

Sistema nervioso autónomo e hipotálamo

El sistema nervioso autónomo es un sistema sensitivo y motor visceral y en gran medida involuntario

Cada una de las tres divisiones del sistema nervioso autónomo tiene una organización anatómica diferenciada

Las neuronas motoras del sistema nervioso autónomo están situadas fuera del sistema nervioso central

Las vías simpáticas transmiten eferencias toracolumbares a los ganglios situados a lo largo de la médula espinal

Las vías parasimpáticas emiten eferencias desde los núcleos del tronco encefálico y la médula sacra a ganglios muy dispersos

El sistema nervioso entérico es en gran parte autónomo

Las aferencias sensitivas producen una extensa gama de reflejos viscerales

Los reflejos autónomos diferenciados producen respuestas viscerales lentas y rápidas

Las neuronas autónomas emplean diversos transmisores químicos

La transmisión ganglionar implica potenciales sinápticos rápidos y lentos

La noradrenalina y la acetilcolina son los transmisores predominantes del sistema nervioso autónomo

El ATP y la adenosina ejercen potentes acciones extracelulares

En las neuronas autónomas hay muchos neuropeptidos diferentes

Una red autónoma central coordina la función autónoma

El hipotálamo integra las funciones autónomas y endocrinas con el comportamiento

El hipotálamo contiene grupos especializados de neuronas agrupados en núcleos

El hipotálamo controla el sistema endocrino

Las neuronas magnocelulares secretan oxitocina y vasopresina directamente de la neurohipófisis

Las neuronas parvocelulares secretan péptidos que regulan la liberación de hormonas adenohipofisarias

Resumen

CUANDO ESTAMOS ATEMORIZADOS nuestro corazón palpita con celeridad, la respiración se torna rápida y superficial, se nos seca la boca, los músculos se tensan, las palmas sudan y podemos desear correr. Estas alteraciones somáticas están mediadas por el *sistema nervioso autónomo*, que controla el miocardio, el músculo liso y las glándulas exocrinas. El sistema nervioso autónomo es diferente del *sistema nervioso somático*, que controla el músculo esquelético. Como veremos en el próximo capítulo, aunque en el control nervioso de las emociones participan varias regiones, como el núcleo amigdalino y las áreas de asociación límbicas de la corteza cerebral, todas ellas funcionan a través del hipotálamo para controlar el sistema nervioso autónomo. El hipotálamo coordina las respuestas conductuales para asegurar la *homeostasis* del organismo, la constancia del medio interno. El hipotálamo actúa a su vez sobre tres sistemas importantes: el sistema nervioso autónomo, el sistema endocrino y un sistema nervioso mal definido relacionado con la motivación. En este capítulo estudiaremos primero el sistema nervioso autónomo y después pasaremos a considerar el hipotálamo. En los dos capítulos siguientes abordaremos las emociones y la motivación, estados conductuales que dependen mucho de los mecanismos autónomos e hipotalámicos.

El sistema nervioso autónomo es un sistema sensitivo y motor visceral y en gran medida involuntario

A diferencia de los sistemas sensitivo y motor somáticos, que hemos tratado en las partes IV y V de este libro, el sistema nervioso autónomo es un sistema sensitivo y motor *visceral*. Casi todos los reflejos viscerales están mediados por circuitos locales del tronco encefálico o la médula espinal. Aunque estos reflejos están regulados por una red de núcleos centrales de control autónomo en el tronco encefálico, el hipotálamo y el prosencéfalo, estos reflejos viscerales no están bajo control voluntario, ni afectan a la consciencia, salvo pocas excepciones. Por ello se llama también sistema motor *involuntario* al sistema nervioso autónomo, a diferencia del sistema motor voluntario (somático).

El sistema nervioso autónomo tiene tres divisiones importantes: simpático, parasimpático y entérico. Las *divisiones simpática y parasimpática* inervan el músculo cardíaco, el músculo liso y los tejidos glandulares, y son mediadoras de diversos reflejos viscerales. Estas dos divisiones comprenden las neuronas sensitivas asociadas a los nervios raquídeos y craneales, las neuronas motoras preganglionares y posganglionares, y los circuitos del sistema nervioso central que conectan con las neuronas motoras y sensitivas y las regulan. La *división entérica* tiene mayor autonomía que las otras dos, con un sistema en gran medida independiente, cuyas conexiones con el resto del sistema nervioso central son mínimas. Consta de las neuronas motoras y sensitivas del tubo digestivo que median los reflejos digestivos.

Fue el fisiólogo norteamericano Walter B. Cannon el primero en proponer que las divisiones simpática y parasimpática tienen funciones netamente diferentes. Sostuvo que el sistema nervioso parasimpático es responsable del *reposo y la digestión*, manteniendo la frecuencia cardíaca basal, la respiración y el metabolismo en condiciones normales. Por otra parte, el sistema nervioso simpático gobierna la reacción de emergencia, o *reacción de lucha o huida*. En una emergencia el cuerpo necesita responder a los cambios repentinos en el medio externo o interno, sea el estrés emocional, la lucha, la competición deportiva, la variación intensa de la temperatura o la hemorragia. Para que una persona responda eficazmente, el sistema nervioso simpático aumenta la estimulación al corazón y a otras vísceras, a los vasos periféricos y las glándulas sudoríparas, y a los músculos erectores del pelo y ciertos músculos oculares. Un animal cuyo sistema nervioso simpático ha sido desconectado experimentalmente sólo sobrevive si está protegido, se le mantiene caliente y no se le expone al estrés o a estímulos emocionales. Sin embargo, un animal así no puede desarrollar un trabajo intenso o luchar para defenderse; no puede movilizar glucosa rápidamente del hígado a la sangre ni

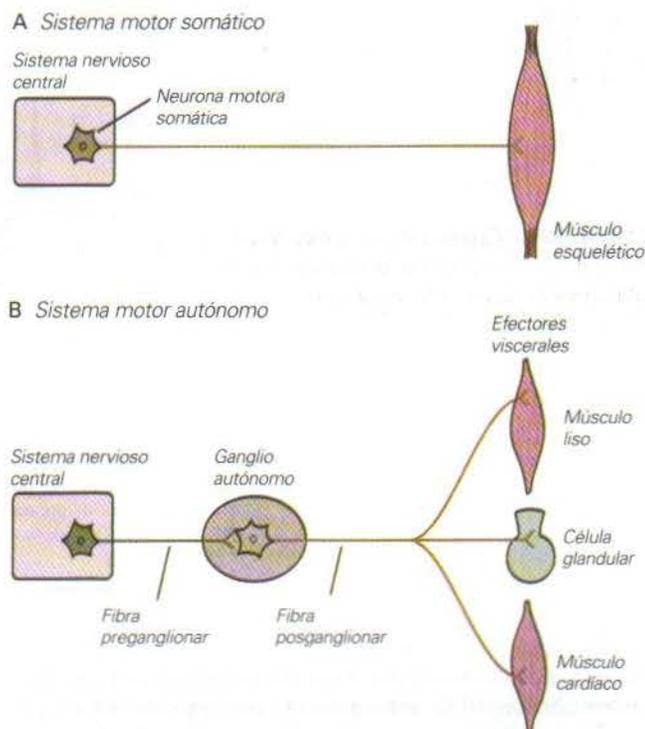


Figura 49-1. Organización anatómica de las vías motoras somáticas y autónomas.

A. En el sistema motor somático, las neuronas motoras efectoras del sistema nervioso central se proyectan directamente a los músculos esqueléticos.

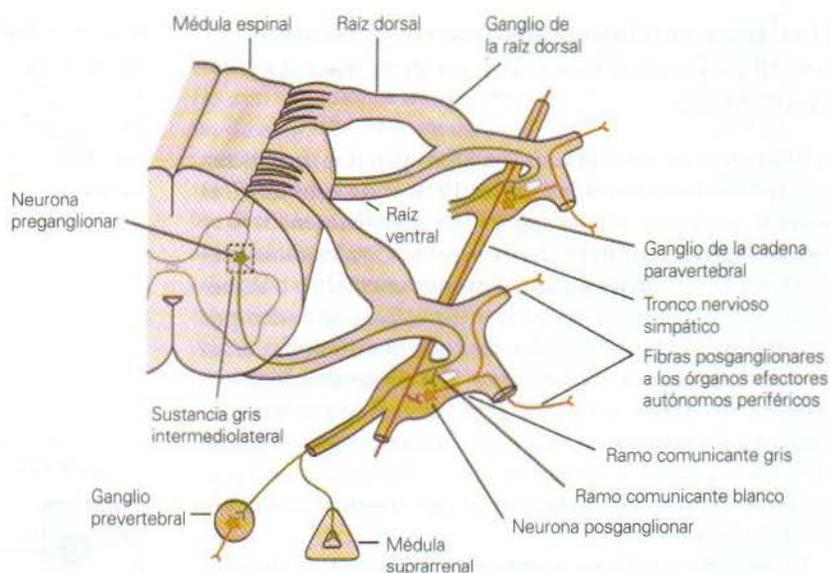
B. En el sistema motor autónomo, las neuronas motoras efectoras están localizadas en los ganglios situados fuera del sistema nervioso central y son controladas por neuronas centrales preganglionares.

reacciona al frío con una vasoconstricción o una elevación normal de la temperatura corporal.

La relación entre las vías simpáticas y parasimpáticas no es, sin embargo, tan simple o independiente como sugiriera Cannon. Ambas divisiones están tónicamente activas y operan conjuntamente entre sí y con el sistema motor para regular la mayor parte del comportamiento, tanto normal como en situaciones de emergencia. Aunque varias funciones viscerales están controladas de forma predominante por una u otra división, y a pesar de que tanto la división simpática como parasimpática a menudo ejercen efectos opuestos sobre los tejidos inervados, es el equilibrio entre la actividad de ambos lo que ayuda a mantener la estabilidad del medio interno ante condiciones externas cambiantes.

La idea de un medio interno estable ante condiciones externas cambiantes fue propuesta por primera vez en el siglo XIX por el fisiólogo francés Claude Bernard. Cannon, quien propuso el concepto de homeostasis como los mecanismos fisiológicos complejos que mantienen el medio interno, continuó desarrollando esta idea. En su libro

Figura 49-2. Organización anatómica de los axones simpáticos preganglionares y posganglionares. (Adaptado de Loewy y Spyer, 1990.)



clásico, *The Wisdom of the Body* (La sabiduría del cuerpo), publicado en 1932, introdujo el concepto de inhibición por retroacción como un mecanismo homeostático esencial e hizo el bosquejo de buena parte de nuestro conocimiento actual sobre el sistema nervioso autónomo.

Si un estado permanece en equilibrio, se debe a que cualquier cambio es afrontado de inmediato por el factor o los factores que se oponen al cambio. Considérese, por ejemplo, la sed, cuando al cuerpo le falta agua; la descarga de adrenalina, que libera azúcar a la sangre cuando la glucemia desciende por debajo de un nivel crítico; y el aumento de la respiración, que disminuye el ácido carbónico cuando la sangre tiende a tornarse ácida.

Cannon propuso además que el sistema nervioso autónomo, bajo control hipotalámico, es una parte importante de esta regulación por retroacción. El hipotálamo regula muchos de los circuitos nerviosos que median los componentes periféricos de los estados emocionales: variaciones de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la temperatura, y la ingestión de agua y alimentos. También controla la hipófisis, y de este modo regula el sistema endocrino.

Cada una de las tres divisiones del sistema nervioso autónomo tiene una organización anatómica diferenciada

Las neuronas motoras del sistema nervioso autónomo están situadas fuera del sistema nervioso central

En el sistema motor somático las neuronas motoras forman parte del sistema nervioso central: están localizadas en la médula espinal y el tronco encefálico y se proyectan directamente al músculo esquelético. Por el contrario, las

neuronas de los sistemas motores simpático y parasimpático están localizadas fuera de la médula espinal en los llamados *ganglios autónomos*. Las neuronas motoras autónomas (conocidas también como *neuronas posganglionares*) son activadas por axones de las neuronas centrales (las *neuronas preganglionares*) cuyos cuerpos celulares están localizados en la médula espinal o el tronco encefálico, como el de las neuronas motoras somáticas. Así, en el sistema motor visceral existe una sinapsis (en el ganglio autónomo) interpuesta entre la neurona eferente del sistema nervioso central y su objetivo periférico (Fig. 49-1).

Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático poseen componentes sensitivos claramente definidos que envían aferencias al sistema nervioso central y desempeñan una función importante en los reflejos autónomos. Además, algunas fibras sensitivas que se proyectan a la médula espinal también envían una rama a los ganglios autónomos, cerrando de esta manera circuitos reflejos que controlan algunas funciones autónomas viscerales.

La inervación de los tejidos correspondientes por los nervios autónomos difiere notablemente de la aportada por los nervios motores al músculo esquelético. A diferencia del músculo esquelético, que tiene regiones postsinápticas especializadas (las placas motoras; véase Capítulo 14), las células objeto de la acción de las fibras nerviosas autónomas no poseen lugares postsinápticos especializados. Tampoco existen en las terminaciones nerviosas posganglionares especializaciones presinápticas como las zonas activas de las neuronas motoras somáticas. En su lugar, las terminaciones nerviosas poseen varias tumefacciones (*varicosidades*) en las que se acumulan vesículas que contienen las sustancias transmisoras (véase Capítulo 15).

Por ello, la transmisión sináptica se produce en muchos lugares a lo largo de las terminales axónicas muy

ramificadas de los nervios autónomos. El neurotransmisor puede difundirse a distancias de hasta varios cientos de nanómetros hasta alcanzar sus objetivos. En contraposición a los contactos punto a punto del sistema motor somático, las neuronas del sistema motor autónomo ejercen un control más difuso sobre los tejidos en los que actúan, de forma que un número relativamente exiguo de fibras motoras muy ramificadas puede regular la función de grandes masas de músculo liso o tejido glandular.

Las vías simpáticas transmiten eferencias toracolumbares a los ganglios situados a lo largo de la médula espinal

Las neuronas preganglionares simpáticas forman una columna a lo largo del asta intermediolateral de la médula espinal que se extiende desde el primer segmento dorsal hasta los segmentos lumbares rostrales. Los axones de estas neuronas abandonan la médula espinal por el asta anterior, e inicialmente van unidos en el nervio raquídeo. Después se separan de los axones motores y se proyectan (en pequeños haces llamados *ramos comunicantes*) a los ganglios de las *cadena simpáticas*, situados a ambos lados de la médula espinal (Fig. 49-2).

Los axones de las neuronas preganglionares abandonan la médula espinal a la altura en la que están situados sus cuerpos celulares, pero pueden inervar ganglios simpáticos más rostrales o más caudales a través del tronco nervioso simpático que conecta los ganglios (Fig. 49-2). La mayoría de los axones preganglionares son fibras mielinizadas de pequeño diámetro y conducción relativamente lenta. Cada fibra preganglionar forma sinapsis con muchas neuronas posganglionares en ganglios diferentes. En conjunto, la proporción de fibras preganglionares y de fibras posganglionares en el sistema simpático es de 1:10. Esta divergencia permite la actividad coordinada en las neuronas simpáticas a diferentes niveles medulares.

Los axones de las neuronas posganglionares son en gran parte amielínicos y abandonan los ganglios por los *ramos comunicantes grises*. Las células posganglionares que inervan las estructuras de la cabeza están localizadas en el ganglio cervical superior, que es una extensión rostral de la cadena simpática. Los axones de estas células viajan a lo largo de las ramas de las arterias carótidas hacia sus objetivos cefálicos. Las fibras posganglionares que inervan el resto del cuerpo viajan con los nervios raquídeos a sus objetivos; en un nervio raquídeo medio, aproximadamente el 8% de las fibras nerviosas son axones posganglionares simpáticos. Algunas neuronas de los ganglios cervicales y torácicos superiores inervan los vasos sanguíneos craneales, las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos; otras inervan las glándulas y los órganos viscerales de la cabeza y el tórax, como las glándulas lagrimales y salivales, el corazón, los pulmones y los vasos sanguíneos. Las neuronas de los ganglios paraver-

tebrales dorsales bajos y lumbares inervan los vasos sanguíneos periféricos, las glándulas sudoríparas y el músculo liso horripilador (Fig. 49-3).

Algunas fibras preganglionares pasan a través de los ganglios simpáticos y de las ramas de los nervios esplácnicos para establecer sinapsis sobre los *ganglios prevertebrales*, que comprenden el ganglio celíaco y los ganglios mesentéricos superior e inferior (Fig. 49-3). Las neuronas de estos ganglios inervan el aparato digestivo y los órganos digestivos accesorios, incluidos el páncreas y el hígado, y también proporcionan inervación simpática a los riñones, la vejiga y los genitales. Otro grupo de axones preganglionares discurre por el nervio esplácnico torácico hacia el abdomen e inerva la médula suprarrenal, que es una glándula endocrina que segrega adrenalina y noradrenalina a la circulación. Las células de la médula suprarrenal están emparentadas desde el punto de vista del desarrollo y funcional con las neuronas posganglionares simpáticas.

Las vías parasimpáticas emiten eferencias desde los núcleos del tronco encefálico y la médula sacra a ganglios muy dispersos

Las células preganglionares centrales de los nervios parasimpáticos están localizadas en varios núcleos del tronco encefálico y en los segmentos S2-S4 de la médula espinal sacra (Fig. 49-3). Los axones de estas células son bastante largos porque los ganglios parasimpáticos están situados en la proximidad de los órganos viscerales donde actúan, o integrados en ellos. Los ganglios simpáticos, por el contrario, se encuentran a cierta distancia de sus objetivos.

Los núcleos parasimpáticos del tronco encefálico comprenden el núcleo de Edinger-Westphal (asociado al III par craneal), los núcleos salivar superior e inferior (asociados al VII y IX par, respectivamente), y el núcleo dorsal del vago y el núcleo ambiguo (ambos asociados al X par). Los axones preganglionares abandonan el tronco encefálico a través de los pares craneales III, VII y IX, y se proyectan a las neuronas posganglionares situadas en los ganglios ciliar, pterigopalatino, submandibular y ótico (Fig. 49-3). Las fibras preganglionares parasimpáticas del núcleo dorsal del vago se proyectan a través del X par a las neuronas posganglionares integradas en los órganos diana torácicos y abdominales, el estómago, el hígado, la vesícula biliar, el páncreas y la porción superior del tubo digestivo (Fig. 49-3). Las neuronas del núcleo ambiguo ventrolateral son la fuente principal de inervación parasimpática de los ganglios cardíacos, que inervan el corazón, el esófago y las vías respiratorias.

En la médula sacra las neuronas preganglionares parasimpáticas ocupan el asta intermediolateral. Los axones de las neuronas parasimpáticas medulares abandonan la médula por las raíces ventrales y se proyectan a través del nervio pélvico al plexo ganglionar pélvico. Las neu-

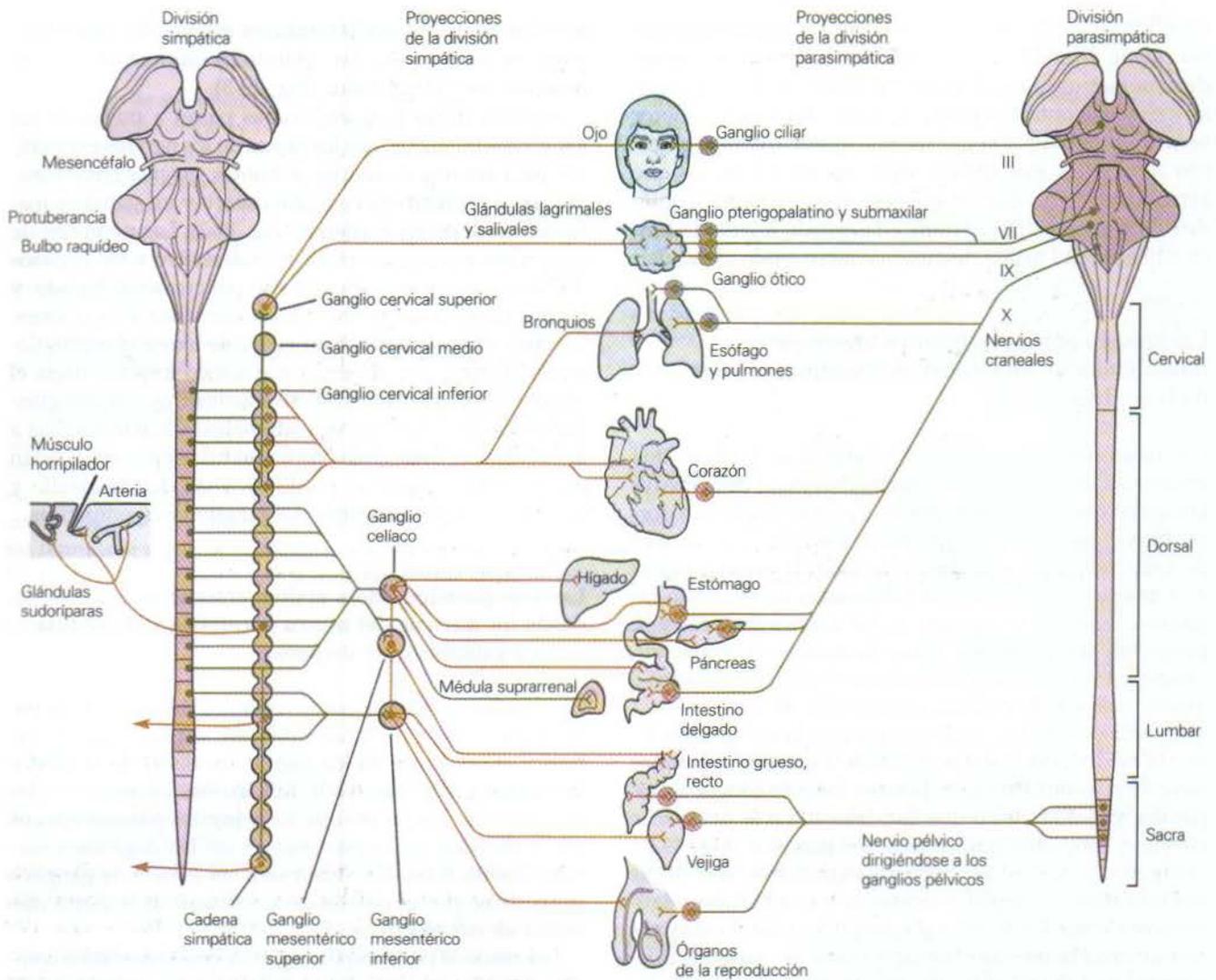


Figura 49-3. Divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo. Las neuronas preganglionares simpáticas están agrupadas en ganglios de la cadena simpática a lo largo de la médula espinal extendiéndose desde el primer segmento dorsal hasta los segmentos lumbares superiores. Las

neuronas preganglionares parasimpáticas están situadas en el tronco encefálico y en los segmentos S2-S4 de la médula espinal. En la imagen se muestran los principales objetivos del control autónomo.

ronas ganglionares pélvicas inervan el colon descendente, la vejiga y los genitales externos (Fig. 49-3).

El sistema nervioso simpático inerva tejidos de todo el cuerpo, pero la distribución del parasimpático es más limitada. También la divergencia es menor, con una proporción media de fibras preganglionares y posganglionares de 1:3 aproximadamente, y en algunos tejidos la cifra casi se iguala.

El sistema nervioso entérico es en gran parte autónomo

El sistema nervioso entérico controla la función del tubo digestivo, el páncreas y la vesícula biliar. Contiene neu-

ronas sensitivas locales e interneuronas, así como neuronas motoras, y responde a las alteraciones en la tensión de las paredes del intestino y a las variaciones del medio químico del tubo digestivo. Las neuronas motoras entéricas controlan el músculo liso intestinal, los vasos sanguíneos locales y la secreción por la mucosa. El sistema nervioso entérico humano tiene de 80 a 100 millones de neuronas, aproximadamente tantas como las que hay en la médula espinal.

Dos plexos importantes de los cuerpos neuronales y las fibras se extienden sin interrupción a lo largo de todo el tubo digestivo (Fig. 49-4). Se trata del *plexo mientérico* (de Auerbach), situado entre la capa muscular lisa longitudinal

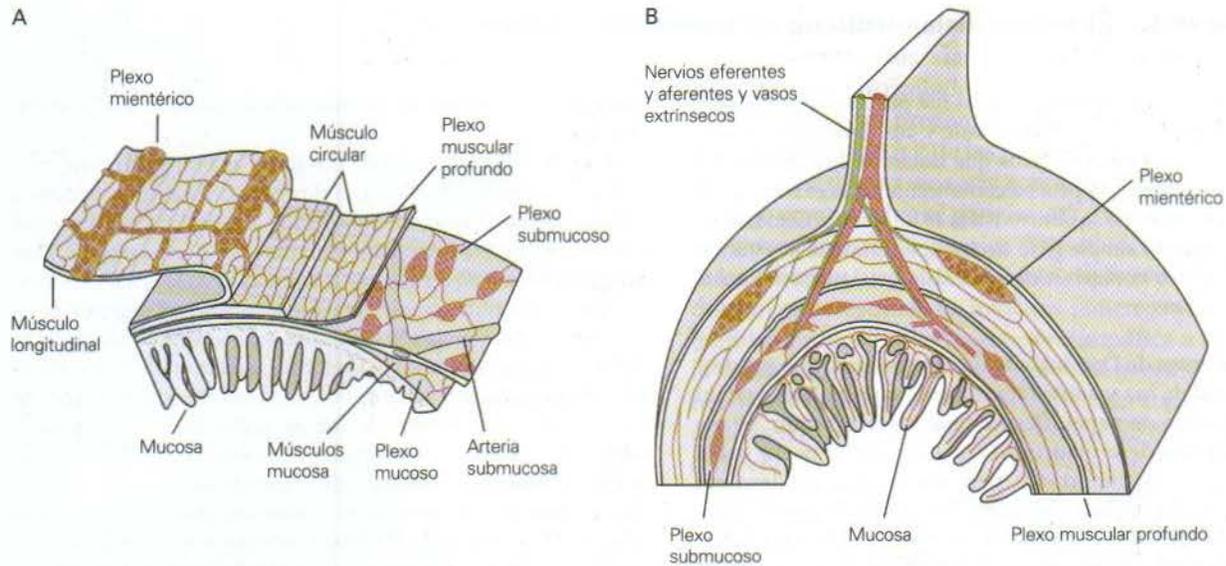


Figura 49-4. Las localizaciones de los plexos mucoso, submucoso y mientérico entre las capas de la pared intestinal se

muestran en tres dimensiones (A) y en un corte transversal (B). (Adaptado de Furness y Costa, 1980.)

externa y circular interna, y el *plexo submucoso* (de Meissner) entre la capa muscular circular y la mucosa. En general, el plexo submucoso se ocupa del control de las funciones secretoras del intestino, mientras que el mientérico controla la motilidad intestinal. Los dos plexos están conectados entre sí y contienen neuronas motoras que inervan tanto el músculo liso como las células secretoras de la mucosa, así como las neuronas sensitivas que responden a la distensión, a la tonicidad y a señales químicas específicas.

El sistema nervioso entérico es relativamente independiente del sistema nervioso central. Aunque sí que posee aferencias simpáticas y parasimpáticas, son relativamente escasas en relación con el gran número de neuronas entéricas. Las fibras preganglionares parasimpáticas se proyectan hacia los ganglios entéricos del estómago, el colon y el recto a través de los nervios vagos, pélvicos y espláncnicos. Las fibras simpáticas se originan fundamentalmente en los ganglios paravertebrales, aunque algunas lo hacen en los ganglios prevertebrales, y se proyectan fundamentalmente a los plexos mientérico y submucoso.

La interrupción de las conexiones entéricas con el sistema nervioso central provoca pocas o ninguna alteración de la función del intestino delgado y grueso; sin embargo, el esófago y el estómago parecen depender más de la inervación por el simpático y el parasimpático para funcionar con normalidad. La inervación de partes del aparato digestivo por el sistema simpático y parasimpático puede ser la forma a través de la cual las otras divisiones del sistema nervioso autónomo superan el control nervioso local de la función intestinal.

Las aferencias sensitivas producen una extensa gama de reflejos viscerales

Para mantener la homeostasis, el sistema nervioso autónomo responde a muchos tipos diferentes de estímulos sensitivos. Algunos de ellos son somatosensitivos. Por ejemplo, un estímulo nocivo activa las neuronas simpáticas que regulan la vasoconstricción local (necesaria para disminuir la hemorragia cuando se lesiona la piel). Al mismo tiempo, el estímulo activa las aferencias nociceptivas del haz espinotalámico con colaterales del axón a una zona del bulbo ventrolateral que coordina los reflejos. Estas señales causan una activación simpática difusa que aumenta la presión arterial y la frecuencia cardíaca con la finalidad de proteger la presión de perfusión arterial y preparar al individuo para una defensa energética.

La homeostasis requiere también una información importante sobre el estado interno del cuerpo. Gran parte de esta información de las cavidades torácica y abdominal alcanza el cerebro a través del nervio vago. El nervio glossofaríngeo también transmite información sensitiva visceral de la cabeza y el cuello. Estos dos nervios y el nervio facial transmiten información sensitiva visceral y del gusto (una función quimiosensitiva visceral) procedente de la cavidad bucal. Todas estas aferencias sensitivas viscerales establecen sinapsis, de forma topográfica, en el *núcleo solitario*. La información del gusto está representada en la parte más anterior; la información gastrointestinal, en la zona media; las aferencias cardiovascula-

Recuadro 49-1. El primer aislamiento de un transmisor químico

La existencia de mensajeros químicos fue propuesta por primera vez por John Langley y Henry Dale y sus discípulos, basándose en estudios farmacológicos que datan de los albores del siglo XX. Sin embargo, la prueba convincente de la existencia de un neurotransmisor no se obtuvo hasta 1920, cuando Otto Loewi, en un experimento simple pero decisivo, examinó la inervación autónoma de dos corazones de rana aislados, latiendo. En sus propias palabras:

La noche antes de Domingo de Pascua de aquel año me desperté, encendí la luz y anoté rápidamente unas palabras en un trozo minúsculo de papel. Después me volví a dormir. Se me ocurrió a las seis de la madrugada que durante la noche había anotado algo muy importante, pero era incapaz de descifrar los garabatos. La noche siguiente, a las tres de la madrugada, me volvió la idea. Era el diseño de un experimento para determinar si era cierta la idea de una transmisión química que había formulado diecisiete años antes. Me levanté de inmediato, fui al laboratorio y realicé un experimento simple con un corazón de rana de acuerdo con el diseño nocturno. Tengo que describir este experimento porque sus resultados son el fun-

damento de la teoría de la transmisión química del impulso nervioso.

Se aislaron los corazones de dos ranas, el primero con sus nervios y el segundo sin ellos. Los dos corazones estaban unidos a cánulas de Straub llenas de solución de Ringer. El nervio vago del primer corazón fue estimulado durante unos pocos minutos. Después, la solución de Ringer que había estado en el primer corazón durante la estimulación del vago fue transferida al segundo corazón. Se frenaba, y su latido disminuía exactamente igual que si se hubiera estimulado su vago. De forma similar, cuando se estimulaba el nervio acelerador y se transfería la solución de Ringer de ese período, el segundo corazón se aceleraba y aumentaba la fuerza de su latido. Los resultados demostraban inequívocamente que los nervios no influyen directamente sobre el corazón sino que liberan de sus terminales sustancias químicas específicas que, a su vez, provocan las modificaciones bien conocidas de la función cardíaca características de la estimulación de sus nervios.

Loewi llamó *Vagusstoff* (sustancia del vago) a esta sustancia. Poco tiempo después, la sustancia fue identificada químicamente como acetilcolina.

res, en posición caudomedial; y las aferencias respiratorias, en la parte caudolateral del núcleo.

El núcleo solitario distribuye la información sensitiva visceral por el cerebro a través de tres vías principales. Algunas neuronas del núcleo solitario inervan directamente las neuronas preganglionares del bulbo raquídeo y la médula espinal, desencadenando directamente reflejos autónomos. Por ejemplo, existen *aferencias* directas del núcleo solitario a las neuronas motoras vagales que controlan la motilidad esofágica y gástrica, importantes en la ingestión de alimentos. Además, las proyecciones del núcleo solitario a la médula espinal participan en las respuestas respiratorias reflejas a la insuflación pulmonar.

Otras neuronas del núcleo se proyectan hacia la formación reticular bulbar lateral, donde conectan con poblaciones de neuronas premotoras que organizan reflejos autónomos más complejos y estructurados. Por ejemplo, grupos de neuronas del bulbo raquídeo ventrolateral rostral controlan la presión arterial, regulando el flujo sanguíneo a los diferentes lechos vasculares y el tono vagal del corazón para regular la frecuencia cardíaca. Otros grupos de neuronas controlan respuestas complejas como el vómito y el *ritmo respiratorio* (una respuesta motora somática con un importante componente autónomo y que depende de forma crucial de la información sensitiva visceral).

La tercera proyección principal del núcleo solitario proporciona aferencias sensitivas viscerales a una red de grupos celulares que se extiende desde la protuberancia y el mesencéfalo hasta el hipotálamo, el núcleo amigdal-

no y la corteza cerebral. Esta red coordina las respuestas autónomas y las integra en los patrones de conducta en ejecución. Se describirán con más detalle cuando hayamos tratado los reflejos autónomos más elementales.

Los reflejos autónomos diferenciados producen respuestas viscerales lentas y rápidas

La función habitual del sistema nervioso autónomo es controlar diversos reflejos viscerales y oculares. Algunos de estos reflejos son relativamente rápidos, por ejemplo, la adaptación del tamaño de la pupila a la luz. Otros, como la secreción glandular o la respuesta gastrointestinal a las comidas, son lentos. Algunas funciones corporales están sometidas a un control doble, autónomo y motor somático.

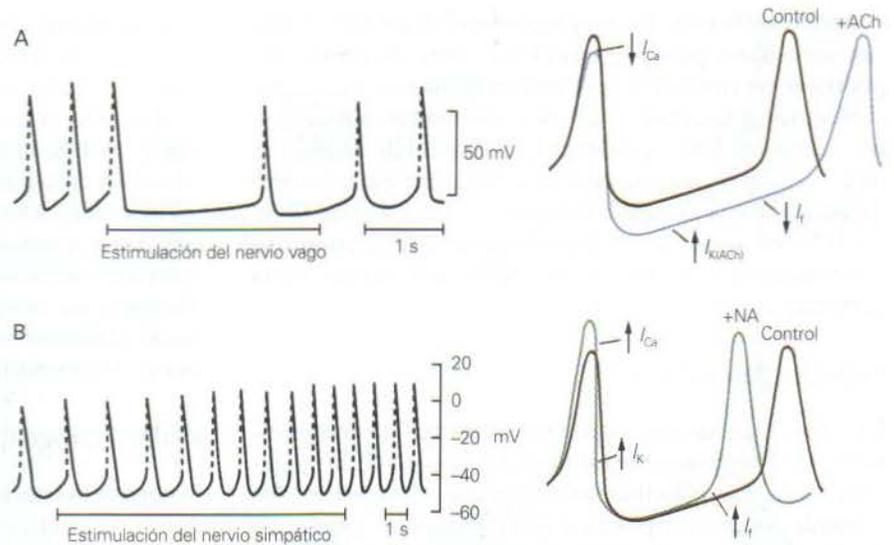
Reflejos oculares

El sistema nervioso autónomo controla dos movimientos del ojo: la abertura de las pupilas y el enfoque del cristalino. El tamaño pupilar determina la cantidad de luz que accede a la retina. Las fibras simpáticas del ganglio cervical superior inervan los músculos del iris que dilatan la pupila, mientras que las fibras parasimpáticas inervan las fibras musculares circulares del iris que producen constricción pupilar. Habitualmente, los controles parasimpático y simpático están equilibrados para lograr la abertura pupilar adecuada, aunque el ajuste fino del tamaño pupilar puede estar fundamentalmente bajo control

Figura 49-5. La acetilcolina (ACh) y la noradrenalina (NA) actuando sobre las mismas células producen diferentes ritmos de activación en los cardiocitos del nódulo sinoauricular.

A. La estimulación del nervio vago colinérgico lentifica la activación y acorta la amplitud del potencial de acción en la célula diana. (Adaptado de Toda y West, 1967.)

B. La estimulación del nervio simpático adrenérgico del seno venoso de la rana aumenta el ritmo de activación de la célula cardíaca. (Adaptado de Hutter y Trautwein, 1956.)



parasimpático. En condiciones de excitación o alarma este equilibrio se desplaza, inhibiéndose la constricción pupilar y aumentando el tono de los músculos pupilodilatadores del iris. El enfoque del cristalino obedece casi en exclusiva al control parasimpático de los músculos ciliares, mientras que el músculo de Muller, que retrae los párpados, está bajo control simpático.

Reflejos cardiovasculares

La presión arterial está determinada por el gasto cardíaco y la resistencia al flujo sanguíneo a través de los vasos sanguíneos. El sistema simpático aumenta la frecuencia cardíaca y la potencia de contracción; el parasimpático disminuye la frecuencia cardíaca. La estimulación simpática aumenta la presión arterial incrementando el gasto cardíaco y la resistencia periférica (construyendo las arteriolas pequeñas). El efecto de la estimulación parasimpática sobre la resistencia periférica es menor, aunque existen algunas respuestas vasodilatadoras, como en el sonrojo. En la vasodilatación parasimpática pueden intervenir mensajeros químicos no convencionales, como el óxido nítrico. En condiciones de reposo, casi todas las arteriolas sistémicas tienen un grado de vasoconstricción hasta aproximadamente la mitad de su diámetro máximo por la actividad tónica simpática. Una disminución del tono simpático produce vasodilatación; el aumento, más vasoconstricción. Sin la actividad tónica del sistema simpático, la estimulación simpática sólo podría incrementarse, de modo que sólo controlaría la vasoconstricción.

El tono vasoconstrictor simpático es el resultado de la activación continua de neuronas, fundamentalmente adrenérgicas, del bulbo ventrolateral rostral, que inervan las neuronas preganglionares simpáticas vasoconstrictoras. La activación de las neuronas sensibles a la presión

(*barorreceptores*) que inervan el cayado aórtico y el seno carotídeo, envían una señal del aumento de presión arterial al núcleo solitario. Las neuronas de este núcleo excitan las interneuronas del bulbo ventrolateral caudal, que a su vez inhiben las neuronas vasomotoras tónicas y excitan las neuronas vagales cardiomotoras. El resultado, el *reflejo barorreceptor*, es un descenso de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.

Merece la pena considerar en detalle las acciones de la noradrenalina y la acetilcolina (ACh) sobre el corazón, como ejemplos de los complejos sistemas reguladores celulares que participan en el control autónomo. La noradrenalina actúa sobre el músculo cardíaco estimulando la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción. Aumenta la fuerza de contracción (inotropismo) actuando sobre los receptores β -adrenérgicos que activan el sistema de segundo mensajero del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que a su vez aumenta la corriente de Ca^{2+} de larga duración (tipo L) en el músculo (Capítulo 14). La activación de los receptores β -adrenérgicos disminuye también el umbral de activación de las células marcapaso cardíacas del nódulo sinoauricular, aumentando así la frecuencia cardíaca. Estos efectos de la noradrenalina pueden reforzarse mucho por la adrenalina circulante liberada por la médula suprarrenal.

La ACh es liberada por las terminales nerviosas parasimpáticas, como reveló por primera vez Otto Loewi con su experimento clásico en el que demostró la existencia de neurotransmisores químicos (Recuadro 49-1). La ACh lentifica el corazón actuando sobre los receptores en los cardiocitos de los nódulos sinoauricular y auriculoventricular del músculo cardíaco, aumentando así la conductancia al K^+ de reposo en estas células. El aumento de la conductancia al K^+ hiperpolariza las células sinoauriculares, y así frena la conductancia a través del nódulo

auriculoventricular. La hiperpolarización de las células sinoauriculares parece implicar un efecto de control de puerta de un canal de K^+ por una proteína G activada por el receptor muscarínico. La ACh disminuye también la frecuencia cardíaca aumentando el umbral de activación de las células de marcapasos de forma contraria a la noradrenalina, frenando así la frecuencia cardíaca (Fig. 49-5). La ACh reduce la fuerza de contracción disminuyendo la concentración intracelular de AMPc, reduciendo así la corriente de Ca^{2+} de tipo L.

Reflejos glandulares

Las glándulas nasales, lagrimales y muchas gastrointestinales son energicamente estimuladas por aferencias parasimpáticas. Las glándulas entéricas que el parasimpático estimula con mayor potencia son las situadas en el tubo digestivo alto, en especial las de la boca y el estómago. La secreción glandular de las partes inferiores del tubo digestivo está en gran parte bajo control autónomo del sistema nervioso entérico. Las glándulas salivales responden con secreción tanto a la estimulación parasimpática como simpática. La estimulación simpática produce una secreción viscosa con gran cantidad de amilasa, mientras que el parasimpático genera una saliva más abundante y acuosa.

La actividad simpática en general reduce la secreción glandular, porque provoca vasoconstricción, mientras que la estimulación parasimpática aumenta el flujo sanguíneo local, promoviendo la secreción. Las glándulas sudoríparas son una excepción a esta regla, porque la estimulación simpática aumenta el sudor. Buena parte de las fibras simpáticas son colinérgicas en vez de adrenérgicas, pero en los seres humanos muchas fibras que se dirigen a las glándulas sudoríparas están bajo control $\{\alpha\}$ -adrenérgico.

Reflejos gastrointestinales

La función gastrointestinal está controlada por muchos reflejos autónomos. Algunos dependen de aferencias de los sistemas nervioso parasimpático y simpático (p. ej., el control de la secreción de ácido gástrico por el estómago), mientras que otros están fundamentalmente bajo control local del sistema nervioso entérico. Por ejemplo, el *peristaltismo* —la onda de contracciones musculares a lo largo del intestino que propulsa el contenido intestinal hacia el ano— está controlado en su totalidad por el sistema nervioso entérico.

Cuando el alimento penetra en el intestino, empuja hacia fuera la pared intestinal, distendiendo así las neuronas sensitivas de la pared. Cuando están suficientemente distendidas, estas neuronas activan las interneuronas y las neuronas motoras del plexo mientérico para mover el alimento hacia delante. El peristaltismo comienza con la activación de las neuronas motoras excitadoras, cuyas fibras se proyectan en dirección hacia la boca, haciendo que

el músculo circular del extremo bucal de la distensión se contraiga. Al mismo tiempo, la activación refleja de las neuronas motoras inhibitoras, cuyas fibras se proyectan en dirección al ano, relaja el músculo liso circular del extremo anal de la distensión. Las ondas de contracción y relajación de la pared intestinal impulsan el alimento por los intestinos. Durante el peristaltismo, los nervios parasimpáticos excitan las neuronas entéricas a través de los receptores nicotínicos, y contraen el músculo liso actuando sobre los receptores muscarínicos. Se piensa que el óxido nítrico es el mediador de la relajación muscular lisa en el peristaltismo.

Reflejos urogenitales

El control del vaciamiento de la vejiga no es habitual porque en él participan tanto los reflejos autónomos involuntarios como cierto grado de control voluntario. La aferencia excitadora a la pared vesical que causa contracción y promueve el vaciamiento es parasimpática. La activación de las neuronas posganglionares parasimpáticas en el plexo ganglionar pélvico cercano a la vejiga y en el interior de la pared vesical contrae el músculo liso vesical. Estas neuronas están inactivas cuando la vejiga empieza a llenarse, pero se activan de forma refleja por aferencias viscerales cuando la vejiga está distendida.

El sistema nervioso simpático relaja el músculo liso de la vejiga. Los axones de las neuronas simpáticas preganglionares se proyectan desde la médula espinal dorsal y lumbar superior al ganglio mesentérico inferior. Desde allí, las fibras posganglionares se dirigen a la vejiga por el nervio hipogástrico. Cuando el sistema simpático está activado por la activación de baja frecuencia de las aferencias sensitivas que responden a la tensión en la pared de la vejiga, las neuronas parasimpáticas del ganglio pélvico se inhiben, relajando el músculo liso vesical y excitando el músculo esfínter interno. Así, durante el llenado de la vejiga el sistema simpático estimula directamente la relajación de la pared vesical, a la vez que mantiene el cierre del esfínter interno.

Las neuronas motoras somáticas del asta anterior de la médula sacra inervan las fibras del músculo estriado del esfínter externo de la uretra, haciendo que se contraiga. Estas neuronas motoras son estimuladas por aferentes viscerales que se activan cuando la vejiga está parcialmente llena. A medida que la vejiga se llena, las aferencias sensitivas medulares transmiten esta información a una región de la protuberancia que coordina la micción. Esta zona protuberancial, que a veces recibe el nombre de *núcleo de Barrington*, por el neurofisiólogo británico que la describió por primera vez, también recibe aferencias descendentes importantes del prosencéfalo, referentes a los estímulos conductuales para vaciar la vejiga. Las vías descendentes del núcleo de Barrington provocan la inhibición coordinada de los sistemas simpático y somático, relajando los dos esfínteres. El inicio del flujo de orina a

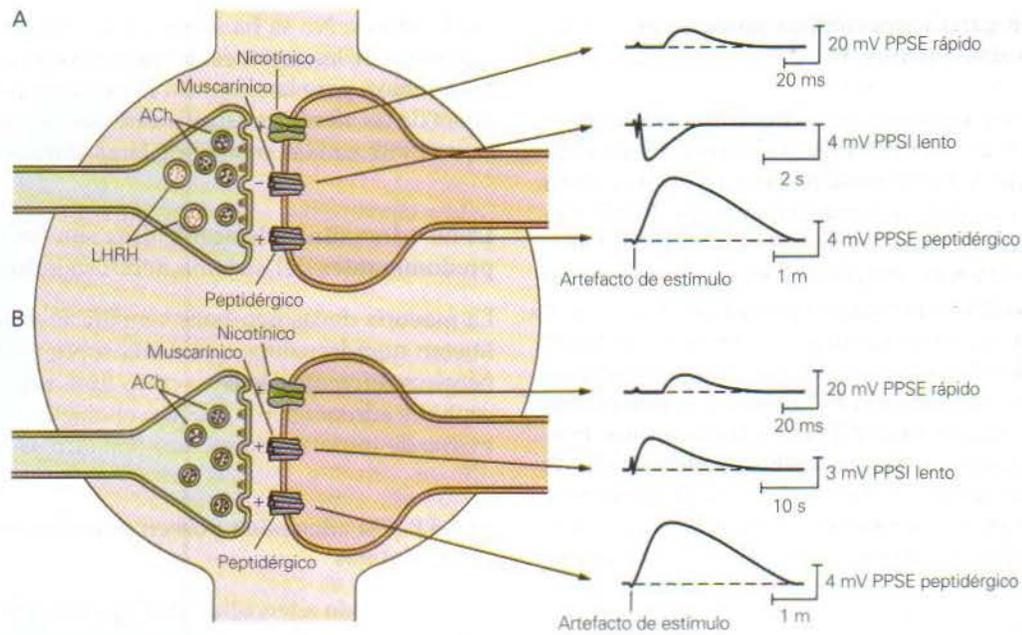


Figura 49-6. Tanto la acetilcolina (ACh) como un péptido análogo a la hormona liberadora de hormona luteinizante son liberados por las células presinápticas en la sinapsis de la cadena ganglionar simpática de la rana mugidora. Los dos transmisores producen distintos tipos de potenciales postsinápticos en diferentes neuronas posganglionares, por sus acciones sobre diversos receptores. (Adaptado de Jan y Jan, 1983.)

A. En un tipo de neurona posganglionar un único estímulo presináptico provoca un potencial postsináptico excitador rápido (PPSE rápido) en un receptor nicotínico de ACh. La estimulación

repetitiva provoca un potencial postsináptico inhibitorio lento (PPSI lento) en un receptor muscarínico y un PPSE lento en un receptor peptidérgico.

B. En otra clase de neuronas posganglionares un único estímulo presináptico provoca también un PPSE rápido en el receptor nicotínico de ACh, pero la estimulación repetitiva produce un PPSE lento en el receptor muscarínico de ACh. Esta clase de neuronas provoca también el PPSE peptidérgico lento, pero sólo en respuesta a la estimulación de las fibras preganglionares que se muestran en **A**. El péptido se difunde desde estas terminales a receptores distantes.

través de la uretra provoca una contracción refleja de la vejiga, bajo control parasimpático.

En los pacientes con lesiones de la médula espinal a nivel cervical o dorsal, el reflejo medular que controla la micción está intacto, pero están interrumpidas las conexiones con la protuberancia. El resultado es que no se puede controlar la micción de forma voluntaria. Cuando se produce, por un reflejo medular como consecuencia de la distensión excesiva, la micción es incompleta. Consecuencia de ello son las infecciones urinarias frecuentes, y puede ser necesario vaciar la vejiga mecánicamente o mediante sondaje.

Los reflejos sexuales están organizados con un patrón análogo a los que controlan la función vesical. El tejido eréctil está controlado en gran parte por el sistema nervioso parasimpático, y en él participan neuronas que producen óxido nítrico como principal mediador. La secreción glandular está mediada por el parasimpático. La eyaculación de los varones está provocada por el control simpático de las vesículas seminales y el conducto deferente, y en la emisión participa también el control de los músculos estriados del suelo de la pelvis. Los estímulos

supramedulares desempeñan también una función importante en la producción del patrón coordinado de respuesta sexual, aunque algunos reflejos sexuales simples se pueden activar también incluso después de la sección medular completa (p. ej., se puede estimular la erección del pene por estímulos sensitivos locales).

Las neuronas autónomas emplean diversos transmisores químicos

Las células ganglionares autónomas reciben e integran aferencias tanto del sistema nervioso central (a través de las terminales nerviosas preganglionares) como de la periferia (por ramas de nervios sensitivos que terminan en los ganglios). La mayoría de las fibras sensitivas son amielínicas y pueden liberar neuropéptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sobre las células ganglionares. Las fibras preganglionares emplean fundamentalmente ACh y noradrenalina como transmisores.

La transmisión ganglionar implica potenciales sinápticos rápidos y lentos

La actividad preganglionar en las neuronas posganglionares induce tanto respuestas breves como prolongadas. La ACh liberada de las terminales preganglionares evoca potenciales postsinápticos excitadores rápidos (PPSE) mediados por receptores nicotínicos de ACh. El PPSE a menudo alcanza el tamaño suficiente como para generar un potencial de acción en la neurona posganglionar, y así se le considera la vía sináptica principal de la transmisión ganglionar en los dos sistemas: simpático y parasimpático.

La ACh provoca también PPSE lentos y potenciales postsinápticos inhibitorios (PPSI) en las neuronas posganglionares. Estos potenciales lentos pueden regular la excitabilidad de estas células. Se han estudiado más a fondo en los ganglios simpáticos, pero se sabe que también se producen en algunos ganglios parasimpáticos. Los PPSE o PPSI lentos están mediados por receptores muscarínicos de ACh (Fig. 49-6). El potencial excitador lento se produce cuando se abren los canales de Na^+ y Ca^{2+} y se cierran los canales de K^+ de tipo M. Los canales de tipo M normalmente están activos al potencial de reposo de la membrana, de forma que su cierre induce la despolarización de la membrana (Capítulo 13). El potencial inhibitorio lento es consecuencia de la apertura de los canales de K^+ , permitiendo que los iones de K^+ fluyan hacia el exterior de las terminales nerviosas, produciendo hiperpolarización.

El PPSE colinérgico rápido alcanza un máximo en 10-20 ms; los potenciales sinápticos colinérgicos lentos tardan hasta medio segundo en alcanzar su máximo y duran un segundo o más (Fig. 49-6). Los neuropéptidos, presentes en las terminales de las neuronas preganglionares y en las terminaciones nerviosas sensitivas, provocan potenciales sinápticos aún más lentos, de hasta un minuto de duración. Las acciones de un péptido se han estudiado con detalle y revelan importantes características de la transmisión peptidérgica.

En algunas terminales preganglionares de los ganglios simpáticos de la rana mugidora, pero no en todas, la ACh se colocaliza con un péptido afín a la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH; luliberina). La estimulación de alta frecuencia de los nervios preganglionares induce la liberación del péptido, provocando un PPSE lento, de larga duración, en todas las neuronas posganglionares (Fig. 49-6), incluso en las que no son inervadas de forma directa por las fibras peptidérgicas. El péptido debe difundirse a distancias considerables para influir en las neuronas receptoras distantes. El PPSE lento peptidérgico, como el potencial colinérgico excitador lento, también se debe al cierre de los canales de tipo M y a la apertura de los canales de Na^+ y Ca^{2+} . El potencial excitador peptidérgico altera la excitabilidad de las células ganglionares autónomas durante períodos prolongados después de una activación intensa de las aferencias pre-

ganglionares. No se ha identificado ningún equivalente mamífero de las acciones del péptido afín a la LHRH de los anfibios, pero la sustancia P, un neuropéptido que se libera de las aferentes sensitivas de los mamíferos, provoca un PPSE similar, lento y de larga duración.

La noradrenalina y la acetilcolina son los transmisores predominantes del sistema nervioso autónomo

La mayoría de las neuronas simpáticas posganglionares liberan noradrenalina, que actúa sobre receptores adrenérgicos diferentes. Existen cinco tipos principales de receptores adrenérgicos, que son el objetivo de varios fármacos de importancia médica (Cuadro 49-1).

El ATP y la adenosina poseen potentes acciones extracelulares

El trifosfato de adenosina (ATP) es un cotransmisor importante, asociado a la noradrenalina, en muchas neuronas simpáticas posganglionares. Actuando sobre los canales iónicos controlados por el ATP (receptores purinérgicos P_2), es responsable de algunas de las respuestas rápidas observadas en los tejidos diana (Cuadro 49-1). La proporción entre el ATP y la noradrenalina varía considerablemente en los diferentes nervios simpáticos. El componente de ATP es relativamente menor en los nervios dirigidos a los vasos sanguíneos en la cola de la rata y la oreja del conejo, mientras que la respuesta de las arteriolas submucosas del cobaya a la estimulación simpática parece mediada en exclusiva por el ATP.

El nucleótido adenosina se forma por hidrólisis del ATP y es reconocido por los receptores purinérgicos P_1 (Cuadro 49-1) localizados tanto pre- como postsinápticamente. Se piensa que desempeña un papel regulador en la transmisión autónoma, en especial en el sistema simpático. La adenosina puede amortiguar la función simpática tras una excitación simpática intensa, activando los receptores en las terminaciones nerviosas simpáticas que inhiben el que prosiga la liberación de noradrenalina y ATP. La adenosina ejerce también acciones inhibitorias sobre el músculo cardíaco y el músculo liso, que tienden a oponerse a las acciones excitadoras de la noradrenalina.

En las neuronas autónomas hay muchos neuropéptidos diferentes

Los neuropéptidos se colocalizan con la noradrenalina y la ACh en las neuronas autónomas. Las neuronas preganglionares colinérgicas de la médula espinal y el tronco encefálico y sus terminales de los ganglios autónomos pueden contener encefalinas, neurotensina, somatostatina o sustancia P. Las neuronas posganglionares simpáticas noradrenérgicas pueden expresar también diversos neuropéptidos. El neuropéptido Y se encuentra hasta

Cuadro 49-1. Farmacología del sistema nervioso autónomo

Clase de receptor	Funciones ¹	Fármacos que actúan selectivamente sobre estos receptores	Uso médico
Noradrenalina			
Adrenérgico α_1	Efectos contráctiles de la NA sobre el músculo liso, en especial el vascular, urogenital y esfinteriano	Prazosina (antagonista)	Hipertensión
Adrenérgico α_2	Control presináptico de la liberación de NE, ATP y ACh de las terminaciones nerviosas	Yohimbina (antagonista)	Retraso de la eyaculación
Adrenérgico β_1	Efectos estimulantes de la NA y la adrenalina circulante sobre el corazón	Atenolol (antagonista)	Hipertensión
Adrenérgico β_2	Efecto relajante de la NE sobre el músculo liso del tubo digestivo, el sistema urogenital y las vías respiratorias	Salbutamol (agonista)	Broncodilatador para el asma
Adrenérgico β_3	Estimula la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo	Ninguno	Potencial en la obesidad
Acetilcolina			
Colinérgico nicotínico (tipo ganglionar)	Excitación rápida de las neuronas posganglionares en los ganglios autónomos	Hexametonio (antagonista)	Hipertensión (en el pasado)
Colinérgico muscarínico M_1	Inhibe la liberación de ACh y NA de las terminales nerviosas autónomas	Pirenzepina (antagonista)	Antiulceroso
Colinérgico muscarínico M_2	Efectos de la ACh sobre el corazón y el músculo liso	Atropina (antagonista no selectivo)	Midriática
Colinérgico muscarínico M_3	Secreción de los tejidos glandulares inducida por ACh (p. ej., glándula salival)	Atropina (antagonista no selectivo)	Reducción del babeo en la enfermedad de Parkinson
Otros			
Purinérgico P_1 (cuatro subtipos)	Efectos reguladores de la adenosina sobre los tejidos efectores autónomos	Teofilina (antagonista)	Broncodilatador
Purinérgico P_2 (dos subtipos)	Respuestas rápidas y lentas al ATP en el músculo liso	Pocos fármacos; la suramina es antagonista P_{2Y}	Ninguno
Óxido nítrico (NO)	Efecto relajante sobre el músculo liso, especialmente en los vasos sanguíneos	Trinitrato de glicerol y nitroprusiato (generan NO)	Vasodilatación coronaria en la angina

¹ ACh = acetilcolina; ATP = trifosfato de adenosina; NA = noradrenalina.

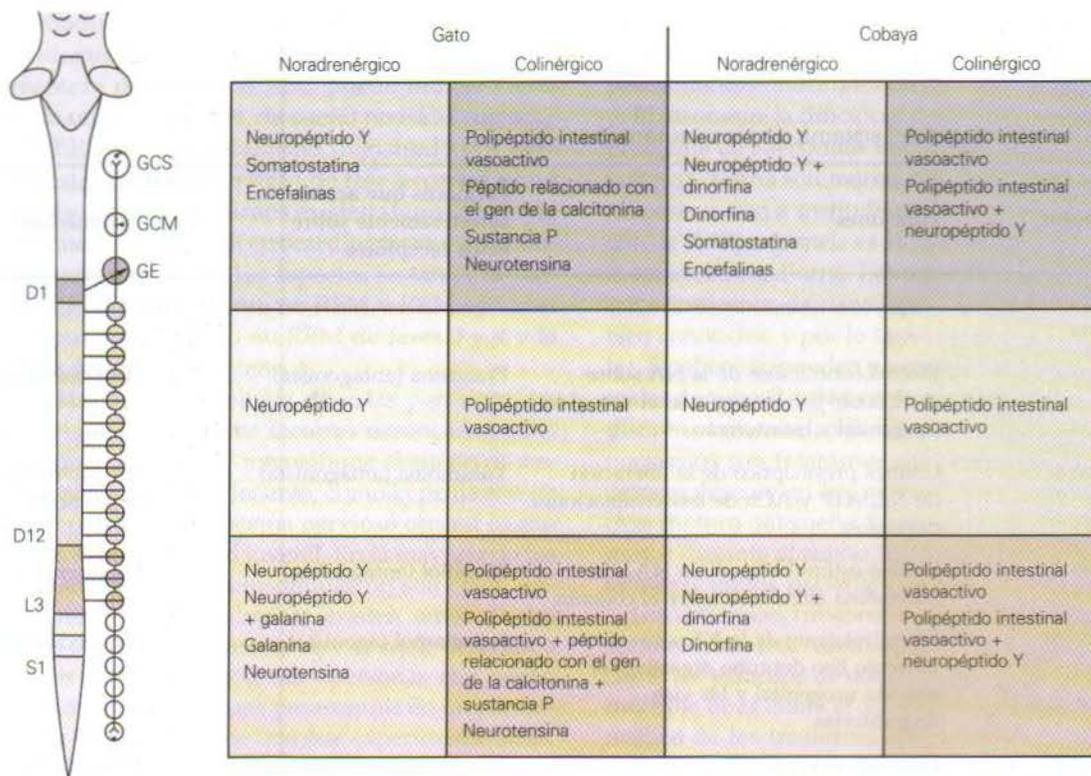


Figura 49-7. Diversos neuropéptidos coexisten con la norepinefrina y la acetilcolina en las neuronas de los ganglios simpáticos, como se muestra aquí en el caso del gato y el cobaya. Los núcleos preganglionares simpáticos se extienden

desde D1 hasta L3. GCM = ganglio cervical medio; GCS = ganglio cervical superior; GE = ganglio estrellado. (Adaptado de Elfvin y cols, 1993.)

en el 90% de las células, y regula la transmisión simpática. En los tejidos en los que las terminaciones nerviosas están distantes de sus objetivos (más de 60 nm, como en la arteria del oído del conejo), el neuropéptido Y potencia tanto los componentes purinérgicos como adrenérgicos de la respuesta tisular, probablemente por acción postsináptica. Por el contrario, en los tejidos con una innervación simpática densa y donde el objetivo está más próximo (20 nm, como en el conducto deferente), el neuropéptido Y actúa presinápticamente inhibiendo la liberación de ATP y noradrenalina, amortiguando así la respuesta tisular. Los péptidos galanina y dinorfina a menudo se encuentran con el neuropéptido Y en las neuronas simpáticas, que pueden contener varios neuropéptidos. Las neuronas simpáticas posganglionares colinérgicas contienen CGRP y polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) (Fig. 49-7).

En las neuronas posganglionares parasimpáticas que expresan VIP junto con la ACh, el péptido puede contribuir a la respuesta del tejido diana por sus poderosos efectos vasodilatadores. Por ejemplo, la ACh desencadena la secreción de la glándula salival, mientras que el VIP es responsable del aumento local de flujo sanguíneo, que es importante para la respuesta secretora. En la Figura

49-8 se muestran algunas de las complejas funciones reguladoras que realizan los neuropéptidos.

Una red autónoma central coordina la función autónoma

En definitiva, las funciones autónomas han de coordinarse entre sí y con las necesidades conductuales del individuo en cada momento. Esta coordinación depende de un conjunto finamente interconectado de estructuras del tronco encefálico y el prosencéfalo que forman una red autónoma central.

Un componente clave de la red es el *núcleo solitario*. Este núcleo recibe aferencias viscerales de los pares craneales VII, IX y X y después usa esta información para regular la función autónoma de dos maneras (Fig. 49-9).

Primero, el núcleo solitario se proyecta hacia las neuronas que forman circuitos que coordinan respuestas autónomas simples en el tronco encefálico y la médula espinal. Por ejemplo, las aferentes viscerales que hacen relevo en el núcleo solitario regulan directamente el control motor vagal del estómago y la frecuencia cardíaca. Otras aferencias del núcleo solitario inervan neuronas en

la formación reticular ventrolateral bulbar y controlan la presión arterial regulando el flujo sanguíneo a diferentes lechos vasculares (Fig. 49-10).

Segundo, el núcleo solitario actúa integrando la función autónoma con respuestas endocrinas y conductuales más complejas, un proceso en el que desempeña un papel importante el hipotálamo, como veremos más adelante.

El flujo de salida sensitivo visceral del núcleo solitario es transmitido al prosencéfalo por el *núcleo parabraquial*, que es importante para las respuestas conductuales al sabor y otras sensaciones viscerales. Las lesiones del núcleo parabraquial impiden las respuestas conductuales condicionadas como consecuencia de estímulos gustativos. El núcleo parabraquial rodea el pedúnculo cerebeloso superior en la parte más elevada de la protuberancia, y envía aferencias al hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, el complejo del núcleo amigdalino, el tálamo sensitivo visceral y la corteza. A su vez, el núcleo parabraquial recibe conexiones descendentes de esas regiones.

La *sustancia gris periacueductal* rodea el acueducto de Silvio en el mesencéfalo. Recibe aferencias del núcleo solitario, del núcleo parabraquial y del hipotálamo, y se proyecta hacia la formación reticular bulbar, donde genera patrones de respuesta autónoma coordinados desde el punto de vista conductual. Por ejemplo, durante una reacción de «lucha o huida», la sustancia gris periacueductal dirige el flujo sanguíneo de los órganos internos hacia las extremidades inferiores para favorecer la carrera.

El *complejo amigdalino* desempeña una función esencial en la regulación de los componentes autónomos de las respuestas conductuales condicionadas. Las aferencias al núcleo amigdalino procedentes de áreas de la corteza y el tálamo que se ocupan de la conducta entran en los núcleos lateral y basal, mientras que el núcleo central recibe aferencias del sistema autónomo central. Circuitos internos complejos permiten al núcleo amigdalino asociar respuestas autónomas a conductas específicas. Por ejemplo, como veremos en el capítulo referente a las emociones (Capítulo 50), cuando una rata aprende que un estímulo auditivo va seguido de un choque eléctrico, el propio estímulo auditivo termina por producir por sí mismo una elevación de la frecuencia cardíaca y la congelación conductual que antes se relacionaba con el choque. Las lesiones del núcleo central del núcleo amigdalino que se proyecta al hipotálamo y el bulbo impiden estas respuestas.

Las *zonas viscerales del tálamo* y la *corteza sensitiva visceral* reciben aferentes sensitivas viscerales directamente del núcleo parabraquial. En los primates, el componente del gusto del núcleo solitario también se proyecta hacia el tálamo, lo que proporciona una transmisión aún más directa de la información del gusto a la consciencia. Las áreas talámicas sensitivas viscerales están localizadas en un núcleo de células pequeñas adyacente al complejo

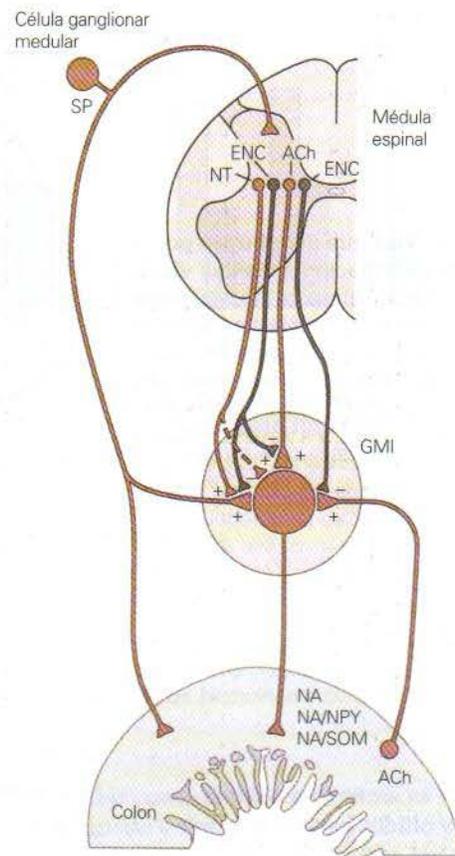
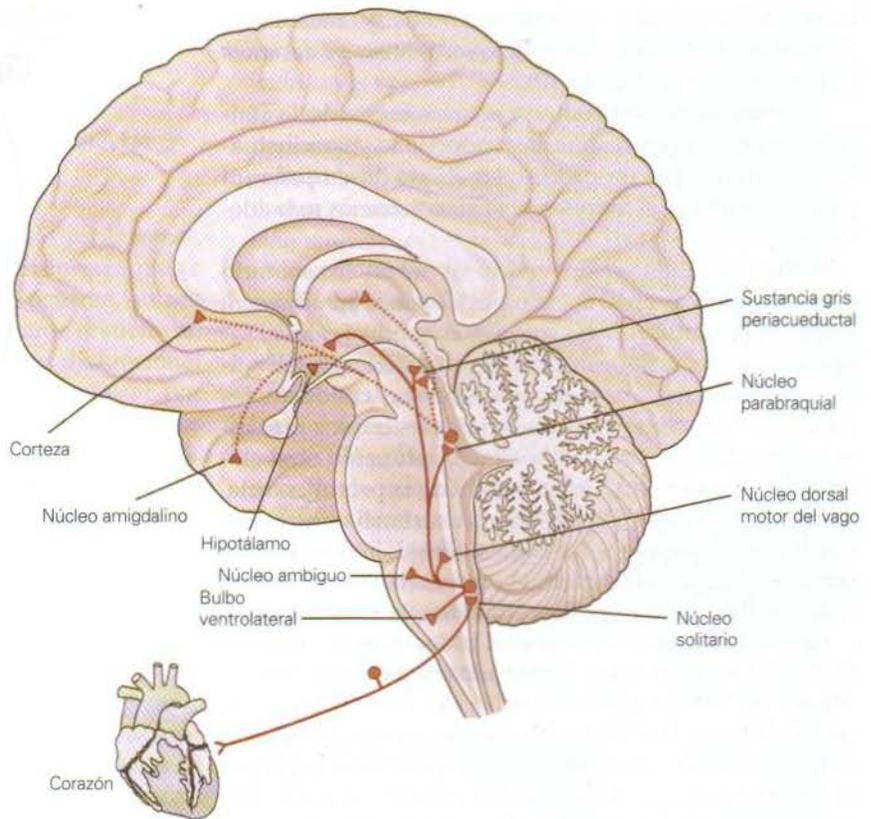


Figura 49-8. Las complejas funciones reguladoras de los neuropéptidos. Las neuronas sensitivas de la pared del colon que excitan las **células ganglionares simpáticas** del ganglio mesentérico inferior (GMI) emplean varios neuropéptidos como transmisores, junto con la acetilcolina (ACh). Las neuronas que contienen pancreocimina (colecistocinina) y el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) son mecanosensitivas. Otras fibras mecanosensitivas se originan en las células ganglionares medulares y contienen sustancia P (SP). Proporcionan sinapsis excitadoras a las células ganglionares simpáticas. Las fibras colinérgicas que se originan en los núcleos pre-ganglionares de la médula espinal contienen encefalinas (ENC) o neurotensina (NT). Las neuronas colinérgicas forman una aferencia, excitadora a las células ganglionares. La vía de la encefalina inhibe la liberación de ACh y SP, mientras que la vía de la NT facilita la liberación de SP y genera un potencial excitador en algunas neuronas del GMI. Los neurotransmisores y los péptidos excitadores se indican en **marrón**; los inhibidores en **gris**. NA = noradrenalina; NPY = neuropéptido Y; SOM = somatostatina. (Adaptado de Elfvin y cols, 1993.)

ventral posterior (sensitivo somático), el *núcleo ventral posterior parvocelular*. Este núcleo talámico transmite el gusto y otras sensaciones somáticas (punzadas de hambre, plenitud abdominal, sensaciones de contener la respiración), a la corteza *insular anterior*, donde existe un mapa topográfico del sistema de los órganos internos. El gusto está localizado en la parte más anterior de la corteza

Figura 49-9. Vías que distribuyen por el encéfalo la información sensitiva visceral. La información aferente visceral (línea continua) entra en el encéfalo a través del núcleo solitario. Se distribuye a las neuronas preganglionares, a un área del bulbo ventrolateral que coordina los reflejos autónomos y respiratorios, y a través de una vía ascendente, al prosencéfalo. Las entradas menos directas (línea de puntos) que hacen relevo en el núcleo parabraquial llevan la información sensitiva visceral al hipotálamo, el núcleo amigdalino, el tabique (no mostrado), la corteza y la sustancia gris periacueductal.



za de la ínsula, mientras que las sensaciones gastrointestinales, y después las cardiopulmonares, se sitúan más hacia atrás.

La corteza sensitiva visceral interacciona con una porción del extremo anterior de la corteza del cuerpo calloso, denominada *área infralímbica*, que es una región motora visceral. Su estimulación eléctrica o química puede provocar contracciones gástricas o variaciones de la presión arterial. Tanto la corteza insular anterior como las áreas infralímbicas se proyectan hacia el núcleo amigdalino, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, el núcleo parabraquial, el núcleo solitario y la formación reticular del bulbo. Las lesiones de la corteza sensitiva visceral provocan la pérdida de la apreciación consciente de sensaciones viscerales como el gusto. La corteza motora visceral es parte de una región de la corteza del cuerpo calloso cuya lesión provoca abulia, una situación en la que el paciente no muestra reacciones emocionales a los estímulos externos.

El hipotálamo integra las funciones autónomas y endocrinas con la conducta

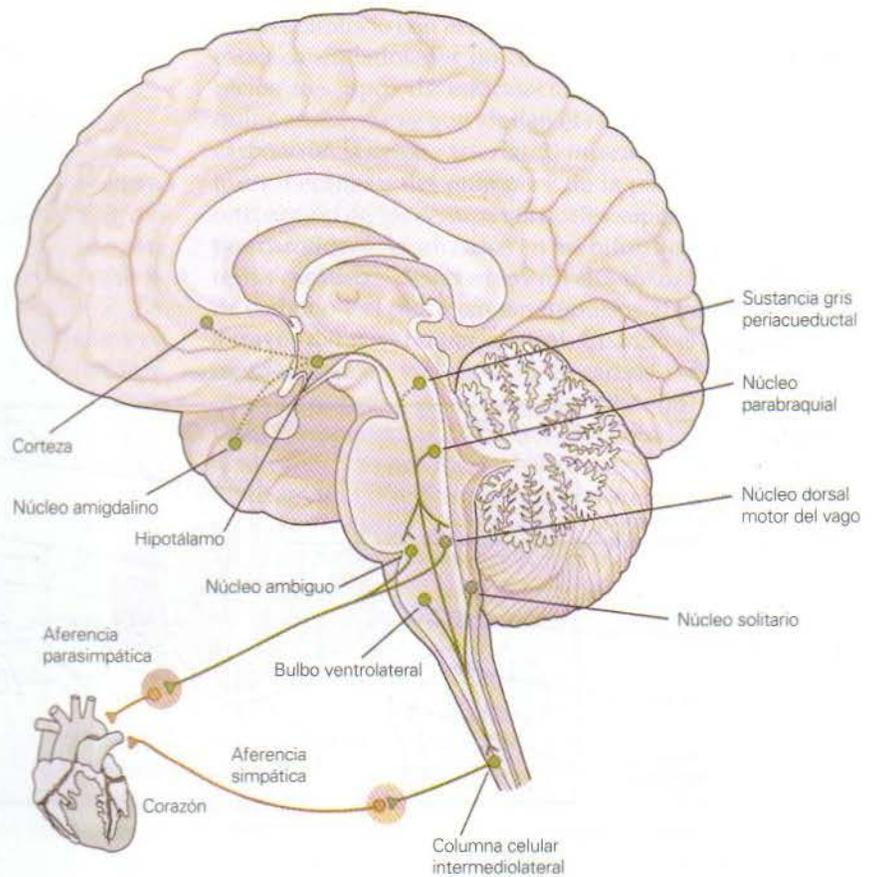
El hipotálamo desempeña un papel muy importante en la regulación del sistema nervioso autónomo y en el pasado fue denominado el «ganglio de la cabeza» del siste-

ma nervioso autónomo; pero estudios recientes de la función hipotalámica han dado como resultado un punto de vista algo diferente. Aunque en los estudios iniciales se observó que la estimulación eléctrica o las lesiones del hipotálamo pueden afectar profundamente a la función autónoma, investigaciones más recientes han demostrado que muchos de estos efectos se deben a la afectación de las vías descendentes o ascendentes de la corteza cerebral o del prosencéfalo basal que atraviesan el hipotálamo. Los estudios más modernos indican que el hipotálamo funciona integrando la respuesta autónoma y la función endocrina con el comportamiento, en particular con las necesidades homeostáticas básicas de la vida diaria.

El hipotálamo cumple esta función integradora regulando cinco necesidades fisiológicas básicas:

1. Controla la presión arterial y la composición electrolítica mediante un conjunto de mecanismos reguladores que van desde el control de la bebida y el apetito por la sal hasta el mantenimiento de la osmolalidad sanguínea y el tono vasomotor.
2. Regula la temperatura corporal por medio de actividades que abarcan el control de la termogénesis metabólica hasta comportamientos como buscar un ambiente más cálido o más frío.

Figura 49-10. Vías que controlan las respuestas autónomas. Las eferencias directas a las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo (**línea continua**) salen del hipotálamo paraventricular y lateral, el núcleo parabraquial, el núcleo solitario, ciertos grupos de monoamina, como las neuronas noradrenérgicas A5 (no mostradas), las neuronas serotoninérgicas del rafe (no mostradas), y las neuronas adrenérgicas del bulbo ventrolateral. Las eferencias menos directas de la corteza cerebral, el núcleo amigdalino y la sustancia gris periacueductal (**líneas discontinuas**) son transmitidas a los grupos celulares con aferencias directas a las aferencias preganglionares. Casi todos los grupos celulares que aparecen en estos dibujos están conectados entre sí, constituyendo una red autónoma central.



3. Controla el metabolismo energético regulando la toma de alimentos, la digestión y el metabolismo.
4. Regula la reproducción a través del control hormonal del apareamiento, el embarazo y la lactancia.
5. Controla la respuesta de emergencia al estrés, incluidas las respuestas físicas e inmunitarias al estrés regulando el flujo sanguíneo al músculo y a otros tejidos, así como la secreción de hormonas suprarrenales.

El hipotálamo regula estos procesos vitales básicos recurriendo a tres mecanismos principales. Primero, tiene acceso a información sensitiva de casi todo el cuerpo. Recibe aferencias directas del sistema sensitivo visceral y del sistema olfatorio, así como de la retina. Las entradas visuales son empleadas por el núcleo supraquiasmático para sincronizar el mecanismo de reloj interno con el ciclo día-noche del mundo exterior (Capítulo 3). Las aferencias somatosensitivas viscerales que transportan información sobre el dolor se transmiten al hipotálamo desde el asta posterior medular y dorsal del trigémino (Capítulos 23 y 24). Además, el hipotálamo tiene neuronas sensitivas internas que responden a las variaciones de temperatura local, la osmolalidad, la glucosa y el so-

dio, por mencionar unos pocos ejemplos. Finalmente, las hormonas circulantes, como la angiotensina II y la leptina, penetran en el hipotálamo por zonas especializadas a lo largo de los bordes del tercer ventrículo denominados *órganos circumventriculares*, donde interactúan directamente con las neuronas hipotalámicas.

Segundo, el hipotálamo compara la información sensitiva con valores de referencia biológicos. Compara, por ejemplo, la temperatura local con la del área preóptica con un valor de referencia de 37 °C y, si el hipotálamo está caliente, activa los mecanismos de disipación de calor. Existen valores de referencia para una extensa variedad de procesos fisiológicos, como la glucemia, el sodio, la osmolalidad y los niveles de hormonas en suero.

Finalmente, cuando el hipotálamo detecta una desviación respecto a un valor de referencia, ajusta un conjunto de respuestas autónomas, endocrinas y conductuales para restablecer la homeostasis. Si el cuerpo está demasiado caliente, el hipotálamo desplaza el flujo sanguíneo de los lechos vasculares profundos a los cutáneos, y aumenta el sudor, para incrementar la pérdida de calor a través de la piel. También aumenta la secreción de vasopresina para conservar agua para el sudor. Al mismo

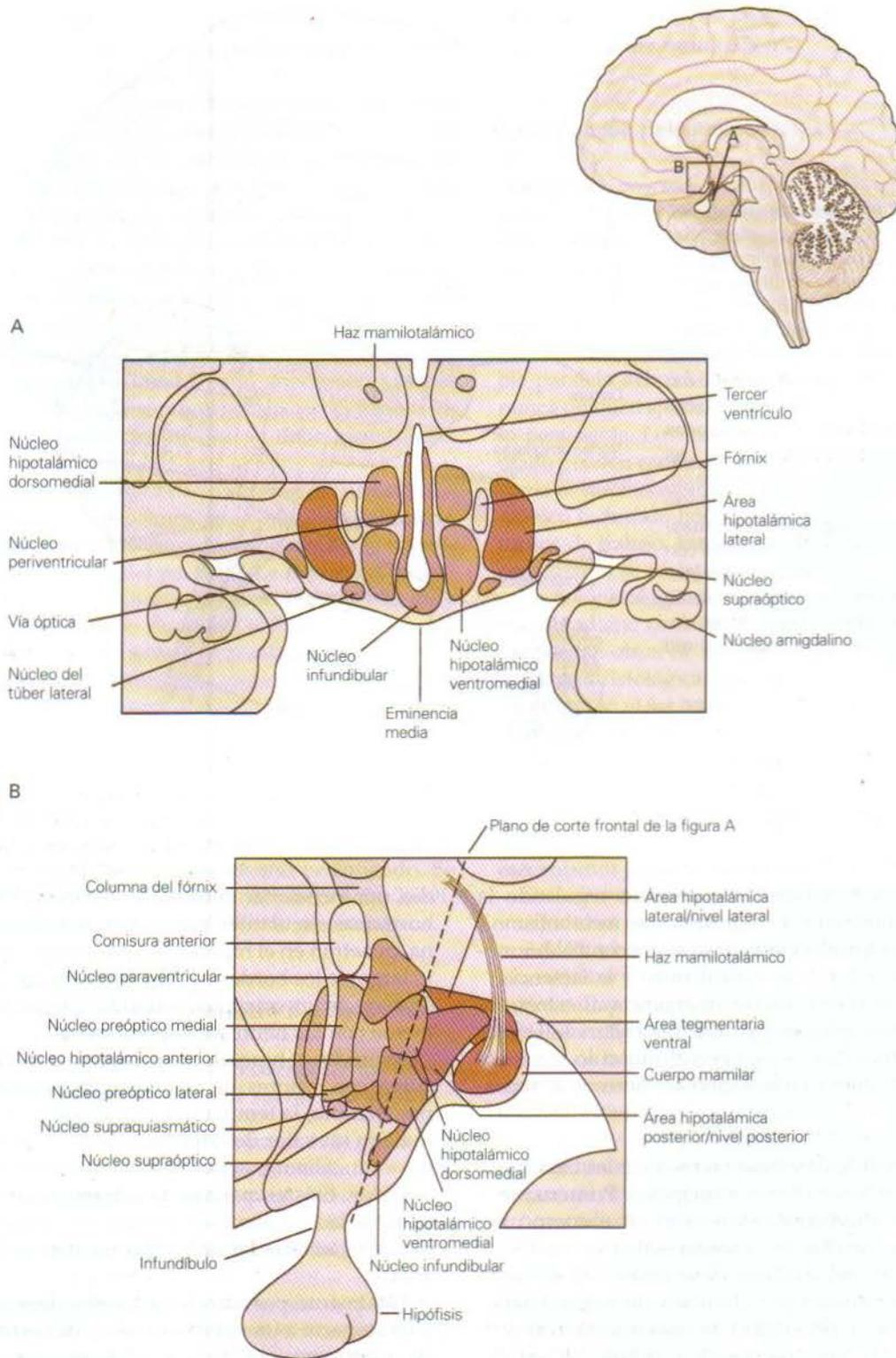


Figura 49-11. Estructura del hipotálamo.

A. Visión frontal del hipotálamo (corte a lo largo del plano que se muestra en la parte B).

B. Visión medial que muestra la mayoría de los núcleos princi-

pales. El hipotálamo a menudo se divide con fines analíticos en tres zonas en dirección rostrocaudal: el área preóptica, el nivel tuberal y el nivel posterior.

tiempo, el hipotálamo activa conductas coordinadas, como tratar de cambiar la temperatura ambiente local o buscar un lugar más fresco.

Todos estos procesos han de ser coordinados con precisión. Por ejemplo, los ajustes del flujo sanguíneo en diferentes lechos vasculares son importantes para actividades tan diversas como la termorregulación, la digestión, la respuesta a una emergencia y el acto sexual. Para conseguirlo, el hipotálamo contiene una serie de grupos celulares especializados con funciones diferentes.

El hipotálamo contiene grupos especializados de neuronas agrupados en núcleos

Aunque el hipotálamo es muy pequeño, y supone sólo unos 4 gramos del total de los 1400 gramos de peso del encéfalo humano adulto, está atestado de un conjunto complejo de grupos celulares y haces de fibras (Fig. 49-11). El hipotálamo se puede dividir en tres regiones: anterior, medio y posterior. La parte más anterior del hipotálamo, superpuesta al quiasma óptico, es el área preóptica. Los núcleos preópticos, que comprenden el marcapasos circadiano (núcleo supraquiasmático), se ocupan fundamentalmente de la integración de diferentes clases de información sensitiva necesarias para calibrar una desviación respecto al valor de referencia fisiológico. El área preóptica controla la presión arterial y la composición de la sangre; los ciclos de actividad, la temperatura corporal y muchas hormonas; así como la actividad reproductora.

El tercio medio del hipotálamo, superpuesto al tallo hipofisario, contiene los núcleos ventromedial, paraventricular, supraóptico e infundibular. El núcleo paraventricular comprende los componentes magnocelular y parvocelular neuroendocrinos que controlan la adenohipófisis y la neurohipófisis. Además, contiene neuronas que inervan las neuronas preganglionares parasimpáticas y simpáticas del bulbo raquídeo y la médula espinal, desempeñando así un papel importante en la regulación de las respuestas autónomas. Los núcleos infundibular y periventricular, situados a lo largo de la pared del tercer ventrículo, contienen, al igual que el núcleo paraventricular, neuronas neuroendocrinas parvocelulares, mientras que el núcleo supraóptico contiene más neuronas neuroendocrinas magnocelulares. Los núcleos ventromedial y dorsomedial se proyectan sobre todo localmente en el interior del hipotálamo y a la sustancia gris periacueductal, para regular funciones complejas de integración como el control del crecimiento, la alimentación, la maduración y la reproducción.

Finalmente, el tercio posterior del hipotálamo comprende el cuerpo mamilar y el área hipotalámica posterior situada sobre él. Además de los núcleos mamilares, cuya función sigue siendo un enigma, esta región comprende el núcleo tuberomamilar, un grupo celular hista-

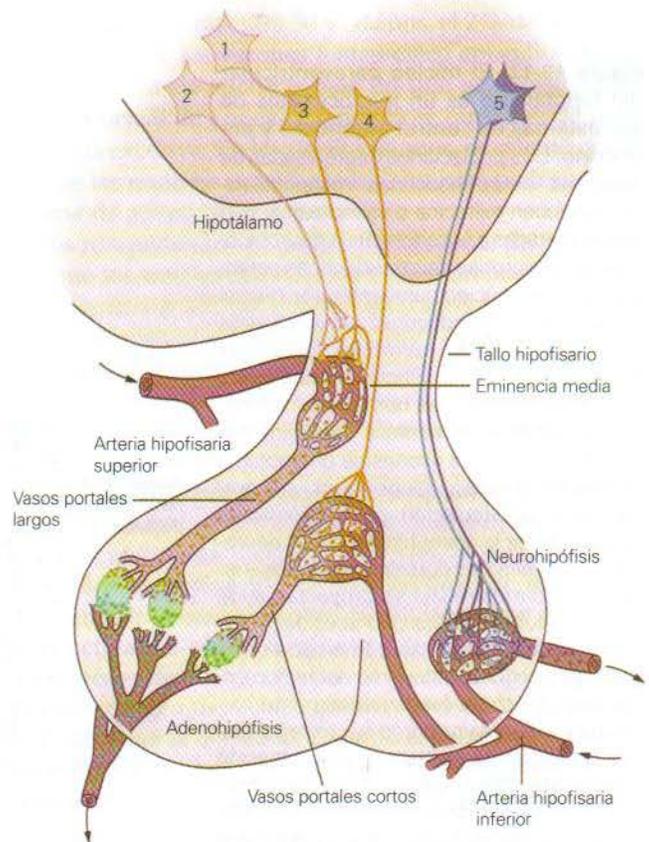
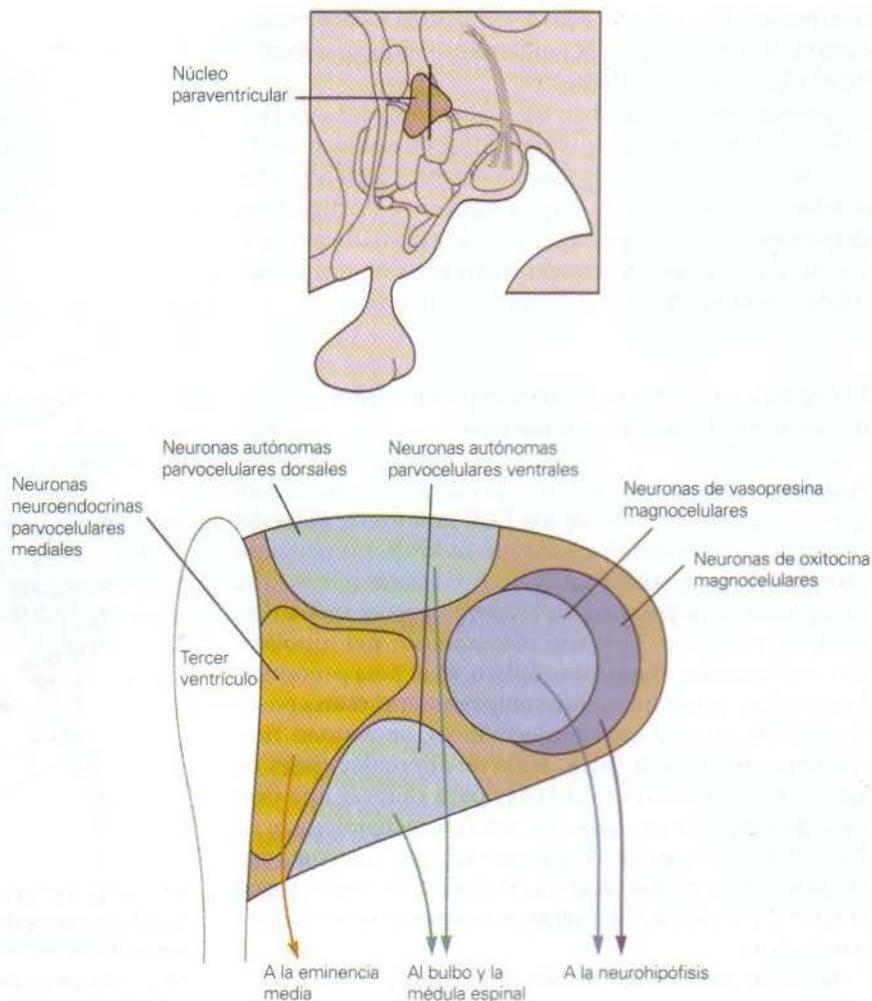


Figura 49-12. El hipotálamo controla la hipófisis tanto directamente como de forma indirecta a través de las neuronas liberadoras de hormonas. Las neuronas peptidérgicas (5) liberan oxitocina o vasopresina a la circulación general a través de la neurohipófisis (hipófisis posterior). Dos tipos generales de neuronas participan en la regulación de la adenohipófisis (hipófisis anterior). Las neuronas peptidérgicas (3, 4) sintetizan y liberan hormonas a la circulación portal-hipofisaria. El segundo tipo de neurona es el enlace entre las neuronas peptidérgicas y el resto del encéfalo. Se cree que estas neuronas, algunas de las cuales son monoaminérgicas, establecen sinapsis con las neuronas peptidérgicas sobre el cuerpo celular (1) o sobre la terminal del axón (2).

minérgico importante para la regulación de la vigilia y la excitación.

Los principales núcleos del hipotálamo en su mayor parte están situados en la parte medial del hipotálamo, emparedados entre dos sistemas de fibras importantes. Un sistema masivo de fibras longitudinales, el *fascículo prosencefálico medial*, discurre por la parte lateral del hipotálamo. El fascículo prosencefálico medial conecta el hipotálamo con el tronco encefálico por abajo, y con el prosencéfalo basal, el núcleo amigdalino y la corteza cerebral por arriba. Grandes neuronas dispersas entre las fibras del fascículo prosencefálico medial proporcionan eferencias hipotalámicas de largo alcance que llegan hasta la corteza

Figura 49-13. El núcleo paraventricular del hipotálamo es un microcosmos de los sistemas de control autónomo y endocrino. Dos poblaciones diferenciadas de neuronas neuroendocrinas magnocelulares producen oxitocina o vasopresina, que son secretadas a la sangre en la neurohipófisis. Las neuronas neuroendocrinas parvocelulares del núcleo paraventricular medial (neuronas neuroendocrinas parvocelulares mediales) contienen hormonas liberadoras hipotalámicas, como la hormona liberadora de corticotropina y las hormonas inhibidoras de la liberación, como la dopamina y la somatostatina. Sus axones se proyectan a la eminencia media, donde liberan sus hormonas a la circulación portal hipofisaria para controlar la adenohipófisis. Las neuronas parvocelulares dorsales, ventrales y laterales (no mostradas) se proyectan a los grupos celulares preganglionares del bulbo y a la médula espinal, así como hacia otros núcleos de control autónomo del tronco encefálico. Emplean fundamentalmente oxitocina y vasopresina como neuroreguladores. Sin embargo, se trata de una población totalmente diferenciada de las neuronas magnocelulares de oxitocina y vasopresina, porque pocas de ellas, si es que lo hace alguna, envían axones tanto a la neurohipófisis como al tronco encefálico.



cerebral y la médula sacra. Participan en la organización de conductas, así como en las respuestas autónomas.

Un segundo sistema de fibras, más pequeño, está localizado en posición medial a los principales núcleos hipotalámicos, en la pared del tercer ventrículo. Este sistema de fibras periventriculares contiene fibras longitudinales que conectan el hipotálamo con la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo. Se piensa que esta vía tiene importancia en la activación de los patrones conductuales estereotipados simples, como las posturas durante la conducta sexual. El sistema periventricular es también portador de los axones que se dirigen desde las neuronas neuroendocrinas parvocelulares localizadas en la región periventricular, que comprende los núcleos paraventricular e infundibular, hasta la eminencia media, para el control de la adenohipófisis. Éstos se reúnen en la eminencia media con los axones de las neuronas magnocelulares, que continúan descendiendo hacia abajo, por el tallo hipofisario, a la neurohipófisis.

El hipotálamo controla el sistema endocrino

El hipotálamo controla el sistema endocrino de forma *directa*, secretando productos neuroendocrinos a la circulación general desde la neurohipófisis, e *indirectamente*, vertiendo hormonas reguladoras al sistema portal local, que drena en los vasos sanguíneos de la adenohipófisis (Fig. 49-12). Los capilares muy fenestrados (perforados) de la neurohipófisis y de la eminencia media del hipotálamo facilitan la entrada de las hormonas a la circulación general o al sistema portal. El control directo e indirecto constituyen la base de nuestros conocimientos actuales sobre el control hipotalámico de la actividad endocrina.

Las neuronas magnocelulares secretan oxitocina y vasopresina directamente de la neurohipófisis

Las grandes neuronas de los núcleos paraventricular y supraóptico, que constituyen la región magnocelular del

Cuadro 49-2. Hormonas de la neurohipófisis

Nombre	Estructura	Función
Vasopresina	H-Cis-Tir-Fe-Gln-Asn-Cis-Pro-Arg-Gli-NH ₂ S-S	Vasoconstricción, reabsorción de agua por el riñón
Oxitocina	H-Cis-Tir-Ile-Glu-Asn-Cis-Pro-Leu-Gli-NH ₂ S-S	Contracción uterina y expulsión de la leche

hipotálamo, se proyectan hacia la hipófisis posterior (*neurohipófisis*). Algunas de las neuronas neuroendocrinas magno celulares de los núcleos paraventricular y supraóptico secretan la hormona neurohipofisaria oxitocina, mientras que otras secretan vasopresina a la circulación general a través de la neurohipófisis (Fig. 49-13). Estos péptidos circulan hacia los órganos diana del cuerpo que controlan el equilibrio hídrico y la secreción de leche.

La oxitocina y la vasopresina son péptidos que contienen nueve residuos de aminoácidos (Cuadro 49-2). Como otras hormonas peptídicas, son escindidos a partir de prohormonas de mayor tamaño (véase Capítulo 15). Las hormonas son sintetizadas en el cuerpo celular y se desdoblan en el interior de las vesículas de transporte a medida que viajan a lo largo de los axones. El péptido neurofisina es un producto del procesamiento de la vasopresina y la oxitocina, y se secreta junto a la hormona en la neurohipófisis. La neurofisina formada en las neuronas que secretan vasopresina difiere hasta cierto punto de la producida en las neuronas que liberan oxitocina.

Las neuronas parvocelulares secretan péptidos que regulan la liberación de hormonas adenohipofisarias

En la década de los años 50 Geoffrey Harris propuso que la adenohipófisis está regulada de forma indirecta por el hipotálamo. Demostró que las venas portales hipofisarias, que llevan sangre del hipotálamo a la adenohipófisis, transmiten importantes señales de control de la secreción de la adenohipófisis. En la década de los años 70 se esclareció la estructura de una serie de hormonas peptídicas que transmiten esas señales. Estas hormonas pertenecen a dos clases: hormonas liberadoras y hormonas inhibitoras de la liberación (Cuadro 49-3). De todas las hormonas adenohipofisarias la única sometida a un control predominantemente inhibitor es la prolactina, de ahí que la sección del tallo hipofisario provoque insuficiencia de la corteza suprarrenal, el tiroides, las gónadas y la hormona del crecimiento, pero un aumento de la secreción de prolactina.

No se han realizado registros eléctricos sistemáticos de las neuronas que secretan hormonas liberadoras. Sin em-

bargo se cree que se activan en salvas, debido a la naturaleza pulsátil de la secreción de las hormonas adenohipofisarias, que muestra picos periódicos a lo largo del día. La activación episódica puede resultar especialmente eficaz para provocar la liberación hormonal y limitar la inactivación de los receptores.

Las neuronas que elaboran hormonas liberadoras se encuentran principalmente a lo largo de la pared del tercer ventrículo. Las neuronas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, gonadoliberina) tienden a estar localizadas en el extremo anterior, a lo largo de la porción basal del tercer ventrículo. Las neuronas productoras de somatostatina, hormona liberadora de corticotropina (CRH, corticoliberina) y dopamina están en posición más dorsal y se encuentran en la parte medial del núcleo paraventricular. Hay neuronas productoras de hormona liberadora de hormona del crecimiento (GRH, somatoliberina), tirotropina, GnRH y dopamina en el núcleo infundibular, una expansión de la sustancia gris periventricular que cubre la eminencia media, en el suelo del tercer ventrículo (véase Fig. 49-10). La eminencia media contiene un plexo de finas asas capilares. Se trata de capilares fenestrados, y las terminales de las neuronas que contienen hormonas liberadoras terminan sobre esas asas. La sangre fluye a continuación de la eminencia media hacia un sistema venoso secundario (portal), que la transporta a la adenohipófisis (Véase Fig. 49-11)

Resumen

Las tres divisiones del sistema nervioso autónomo comprenden un sistema motor integrado que actúa en paralelo con el sistema motor somático y que es responsable de la homeostasis. Para el funcionamiento del flujo de salida motor son esenciales las aferencias sensitivas viscerales transmitidas desde el núcleo solitario a través de una red de núcleos centrales de control autónomo. El hipotálamo integra información somática, visceral y conductual de todas esas fuentes, y así coordina el flujo de salida autónomo y endocrino con el estado conductual.

Varias características del sistema autónomo permiten respuestas rápidas e integradas a las variaciones ambien-

Cuadro 49-3. Sustancias hipotalámicas que liberan hormonas adenohipofisarias o inhiben su liberación

Sustancia hipotalámica	Hormona adenohipofisaria
Liberadora	
Hormona liberadora de tirotropina (TRH, tiroliberina)	Tirotropina, prolactina
Hormona liberadora de corticotropina (CRH, corticoliberina)	Corticotropina, β -lipotropina
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, gonadoliberina)	Hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH)
Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH, GRH, somatoliberina)	Hormona del crecimiento (GH, somatotropina)
Factor liberador de la prolactina (PRF)	Prolactina
Factor estimulador de la melanotropina (MRF)	Melanotropina (MSH), β -endorfina
Inhibidores	
Hormona inhibidora de la liberación de prolactina (PIH), dopamina	Prolactina
Hormona inhibidora de la liberación de hormona del crecimiento (GIH o GHRIH; somatostatina)	Hormona del crecimiento (somatotropina), tirotropina
Factor inhibidor de la melanotropina (MIF)	Melanotropina (MSH)

tales. La actividad de los órganos efectores es controlada con precisión por aferencias excitadoras e inhibitorias coordinadas de neuronas posganglionares con actividad tónica. Además, el sistema simpático es muy divergente, permitiendo la respuesta de todo el organismo a condiciones extremas.

Aparte de los neurotransmisores de pequeña molécula (ACh y noradrenalina) se piensa que las neuronas autónomas liberan una amplia gama de péptidos en sus células posganglionares o sus objetivos. Muchos de estos péptidos pueden actuar para modificar la eficacia de la transmisión colinérgica o adrenérgica. El sistema nervioso autónomo emplea una extensa variedad de mediadores químicos, varios de los cuales pueden coexistir en una sola neurona autónoma. La liberación de diferentes combinaciones de mediadores químicos a partir de las neuronas autónomas puede ser una forma de «codificación química» de la transferencia de información en las diferentes ramas del sistema nervioso autónomo, aunque en la actualidad sólo estamos empezando a descifrar el código.

Como veremos también en los dos capítulos siguientes, el sistema nervioso autónomo es un sistema de control homeostático con una capacidad de adaptación llamativa. Puede funcionar localmente a través de ramas de fibras sensitivas primarias que terminan en los ganglios autónomos, o intrínsecamente, a través de todo el sistema nervioso, sobre las funciones del aparato digestivo. Centros de control del tronco encefálico participan en varios reflejos autónomos, mientras que el hipotálamo inte-

gra respuestas emocionales y conductuales que surgen en el prosencéfalo con las necesidades metabólicas de cada momento para producir un control autónomo y una conducta sumamente coordinados.

Susan Iversen
Leslie Iversen
Clifford B. Saper

Lecturas seleccionadas

- Bacq ZM. 1974. *Chemical Transmission of Nerve Impulses: A Historical Sketch*. New York: Pergamon.
- Burnstock G. 1972. Purinergic nerves. *Pharmacol Rev* 24:509-581.
- Burnstock G, Hoyle CHV (eds). 1995. *The Autonomic Nervous System*. Vol. 1, *Autonomic Neuroeffector Mechanisms*. London: Harwood Academic.
- Cannon WB. 1932. *The Wisdom of the Body*. New York: Norton.
- Costa M, Brookes SJ. 1994. The enteric nervous system. *Am J Gastroenterol* 89 (Suppl):S129-137.
- Furness JB, Bornstein JC, Murphy R, Pompolo S. 1992. Roles of peptides in transmission in the enteric nervous system. *Trends Neurosci* 15:66-71.
- Langley JN. 1921. *The Autonomic Nervous System*. Cambridge: Heffer & Sons.

Milner P, Burnstock G. 1995. Neurotransmitters in the autonomic nervous system. In: AD Korczyn (ed). *Handbook of Autonomic Nervous System Dysfunction*, pp. 5-32. New York: Marcel Dekker.

Referencias

- Brown DA, Adams PR. 1980. Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K⁺ current in a vertebrate neurone. *Nature* 283:673-676.
- Elfvin LG, Lindh B, Hokfelt T. 1993. The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. *Annu Rev Neurosci* 16:471-507.
- Fredholm BB, Abbracchio MP, Burnstock G, Daly JW, Harden TK, Jacobson KA, Leff P, Williams M. 1994. Nomenclature and classification of purinoceptors. *Pharmacol Rev* 46:143-156.
- Furness JB, Costa M. 1980. Types of nerves in the enteric nervous system. *Neuroscience* 5:1-20.
- Gershon M. 1998. *The Second Brain*. New York: Harper Collins.
- Guillemin R. 1978. Control of adenohipophysial functions by peptides of the central nervous system. *Harvey Lect* 71:71-131.
- Hugdahl K. 1995. Classical conditioning and implicit learning: The right hemisphere hypothesis. In: RJ Davidson, K Hugdahl (eds). *Brain Asymmetry*, pp. 235-268. Cambridge, MA: MIT Press.
- Hugdahl K, Berardi A, Thompson WL, Kosslyn SM, Macy R, Baker DP, Alpert NM, LeDoux JE. 1995. Brain mechanisms in human classical conditioning: a PET blood flow study. *Neuroreport* 6:1723-1728.
- Hutter OF, Trautwein W. 1956. Vagal and sympathetic effects on the pacemaker fibers in the sinus venosus of the heart. *J Gen Physiol* 39:715-733.
- Jan LY, Jan YN. 1983. A LHRH-like peptidergic neurotransmitter capable of action at a distance in autonomic ganglia. *Trends Neurosci* 6:320-325.
- Loewy AD, Spyer KM (eds). 1990. *Central Regulation of Autonomic Function*. New York: Oxford Univ. Press.
- Randall WC (ed). 1984. *Nervous Control of Cardiovascular Function*. New York: Oxford Univ. Press.
- Reuter H, Scholz H. 1977. The regulation of the calcium conductance of cardiac muscle by adrenaline. *J Physiol (Lond)* 264:49-62.
- Silverman AJ, Zimmerman EA. 1983. Magnocellular neurosecretory system. *Annu Rev Neurosci* 6:357-380.
- Swanson LW, Sawchenko PE. 1983. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annu Rev Neurosci* 6:269-324.
- Toda N, West T. 1967. Interactions of K, Na and vagal stimulation in the S-A node of the rabbit. *Am J Physiol* 22:416-423.
- Tranel D, Damasio AR. 1985. Knowledge without awareness: an autonomic index of facial recognition by prosopagnosics. *Science* 228:1453-1454.
- Yuan SY, Bornstein JC, Furness JB. 1995. Pharmacological evidence that nitric oxide may be a retrograde messenger in the enteric nervous system. *Br J Pharmacol* 114:428-432.