuente elevación de la presión arterial. Inclusive, la respuesta simpática a la hipoxia aguda se encuentra alterada en el largo plazo con un incremento de la actividad del quimiorreflejo.³

Perspectivas

Las evidencias experimentales y clínicas confirman la importancia de la sobreactividad del sistema nervioso simpático en la regulación a largo plazo de la presión arterial, tanto en la hipertensión arterial esencial como en la obesidad y en la apnea de sueño. Además, el desbalance autonómico se asocia con las anomalías metabólicas, hemodinámicas, tróficas y reológicas que favorecen la morbilidad y mortalidad del paciente hipertenso (fig. 43-3).⁷ La estimulación simpática crónica genera el remodelado vascular y la hipertrofia ventricular izquierda, tanto por acciones directas de la noradrenalina como por la liberación de mediadores tróficos (fig. 43-3).⁷ En definitiva, la actividad del sistema nervioso simpático no solo contribuye en la regulación a corto y largo plazo de la presión arterial, sino que también participa en el mantenimiento del estado hipertensivo y en el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares asociadas a la hipertensión arterial, la obesidad, la apnea de sueño y la insuficiencia cardíaca.

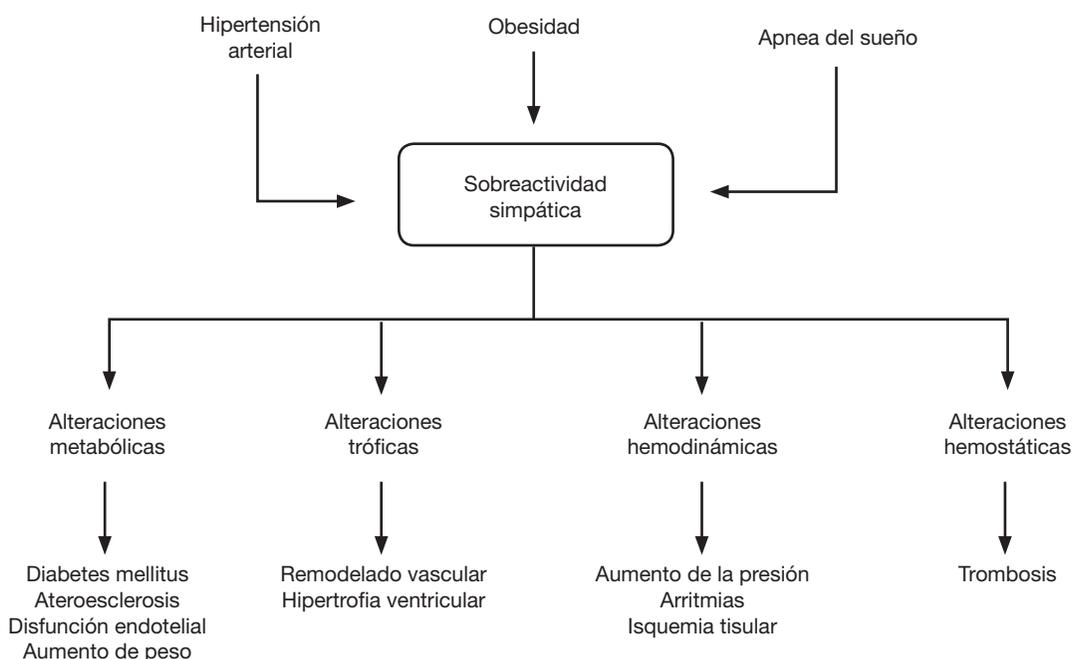


Figura 43-3 Alteraciones asociadas a la sobreactividad simpática en diferentes condiciones cardiovasculares.

Bibliografía sugerida

1. Ramírez, A.J. Sistema nervioso autónomo y control de la presión arterial. *Rev Arg Anest* 2003; 61: 355-359.
2. Hart, E.C. y Charkoudian, N. Sympathetic neural mechanisms in human blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 237-43.
3. Malpas, S.C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 513-57.
4. Guyenet, P.G. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 335-46.
5. Kaplan, N.M. Primary Hypertension: Pathogenesis. En: *Kaplan's Clinical Hypertension*. 10 Ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2010, pp 42-107.
6. Burke, S.L.; Lambert, E. y Head, G.A. New approaches to quantifying sympathetic nerve activity. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 249-57.
7. Oparil, S.; Zaman, M.A. y Calhoun, D.A. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003; 139: 761-76.