

Regulación central del aparato cardiovascular.

Conceptos generales

Miguel Luján Estrada*

"Cada uno de los órganos es una unidad que opera conjuntamente con otros dando origen a una máquina integral... Estos órganos además de autorregularse, son capaces de regularse entre sí. El pulmón para regular la composición de la sangre regula su propia actividad. Pero para que los pulmones funcionen adecuadamente el riñón debe regu-

lar otros aspectos de la composición sanguínea. Para que el riñón realice esta tarea, la glándula hipofisiaria deberá secretar su contribución hacia la sangre. Así, un hombre saludable es un conjunto de órganos que realizan funciones interpuestas que se regulan entre sí haciendo de 'el todo' un sistema autorregulado".

Sir Charles Sherrington
*The Brain and its Work en:
Man on His Nature (1942)*

El corazón y los vasos sanguíneos forman con la sangre un sistema de transporte que lleva a todas las células los materiales necesarios para su funcionamiento apropiado, recogiendo a su vez los productos de desecho que se originan por el metabolismo celular. El sistema circulatorio provee los medios para que exista una comunicación en el medio interno. Aunque no son las únicas funciones que realiza. Conforme se fue evolucionando filogenéticamente el papel del sistema cardiovascular se fue complicando.

Issac Asimov (1960) menciona que en el transcurso de la evolución el mar que proveía a los organismos de nutrientes se fue circunscribiendo hasta permanecer en un medio totalmente sellado por lo que le correspondía no sólo nutrir sino transportar y distribuir una serie de sustancias producidas por tejidos es-

pecializados y de esta forma afectar la economía del organismo.

Una serie de sistemas de defensa son transportados exactamente al sitio en donde existe una agresión o un daño. La circulación, también contribuye a la regulación de la temperatura corporal principalmente al transportar el calor generado por los procesos metabólicos a las áreas en donde puede ser disipado y en su caso utilizado.

El "*milieu interieur*" de Claude Bernard, compuesto por los líquidos extracelulares se mantiene constante mediante una variedad de mecanismos reguladores, capacitando al organismo como un todo a adaptarse a un margen amplio de condiciones externas. Este concepto de un medio interno constante está íntimamente relacionado, por una parte, con la sangre circulante y por otra con los líquidos celulares, y es fundamental en el estudio de la fisiología moderna. Corresponde a lo que se ha llamado homeostasis.

* Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

El concepto de homeostasis ha sufrido algunos cambios en el transcurso de los años, cambios que fueron originados por el hecho de que el organismo no es un ente estático sino que se encuentra en una continua fluctuación.

Esta idea fue enunciada por primera vez por Claude Bernard (1878-1879) que basado en el análisis de datos fisiológicos acumulados en ese tiempo, llegó a la siguiente conclusión: "la constancia del medio interno es la condición principal para una vida libre e independiente; el mecanismo que lo hace posible es aquél que asegura la existencia de todas las condiciones necesarias para la vida de los diferentes elementos". Cincuenta años más tarde W. B. Cannon elaboró más esta idea y formuló la noción de "homeostasis fisiológica" describiendo la posible existencia de estados estables en el organismo y de los factores que los mantienen. Homeostasis deriva de dos palabras latinas: *Homeos* que significa parecido o similar y *stasis* que significa sin movimiento, por lo que nos conduce al concepto de que "algo se mantiene sin cambio".

Una estabilidad del medio fisicoquímico, es desde luego uno de los primeros pasos en las actividades integrativas celulares y tisulares. Estas actividades se deben adaptar, de una forma dinámica, a los requerimientos cambiantes conforme se transita de un estado a otro. Los diferentes tejidos del organismo deben responder de diferente forma en diversas situaciones y estas respuestas deben estar coordinadas. Debido a la separación física de los tejidos y los órganos, es importante que existan mecanismos de comunicación entre ellos para la integración y adaptación de las funciones orgánicas. Los sistemas de comunicación que actualmente conocemos son el endocrino, el nervioso y el circulatorio.

El sistema cardiovascular en los mamíferos

proporciona un flujo sanguíneo adecuado a los diferentes órganos, bajo diferentes condiciones fisiológicas. Es un sistema de distribución cerrado, compuesto de una bomba (el corazón), y una gran variedad de tubos con diferentes propiedades y estructuras especializadas para la función a desempeñar. En estos tubos se transporta la sangre oxigenada y los nutrientes a los diferentes tejidos, así mismo, se recogen los desechos que originan los procesos metabólicos. La provisión adecuada de flujo sanguíneo a los tejidos se regula principalmente por tres procesos. El gasto cardíaco, la alteración del calibre de los vasos (especialmente las arteriolas) y la pérdida o retención de líquidos. Estas variables se pueden ver afectadas por factores mecánicos, químicos y neurales. Sin embargo, la distribución coordinada del flujo sanguíneo sólo se debe a factores neurales.

La distribución del gasto cardíaco a los diferentes lechos vasculares se regula según la importancia funcional de esa determinada región en la economía orgánica. La regulación del sistema cardiovascular está inevitablemente asociada a otros sistemas, de tal forma, que pueda proveer un aporte sanguíneo adecuado a los diversos órganos bajo las diferentes condiciones fisiológicas a las que un individuo se enfrente (metabólicas, conductuales, sexuales, ataque-huida, etc.).

Es posible, que aunque la regulación neural del sistema cardiovascular se encuentre acoplada a la regulación de otros sistemas, exista una organización jerárquica tanto funcional como anatómica, si bien esto último no sea fácil de visualizar a la fecha.

El principio jerárquico de la organización cerebral ha relegado el control neural de funciones vitales como el de la presión arterial y otros aspectos de la regulación del sistema

cardiovascular a las partes más caudales y primitivas del SNC (Folkow, 1966; Uvnas, 1963).

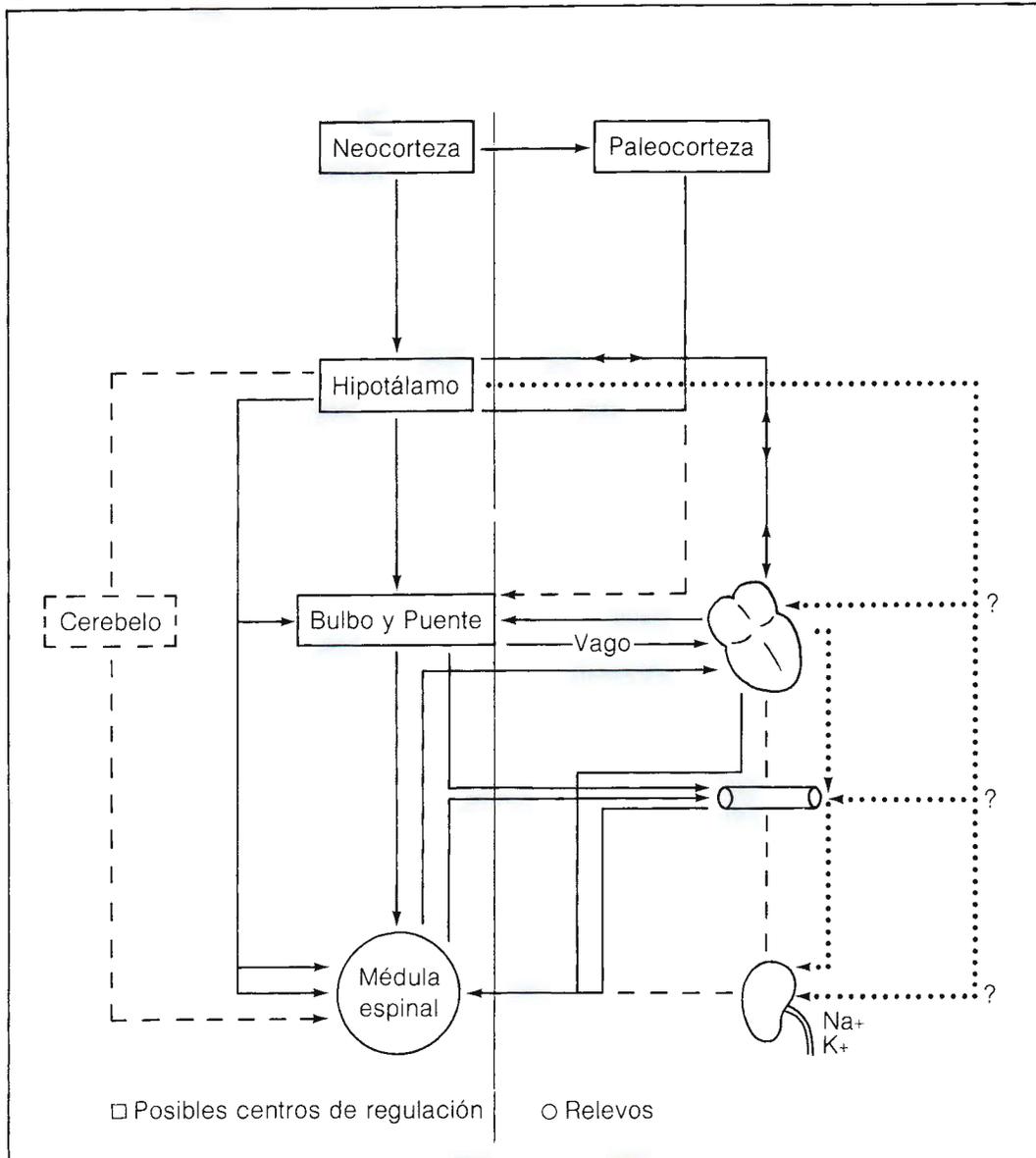
Esta idea, basada en observaciones experimentales, ha contribuido en gran parte a nuestro conocimiento actual del control central de la circulación a través del concepto de un "centro vasomotor medular" (Dittmar, 1873). Sin embargo, en la actualidad la integración central del control cardiovascular debe visualizarse no como la regulación a través de uno o varios "centros", sino como un sistema ampliamente distribuido, interconectado recíprocamente y activado continuamente por la información aferente que recibe tanto del medio externo como del interno.

La regulación neural del sistema cardiovascular puede dividirse convenientemente en a) sistema de control reflejo, b) sistemas que provienen de centros autonómicos superiores, localizados principalmente en el tallo cerebral y en la corteza (Folkow, Heymans y Neil, 1965). Los mecanismos de control reflejo son operados principalmente a través de terminales aferentes nerviosas que se localizan en diversos sitios estratégicos del organismo de tal forma que puedan detectar los cambios que se presenten en el sistema cardiovascular. Las terminales aferentes nerviosas actúan como mecanorreceptores que son activados por las deformaciones que se producen en las paredes arteriales y venosas donde se localizan. Existen otros mecanorreceptores localizados en las paredes de las cavidades cardíacas y quimiorreceptores que parecen prevalecer en condiciones especiales como insuficiencia circulatoria, anoxia anóxica, y quizá durante el ejercicio severo. Los receptores de los que más se conocen se encuentran localizados en el arco aórtico y en las carótidas. La activación de los mecanorreceptores produce cualitativamente la misma respuesta en todos los casos, un aumento en su actividad deprime el tono arteriolar así como el venomotor debido a su efecto inhibitorio sobre el "centro vasomotor" medular; produce una disminución de la frecuencia cardíaca y posiblemente de la fuerza de contracción ventricular. Este "centro vasomotor" mantiene una descarga tónica sobre las fibras vasoconstrictoras simpáticas

que inervan el sistema vascular. Parece que existen diferentes grupos neuronales que regulan el tono vascular a diferentes niveles de excitabilidad, algunas veces subliminales con respecto a la actividad tónica del resto del árbol vascular. Por ejemplo, los grupos de neuronas que regulan los vasos renales, los vasos musculares, los vasos cutáneos. Cuando estas áreas son expuestas a estímulos excitatorios importantes, o bien, cuando varios estímulos excitatorios subliminales se suman pueden originar una actividad intensa y continua de los diferentes grupos neuronales. Así, parece que existen mecanismos que permiten, no sólo una descarga masiva e intensa bajo circunstancias apropiadas, sino que también es posible una actividad localizada y diferencial del control automático de la circulación capaz de ser finamente graduada dependiendo de las necesidades del momento.

La información aferente que se obtiene de los mecanorreceptores del seno carotídeo y posiblemente, en general, los del sistema cardiovascular se logra en forma similar a la de otros sensores del organismo. Es decir, responden a la magnitud y frecuencia con que son desplazados de su cero relativo. Asimismo, también responden de acuerdo a la forma con que son "deformados de su posición normal" observándose una mayor respuesta cuando la onda que transmite el impulso, en este caso presión, es de tipo pulsátil. Estas observaciones se han realizado en una gran variedad de experimentos e indican que la pulsatilidad y la presión arterial media son en conjunto los que determinan el grado de inhibición cardiovascular que se produce a través de los mecanorreceptores. Es importante señalar, que todos los mecanorreceptores se comportan cualitativamente de una manera semejante, en relación a los reflejos cardiovasculares que ellos producen; sin embargo, pueden diferir cuantitativamente en sus efectos en cuanto a los diferentes lechos vasculares. A pesar de lo altamente sugestivo de la existencia de diversos mecanorreceptores, de diferentes localizaciones, de que posiblemente puedan alterar en forma cuantitativamente diferente los lechos vasculares, y a pesar de que en algunos casos se produzca como res-

Fig. 1. Esquema de la regulación central del aparato cardiovascular. Los signos de interrogación corresponden a posible regulación humoral.



puesta la activación de nervios colinérgicos simpáticos (resultando una vasodilatación activa de ciertos lechos y por consiguiente disminución de la presión arterial sistémica), no se conoce con precisión cuáles son los estímulos que puedan producir estos cambios tan localizados, en parte porque los mecanorreceptores más accesibles para su estudio han sido los que se localizan en la carótida. Los impulsos aferentes que parten de ese sitio se

transmiten a través del nervio del seno carotídeo al núcleo del tracto solitario en el bulbo; en forma similar, los impulsos aferentes del arco aórtico y de otros grandes vasos viajan hacia el núcleo del tracto solitario. Es posible que los nervios aórticos depresor y carotídeo sinusal manden proyecciones a diferentes áreas medulares, Crill y Reis (1968) observaron en gatos que el nervio depresor aórtico también proyecta terminaciones hacia el nú-

cleo cuneado lateral, mientras que esto no se observa con las terminaciones del nervio carotídeo sinusal. Aunque existe controversia a este respecto, recientemente, Cirelly y Calaresu (1977) han demostrado que la estimulación simultánea de ambos nervios produce bradicardia que es similar en magnitud a la suma de la respuesta obtenida por la estimulación de los dos nervios por separado. Sin embargo, existe la posibilidad que estos dos nervios estén representados en la médula como dos vías separadas. Observándose que el nervio aórtico depresor manda proyecciones hacia áreas que se localizan predominantemente dentro del núcleo del tracto solitario, mientras que las proyecciones del nervio carotídeo sinusal se localizan primordialmente en las áreas del núcleo cuneado lateral y más difusamente en la formación reticular media, así como en el núcleo del tracto solitario. Es importante recalcar que siempre será una sobresimplificación el referirse a estos sistemas aferentes como realizando conexiones sólo con los "centros" bulbares vasomotores y cardiacos, ya que estos sistemas también mandan fibras que deprimen la actividad del sistema reticular en el tallo cerebral y posiblemente a centros superiores. Aunque en general las conexiones bulbares parecen dominar en importancia, ha sido posible visualizar otros sitios a los que se proyectan los sistemas aferentes cardiovasculares; existen interconexiones con otros núcleos bulbares, en los que sin duda se integran otras funciones relacionadas íntimamente con el sistema vascular (Humphrey 1967, Miura y Reis, 1969). Por otro lado se ha determinado la existencia de fibras que se proyectan directamente a los núcleos, paramediano, gracilis, centralis y gigante paracelularis (Biscoe y Samson, 1970).

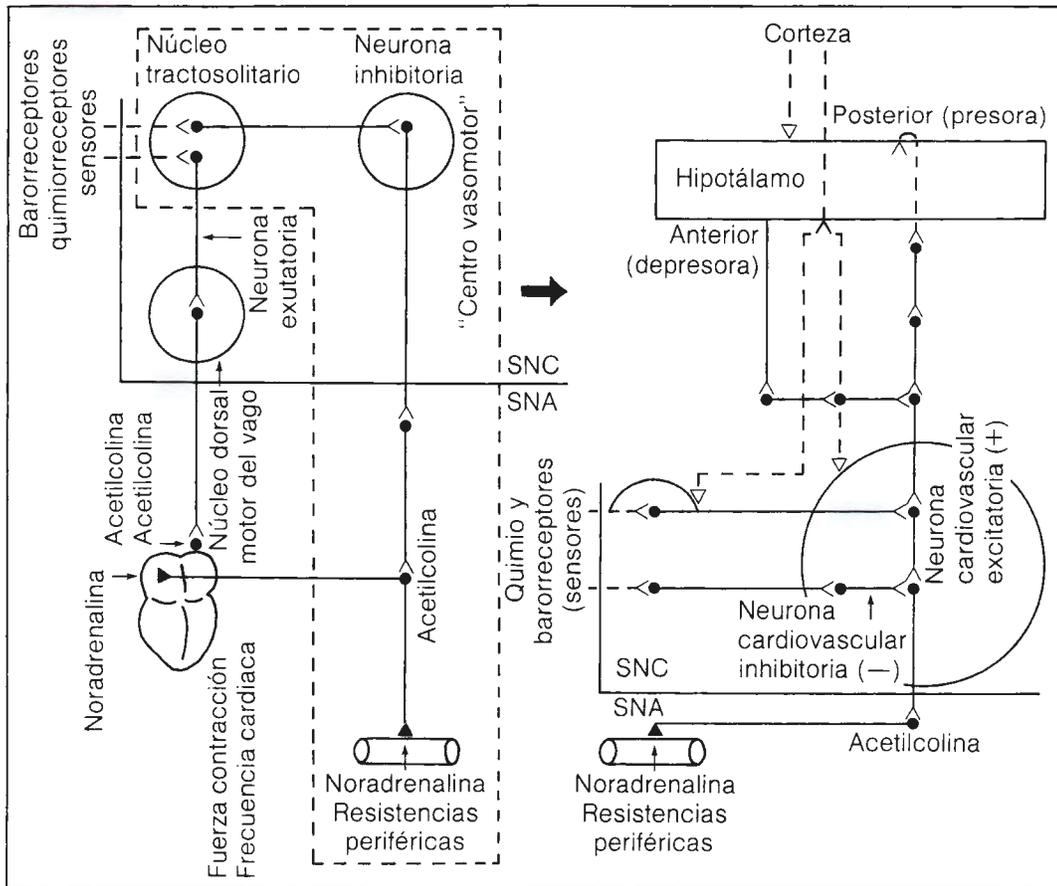
El número de impulsos aferentes que viajan al núcleo del tracto solitario se encuentran en proporción directa a la presión arterial; cuando la presión es baja, el tráfico de los impulsos hacia el sistema nervioso central también lo es. Sin embargo, cuando la presión arterial es muy baja, por abajo de 66 mm de Hg, el número de impulsos aferentes que viajan al tallo cerebral aumenta, debido a que los mecanorreceptores se encuentran altamente de-

formados, en esta circunstancia la respuesta refleja es similar a la que se observa con presión arterial alta, sólo que en la mayoría de los casos en los que esto sucede el mando lo toman no los barorreceptores sino los quimiorreceptores.

Dentro del núcleo del tracto solitario, las conexiones se realizan tanto a neuronas inhibitorias como a neuronas excitatorias, las primeras al centro vasomotor, mientras que las segundas al núcleo motor dorsal del vago. Conforme la presión arterial aumenta, el tráfico de impulsos al núcleo del tracto solitario también aumenta, dando como resultado; un aumento en la estimulación de neuronas inhibitorias al centro vasomotor y de las neuronas excitatorias del núcleo motor del vago. La estimulación de las neuronas inhibitorias del centro vasomotor disminuye la frecuencia de los impulsos eferentes (aumentando la inhibición). La reducción del tráfico eferente en el sistema nervioso simpático produce una disminución del tono de la vasculatura arteriolar, debido a que se reduce la liberación de norepinefrina en las terminales nerviosas, lo que resulta en una disminución de las resistencias periféricas totales con la consiguiente disminución en la presión arterial. Simultáneamente, la estimulación de las neuronas excitatorias del núcleo motor del vago produce una estimulación eferente vagal la que a su vez aumenta la liberación de acetilcolina en el corazón y da como resultado una disminución activa de la frecuencia cardiaca. El gasto cardiaco disminuye con una disminución en la presión arterial.

Los reflejos mediados por barorreceptores funcionan rápida y constantemente para mantener la presión arterial dentro de límites estrechos. De otra forma, cambios posturales como el de pasar de una posición horizontal a una vertical produciría hipotensión (ortostática), lo que a su vez disminuiría la irrigación cerebral con la consiguiente pérdida de la conciencia. Esta situación ocurre muy rara vez en condiciones normales. Es obvio que para que este control se mantenga constante deben mantenerse intactos los diferentes sistemas que entran en el juego; la información aferente, la respuesta eferente, y los "centros" con-

Fig. 2. Principales centros de regulación del aparato cardiovascular



troladores.

No es sorprendente que la alteración a cualquiera de estos niveles dé como resultado alteración en las variables que se están regulando, aunque sólo se pueda registrar esto muy gruesamente (presión arterial y frecuencia cardíaca). Así, la destrucción del núcleo del tracto solitario produce una hipertensión sistémica y prolongada, puesto que se conoce que los aferentes de los barorreceptores hacen sinapsis en esta área. En general, este efecto es análogo a la eliminación de los barorreceptores o bien a su denervación. Estos procedimientos pueden dar una mayor evidencia experimental acerca de los sitios que regulan a los sistemas cardiovasculares. En este contexto, es interesante que el principal efecto o mejor dicho el efecto más reproducible de la lesión del núcleo del tracto solitario es una

extrema labilidad de la presión arterial, equivalente al menos a la denervación crónica sino-aórtica. Sin embargo, existen algunas evidencias que señalan la posibilidad de vías descendentes del núcleo del tracto solitario a la médula espinal. Existen proyecciones neuroanatómicamente definidas del núcleo del tracto solitario a varias áreas del bulbo. En especial a tres áreas en las que se puede evocar efectos inhibitorios, bulbo ventromedial, el complejo del rafe y el núcleo reticular lateral.

En vista de que algunas respuestas cardiovasculares fueron observadas desde 1909 (Karplus y Kreeidl) al estimular el hipotálamo o al producir lesiones en estos niveles, una gran cantidad de estudios se han realizado tratando de involucrar esta área en el control de la presión arterial. En 1928 Philip Bard reportó sus importantes estudios acerca del

papel predominante del hipotálamo en la mediación de la respuesta de furia (o reacción de defensa) y mostró como la decorticación es capaz de liberar las estructuras hipotalámicas, dando como resultado que pequeños estímulos produjeran expresiones muy vigorosas de furia acompañada de taquicardia, hipertensión, piloerección y otras manifestaciones autonómicas. La remoción selectiva bilateral de la neocorteza convierte a los animales de experimentación en seres excesivamente dóciles, siempre y cuando la paleocorteza (principalmente la del sistema límbico) permanezca intacta, lo cual sugirió que algunas estructuras neocorticales disminuían el umbral a la reacción de furia. Sin embargo, la remoción bilateral de la corteza límbica o del núcleo amigdaloides convertirá a una criatura plácida y dócil en una fiera salvaje. Evidentemente estas estructuras inhibían tónicamente los mecanismos hipotalámicos responsables de la conducta de agresión o defensa. Actualmente conocemos que el hipotálamo es un centro integrativo, que sirve de estación y que ajusta al organismo como un todo para hacer frente a situaciones particulares de una manera apropiada, esto necesita de la interacción íntima de diferentes estructuras tanto corticales como espinales, así como de conexiones excitatorias e inhibitorias, y de sistemas de retroalimentación que sean capaces de controlar con las menores oscilaciones el sistema. Las neuronas hipotalámicas controlan además del sistema cardiovascular, una serie de funciones que son importantes para la supervivencia del individuo como: la ingesta y pérdida del agua, de la sal, regulación de la temperatura, control sexual, la ingesta de alimentos, la conducta en general y las respuestas al peligro inminente (ataque-huida). Estas respuestas hipotalámicas representan expresiones eferentes que requieren de la participación cortical. Las áreas autonómicas corticales ejercen una influencia poderosa al hipotálamo a través de conexiones excitatorias e inhibitorias; algunas de estas influencias parecen ser tónicas, debido a que se observa un fenómeno de "liberación" al decorticar un animal. Las áreas autonómicas corticales se encuentran localizadas primordialmente en el siste-

ma límbico —la paleocorteza que circunda al diencéfalo. El sistema límbico parece que es el principal progenitor de los patrones complejos de conducta heredada, "instintos", que son críticos para la sobrevivencia de los individuos y de las especies.

Las porciones más importantes del sistema límbico en relación al sistema cardiovascular se localizan en o cercanos a él: área anterior del *Gyrus cingulatus*, porciones posteriores de la corteza orbitaria, la ínsula, las porciones anteromediales de los lóbulos temporales, el núcleo amigdalino y el área que rodea a la corteza piriforme. Estas estructuras corticales pueden influir al sistema cardiovascular por medio de conexiones hipotalámicas y probablemente a través de vías más directas que corren por la cápsula interna, las pirámides o bien a través de una posible vía a través del *Funiculus dorsolateralis* de la médula, sin embargo, poco se conoce a este respecto.

El hecho de que diferentes patrones de respuesta autonómica puedan producirse por el estímulo de una variedad de diferentes áreas corticales sugiere fuertemente un alto grado de diferenciación funcional.

Se han identificado dos vías presoras dentro del hipotálamo. La primera es una vía extrínseca lateral que se inicia en las áreas rostrales al hipotálamo y que se piensa proyecta hacia lo profundo del núcleo tegmental del mesencéfalo. Algunas fibras de esta vía posiblemente se originan de la corteza frontal, del área preóptica, del núcleo septal y de otras áreas límbicas. La otra vía presora es una intrínseca que se localiza en la porción media posterior del hipotálamo y que se proyecta hacia el área gris periacueductal, pretectal, y del colículo superior por medio del sistema periventricular. Claresu y Thomas (1975) estimularon el hipotálamo posteromedial y encontraron que desaparecía la inhibición cardíaca que se produce al estimular al núcleo del tracto solitario. Esto puede ser evidencia de una influencia inhibitoria del hipotálamo posteromedial sobre las estructuras bulbares que median la bradicardia vagal. Por otro lado, la estimulación eléctrica del hipotálamo anterior así como del área preóptica produce un patrón de respuesta cardiovascular que

consiste en disminución de la presión arterial, de las resistencias periféricas, y de la frecuencia cardíaca, involucrando una activación parasimpática así como una inhibición simpática (Galosy, Clarke, Vasko y Crawford, 1981).

Las lesiones bilaterales de estas áreas producen disminución en la respuesta a la estimulación aferente de los barorreceptores. Esto mismo se observa si se lesiona el bulbo ventral al núcleo del tracto solitario. Nathan y Reis (1977) sugieren que exista una diferencia cualitativa en las respuestas obtenidas con estos dos tipos de lesiones. En ambos casos la lesión produce hipertensión, sin embargo, la lesión hipotalámica anterior produce activación del sistema nervioso simpático preferentemente de las neuronas preganglionares simpáticas que van hacia la médula suprarrenal. Mientras que por el otro lado, las lesiones en el núcleo del tracto solitario producen primariamente estimulación de la actividad vasomotora simpática con poco incremento, si es que existe alguno, en la actividad de las suprarrenales. Por lo tanto parece que existe una organización hipotalámica antero-posterior. La región anterior se involucra principalmente en la inhibición cardiovascular mientras que la posterior se encuentra involucrada principalmente en la cardioaceleración, en la respuesta vasopresora, en la atenuación de los barorreceptores, en las reacciones de defensa o furia, y en la vasodilatación simpática en el músculo esquelético.

Existe un gran interés en el estudio de la regulación central del sistema cardiovascular, sin embargo, a pesar de que los avances son altamente significativos en esta área hay todavía muchos puntos oscuros así como terreno por explorar. En parte esto se debe a varios aspectos técnicos que han resultado difíciles de tratar como: diferentes parámetros de estimulación, diferentes tipos y niveles de anestesia, la falta de una localización precisa en la colocación de electrodos de estimulación, diferentes niveles de lesión, y la complicación que presenta el uso de diferentes animales de experimentación, todo esto obviamente contribuye a las variadas respuestas cardiovasculares obtenidas. Sin embargo, como lo mencionan Galosy, Clarke, Vasko y Crawford

(1981) existen varias áreas de investigación con gran potencial. La primera es el sistema límbico y la influencia de éste en los diferentes núcleos que reciben sus proyecciones. El septum medial que produce una respuesta presora cuando se estimula eléctricamente manda proyecciones a diversas áreas del hipotálamo anterior que cuando son estimuladas producen no una respuesta presora, sino una depresora.

La segunda área con considerable potencial para proveer una organización más comprensible de la representación cardiovascular dentro del sistema nervioso central es la investigación del papel del *Locus coeruleus* y del rafe en el control cardiovascular. En general la estimulación de estos dos núcleos produce respuestas cardiovasculares opuestas. Estos núcleos presentan inervaciones recíprocas así como proyecciones a muchas otras regiones cerebrales superiores e inferiores. Los núcleos que reciben proyecciones del rafe producen a la estimulación o por lesión, respuestas cardiovasculares que son opuestas a las que se producen en aquellas regiones que reciben proyecciones del *Locus coeruleus*. Además las respuestas cardiovasculares que se observan al estimular al rafe pueden inhibirse por la estimulación del *Locus coeruleus*. Es posible que las contribuciones del rafe, del *Locus coeruleus* y la regulación del sistema cardiovascular no se hayan establecido a la fecha y por lo tanto pudiera ser una línea que rindiera frutos importantes, no sólo desde el punto de vista fisiológico, sino también del terapéutico. El concepto de que la regulación del sistema cardiovascular está integrada a diferentes niveles provee fundamentos para su alteración farmacológica es una base altamente selectiva en algunos estados patológicos. Sin embargo, en esta fase no sólo es importante el conocimiento anatomofisiológico sino también el de la posible relevancia de las sustancias neurotransmisoras en estas vías, por ejemplo, muchos posibles neurotransmisores se localizan en las diversas regiones en las que se regula el sistema cardiovascular, lo que provee más bases para la alteración específica de ciertas funciones, al contar con fármacos que pueden funcionar como agonistas y antagonistas es-

pecíficos de los sistemas neuroreguladores, pero esto será el tema de otra revisión posterior.



Referencias y lecturas adicionales

- Asimov, I. Una pizca de oceano, en: El Río Viviente, 3a. Reimpresión, Limusa México, pp. 9-17, 1980.
- Bard, P. Anatomical organization of the central nervous system in relation to control of the heart and blood vessels. *Physiol. Rev.* 40(Suppl. 4): 3-26, 1960.
- Brooks, C. Control of the autonomic nervous system and the multiple integrative roles it plays in regulating cardiovascular functions. *J. Auton. Nerv. Syst.* 4: 115-120, 1981.
- Calaresu, R. R. y Thomas, M. R. Electrophysiological connections in the rat brain stem involved in the cardiovascular regulation. *Brain Res.* 87: 335-338, 1975.
- Enoch, D. M. y Kerr, W.L. Hypothalamic vasopressor in vesicopressor pathways. I. Functional studies. *Arch. Neurol.* 16: 290-320, 1967.
- Folkow, B., Heymans, C. y Neil, E. Integrated aspects of cardiovascular regulation. En: *Handbook of Physiology*, Section 2, Circulation Amer. Physiol. Soc. Washington III: 1787-1825, 1965.
- Galosy, R. A., Clarke, L. K., Vasko, M. R. y Crawford, I. L. Neurophysiology and neuropharmacology of cardiovascular regulation and stress. *Neurosc. Biobehav. Rev.* 5: 137-175, 1981.
- Hilton, S. M. Hypothalamic regulation for the cardiovascular system. *Brit. Med. Bull.* 22: 243-248, 1966.
- Hilton, S. M. Ways of viewing the central nervous control of the circulation. Old and New. *Brain Res.* 87: 213-219, 1975.
- Hilton, S. M. y Spyer, K. M. Central nervous regulation of vascular resistance. *Ann. Rev. Physiol.* 42: 399-413, 1980.
- Karplus, J. P. y Kreidl, A. Gehirn und Sympathicus, I. Zwischen-Hirnbasis und Haissympathicus. *Pfügers Arch.* 129: 138-144, 1909.
- Manning, J. W. Central integration of cardiovascular control. *Fed. Proc.* 39: 2485-2531, 1980.
- Nathan, M. A. y Reis, D. J. Chronic labile hypertension produced by lesion of the nucleus tractus solitarius in the cat. *Circul. Res.* 40: 72-81, 1977.
- Sherrington, C. S. *Man on His Nature* (The Brain and its Work) Cambridge University Press, Cambridge, 1942. pp. 203-235.
- Uvnas, B. Central cardiovascular control, En: *Handbook of Physiology, Neurophysiology*. Amer. Physiol. Soc. Washington. II: 1131-1162, 1960.
- Westfall, T. C. Neuroeffector mechanisms. *Ann. Rev. Physiol.* 42: 399-412, 1980.

