



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**TESIS DOCTORAL**

**“EFECTOS DE LA HIPOTERMIA SOBRE  
RESPUESTAS CARDIORRESPIRATORIAS  
EVOCADAS POR ESTIMULACIÓN  
HIPOTALÁMICA”**

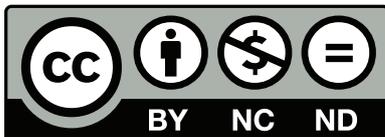
**Laura Peñuela Ruiz  
Facultad de Medicina  
Málaga, Junio 2009**



**SPICUM**  
servicio de publicaciones

AUTOR: Laura Peñuela Ruiz

EDITA: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:  
Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)

*A mis padres que me dieron la vida,  
a José Luis con quien quiero terminarla,  
y a mi hijo que vendrá a enriquecerla.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que han participado de una manera u otra en la culminación de esta tesis doctoral.

A mis directores de tesis, **Prof. Dr. D. Marc Stefan Dawid-Milner**, por darme la oportunidad y la confianza para la realización de esta tesis así como por su inestimable apoyo, paciencia, dedicación y valiosas orientaciones para su desarrollo; y **Prof<sup>a</sup>. Dra. Dña. Amelia Díaz Casares**, por asesorarme a lo largo de la tesis y acompañarme en este camino que hoy concluye.

Al **Prof. Dr. D. Salvador González Barón**, a quien tuve la suerte de conocer como profesor de Fisiología Humana, y que ha ejercido una gran labor como Decano de esta Facultad.

Al **Prof. Dr. D. José Pablo Lara Muñoz** y al **Prof. Dr. D. José Ángel Aguirre Gómez**, por su trato humano y sus palabras de ánimo.

Al **Prof. Dr. D. Manuel Víctor López González**, por su fundamental contribución en la realización del estudio experimental y por su predisposición a colaborar en todo momento.

Al **Prof. D. Miguel Ángel Barbancho Fernández**, porque sin su aliento no habría comenzado este proyecto y por su amistad y optimismo que me han ayudado en los momentos críticos de este trabajo.

A **D. Carlos Antonio Peinado Aragonés**, por su colaboración desinteresada en el estudio experimental.

A **Dña. Isabel Barceló Valverde**, por su eficaz resolución de todos los temas administrativos, siempre con buen humor.

Mi gratitud sin medida a mi familia y todos aquellos que de una u otra manera me brindaron su apoyo para llevar a cabo este proyecto. A José Luis, por su comprensión y por compartir conmigo los buenos y malos momentos que conlleva una tesis. A mi hijo Carlos, al que espero enseñar algún día el trabajo que ha compartido conmigo. A mis padres y abuela, porque me han dado todo lo que soy sin pedir nada a cambio. A mis hermanas, por apoyarme incondicionalmente. A mi familia política por su constante interés. Por último, pero no por ello menos importantes, a mis sobrinos, porque su cariño ha sido fundamental para alcanzar este objetivo.

## **ÍNDICE**

## 1 INTRODUCCIÓN

1.1	Control de la respiración	2
1.1.1	Control central	2
1.1.1.1	Organización de las neuronas respiratorias	3
1.1.1.2	Ritmogénesis respiratoria	6
1.1.1.3	Neurotransmisores y neuromoduladores implicados en la ritmogénesis respiratoria	11
1.1.2	Control químico	13
1.1.2.1	Quimiorrecepción central	13
1.1.2.2	Quimiorrecepción periférica	15
1.1.2.3	Efectos del CO <sub>2</sub>	16
1.1.2.4	Efectos de la hipoxia	17
1.2	Control cardiovascular	18
1.2.1	Control central	18
1.2.1.1	Neuronas autonómicas que controlan los efectores cardiovasculares	18
1.2.1.2	Neuronas premotoras simpáticas cardiovasculares	21
1.2.1.3	Procesamiento central de los estímulos aferentes cardiovasculares	31
1.2.1.4	Regiones cerebrales que controlan los núcleos premotores simpáticos cardiovasculares	34
1.2.2	Control reflejo del control cardiovascular	41
1.2.2.1	Reflejo barorreceptor	41

1.2.2.2	Reflejo quimiorreceptor	46
1.2.2.3	Interacciones cardiorrespiratorias	47
1.3	Área de defensa hipotalámica. Relevancia en el control cardiorrespiratorio.	50
1.3.1	Área de defensa hipotalámica (aDH)	50
1.3.2	Reacción de defensa	54
1.3.2.1	Respuesta cardiovascular	55
1.3.2.2	Respuesta respiratoria	56
1.3.2.3	Efectos sobre el reflejo barorreceptor	57
1.3.2.4	Efectos sobre el reflejo quimiorreceptor	59
1.4	Hipotermia	61
1.4.1	Papel del hipotálamo en la termorregulación	62
1.4.2	Fisiopatología de la hipotermia	65
1.4.2.1	Cambios respiratorios	65
1.4.2.2	Cambios cardiovasculares	67
1.4.2.3	Afectación renal y metabólica	69
1.4.2.4	Efectos hematológicos	69
1.4.2.5	Efectos neuromusculares	70
1.4.2.6	Efectos gastrointestinales	70
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>73</b>

### 3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1	Animal de experimentación	76
3.2	Preparación quirúrgica	76
3.3	Material utilizado y variables registradas	81
3.4	Fármacos utilizados	89
3.5	Otros complementos no farmacológicos utilizados	90
3.6	Protocolo experimental	90
3.6.1	Caracterización de la actividad cardiorrespiratoria en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).	90
3.6.2	Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del aDH.	91
3.6.3	Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del aDH	92
3.6.4	Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva por estimulación del nervio simpático cardíaco en ratas con respiración asistida.	92
3.7	Procesamiento histológico	93
3.8	Tratamiento estadístico	93

## 4 RESULTADOS

4.1	Caracterización de la actividad cardiorrespiratoria en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).	96
4.1.1	Caracterización de la actividad respiratoria en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.	96
4.1.2	Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.	105
4.1.3	Caracterización de la respuesta cardiorrespiratoria evocada durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.	109
4.2	Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del aDH.	127
4.2.1	Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.	127
4.2.2	Caracterización de la respuesta cardiovascular evocada durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.	132
4.2.3	Caracterización del tono simpático y parasimpático en ratas con respiración asistida durante el desarrollo de hipotermia aguda progresiva. Efectos de la estimulación del aDH.	138
4.3	Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del aDH.	141
4.3.1	Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida.	141

4.3.2	Caracterización de la respuesta cardiovascular evocada durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida.	145
4.4	Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea, ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del aDH.	150
4.4.1	Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea, ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida.	150
4.4.2	Caracterización de la respuesta cardiovascular evocada por estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea, ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida.	157
4.5	Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del nervio simpático cardíaco.	168
4.5.1	Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida antes de la estimulación del nervio simpático cardíaco.	168
4.5.2	Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva por la estimulación del nervio simpático cardíaco en ratas con respiración asistida.	171
<b>5 DISCUSIÓN</b>		
5.1	Consideraciones generales	176
5.2	Metodología utilizada	180

5.3	Estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH)	185
5.3.1	Aspectos generales	185
5.3.2	Efectos respiratorios y cardiovasculares de la estimulación del aDH	186
5.4	Efectos de la hipotermia	188
5.5	Discusión de los resultados	190
5.5.1	Efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre la actividad cardiorrespiratoria en ratas con respiración espontánea. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).	190
5.5.1.1	Efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre la actividad cardiorrespiratoria en ratas con respiración espontánea.	190
5.5.1.2	Efectos de la de hipotermia aguda progresiva sobre la respuesta cardiorrespiratoria evocada por estimulación eléctrica del aDH en ratas con respiración espontánea.	196
5.5.2	Efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre la actividad cardiovascular en ratas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).	201
5.5.2.1	Efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre la actividad cardiovascular en ratas con respiración asistida.	202
5.5.2.2	Efectos de la de hipotermia aguda progresiva sobre la respuesta cardiovascular evocada por estimulación eléctrica del aDH en ratas con respiración asistida.	204
5.5.2.3	Efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre el tono simpático y parasimpático en ratas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del aDH.	207

5.5.3	Efecto de la hipotermia aguda progresiva en la actividad cardiovascular en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).	209
5.5.3.1	Efecto de la hipotermia aguda progresiva en la actividad cardiovascular en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida.	209
5.5.3.2	Efectos de la de hipotermia aguda progresiva sobre la respuesta cardiovascular evocada por estimulación eléctrica del aDH en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida.	211
5.5.4	Estudio comparativo del efecto de la hipotermia aguda progresiva en la actividad cardiovascular en ratas con respiración espontánea, respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).	213
5.5.4.1	Estudio comparativo del efecto de la hipotermia aguda progresiva en la actividad cardiovascular en ratas con respiración espontánea, respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas.	213
5.5.4.2	Estudio comparativo del efecto de la de hipotermia aguda progresiva sobre la respuesta cardiovascular evocada por estimulación eléctrica del aDH en ratas con respiración espontánea, respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas.	217
5.5.5	Efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre la actividad cardiovascular en ratas con respiración asistida. Efecto de la estimulación del nervio simpático cardíaco.	220
5.5.5.1	Efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre la actividad cardiovascular en ratas con respiración asistida.	220

5.5.5.2	Efecto de la estimulación del nervio simpático cardíaco sobre la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.	221
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>224</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>228</b>

## ***INTRODUCCIÓN***

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 CONTROL DE LA RESPIRACIÓN.

### 1.1.1 Control central

La actividad respiratoria en mamíferos es uno de los temas más complejos de estudio en el campo de la fisiología. Ha sido necesario el trabajo de muchos científicos para caracterizar y localizar el centro respiratorio en el troncoencéfalo y otros subcentros respiratorios en la protuberancia (pneumotáxico, apneústico,...) (Lumsden, 1923) (Figura 1). Durante varias décadas, todos los intentos de investigar esta función vital se basaron en aproximaciones electrofisiológicas, farmacológicas y anatómicas in vivo en animales adultos, principalmente gatos. Aunque se propusieron varios modelos teóricos, los mecanismos actuales responsables de la ritmogénesis respiratoria no fueron bien entendidos hasta hace relativamente poco (Okazaki y col., 2002; Cohen y Shaw, 2004; Alheid y col., 2004; Ezure 2004; Guyenet y col., 2005; Ezure y Tanaka, 2006). La utilización de técnicas de registro intracelular en neuronas respiratorias bulbares (Ritcher y col., 1975), supuso un gran avance en la investigación del control neuronal central de la respiración. Aunque el registro extracelular podía proporcionar un análisis digital de la red respiratoria, el registro intracelular de las neuronas respiratorias bulbares proporciona una “visión interna” de la interacción dinámica entre neuronas respiratorias (Remmers y Lahiri, 1998).

La idea inicial de que las funciones respiratorias residían dentro de estructuras concretas ha ido desapareciendo. Actualmente se habla de un generador central de patrones (GCR) o generador central de ritmo. Las neuronas del GCR respiratorio comparten características morfológicas y

electrofisiológicas comunes con otras neuronas de la misma localización, sin embargo, el GCR respiratorio elabora un patrón periódico de descarga que permanece activo de manera espontánea. Una característica especial del GCR respiratorio es que funciona automáticamente pero también puede ser controlado de forma voluntaria (Bianchi y col., 1995).

La respiración es un acto motor rítmico complejo que implica a varias decenas de músculos que pertenecen a tres grupos funcionales principales: diafragma; intercostales, escaleno, esternocleidomastoideo y músculos de la prensa abdominal; y músculos de la vía aérea superior (Hilaire y Pásaro, 2003). Las presiones generadas por los músculos de la bomba respiratoria, combinados con la resistencia al flujo de la vía aérea provocada por el estado de contracción de la musculatura estriada y lisa, son responsables de los cambios en el volumen pulmonar (Bianchi y col., 1995). Las motoneuronas que actúan sobre los músculos respiratorios están localizadas a distintos niveles del sistema nervioso central. Las motoneuronas frénicas que inervan el diafragma se localizan de C3 a C6; las que inervan los músculos intercostales de T1 a T2; y las motoneuronas de los músculos abdominales de T4 a L3. Las motoneuronas que inervan los músculos que controlan las dimensiones de la vía aérea están localizadas en el troncoencéfalo (núcleo facial, núcleo ambiguo) (Bianchi y col., 1995).

#### **1.1.1.1 Organización de las neuronas respiratorias.**

Las neuronas que forman parte del generador de patrón central respiratorio están localizadas en tres regiones principales del troncoencéfalo: el puente dorsolateral (grupo respiratorio pontino), el núcleo del tracto solitario (NTS, grupo respiratorio dorsal) y el bulbo ventrolateral (grupo respiratorio ventral, GRV) (Bianchi y col., 1995). Las neuronas de

esta área están implicadas en la generación del ritmo respiratorio, en distintos reflejos respiratorios y en el control de las motoneuronas espinales y craneales responsables del movimiento de los músculos de la vía aérea superior y la bomba respiratoria respectivamente. Además, hay varios grupos de neuronas, localizados cerca de la superficie bulbar ventral que son sensibles a los cambios de CO<sub>2</sub> y pH, hipoxia o ambos, y que son críticos para modular la respiración autonómica, particularmente durante el sueño. Las áreas del troncoencéfalo implicados en el control respiratorio son (Figura 2):

- A) Grupo respiratorio pontino (GRP): formado por el núcleo parabraquial medial/Kölliker-Fuse cuya función se centra en la interfase entre la inspiración y la espiración; y el núcleo parabraquial lateral que presenta una función principalmente inspiratoria (Lara y col., 1994; Dawid-Milner y col, 2003). El complejo parabraquial recibe estímulos directos de receptores nociceptivos y puede mediar respuestas respiratorias activadas por estímulos dolorosos (Alheid y col., 2004).

Fue considerado previamente como el centro neumotáxico, sin embargo actualmente se le presta menos atención al papel del área pontina en la ritmogénesis. Aunque se ha demostrado que interactúa con múltiples compartimentos bulbares y proporciona una importante modulación de la red respiratoria bulbar, su papel funcional en la ritmogénesis respiratoria no se ha establecido por completo (Alheid, 2004; Cohen y Shaw, 2004; Song y Poon, 2004; Ezure y Tanaka, 2006).

- B) Grupo respiratorio dorsal (GRD): formado por el núcleo del tracto solitario (NTS). Presenta un papel fundamental en la integración de estímulos cardiovasculares y respiratorios y en el inicio de los reflejos respiratorios. Es la primera estación de relevo para los reflejos

bulbares que controlan la respiración y funciones reflejas como la tos, el vómito y el estornudo. Recibe información desde mecanorreceptores pulmonares, quimiorreceptores carotídeos, y aferencias trigeminales, que terminan en distintas subdivisiones de la porción caudal del NTS (Jordan, 2001). El NTS modula la ventilación mediante conexiones con los grupos de la médula espinal, el complejo parabraquial/Kölliker-Fuse, y el grupo respiratorio ventral (Zec y Kinney, 2003). El NTS también transmite estímulos desde barorreceptores arteriales y receptores cardíacos, y por tanto tiene un papel crítico en el procesamiento inicial y la integración de reflejos respiratorios y cardiovasculares.

La contribución del GRD en la transmisión del impulso respiratorio desde el bulbo hasta las motoneuronas espinales es escasa o nula (Hilaire y Pásaro, 2003).

- C) Grupo respiratorio ventral (GRV): consiste en una columna longitudinal bilateral de neuronas que se extiende desde la parte ventral del núcleo facial hasta el nivel C1 de la médula cervical. Se organiza de forma rostrocaudal (Feldman y col., 2003). Incluye desde la zona rostral en el límite bulbo-protuberancial hasta la caudal en el límite bulbo-espinal a: complejo Bötzing, que contiene neuronas espiratorias y se considera la mayor fuente de actividad espiratoria (Jiang y Lipski, 1990; Ezure, 1990; Tian y col., 1999; Ezure y col., 2003); complejo Pre-Bötzing (CPB), que contiene neuronas propiobulbares que son esenciales para la generación de la ritmogénesis respiratoria (Smith y col., 1991, 2000; Feldman y Del Negro, 2006); GRV rostral, localizado en las proximidades del núcleo ambiguo y que contiene neuronas inspiratorias bulboespinales que proyectan a motoneuronas frénicas y determinan el patrón motor

frénico, está modulada por el CPB e inhibida por el complejo Bötzing (durante la espiración); GRV caudal, que corresponde al núcleo retroambiguo y contiene neuronas espiratorias bulboespinales. Todos los subgrupos del GRV presentan interconexiones extensas y recíprocas, ipsi- y contralateralmente, y reciben estímulos desde el NTS e interneuronas bulbares implicadas en la coordinación de diferentes acciones como vomitar, tragar, lenguaje y otros patrones motores complejos. Los músculos laríngeos son inervados por motoneuronas vagales localizadas en el núcleo ambiguo perteneciente a este grupo (Ludlow, 2005). Durante la inspiración, hay activación de abductores laríngeos que aumentan el diámetro de la glotis, como el músculo cricoaritenideo posterior, mientras que los aductores laríngeos, como el músculo tiroaritenideo, son más activos durante la espiración, disminuyendo el calibre laríngeo. La actividad muscular tiroaritenidea espiratoria está relacionada con el reflejo tusígeno. Los reflejos respiratorios tienen un papel activo en el control de los músculos laríngeos durante el insomnio (Sun y col., 2002).

- D) Áreas moduladoras y quimiosensibles: formado por rafe pálido (modulación y quimiosensibilidad); núcleo arcuato (quimiosensibilidad); grupo A5, A6, A1 (modulación rítmica) (Dawid-Milner y col., 2001) y los núcleos tegmental laterodorsal y núcleo pedúnculo pontino (posible modulación durante el sueño REM) (Benarroch, 2007).

#### 1.1.1.2 Ritmogénesis respiratoria.

Se han propuesto dos modelos para tratar de explicar la ritmogénesis respiratoria en mamíferos: uno propone que el generador central de ritmo

respiratorio consiste en la existencia de neuronas “marcapasos” que presentan oscilaciones rítmicas en el potencial de membrana en ausencia de estímulos sinápticos, o que requieren un estímulo excitatorio tónico antes de exhibir la actividad oscilatoria rítmica; el segundo postula que el ritmo respiratorio se produce por redes neuronales que exhiben una conducta oscilatoria debido a interacciones sinápticas (Taylor y col., 1999).

Bianchi (1995) propuso que el ritmo respiratorio no es generado por un simple proceso marcapasos. Su argumento estaba basado en la presunción de que la actividad respiratoria del troncoencéfalo resulta de la activación secuencial de numerosas poblaciones de neuronas que darán lugar a las fases motoras, donde cada proceso está condicionado por el anterior e inicia el siguiente.

En mamíferos adultos in vivo (gatos anestesiados) se ha establecido que el ciclo respiratorio puede estar dividido en tres etapas sucesivas (Richter, 1982) (Figura 3):

- I. Etapa I (inspiración) durante la cual, la activación frénica contrae el diafragma y los músculos inspiratorios de la caja torácica.
- II. Etapa I-E o post- inspiración (transición entre inspiración y espiración), durante la cual los músculos inspiratorios cesan progresivamente de contraerse mientras los músculos laríngeos espiratorios se contraen para controlar el flujo que sale de los pulmones.
- III. Etapa E (espiración pasiva), en la que normalmente no hay actividad muscular espiratoria pero en la que a determinados

estímulos pueden contraerse los músculos espiratorios intercostales y abdominales.

Los estudios de registro neuronal en troncoencéfalo durante las distintas fases de la respiración han permitido diferenciar seis grupos de neuronas según su patrón de descarga, sus cambios de potencial de membrana y sus estímulos sinápticos (Richter, 1996). Así, durante la inspiración se producen descargas de cuatro tipos neuronales: neuronas Pre-I (descargan en la transición entre espiración e inspiración); neuronas I-anticipadas (descargan desde el inicio a la mitad de la inspiración); neuronas I (que descargan durante la inspiración); neuronas I-tardías (están activas al final de la inspiración). Durante la fase de transición inspiración-espiración, las neuronas Post-I (o E-anticipadas) están activas. Finalmente, las neuronas E descargan durante la espiración (Gilbey y Spyer, 1993). (Figura 3).

Los estudios en gatos basados en la conectividad de las neuronas respiratorias han permitido establecer varios modelos para explicar la ritmogénesis respiratoria. La mayoría de ellos estaban basados en un proceso de inhibición recíproca entre las neuronas inspiratorias y espiratorias. En el modelo más ampliamente reconocido, las inhibiciones recíprocas juegan un papel principal; las relaciones inhibitorias glicinérgicas y GABAérgicas generan el ritmo, y unas pocas sinapsis excitatorias están implicadas en el feed-back manteniendo las fases inspiratoria o espiratoria. Sin embargo, este modelo no se ajusta a varios hallazgos experimentales. En primer lugar la existencia de una espiración activa puede ser cuestionada durante el reposo o bajo anestesia. Por otro lado, en gatos ventilados artificialmente, la supresión extensa de neuronas en las áreas GRV y GRD deprime la amplitud del impulso inspiratorio pero no puede abolir el ritmo respiratorio. Por último este modelo no está de acuerdo con

datos in vitro obtenidos recientemente en roedores neonatales (Hilaire y Pásaro, 2003).

Suzue (1984) estableció que, en ratas neonatales, la red respiratoria aislada continua produciendo impulsos rítmicos de potencial en el nervio frénico. En aquel momento, pocos científicos estaban convencidos de que estas preparaciones in vitro fuesen convenientes para realizar estudios de red respiratoria. Actualmente, sin embargo, se han realizado estudios usando el modelo de Suzue y otros modelos in vitro de este tipo (Paton 1997; Koshiya y Smith, 1999).

In vitro, se han detectado neuronas respiratorias neonatales en la región GRV (pero no en GRD). El resultado más interesante fue el hallazgo de que algunas neuronas inspiratorias en el RVLM (bulbo ventrolateral rostral) actúan como marcapaso inspiratorio; y continúan produciendo impulsos rítmicos o potenciales incluso cuando las conexiones sinápticas están bloqueadas. Estas neuronas juegan un papel crucial en la ritmogénesis respiratoria, porque su activación sincrónica durante la espiración en respuesta a una estimulación eléctrica desencadena prematuramente un impulso frénico, su respuesta a la aplicación local de distintos fármacos afecta el ritmo respiratorio in vitro, y su destrucción por lesión electrolítica abole la ritmicidad respiratoria. Por tanto estas neuronas pueden ser un componente clave en la red respiratoria, imponiendo el ritmo de sus impulsos sobre el resto de la red. Aunque las neuronas marcapasos inspiratorias no constituyen un grupo bien definido dentro del bulbo, algunos autores se han referido a ellas como el complejo Pre-Bötzinger (CPB). Tanto la conexión eléctrica como la transmisión química excitatoria entre las neuronas marcapasos juegan un papel importante en la generación y/o modulación del ritmo respiratorio (Rekling y col., 2000).

### **Neuronas marcapasos del CPB y ritmo respiratorio en adultos.**

Se han encontrado muchas evidencias en estudios recientes que sugieren que la parte rostral del GRV, que podría corresponder al CPB, juega un papel crucial en la ritmogénesis en mamíferos jóvenes y adultos (Hilaire y Duron, 1999) (Rekling y Feldman, 1998). De hecho, en mamíferos adultos, el bloqueo de su actividad con muscinol altera la ritmogénesis respiratoria, mientras que las lesiones en el GRD y en la parte caudal del GRV no abolen el ritmo respiratorio (Lara y col., 1994).

En base a todo lo anterior, parece razonable concluir que el CPB juega un papel crucial tanto in vivo como in vitro, en mamíferos neonatos y adultos, siendo necesario para la generación del ritmo respiratorio normal y de las respuestas quimiorreceptoras. Esta conclusión debe ser tomada con precaución. Primero, la mayoría de los resultados que confirman la existencia de neuronas marcapasos en el CPB fueron registradas en roedores. Segundo, la maduración del metabolismo celular, las propiedades de membrana, y el proceso sináptico podría tener efectos funcionales sobre el CPB (Ritcher y Spyer, 2001). Tercero, el ritmo respiratorio variable producido por la red respiratoria fetal in vitro es improbable que se origine desde el CPB, porque la estimulación eléctrica aplicada al área CPB no tiene claros efectos respiratorios y las neuronas marcapasos no-CPB han sido detectadas a esta edad. Esta situación sugiere que la red respiratoria puede generar el ritmo respiratorio por varias vías, y que esto puede ser reorganizado para producir múltiples patrones respiratorios (Richter y Spyer, 2001; Smith y col., 2007).

Se ha propuesto que la integridad de las conexiones pontobulbares entre las neuronas pontinas dorsolaterales y el CPB es necesaria para un patrón de respiración eupneico (St John y Paton, 2003).

Recientemente se ha debatido el papel exclusivo de las neuronas del complejo Bötzinger en la espiración, y se ha propuesto la existencia de un oscilador espiratorio distinto localizado fuera del complejo Bötzinger, en el grupo respiratorio parafacial, que interactúa con el CPB para generar patrones coordinados de actividad inspiratoria y espiratoria (Feldman y Del Negro, 2006; Janczewski y Feldman, 2006).

### **1.1.1.3 Neurotransmisores y neuromoduladores implicados en la ritmogénesis respiratoria.**

Las sustancias neuroactivas liberadas en la red neuronal del GCR pueden ser sintetizadas por neuronas pertenecientes a dicha red, o por neuronas localizadas fuera de esta red pero que proyectan a ella.

#### **I. Neurotransmisores implicados en el GCR respiratorio (Bianchi, 1995)**

Los neurotransmisores son sintetizados, liberados y activados dentro del GCR respiratorio en períodos más cortos que el ciclo respiratorio.

- A. Aminoácidos excitadores: el glutamato es un neurotransmisor del GCR respiratorio, que actúa en la transmisión neural a través de receptores ácido alfa amino3hidroxi5metilisoxazol propiónico (AMPA) y N-metil-D-aspartato (NMDA); los receptores NMDA sólo parecen estar implicados en la finalización de la inspiración.
- B. Aminoácidos inhibidores: GABA y glicina. Las neuronas GABAérgicas están más densamente distribuidas en el troncoencéfalo rostral; las neuronas glicinérgicas se encuentran en el troncoencéfalo y la médula espinal. En la

mayoría de los casos ambos aminoácidos son liberados desde interneuronas locales. GABA y glicina son esenciales para establecer el potencial de membrana de neuronas respiratorias.

## II. Neuromoduladores que controlan el GCR.

Neuromodulador se refiere a sustancias liberadas por terminaciones axonales dentro de la red respiratoria pero cuyas células están fuera del GCR. No son esenciales para la ritmogénesis. Se han encontrado varias sustancias endógenas que afectan a la actividad respiratoria in vitro como serotonina, sustancia P, noradrenalina, acetilcolina y TRH (Gray y col., 2001) (Shao y Feldman, 2000). Estas sustancias pueden actuar a varios niveles de la red respiratoria. Sus efectos sobre el ritmo respiratorio son mediados por el CPB, porque la aplicación local de distintos fármacos sobre el CPB afecta al ritmo respiratorio, y los hallazgos inmunohistológicos han confirmado la presencia de receptores para estas sustancias en el CPB. Por tanto, los numerosos controles ejercidos sobre la respiración in vivo pueden estar mediados, en parte, a través de las neuronas CPB (Hilaire y Pásaro, 2003).

- A. Acetilcolina: influye en el GCR respiratorio sobre todo a través de la activación de los receptores muscarínicos, mientras que los receptores nicotínicos están principalmente implicados en la etapa final de la respuesta motora respiratoria. Ambos tipos de receptores están presentes en las neuronas respiratorias. La transmisión colinérgica tiene una misión muy importante en la quimiorrecepción central (Bianchi, 1995).
- B. Aminas biógenas: serotonina y catecolaminas. El efecto de la

serotonina sobre la ventilación depende tanto del tipo de receptor activado como de la interacción con otros neuromoduladores. Hay abundante inervación serotoninérgica de las motoneuronas abductoras inspiratorias del núcleo ambiguo (Sun y col., 2002). En cuanto a las catecolaminas, la dopamina, por su acción sobre los cuerpos carotídeos está implicada fundamentalmente en el control de la ventilación. La adrenalina y noradrenalina actúan sobre las neuronas respiratorias del troncoencéfalo disminuyendo su actividad de disparo, pero su efecto global es la estimulación de la ventilación.

- C. Neuropéptidos: los péptidos opiáceos deprimen la ventilación reduciendo la transmisión glutaminérgica. Otros neuropeptidos son la sustancia P, somatostatina, colecistoquinina y hormona tirotrófica (Bianchi et al., 1995). Existen evidencias en la literatura de que la sustancia P y su receptor, neurokinina-1 (NK-1), están implicados en la respuesta respiratoria a la hipoxia y que los receptores NK-1 se expresan en las neuronas marcapasos inspiratorias del CPB (Springer y Fisher, 2003; Grasemann y col., 2007).

## 1.1.2 Control químico

### 1.1.2.1 Quimiorrecepción central

La localización de los quimiorreceptores centrales ha sido el objeto de muchos estudios. Loeschcke y colaboradores (1963), localizaron los quimiorreceptores respiratorios centrales en la cara ventral del bulbo.

Pappenheimer y colaboradores (1966), demostraron que el pH y  $P_{CO_2}$  del líquido cefalorraquídeo regulan la ventilación pulmonar.

Existe una zona quimiosensible localizada bilateralmente en el bulbo, a menos de un milímetro bajo la superficie bulbar ventral. Esta zona es extremadamente sensible a variaciones de la  $P_{CO_2}$  o de los hidrogeniones sanguíneos, y a su vez excita las otras porciones del GCR. Las neuronas de esta región son especialmente activadas por los iones de hidrógeno; de hecho, se cree que los hidrogeniones son quizá el único estímulo directo importante de estas neuronas. Sin embargo los hidrogeniones no atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica. Por esta razón, las variaciones en la concentración sanguínea de hidrogeniones tienen considerablemente menos efecto de estimulación de las neuronas quimiosensibles que las variaciones del dióxido de carbono, puesto que este atraviesa la barrera hematoencefálica con gran facilidad. Así, al aumentar la  $P_{CO_2}$  sanguínea, también lo hace la  $P_{CO_2}$  del líquido cefalorraquídeo. El efecto directo del dióxido de carbono sobre estas neuronas es escaso, pero su efecto indirecto es potente, reaccionando con el agua de los tejidos para formar ácido carbónico, que a su vez se disocia en hidrogeniones e iones bicarbonato; son esos hidrogeniones los que ejercerán su efecto estimulador directo (Nattie, 1999, 2001).

Estudios realizados por Nattie y colaboradores (1995, 2005) han demostrado que la quimiorrecepción respiratoria central está localizada en una gran variedad de sitios dentro del troncoencéfalo, probablemente en las mismas áreas que son importantes para la ritmogénesis respiratoria y el control del patrón (Remmers y Lahiri, 1998). Las neuronas activadas por hipoxia han sido identificadas en el CPB, NTS y área simpáticoexcitatoria C1 de bulbo ventrolateral rostral. El principal papel quimiosensible del troncoencéfalo depende de la actividad de neuronas que son sensibles a

cambios de pH intracelular como respuesta al aumento de los niveles de  $\text{CO}_2/\text{H}^+$ . Estas neuronas quimiosensibles tienen una amplia distribución en el troncoencéfalo, pero la alta quimiosensibilidad se encuentra en neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe bulbar y neuronas glutaminérgicas en el núcleo retrotrapezoide, localizado justo bajo la superficie bulbar ventral. Estos dos grupos neuronales han sido propuestos como los principales candidatos para la función quimiorreceptora central. Las neuronas del rafe bulbar serotoninérgicas pueden tener múltiples funciones en la quimiosensibilidad, actuando como quimiorreceptores y moduladores de la respuesta ventilatoria al  $\text{CO}_2$ , así como moduladores del procesamiento de aferencias del cuerpo carotídeo sensibles a hipoxia en el NTS (Guyenet y Koshiya, 1995; Benarroch, 2007).

#### **1.1.2.2 Quimimiorrecepción periférica**

La existencia de quimiorreceptores periféricos fue descubierta en el siglo XVIII, y no se conoció su localización precisa hasta que Fernando de Castro dio la primera descripción histológica en 1926. Desde entonces se han llevado a cabo numerosos estudios para identificar y separar el reflejo quimiorreceptor en los cuerpos carotídeos y el reflejo barorreceptor en los barorreceptores de los senos carotídeos como Corneille Heymans, 1938.

Los cuerpos aórticos y carotídeos son quimiorreceptores arteriales periféricos estructuralmente similares.

Estos quimiorreceptores periféricos son particularmente importantes para detectar variaciones en el oxígeno sanguíneo, aunque también responden a variaciones de las concentraciones de dióxido de carbono y de hidrogeniones. Los receptores a su vez transmiten señales al GCR para ayudar a regular la actividad respiratoria (Sapru, 1996).

Con diferencia el mayor número de quimiorreceptores está situado en los cuerpos carotídeos. Sin embargo, un número sustancial se encuentra en los cuerpos aórticos; unos pocos se encuentran situados en otros lugares, asociados con otras arterias de la región torácica y abdominal. Los cuerpos carotídeos están localizados bilateralmente en las bifurcaciones de las arterias carótidas comunes, y sus fibras nerviosas aferentes pasan a través de los nervios de Hering a los nervios glosofaríngeos, y después, a la zona respiratoria dorsal del bulbo. Los cuerpos aórticos están localizados a lo largo del arco aórtico; sus fibras nerviosas aferentes pasan a través de los nervios vagos a la zona respiratoria dorsal. Los quimiorreceptores están expuestos en todo momento a sangre arterial, no a sangre venosa, y que sus  $P_{O_2}$  son arteriales (Conde y col., 2006).

### 1.1.2.3 Efectos de $CO_2$

Las variaciones de la  $P_{CO_2}$  del líquido cefalorraquídeo que baña el área quimiorreceptora de la superficie del troncoencéfalo excita la respiración. La concentración de hidrogeniones aumenta casi instantáneamente cuando el dióxido de carbono penetra en el líquido cefalorraquídeo a través del extenso plexo de vasos sanguíneos aracnoideos. Así, la excitación inicial rápida del sistema respiratorio por el aumento de  $P_{CO_2}$  en el líquido cefalorraquídeo se produce en segundos (Putnam y col., 2005).

Los quimiorreceptores centrales son responsables del 70-80% de los aumentos ventilatorios, y los quimiorreceptores periféricos se ocupan del resto. Ambos responden proporcionalmente a los niveles de  $P_{CO_2}$ . Los aumentos de  $P_{CO_2}$  provocan un aumento lineal de la ventilación; a niveles de  $P_{CO_2}$  arterial superiores a 80-100 mmHg la respuesta a la hipercapnia alcanza una meseta y puede incluso disminuir. En animales anestesiados o

descerebrados en los cuales se induce la hiperventilación por medio de aferencias excitatorias masivas (como estimulación eléctrica de los nervios del cuerpo carotídeo), la actividad del nervio frénico continúa incluso a niveles bajos de  $P_{CO_2}$ , causada por reverberaciones en los circuitos de las neuronas respiratorias bulbares. Este efecto ayuda a estabilizar la respiración (Loeschcke y col., 1970).

#### **1.1.2.4 Efectos de la hipoxia**

La hipoxia aumenta la ventilación principalmente mediante la excitación de receptores en el cuerpo carotídeo y en menor medida en el cuerpo aórtico, no tiene efecto estimulador directo sobre el GCR. Todavía se desconoce el medio exacto por el cual la  $P_{O_2}$  baja excita las terminaciones nerviosas de los cuerpos carotídeos y aórticos. Sin embargo, estos cuerpos tienen múltiples células análogas a las glandulares, denominadas células gnómicas, que hacen sinapsis directa o indirecta con las terminaciones nerviosas (Powell, 2000).

El efecto de la hipoxia es menor del esperado dado que el aumento de la respiración disminuye la  $P_{CO_2}$  y la concentración sanguínea de hidrogeniones. Esto deprime el GCR, de forma que el efecto final de aumento de la respiración por los quimiorreceptores en respuesta a la  $P_{O_2}$  baja se contrarresta en su mayor parte. En este efecto y tal y como se ha hecho notar anteriormente la sustancia P y su receptor NK-1 (expresados en las neuronas del CPB) parecen tener un papel preponderante en la respuesta respiratoria a la hipoxia (Springer y Fischer, 2003; Grasemann y col., 2007).

## 1.2 CONTROL CARDIOVASCULAR

### 1.2.1 Control central

Las fibras postganglionares autonómicas, junto con mecanismos autorreguladores locales y hormonas circulantes, influyen directamente en la función cardiovascular por la regulación de la frecuencia cardíaca, la fuerza de contracción del corazón y el calibre de los vasos sanguíneos. Estas fibras son controladas por fibras preganglionares que se originan en núcleos específicos del bulbo y segmentos torácico y lumbar alto de la médula espinal.

Existen cuatro clases de neuronas que constituyen las vías cardiovasculares centrales. Estas son: neuronas motoras autonómicas preganglionares con una función cardiovascular; neuronas premotoras autonómicas que proyectan a estas neuronas preganglionares y controlan su actividad; neuronas aferentes primarias que transmiten señales desde receptores periféricos que influyen reflejamente en la función cardiovascular; e interneuronas que vinculan estímulos aferentes primarios o centros nerviosos superiores que controlan la función cardiovascular con neuronas premotoras autonómicas (Dampney, 1994) (Figura 4).

#### 1.2.1.1 Neuronas autonómicas que controlan los efectores cardiovasculares.

### I. NEURONAS PREGANGLIONARES VAGALES

Los cuerpos de las neuronas preganglionares vagales que inervan los ganglios cardíacos en especies mamíferas están localizados normalmente en el núcleo ambiguo dentro del bulbo ventrolateral; también dentro del

núcleo dorsal del vago pero en menor extensión (Nosaka y col., 1979; Bieger y Hopkins, 1987; Loewy y Spyer, 1990; Izzo y col., 1993).

Las neuronas preganglionares cardíacas descargan en sincronía con el ciclo cardíaco debido a un estímulo excitatorio que surge desde los barorreceptores periféricos (McAllen y Spyer, 1978). Bajo condiciones normales el estímulo barorreceptor parece ser la influencia dominante sobre la actividad de dichas neuronas, pero también pueden ser excitadas por estímulos que surgen desde quimiorreceptores periféricos, receptores cardíacos y trigeminales (Spyer, 1981). Además, las neuronas son inhibidas durante la fase inspiratoria del ciclo respiratorio.

El núcleo ambiguo recibe aferencias desde trece regiones distintas del cerebro en rata, incluyendo: núcleo de la estría terminal; sustancia innominada; núcleo central de la amígdala; núcleo hipotalámico paraventricular; núcleo hipotalámico dorsomedial; área hipotalámica lateral; zona incierta; hipotálamo posterior; sustancia gris central del mesencéfalo; formación reticular mesencefálica; núcleo parabraquial, incluido el núcleo Kölliker-Fuse; NTS; y formación reticular bulbar. Una fuente importante de aferencias al núcleo ambiguo surge del NTS caudal, y se han demostrado conexiones monosinápticas desde el NTS sobre neuronas vagales del núcleo ambiguo (Spyer, 1995).

También existen neurotransmisores que regulan la actividad de las neuronas vagales cardíacas como GABA, 5-HT y péptidos opioides (Laubie y col., 1979; Dashwood y col., 1985; Izzo y col., 1993).

## II. NEURONAS PREGANGLIONARES SIMPATICAS (SPNs)

Su citoarquitectura fue originalmente descrita por Petras y Cummings (1972).

En revisiones realizadas por Coote (1988) y Cabot (1990), describieron que los cuerpos de las SPNs estaban localizados en cuatro regiones dentro de los segmentos torácicos y lumbar alto de la médula espinal. La columna celular intermediolateral (IML), sustancia blanca del funiculus lateral, el grupo celular intercalado entre la columna celular IML y el canal central, y un grupo comúnmente conocido como el núcleo autonómico central. Las neuronas preganglionares simpáticas no están uniformemente distribuidas dentro de estas cuatro regiones (Henry y Calaresu, 1972; Oldfield y McLachlan, 1981).

Las SPNs con funciones vasomotoras y no vasomotoras forman poblaciones separadas y tienen localizaciones topográficamente diferentes dentro de la médula espinal.

Las SPNs contienen acetilcolina como neurotransmisor. También contienen neuropéptidos como neurotensina, somatostatina o sustancia P (Krukoff y col., 1985).

La actividad de las SPNs está gobernada por estímulos excitadores e inhibidores, transmitidos por fibras descendentes que se originan desde núcleos supraespinales y por nervios aferentes espinales desde la piel, vísceras y músculo esquelético (Shen y col., 1994; Marina y col., 2006). Por tanto las diferencias funcionales de las SPNs vasomotoras que controlan diferentes órganos es debida a los diferentes patrones de estímulos que reciben (Janig, 1985).

Estudios inmunohistoquímicos, en combinación con la microscopía electrónica, han demostrado la presencia de varios tipos diferentes de axones terminales que hacen sinapsis con las SPNs, clasificados según el neurotransmisor o neuropéptido que contienen. Estos incluyen axones que contienen glutamato (Morrison y col., 1989), GABA (Bacon y Smith, 1988; Bogan y col., 1989; Chiba y Semba, 1991), 5-HT (Chiba, 1989; Vera y col., 1990; Poulat y col., 1992), glicina (Cabot y cols, 1992), y una variedad de neuropéptidos que incluyen angiotensina II, sustancia P, neuropéptido Y, hormona tirotrópica, etc (Chiba, 1989; Galabov, 1992; Pilowsky, 1992). También han sido demostradas sinapsis entre terminaciones noradrenérgicas, adrenérgicos y SPNs (Bernstein-Goral y Bohn, 1989; Chiba y Masuko 1986).

#### **1.2.1.2 Neuronas premotoras simpáticas cardiovasculares**

Existen núcleos en el troncoencéfalo e hipotálamo que proyectan directamente a las SPNs y por tanto pueden ser considerados como núcleos premotores simpáticos (Dampney, 1994). Amendt y col. (1979), y posteriormente otros investigadores, realizaron estudios que permitieron trazar la localización de neuronas en el troncoencéfalo e hipotálamo y demostraron la existencia de diferentes núcleos que proyectaban sus axones a la vecindad de la columna celular IML, aunque no necesariamente a las SPNs directamente. Más tarde, se realizaron estudios con el método de etiquetado retrógrado transneuronal con virus para identificar los núcleos premotores simpáticos (Ding y col., 1998; Strack y col., 1989). Aunque estas técnicas tenían sus limitaciones, fueron usadas con éxito para determinar el patrón de organización de las neuronas premotoras simpáticas dentro del troncoencéfalo e hipotálamo que regulaban el flujo preganglionar al ganglio simpático principal y a la médula adrenal en la rata (Strack y col., 1989). Los resultados de este estudio revelaron que hay cinco grupos celulares

específicos: en el bulbo ventrolateral rostral, bulbo ventromedial rostral, núcleo del rafe caudal, grupo celular noradrenérgico A5 en el área pontina ventrolateral caudal, y el núcleo paraventricular en el hipotálamo. Otras regiones como la zona incierta, área hipotalámica lateral, y sustancia gris periacueductal mesencefálica (PAG), también contienen neuronas premotoras simpáticas, pero estas parecen inervar sólo al ganglio estrellado y cervical superior.

## I. BULBO VENTROLATERAL ROSTRAL (RVLM)

Las células del RVLM juegan un papel crucial en la regulación de la presión sanguínea.

Las propiedades de las neuronas premotoras simpáticas cardiovasculares del RVLM han sido estudiadas en rata, gato y conejo. La distribución de las células varía entre especies, pero en todos los casos están localizadas ventrales a la parte rostral del núcleo ambiguo (o núcleo retrofacial) (Dampney, 1994). El estudio de Strack y col. (1989) confirmaba que las neuronas del RVLM ejercían un control general sobre el flujo simpático. La estimulación de las células del RVLM, por microinyección local de aminoácidos excitadores, produce un incremento en la presión sanguínea, que se ha demostrado que es debido a una activación de las fibras vasoconstrictoras simpáticas que inervan los vasos sanguíneos (Dampney y col., 1985; McAllen, 1986; McAllen y Dampney, 1989), incluyendo los cerebrales (Maeda y col., 1991). Además, la estimulación de las células también causa un aumento en la frecuencia cardíaca y la liberación de catecolaminas adrenomedulares (McAllen y Dampney, 1989).

A pesar del hecho de que las neuronas premotoras simpáticas del RVLM son capaces de actuar sobre efectores cardiovasculares, no parecen

influir en funciones no-cardiovasculares. Esto ha sido estudiado en gatos, en los cuales, estas neuronas están concentradas en una columna longitudinal que ha sido denominada núcleo subretrofacial (McAllen y Dampney, 1989). La estimulación de las células subretrofaciales suscita los efectos cardiovasculares descritos anteriormente, pero no afecta el flujo simpático a efectores que controlan las funciones no-cardiovasculares como la dilatación pupilar, piloercción, motilidad intestinal o la secreción de sudor (McAllen y Dampney, 1989). De forma similar, otros estudios han indicado que las neuronas nociceptivas y respiratorias están localizadas cerca, pero separadas, de las células presoras dentro del núcleo subretrofacial (McAllen, 1986; Siddall y Dampney, 1989).

Una de las características más interesante de las células vasomotoras del RVLM es que no ejercen un control uniforme sobre el flujo vasomotor simpático (Barman y col., 1984; Dean y Coote, 1986).

No está bien establecida la organización topográfica de las neuronas premotoras simpáticas del RVLM. Una posibilidad es que los subgrupos de neuronas estén organizados rostrocaudalmente dentro del RVLM, acorde con el nivel rostrocaudal de las SPNs que controlan; por otro lado podría estar en relación con el tipo de SPNs (Dampney, 1994).

Haselton y Guyenet (1990) encontraron que algunas neuronas del RVLM, con propiedades electrofisiológicas indicativas de células vasomotoras, proporcionaban estímulos tanto a regiones espinales como supramedulares con función autonómica, como el complejo Kölliker-Fuse/parabraquial, la PAG y el área hipotalámica lateral. El significado funcional de esta observación no está claro, pero esto demuestra que algunas neuronas vasomotoras del RVLM no están dedicadas exclusivamente a la regulación del flujo simpático espinal.

La inhibición de las células RVLM da lugar a un importante descenso de la presión sanguínea y de la actividad de los nervios simpáticos al riñón, lecho esplácnico, y músculo esquelético, indicando que estas células son la fuente principal de excitación tónica de las neuronas vasomotoras simpáticas que controlan diferentes lechos vasculares. El grado de inhibición, sin embargo, varía según el lecho vascular. Por ejemplo, en el gato y la rata, la inhibición bilateral de las células RVLM causa un descenso mucho mayor en la actividad simpática renal que en la mesentérica o esplácnica (Yardley y col., 1989; Hayes y Weaver, 1990).

La caída en la presión sanguínea causada por la lesión bilateral del RVLM no es sostenida. Tras varios días, la presión sanguínea basal en animales lesionados es similar a la de los animales control (Cochrane y Nathan, 1989). Por tanto, estímulos tónicos procedentes de otras fuentes son capaces de mantener la presión sanguínea basal cuando las células del RVLM están dañadas.

La destrucción o inhibición de las neuronas del RVLM bloquea los estímulos procedentes de barorreceptores y quimiorreceptores arteriales, receptores cardiopulmonares y somáticos, así como los efectos presores suscitados por la estimulación del córtex insular, el área de defensa hipotalámica, el PAG, y el núcleo del fastigio en el cerebelo (Dampney, 1981; Dean y Coote, 1986; Cechetto y Chen, 1992; Verberne y Guyenet, 1992). Estas observaciones demuestran que las neuronas del RVLM son un componente esencial de las vías centrales que integran la respuesta cardiovascular a la estimulación de receptores periféricos y centros cerebrales superiores.

Los estudios electrofisiológicos han demostrado que las neuronas premotoras simpáticas del RVLM reciben estímulos desde barorreceptores

periféricos, quimiorreceptores, receptores cardiopulmonares, receptores renales, receptores vestibulares, y receptores somáticos, así como desde varias regiones cerebrales incluyendo el córtex prefrontal, área de defensa hipotalámica, PAG, área presora fastigial, lóbulo IXb en el cerebelo, y área postrema (Barman y Gebber, 1985; Koshiya y col., 1993; McAllen, 1986; Morrison y Reis, 1989; Silva-Carvalho y col., 1991; Sun y Spyer, 1991; Yates y col., 1993). Por otro lado, el generador central del ritmo respiratorio envía estímulos a las neuronas premotoras simpáticas del RVLM (McAllen, 1987; Haselton y Guyenet, 1989). Las observaciones anteriores indican que las neuronas premotoras simpáticas del RVLM integran estímulos desde numerosas fuentes periféricas y centrales.

Registros extracelulares de neuronas en el RVLM de rata mostraron que eran tónicamente activas. Guyenet y Stornetta (2004), puntualizaron que hay dos hipótesis plausibles que pueden explicar la actividad tónica de las neuronas RVLM: como resultado del impulso sináptico de neuronas localizadas en otra parte del cerebro, o generado en el RVLM por actividad marcapasos intrínseca de las neuronas RVLM. La hipótesis de marcapasos no explica algunos aspectos como las oscilaciones rítmicas de la actividad en las neuronas RVLM-espinales (Barman y Gebber 1980). La principal evidencia de que la actividad RVLM-espinal es dependiente de impulso sináptico proviene de estudios realizados por Gebber y colaboradores, según los cuales una parte importante de los impulsos que llegan al RVLM procede de grupos específicos de neuronas localizadas en la formación reticular adyacente del campo tegmental lateral, dorsal a las neuronas del RVLM (Gebber, 1980; Orer y col., 1999; Barman y col., 2000). Hay experimentos en gato que apoyan la premisa de que la secuencia de hechos comienza en las neuronas del campo tegmental lateral y se transmiten a través de las neuronas RVLM-espinales para activar las neuronas pre- y postgangliónicas (Barman y Gebber, 1987). Una fuerte

evidencia es que el bloqueo del impulso sináptico desde las neuronas del campo tegmental lateral por microinyecciones de un antagonista aminoácido excitatorio causa una profunda reducción en la actividad vasomotora postgangliónica (Barman y col., 2000).

En cuanto a los estímulos aferentes, en rata, conejo y gato, las principales proyecciones a la región del RVLM que contiene neuronas premotoras simpáticas, surgen desde el NTS, bulbo ventrolateral caudal, núcleo Kölliker-Fuse, PAG, núcleo paraventricular (PVN) hipotalámico y el área hipotalámica lateral (Ross y col., 1985; Dampney y col., 1987; Carrive y col., 1988). También se han demostrado pequeñas proyecciones desde el núcleo amigdaloides central (Takayama y col., 1990) y el núcleo del rafe bulbar (Dampney y col., 1987).

Estudios farmacológicos han demostrado una diversidad de receptores de membrana dentro del RVLM, cuya actividad puede influir en la función cardiovascular. Se han demostrado receptores para glutamato, GABA, acetilcolina, opiáceos, catecolaminas, 5-HT, y angiotensina. Así, las neuronas premotoras simpáticas cardiovasculares en el RVLM son inhibidas tónicamente por estímulos GABAérgicos (Dampney y col., 1988; Sun y Guyenet, 1985); microinyecciones de agonistas colinérgicos en el RVLM incrementan la presión sanguínea (Willette y col., 1984; Lee y col., 1991); la activación de receptores opiáceos en el RVLM por microinyección del análogo encefalina (ENK), produce un descenso en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca (Milner y col., 1989), se ha demostrado que una fuente de fibras de encefalina es el NTS (Morilak y col., 1989) por lo que la vía de ENK podría ser un componente de la vía central que media los reflejos cardiovasculares; la activación de receptores de angiotensina provoca un aumento en la presión sanguínea y la actividad vasomotora simpática (Allen y col., 1988; Muratani y cols, 1991), pero no tiene efecto

sobre neuronas respiratorias en la misma región (Li y col., 1992); y el péptido vasopresina excita las neuronas cardiovasculares del RVLM, produciendo una respuesta presora (Gomez y col., 1993).

El bulbo ventral contiene varios grupos de células con diferentes propiedades químicas (Ciriello y Caverson, 1989; Helke y col., 1989). Uno de los grupos mayores de células es el de células inmunorreactivas-feniletanolamina-N-metiltransferasa (PNMT) del grupo C1 (Jeske y McKenna, 1992). Las observaciones electrofisiológicas, farmacológicas e inmunohistoquímicas dan soporte a la teoría de que las células C1 son simpáticoexcitatorias y pueden usar glutamato como su principal neurotransmisor excitatorio (Guyenet, 1990; Deuchars, 1995).

## II. BULBO ROSTRAL VENTROMEDIAL (RVMM)

Las neuronas en la región bulbar ventral justo lateral al tracto piramidal proyectan directamente a las SPNs que inervan la médula adrenal y los principales ganglios simpáticos en la rata (Strack y col., 1989). Químicamente, el RVMM se caracteriza por contener una alta concentración de células 5-HT.

Un estudio realizado por Minson y col. (1987) demostró que la estimulación de las células en el RVMM por microinyección de glutamato daba lugar a un incremento moderado de la presión sanguínea. Esta respuesta era abolida mediante pretratamiento con 5,7-dihidroxitriptamina, que es una neurotoxina selectiva para neuronas 5-HT. Estos resultados sugieren que el efecto presor producido por la estimulación con glutamato del RVMM está mediada por células 5-HT (Helke y col., 1989; Strack y col., 1989).

### III. NÚCLEO DEL RAPE CAUDAL

Está localizado en la línea media del bulbo. Este núcleo es una de las principales fuentes de estímulos descendentes a la columna de células IML (Amendt y col., 1979; Loewy, 1981; Miura y col., 1983), y sus axones hacen sinapsis con SPNs que inervan la médula adrenal y los principales ganglios simpáticos (Strack y col., 1988).

La estimulación química o eléctrica del núcleo del rafe puede suscitar tanto un aumento como un descenso en la presión sanguínea y la actividad simpática, dependiendo del lugar de estimulación y de las condiciones experimentales (Minson y col., 1987; McCall y Humphrey, 1985; Haselton y col., 1988; Dreteler y col., 1991). Esto supone que el núcleo contiene neuronas simpatoexcitatorias y simpatoinhibitorias. No son un componente esencial en la vía del reflejo barorreceptor, puesto que el reflejo se mantiene tras lesiones de la línea media del bulbo que incluye el núcleo del rafe (McCall y Harris, 1987).

El núcleo del rafe contiene neuronas serotoninérgicas. Además, se han identificado dentro de estas neuronas numerosos neuropéptidos como THR, ENK, sustancia P o somatostatina (Charlton y Helke, 1987; Hirsch y Helke, 1988; Strack y col., 1989).

Recibe estímulos aferentes desde el NTS, RVLM e hipotálamo (Hosoya, 1985; Loewy y Burton 1978), pero no se conoce si estas proyecciones estimulan específicamente a neuronas cardiovasculares en el rafe o a neuronas con otras funciones.

#### IV. GRUPO CELULAR NORADRENÉRGICO A5

Es una de las principales fuentes de inervación noradrenérgica de las SPNs (Strack y col., 1989; Byrum y col., 1984).

La estimulación química de la región A5 produce un aumento de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca (Dawid-Milner y cols, 2003), que es debido principalmente a la inhibición de la actividad vasomotora simpática (Drye y col., 1990; Neil y Loewy, 1982). Su estimulación también produce un incremento en la actividad simpática esplácnica y renal, efecto que queda abolido si se administra 6-hidroxidopamina (Huangfu y col., 1992).

La región A5 recibe estímulos desde el área perifornical y el PVN en el hipotálamo, el núcleo de Kölliker-Fuse y el núcleo parabraquial lateral en el área pontina, y el NTS en el bulbo raquídeo (Byrum y Guyenet, 1987). El NTS transmite señales desde barorreceptores y otros receptores periféricos a las células A5 (Dawid-Milner y cols, 2001; Dawid-Milner y cols, 2003).

#### V. NÚCLEO PARAVENTRICULAR

El PVN en el hipotálamo es una de las principales fuentes de estímulos aferentes a las SPNs (Hosoya y col., 1991; Luiten y col., 1985; Strack y col., 1989). También inerva otros núcleos autonómicos que incluyen el PAG, región parabraquial, RVLM, NTS, núcleo vagal dorsal y el núcleo ambiguo (Dampney y col., 1987; Luiten y col., 1985). El papel específico de estas vías en la regulación cardiovascular no se comprende bien. El NTS, que es el lugar donde terminan las fibras aferentes primarias que surgen desde barorreceptores cardiopulmonares y arteriales y de quimiorreceptores arteriales, proyecta al PVN tanto vía directa como

indirectamente a través del núcleo parabraquial (Sawchenko y Swanson, 1982; Fulwiler y Saper, 1984). Lovick y Coote (1988) encontraron que la mayoría de las neuronas del PVN que proyectaban espinalmente eran inhibidas por estímulos barorreceptores, que parecían originarse desde el corazón. Así, el PVN puede modular el funcionamiento de los reflejos cardiovasculares, posiblemente a través de sus conexiones con el NTS, y puede jugar también un papel importante en la regulación de la presión sanguínea a largo plazo, o bajo condiciones anormales como hipertensión neurogénica.

Un aumento del volumen sanguíneo da lugar, en distintas especies, a un aumento de frecuencia cardíaca de forma refleja a través de nervios simpáticos por estimulación de receptores de volumen en las uniones venoauriculares del corazón. La estimulación de estos receptores de volumen también provoca una inhibición de la actividad nerviosa simpática renal. Por tanto la respuesta refleja a un aumento en el volumen plasmático consiste en un patrón único de actividad simpática para mantener el balance hídrico.

La vía aferente al cerebro desde receptores de volumen auriculares es el nervio vago que realiza sinapsis en primer lugar en el NTS. Desde el NTS las señales de volumen viajan al hipotálamo influyendo sobre neuronas del núcleo paraventricular (Lovick y Coote, 1988; Pyner y col., 2002). En el PVN hay neuronas que contienen oxitocina y proyectan espinalmente, innervando neuronas preganglionares simpáticas cardíacas en la médula espinal torácica alta; también presenta un grupo de interneuronas GABA que innervan una población de neuronas que contienen vasopresina y que hacen sinapsis con neuronas preganglionares simpáticas renales (Coote, 2004). Desde el PVN surge una proyección de vasopresina/glutamato a neuronas vasomotoras del RVLM que proyectan espinalmente (Yang y Coote, 1998; Pyner y Coote, 2000; Yang y col., 2002).

### **1.2.1.3 Procesamiento central de los estímulos aferentes cardiovasculares.**

#### **I. ORIGEN DE ESTÍMULOS AFERENTES**

Señales que surgen desde receptores periféricos influyen en la actividad de los nervios autonómicos cardiovasculares. Como fue revisado por Spyer (1990), estos incluyen barorreceptores arteriales (localizados principalmente en el arco aórtico y el seno carotídeo), barorreceptores cardíacos (localizados en las paredes de aurículas y ventrículos), y quimiorreceptores arteriales (localizados en los cuerpos aórtico y carotídeo). Las fibras aferentes desde estos receptores son parte de los nervios vago y glossofaríngeo, y todos terminan en el NTS. Proporcionan información momento a momento sobre las presiones en el sistema arterial, cámaras cardíacas, y grandes venas, así como de la composición química de la sangre arterial.

Además del papel de las fibras aferentes vagales y glossofaríngeas en los reflejos cardiovasculares, estímulos aferentes que entran a la médula espinal a través de las raíces dorsales también ejercen potentes influencias sobre la función cardiovascular. Estos surgen desde receptores viscerales y somáticos, incluyendo nociceptores de la piel, quimiorreceptores en el músculo esquelético, y receptores en el corazón, aorta, vasculatura pulmonar, y riñón (Sato y Schmidt, 1973; Thompson y Barnes, 1979; Weaver y col., 1979; Malliani, 1982; Person, 1989). Señales desde estos receptores suscitan cambios reflejos en la actividad simpática a nivel segmentario (Sato y Schmidt, 1973) pero, además, son transmitidos a través de vías ascendentes que terminan en varios núcleos del troncoencéfalo, incluyendo el NTS, RVLM, y formación reticular pontobulbar (Brodal, 1957; Petrovicky, 1976; Menetrey y col., 1987).

## II. NÚCLEO DEL TRACTO SOLITARIO

El NTS es el principal lugar donde terminan las fibras aferentes nerviosas primarias que surgen desde numerosos receptores cardiovasculares, así como donde terminan las neuronas de segundo orden que reciben estímulos desde numerosos receptores somáticos y viscerales. Además, las neuronas del NTS son componentes esenciales de las vías centrales que median los reflejos cardiovasculares homeostáticos que regulan la presión sanguínea y el balance de fluidos (Spyer, 1990; Loewy, 1990).

- Lugares de proyección de las fibras aferentes primarias

Los distintos tipos de fibras aferentes cardiovasculares tienen diferentes lugares de proyección dentro del NTS. El nervio aórtico en rata y conejo, que contiene principalmente fibras barorreceptoras, termina con mayor densidad en el subnúcleo lateral y dorsomedial del NTS, rostral al óbex, y con mucha menor densidad en el subnúcleo comisural caudal al óbex (Wallach y Loewy, 1980; Ciriello, 1983). En contraste, aferencias que surgen desde el cuerpo carotídeo en rata terminan más densamente en el subnúcleo comisural y el medial a nivel del óbex (Finley y Katz, 1992), mientras las aferencias del seno carotídeo en rata y gato (que surgen desde quimio y barorreceptores) terminan densamente en todos estos subnúcleos (Ciriello y col., 1981; Housley y col., 1987). Donoghue y col. (1984), demostraron que las aferencias quimiorreceptoras terminan principalmente caudal al óbex, mientras las aferencias barorreceptoras terminan principalmente rostrales al óbex. Por tanto cada tipo de estímulo aferente cardiovascular tiene su lugar específico de terminación dentro del NTS. Donoghue y col. (1985) encontraron que la gran mayoría (85%) de las células en el NTS que eran excitadas por estimulación vagal, del seno

carotídeo o aórtico sólo respondían a uno de estos estímulos, lo que indicaba que las señales desde diferentes tipos de receptores son transmitidas a través del NTS mediante canales separados.

- Neurotransmisores de las fibras aferentes primarias

El NTS es inervado por fibras terminales que contienen una amplia variedad de neurotransmisores (Leslie, 1985), incluyendo aminoácidos, monoaminas y neuropéptidos. El neurotransmisor de las fibras aferentes primarias barorreceptoras es el aminoácido excitador glutamato (Guyenet y col., 1987; Talman, 1989). Los receptores de glutamato tipo no-NMDA median la transmisión sináptica rápida desde fibras aferentes primarias barorreceptoras a neuronas de segundo orden en el NTS, mientras los receptores NMDA juegan un papel modulador (Andresen y Yang, 1990; Gordon y Leone, 1991). Como el reflejo barorreceptor, el quimiorreceptor también está mediado por receptores de glutamato dentro del NTS, pero los subtipos no son idénticos; así el reflejo quimiorreceptor es abolido por el bloqueo simultáneo de los receptores NMDA y no-NMDA dentro del NTS, pero no por un único grupo de receptores (Vardhan y col., 1993).

- Modulación de la información

El NTS recibe estímulos aferentes desde núcleos a todos los niveles del cerebro, incluyendo la corteza, amígdala, región perifornical y PVN en el hipotálamo, núcleo parabraquial, PAG mesencefálico, área A5, núcleo del rafe, área postrema y bulbo ventrolateral (Bandler y Tork, 1987; Onai y col., 1987; Paton y col., 1991; Roder y Ciriello, 1992). La estimulación de algunas de estas regiones ha mostrado que modulan la señal de transmisión dentro del NTS (Hamilton y col., 1981; Cox y col., 1986; Felder y Mifflin, 1988; Hay y Bishop, 1991).

- Eferencias

Las proyecciones del NTS a varias regiones en la médula espinal, troncoencéfalo bajo, mesencéfalo, y prosencéfalo juegan un papel importante en el control cardiovascular. Estas regiones incluyen la columna celular IML, el RVLM y el bulbo ventrolateral caudal, el núcleo del rafe, el área A5 y el complejo parabraquial en el área pontina, el PAG mesencefálico, el PVN, el área hipotalámica lateral y otros núcleos prosencefálicos (Arends y col., 1988; Dampney y col., 1987; Herbert y col., 1990; Otake y col., 1993). Una característica de estas conexiones es su especificidad; distintos subnúcleos dentro del NTS proyectan a diferentes objetivos y pueden diferir con respecto a los neurotransmisores que contienen (Riche y col., 1990; Herbert y col., 1990).

#### **1.2.1.4 Regiones cerebrales que controlan los núcleos premotores simpáticos cardiovasculares.**

##### **I. BULBO VENTROLATERAL CAUDAL**

Feldberg y Guertzenstein (1976) fueron los primeros en demostrar la existencia de cuerpos celulares en el bulbo ventrolateral caudal (CVLM) capaces de alterar la función cardiovascular. La respuesta depresora evocada por estimulación de células en el CVLM es debida a una disminución en la resistencia periférica total y se acompaña de una inhibición generalizada de la actividad vasomotora simpática y un descenso en la contractilidad cardíaca (Willette y col., 1987; Blessing y Li, 1989; Drolet y col., 1993). En contraste, la inhibición de células de CVLM, por inyección local de muscinol (agonista de receptor GABA), da como resultado un aumento en la presión sanguínea, la resistencia periférica total, y la contractilidad cardíaca (Blessing y Reis, 1983; Drolet y col., 1993),

demostrando que esas células son tónicamente activas. La vía simpatoinhibitoria que se origina en el CVLM incluye una sinapsis GABAérgica inhibitoria con las neuronas RVLM (Willette y col., 1984; Blessing, 1988). Se ha demostrado una vía desde la región depresora del CVLM directamente a las neuronas premotoras en el RVLM y área A5, incluyendo neuronas catecolamínicas en ambas regiones (Li y col., 1992). Las neuronas en la región depresora del CVLM pueden ser activadas antidrómicamente por el RVLM (Gieroba y col., 1992; Agarwal y Calaresu, 1991). Estudios farmacológicos han demostrado que las neuronas del CVLM reciben estímulos inhibitorios y excitatorios tónicamente activos (Kubo y Kihara, 1988; Sasaki y Dampney, 1990).

## II. CAMPO TEGMENTAL LATERAL BULBAR

Es un área que corresponde al núcleo parvocelular reticular y el núcleo ventral reticular. Desde el estudio de Wang y Ranson (1939), se sabe que la estimulación eléctrica de esta región puede suscitar un importante aumento en la presión sanguínea, y corresponde al área presora clásica del bulbo. La destrucción bilateral de esta región dará como resultado una gran caída en la presión sanguínea (Kumada y col., 1979). Las neuronas de esta región pueden ser excitadas o inhibidas por estímulos desde barorreceptores periféricos (Gebber y Barman, 1985).

## III. ÁREA POSTREMA

Es un órgano localizado en la cara dorsal del bulbo, que está muy vascularizada pero carece de una barrera hematoencefálica. Consecuentemente, las neuronas del área postrema son fácilmente accesibles a sustancias circulantes incluyendo hormonas peptídicas. Esta estructura juega un importante papel en la regulación cardiovascular,

particularmente actuando como nexo entre las hormonas circulantes y las vías autonómicas centrales. La angiotensina puede excitar neuronas del área postrema, llevando a un aumento en la presión sanguínea (Ferrario y col., 1987). La vasopresina circulante facilita el reflejo barorreceptor, a través de su acción sobre neuronas del área postrema (Sharabi y col., 1985). Hay proyecciones desde el área postrema al NTS adyacente (Shapiro y Miselis, 1985). Otras proyecciones del área postrema llegan al complejo parabraquial y al RVLM (Blessing y col., 1987; Dampney y col., 1987). Son componentes de las vías centrales que median la respuesta presora producida por la angiotensina circulante u otros péptidos (Ferrario y col., 1987).

#### IV. NÚCLEOS CEREBELOSOS

La estimulación de ciertos núcleos cerebelosos puede suscitar efectos cardiovasculares marcados. La respuesta presora suscitada por la estimulación eléctrica del núcleo fastigio es probablemente debido a la excitación de fibras que pasan a través o cerca de dicho núcleo. La estimulación de la úvula en la corteza cerebelosa posterior, suscita cambios cardiovasculares y respiratorios, pero el patrón de estos efectos depende del tipo de preparación experimental; también suscita excitación o inhibición de las neuronas del RVLM, sugiriendo que estas neuronas pueden actuar como vía común final para la respuesta presora y depresora (Silva-Carvalho y col., 1991).

#### V. COMPLEJO PARABRAQUIAL

Está localizado en la parte dorsolateral del área pontina rostral. Está dividida en núcleo parabraquial medial y lateral, e incluye al núcleo Kölliker-Fuse. El complejo parabraquial es el principal relevo para la transmisión de

información aferente visceral desde el NTS a los núcleos prosencefálicos (Herbert y col., 1990; Loewy, 1990). Además, varios subnúcleos dentro del complejo hacen conexiones recíprocas con el NTS y con porciones del RVLM que contienen neuronas respiratorias y cardiovasculares (Herbert y col., 1990). Hay proyecciones directas desde el núcleo parabraquial lateral al NTS (Fulwiler y Saper, 1984; Lara y cols, 1994; Dawid-Milner y cols, 2003) y a la región RVLM que contienen neuronas premotoras simpáticas (Miura y Takayama, 1991).

El núcleo parabraquial es un componente importante de las vías que transmiten información aferente visceral a regiones cerebrales superiores. También parece ser un componente de las vías descendentes entre regiones cerebrales superiores y SPNs, pero el significado funcional de estas vías sólo ha sido caracterizado parcialmente (Dampney, 1994).

## VI. LOCUS CERULEUS

Tiene proyecciones eferentes a numerosas partes del cerebro y la médula espinal (Foote y col., 1983; Jones y Yang, 1985). Sus estímulos aferentes son más limitados, surgiendo de dos regiones dentro del bulbo, bulbo ventral y núcleo hipogloso (Aston-Jones y col., 1986). La estimulación eléctrica de la región que contiene el locus ceruleus suscita un incremento de la presión sanguínea (Przuntik y Philippu, 1973; Gurtu y col., 1984; Sved, 1986), probablemente como resultado de la excitación de fibras de paso originados desde núcleos cardiovasculares en el mesencéfalo o hipotálamo. Hay estudios (Sved y Felsten, 1987; Miyawaki y col., 1991) que han demostrado que la estimulación selectiva de cuerpos celulares noradrenérgicos dentro del núcleo provoca un descenso en la presión sanguínea, en la actividad simpática renal, y la frecuencia cardíaca.

## VII. SUSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL MESENCEFÁLICA (PAG)

La estimulación focal de los cuerpos celulares en distintas regiones del PAG en gato da lugar a diferentes cambios cardiovasculares, dependiendo del sitio preciso de estimulación. Así, la estimulación de células en la parte rostral del PAG lateral provoca un aumento en la presión sanguínea acompañado de vasoconstricción en el músculo esquelético, mientras la estimulación de células en la parte más caudal da como resultado un aumento en la presión sanguínea pero en este caso acompañado por una fuerte vasoconstricción renal con un pequeño efecto neurogénico sobre la resistencia del músculo esquelético (Carrive y col., 1989). Por tanto, hay diferentes grupos de neuronas en el PAG que tienen distintos efectos sobre los lechos vasculares regionales.

Las neuronas en las partes lateral y ventrolateral del PAG rostral, que respectivamente aumentan o disminuyen la resistencia vascular del músculo esquelético, proyectan directamente a la parte caudal del núcleo subretrofacial, que controla el flujo vasomotor simpático a los lechos del músculo esquelético. El mismo principio de organización se aplica a las conexiones entre las neuronas vasomotoras renales en el PAG y el núcleo subretrofacial. Las neuronas vasomotoras dentro del PAG son organizadas viscerotópicamente acorde al lecho o lechos vasculares que controlan y hacen conexiones específicas con las neuronas premotoras simpáticas del RVLM (Carrive, 1991).

Los subgrupos neuronales dentro de las subregiones del PAG son capaces de suscitar diferentes patrones de respuestas somatomotoras y autonómicas coordinadas e integradas, cada una de las cuales es apropiada para un comportamiento particular (Carrive, 1991).

El PAG juega un importante papel en la generación de respuestas cardiovasculares asociadas con comportamientos particulares, su papel en la regulación momento a momento del sistema cardiovascular se ha convertido en una importante cuestión.

## VIII. NÚCLEOS DEL PROSENCÉFALO

- Regiones hipotalámicas posterior y lateral.

Los efectos simpatoexcitatorios y presores suscitados por estímulos de amenaza son mediados, al menos en parte, por neuronas dentro del hipotálamo. Células que proyectan al núcleo presor en el RVLM están distribuidas difusamente en el hipotálamo lateral y posterior (Dampney y col., 1987). Microinyecciones de glutamato dentro del hipotálamo pueden excitar, no sólo neuronas simpatoexcitatorias, sino también interneuronas que las inhiben, por lo que el efecto neto podría ser una disminución en la actividad simpática.

- Región anteroventral del tercer ventrículo (región AV3V).

Es esencial para el balance hidroelectrolítico (Andersson y col., 1975; Brody y Johnson, 1980; McKinley y col., 1989). Las vías vasomotoras descendentes desde la región AV3V pasan a través del hipotálamo y PAG del mesencéfalo (Knuepfer y col., 1984). Las lesiones crónicas de esta región reducen la respuesta presora a la oclusión carotídea en rata consciente (Menani y col., 1988). Las neuronas dentro de esta región participan en el control reflejo barorreceptor de la circulación. El NTS proyecta a la región AV3V (Ricardo y Koh, 1978), y neuronas dentro de la región responden a la activación barorreceptora periférica (Knuepfer y col., 1985).

- Amígdala

Es parte del sistema límbico y es un importante componente de las vías centrales que median las respuestas somatomotoras y autonómicas a estímulos emocionales en distintas especies (Blanchard, 1972; Cohen, 1975; Kapp y col., 1979; McCabe y col., 1992). La estimulación eléctrica en gato da lugar a un patrón de cambios cardiovasculares (un aumento en la presión sanguínea y frecuencia cardíaca, vasodilatación del músculo esquelético, y vasoconstricción visceral) que es similar a la evocada de forma natural por un estímulo amenazante (Timms, 1981).

Recibe estímulos directos (Ricardo y Koh, 1978) e indirectos (a través del núcleo parabraquial) (Saper y Loewy, 1980) desde el NTS. Las neuronas de la amígdala responden a la estimulación de fibras barorreceptoras periféricas (Cechetto y Calaresu, 1983).

- Núcleos septales

También forma parte del sistema límbico y hacen amplias conexiones con núcleos con función autonómica, incluyendo el área hipotalámica lateral, los núcleos hipotalámicos ventromedial y dorsomedial, y el complejo parabraquial (Swanson y Cowan, 1979). Reciben estímulos aferentes desde estas mismas regiones así como de la amígdala (Krettek y Price, 1978). Participa en la regulación cardiovascular. Su estimulación eléctrica provoca cambios variables en la presión sanguínea, dependiendo del lugar de estimulación (Calaresu y Mogenson, 1972). Algunas neuronas dentro de los núcleos septales son excitadas o inhibidas por estimulación de baro o quimiorreceptores periféricos (Miyazawa y col., 1988).

- Regiones corticales

Las neuronas en la corteza insular proyectan a núcleos autonómicos en el prosencéfalo y troncoencéfalo, incluyendo la amígdala, el hipotálamo lateral, complejo parabraquial, y NTS (Ross y col., 1981; Kapp y col., 1985; Yasui y col., 1991). La estimulación eléctrica o química de lugares específicos dentro de la corteza insular da lugar a un aumento en la presión sanguínea (Yasui y col., 1991; Cechetto y Chen, 1992). La vía que media esta respuesta presora parece incluir sinapsis tanto en el hipotálamo lateral (Cechetto y Chen, 1990) como en el RVLM (Cechetto y Chen, 1992). Recibe estímulos aferentes viscerales y está interconectada con estructuras límbicas (Saper, 1982), siendo importante en la integración de estímulos viscerales y respuestas autonómicas y comportamentales (Allen y col., 1991).

## **1.2.2 Control reflejo del sistema cardiovascular**

### **1.2.2.1 Reflejo barorreceptor**

En 1975 Chalmers propuso el esquema original del funcionamiento del reflejo barorreceptor, el cual juega un papel principal en la regulación a corto plazo de la presión arterial mediante el establecimiento de una serie de circuitos que utilizan un feedback negativo para atenuar los cambios en la presión arterial.

El reflejo barorreceptor se inicia por la estimulación de los barorreceptores, receptores de presión o estiramiento localizados en los senos carotídeos y en el arco aórtico (responden al estiramiento y a la deformación del vaso inducidos por cambios en la presión arterial). Los impulsos que se originan en el seno carotídeo viajan por el nervio del seno

carotídeo (nervio de Hering) al nervio glossofaríngeo (IX para craneal) y a través de este al bulbo raquídeo, mientras que los impulsos que se originan en el arco aórtico llegan al bulbo a través de fibras aferentes del nervio vago (X par craneal) (Dampney, 1994; Spyer, 1994).

Señales procedentes de una amplia red de receptores periféricos influyen de forma refleja en la actividad de los nervios autonómicos cardiovasculares. De todos los reflejos cardiovasculares distintos que son activados por un trastorno cardiovascular, el reflejo barorreceptor arterial es considerado el más importante. La estimulación de los barorreceptores afecta a la frecuencia cardíaca, actividad vasomotora simpática, y a la secreción de vasopresina; el aumento de presión arterial da lugar a una disminución de la frecuencia cardíaca (por excitación de motoneuronas cardiovagales) y finalmente a la caída de la presión arterial (por inhibición de la actividad tónica de las neuronas preganglionares espinales simpáticas) (Dampney, 1994).

Hay cuatro grupos celulares que son componentes esenciales en la vía central requerida para la expresión completa del reflejo barorreceptor (Figura 5). Estos grupos son las neuronas del NTS que transmiten señales desde receptores periféricos, las células premotoras simpáticas en el RVLM, células simpatoinhibitorias en el CVLM y las células A1 que proyectan a las células secretoras de vasopresina en el hipotálamo. También son componentes críticos de las vías centrales los receptores de aminoácidos excitadores o inhibidores (Dampney, 1994).

El NTS, que es lugar donde terminan fibras aferentes primarias desde barorreceptores y otros receptores cardiovasculares periféricos, es un componente esencial de varias vías centrales (Spyer, 1981; Chan y col., 2000). Hay claras evidencias de que las neuronas del NTS que son

activadas por la estimulación de los barorreceptores arteriales también reciben estímulos excitatorios convergentes de otros reflejos que ejercen efectos eferentes cualitativamente similares (Dawid-Milner, 1995). Por otro lado numerosas neuronas del NTS que son excitadas por estimulación barorreceptora, están inhibidas por estímulos quimiorreceptores aferentes (Silva-Carvalho, 1995). Las aferencias barorreceptoras terminan primariamente en la porción intermedia del NTS subyacente al área postrema en el bulbo dorsal donde forman conexiones excitatorias con neuronas de segundo orden; se libera un aminoácido excitador (presumiblemente glutamato), que actúa monosinápticamente sobre los receptores ionotrópicos no-NMDA y polisinápticamente sobre los receptores NMDA y no-NMDA produciendo un incremento en la actividad neuronal (Aicher y col., 1999; Seagard y col., 2000).

#### I. Componente vasomotor

La frecuencia de descarga de las neuronas premotoras simpáticas del RVLM está disminuida o abolida por la activación de los barorreceptores periféricos. Esta actividad disminuida es principalmente debida a una inhibición GABAérgica directa (Sun y Guyenet, 1985; Zhang y Mifflin, 1998), aunque hay evidencia de disfacilitación barorreceptor-inducida en un pequeño número de neuronas (Granata y Kitai, 1992). En cualquier caso, la sinapsis GABAérgica en el RVLM es un componente esencial de la vía refleja barorreceptora central, dado que su bloqueo con bicuculina abole el componente vasomotor del reflejo (Dampney y col., 1988; Sun y Guyenet, 1985). La vía barorreceptora central incluye una proyección excitadora desde el NTS al CVLM (Cravo y col., 1991; Miyawaki, 1997), que proyecta al RVLM liberando GABA como neurotransmisor (Gordon, 1987; Guyenet y col., 1987; Kubo y Kihara, 1988; Willette y col., 1984; Minson y col., 1997). En el CVLM la señal excitadora que proviene de las aferencias

barorreceptores se transforma en inhibición de la actividad simpática (Chalmers y Pilowsky, 1991; Dampney, 1994).

Algunas neuronas depresoras en el CVLM son independientes de la vía refleja barorreceptora. La inhibición de las neuronas en el CVLM da lugar a un gran aumento en la presión sanguínea, mucho mayor del que normalmente suscita la interrupción de las aferencias barorreceptoras (Guyenet y col., 1987; Blessing y Willoughby, 1987). Las neuronas depresoras que son independientes del reflejo barorreceptor están localizadas más caudalmente que aquellas que forman parte de la vía (Cravo y col., 1991; Wang y col., 2000).

Así podemos resumir que los estímulos desde barorreceptores periféricos son transmitidos a neuronas premotoras simpáticas cardiovasculares en el RVLM por neuronas inhibitorias localizadas más caudalmente en el bulbo ventrolateral (CVLM). Las neuronas inhibitorias son células GABAérgicas (Minson y col., 1997). Además, existen otras neuronas dentro del CVLM que también inhiben las neuronas vasomotoras del RVLM, pero que no son componentes de la vía refleja barorreceptora central (Dampney, 1994). Las neuronas barosensibles del RVLM proyectan a las neuronas preganglionares simpáticas en la médula espinal torácica y son un efector principal del reflejo barorreceptor (Morrison y col., 1991; Sved y col., 1994). Las neuronas del RVLM tienen distintos tipos de genes, receptores, enzimas, neurotransmisores y proteínas pero todas tienen en común que sintetizan o acumulan glutamato y lo liberan como neurotransmisor primario (Stornetta y col., 2002) y son inhibidas por GABA (Li y Guyenet, 1995).

## II. Componente cardíaco

Lesiones bilaterales del RVLM bloquean el componente vasomotor del

reflejo barorreceptor pero mantiene el componente cardíaco vagal intacto (Dampney, 1981; Granata y col., 1983; Granata y col., 1985). El núcleo ambiguo es la principal localización de neuronas preganglionares vagales cardíacas en la mayoría de las especies. Estas neuronas son excitadas por estímulos procedentes de barorreceptores periféricos (McAllen y Spyer, 1978). Hay proyecciones directas desde el NTS al núcleo ambiguo (Loewy y Burton, 1978; Ross y col., 1985), así la excitación de neuronas vagales cardíacas iniciada por barorreceptores es mediada por una vía monosináptica directa desde neuronas de segundo orden en el NTS. Esta excitación es mediada por un receptor aminoácido excitador, mientras la inyección del antagonista del receptor de glutamato (ácido cinurénico) dentro de la región que contiene neuronas preganglionares vagales cardíacas en la rata bloquea el componente vagal del reflejo barorreceptor (Guyenet y col., 1987).

### III. Componente endocrino

Las neuronas dentro de la región del CVLM que corresponden a la localización del grupo A1 de neuronas noradrenérgicas constituyen un componente principal de las vías centrales que median el aumento en la liberación de vasopresina que sigue a la descarga barorreceptora ante situaciones de hipotensión (Guyenet y col., 2001; Thrasher y col., 2000). Las células A1 proyectan directamente a células secretoras de vasopresina en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo (Sawchenko y Swanson, 1982; Dampney y Horiuchi, 2003;). Las células A1 son tónicamente inhibidas por estímulos GABAérgicos (Sved y col., 1985) que pueden surgir directamente desde células del NTS. Por otro lado, la inhibición refleja de la secreción de vasopresina que sigue a un aumento en la presión sanguínea no depende de la vía desde las células A1 al hipotálamo (Day, 1989).

### 1.2.2.2 Reflejo quimiorreceptor.

Siempre que aumenta la presión parcial de CO<sub>2</sub>, cae la presión parcial de O<sub>2</sub> o la presión arterial cae por debajo de un nivel crítico, se estimulan los quimiorreceptores periféricos debido a que disminuye el flujo a los cuerpos carotídeo y aórtico y, por tanto, cae la disponibilidad de oxígeno y se forma un exceso de dióxido de carbono e hidrogeniones que no son eliminados por la lentitud del flujo sanguíneo (Oikawa y col., 2005).

Las señales transmitidas por los quimiorreceptores al centro vasomotor lo excitan, y este eleva la presión arterial. Este reflejo, no es un controlador potente de la presión arterial en el rango normal de la misma (Prabhakar y cols, 2005).

La respuesta simpatoexcitadora a la estimulación de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo en rata es abolida por el bloqueo bilateral de receptores de glutamato en el subnúcleo comisural del NTS (Vardhan y col., 1993) así como en el RVLM (Koshiya y col., 1993). Aunque las señales desde barorreceptores y quimiorreceptores finalmente convergen en las mismas neuronas en el RVLM, son mediados por vías separadas dentro del troncoencéfalo. Hay una proyección directa desde el subnúcleo comisural del NTS a las neuronas C1 en el RVLM (Otake y col., 1993). Esta vía puede, por tanto, transmitir estímulos excitatorios que surgen desde quimiorreceptores directamente a neuronas premotoras simpáticas.

La estimulación de quimiorreceptores vasovagales en el corazón y pulmones evoca un reflejo cardiovascular potente que se caracteriza por hipotensión, simpatoinhibición y bradicardia (Thoren, 1979). Las vías bulbares que median este reflejo parecen ser similares a las que median el

reflejo barorreceptor, incluyendo sinapsis glutamatérgica en el NTS y CVLM, y sinapsis GABAérgicas con neuronas premotoras simpáticas del RVLM (Verberne y Guyenet, 1992). La respuesta cardíaca a la estimulación quimiorreceptora periférica es el resultado de mecanismos reflejos primarios y secundarios: el efecto primario sobre el nódulo SA es inhibitorio (mediado principalmente por fibras eferentes vagales); los efectos secundarios se relacionan en gran parte con la estimulación concomitante de la respiración (el aumento de la ventilación pulmonar por estimulación de los quimiorreceptores carotídeos provoca reflejos de inflación pronunciados e hipocapnia, todo ello acelera el corazón per sé, y deprime la respuesta primaria a la estimulación quimiorreceptora). Por tanto, cuando la ventilación no es controlada experimentalmente, la estimulación carotídea quimiorreceptora produce sólo un pequeño cambio (en cualquier dirección) de la frecuencia cardíaca en lugar de bradicardia profunda como ocurre cuando se mantiene constante la ventilación (Prabhakar y cols, 2005).

### **1.2.2.3 Interacciones cardiorrespiratorias**

Quizás el valor más importante del tono vasomotor es que proporciona la capacidad de responder óptimamente a desafíos ambientales mediante la distribución del gasto cardíaco hacia donde es más preciso (Coote, 2007).

El papel del sistema cardiovascular en la homeostasis solo puede ser entendido adecuadamente si hay integración de la función cardiovascular y respiratoria. Se conocen bien los cambios paralelos en el gasto cardíaco y el volumen minuto respiratorio que se producen en relación a cambios en el nivel de actividad y de demanda metabólica. También existen amplias evidencias de las interacciones que tienen lugar entre los reflejos que regulan los sistemas cardiovascular y respiratorio (Daly, 1997). Todo esto implica una compleja serie de interacciones a distintos niveles dentro del

SNC (Figura 6). Estudios electrofisiológicos en gato han mostrado que el mecanismo central implica una regulación sináptica directa de motoneuronas vagales cardíacas ejercido por un subgrupo de neuronas troncoencefálicas que son responsables de generar el ritmo respiratorio (Ritcher y Spyer 1990). Las motoneuronas preganglionares vagales están hiperpolarizadas activamente durante la inspiración por una onda de potenciales postsinápticos inhibitorios cloruro-dependientes. Esto da como resultado una caída de la resistencia de membrana que evita las influencias excitatorias de los barorreceptores arteriales. Cualquier influencia que aumenta el impulso inspiratorio dará lugar, por tanto, a una supresión de la descarga eferente vagal y una disminución de la sensibilidad de estas neuronas a otros estímulos excitatorios, de origen central o reflejo. El resultado es una taquicardia sinusal durante la inspiración (Gilbey, 1984).

El patrón de descarga de las motoneuronas vagales durante el ciclo respiratorio indica que tienen similitudes con uno de los subgrupos de neuronas respiratorias, las neuronas postinspiratorias que están implicadas en la modulación de la descarga, y el tiempo de actividad en otro subconjunto del generador respiratorio. El flujo vagal al corazón y neuronas postinspiratorias es más susceptible a los estímulos reflejos durante la etapa I de la espiración, cuando hay actividad mantenida en el flujo frénico. Este patrón respiratorio de flujo vagal está también reflejado por cambios similares en la excitabilidad de las motoneuronas preganglionares simpáticas. Estudios en ratas y gatos han demostrado que las neuronas preganglionares simpáticas muestran distintas fases de actividad correlacionada con el ciclo respiratorio central, y están moduladas por estímulos pulmonares de estiramiento (Ritcher y Spyer, 1990).

Hay evidencias de que la actividad de las neuronas del RVLM que proyectan a la columna de células intermediolateral está modulada por la

función respiratoria (Ritcher y Spyer, 1990).

Daly (1997) caracterizó el reflejo responsable de la acción supresora de los estímulos de inflación del pulmón sobre la bradicardia, pero la localización central en la que actúan las aferencias vagales de adaptación lenta de estiramiento pulmonar aún está por definir. Estudios neurofisiológicos detallados no han revelado el lugar de acción de los estímulos de inflación pulmonar, aunque no hay duda de que modula la sensibilidad de las motoneuronas preganglionares vagales a las aferencias barorreceptoras y quimiorreceptoras. Es notable que los efectos del estímulo de inflación pulmonar no son de igual magnitud sobre estos reflejos. Nuestros conocimientos sobre los mecanismos por los que la respiración afecta al flujo simpático aún son limitados, aunque debe estar correlacionado directamente con el papel funcional de las motoneuronas preganglionares simpáticas individuales.

### **1.3 ÁREA DE DEFENSA HIPOTALÁMICA. RELEVANCIA EN EL CONTROL CARDIORRESPIRATORIO.**

#### **1.3.1 Área de defensa hipotalámica (aDH).**

Los estudios basados en técnicas de activación eléctrica han demostrado que la estimulación del hipotálamo caudal produce un aumento de la actividad cardiovascular (respuesta presora y taquicardia) y respiratoria (Kabat y col., 1935). Esta respuesta cardiovascular es mayor en determinadas zonas del hipotálamo caudal como la región subfornical, área hipotalámica lateral y campo H1 de Forel (Kabat, 1936).

Estudios posteriores demuestran que la estimulación del hipotálamo caudal provoca cambios en la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, así como cambios a nivel autónomo (Eliasson y col., 1951;

Abrahams y col., 1960; Dean y Coote, 1986; Waldrop y col., 1986; Yardley y Hilton, 1986; Arthur y col., 1991).

Estas respuestas evocadas coordinadas por la estimulación del hipotálamo caudal son similares a los cambios autonómicos y respiratorios que ocurren durante una reacción de defensa, lucha o huida de animales o humanos conscientes ante una situación amenazante (Mancia y Zanchetti, 1981). Por esta razón, a los núcleos del hipotálamo caudal cuya estimulación eléctrica provoca esta respuesta de defensa se les ha denominado clásicamente Área de Defensa Hipotalámica (aDH) (Hilton, 1982).

Sólo las áreas desde las cuales se obtiene la respuesta cardiovascular y conductual completa pueden ser clasificadas como áreas de defensa. En la rata, estas áreas son análogas a las descritas en gato (Abrahams y col., 1960; Schramm y Bignall, 1971) y similares a las descritas previamente para perro (Bolme y col., 1967), cobaya (Smith y col., 1980), mono (Forsyth, 1970; Schramm y col., 1971) y conejo (Azevedo y col., 1980; Azevedo, 1982; Shimada y Stitt, 1984).

Distintos estudios realizados mediante estimulaciones eléctricas han permitido localizar las áreas hipotalámicas que participan en la reacción de defensa (Figura 7). Los núcleos o zonas incluidos en esta respuesta eran: el área perifornical hipotalámica (Hilton, 1963; Sun y Guyenet, 1986), el hipotálamo posterior (Duan y col., 1994), hipotálamo lateral (Gebber y Klevans, 1972), núcleo ventromedial (Fuchs y col., 1985) y área hipotalámica anterior (Fuchs y col., 1985). Posteriormente el hipotálamo posterior se consideró como una extensión rostral de la sustancia gris periacueductal (PAG) y, por tanto, no se le podía separar de ésta en términos de respuesta de defensa.

Los lugares con mayor influencia sobre la respuesta presora, sobre el aumento de frecuencia cardíaca, o ambos, incluyen: el hipotálamo posterior (Waldrop y col., 1988), el núcleo dorsomedial hipotalámico (Stotz-Potter y col., 1996; DiMicco y col., 2002; Cao y col., 2004; Horiuchi y col., 2004), el núcleo paraventricular hipotalámico (Martin y Haywood, 1993; Coote y col., 1998; Badoer, 2001; Benarroch, 2005), área anterior hipotalámica (Martin y Haywood, 1993), núcleo ventromedial (Itoi y col., 1991) y la región perifornical hipotalámica (Allen y Cechetto, 1992, 1993; DiMicco y col., 2002; Sévoz-Couche y col., 2003).

Hasta hace relativamente poco se desconocía si la respuesta evocada a la estimulación eléctrica del aDH era debida a la activación de somas específicos o a la activación de fibras de paso que tienen su origen fuera del hipotálamo caudal. Hay autores que han descrito que mediante la estimulación química con glutamato (Goodchild y col., 1982), que activa específicamente cuerpos celulares sin afectar fibras de paso, el hipotálamo caudal es incapaz de provocar la misma respuesta cardiorrespiratoria evocada por estimulación eléctrica (Bandler, 1982; Tan y Dampney, 1983; Hilton y Redfern, 1986; Spencer y col., 1990). Estos autores llegaron a la conclusión de que la respuesta cardiovascular provocada por la estimulación eléctrica del hipotálamo caudal se debe a la activación de fibras de paso originadas en otros núcleos y no a cuerpos celulares localizados dentro del hipotálamo caudal.

Sin embargo, hay datos más recientes que muestran que la estimulación química de neuronas del hipotálamo caudal produce las mismas respuestas cardiorrespiratorias provocadas por estimulación eléctrica (DiMicco y col., 1986; Waldrop y col., 1988; Soltis y DiMicco, 1991; DiMicco y col., 1996; Fontes y col., 2001; DiMicco y col., 2002; Horiuchi y

col., 2004; McDowall y col., 2006). Esta diferencia de resultados aún no ha sido resuelta.

En la actualidad, se han realizado muchos trabajos en los que se han revisado las conexiones implicadas en la respuesta de defensa.

Los estudios morfológicos demuestran que las neuronas del hipotálamo caudal envían proyecciones descendentes a regiones del SNC implicadas en la regulación cardiorrespiratoria (Orlovskii, 1970; Saper y col., 1976 a,b; van der Kooy y col., 1984; Holstege, 1987; Gaytan y Pásaro, 1998). Estas regiones incluyen el NTS, grupo respiratorio ventral, núcleo motor dorsal del vago, el raphe magnus, el raphe pallidus, la formación reticular del bulbo caudal, el núcleo parabraquial (Dawid-Milner y col., 1995) cuyo neurotransmisor principal parece ser el glutamato (Motekaitis y col., 1996), el área A5 y varios niveles de la médula espinal. También se han identificado proyecciones hacia áreas del bulbo ventrolateral (Sofroniew y Schrell, 1980; Lovick, 1985) y locus ceruleus, hipocampo y córtex insular (Baev y col., 1985a; Clasca y col., 1989; Yanagihara y Niimi, 1989). Algunas de estas conexiones han sido estudiadas electrofisiológicamente (Orlovskii, 1970; Melnikova, 1977; Li y Lovick, 1985; Winters y col., 1991) demostrando la existencia de conexiones directas hacia otras áreas involucradas en la regulación cardiorrespiratoria (Barman, 1990) como el bulbo rostroventrolateral (RVLM), campo tegmental lateral, sustancia gris periacueductal y NTS.

Así mismo, el hipotálamo caudal recibe proyecciones aferentes de la mayoría de las áreas cardiorrespiratorias que, a su vez, reciben proyecciones del hipotálamo.

Al hipotálamo caudal llega información del hipotálamo anterior, núcleo parabraquial, área A5, NTS, campo tegmental lateral y bulbo rostroventrolateral (RVLM) (Ricardo y Koh, 1978; Berezovskii y col., 1984; Clasca y col., 1989). También recibe información de regiones más anteriores del cerebro como la amígdala, los ganglios basales y áreas corticales (Baev y col., 1985b; Yoshimoto y col., 1989).

La información aferente y eferente del hipotálamo caudal está organizada de una manera recíproca, lo que sugiere un importante papel de esta región en la función cardiovascular, respiratoria y locomotora.

Se ha demostrado la existencia de conexiones entre esta zona del hipotálamo y el NTS, que recibe proyecciones aferentes de los barorreceptores carotídeos (Ciriello, 1983; Berezovskii y col., 1984; Calaresu y Yardley, 1988).

Con respecto a la quimiorrecepción, se sabe que el hipotálamo recibe información de los quimiorreceptores periféricos (Thomas y Calaresu, 1972). Se han hecho diversos estudios que sugieren que el aumento de la presión parcial de CO<sub>2</sub> puede ejercer un efecto directo sobre neuronas hipotalámicas caudales y por tanto modular la respuesta cardiorrespiratoria a la hipercapnia (Fink y col., 1962; Cross y Silver, 1963; Nielsen y col., 1986; Waldrop, 1991; Horn y Waldrop, 1992; Peano y col., 1992; Dillon y Waldrop, 1993). Existen evidencias de que las zonas suprapontinas modulan la respuesta cardiorrespiratoria a la hipoxia (Tenney y Ou, 1977; Hayashi y Sinclair, 1991). La activación de neuronas del hipotálamo caudal modifica alguna de las respuestas cardiorrespiratorias provocadas por estimulación de los quimiorreceptores periféricos (Hilton y Joels, 1964; Thomas y Calaresu, 1973). Por ejemplo, la estimulación del aDH potencia el aumento de presión arterial y la taquipnea provocada por la estimulación

quimiorreceptora del cuerpo carotídeo (Silva-Carvalho y col., 1995).

Según esto, a diferencia del hipotálamo rostral, el hipotálamo caudal parece tener un papel importante no sólo en la modulación de la actividad barorreceptora sino también en la modulación de la actividad quimiorreceptora.

### **1.3.2 Reacción de defensa.**

Cannon (1929), creó las bases para comprender el papel biológico de lo que actualmente se conoce como reacción de defensa. Bard y Rioch (1937) mostraron que una amplia parte del troncoencéfalo está implicada en la integración del patrón completo de la respuesta de defensa y que el hipotálamo debe estar intacto para que el patrón esté bien organizado. Los detalles topográficos de las regiones principalmente implicadas fueron proporcionados por Hess y colaboradores (1949). Las técnicas de estimulación eléctrica aplicadas en la región tuberal del hipotálamo medial, ventral y lateral al fórnix, permitieron obtener respuestas defensivas (Hess y Brugger, 1943); esta respuesta era indistinguible de la obtenida ante un estímulo agresivo ambiental natural, y fue denominada REACCIÓN DE DEFENSA.

Cuando la reacción conductual se observa en animales conscientes, ya sea por estímulo natural o por estimulación eléctrica apropiada dentro del cerebro, la respuesta vascular se observa plenamente en la etapa temprana de la reacción, cuando las únicas señales externas son la dilatación pupilar, pinchazos en los oídos y aumento de la frecuencia respiratoria (Abrahams y col., 1960).

La respuesta de defensa podría ser considerada más como un reflejo preparatorio que como uno consumado. El significado de un reflejo

preparatorio para la supervivencia del individuo se entiende fácilmente; significa la movilización de los recursos del organismo para hacer frente a una emergencia. Los mecanismos que ordinariamente operan para mantener la constancia del medio interno, sufrirán una interrupción temporal (Hilton, 1982).

La función de esta respuesta es preparar al animal para situaciones de estrés ambiental en las que se exige una respuesta locomotora rápida. Los componentes hemodinámicas de esta reacción de defensa incrementan la perfusión de aquellas zonas vasculares que requieren oxígeno adicional durante el estrés (Hilton, 1982).

#### **1.3.2.1 Respuesta cardiovascular**

El patrón de respuesta cardiovascular incluye, además de la vasodilatación en el músculo esquelético (Jordan, 1990), vasodilatación coronaria, aumento de la resistencia vascular en el territorio renal y esplácnico (Eliasson y col., 1951). La frecuencia cardíaca aumenta y lo mismo ocurre con la contractilidad cardíaca. Estos cambios dan lugar a un aumento del gasto cardíaco, por encima del 140% del nivel de reposo (Timms, 1981), el cual se dirige principalmente al músculo esquelético. Todo ello acompañado de un incremento de la actividad del nervio simpático-renal (Jordan, 1990).

Los componentes hemodinámicas de la reacción de defensa incrementan la perfusión de aquellas zonas vasculares que requieren oxígeno adicional durante el estrés. Por ello, esta respuesta se caracteriza por hipertensión, taquicardia y redistribución del flujo sanguíneo dirigido desde las zonas abdominales y viscerales a los músculos esqueléticos de las extremidades.

### **1.3.2.2 Respuesta respiratoria**

El patrón de respuesta cardiovascular se acompaña de un potente efecto sobre la ventilación. Una respiración más rápida y profunda es una respuesta característica al dolor y excitación, y es un componente de la respuesta a la estimulación eléctrica del área de defensa hipotalámica y mesencéfalo (Hess, 1949; Hilton, 1982). Aumenta la actividad frénica, lo cual produce un aumento del volumen corriente y, por tanto, del volumen minuto; también produce un aumento de la frecuencia respiratoria por disminución del tiempo espiratorio.

Según Cannon (1929) esta respuesta respiratoria tiene dos finalidades: reducir de manera anticipada la presión parcial de CO<sub>2</sub> en sangre; y prevenir que el sujeto “se quede sin aliento” durante la reacción de defensa mediante un mecanismo de dilatación bronquial.

No existe mucha información sobre los cambios que ocurren en el lecho vascular pulmonar. Se ha demostrado una disminución de la complianza de las arterias pulmonares (Szidon y Fishman, 1971), que contribuiría a la movilización de las reservas sanguíneas necesarias para “preparar la lucha” y aumentar el gasto cardíaco.

### **1.3.2.3 Efectos sobre el reflejo barorreceptor**

Una característica particular de la respuesta cardiovascular en condiciones de defensa es el aumento de la presión arterial. La presión de pulso aumenta simultáneamente con la taquicardia (la bradicardia refleja es inhibida), una combinación de cambios que debe implicar una inhibición del reflejo barorreceptor (se altera el patrón de cambios cardiovasculares

iniciados reflejamente desde los barorreceptores del seno carotídeo (Humphreys y Joels, 1972)).

Existen estudios que confirman que la actividad de los barorreceptores se encuentra inhibida durante la estimulación del área de defensa hipotalámica (Hilton, 1963, 1965). Posteriormente, Coote y colaboradores (1979), demostraron que todo esto refleja una inhibición profunda del SNC. De esta forma, el hipotálamo puede imponer su propio patrón de respuesta y anular el reflejo homeostático.

Un posible mecanismo por el cual se produce esta inhibición fue propuesto por McAllen (1976) que demostró que neuronas de la región del núcleo del tracto solitario, que están al inicio de la vía aferente barorreceptora, pueden ser completamente inhibidas por una corta ráfaga de estimulación del área de defensa hipotalámica. Estudios realizados por miembros de nuestro grupo de investigación demuestran que la respuesta cardiorrespiratoria a la estimulación del aDH incluye facilitación del reflejo quimiorreceptor (Silva-Carvalho y col., 1995), inhibición del reflejo barorreceptor (Coote y col. 1979; Mifflin y col., 1988; Spyer, 1990) y del reflejo laríngeo apneico (Dawid-Milner y col., 1995) por disfacilitación o inhibición de neuronas del NTS que reciben aferencias excitadoras barorreceptoras periféricas (Mifflin y col., 1988; Jordan y col., 1988) mediante la activación de receptores GABA<sub>A</sub> (Jordan y col., 1988). Este grupo de neuronas del NTS que contienen GABA, actúan como blanco de estímulos procedentes del hipotálamo (Izzo y col., 1992). Están establecidas las conexiones anatómicas entre estas neuronas (Maqbool y col., 1991; Izzo y col., 1992; Maley, 1994), pero no las características fisiológicas que han sido deducidas desde análisis indirectos (Mifflin y col., 1988; Jordan y col., 1988). Se han identificado algunas neuronas del NTS que se excitan con la estimulación eléctrica del aDH y que a su vez reciben impulsos excitadores

de los barorreceptores arteriales (Silva-Carvalho y col., 1995). Esto implica que la estimulación hipotalámica puede, en condiciones apropiadas, inhibir el reflejo barorreceptor a través del NTS. Estas observaciones tienen una considerable importancia en la interpretación del papel del aDH en la regulación de la función cardiorrespiratoria a través del NTS. Así mismo, existen evidencias de que el aDH establece sinapsis con el bulbo rostroventrolateral (RVLM) (Hilton y col., 1983; Hilton y Smith, 1984) que participa, como efector final, en la respuesta cardiorrespiratoria al estrés (Strack y col., 1989).

Actualmente se tiende a pensar que más que la inhibición o disfacilitación de neuronas barorreceptoras del NTS evocadas por estimulación del aDH descritas por Spyer, lo que se produce es una modulación o cambio en la sensibilidad del umbral de activación del reflejo barorreceptor y de la actividad del nervio simpático renal. El reflejo no quedaría propiamente inhibido sino que operaría en un rango de sensibilidad mucho más alto (Horiuchi y col., 2006; McDowall y col., 2006)

#### **1.3.2.4 Efectos sobre el reflejo quimiorreceptor**

Bizzi y colaboradores (1961), demostraron que se pueden evocar respuestas similares a la rabia por estimulación de quimiorreceptores carotídeos. Estas respuestas se caracterizan por un drástico aumento de la presión arterial sanguínea e hiperventilación, acompañado de dilatación pupilar, retracción parpebral, etc. Además la estimulación de los quimiorreceptores carotídeos es un estímulo de alerta efectivo que puede provocar el patrón completo de respuesta autonómica característico de una reacción de defensa (Hilton y Marshal, 1982), incluyendo todas las características cardiovasculares.

En relación al patrón de actividad cardiorrespiratoria, está descrita la interacción facilitadora entre el reflejo quimiorreceptor arterial y el estado de alerta de la reacción de defensa (Marshall, 1987; Silva-Carvalho y col., 1993). Esta interacción facilitadora implica interacciones dentro del SNC. Hilton y Joels (1964) demostraron que la estimulación en el aDH de gato facilita los efectos cardiorrespiratorios de la activación de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo. Estudios más recientes indican que, al menos una parte de este efecto, puede ser atribuida a interacciones en el NTS que implican una facilitación de las respuestas evocadas por el nervio del seno cuando estas eran precedidas de una estimulación del aDH (Silva-Carvalho y col., 1993).

Las aferencias quimiorreceptoras proyectan a áreas restringidas del NTS (Donoghue y col., 1984) y hacen sinapsis con neuronas del subnúcleo medial y comisural, aunque las neuronas quimiosensibles están distribuidas ampliamente en el NTS (Spyer, 1990; Mifflin, 1992, 1993). Existe una convergencia de estímulos quimiorreceptores y barorreceptores en neuronas del NTS (Lipski y col., 1976; Mifflin, 1993). Las neuronas activadas por estímulos quimiorreceptores, son inhibidas por estímulos barorreceptores (Mifflin, 1993; Felder y Mifflin, 1994).

Concluimos que los efectos de la activación quimiorreceptora pueden estar facilitados por un estímulo condicionante aplicado al aDH; dicho estímulo altera el reflejo barorreceptor (Mifflin y col., 1988; Silva-Carvalho y col., 1995).

#### 1.4 HIPOTERMIA.

La hipotermia aguda puede ocurrir en personas sanas tras una larga exposición a un medio ambiente frío. También puede ser inducida intencionadamente como herramienta terapéutica durante la cirugía para proteger al corazón del daño isquémico por aumento del gasto metabólico (Sabharwal et al., 2004). Presenta propiedades neuroprotectoras, reduce la isquemia, el gasto metabólico (Barone y col., 1997; Ohumura y col., 2005), la infiltración leucocitaria por inflamación cerebral (Prandini y col., 2005) y previene la apoptosis de neuronas (Wang y col., 2005) y la necrosis cerebral (Ohumara y col., 2005). La hipotermia puede aparecer como evento secundario en distintas situaciones clínicas: trastornos metabólicos, cardiovasculares o cutáneos, inducido por fármacos, secundario a infecciones, o como resultado de una alteración del sistema nervioso central (Collins, 2002).

Se denomina hipotermia a la caída de la temperatura central a menos de 35°C. Se distingue entre leve (32-35°C), moderada o severa (menor de 28°C). Una termorregulación normal establece un balance dinámico entre producción de calor y control de la pérdida de calor, con el propósito de mantener una temperatura central constante. Esto se consigue, por un lado, por el ajuste de la termogénesis central y, por otro lado, por el mantenimiento de un gradiente diferencial de temperatura entre el centro corporal y la periferia directamente expuesta al medio ambiente. En estos mecanismos están envueltos dos tipos de receptores cutáneos: frío y calor. La exposición al frío aumenta la actividad de las fibras aferentes desde los receptores de frío que estimulan el núcleo preóptico del hipotálamo anterior; se produce un reflejo directo de vasoconstricción que reduce el flujo sanguíneo a la piel fría. La sangre fría alcanza también neuronas sensibles a la temperatura del hipotálamo. El hipotálamo inicia respuestas diferentes:

respuestas inmediatas vía sistema nervioso autonómico, respuestas más retardadas a través del sistema endocrino, respuesta adaptativa comportamental, estimulación extrapiramidal del músculo esquelético y tiritona. Estas respuestas tienen el propósito de aumentar la producción de calor o reducir la pérdida de calor (Mallet, 2002).

#### **1.4.1 Papel del hipotálamo en la termorregulación.**

La termorregulación en mamíferos es un proceso vital modulado por el sistema nervioso central a través de mecanismos endocrinos, autonómicos y conductuales. Una de las primeras regiones del cerebro que se asoció con este proceso fue el área preóptica (APO), un área que no sólo presenta neuronas sensibles a la temperatura sino que recibe e integra estímulos desde vías neurales ascendentes, llevando información desde receptores sensoriales de la periferia (Boulant, 2000; Hori y col., 1988; Lipton y Clark, 1986). El resultado es una serie coordinada de cambios adaptativos que implica múltiples sistemas que están dirigidos a mantener y estabilizar la temperatura corporal. En ratas la normotermia en un ambiente frío es mantenida en parte a través de activación metabólica del tejido adiposo pardo (Cannon y Nedergaard, 2004) y vasoconstricción cutánea. Estos efectos que sirven para generar calor corporal y regular la pérdida de calor, están mediados por el sistema nervioso simpático y acompañados de una estimulación cardíaca adrenérgica (Chambers y col., 2000; Fregly y Schechtman, 1994; Moran y col., 1998; Sun y col., 1997), que colabora en la distribución del calor generado en las regiones termogénicas (por ejemplo la grasa parda) y en el músculo esquelético. Estas acciones simpáticas podrían considerarse ajustes rápidos (DiMicco y col., 2006).

En estudios recientes, el hipotálamo dorsomedial (HDM) ha comenzado a considerarse como un área de interés en el control de los

mecanismos de termorregulación (DiMicco y col., 2006).

La búsqueda de la localización precisa de las áreas termogénicas simpáticas hipotalámicas, dio lugar a una serie de datos confusos, que sugerían una gran cantidad de posibilidades, que incluían principalmente el núcleo paraventricular hipotalámico, hipotálamo posterior y el hipotálamo ventromedial. Estas tres áreas se agrupan y rodean al HDM, una región que a finales del siglo pasado ocupa un lugar primordial de integración de la clásica reacción de defensa y de respuestas al estrés experimental (DiMicco y col., 2002). Además, se encontró que la vía del troncoencéfalo que media la estimulación cardíaca evocada por el hipotálamo dorsomedial, implicaba la región del rafe pálido rostral (RPr) del bulbo (Samuels et al, 2002), un hallazgo que proporcionó la primera evidencia de que el HDM era importante para la termorregulación.

Zaretskaia y colaboradores (2002) proporcionaron la primera evidencia clara de que la activación de neuronas en el HDM puede alterar la temperatura corporal a través de mecanismos clásicos termorreguladores. Demostraron que la microinyección de antagonistas de los receptores GABA<sub>A</sub> en el HDM elevaba la temperatura corporal central en rata consciente; en rata anestesiada, microinyecciones similares, evocaban un rápido aumento en la temperatura de la grasa parda interescapular que precede y sobrepasa la respuesta de la temperatura central.

Cao y colaboradores (2004) confirmaron estos hallazgos mediante la caracterización de la respuesta termogénica a la desinhibición del HDM y establecieron el papel del RPr en estos cambios. Cao y Morrison (2005) han obtenido resultados que sugieren que la activación simpática de la grasa parda inducida por el HDM es mediada, en parte, a través de la estimulación de receptores glutamato ionotrópicos en el RPr.

Una revisión de los resultados de estudios publicados, proporciona evidencias de que las neuronas en el HDM contribuyen a la activación simpática del tejido graso pardo y participan en la termorregulación (Bamshad y col., 1999; Oldfield y col., 2002; Yoshida y col., 2002; Cano y col., 2003; Cao y cols, 2004; Nakamura y col., 2004). Estos resultados en conjunto indican que las neuronas que proyectan directamente al RPr y polisinápticamente al tejido graso pardo interescapular se encuentran en la misma región del HDM. Los experimentos anatómicos y funcionales apoyan la existencia de proyecciones directas desde el HDM al RPr, cuya activación da lugar a la termogénesis mediada por el sistema simpático en el tejido graso pardo. Estudios más recientes sugieren la existencia de una vía eferente alternativa a través de la cual el HDM puede ejercer efectos termogénicos significantes; así, la estimulación eléctrica o química de neuronas de la sustancia gris periacueductal caudal (GPc) aumenta la temperatura en el tejido graso pardo en ratas anestesiadas, lo que sugiere que las neuronas del GPc están interpuestas en circuitos neuronales que pueden estimular la actividad del tejido graso pardo (Chen y col., 2002). De Menezes y colaboradores (2006) han propuesto que neuronas de la misma región del HDM proyectan directa e indirectamente al RPr a través de transmisiones neuronales en el GPc y que la termogénesis en el tejido graso pardo es consecuencia de la activación de cualquiera de estas vías.

Las neuronas del HDM reciben estímulos aferentes desde regiones relevantes para la termorregulación, como el APO (Thompson y Swanson, 1998). Numerosas neuronas del APO son GABAérgicas (Okamura y col., 1990), importantes para la termorregulación, que ejercen una inhibición tónica de elementos importantes para la activación de la grasa parda (Chen y col., 1998).

La vasoconstricción cutánea y la vasodilatación sirven para conservar o disipar el calor corporal, respectivamente, y por ello representa un ajuste termorregulador importante en mamíferos. La hipótesis de que neuronas del HDM participen en la vasoconstricción termorreguladora mediada a través del RPr se confirma en estudios recientes (Kishi y col., 2000; Ootsuka y col., 2002; Smith y col., 1998). En ratas, la activación de neuronas que proyectan desde el HDM al RPr suscita vasoconstricción cutánea en la cola, participando en la termorregulación a través de esta vía (Nalivaiko y Blessing, 2001).

Podemos resumir que en ratas, los mecanismos que generan y conservan el calor corporal en un ambiente frío (defensa contra el frío), incluye la activación del tejido adiposo pardo y vasoconstricción cutánea en la cola. Bajo estas condiciones, se ha observado un aumento en la activación neuronal en el HDM (Baffi y Palkovits, 2000; Cano y col., 2003; McKittrick, 2000; Yoshida y Bray, 1984). Por otro lado, las neuronas sensibles a temperatura en el APO ejercen un control inhibitorio tónico sobre las neuronas termorreguladoras del HDM (Nakamura y col., 2005).

#### **1.4.2 Fisiopatología de la hipotermia.**

##### **1.4.2.1 Cambios respiratorios:**

En condiciones de hipotermia leve se observa una taquipnea inicial seguida de una disminución de la frecuencia respiratoria con alteraciones en el patrón de ventilación a temperaturas más bajas. El volumen corriente aumenta hasta alcanzar una temperatura menor a 15°C, momento en el que comienza a disminuir pero sin alcanzar los valores mínimos observados en normotermia (Tarttersall y Milsom, 2003; Zimmer y Milsom, 2004). Estos cambios se recuperan durante el recalentamiento del animal, lo cual implica

que se producen alteraciones reversibles de las neuronas respiratorias (Mallen y col., 2002).

Por otro lado, Mellen y col. (2002) observaron que la hipotermia provocaba una disminución de la excitabilidad del generador central del ritmo respiratorio sin alteraciones en la capacidad de mantener la actividad inspiratoria.

Se produce una reducción de volumen minuto y una reducción del consumo de oxígeno, acompañado de broncoespasmo y broncorrea. Cuando la temperatura cae a niveles moderados de hipotermia, el reflejo protector de la vía aérea se reduce por el deterioro de la función ciliar, y esto predispone a aspiración y neumonía.

Se produce una reducción significativa del consumo de oxígeno y de la producción de dióxido de carbono, cayendo sus valores aproximadamente en un 50% a los 30°C. En hipotermia leve existe una disminución de la presión parcial de CO<sub>2</sub> debido a la disminución del metabolismo (Mallet, 2002; Datta y Tipton, 2006). Sin embargo, en hipotermia moderada-severa la disminución de la ventilación alveolar es tan importante que no elimina el CO<sub>2</sub> producido a pesar la disminución del metabolismo, dando lugar a un aumento de la presión parcial de CO<sub>2</sub> (Cranston y col., 1955; Gautier y Gaudi, 1986; Datta y Tipton, 2006). El control de la temperatura central es muy dependiente del nivel de presión de dióxido de carbono, que es detectado tanto por los cuerpos carotídeos como centralmente, los cuales actúan sobre la termogénesis y la termolisis. Un efecto directo del enfriamiento deprime el impulso respiratorio en los centros respiratorios, y a temperaturas inferiores a 34°C la sensibilidad a la estimulación por presión de dióxido de carbono está atenuada, aunque el estímulo se mantiene a niveles más bajos de hipotermia.

En hipotermia moderada-severa, el espacio muerto respiratorio fisiológico y anatómico está aumentado por dilatación bronquial, pero el espacio muerto alveolar no cambia. El intercambio local de gases no se afecta por la hipotermia, pero existe un aumento en la resistencia vascular pulmonar en hipotermia leve-moderada y un cierto grado de desajuste del cociente de ventilación/perfusión en los pulmones. Durante la hipotermia severa, se observa hipoventilación progresiva y apnea, y más raramente edema pulmonar (Mallet, 2002).

Inicialmente existe una desviación a la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina en respuesta a la caída de temperatura, que resulta perjudicial para la liberación de oxígeno e hipoxia tisular, da lugar a acidosis láctica y contribuye a la acidosis total (respiratoria y metabólica). En condiciones de hipotermia severa, la acidosis suele ser profunda, así que hay una desviación a la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina. La trascendencia que tiene la dificultad para la liberación de oxígeno a los tejidos está reducida por la disminución en la demanda de oxígeno a bajas temperaturas (Swain, 1988).

#### **1.4.2.2 Cambios cardiovasculares:**

Durante la hipotermia leve hay una taquicardia inicial y una vasoconstricción periférica, con el consiguiente aumento del gasto cardíaco. La presión arterial aumenta ligeramente. Estos cambios simpáticos pueden ser suprimidos por drogas, con un descenso proporcional en la frecuencia cardíaca, presión arterial y gasto cardíaco. In vitro, el enfriamiento del miocardio de cerdo a 32°C causa una prolongación de la contracción y un aumento en la fuerza de contracción de al menos el 40%. Cuando la temperatura cae a niveles moderados de hipotermia, se produce una

bradicardia progresiva como consecuencia del descenso en la despolarización espontánea de las células marcapasos (Mallet, 2002).

En ratas anestesiadas la hipotermia severa (25°C), produce disminución de la presión arterial media, frecuencia cardíaca (Broman, 1998), descenso del gasto cardíaco (Granberg, 1991) y de la actividad del nervio simpático renal (RSNA) (Sabharwal, 2002). En condiciones normales, estos cambios deberían ser contrarrestados por la activación del reflejo barorreceptor produciendo un aumento de frecuencia cardíaca y simpatoexcitación. La falta de una activación refleja compensatoria observada durante la hipotermia sugiere la existencia de daños en la regulación refleja barorreceptora. Existen evidencias de que el estímulo térmico puede modificar el reflejo barorreceptor, y que la interacción entre el reflejo barorreceptor y térmico puede ocurrir centralmente en el hipotálamo o en el bulbo (Heistad y col., 1973). Sin embargo, no están claros los mecanismos por los cuales el estímulo termal afecta al reflejo barorreceptor. Diversos estudios sugieren que la sensibilidad de los barorreceptores puede estar aumentada (Zheng y col., 1996), atenuada (Angell James, 1971), o no modificada (Kaul y cols, 1973) por la hipotermia moderada de 25 a 30°C, dependiendo de las especies y condiciones experimentales. La hipotermia puede modular la función barorreceptora en múltiples puntos dentro del arco reflejo. La atenuación del control barorreceptor de la frecuencia cardíaca durante la hipotermia es probable que se deba a un deterioro de los componentes central y periférico del arco reflejo (Sabharwal y col., 2004).

La bradicardia observada durante la hipotermia ha sido atribuida a múltiples factores, entre los que se incluye un efecto directo de la temperatura sobre la descarga del nodo sinuauricular (Schneider y Gillis, 1966), una caída en el gasto cardíaco, un aumento de la resistencia

periférica total (Granberg, 1991), una reducción en el gasto metabólico (Wong, 1983) y/o un aumento del tono vagal (Zheng, 1996).

A nivel celular, hay prolongación de la duración del potencial de acción, que se explica por el retraso de la activación de la repolarización de la corriente de potasio, enlentecimiento en la inactivación de la corriente de sodio, e inactivación retardada de la corriente interna de calcio (Kiyosue y col., 1992).

#### **1.4.2.3 Afectación renal y metabólica:**

La reducción de la temperatura central a 28°C se asocia con una disminución del 50% del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtrado glomerular acompañada de un aumento en la resistencia vascular renal en ratas anestesiadas (Broman y Källoskog, 1995) y en otras especies. A bajas temperaturas también se observa una reducción en la reabsorción tubular de iones y solutos orgánicos a lo largo de la nefrona. Esto, junto a la disminución en la reabsorción tubular de agua, conduce a natriuresis y diuresis inducidas por hipotermia. Hay estudios (Broman y col., 1998) que han demostrado que durante la hipotermia la secreción de hormona antidiurética (ADH) disminuye.

El metabolismo corporal total, medido por la caída en el consumo del oxígeno, se reduce con el aumento de la hipotermia. La tasa de metabolismo basal se reduce a aproximadamente un 50% a los 28°C (Wong, 1983).

#### **1.4.2.4 Efectos hematológicos:**

Con respecto a los efectos hematológicos de la hipotermia se produce

un aumento de viscosidad, de fibrinógeno y de hematocrito. Esto puede implicar desórdenes en la función de muchos otros órganos. Los cambios en la permeabilidad vascular provocan la pérdida de plasma hacia compartimentos extravasculares, dando lugar a hemoconcentración, que puede mantener la elevada resistencia vascular sistémica, y a hipovolemia. El hematocrito aumenta aproximadamente un 2% por cada grado centígrado que desciende la temperatura. También se ha descrito que la hipotermia puede causar supresión medular y daño medular progresivo, e inducir hipoplasia eritrocitaria y anemia sideroblástica (Danzl, 1994; Rosenkranz, 1985).

#### **1.4.2.5 Efectos neuromusculares:**

A 25°C existe una pérdida de autorregulación cerebrovascular, así como una reducción del flujo sanguíneo cerebral de un 6-7% por grado centígrado de disminución de temperatura. Sin embargo, en hipotermia severa hay una marcada reducción del gasto metabólico, y gran tolerancia a la isquemia cerebral. Inicialmente el temblor aumenta, pero disminuye cuando la temperatura cae (el rango de temperatura en el que desaparece es amplio, de 24 a 35°C). Cuando la temperatura cae por debajo de 28°C aparece rigidez, dilatación pupilar y arreflexia. En hipotermia severa la rigidez puede simular el rigor mortis, aunque paradójicamente disminuye cuando la temperatura cae bajo 27°C (Fishbeck y Simon, 1981).

Los estudios en animales han ayudado a explicar estos cambios, mostrando que la conducción en nervios periféricos se ve perjudicada por el frío, con una reducción progresiva en la velocidad de conducción conforme cae la temperatura; parece estar relacionado con una reducción del flujo de iones potasio y cloro a través de la membrana axonal. El efecto de todo esto sobre los mecanismos de control circulatorio autonómico puede ayudar a

explicar por qué en algunas ocasiones se observa una marcada hipotensión postural (Mallet, 2002).

#### **1.4.2.6 Efectos gastrointestinales:**

Algunos estudios han demostrado que la hipotermia aumenta la producción de ácido gástrico y reduce la secreción duodenal de bicarbonato, predisponiendo al daño mucoso en el estómago y duodeno.

Los estudios en animales muestran daños en la función exocrina del páncreas y aumento en los niveles de amilasa sérica como resultado del enfriamiento del páncreas por unas horas (Hirano y col., 1992).

## **OBJETIVOS**

## 2 OBJETIVOS

En continuidad con la línea de investigación mantenida desde hace años por el grupo de investigación en el que se ha venido desarrollando este trabajo, el presente estudio tiene por objeto esclarecer los efectos de los cambios de temperatura corporal sobre los mecanismos de integración del control central cardiorrespiratorio.

Se han propuesto los siguientes objetivos concretos:

- I. Caracterizar en rata el efecto de la disminución progresiva de la temperatura corporal (hipotermia aguda) sobre la actividad cardiorrespiratoria espontánea.
- II. Caracterizar en rata el efecto de la disminución progresiva de la temperatura corporal sobre mecanismos de integración cardiorrespiratoria mediante la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).

Para estudiar el efecto modulador de la actividad respiratoria sobre los mecanismos cardiovasculares de adaptación a la hipotermia aguda:

- III. Caracterizar el efecto de la disminución progresiva de la temperatura corporal sobre la actividad cardiovascular en rata con respiración asistida.
- IV. Caracterizar el efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre mecanismos de integración cardiovascular mediante la estimulación del aDH en rata con respiración asistida.

Para estudiar el efecto modulador de la información aferente baro y quimiorreceptora periférica sobre los mecanismos de adaptación a la

hipotermia aguda:

V. Caracterizar el efecto de la disminución progresiva de la temperatura corporal sobre la actividad cardiovascular en rata quimio y barodenergada con respiración asistida.

VI. Caracterizar el efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre mecanismos de integración cardiovascular mediante la estimulación del aDH en rata quimio y barodenergada con respiración asistida.

Para estudiar el efecto de la hipotermia aguda sobre la actividad eferente simpática cardíaca:

VII. Caracterizar el efecto de la disminución progresiva de la temperatura corporal sobre la actividad cardiovascular durante la estimulación eléctrica del nervio simpático cardíaco en rata con respiración asistida.

Todo lo anterior permitirá aportar nuevos datos que contribuyan a esclarecer el efecto modulador de la temperatura corporal (hipotermia aguda) sobre los mecanismos de control e integración cardiorrespiratoria.

## ***MATERIAL Y MÉTODOS***

### 3 MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1 Animal de experimentación.

Los experimentos se han realizado en rata macho no consanguíneas SPF del tipo Sprague- Dawley de la cepa OFA- SD IOPS Caw, con un peso medio entre 250-300 gr, procedentes de la casa CRIFFA y estabuladas durante al menos dos semanas en el Estabulario de la Facultad de Medicina. Para todo el trabajo experimental se han seguido las normativas establecidas en las recomendaciones del ICLAS y de la directiva 86/809/CEE recogidas en el real decreto 23/1988 del 14 de Marzo. En todas las manipulaciones experimentales se han extremado las medidas para intentar reducir al mínimo el dolor y el estrés de los animales.

Los animales se han mantenido en ciclos de 16/8 horas de luz/oscuridad, con una temperatura media controlada de  $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$  y se han alimentado con dieta estándar de mantenimiento rata/ratón (A04 Panlab) y con agua descalcificada de la red general de abastecimiento. El agua y la comida se han administrado “ad libitum”.

#### 3.2 Preparación quirúrgica.

##### **Anestesia del animal.**

El anestésico empleado fue pentobarbital sódico (Penthotal) a una dosis de 60 mg/Kg de peso, administrado por vía intraperitoneal. El nivel de anestesia se valoró por ausencia de alteraciones de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca o respiratoria durante el pinzamiento de las extremidades posteriores. Siempre que fue necesario, se administraron

dosis suplementarias de pentobarbital sódico, 2 mg/kg por vía intravenosa, para mantener el nivel de anestesia.

Se rasuraron con esquiladora eléctrica las zonas siguientes: triángulo de Scarpa en la extremidad posterior izquierda, zona cervical anterior, región parieto-occipital y piel que cubre las regiones de las apófisis C7 y L2. A continuación se colocó el animal en posición de decúbito supino y se fijó por las cuatro extremidades y la boca en una mesa Palmer.

### **Traqueotomía y canulación traqueal.**

Se practicó una incisión cutánea longitudinal media a nivel del tercer anillo traqueal, de aproximadamente 1 cm de longitud en dirección caudal. A continuación se realizó disección por planos musculares y aislamiento de la tráquea, teniendo especial cuidado con los nervios laríngeos recurrentes para evitar su lesión. Una vez separados los nervios se pasaron dos hilos de sutura (calibre 0, métrico 3.5) por debajo de la tráquea y se procedió a su apertura mediante una incisión en cruz con termobisturí. Por último, se introdujo una cánula metálica (diámetro interno 2.5 mm) que se fijó para evitar su movimiento.

### **Canulación esofágica.**

Inmediatamente por debajo de la tráquea se localizó y se aisló el esófago con hilo de sutura y se ligó la porción más craneal. Se practicó una incisión longitudinal media con termobisturí y se introdujo una cánula de propileno rellena de aire (0.8 mm de diámetro externo y 0.6 mm de diámetro interno) hasta aproximadamente 1 cm por encima del límite esternal caudal. Se fijó después la cánula a la piel con hilo de sutura (calibre 0, métrico 3.5).

La valoración de la presión esofágica colocando el catéter en el tercio inferior del esófago permite obtener un registro continuo de presión pleural.

### **Canulación de vena femoral**

Se buscó por palpación el pulso femoral en el triángulo de Scarpa, inmediatamente por debajo del ligamento inguinal. Se practicó una incisión en la zona de la arteria femoral.

Se descubrieron vena y arteria femorales mediante disección roma y se pasó un hilo de referencia (hilo de sutura calibre 2/0, métrico 3) debajo de la vena femoral. Este hilo se deslizó en sentido distal en la vena. Otro hilo se colocó en sentido proximal. El hilo situado proximalmente se anudó, a la vez que se pinzaba la vena con unas pinzas hemostáticas miniaturizadas tipo bulldog (Aesculap). Se realizó una pequeña incisión transversal a través de la cual se introdujo un catéter con suero salino (diámetro interior 0.4 mm y exterior 0.8 mm) en la luz vascular. La introducción del catéter se acompañó de apertura controlada de la pinza hemostática. Una vez introducido el catéter se fijó con hilos de sutura (calibre 2/0, métrico 3).

### **Canulación arterial.**

Se procedió como en la canulación de la vena, anudando el hilo situado en la porción proximal y colocando las pinzas hemostáticas en la porción distal. Se realizó una pequeña incisión en la arteria, introduciendo un catéter (diámetro inferior 0.4 mm y exterior 0.8 mm) purgando con suero heparinizado al 5% (heparina sódica BOIZOT). Una vez introducido el catéter se fijó con hilos de sutura (calibre 2/0, métrico 3).

Posteriormente se cerró la herida con grapas (12 x 2.5 mm de Medicon Instruments) y se conectaron los catéteres a los sistemas de venoclisis. En ambos sistemas se intercalaron llaves de tres vías para permitir la introducción de distintos fármacos.

### **Parietostomía bilateral posterior.**

Una vez canulada la tráquea, el esófago, la arteria y vena femorales, se situó el animal sobre el aparato de estereotaxia (Kopf Instrument) en posición decúbito prono, con la barra superior 3.3 mm por debajo de la línea interaural (Paxinos y Watson, 1997). El animal se fijó por medio de barras laterales en los conductos auditivos externos y también se fijaron el hocico y la boca.

Una vez fijado el animal al aparato de estereotaxia, se colocó sobre un plato termostático conectado a una unidad de control térmico, que permite modificar la temperatura del animal según el protocolo de experimentación. La temperatura fue controlada durante todo el experimento mediante sonda rectal (Harvard Aparatus).

Se realizó una incisión longitudinal media en la piel de la cabeza y se deja al descubierto la calota mediante disección roma de aponeurosis y planos musculares con ayuda de una espátula. El diploe se cubre de cera ósea para evitar hemorragias. A continuación se practicó parietostomía posterior bilateral de 4 mm de diámetro, con ayuda de un taladro quirúrgico, en las coordenadas 2.2 mm posterior de bregma y 0.6 mm lateral a la línea media, para área de defensa hipotalámica.

**Ventilación asistida.**

En los grupos de animales en los que se utilizó ventilación asistida, se siguió el siguiente protocolo: el animal fue conectado a un ventilador Harvard para roedores ajustándose la frecuencia respiratoria y el volumen inspirado a los valores inferidos de las respiraciones de control. Una vez acoplada la respiración del animal a las características del ventilador y comprobado que la presión parcial de CO<sub>2</sub> en el aire espirado era aproximadamente un 4.5% mediante analizador rápido de CO<sub>2</sub> (FM1 ADC Electronics), se procedió a paralizar al animal con galamina a una dosis inicial de 20 mg/kg iv, seguido de una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/h. Los posibles cambios en los niveles de CO<sub>2</sub> en el aire espirado se ajustaron modificando la frecuencia respiratoria.

**Denervación.**

En el grupo de animales en los que fue necesario inhibir la información aferente baro y quimiorreceptora periférica se realizó el siguiente procedimiento experimental: para la denervación de baro y quimiorreceptores aórticos se procedió a la disección de las distintas subramas del nervio vago izquierdo a nivel del 3<sup>o</sup>-4<sup>o</sup> cartílago traqueal. Posteriormente se registró la actividad de las diferentes subramas con electrodos bipolares Ag/AgCl (filtro pasabanda 0.01-10 kHz) hasta localizar aquella que presenta sincronización cardiovascular. Una vez localizada, fue seccionada la subrama correspondiente. Para la denervación de baro y quimiorreceptores carotídeos se realizó disección profunda de las arterias carótidas comunes derecha e izquierda hasta su bifurcación en carótida externa y carótida interna, donde se localizan visualmente los glomus carotídeos. Una vez localizados los nervios de Hering en su origen, fueron seccionados.

### **Estimulación simpática periférica.**

En el grupo de animales en los que se estudió la respuesta a la estimulación del nervio simpático cardíaco durante la hipotermia aguda, se practicó el siguiente protocolo: se localizó el ganglio cervico-torácico (estrellado) diseccionando en profundidad a nivel de la séptima vértebra cervical con aproximación posterior. En la rata este ganglio es fusiforme y está formado por la unión de los dos últimos ganglios cervicales, a veces también incluye el primer ganglio torácico. Una vez localizado el ganglio, se procede a la disección de sus distintas ramas eferentes y a la estimulación de cada una de ellas con electrodos bipolares Ag/AgCl (pulsos de 1 ms, 1-5  $\mu$ A, a 100 Hz durante 5 s) hasta identificar la rama simpática cardíaca por sus efectos cardiovasculares periféricos (aumento de frecuencia cardíaca y ligero aumento de presión arterial). Una vez localizada, se fija la rama del nervio con el electrodo de estimulación por medio de resina de implante elastomérico a base de silicona (Provil® L.Catalyst).

### **3.3 Material utilizado y variables registradas.**

En todos los experimentos se registraron directamente las siguientes variables:

- Flujo respiratorio
- Presión pleural
- Presión arterial
- Frecuencia cardíaca

Estas variables fueron analizadas durante el experimento. A partir de ellas podemos obtener otras variables como son la frecuencia respiratoria instantánea, tiempo inspiratorio y tiempo espiratorio, volumen

corriente , volumen minuto obtenidas a partir del flujo respiratorio, e índice de resistencia obtenida del cociente entre presión pleural y flujo respiratorio y valores de frecuencia cardiaca instantánea obtenidos a partir del registro de frecuencia cardiaca (Figura 8).

### **Almacenamiento y estudio de las señales.**

Las señales de las diferentes variables eran enviadas tras su obtención y amplificación a un panel de conexiones múltiples. Desde este panel se enviaban las señales a un sistema de almacenamiento digital (Neurocorder de Neuro-Data, modelo DR-890) y a un polígrafo de plumillas multicanal (SANEI) para su estudio posterior.

El sistema de almacenamiento consistía en un convertidor analógico-digital multiplexado, del cual utilizamos 4 canales (modo 4). Los diferentes canales y las variables grabadas “on line” en cada uno de ellos son:

- C2: flujo respiratorio
- C3: presión pleural
- C4: presión arterial
- C6: frecuencia cardiaca

En todos ellos la frecuencia de muestreo fue de 11 kHz y el rango de trabajo de  $\pm 8$  voltios.

Durante el transcurso de la experiencia también quedaron grabadas las explicaciones dadas en tiempo real, sobre el desarrollo de los experimentos. Las señales, una vez digitalizadas, fueron almacenadas en cinta de vídeo comercial mediante grabación en vídeo grabador-reproductor (JVC).

Para el registro gráfico se dispuso en paralelo un polígrafo de plumillas de 7 canales, con 40 mm de ancho de registro por canal, con sensores y módulos de acondicionamiento. La velocidad del papel más frecuente para el registro de las variables fisiológicas fue de 100 mm/min. Se utilizaron también dos programas de adquisición, análisis e impresión de señales: Spike2 (CED), con el convertidor analógico-digital 1401, y Chart 5 de Power Lab con convertidor analógico-digital.

Para el estudio del tono simpático-parasimpático se utilizó el análisis de variabilidad de frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica mediante transformada discreta de wavelets de Daubechies 12. Esta técnica de evaluación ha sido desarrollada por el laboratorio de sistema nervioso autónomo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lisboa, con la que este grupo de investigación mantiene una estrecha colaboración.

Los datos obtenidos en Chart 5 fueron posteriormente procesados en entorno Origin Lab (Origin Lab Scientific Graphing and Analysis Software, Origin Lab Corporation, Northampton, MA, USA). Se realizó estudio pico a pico de presión arterial para reconstruir la curva de evolución temporal de presión sistólica y frecuencia cardíaca, que fueron calculados e interpolados en entorno Matlab (MathWorks, Natick, MA, USA). El Maths Wavelet Toolbox (Matlab, MathWorks) se utilizó para realizar el análisis DWT Db12 de los datos interpolados del intervalo R-R y de la presión arterial sistólica en el dominio del tiempo. Los datos se descompusieron ( $f_{RR(t)}$  y  $f_{SBP(t)}$ ) para obtener distintas escalas de resolución. La frecuencia central asociada con cada escala,  $f_c$ , se calculó mediante  $f_c = F_c/a\Delta$  donde “ $F_c$ ” es la frecuencia central de la wavelet, “ $a$ ” es  $2^{-j}$  donde la escala es  $j$  y  $\Delta$  es el período del intervalo. La señal se descompuso en 12 escalas (Db12). La transformada de wavelet de las señales analizadas a escala  $j$  y posición  $\mu$  se calcula usando la fórmula

$$Wf(\mu, j) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \frac{1}{\sqrt{2^j}} \Psi\left(\frac{t - \mu}{2^j}\right) dt$$

donde  $\psi$  es la función wavelet,  $Wf(\mu, j)$  es el coeficiente wavelet para cada escala y  $f(t)$  cualquiera de los dos  $f_{RR(t)}$  o  $f_{SBP(t)}$ .

Los coeficientes wavelet seleccionados para las distintas escalas en ratas presentan una frecuencia entre 0,038-0,15 Hz (LF) y 0,15-0,6 Hz (HF). El LF se utiliza como índice de la actividad simpática, mientras el HF se utiliza como índice de la actividad parasimpática.

### **Material técnico utilizado para el registro de las variables.**

#### ***Dispositivos y Transductores.***

##### Transductores de presión.

Para la medida de la presión pleural valorada como presión esofágica se utilizó un transductor de presión aneroide, de la casa Coulbourn Instruments, modelo T41-05 y un transductor de presión diferencial modelo SP-2040D, para la valoración del flujo respiratorio.

Estos transductores presentan una membrana balanceada por puente de Wheatstone. Las resistencias que constituyen el puente de Wheatstone son galgas extensométricas de una sustancia siliconada que varían su resistencia frente a pequeños estiramientos. Las galgas extensométricas pueden ser modificadas por la presión ejercida desde dos compartimentos independientes, lo que permite obtener la diferencia entre las dos presiones actuantes.

Para la medida de la presión arterial se empleó un transductor modelo MP-15D, de la casa Coulbourn Instrument. Presenta un rango de actividad de -50 a 300 mmHg y una sensibilidad de 50  $\mu\text{V}/\text{V}/\text{mmHg}$ .

### Neumotacógrafo.

Permitió el registro del flujo respiratorio. El modelo utilizado ha sido el tipo Fleisch (00) con una sensibilidad de 11.25 ml/s equivalente a 1 mmH<sub>2</sub>O. Se conectó a la cánula traqueal. Consiste básicamente en un tubo rígido, cuyo diseño permite únicamente el paso de aire en régimen laminar. Para ello presenta en su interior un sistema de canalículos, formando una rejilla fina, que aseguran esa circulación laminar con una resistencia baja y constante del aire.

Podemos definir el flujo de un fluido como la razón entre la variación o gradiente de presión y la resistencia. Si la resistencia permanece constante, serán únicamente los cambios de presión los que modifiquen directamente el flujo de aire.  $F=P/R$ , siendo F: el flujo instantáneo, P: el gradiente de presión, R: la resistencia al flujo de aire.

Conectando el neumotacógrafo a un transductor de presión diferencial mediante dos conexiones situadas a cada uno de los lados de la resistencia mecánica, se obtuvo el gradiente de presión que es directamente proporcional al flujo de aire.

El registro obtenido es el neumotacograma, con variaciones cíclicas de acuerdo con las fases de la respiración. De este modo, en cada ciclo respiratorio se pueden definir dos puntos de flujo cero, correspondientes al final de la inspiración y de la espiración y dos puntos de deflexión máxima del registro, correspondientes al flujo máximo inspiratorio y espiratorio. El

flujo instantáneo puede definirse en cualquier momento del ciclo, correspondiendo con la pendiente de la curva inscrita en ese punto.

#### Tacómetro.

La frecuencia cardiaca instantánea se obtuvo mediante tacómetro, modelo S77-26 de la casa Coulburn Instruments. El sistema consiste en un procesador analógico que convierte el intervalo interlatido en un determinado valor de voltaje de salida que es proporcional a la señal de entrada. Sus características principales son: frecuencia de respuesta desde 4 a 1500 entradas/min. Tiempo de respuesta inmediata, con una estabilidad 1.5%. La señal de entrada fue la  $dP/dt$  obtenida desde el registro de presión arterial.

#### Amplificadores.

Para el registro de la presión pleural, flujo respiratorio y presión arterial se utilizaron amplificadores modelo S72-25, de la casa CoulBourn Instruments, con un nivel de entrada máximo de 10 mV, una resistencia de entrada de  $10^{10} \Omega$  y una impedancia de salida de 50  $\Omega$ .

#### ***Otros Dispositivos Empleados.***

#### Osciloscopio digital.

Modelo VC-6023 de Hitachi. Este dispositivo permite trabajar con dos canales simultáneos, digitalizar la señal y mediante un programa propio calcular dimensiones y exportar resultados a un ordenador o plotter. Se utilizaron dos unidades. Una de ellas se utilizó para visualizar flujo y presión

pleural, pudiéndose calcular también la resistencia respiratoria, gracias a la posibilidad de graficar estas dos variables en el modo XY.

La otra unidad fue utilizada para visualizar la intensidad de la estimulación eléctrica en tiempo real. La intensidad se obtenía de forma indirecta haciendo pasar un voltaje conocido a través de una resistencia de valor conocido. Dividiendo el valor del voltaje por la resistencia se obtiene el valor de la intensidad.

#### Osciloscopio analógico.

Modelo 5112 de Tektronik. Este dispositivo permite trabajar con cinco canales simultáneos. Se utilizó para visualizar en tiempo real el flujo respiratorio, la presión pleural y la presión arterial.

#### Electrodos de estimulación bipolares.

Para la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH), se utilizaron electrodos de estimulación concéntricos bipolares (SNE 100, Rodhes Medical Electrodes).

#### Microposicionador electrohidráulico.

Se utilizó para realizar desplazamientos micrométricos del microelectrodo de estimulación. El modelo utilizado fue el 607-W de David Kopf Instruments, con un recorrido mínimo de 1 $\mu$ .

#### Plato termostático.

El plato térmico se programó para disminuir la temperatura corporal

gradualmente 1º C cada 5 minutos, manteniendo durante 5 minutos la temperatura elegida para la obtención de datos.

#### Generador de onda cuadrada.

Modelo CS-220<sup>a</sup> de la casa Cibertec. Se utilizó como fuente de impulsos para la estimulación a través de los microelectrodos de estimulación.

#### Unidad de aislamiento.

Para evitar la aparición de posibles artefactos en la señal. Modelo 100 de Cibertec.

#### Polígrafo.

Se empleó un registrador con impresión térmica SANEI, de 8 canales, con 40 mm de ancho de registro por canal, con sensores y módulos de acondicionamiento. Cada uno de estos canales de registro consiste en un registrador del tipo de bobina móvil, en el que la pluma térmica permanece unida a una bobina que puede girar en los dos sentidos, entre los polos de un imán. Como la impedancia de entrada de la bobina es baja, la señal sufre un proceso de amplificación que incrementa la tensión de la señal pero también necesita una preamplificación de potencia.

Las deflexiones de la pluma se registran sobre papel que se desliza bajo las mismas en sentido transversal al giro de las plumas. La superposición de ambos movimientos es la que proporciona la representación gráfica de la variable en el tiempo. Se utilizaron rollos de papel para impresora térmica con coordenadas cartesianas rectangulares.

La velocidad de papel más frecuente para el registro de las variables fisiológicas fue de 100 mm/min.

#### Panel de conexiones múltiples.

Con una capacidad de 28 entradas intercambiables y 45 salidas. Diseñado por el profesor Marc Stefan Dawid Milner y fabricado por la empresa Alava Ingenieros.

#### Respirador

Se utilizó el modelo Harvard 683 para roedores. El modelo permite la variación de volúmenes inspirados o de frecuencia respiratoria para mantener constante el volumen minuto.

#### Analizador de CO<sub>2</sub>

Para mantener una presión parcial de CO<sub>2</sub> en el aire espirado del 4.5% durante la respiración asistida se utiliza un analizador de rápido de CO<sub>2</sub> portátil modelo FM1 de ADC Electronics.

### **3.4 Fármacos utilizados.**

#### **Pentotal sódico.**

Como anestésico ha sido utilizado Pentotal sódico 60 mg/kg i.v.

Dosis de ataque: 0.1 ml/100 g i.p.

Dosis de mantenimiento: 0.1-0.2 ml i.v. de una dilución al 20% de 0.2 ml de solución de 60 mg/kg en 0.8 ml de suero salino.

**Lidocaína.**

Es un anestésico local del tipo de la aminoacilamida de xilidina, que se aplicó localmente en las zonas de incisión durante la fase quirúrgica.

**Galamina.**

Es un bloqueante neuromuscular que produce parálisis no despolarizante del músculo esquelético, inhibiendo los movimientos respiratorios espontáneos y facilitando, por tanto, la ventilación asistida. Debe ser utilizado con especial precaución puesto que su administración elimina el movimiento como respuesta secundaria al dolor, por eso su utilización en animales de experimentación requiere permisos especiales emitidos por la autoridad competente. Se utiliza a una dosis inicial de 20 mg/kg iv, seguido de una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/h.

**3.5 Otros complementos no farmacológicos utilizados.**

Oxígeno: en todo momento el animal de experimentación respira una mezcla de aire enriquecido con un 21% de oxígeno humedecido.

**3.6 Protocolo experimental.****3.6.1 Caracterización de la actividad cardiorrespiratoria en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).**

Se situó estereotáxicamente el microelectrodo de estimulación en el área de defensa hipotalámica (coordinada posterior desde bregma -2.2 mm, 0.6 mm lateral a la línea media y de 8 a 9 mm de profundidad con

respecto a la superficie cerebral, Paxinos y Watson, 1997). Para la estimulación eléctrica se utiliza un electrodo de estimulación concéntrico bipolar (SNE 100, RODHES Medical Electrodes).

Se analizaron los cambios cardiovasculares y respiratorios durante estimulación eléctrica (30-40  $\mu$ A, 100 Hz, pulsos de 1 ms, durante 10 s) del aDH.

Los cambios en los parámetros respiratorios y cardiovasculares provocados por la estimulación eléctrica del aDH se analizaron durante la disminución aguda y progresiva de la temperatura corporal en intervalos de 2°C desde la temperatura fisiológica, 38°C (control), hasta 24°C. Se compararon los valores obtenidos de flujo respiratorio, presión pleural, presión arterial y frecuencia cardíaca 10s antes, durante y 10s después de la estimulación eléctrica del aDH para cada intervalo de temperatura.

### **3.6.2 Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del aDH.**

Se utilizó el mismo protocolo experimental que en el apartado anterior utilizando animales de experimentación con respiración asistida.

Los cambios en los parámetros cardiovasculares y en la variabilidad del tono simpático-parasimpático provocados por la estimulación eléctrica del aDH se analizaron durante la disminución aguda y progresiva de la temperatura corporal en intervalos de 2°C desde la temperatura fisiológica, 38°C (control), hasta 24°C. Se compararon los valores obtenidos de presión arterial, frecuencia cardíaca, actividad simpática y parasimpática 10s antes,

durante y 10s después de la estimulación eléctrica del aDH para cada intervalo de temperatura.

### **3.6.3 Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del aDH.**

Se utilizó el mismo protocolo experimental que en los dos apartados anteriores utilizando animales de experimentación quimio y barodenergados con respiración asistida.

Los cambios en los parámetros cardiovasculares provocados por la estimulación eléctrica del aDH se analizaron durante la disminución aguda y progresiva de la temperatura corporal en intervalos de 2°C desde la temperatura fisiológica, 38°C (control), hasta 24°C. Se compararon los valores obtenidos de presión arterial y frecuencia cardíaca 10s antes, durante y 10s después de la estimulación eléctrica del aDH para cada intervalo de temperatura.

### **3.6.4 Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva por estimulación del nervio simpático cardíaco en ratas con respiración asistida.**

Se utilizó el mismo protocolo experimental que en los apartados anteriores utilizando animales de experimentación con respiración asistida en los que la estimulación del aDH se sustituye por estimulación de las fibras eferentes del nervio simpático cardíaco a la salida del ganglio estrellado.

Los cambios en los parámetros cardiovasculares provocados por la estimulación eléctrica del nervio simpático cardíaco se analizaron durante la disminución aguda y progresiva de la temperatura corporal en intervalos de 2°C desde la temperatura fisiológica, 38°C (control), hasta 24°C. Se compararon los valores obtenidos de presión arterial y frecuencia cardíaca 10s antes, durante y 10s después de la estimulación eléctrica del nervio simpático cardíaco para cada intervalo de temperatura.

### **3.7 Procesamiento histológico.**

La lesión eléctrica, producida por el electrodo de estimulación nos permitió confirmar la posición del electrodo en el aDH. Al final de los experimentos se inyectó pentotal sódico, 4 mg/kg por vía intravenosa, para inducir una anestesia profunda. A continuación se extrajo el encéfalo. Se realizó transección medular entre los límites bulboespinal y medio colicular.

Se introdujo el tronco del encéfalo en una solución de formol 50 ml al 5% y se procedió a cortarlo en secciones de 80 µm, con criotomo (Leica Instruments GMBH, Mod.1206). Los cortes así obtenidos fueron posteriormente teñidos con rojo neutro.

### **3.8 Tratamiento estadístico.**

Los procedimientos del cálculo utilizado se han adaptado a las características de las variables, teniendo en cuenta el error por la distinta reactividad de los animales componentes de cada muestra.

Para valorar los resultados de las medias obtenidas dentro de un mismo grupo de animales, una vez comprobada la normalidad y homocedasticidad de las variables de cada muestra se realizó mediante la

prueba T para muestras relacionadas, utilizando el programa estadístico informático SPSS. Las diferencias han sido consideradas significativas cuando  $p < 0.05$ . En todos los casos, se han utilizado representaciones gráficas en forma de histograma.

La distribución total de animales utilizados en cada uno de los grupos experimentales ha servido para disponer del número necesario en cada caso concreto para el estudio estadístico. Ha sido posible reunir series de animales con datos muy homogéneos.

Se realizaron medidas del tiempo inspiratorio, tiempo espiratorio, frecuencia respiratoria instantánea, volumen corriente, volumen minuto, presión pleural, flujo respiratorio, índice de resistencia, presión arterial y frecuencia cardíaca instantánea. Estas medidas han sido tomadas 10 segundos antes de la estimulación, durante la estimulación y 10 segundos después de la estimulación. Sólo se han valorado los datos obtenidos en los experimentos en los que el estudio histológico confirmó que las distintas estimulaciones fueron realizadas en el aDH.



## 4 RESULTADOS

### 4.1 Caracterización de la actividad cardiorrespiratoria en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).

#### 4.1.1 Caracterización de la actividad respiratoria en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Se caracterizó la actividad respiratoria basal en condiciones de hipotermia aguda, provocando una disminución progresiva de la temperatura en ratas con respiración espontánea (n=8). Se midieron parámetros como flujo inspiratorio, flujo espiratorio, volumen corriente, frecuencia respiratoria, volumen minuto, tiempo inspiratorio, tiempo espiratorio, presión pleural espiratoria, presión pleural inspiratoria, índice de resistencia respiratoria, índice de resistencia inspiratoria, e índice de resistencia espiratoria.

#### **Respuesta de 38°C a 36°C.**

Durante la temperatura control (38°C), los parámetros respiratorios basales mostraron los siguientes valores: flujo inspiratorio  $0,22 \pm 0,032$  ml/seg; flujo espiratorio  $0,37 \pm 0,049$  ml/seg; presión pleural inspiratoria  $-1,48 \pm 0,081$  cmH<sub>2</sub>O; presión pleural espiratoria  $-0,57 \pm 0,098$  cmH<sub>2</sub>O; tiempo inspiratorio  $0,22 \pm 0,0077$  seg; tiempo espiratorio  $0,39 \pm 0,012$  seg; volumen corriente  $1,77 \pm 0,061$  ml; ; índice de resistencia respiratoria  $1,73 \pm 0,33$ ; índice de resistencia inspiratoria  $8,88 \pm 3$ ; índice de resistencia espiratoria  $1,77 \pm 0,46$ ; frecuencia respiratoria  $100,31 \pm 2,81$  resp/min; y volumen minuto  $177,4 \pm 5,3$  ml/min.

A 36°C se obtuvieron los siguientes datos: flujo inspiratorio  $0,22 \pm 0,05$  ml/seg; flujo espiratorio  $0,33 \pm 0,045$  ml/seg; presión pleural inspiratoria  $-1,36 \pm 0,059$  cmH<sub>2</sub>O; presión pleural espiratoria  $-0,59 \pm 0,081$  cmH<sub>2</sub>O; tiempo inspiratorio  $0,23 \pm 0,0087$  seg; tiempo espiratorio  $0,42 \pm 0,023$  seg; volumen corriente  $1,77 \pm 0,09$  ml; índice de resistencia respiratoria  $1,47 \pm 0,26$ ; índice de resistencia inspiratoria  $7,48 \pm 1,78$ ; índice de resistencia espiratoria  $1,86 \pm 0,41$ ; frecuencia respiratoria  $90,84 \pm 3,61$  resp/min; y volumen minuto  $162 \pm 13,5$  ml/min.

Se observó una disminución estadísticamente significativa de la presión pleural inspiratoria de  $-1,48 \pm 0,081$  a  $-1,36 \pm 0,059$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ); un incremento significativo del tiempo inspiratorio de  $0,22 \pm 0,0077$  a  $0,23 \pm 0,0087$  seg ( $p < 0,05$ ) y una reducción significativa de la frecuencia respiratoria de  $100,31 \pm 2,81$  a  $90,84 \pm 3,61$  resp/min ( $p < 0,01$ ).

Tablas I (a-l). Figuras 9 (a), 10 (a-b), 11, 16-20.

### **Respuesta de 36°C a 34°C.**

Los cambios respiratorios registrados en respuesta a la disminución de la temperatura de 36°C a 34°C fueron los siguientes: el flujo inspiratorio disminuyó de  $0,22 \pm 0,05$  a  $0,21 \pm 0,047$  ml/seg ( $p < 0,05$ ); el flujo espiratorio se redujo de  $0,33 \pm 0,045$  a  $0,27 \pm 0,022$  ml/seg; la presión pleural inspiratoria aumentó de  $-1,36 \pm 0,059$  a  $-1,5 \pm 0,12$  cmH<sub>2</sub>O; la presión pleural espiratoria aumentó de  $-0,59 \pm 0,0081$  a  $-0,54 \pm 0,065$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio se incrementó de  $0,23 \pm 0,0087$  a  $0,26 \pm 0,013$  seg ( $p < 0,01$ ); el tiempo espiratorio aumentó de  $0,42 \pm 0,023$  a  $0,45 \pm 0,026$  seg ( $p < 0,01$ ); el volumen corriente se incrementó de  $1,77 \pm 0,09$  a  $1,86 \pm 0,13$  ml; el índice de resistencia respiratoria aumentó de  $1,47 \pm 0,26$  a  $1,93 \pm 0,28$  ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia inspiratoria se incrementó de  $7,48 \pm$

1,78 a  $8,26 \pm 1,68$ ; el índice de resistencia espiratoria aumentó de  $1,86 \pm 0,41$  a  $1,89 \pm 0,22$ ; la frecuencia respiratoria disminuyó de  $90,84 \pm 3,61$  a  $87,16 \pm 5,21$  resp/min; y el volumen minuto se incrementó de  $162 \pm 13,5$  a  $165,8 \pm 23$  ml/min.

Con respecto a la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ), fueron estadísticamente significativos los cambios a  $34^{\circ}\text{C}$  observados en: el flujo espiratorio que disminuyó de  $0,37 \pm 0,049$  a  $0,27 \pm 0,022$  ml/seg ( $p < 0,05$ ); el tiempo inspiratorio, que aumentó de  $0,22 \pm 0,0077$  a  $0,26 \pm 0,013$  seg ( $p < 0,01$ ); el tiempo espiratorio, que se incrementó de  $0,39 \pm 0,012$  a  $0,45 \pm 0,026$  seg ( $p < 0,05$ ); y la frecuencia respiratoria, que se redujo de  $100,31 \pm 2,81$  a  $87,16 \pm 5,21$  resp/min ( $p < 0,05$ );.

Tablas I (a-l). Figuras 9 (a), 10 (b-c), 11, 16-20.

### **Respuesta de $34^{\circ}\text{C}$ a $32^{\circ}\text{C}$ .**

Al aproximar la temperatura a una hipotermia moderada, de  $34^{\circ}\text{C}$  a  $32^{\circ}\text{C}$ , la respuesta respiratoria se caracterizó por los siguientes valores: el flujo inspiratorio se mantuvo de  $0,21 \pm 0,047$  a  $0,21 \pm 0,051$  ml/seg; el flujo espiratorio disminuyó de  $0,27 \pm 0,022$  a  $0,26 \pm 0,029$  ml/seg; la presión pleural inspiratoria se incrementó de  $-1,5 \pm 0,12$  a  $-1,6 \pm 0,11$  cmH<sub>2</sub>O; la presión pleural espiratoria aumentó de  $-0,54 \pm 0,065$  a  $-0,48 \pm 0,034$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio se incrementó de  $0,26 \pm 0,013$  a  $0,27 \pm 0,017$  seg; el tiempo espiratorio aumentó de  $0,45 \pm 0,026$  a  $0,53 \pm 0,051$  seg ( $p < 0,05$ ); el volumen corriente se incrementó de  $1,86 \pm 0,13$  a  $1,97 \pm 0,15$  ml ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia respiratoria aumentó de  $1,93 \pm 0,28$  a  $2,32 \pm 0,17$ ; el índice de resistencia inspiratoria se incrementó de  $8,26 \pm 1,68$  a  $8,68 \pm 1,23$ ; el índice de resistencia espiratoria disminuyó de  $1,89 \pm 0,22$  a  $1,76 \pm 0,23$ ; la frecuencia respiratoria se redujo de  $87,16 \pm 5,21$  a  $79,54 \pm 7,01$  resp/min

( $p < 0,05$ ); y el volumen minuto disminuyó de  $165,8 \pm 23$  a  $162,1 \pm 28,4$  ml/min;

Los cambios de los parámetros respiratorios a  $32^{\circ}\text{C}$  con respecto a la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ) fueron estadísticamente significativos en el caso de: el flujo espiratorio, que disminuyó de  $0,37 \pm 0,049$  a  $0,26 \pm 0,029$  ml/seg ( $p < 0,05$ ); el tiempo inspiratorio, que aumentó de  $0,22 \pm 0,0077$  a  $0,27 \pm 0,017$  seg ( $p < 0,05$ ); el tiempo espiratorio, que se incrementó de  $0,39 \pm 0,012$  a  $0,53 \pm 0,051$  seg ( $p < 0,05$ ); y la frecuencia respiratoria, que se redujo de  $100,31 \pm 2,81$  a  $79,54 \pm 7,01$  resp/min ( $p < 0,05$ ).

Tablas I (a-l). Figuras 9 (a), 10 (c-d), 11, 16-20.

### **Respuesta de $32^{\circ}\text{C}$ a $30^{\circ}\text{C}$ .**

Se observaron los siguientes cambios al disminuir la temperatura de  $32^{\circ}\text{C}$  a  $30^{\circ}\text{C}$ : el flujo inspiratorio aumentó de  $0,21 \pm 0,051$  a  $0,23 \pm 0,047$  ml/seg; el flujo espiratorio disminuyó de  $0,26 \pm 0,029$  a  $0,23 \pm 0,034$  ml/seg ( $p < 0,05$ ); la presión pleural inspiratoria se mantuvo en cifras de  $-1,6 \pm 0,11$  cmH<sub>2</sub>O; la presión pleural espiratoria se incrementó de  $-0,48 \pm 0,034$  a  $-0,41 \pm 0,044$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio aumentó de  $0,27 \pm 0,017$  a  $0,29 \pm 0,019$  seg; el tiempo espiratorio se incrementó de  $0,53 \pm 0,051$  a  $0,6 \pm 0,074$  seg ( $p < 0,05$ ); el volumen corriente aumentó de  $1,97 \pm 0,15$  a  $2,21 \pm 0,19$  ml; el índice de resistencia respiratoria se incrementó de  $2,32 \pm 0,17$  a  $2,45 \pm 0,19$ ; el índice de resistencia inspiratoria disminuyó de  $8,68 \pm 1,23$  a  $7,4 \pm 0,98$ ; el índice de resistencia espiratoria aumentó de  $1,76 \pm 0,23$  a  $1,85 \pm 0,42$ ; la frecuencia respiratoria se redujo de  $79,54 \pm 7,01$  a  $74,18 \pm 7,94$  resp/min ( $p < 0,01$ ); y el volumen minuto se incrementó de  $162,1 \pm 28,4$  a  $173,2 \pm 34,7$  ml/min;.

Comparando los parámetros respiratorios a 30°C con respecto a la temperatura control (38°C) fueron estadísticamente significativos los cambios observados en: el flujo espiratorio, que disminuyó de  $0,35 \pm 0,049$  a  $0,23 \pm 0,034$  ml/seg ( $p < 0,05$ ); el tiempo inspiratorio, que aumentó de  $0,22 \pm 0,0077$  a  $0,29 \pm 0,019$  seg ( $p < 0,05$ ); el tiempo espiratorio, que se incrementó de  $0,39 \pm 0,012$  a  $0,6 \pm 0,074$  seg ( $p < 0,05$ ); y la frecuencia respiratoria, que se redujo de  $100,31 \pm 2,81$  a  $74,18 \pm 7,94$  resp/min ( $p < 0,05$ );.

Tablas I (a-l). Figuras 9 (a y b), 10 (d-e), 11, 16-20.

### **Respuesta de 30°C a 28°C.**

Al disminuir la temperatura de 30°C a 28°C, los cambios en los parámetros respiratorios registrados fueron los siguientes: el flujo inspiratorio aumentó de  $0,23 \pm 0,047$  a  $0,26 \pm 0,069$  ml/seg; el flujo espiratorio disminuyó de  $0,23 \pm 0,034$  a  $0,22 \pm 0,04$  ml/seg; la presión pleural inspiratoria mantuvo valores similares pasando de  $-1,6 \pm 0,11$  a  $-1,6 \pm 0,13$  cmH<sub>2</sub>O; la presión pleural espiratoria se incrementó de  $-0,41 \pm 0,044$  a  $-0,35 \pm 0,022$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio disminuyó de  $0,29 \pm 0,019$  a  $0,28 \pm 0,018$  seg; el tiempo espiratorio aumentó de  $0,6 \pm 0,074$  a  $0,69 \pm 0,1$  seg ( $p < 0,05$ ); el volumen corriente se incrementó de  $2,21 \pm 0,19$  a  $2,29 \pm 0,18$  ml; el índice de resistencia respiratoria aumentó de  $2,45 \pm 0,19$  a  $2,46 \pm 0,22$ ; el índice de resistencia inspiratoria disminuyó de  $7,4 \pm 0,98$  a  $6,63 \pm 1,14$ ; el índice de resistencia espiratoria se redujo de  $1,85 \pm 0,42$  a  $1,59 \pm 0,24$ ; la frecuencia respiratoria disminuyó de  $74,18 \pm 7,94$  a  $68,04 \pm 8,36$  resp/min ( $p < 0,001$ ); y el volumen minuto se redujo de  $173,2 \pm 34,7$  a  $164,6 \pm 33,5$  ml/min.

Los cambios de los parámetros respiratorios a 28°C con respecto a la

temperatura control (38°C) fueron estadísticamente significativos en el caso de: el flujo espiratorio, que disminuyó de  $0,37 \pm 0,049$  a  $0,22 \pm 0,04$  ml/seg ( $p < 0,05$ ); el tiempo inspiratorio, que aumentó de  $0,22 \pm 0,0077$  a  $0,28 \pm 0,018$  seg ( $p < 0,05$ ); el tiempo espiratorio, que se incrementó de  $0,39 \pm 0,012$  a  $0,69 \pm 0,1$  seg ( $p < 0,05$ ); y la frecuencia respiratoria, que se redujo de  $100,31 \pm 2,81$  a  $68,04 \pm 8,36$  resp/min ( $p < 0,01$ ).

Tablas I (a-l). Figuras 9 (b), 10 (e-f), 11, 16-20.

### **Respuesta de 28°C a 26°C.**

Durante la hipotermia severa, de 28°C a 26°C, los cambios respiratorios registrados fueron los siguientes: el flujo inspiratorio disminuyó de  $0,26 \pm 0,069$  a  $0,17 \pm 0,014$  ml/seg; el flujo espiratorio se redujo de  $0,22 \pm 0,04$  a  $0,16 \pm 0,017$  ml/seg; la presión pleural inspiratoria disminuyó de  $-1,6 \pm 0,13$  a  $-1,45 \pm 0,08$  cmH<sub>2</sub>O; la presión pleural espiratoria aumentó de  $-0,35 \pm 0,022$  a  $-0,29 \pm 0,04$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio se incrementó de  $0,28 \pm 0,018$  a  $0,32 \pm 0,011$  seg ( $p < 0,05$ ); el tiempo espiratorio aumentó de  $0,69 \pm 0,1$  a  $0,88 \pm 0,11$  seg ( $p < 0,05$ ); el volumen corriente se incrementó de  $2,29 \pm 0,18$  a  $2,36 \pm 0,12$  ml; el índice de resistencia respiratoria aumentó de  $2,46 \pm 0,22$  a  $3,32 \pm 0,23$  ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia inspiratoria se incrementó de  $6,63 \pm 1,14$  a  $8,08 \pm 0,29$ ; el índice de resistencia espiratoria aumentó de  $1,59 \pm 0,24$  a  $1,83 \pm 0,29$ ; la frecuencia respiratoria disminuyó de  $68,04 \pm 8,36$  a  $52,45 \pm 4,86$  resp/min; y el volumen minuto se redujo de  $164,6 \pm 33,5$  a  $126,4 \pm 16,5$  ml/min;.

Con respecto a la temperatura control (38°C) fueron estadísticamente significativos los siguientes cambios a 26°C: el flujo espiratorio, que disminuyó de  $0,37 \pm 0,049$  a  $0,16 \pm 0,017$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); la presión pleural espiratoria, que aumentó de  $-0,57 \pm 0,098$  a  $-0,29 \pm 0,04$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ); el

tiempo inspiratorio, que se incrementó de  $0,22 \pm 0,0077$  a  $0,32 \pm 0,011$  seg ( $p < 0,001$ ); el tiempo espiratorio, que aumentó de  $0,39 \pm 0,012$  a  $0,88 \pm 0,11$  seg ( $p < 0,01$ ); el volumen corriente, que se incrementó de  $1,77 \pm 0,061$  a  $2,36 \pm 0,12$  ml ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia respiratoria aumentó de  $1,73 \pm 0,33$  a  $3,32 \pm 0,23$  ( $p < 0,05$ ); la frecuencia respiratoria, que disminuyó de  $100,31 \pm 2,81$  a  $52,45 \pm 4,86$  resp/min ( $p < 0,001$ ); y el volumen minuto que se redujo de  $177,4 \pm 5,3$  a  $126,4 \pm 16,5$  ml/min ( $p < 0,05$ ).

Tablas I (a-l). Figuras 9 (b), 10 (f-g), 11, 16-20.

### **Respuesta de 26°C a 24°C.**

Al disminuir la temperatura de 26°C a 24°C, los datos obtenidos de las variables respiratorias analizadas fueron los siguientes: el flujo inspiratorio se mantuvo en valores similares de  $0,17 \pm 0,014$  a  $0,17 \pm 0,015$  ml/seg; el flujo espiratorio no se modificó pasando de  $0,16 \pm 0,017$  a  $0,16 \pm 0,018$  ml/seg; la presión pleural inspiratoria aumentó de  $-1,45 \pm 0,08$  a  $-1,46 \pm 0,07$  cmH<sub>2</sub>O; la presión pleural espiratoria se redujo de  $-0,29 \pm 0,04$  a  $-0,31 \pm 0,026$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio aumentó de  $0,32 \pm 0,011$  a  $0,34 \pm 0,011$  seg ( $p < 0,05$ ); el tiempo espiratorio se incrementó de  $0,88 \pm 0,11$  a  $1,04 \pm 0,18$  seg; el volumen corriente aumentó de  $2,36 \pm 0,12$  a  $2,47 \pm 0,14$  ml; el índice de resistencia respiratoria se incrementó de  $3,32 \pm 0,23$  a  $3,44 \pm 0,16$ ; el índice de resistencia inspiratoria aumentó de  $8,08 \pm 0,29$  a  $8,34 \pm 0,22$ ; el índice de resistencia espiratoria se incrementó de  $1,83 \pm 0,29$  a  $2,11 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ); la frecuencia respiratoria se redujo de  $52,45 \pm 4,86$  a  $48,69 \pm 4,99$  resp/min ( $p < 0,01$ ); y el volumen minuto disminuyó de  $126,4 \pm 16,5$  a  $121,9 \pm 17,1$  ml/min.

Los cambios de los parámetros respiratorios a 24°C con respecto a la temperatura control (38°C) fueron estadísticamente significativos en el caso

de: el flujo espiratorio, que disminuyó de  $0,37 \pm 0,049$  a  $0,16 \pm 0,018$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); la presión pleural espiratoria, que se incrementó de  $-0,57 \pm 0,098$  a  $-0,31 \pm 0,026$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ); el tiempo inspiratorio, que aumentó de  $0,22 \pm 0,0077$  a  $0,34 \pm 0,011$  seg ( $p < 0,001$ ); el tiempo espiratorio, que se incrementó de  $0,39 \pm 0,012$  a  $1,043 \pm 0,18$  seg ( $p < 0,01$ ); el volumen corriente, que aumentó de  $1,77 \pm 0,061$  a  $2,47 \pm 0,14$  ml ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia respiratoria que se incrementó de  $1,73 \pm 0,33$  a  $3,44 \pm 0,16$  ( $p < 0,05$ ); la frecuencia respiratoria, que se redujo de  $100,31 \pm 2,81$  a  $48,69 \pm 4,99$  resp/min ( $p < 0,001$ ); y el volumen minuto disminuyó de  $177,4 \pm 5,1$  a  $121,9 \pm 17,1$  ml/min ( $p < 0,05$ ).

Tablas I (a-l). Figuras 9 (b), 10 (g-h), 11, 16-20.

### **Respuesta de 24°C al recalentamiento (38°C).**

Tras alcanzar una temperatura mínima de 24°C, se procedió al recalentamiento del animal hasta los 38°C obteniendo los siguientes cambios: el flujo inspiratorio se incrementó de  $0,17 \pm 0,015$  a  $0,32 \pm 0,061$  ml/seg ( $p < 0,05$ ); el flujo espiratorio aumentó de  $0,16 \pm 0,018$  a  $0,35 \pm 0,027$  ml/seg ( $p < 0,001$ ); la presión pleural inspiratoria disminuyó de  $-1,46 \pm 0,07$  a  $-1,4 \pm 0,16$  cmH<sub>2</sub>O; la presión pleural espiratoria disminuyó de  $-0,31 \pm 0,026$  a  $-0,34 \pm 0,063$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio se redujo de  $0,34 \pm 0,011$  a  $0,21 \pm 0,01$  seg ( $p < 0,001$ ); el tiempo espiratorio disminuyó de  $1,04 \pm 0,18$  a  $0,32 \pm 0,027$  seg ( $p < 0,01$ ); el volumen corriente se redujo de  $2,47 \pm 0,14$  a  $2,03 \pm 0,22$  ml; el índice de resistencia respiratoria disminuyó de  $3,44 \pm 0,16$  a  $1,57 \pm 0,15$  ( $p < 0,001$ ); el índice de resistencia inspiratoria se redujo de  $8,34 \pm 0,22$  a  $4,66 \pm 0,61$  ( $p < 0,001$ ); el índice de resistencia espiratoria disminuyó de  $2,11 \pm 0,3$  a  $0,95 \pm 0,15$  ( $p < 0,05$ ); la frecuencia respiratoria se incrementó de  $48,69 \pm 4,99$  a  $123,22 \pm 8,19$  resp/min ( $p < 0,001$ ); y el volumen minuto aumentó de  $121,9 \pm 17,1$  a  $253,1 \pm 37,5$  ml/min ( $p < 0,01$ ).

Tras proceder al recalentamiento de la rata y comparar estadísticamente los parámetros respiratorios obtenidos con los de la temperatura control, observamos que eran significativos los siguientes cambios: el tiempo inspiratorio disminuyó de  $0,22 \pm 0,0077$  a  $0,21 \pm 0,01$  seg ( $p < 0,05$ ); el tiempo espiratorio se redujo de  $0,39 \pm 0,012$  a  $0,32 \pm 0,027$  seg ( $p < 0,05$ ); y la frecuencia respiratoria aumentó de  $100,31 \pm 2,82$  a  $123,22 \pm 8,19$  resp/min ( $p < 0,01$ ).

Tablas I (a-l). Figuras 9 (b), 10 (h), 11, 16-20.

#### **4.1.2 Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.**

Se caracterizó la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda, provocando una disminución progresiva de la temperatura en ratas con respiración espontánea (n=8). Se midieron parámetros cardiovasculares como la presión arterial sistólica (PAs), presión arterial diastólica (PAd), presión arterial media (PAm) y frecuencia cardíaca (Fc).

##### **Respuesta de 38°C a 36°C.**

Los cambios en los parámetros cardiovasculares observados durante la disminución de la temperatura de 38°C a 36°C fueron los siguientes: la PAs disminuyó de  $124 \pm 2$  a  $112 \pm 3$  mmHg ( $p < 0,01$ ), la PAd se redujo de  $82 \pm 1$  a  $73 \pm 3$  mmHg ( $p < 0,01$ ), la PAm disminuyó de  $96 \pm 0,5$  a  $86 \pm 2$  mmHg ( $p < 0,01$ ) y la Fc se redujo de  $358 \pm 8$  a  $336 \pm 10$  lpm ( $p < 0,05$ ).

Tablas II (a-d). Figuras 9 (a) y 21.

##### **Respuesta de 36°C a 34°C.**

Se observaron los siguientes cambios al disminuir la temperatura de 36°C a 34°C: la PAs aumentó de  $112 \pm 3$  a  $113 \pm 6$  mmHg, la PAd sufrió una disminución de  $73 \pm 3$  a  $71 \pm 6$  mmHg, la PAm se redujo de  $86 \pm 2$  a  $85 \pm 6$  mmHg, y la Fc se incrementó de  $336 \pm 10$  a  $345 \pm 17$  lpm. No se observaron cambios estadísticamente significativos en ninguna de las variables analizadas.

Respecto a la temperatura control (38°C) tampoco se observaron

cambios estadísticamente significativos en los parámetros cardiovasculares estudiados.

Tablas II (a-d). Figuras 9 (a) y 21.

#### **Respuesta de 34°C a 32°C.**

Los cambios cardiovasculares observados al disminuir la temperatura de 34°C a 32°C son: la PAs disminuyó de  $113 \pm 6$  a  $111 \pm 7$  mmHg, la PAd se redujo de  $71 \pm 6$  a  $68 \pm 7$  mmHg, la PAm disminuyó de  $85 \pm 6$  a  $82 \pm 7$  mmHg, y la Fc se redujo de  $345 \pm 17$  a  $326 \pm 18$  lpm ( $p < 0,05$ ).

No se observaron cambios estadísticamente significativos en las variables cardiovasculares respecto a la temperatura control (38°C).

Tablas II (a-d). Figuras 9 (a) y 21.

#### **Respuesta de 32°C a 30°C.**

Al disminuir la temperatura de 32°C a 30°C las variaciones obtenidas fueron: la PAs aumentó de  $111 \pm 7$  a  $115 \pm 6$  mmHg, la PAd se incrementó de  $68 \pm 7$  a  $72 \pm 6$  mmHg, la PAm aumentó de  $82 \pm 7$  a  $86 \pm 5$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $326 \pm 18$  a  $310 \pm 20$  lpm ( $p < 0,05$ ).

Fue estadísticamente significativo el cambio de la Fc a los 30°C respecto a la temperatura control (38°C), reduciéndose de  $358 \pm 8$  a  $310 \pm 20$  lpm ( $p < 0,05$ ).

Tablas II (a-d). Figuras 9 (a y b) y 21.

### **Respuesta de 30°C a 28°C.**

Obtuvimos los siguientes cambios al disminuir la temperatura de 30°C a 28°C: la PAs aumentó de  $115 \pm 6$  a  $118 \pm 7$  mmHg, la PAd se incrementó de  $72 \pm 6$  a  $75 \pm 7$  mmHg, la PAm aumentó de  $86 \pm 5$  a  $89 \pm 7$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $310 \pm 20$  a  $287 \pm 19$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Fueron estadísticamente significativos los cambios de la Fc a 28°C respecto a temperatura control (38°C), observándose una disminución de  $358 \pm 8$  a  $287 \pm 19$  lpm ( $p < 0,01$ ).

Tablas II (a-d). Figuras 9 (b) y 21.

### **Respuesta de 28°C a 26°C.**

Los parámetros cardiovasculares registrados al disminuir la temperatura de 28°C a 26°C fueron: una disminución de la PAs de  $118 \pm 7$  a  $114 \pm 6$  mmHg, una reducción de la PAd de  $75 \pm 7$  a  $70 \pm 6$  mmHg, disminución de la PAm de  $89 \pm 7$  a  $85 \pm 6$  mmHg, y una reducción de la Fc de  $287 \pm 19$  a  $245 \pm 14$  lpm ( $p < 0,05$ ).

Con respecto a la temperatura control (38°C), fue estadísticamente significativa la disminución de la Fc a 26°C de  $358 \pm 8$  a  $245 \pm 14$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas II (a-d). Figuras 9 (b) y 21.

### **Respuesta de 26°C a 24°C.**

Al reducir la temperatura de 26°C a la mínima de 24°C, se registraron los siguientes cambios en los parámetros cardiovasculares: la PAs

disminuyó de  $114 \pm 6$  a  $111 \pm 5$  mmHg, la PAd se mantuvo en valores similares de  $70 \pm 6$  a  $70 \pm 8$  mmHg, la PAm se redujo de  $85 \pm 6$  a  $84 \pm 7$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $245 \pm 14$  a  $232 \pm 13$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Con respecto a la temperatura control fue estadísticamente significativo el cambio producido en la Fc a  $24^{\circ}\text{C}$  que disminuyó de  $358 \pm 8$  a  $232 \pm 13$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas II (a-d). Figuras 9 (b) y 21.

### **Respuesta de $24^{\circ}\text{C}$ al recalentamiento ( $38^{\circ}\text{C}$ )**

Tras alcanzar una temperatura mínima de  $24^{\circ}\text{C}$ , se procedió al recalentamiento del animal hasta los  $38^{\circ}\text{C}$ , produciéndose los siguientes cambios cardiovasculares: la PAs aumentó de  $111 \pm 5$  a  $131 \pm 6$  mmHg ( $p < 0,05$ ), la PAd se incrementó de  $70 \pm 8$  a  $94 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,05$ ), la PAm aumentó de  $84 \pm 7$  a  $107 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,05$ ), y la Fc se incrementó de  $232 \pm 13$  a  $421 \pm 10$  lpm ( $p < 0,001$ ).

El cambio de la Fc observado en el recalentamiento respecto a la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ) fue estadísticamente significativo, apreciándose un aumento de  $358 \pm 8$  a  $421 \pm 10$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas II (a-d). Figuras 9 (b) y 21.

### **4.1.3 Caracterización de la respuesta cardiorrespiratoria evocada durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.**

Se caracterizó la respuesta cardiorrespiratoria durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda, provocando una disminución progresiva de la temperatura en ratas con respiración espontánea (n=8).

#### **Respuesta control a 38°C.**

##### *Respuesta respiratoria*

Al estimular el aDH a 38°C los parámetros respiratorios sufrieron los siguientes cambios: el flujo inspiratorio aumentó de  $0,22 \pm 0,032$  a  $0,54 \pm 0,088$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); el flujo espiratorio se incrementó de  $0,37 \pm 0,049$  a  $0,70 \pm 0,10$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); la presión pleural inspiratoria aumentó de  $-1,48 \pm 0,081$  a  $-2,31 \pm 0,25$  cmH<sub>2</sub>O; la presión pleural espiratoria se incrementó de  $-0,57 \pm 0,098$  a  $-0,51 \pm 0,11$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ); el tiempo inspiratorio disminuyó de  $0,22 \pm 0,0077$  a  $0,19 \pm 0,0043$  seg ( $p < 0,01$ ); el tiempo espiratorio se redujo de  $0,39 \pm 0,012$  a  $0,27 \pm 0,01$  seg ( $p < 0,001$ ); el volumen corriente se incrementó de  $1,77 \pm 0,061$  a  $2,94 \pm 0,34$  ml ( $p < 0,01$ ); el índice de resistencia respiratoria se redujo de  $1,73 \pm 0,33$  a  $1,54 \pm 0,2$ ; el índice de resistencia inspiratoria disminuyó de  $8,88 \pm 3$  a  $5,03 \pm 1,23$ ; el índice de resistencia espiratoria se redujo de  $1,77 \pm 0,46$  a  $0,42 \pm 0,11$  ( $p < 0,05$ ); la frecuencia respiratoria aumentó de  $100,31 \pm 2,81$  a  $128,86 \pm 4,2$  resp/min ( $p < 0,001$ ); y el volumen minuto se incrementó de  $177,4 \pm 5,3$  a  $372,8 \pm 35,6$  ml/min ( $p < 0,01$ ).

La intensidad de cambio en valores absolutos para cada una de las variables analizadas fue: flujo inspiratorio  $0,32 \pm 0,058$  ml/seg; flujo espiratorio  $0,33 \pm 0,067$  ml/seg; presión pleural inspiratoria  $-0,83 \pm 0,33$  cmH<sub>2</sub>O; presión pleural espiratoria  $0,063 \pm 0,021$  cmH<sub>2</sub>O; tiempo inspiratorio  $-0,025 \pm 0,007$  seg; tiempo espiratorio  $-0,12 \pm 0,013$  seg; volumen corriente  $1,17 \pm 0,31$  ml; índice de resistencia respiratoria  $-0,19 \pm 0,23$ ; índice de resistencia inspiratoria  $-3,85 \pm 1,82$ ; índice de resistencia espiratoria  $-1,35 \pm 0,5$ ; frecuencia respiratoria  $28,55 \pm 4,14$  resp/min; y volumen minuto  $195,3 \pm 33$  ml/min.

Tablas I (a-l) y III (a-g). Figuras 12 (a), 14 (a), 15, 22-27 y 30-35.

#### *Respuesta cardiovascular*

Durante el estímulo del aDH a 38°C se observaron los siguientes cambios cardiovasculares: la PAs aumentó de  $124 \pm 2$  a  $166 \pm 6$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd se incrementó de  $82 \pm 1$  a  $120 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAm aumentó de  $96 \pm 0,5$  a  $134 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc se incrementó de  $358 \pm 8$  a  $395 \pm 7$  lpm ( $p < 0,001$ ).

En valores absolutos, la intensidad de cambio para cada una de las variables cardiovasculares fue: PAs  $42 \pm 5$  mmHg, PAd  $38 \pm 4$  mmHg, PAm  $38 \pm 4$  mmHg, Fc  $37 \pm 4$  lpm.

Tablas II (a-d) y IV (a-b). Figuras 12 (a), 13, 28, 29 y 36-38.

## Respuesta a 36°C.

### *Respuesta respiratoria*

Al estimular el aDH a 36°C, los parámetros respiratorios sufrieron los siguientes cambios: el flujo inspiratorio se incrementó de  $0,22 \pm 0,05$  a  $0,5 \pm 0,1$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); el flujo espiratorio aumentó de  $0,33 \pm 0,045$  a  $0,69 \pm 0,096$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); la presión pleural inspiratoria se incrementó de  $-1,36 \pm 0,059$  a  $-2,23 \pm 0,27$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ); la presión pleural espiratoria disminuyó de  $-0,59 \pm 0,081$  a  $-0,61 \pm 0,15$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio se redujo de  $0,23 \pm 0,0087$  a  $0,22 \pm 0,0064$  seg ( $p < 0,05$ ); el tiempo espiratorio disminuyó de  $0,42 \pm 0,023$  a  $0,3 \pm 0,018$  seg ( $p < 0,001$ ); el volumen corriente se incrementó de  $1,77 \pm 0,09$  a  $3,2 \pm 0,28$  ml ( $p < 0,01$ ); el índice de resistencia respiratoria se redujo de  $1,47 \pm 0,26$  a  $1,43 \pm 0,19$ ; el índice de resistencia inspiratoria disminuyó de  $7,48 \pm 1,78$  a  $5,61 \pm 1,47$ ; el índice de resistencia espiratoria se redujo de  $1,86 \pm 0,41$  a  $1,04 \pm 0,31$  ( $p < 0,01$ ); la frecuencia respiratoria aumentó de  $90,84 \pm 3,61$  a  $114,83 \pm 5,45$  resp/min ( $p < 0,001$ ); y el volumen minuto se incrementó de  $162 \pm 13,5$  a  $363,7 \pm 33,2$  ml/min ( $p < 0,001$ ).

Al comparar la intensidad de cambio en valores absolutos obtenidos durante la estimulación del aDH a 36°C con los de la estimulación a la temperatura control (38°C) se observaron los siguientes cambios: el flujo inspiratorio disminuyó de  $0,32 \pm 0,058$  a  $0,28 \pm 0,059$  ml/seg; el flujo espiratorio aumentó de  $0,33 \pm 0,067$  a  $0,36 \pm 0,067$  ml/seg; la presión pleural inspiratoria se incrementó de  $-0,83 \pm 0,33$  a  $-0,87 \pm 0,33$  cmH<sub>2</sub>O; la intensidad de cambio de la presión pleural espiratoria se invirtió pasando de  $0,063 \pm 0,021$  a  $-0,025 \pm 0,09$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio se redujo de  $-0,025 \pm 0,007$  a  $-0,019 \pm 0,006$  seg; el tiempo espiratorio presentó valores similares pasando de  $-0,12 \pm 0,013$  a  $-0,12 \pm 0,018$  seg; el volumen

corriente se incrementó de  $1,17 \pm 0,31$  a  $1,43 \pm 0,27$  ml; el índice de resistencia respiratoria se redujo de  $-0,19 \pm 0,23$  a  $-0,034 \pm 0,15$ ; el índice de resistencia inspiratoria disminuyó de  $-3,85 \pm 1,82$  a  $-1,87 \pm 0,81$ ; el índice de resistencia espiratoria se redujo de  $-1,35 \pm 0,5$  a  $-0,82 \pm 0,11$ ; la frecuencia respiratoria disminuyó de  $28,55 \pm 4,14$  a  $23,99 \pm 3,87$  resp/min; y el volumen minuto aumentó de  $195,3 \pm 33$  a  $201,7 \pm 25,4$  ml/min;. No hubo significación estadística en ninguno de los parámetros.

Tablas I (a-l) y III (a-g). Figuras 12 (a), 14 (b), 15, 22-27 y 30-35.

#### *Respuesta cardiovascular*

Durante la estimulación de aDH a  $36^{\circ}\text{C}$ , los parámetros cardiovasculares sufren los siguientes cambios: la PAs aumentó de  $112 \pm 3$  a  $160 \pm 6$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd se incrementó de  $73 \pm 3$  a  $114 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAm aumentó de  $86 \pm 2$  a  $129 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc ascendió de  $336 \pm 10$  a  $359 \pm 10$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Si comparamos estadísticamente, en valores absolutos, la intensidad de cambio en las variables cardiovasculares observada durante la estimulación del aDH a  $36^{\circ}\text{C}$  con respecto a la registrada durante dicha estimulación a la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ) se observó lo siguiente: la PAs aumentó de  $42 \pm 5$  a  $48 \pm 5$  mmHg, la PAd se incrementó de  $38 \pm 4$  a  $41 \pm 5$  mmHg, la PAm aumentó de  $38 \pm 4$  a  $43 \pm 5$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $37 \pm 4$  a  $23 \pm 2$  lpm ( $p < 0,05$ ).

Tablas II (a-d) y IV (a-b). Figuras 12 (a), 13, 28, 29 y 36-38.

## Respuesta a 34°C.

### *Respuesta respiratoria*

Al estimular el aDH a 34°C los parámetros respiratorios sufrieron los siguientes cambios: el flujo inspiratorio aumentó de  $0,21 \pm 0,047$  a  $0,42 \pm 0,064$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); el flujo espiratorio se incrementó de  $0,27 \pm 0,022$  a  $0,56 \pm 0,056$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); la presión pleural inspiratoria aumentó de  $-1,5 \pm 0,12$  a  $-2,26 \pm 0,26$  cmH<sub>2</sub>O; la presión pleural espiratoria se incrementó de  $-0,54 \pm 0,065$  a  $-0,49 \pm 0,06$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio disminuyó de  $0,26 \pm 0,013$  a  $0,23 \pm 0,0081$  seg ( $p < 0,01$ ); el tiempo espiratorio se redujo de  $0,45 \pm 0,026$  a  $0,37 \pm 0,034$  seg ( $p < 0,05$ ); el volumen corriente aumentó de  $1,86 \pm 0,13$  a  $3,05 \pm 0,3$  ml ( $p < 0,01$ ); el índice de resistencia respiratoria disminuyó de  $1,93 \pm 0,28$  a  $1,77 \pm 0,1$ ; el índice de resistencia inspiratoria se redujo de  $8,26 \pm 1,68$  a  $5,53 \pm 0,75$  ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia espiratoria disminuyó de  $1,89 \pm 0,22$  a  $1,03 \pm 0,28$  ( $p < 0,01$ ); la frecuencia respiratoria se incrementó de  $87,16 \pm 5,21$  a  $109,67 \pm 8,74$  resp/min ( $p < 0,01$ ); y el volumen minuto aumentó de  $165,8 \pm 23$  a  $335,8 \pm 42$  ml/min ( $p < 0,01$ ).

Al comparar estadísticamente la intensidad de cambio en las variables respiratorias durante la estimulación a 34°C con respecto a la de la estimulación a la temperatura control (38°C) se observó lo siguiente: el flujo inspiratorio se redujo de  $0,32 \pm 0,058$  a  $0,21 \pm 0,044$  ml/seg; el flujo espiratorio disminuyó de  $0,33 \pm 0,067$  a  $0,29 \pm 0,051$  ml/seg; la presión pleural inspiratoria se redujo de  $-0,83 \pm 0,33$  a  $-0,76 \pm 0,3$  cmH<sub>2</sub>O; la presión pleural espiratoria disminuyó de  $0,063 \pm 0,021$  a  $0,055 \pm 0,045$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio se incrementó de  $-0,025 \pm 0,007$  a  $-0,029 \pm 0,007$  seg; el tiempo espiratorio se redujo de  $-0,12 \pm 0,013$  a  $-0,081 \pm 0,024$  seg; el volumen corriente aumentó de  $1,17 \pm 0,31$  a  $1,19 \pm 0,30$  ml; el índice de

resistencia respiratoria disminuyó de  $-0,19 \pm 0,23$  a  $-0,16 \pm 0,26$ ; el índice de resistencia inspiratoria se redujo de  $-3,85 \pm 1,82$  a  $-2,73 \pm 1,04$ ; el índice de resistencia espiratoria disminuyó de  $-1,35 \pm 0,5$  a  $-0,86 \pm 0,2$ ; la frecuencia respiratoria se redujo de  $28,55 \pm 4,14$  a  $22,51 \pm 4,36$  resp/min; y el volumen minuto disminuyó de  $195,3 \pm 33$  a  $170 \pm 28$  ml/min;. No se obtuvo significación estadística en la intensidad de cambio de las distintas variables.

Tablas I (a-l) y III (a-g). Figuras 12 (b), 14 (c), 15, 22-27 y 30-35.

#### *Respuesta cardiovascular*

Al realizar la estimulación del aDH a  $34^{\circ}\text{C}$ , los valores cardiovasculares sufrieron los siguientes cambios: la PAs aumentó de  $113 \pm 6$  a  $163 \pm 6$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd se incrementó de  $71 \pm 6$  a  $114 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAm aumentó de  $85 \pm 6$  a  $130 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc se incrementó de  $345 \pm 17$  a  $349 \pm 16$  lpm.

Si comparamos estadísticamente, en valores absolutos, la intensidad de cambio de las variables cardiovasculares observada durante la estimulación del aDH a  $34^{\circ}\text{C}$  con respecto a la registrada durante dicha estimulación a la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ) se observó lo siguiente: la PAs aumentó de  $42 \pm 5$  a  $50 \pm 7$  mmHg, la PAd se incrementó de  $38 \pm 4$  a  $43 \pm 6$  mmHg, la PAm aumentó de  $38 \pm 4$  a  $45 \pm 6$  mmHg, y la Fc se redujo significativamente de  $37 \pm 4$  a  $4 \pm 3$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas II (a-d) y IV (a-b). Figuras 12 (b), 13, 28, 29 y 36-38.

## Respuesta a 32°C.

### *Respuesta respiratoria*

Al estimular el aDH a 32°C los parámetros respiratorios sufrieron los siguientes cambios: el flujo inspiratorio aumentó de  $0,21 \pm 0,051$  a  $0,42 \pm 0,064$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); el flujo espiratorio se incrementó de  $0,26 \pm 0,029$  a  $0,50 \pm 0,046$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); la presión pleural inspiratoria aumentó de  $-1,6 \pm 0,11$  a  $-2,26 \pm 0,31$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ); la presión pleural espiratoria se incrementó de  $-0,48 \pm 0,034$  a  $-0,39 \pm 0,04$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio disminuyó de  $0,27 \pm 0,017$  a  $0,24 \pm 0,011$  seg ( $p < 0,05$ ); el tiempo espiratorio se redujo de  $0,53 \pm 0,051$  a  $0,43 \pm 0,048$  seg ( $p < 0,01$ ); el volumen corriente aumentó de  $1,97 \pm 0,15$  a  $3,26 \pm 0,35$  ml ( $p < 0,01$ ); el índice de resistencia se redujo de  $2,32 \pm 0,17$  a  $1,96 \pm 0,14$  ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia inspiratoria disminuyó de  $8,68 \pm 1,23$  a  $5,5 \pm 0,57$  ( $p < 0,01$ ); el índice de resistencia espiratoria se redujo de  $1,76 \pm 0,23$  a  $0,91 \pm 0,23$  ( $p < 0,01$ ); la frecuencia respiratoria se incrementó de  $79,54 \pm 7,01$  a  $95,53 \pm 10,05$  resp/min ( $p < 0,01$ ); y el volumen minuto aumentó de  $162,1 \pm 28,4$  a  $311,7 \pm 44,6$  ml/min ( $p < 0,01$ ).

Al analizar y comparar estadísticamente la intensidad de cambio en valores absolutos durante la estimulación a 32°C con respecto a la temperatura control (38°C) obtuvimos los siguientes datos: el flujo inspiratorio disminuyó de  $0,32 \pm 0,058$  a  $0,21 \pm 0,043$  ml/seg; el flujo espiratorio se redujo de  $0,33 \pm 0,067$  a  $0,24 \pm 0,042$  ml/seg; la presión pleural inspiratoria disminuyó de  $-0,83 \pm 0,33$  a  $-0,66 \pm 0,24$  cmH<sub>2</sub>O; la presión pleural espiratoria se incrementó de  $0,063 \pm 0,021$  a  $0,09 \pm 0,055$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio aumentó de  $-0,025 \pm 0,007$  a  $-0,026 \pm 0,0096$  seg; el tiempo espiratorio se redujo de  $-0,12 \pm 0,013$  a  $-0,1 \pm 0,025$  seg; el volumen corriente se incrementó de  $1,17 \pm 0,31$  a  $1,29 \pm 0,36$  ml; el índice

de resistencia respiratoria aumentó de  $-0,19 \pm 0,23$  a  $-0,36 \pm 0,11$ ; el índice de resistencia inspiratoria se redujo de  $-3,85 \pm 1,82$  a  $-3,2 \pm 0,75$ ; el índice de resistencia espiratoria disminuyó de  $-1,35 \pm 0,5$  a  $-0,84 \pm 0,14$ ; la frecuencia respiratoria se redujo de  $28,55 \pm 4,14$  a  $15,99 \pm 3,81$  resp/min ( $p < 0,01$ ); y el volumen minuto disminuyó de  $195,3 \pm 33$  a  $149,6 \pm 27,5$  ml/min;

Tablas I (a-l) y III (a-g). Figuras 12 (b), 14 (14d), 15, 22-27 y 30-35.

#### *Respuesta cardiovascular*

Tras la estimulación del aDH a 32°C se observaron los siguientes cambios cardiovasculares: la PAs aumentó de  $111 \pm 7$  a  $162 \pm 7$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd se incrementó de  $68 \pm 7$  a  $109 \pm 5$  mm Hg ( $p < 0,001$ ), la PAm aumentó de  $82 \pm 7$  a  $126 \pm 6$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc disminuyó de  $326 \pm 18$  a  $323 \pm 18$  lpm.

En valores absolutos, los cambios observados en la intensidad de cambio de las variables cardiovasculares respecto a la temperatura control (38°C) fueron: la PAs aumentó de  $42 \pm 5$  a  $51 \pm 6$  mmHg, la PAd se incrementó de  $38 \pm 4$  a  $41 \pm 6$  mmHg, la PAm aumentó de  $38 \pm 4$  a  $44 \pm 6$  mmHg, y la intensidad de cambio de la Fc se invirtió pasando de  $37 \pm 4$  a  $-3 \pm 3$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas II (a-d) y IV (a-b). Figuras 12 (b), 13, 28, 29 y 36-38.

## Respuesta a 30°C.

### *Respuesta respiratoria*

Al estimular el aDH a una temperatura de 30°C los parámetros respiratorios sufrieron los siguientes cambios: el flujo inspiratorio aumentó de  $0,23 \pm 0,047$  a  $0,37 \pm 0,064$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); el flujo espiratorio se incrementó de  $0,23 \pm 0,034$  a  $0,45 \pm 0,051$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); la presión pleural inspiratoria aumentó de  $-1,6 \pm 0,11$  a  $-2,15 \pm 0,29$  cmH<sub>2</sub>O; la presión pleural espiratoria se incrementó de  $-0,41 \pm 0,044$  a  $-0,38 \pm 0,046$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio disminuyó de  $0,29 \pm 0,019$  a  $0,25 \pm 0,012$  seg ( $p < 0,05$ ); el tiempo espiratorio se redujo de  $0,6 \pm 0,074$  a  $0,49 \pm 0,062$  seg; el volumen corriente aumentó de  $2,21 \pm 0,19$  a  $3,09 \pm 0,3$  ml ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia respiratoria se redujo de  $2,45 \pm 0,19$  a  $2,07 \pm 0,27$ ; el índice de resistencia inspiratoria disminuyó de  $7,4 \pm 0,98$  a  $5,6 \pm 0,65$ ; el índice de resistencia espiratoria se redujo de  $1,85 \pm 0,42$  a  $1,06 \pm 0,3$  ( $p < 0,01$ ); la frecuencia respiratoria se incrementó de  $74,18 \pm 7,94$  a  $87,92 \pm 10,56$  resp/min ( $p < 0,05$ ); y el volumen minuto aumentó de  $173,2 \pm 34,7$  a  $279,4 \pm 48,1$  ml/min ( $p < 0,01$ ).

Si comparamos estadísticamente, en valores absolutos, la intensidad de cambio de las variables respiratorias observada durante la estimulación del aDH a 30°C con respecto a la registrada durante dicha estimulación a la temperatura control (38°C) se observó lo siguiente: el flujo inspiratorio disminuyó de  $0,32 \pm 0,058$  a  $0,15 \pm 0,035$  ml/seg ( $p < 0,05$ ); el flujo espiratorio aumentó de  $0,33 \pm 0,067$  a  $0,22 \pm 0,044$  ml/seg; la presión pleural inspiratoria se redujo de  $-0,83 \pm 0,33$  a  $-0,56 \pm 0,24$  cmH<sub>2</sub>O; la presión pleural espiratoria disminuyó de  $0,063 \pm 0,021$  a  $0,032 \pm 0,035$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio aumentó de  $-0,025 \pm 0,007$  a  $-0,037 \pm 0,011$  seg; el tiempo espiratorio se redujo de  $-0,12 \pm 0,013$  a  $-0,11 \pm 0,054$  seg; el

volumen corriente disminuyó de  $1,17 \pm 0,31$  a  $0,88 \pm 0,31$  ml; el índice de resistencia respiratoria se incrementó de  $-0,19 \pm 0,23$  a  $-0,38 \pm 0,19$ ; el índice de resistencia inspiratoria se redujo de  $-3,85 \pm 1,82$  a  $-1,8 \pm 0,7$ ; el índice de resistencia espiratoria disminuyó de  $-1,35 \pm 0,5$  a  $-0,8 \pm 0,17$ ; la frecuencia respiratoria se redujo de  $28,55 \pm 4,14$  a  $13,74 \pm 4,87$  resp/min ( $p < 0,01$ ); y el volumen minuto disminuyó de  $195,3 \pm 33$  a  $106,2 \pm 19,8$  ml/min ( $p < 0,05$ ).

Tablas I (a-l) y III (a-g). Figuras 12 (c), 14 (e), 15, 22-27 y 30-35.

#### *Respuesta cardiovascular*

Durante la estimulación del aDH a  $30^{\circ}\text{C}$ , los parámetros sufrieron las siguientes variaciones: la PAs aumentó de  $115 \pm 6$  a  $165 \pm 6$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd se incrementó de  $72 \pm 6$  a  $111 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAm aumentó de  $86 \pm 5$  a  $129 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc disminuyó de  $310 \pm 20$  a  $300 \pm 19$  lpm.

El análisis estadístico que comparó la intensidad de cambio, en valores absolutos, de las variables cardiovasculares con respecto a la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ) revelaba que la PAs aumentó de  $42 \pm 5$  a  $51 \pm 5$  mmHg, la PAd se incrementó de  $38 \pm 4$  a  $40 \pm 4$  mmHg, la PAm aumentó de  $38 \pm 4$  a  $43 \pm 4$  mmHg, y la intensidad de cambio de la Fc se invirtió pasando de  $37 \pm 4$  a  $-10 \pm 6$  lpm ( $p < 0,01$ ).

Tablas II (a-d) y IV (a-b). Figuras 12 (c), 13, 28, 29 y 36-38.

## Respuesta a 28°C.

### *Respuesta respiratoria*

La estimulación del aDH a 28°C produjo los siguientes cambios respiratorios: el flujo inspiratorio aumentó de  $0,26 \pm 0,069$  a  $0,36 \pm 0,072$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); el flujo espiratorio se incrementó de  $0,22 \pm 0,04$  a  $0,40 \pm 0,043$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); la presión pleural inspiratoria aumentó de  $-1,6 \pm 0,13$  a  $-2,11 \pm 0,25$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ); la presión pleural espiratoria se redujo de  $-0,35 \pm 0,022$  a  $-0,42 \pm 0,035$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio disminuyó de  $0,28 \pm 0,018$  a  $0,27 \pm 0,017$  seg; el tiempo espiratorio se redujo de  $0,69 \pm 0,1$  a  $0,57 \pm 0,08$  seg ( $p < 0,05$ ); el volumen corriente se incrementó de  $2,29 \pm 0,18$  a  $3,09 \pm 0,25$  ml ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia respiratoria se redujo de  $2,46 \pm 0,22$  a  $2,24 \pm 0,21$ ; el índice de resistencia inspiratoria disminuyó de  $6,63 \pm 1,14$  a  $5,94 \pm 0,67$ ; el índice de resistencia espiratoria se redujo de  $1,59 \pm 0,24$  a  $1,3 \pm 0,29$ ; la frecuencia respiratoria aumentó de  $68,04 \pm 8,36$  a  $75,85 \pm 12,99$  resp/min; y el volumen minuto se incrementó de  $164,6 \pm 33,5$  a  $238,9 \pm 47,4$  ml/min ( $p < 0,01$ ).

Respecto a la temperatura control (38°C), la intensidad de cambio en valores absolutos de las variables respiratorias a 28°C fue: el flujo inspiratorio disminuyó de  $0,32 \pm 0,058$  a  $0,099 \pm 0,11$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); el flujo espiratorio se redujo de  $0,33 \pm 0,067$  a  $0,18 \pm 0,040$  ml/seg; la presión pleural inspiratoria disminuyó de  $-0,83 \pm 0,33$  a  $-0,51 \pm 0,17$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ); la intensidad de cambio de la presión pleural espiratoria se invirtió pasando de  $0,063 \pm 0,021$  a  $-0,072 \pm 0,016$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ); el tiempo inspiratorio se redujo de  $-0,025 \pm 0,007$  a  $-0,016 \pm 0,0081$  seg; el tiempo espiratorio se mantuvo en valores similares pasando de  $-0,12 \pm 0,013$  a  $-0,12 \pm 0,044$  seg; el volumen corriente disminuyó de  $1,17 \pm 0,31$  a  $0,8 \pm 0,24$  ml; el índice de resistencia respiratoria aumentó de  $-0,19 \pm 0,23$  a  $-0,22$

$\pm 0,16$ ; el índice de resistencia inspiratoria se redujo de  $-3,85 \pm 1,82$  a  $-0,68 \pm 0,67$ ; el índice de resistencia espiratoria disminuyó de  $-1,35 \pm 0,5$  a  $-0,29 \pm 0,24$ ; la frecuencia respiratoria se redujo de  $28,55 \pm 4,14$  a  $7,81 \pm 5,63$  resp/min ( $p < 0,01$ ); y el volumen minuto disminuyó de  $195,3 \pm 33$  a  $74,3 \pm 16,5$  ml/min ( $p < 0,01$ ).

Tablas I (a-l) y III (a-g). Figuras 12 (c), 14 (f), 15, 22-27 y 30-35.

#### *Respuesta cardiovascular*

Al estimular el aDH a  $28^{\circ}\text{C}$  los parámetros cardiovasculares analizados sufren los siguientes cambios: la PAs aumentó de  $118 \pm 7$  a  $166 \pm 6$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd se incrementó de  $75 \pm 7$  a  $111 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,01$ ), la PAm aumentó de  $89 \pm 7$  a  $129 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc disminuyó de  $287 \pm 19$  a  $270 \pm 18$  lpm.

El análisis estadístico que comparó la intensidad de cambio en valores absolutos de las variables cardiovasculares con respecto a la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ) mostró los siguientes resultados a  $28^{\circ}\text{C}$ : la PAs aumentó de  $42 \pm 5$  a  $48 \pm 5$  mmHg, la PAd se redujo de  $38 \pm 4$  a  $36 \pm 5$  mmHg, la PAm se incrementó de  $38 \pm 4$  a  $40 \pm 5$  mmHg, y la intensidad de cambio de la Fc se invirtió pasando de  $37 \pm 4$  a  $-17 \pm 9$  lpm ( $p < 0,01$ ).

Tablas II (a-d) y IV (a-b). Figuras 12 (c), 13, 28, 29 y 36-38.

## Respuesta a 26°C.

### *Respuesta respiratoria.*

La estimulación del aDH a 26°C provocó los siguientes cambios respiratorios: el flujo inspiratorio se incrementó de  $0,17 \pm 0,014$  a  $0,28 \pm 0,042$  ml/seg ( $p < 0,05$ ); el flujo espiratorio aumentó de  $0,16 \pm 0,017$  a  $0,28 \pm 0,044$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); la presión pleural inspiratoria se incrementó de  $-1,45 \pm 0,08$  a  $-1,81 \pm 0,2$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ); la presión pleural espiratoria se redujo de  $-0,29 \pm 0,04$  a  $-0,34 \pm 0,033$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio disminuyó de  $0,32 \pm 0,011$  a  $0,3 \pm 0,008$  seg; el tiempo espiratorio se redujo de  $0,88 \pm 0,11$  a  $0,84 \pm 0,1$  seg; el volumen corriente se incrementó de  $2,36 \pm 0,12$  a  $3,18 \pm 0,22$  ml ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia respiratoria disminuyó de  $3,32 \pm 0,23$  a  $2,51 \pm 0,22$  ( $p < 0,01$ ); el índice de resistencia inspiratoria se redujo de  $8,08 \pm 0,29$  a  $6 \pm 0,44$  ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia espiratoria disminuyó de  $1,83 \pm 0,29$  a  $1,28 \pm 0,12$ ; la frecuencia respiratoria aumentó de  $52,45 \pm 4,86$  a  $53,73 \pm 8,63$  resp/min; y el volumen minuto se incrementó de  $126,4 \pm 16,5$  a  $170,7 \pm 27,2$  ml/min ( $p < 0,05$ ).

Al analizar y comparar estadísticamente la intensidad de cambio en valores absolutos durante la estimulación a 26°C con respecto a la temperatura control (38°C) obtuvimos los siguientes datos: el flujo inspiratorio disminuyó de  $0,32 \pm 0,058$  a  $0,11 \pm 0,039$  ml/seg ( $p < 0,05$ ); el flujo espiratorio se redujo de  $0,33 \pm 0,067$  a  $0,12 \pm 0,032$  ml/seg; la presión pleural inspiratoria disminuyó de  $-0,83 \pm 0,33$  a  $-0,36 \pm 0,12$  cmH<sub>2</sub>O; la intensidad de cambio de la presión pleural espiratoria se invirtió pasando de  $0,063 \pm 0,021$  a  $-0,048 \pm 0,038$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ); el tiempo inspiratorio se redujo de  $-0,025 \pm 0,007$  a  $-0,021 \pm 0,013$  seg; el tiempo espiratorio disminuyó de  $-0,12 \pm 0,013$  a  $-0,035 \pm 0,062$  seg; el volumen corriente se redujo de  $1,17 \pm 0,31$  a  $0,82 \pm 0,24$  ml; el índice de resistencia respiratoria

se incrementó de  $-0,19 \pm 0,23$  a  $-0,81 \pm 0,13$  ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia inspiratoria disminuyó de  $-3,85 \pm 1,82$  a  $-2,08 \pm 0,57$ ; el índice de resistencia espiratoria se redujo de  $-1,35 \pm 0,5$  a  $-0,55 \pm 0,23$ ; la frecuencia respiratoria disminuyó de  $28,55 \pm 4,14$  a  $1,28 \pm 5,38$  resp/min ( $p < 0,01$ ); y el volumen minuto se redujo de  $195,3 \pm 33$  a  $44,3 \pm 12,9$  ml/min ( $p < 0,01$ ).

Tablas I (a-l) y III (a-g). Figuras 12 (d), 14 (g), 15, 22-27 y 30-35.

#### *Respuesta cardiovascular.*

Cuando se estimuló eléctricamente el aDH a  $26^{\circ}\text{C}$ , los valores cardiovasculares sufrieron los siguientes cambios: el PAs aumentó de  $114 \pm 6$  a  $162 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,001$ ), el PAd se incrementó de  $70 \pm 6$  a  $103 \pm 2$  mmHg ( $p < 0,001$ ), el PAm ascendió de  $85 \pm 6$  a  $123 \pm 2$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc se redujo de  $245 \pm 14$  a  $219 \pm 11$  lpm ( $p < 0,05$ ).

Si comparamos estadísticamente, en valores absolutos, la intensidad de cambio en las variables cardiovasculares observadas durante la estimulación del aDH a  $26^{\circ}\text{C}$  con respecto a la observada durante dicha estimulación a la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ) se observó lo siguiente: la PAs aumentó de  $42 \pm 5$  a  $48 \pm 4$  mmHg, la PAd disminuyó de  $38 \pm 4$  a  $33 \pm 5$  mmHg, la PAm se mantuvo en valores de  $38 \pm 4$  mmHg, y la intensidad de cambio de la Fc se invirtió pasando de  $37 \pm 3,56$  a  $-27 \pm 11$  lpm ( $p < 0,01$ ).

Tablas II (a-d) y IV (a-b). Figuras 12 (d), 13, 28, 29 y 36-38.

## Respuesta a 24°C.

### *Respuesta respiratoria*

Los cambios respiratorios observados durante la estimulación del aDH a 24°C son los siguientes: el flujo inspiratorio se incrementó de  $0,17 \pm 0,014$  a  $0,25 \pm 0,027$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); el flujo espiratorio aumentó de  $0,16 \pm 0,018$  a  $0,32 \pm 0,067$  ml/seg ( $p < 0,05$ ); la presión pleural inspiratoria aumentó de  $-1,46 \pm 0,07$  a  $-1,77 \pm 0,2$  cmH<sub>2</sub>O; la presión pleural espiratoria se redujo de  $-0,31 \pm 0,026$  a  $-0,37 \pm 0,031$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio disminuyó de  $0,34 \pm 0,011$  a  $0,31 \pm 0,01$  seg ( $p < 0,01$ ); tiempo espiratorio se redujo de  $1,04 \pm 0,18$  a  $0,96 \pm 0,12$  seg; el volumen corriente se incrementó de  $2,47 \pm 0,14$  a  $3,10 \pm 0,16$  ml ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia se redujo de  $3,44 \pm 0,16$  a  $2,32 \pm 0,14$  ( $p < 0,01$ ); el índice de resistencia inspiratoria disminuyó de  $8,34 \pm 0,22$  a  $6,65 \pm 0,5$  ( $p < 0,01$ ); el índice de resistencia espiratoria se redujo de  $2,11 \pm 0,3$  a  $1,28 \pm 0,22$ ; la frecuencia respiratoria aumentó de  $48,69 \pm 4,99$  a  $52,52 \pm 8,03$  resp/min; y el volumen minuto se incrementó de  $121,9 \pm 17,1$  a  $161,3 \pm 22$  ml/min ( $p < 0,01$ );.

Al analizar y comparar estadísticamente la intensidad de cambio en valores absolutos durante la estimulación a 24°C con respecto a la temperatura control (38°C) obtuvimos los siguientes datos: el flujo inspiratorio se redujo de  $0,32 \pm 0,058$  a  $0,082 \pm 0,02$  ml/seg ( $p < 0,01$ ); el flujo espiratorio disminuyó de  $0,33 \pm 0,067$  a  $0,16 \pm 0,062$  ml/seg; la presión pleural inspiratoria se redujo de  $-0,83 \pm 0,33$  a  $-0,31 \pm 0,13$  cmH<sub>2</sub>O; la intensidad de cambio de la presión pleural espiratoria se invirtió pasando de  $0,063 \pm 0,021$  a  $-0,009 \pm 0,22$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio aumentó de  $-0,025 \pm 0,007$  a  $-0,029 \pm 0,01$  seg; el tiempo espiratorio se redujo de  $-0,12 \pm 0,013$  a  $-0,086 \pm 0,13$  seg; el volumen corriente disminuyó de  $1,17 \pm 0,31$  a  $0,63 \pm 0,20$  ml ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia respiratoria se incrementó

de  $-0,19 \pm 0,23$  a  $-1,12 \pm 0,25$  ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia inspiratoria disminuyó de  $-3,85 \pm 1,82$  a  $-1,69 \pm 0,36$ ; el índice de resistencia espiratoria se redujo de  $-1,35 \pm 0,5$  a  $-0,83 \pm 0,4$ ; la frecuencia respiratoria disminuyó de  $28,55 \pm 4,14$  a  $3,83 \pm 6,12$  resp/min ( $p < 0,01$ ); y el volumen minuto se redujo de  $195,3 \pm 33$  a  $39,3 \pm 10,5$  ml/min ( $p < 0,01$ ).

Tablas I (a-l) y III (a-g). Figuras 12 (d), 14 (h), 15, 22-27 y 30-35.

#### *Respuesta cardiovascular*

Al realizar la estimulación del aDH a  $24^{\circ}\text{C}$ , los parámetros cardiovasculares sufrieron los siguientes cambios: la PAs aumentó de  $111 \pm 5$  a  $159 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd se incrementó de  $70 \pm 8$  a  $102 \pm 3$  mmHg ( $p < 0,01$ ), la PAm aumentó de  $84 \pm 7$  a  $121 \pm 3$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc disminuyó de  $232 \pm 13$  a  $208 \pm 10$  lpm.

Al comparar estadísticamente, en valores absolutos, la intensidad de cambio de las variables cardiovasculares observada durante la estimulación del aDH a  $24^{\circ}\text{C}$  con respecto a la registrada durante dicha estimulación a la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ) se observó lo siguiente: la PAs aumentó de  $42 \pm 5$  a  $48 \pm 4$  mmHg, la PAd se redujo de  $38 \pm 4$  a  $32 \pm 6$  mmHg, la PAm disminuyó de  $38 \pm 4$  a  $37 \pm 4$  mmHg, y la intensidad de cambio de la Fc se invirtió pasando de  $37 \pm 4$  a  $-24 \pm 10$  lpm ( $p < 0,01$ ).

Tablas II (a-d) y IV (a-b). Figuras 12 (d), 13, 28, 29 y 36-38.

#### **Respuesta al recalentamiento ( $38^{\circ}\text{C}$ ).**

Tras alcanzar una temperatura mínima de  $24^{\circ}\text{C}$ , se procedió al recalentamiento del animal hasta los  $38^{\circ}\text{C}$ .

### *Respuesta respiratoria*

La estimulación del aDH durante el recalentamiento del animal produjo los siguientes cambios respiratorios: el flujo inspiratorio aumentó de  $0,32 \pm 0,061$  a  $0,75 \pm 0,054$  ml/seg ( $p < 0,001$ ); el flujo espiratorio se incrementó de  $0,35 \pm 0,027$  a  $0,73 \pm 0,053$  ml/seg ( $p < 0,001$ ); la presión pleural inspiratoria se incrementó de  $-1,4 \pm 0,16$  a  $-2,34 \pm 0,35$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ); la presión pleural espiratoria disminuyó de  $-0,34 \pm 0,063$  a  $-0,35 \pm 0,23$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio se acortó de  $0,21 \pm 0,01$  a  $0,16 \pm 0,0096$  seg ( $p < 0,01$ ); el tiempo espiratorio disminuyó de  $0,32 \pm 0,027$  a  $0,2 \pm 0,018$  seg ( $p < 0,01$ ); el volumen corriente aumentó de  $2,03 \pm 0,22$  a  $3,81 \pm 0,28$  ml ( $p < 0,01$ ); el índice de resistencia respiratoria se redujo de  $1,57 \pm 0,15$  a  $1,47 \pm 0,12$ ; el índice de resistencia inspiratoria disminuyó de  $4,66 \pm 0,61$  a  $3,02 \pm 0,25$  ( $p < 0,05$ ); el índice de resistencia espiratoria se redujo de  $0,95 \pm 0,15$  a  $0,32 \pm 0,07$  ( $p < 0,01$ ); la frecuencia respiratoria se incrementó de  $123,22 \pm 8,19$  a  $171,9 \pm 13,64$  resp/min ( $p < 0,01$ ); y el volumen minuto aumentó de  $253,1 \pm 37,5$  a  $667,3 \pm 81,4$  ml/min ( $p < 0,01$ ).

Al comparar estadísticamente la intensidad de cambio en valores absolutos de las variables respiratorias al estimular el aDH durante el recalentamiento del animal respecto a la temperatura control (38°C antes de someter al animal a condiciones de hipotermia y al posterior recalentamiento) se observó lo siguiente: el flujo inspiratorio aumentó de  $0,32 \pm 0,058$  a  $0,43 \pm 0,062$  ml/seg; el flujo espiratorio se incrementó de  $0,33 \pm 0,067$  a  $0,38 \pm 0,045$  ml/seg; la presión pleural inspiratoria aumentó de  $-0,83 \pm 0,33$  a  $-0,94 \pm 0,38$  cmH<sub>2</sub>O; la intensidad de cambio de la presión pleural espiratoria se invirtió pasando de  $0,063 \pm 0,021$  a  $-0,009 \pm 0,22$  cmH<sub>2</sub>O; el tiempo inspiratorio se incrementó de  $-0,025 \pm 0,007$  a  $-0,047 \pm 0,01$  seg; el tiempo espiratorio disminuyó de  $-0,12 \pm 0,013$  a  $-0,11 \pm 0,02$  seg; el volumen corriente aumentó de  $1,17 \pm 0,31$  a  $1,79 \pm 0,39$  ml; el índice

de resistencia respiratoria se redujo de  $-0,19 \pm 0,23$  a  $-0,1 \pm 0,22$ ; el índice de resistencia inspiratoria disminuyó de  $-3,85 \pm 1,82$  a  $-1,64 \pm 0,61$ ; el índice de resistencia espiratoria se redujo de  $-1,35 \pm 0,5$  a  $-0,62 \pm 0,13$ ; la frecuencia respiratoria aumentó de  $28,55 \pm 4,14$  a  $48,68 \pm 9,81$  resp/min ( $p < 0,05$ ); y el volumen minuto se incrementó de  $195,3 \pm 33$  a  $414,3 \pm 72,6$  ml/min ( $p < 0,05$ ).

Tablas I (a-l) y III (a-g). Figuras 22-27 y 30-35.

#### *Respuesta cardiovascular*

La estimulación del aDH durante el recalentamiento del animal hasta alcanzar de nuevo los  $38^{\circ}\text{C}$  provocó los siguientes cambios cardiovasculares: la PAs aumentó de  $131 \pm 6$  a  $178 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd se incrementó de  $94 \pm 5$  a  $132 \pm 6$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAm también aumentó de  $107 \pm 5$  a  $148 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc se incrementó de  $421 \pm 10$  a  $450 \pm 9$  lpm ( $p < 0,001$ ).

El análisis estadístico que comparó la intensidad de cambio, en valores absolutos, de estas variables cardiovasculares durante la estimulación del aDH en el recalentamiento del animal con la intensidad de cambio durante la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$  antes de someter al animal a condiciones de hipotermia y al posterior recalentamiento) reveló lo siguiente: la PAs aumentó de  $42 \pm 5$  a  $47 \pm 2$  mmHg, la PAd se mantuvo en valores similares de  $38 \pm 4$  a  $38 \pm 2$  mmHg, la PAm se incrementó de  $38 \pm 4$  a  $41 \pm 2$  mmHg, mientras que la Fc disminuyó de  $37 \pm 4$  a  $29 \pm 3$  lpm ( $p < 0,05$ ).

Tablas II (a-d) y IV (a-b). Figuras 28, 29 y 36-38.

## **4.2 Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).**

### **4.2.1 Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.**

Se caracterizó la actividad cardiovascular evocada en condiciones de hipotermia aguda, provocando una disminución progresiva de la temperatura en ratas con respiración asistida (n=8). Se midieron parámetros cardiovasculares como la presión arterial sistólica (PAs), presión arterial diastólica (PAd), presión arterial media (PAm) y frecuencia cardíaca (Fc).

#### **Respuesta de 38°C a 36°C.**

Los cambios en los parámetros cardiovasculares observados durante la disminución de la temperatura de 38°C (control) a 36°C fueron los siguientes: la PAs disminuyó de  $128 \pm 2$  a  $122 \pm 2$  mmHg, la PAd se redujo de  $85 \pm 2$  a  $83 \pm 2$  mmHg, la PAm disminuyó de  $97 \pm 1$  a  $96 \pm 2$  mmHg, y la Fc se redujo de  $388 \pm 13$  a  $355 \pm 14$  lpm. No existía significación estadística en los cambios que se produjeron en las variables analizadas respecto a la temperatura control (38°C).

Tablas V (a-d). Figura 41.

#### **Respuesta de 36°C a 34°C.**

Hallamos los siguientes cambios al reducir la temperatura de 36°C a

34°C: la PAs se redujo de  $122 \pm 2$  a  $121 \pm 3$  mmHg, la PAd se mantuvo en valores similares de  $83 \pm 2$  a  $83 \pm 3$  mmHg, la PAm no se modificó pasando de  $96 \pm 2$  mmHg a  $96 \pm 3$ , y la Fc disminuyó de  $355 \pm 14$  a  $325 \pm 14$  lpm. Los cambios observados no fueron estadísticamente significativos.

Respecto a la temperatura control (38°C) fue estadísticamente significativa la disminución de la Fc a 34°C de  $388 \pm 13$  a  $325 \pm 14$  lpm ( $p < 0,01$ ).

Tablas V (a-d). Figura 41.

#### **Respuesta de 34°C a 32°C.**

Los parámetros cardiovasculares sufrieron los siguientes cambios al disminuir la temperatura de 34°C a 32°C: la PAs aumentó de  $121 \pm 3$  a  $127 \pm 6$  mmHg, la PAd se incrementó de  $83 \pm 3$  a  $87 \pm 5$  mmHg, la PAm aumentó de  $96 \pm 3$  a  $100 \pm 5$  mmHg, y la Fc se redujo de  $325 \pm 14$  a  $304 \pm 13$  lpm. Los cambios no fueron estadísticamente significativos.

Era estadísticamente significativo el cambio de la Fc a 32°C respecto a la temperatura control (38°C): se redujo de  $388 \pm 13$  a  $304 \pm 13$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas V (a-d). Figura 41.

#### **Respuesta de 32°C a 30°C.**

Al pasar de 32°C a 30°C, los parámetros cardiovasculares objetivados fueron: la PAs aumentó de  $127 \pm 6$  a  $131 \pm 6$  mmHg, la PAd se incrementó de  $87 \pm 5$  a  $91 \pm 6$  mmHg, la PAm aumentó de  $100 \pm 5$  a  $104 \pm 6$  mmHg, y la

Fc se redujo de  $304 \pm 13$  a  $293 \pm 11$  lpm. No existían cambios estadísticamente significativos.

Respecto a la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ) fue significativa la disminución de la Fc a  $30^{\circ}\text{C}$ : pasó de  $388 \pm 13$  a  $293 \pm 11$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas V (a-d). Figura 41.

### **Respuesta de $30^{\circ}\text{C}$ a $28^{\circ}\text{C}$ .**

Los parámetros cardiovasculares sufrieron los siguientes cambios al reducir la temperatura de  $30^{\circ}\text{C}$  a  $28^{\circ}\text{C}$ : la PAs aumentó de  $131 \pm 6$  a  $136 \pm 7$  mmHg, la PAd se incrementó de  $91 \pm 6$  a  $95 \pm 6$  mmHg, la PAm aumentó de  $104 \pm 6$  a  $108 \pm 6$  mmHg, y la Fc se redujo de  $293 \pm 11$  a  $278 \pm 9$  lpm. No había cambios estadísticamente significativos.

Era estadísticamente significativo el cambio de la Fc a  $28^{\circ}\text{C}$  respecto a la temperatura control: disminuyó de  $388 \pm 13$  a  $278 \pm 9$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas V (a-d). Figura 41.

### **Respuesta de $28^{\circ}\text{C}$ a $26^{\circ}\text{C}$ .**

Los cambios cardiovasculares registrados al disminuir la temperatura de  $28^{\circ}\text{C}$  a  $26^{\circ}\text{C}$  fueron: la PAs aumentó de  $136 \pm 7$  a  $137 \pm 6$  mmHg, la PAd se incrementó de  $95 \pm 6$  a  $97 \pm 6$  mmHg, la PAm aumentó de  $108 \pm 6$  a  $111 \pm 6$  mmHg, y la Fc se redujo de  $278 \pm 9$  a  $260 \pm 9$  lpm. No se observaron cambios estadísticamente significativos en ninguna de las variables.

Respecto a la temperatura control fue significativa la disminución de la

Fc a 26°C: pasó de  $388 \pm 13$  a  $260 \pm 9$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas V (a-d). Figura 41.

### **Respuesta de 26°C a 24°C.**

Al disminuir la temperatura de 26°C a 24°C, los parámetros cardiovasculares sufrieron los siguientes cambios: la PAs aumentó de  $137 \pm 6$  a  $138 \pm 8$  mmHg, la PAd se mantuvo en el mismo valor de  $97 \pm 6$  mmHg, la PAm no cambió manteniéndose en  $111 \pm 6$  mmHg, y la Fc se redujo de  $260 \pm 9$  a  $249 \pm 9$  lpm. No había significación estadística en estos cambios.

Era estadísticamente significativo el cambio de la Fc a 24°C respecto a la temperatura control (38°C): disminuyó de  $388 \pm 13$  a  $249 \pm 9$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas V (a-d). Figura 41.

### **Respuesta de 24°C al recalentamiento (38°C).**

Tras alcanzar la temperatura mínima de 24°C, se procedió al recalentamiento del animal registrando los siguientes cambios en los parámetros cardiovasculares: la PAs disminuyó de  $138 \pm 8$  a  $119 \pm 4$  mmHg, la PAd se redujo de  $97 \pm 6$  a  $83 \pm 2$  mmHg, la PAm disminuyó de  $111 \pm 6$  a  $95 \pm 3$  mmHg, y la Fc aumentó de  $249 \pm 9$  a  $393 \pm 6$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Respecto a la temperatura control no existían cambios estadísticamente significativos durante el recalentamiento.

Tablas V (a-d). Figura 41.

#### **4.2.2 Caracterización de la respuesta cardiovascular evocada durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.**

Se caracterizó la respuesta cardiovascular durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda, provocando una disminución progresiva de la temperatura en ratas con respiración asistida (n=8).

##### **Respuesta control a 38°C.**

Durante el estímulo del aDH a 38°C se observaron los siguientes cambios cardiovasculares: la PAs aumentó de  $128 \pm 2$  a  $155 \pm 3$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd se incrementó de  $85 \pm 2$  a  $109 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAm aumentó de  $97 \pm 1$  a  $124 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc se incrementó de  $388 \pm 13$  a  $425 \pm 15$  lpm ( $p < 0,05$ ).

La intensidad de cambio de las variables cardiovasculares expresada en valores absolutos fue: PAs  $30 \pm 3$  mmHg, PAd  $26 \pm 4$  mmHg, PAm  $27 \pm 4$  mmHg y Fc  $36 \pm 5$  lpm.

Tablas V (a-d) y VI (a-b). Figuras 39 (a), 40 y 42-46.

##### **Respuesta a 36°C.**

Durante la estimulación del aDH a 36°C, los parámetros cardiovasculares sufrieron los siguientes cambios: la PAs aumentó de  $122 \pm 2$  a  $157 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd se incrementó de  $83 \pm 2$  a  $114 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAm aumentó de  $96 \pm 2$  a  $128 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc se incrementó de  $355 \pm 14$  a  $382 \pm 14$  lpm.

En valores absolutos, la intensidad de cambio de las variables cardiovasculares observada durante la estimulación del aDH a 36°C comparada con la intensidad de cambio a temperatura control (38°C) fue: PAs aumentó de  $30 \pm 3$  a  $35 \pm 5$  mmHg, la PAd se incrementó de  $26 \pm 4$  a  $31 \pm 3$  mmHg, la PAm aumentó de  $27 \pm 4$  a  $32 \pm 4$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $36 \pm 5$  a  $28 \pm 2$  lpm. Estos cambios no eran estadísticamente significativos.

Tablas V (a-d) y VI (a-b). Figuras 39 (a), 40 y 42-46.

### **Respuesta a 34°C.**

Al realizar la estimulación del aDH a 34°C, se registraron los siguientes cambios en las variables cardiovasculares: la PAs aumentó de  $121 \pm 3$  a  $160 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd se incrementó de  $83 \pm 3$  a  $115 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAm aumentó de  $96 \pm 3$  a  $130 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc se incrementó de  $325 \pm 14$  a  $345 \pm 13$  lpm.

La intensidad de cambio, en valores absolutos, de las variables cardiovasculares observadas durante la estimulación del aDH a 34°C comparada con la temperatura control (38°C) fue: la PAs aumentó de  $30 \pm 3$  a  $39 \pm 4$  mmHg, la PAd se incrementó de  $26 \pm 4$  a  $32 \pm 3$  mmHg, la PAm aumentó de  $27 \pm 4$  a  $34 \pm 4$  mmHg, y la Fc se redujo de  $36 \pm 5$  a  $20 \pm 2$  lpm ( $p < 0.01$ ).

Tablas V (a-d) y VI (a-b). Figuras 39 (b), 40 y 42-46.

### **Respuesta a 32°C.**

Durante la estimulación del aDH a 32°C se observaron los siguientes

cambios cardiovasculares: la PAs se incrementó de  $127 \pm 6$  a  $164 \pm 9$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd aumentó de  $87 \pm 5$  a  $115 \pm 6$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAm se incrementó de  $100 \pm 5$  a  $132 \pm 7$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc aumentó de  $304 \pm 13$  a  $317 \pm 12$  lpm.

Al comparar con la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ) la intensidad de cambio, en valores absolutos, de las variables cardiovasculares observadas durante la estimulación del aDH a  $32^{\circ}\text{C}$  se observó: la PAs se incrementó de  $30 \pm 3$  a  $37 \pm 5$  mmHg, la PAd aumentó de  $26 \pm 4$  a  $29 \pm 4$  mmHg, la PAm se incrementó de  $27 \pm 4$  a  $32 \pm 4$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $36 \pm 5$  a  $14 \pm 3$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas V (a-d) y VI (a-b). Figuras 39 (b), 40 y 42-46.

### **Respuesta a $30^{\circ}\text{C}$ .**

Durante la estimulación del aDH a  $30^{\circ}\text{C}$ , los parámetros sufrieron las siguientes variaciones: la PAs aumentó de  $131 \pm 6$  a  $167 \pm 9$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la Pad se incrementó de  $91 \pm 6$  a  $117 \pm 6$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAm aumentó de  $104 \pm 6$  a  $133 \pm 7$  mmHg ( $p < 0,01$ ), y la Fc se incrementó de  $293 \pm 11$  a  $298 \pm 10$  lpm.

La intensidad de cambio de las variables cardiovasculares al estimular el aDH a  $30^{\circ}\text{C}$  comparada, en valores absolutos, con la temperatura control fue: PAs aumentó de  $30 \pm 3$  a  $37 \pm 7$  mmHg, la PAd se redujo de  $26 \pm 4$  a  $25 \pm 4$  mmHg, la PAm aumentó de  $27 \pm 4$  a  $29 \pm 5$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $36 \pm 5$  a  $5 \pm 2$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas V (a-d) y VI (a-b). Figuras 39 (c), 40 y 42-46.

### **Respuesta a 28°C.**

Al estimular el aDH a 28°C los parámetros cardiovasculares sufrieron los siguientes cambios: la PAs se incrementó de  $136 \pm 7$  a  $171 \pm 10$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd aumentó de  $95 \pm 6$  a  $115 \pm 6$  mmHg ( $p < 0,05$ ), la PAm se incrementó de  $108 \pm 6$  a  $134 \pm 7$  mmHg ( $p < 0,05$ ), y la Fc aumentó de  $278 \pm 9$  a  $280 \pm 9$  lpm.

En valores absolutos, la intensidad de cambio de los parámetros cardiovasculares al estimular el aDH a 28°C comparada con la temperatura control (38°C) fue: PAs se incrementó de  $30 \pm 3$  a  $36 \pm 8$  mmHg, la PAd disminuyó de  $26 \pm 4$  a  $21 \pm 4$  mmHg, la PAm se redujo de  $27 \pm 4$  a  $26 \pm 6$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $36 \pm 5$  a  $1 \pm 0$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas V (a-d) y VI (a-b). Figuras 39 (c), 40 y 42-46.

### **Respuesta a 26°C.**

Cuando se estimuló eléctricamente el aDH a 26°C, se observaron los siguientes cambios en los parámetros cardiovasculares: la PAs aumentó de  $137 \pm 6$  a  $173 \pm 8$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd se incrementó de  $97 \pm 6$  a  $116 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,05$ ), la PAm aumentó de  $111 \pm 6$  a  $135 \pm 6$  mmHg ( $p < 0,05$ ), y la Fc se mantuvo en valores similares de  $260 \pm 9$  a  $260 \pm 8$  lpm.

La intensidad de cambio en valores absolutos de los parámetros cardiovasculares al estimular eléctricamente el aDH a 26°C, comparada con la temperatura control, fue: la PAs se incrementó de  $30 \pm 3$  a  $35 \pm 8$  mmHg, la PAd se redujo de  $26 \pm 4$  a  $18 \pm 5$  mmHg, la PAm disminuyó de  $27 \pm 4$  a  $24 \pm 6$  mmHg, y la Fc se redujo de  $36 \pm 5$  a  $0 \pm 0$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas V (a-d) y VI (a-b). Figuras 39 (d), 40 y 42-46.

### **Respuesta a 24°C.**

Al realizar la estimulación del aDH a 24°C, los parámetros cardiovasculares sufrieron los siguientes cambios: la PAs aumentó de  $138 \pm 8$  a  $174 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,01$ ), la PAd se incrementó de  $97 \pm 6$  a  $114 \pm 5$  mmHg, la PAm aumentó de  $111 \pm 6$  a  $134 \pm 5$  mmHg, y la Fc se mantuvo en valores similares de  $249 \pm 9$  a  $249 \pm 8$  lpm.

En valores absolutos, la intensidad de cambio de los parámetros cardiovasculares al estimular el aDH a 24°C, comparada con la temperatura control, fue: PAs aumentó de  $30 \pm 3$  a  $34 \pm 8$  mmHg, la PAd disminuyó de  $26 \pm 4$  a  $18 \pm 5$  mmHg, la PAm se redujo de  $27 \pm 4$  a  $23 \pm 5$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $36 \pm 5$  a  $0 \pm 0$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas V (a-d) y VI (a-b). Figuras 39 (d), 40 y 42-46.

### **Respuesta al recalentamiento (38°C).**

La estimulación del aDH durante el recalentamiento del animal hasta alcanzar de nuevo los 38°C provocó los siguientes cambios cardiovasculares: la PAs se incrementó de  $119 \pm 4$  a  $161 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAd aumentó de  $83 \pm 2$  a  $116 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la PAm se incrementó de  $95 \pm 3$  a  $131 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), la Fc aumentó de  $393 \pm 6$  a  $436 \pm 6$  lpm ( $p < 0,001$ ).

La intensidad de cambio de los parámetros cardiovasculares al estimular el aDH durante el recalentamiento del animal, comparada en valores absolutos con la temperatura control, fue: la PAs aumentó de  $30 \pm 3$

a  $35 \pm 5$  mmHg, la PAd se incrementó de  $26 \pm 4$  a  $27 \pm 4$  mmHg, la PAm aumentó de  $27 \pm 4$  a  $30 \pm 4$  mmHg, y la Fc se incrementó de  $36 \pm 5$  a  $38 \pm 7$  lpm. No fueron cambios estadísticamente significativos.

Tablas V (a-d) y VI (a-b). Figuras 42-46.

### **4.2.3 Caracterización del tono simpático y parasimpático en ratas con respiración asistida en condiciones de hipotermia aguda progresiva. Efectos de la estimulación del aDH.**

Al estudiar la variabilidad cardíaca utilizando la “transformada discreta de wavelet Db12” se obtuvieron los valores de “High Frequency” (HF, índice de actividad parasimpática) y “Low Frequency” (LF, índice de actividad simpática) reflejados a continuación:

#### **Efectos de la hipotermia aguda progresiva sobre el tono simpático y parasimpático.**

Respecto a la variabilidad de la presión arterial (PA) sistólica, los valores observados para HF (índice parasimpático) en hipotermia aguda progresiva fueron: a 38°C,  $0,9 \pm 0,19$  mmHg<sup>2</sup>; a 32°C,  $0,3 \pm 0,04$  mmHg<sup>2</sup>; a 24°C,  $0,3 \pm 0,06$  mmHg<sup>2</sup>; y durante el recalentamiento  $1 \pm 0,32$  mmHg<sup>2</sup>. La PA sistólica para LF (índice simpático) al disminuir la temperatura mostró los siguientes valores: a 38°C,  $0,6 \pm 0,1$  mmHg<sup>2</sup>; a 32°C,  $0,4 \pm 0,09$  mmHg<sup>2</sup>; a 24°C,  $0,4 \pm 0,12$  mmHg<sup>2</sup>; y durante el recalentamiento  $0,6 \pm 0,19$  mmHg<sup>2</sup>. Al comparar los cambios respecto a temperatura control (38°C): para HF fueron significativos los cambios a 32°C (disminuyó de  $0,9 \pm 0,19$  a  $0,3 \pm 0,04$  mmHg<sup>2</sup>) ( $p < 0,01$ ) y a 24°C (disminuyó  $0,9 \pm 0,19$  a  $0,3 \pm 0,06$  mmHg<sup>2</sup>) ( $p < 0,01$ ); para LF no hubo cambios significativos.

Los datos inferidos del estudio sobre frecuencia cardíaca (Fc) por medio del intervalo R-R para HF (índice parasimpático) durante en hipotermia aguda progresiva fueron los siguientes: a 38°C,  $2,6 \pm 0,6$  lpm<sup>2</sup>; a 32°C,  $2,5 \pm 0,6$  lpm<sup>2</sup>; a 24°C,  $2,5 \pm 0,4$  lpm<sup>2</sup>; y durante el recalentamiento  $4,5 \pm 1$  lpm<sup>2</sup>. Se registraron los siguientes datos de Fc para LF (índice simpático): a 38°C,  $0,3 \pm 0,1$  lpm<sup>2</sup>; a 32°C,  $0,09 \pm 0,04$  lpm<sup>2</sup>; a 24°C,  $0,03 \pm$

0,02 lpm<sup>2</sup>; y durante el recalentamiento  $0,3 \pm 0,2$  lpm<sup>2</sup>. Al comparar los cambios respecto a temperatura control (38°C): para HF no hubo cambios significativos; para LF fue significativa la disminución de Fc a 32°C de  $0,3 \pm 0,1$  a  $0,09 \pm 0,04$  lpm<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), así como la disminución a 24°C de  $0,3 \pm 0,1$  a  $0,03 \pm 0,02$  lpm<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

La suma LF+HF para PA sistólica en condiciones de hipotermia aguda progresiva fue: 38°C,  $1,8 \pm 0,3$  mmHg<sup>2</sup>; a 32°C,  $0,6 \pm 0,1$  mmHg<sup>2</sup>; a 24°C,  $0,6 \pm 0,1$  mmHg<sup>2</sup>; y en el recalentamiento,  $1,7 \pm 0,4$  mmHg<sup>2</sup>. Se observaron cambios significativos respecto a la temperatura control a 32°C (disminuyó de  $1,8 \pm 0,3$  a  $0,6 \pm 0,1$  mmHg<sup>2</sup>) ( $p < 0,01$ ) y a 24°C (se redujo de  $1,8 \pm 0,3$  a  $0,7 \pm 0,1$  mmHg<sup>2</sup>) ( $p < 0,01$ ).

Tabla VII (a-c). Figuras 47 (a y b) y 48-51.

#### **Efectos de la estimulación eléctrica del aDH sobre el tono simpático y parasimpático en condiciones de hipotermia aguda progresiva.**

Las cifras de PA sistólica para LF (índice simpático) durante la estimulación eléctrica del aDH fueron los siguientes: a 38°C, aumentó de  $0,6 \pm 0,1$  a  $17,9 \pm 5,78$  mmHg<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ); a 32°C, se incrementó de  $0,4 \pm 0,09$  a  $21,2 \pm 5,98$  mmHg<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ); a 24°C, aumentó de  $0,4 \pm 0,12$  a  $22,3 \pm 9,18$  mmHg<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ); y durante el recalentamiento se incrementó de  $0,6 \pm 0,19$  a  $16,6 \pm 5,17$  mmHg<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). No había cambios significativos respecto a la temperatura control (38°C).

Los datos de Fc obtenidos para LF (índice simpático) durante la estimulación del aDH fueron: a 38°C, se incrementó de  $0,3 \pm 0,1$  a  $6,5 \pm 1,19$  lpm<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ); a 32°C, aumentó de  $0,09 \pm 0,04$  a  $0,8 \pm 0,21$  lpm<sup>2</sup>

( $p < 0,01$ ); a  $24^{\circ}\text{C}$ , se redujo de  $0,03 \pm 0,02$  a  $0,02 \pm 0,01$   $\text{lpm}^2$ ; y durante el recalentamiento se incrementó de  $0,3 \pm 0,2$  a  $3,8 \pm 1,68$   $\text{lpm}^2$  ( $p < 0,05$ ). Al comparar estos parámetros con los obtenidos durante la estimulación del aDH a temperatura control, se observaron cambios estadísticamente significativos en cuanto a Fc para LF (índice simpático) a  $32^{\circ}\text{C}$ , disminuyó de  $6,5 \pm 1,19$  a  $0,8 \pm 0,21$  ( $p < 0,001$ ); y a  $24^{\circ}\text{C}$  se redujo de  $6,5 \pm 1,19$  a  $0,02 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ).

No hubo cambios significativos de PA sistólica ni de Fc para HF durante la estimulación eléctrica del aDH.

Tabla VII (a-b). Figuras 47 (a y b), 49 y 50.

### **4.3 Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).**

#### **4.3.1 Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida.**

Se caracterizó la actividad cardiovascular evocada en condiciones de hipotermia aguda, provocando una disminución progresiva de la temperatura en ratas con respiración asistida y denervación baro y quimiorreceptora (n=8). Se midieron parámetros cardiovasculares como presión arterial media (PAm) y frecuencia cardíaca (Fc).

#### **Respuesta de 38°C a 36°C.**

Los cambios de los parámetros cardiovasculares observados durante la disminución de la temperatura de 38°C (control) a 36°C fueron los siguientes: la PAm aumentó de  $95 \pm 1$  a  $102 \pm 5$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $397 \pm 7$  a  $363 \pm 10$  lpm. No fueron cambios estadísticamente significativos.

Tablas VIII (a-b). Figura 54.

#### **Respuesta de 36°C a 34°C.**

Hallamos los siguientes cambios al disminuir la temperatura de 36°C a 34°C: PAm se redujo de  $102 \pm 5$  a  $93 \pm 5$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $363 \pm$

10 a  $348 \pm 14$  lpm. No se observaron cambios estadísticamente significativos.

Respecto a la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ), fue significativa la disminución de la Fc a  $34^{\circ}\text{C}$ : pasa de  $397 \pm 7$  a  $348 \pm 14$  lpm ( $p < 0,05$ ).

Tablas VIII (a-b). Figura 54.

### **Respuesta de $34^{\circ}\text{C}$ a $32^{\circ}\text{C}$ .**

Los cambios en los parámetros cardiovasculares observados al disminuir la temperatura de  $34^{\circ}\text{C}$  a  $32^{\circ}\text{C}$  fueron: la PAm aumentó de  $93 \pm 5$  a  $106 \pm 4$  mmHg, y la Fc se incrementó de  $348 \pm 14$  a  $352 \pm 17$  lpm. No hubo cambios estadísticamente significativos.

El cambio de la Fc a  $32^{\circ}\text{C}$  respecto a la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ) fue estadísticamente significativo: disminuyó de  $397 \pm 7$  a  $352 \pm 17$  lpm ( $p < 0,05$ ).

Tablas VIII (a-b). Figura 54.

### **Respuesta de $32^{\circ}\text{C}$ a $30^{\circ}\text{C}$ .**

Al disminuir la temperatura de  $32^{\circ}\text{C}$  a  $30^{\circ}\text{C}$  los parámetros cardiovasculares obtenidos fueron: la PAm aumentó de  $106 \pm 4$  a  $113 \pm 5$  mmHg, y la Fc se redujo de  $352 \pm 17$  a  $343 \pm 11$  lpm. No se apreció significación estadística en estos cambios.

Respecto a la temperatura control, fue estadísticamente significativo el cambio de la Fc a  $30^{\circ}\text{C}$ : disminuyó de  $397 \pm 7$  a  $343 \pm 11$  lpm ( $p < 0,05$ ).

Tablas VIII (a-b). Figura 54.

### **Respuesta de 30°C a 28°C.**

Obtuvimos los siguientes cambios en los parámetros registrados al disminuir la temperatura de 30°C a 28°C: la PAm disminuyó de  $113 \pm 5$  a  $112 \pm 1$  mmHg, y la Fc se redujo de  $343 \pm 11$  a  $319 \pm 8$  lpm. No eran cambios estadísticamente significativos.

Al disminuir la temperatura a 28°C, respecto a la temperatura control (38°C) se produjo una disminución estadísticamente significativa de la Fc: pasó de  $397 \pm 7$  a  $319 \pm 8$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas VIII (a-b). Figura 54.

### **Respuesta de 28°C a 26°C.**

Los parámetros cardiovasculares registrados al disminuir la temperatura de 28°C a 26°C fueron: la PAm aumentó de  $112 \pm 1$  a  $113 \pm 4$  mmHg, y la Fc se redujo de  $319 \pm 8$  a  $294 \pm 7$  lpm. No se halló significación estadística en estos cambios.

Respecto a la temperatura control (38°C), fue estadísticamente significativa la disminución de la frecuencia cardíaca a 26°C pasando de  $397 \pm 7$  a  $294 \pm 7$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas VIII (a-b). Figura 54.

### **Respuesta de 26°C a 24°C.**

Al disminuir la temperatura de 26°C a 24°C, las variables cardiovasculares hallados fueron: la PAm disminuyó de  $113 \pm 4$  a  $110 \pm 3$  mmHg, y la Fc se redujo de  $294 \pm 7$  a  $265 \pm 6$  lpm. No fueron cambios estadísticamente significativos.

La reducción de la temperatura a 24°C provocó una disminución estadísticamente significativa de la Fc respecto a la temperatura control (38°C): pasó de  $397 \pm 7$  a  $265 \pm 6$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas VIII (a-b). Figura 54.

### **Respuesta de 24°C al recalentamiento (38°C).**

Tras alcanzar la temperatura mínima de 24°C, se procedió al recalentamiento del animal objetivando los siguientes cambios en los parámetros cardiovasculares: la PAm disminuyó de  $110 \pm 3$  a  $85 \pm 7$  mmHg ( $p < 0,05$ ), y la Fc aumentó de  $265 \pm 6$  a  $420 \pm 14$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Fue estadísticamente significativo el cambio de la Fc en el recalentamiento respecto a la temperatura control (38°C): aumentó de  $397 \pm 7$  a  $420 \pm 14$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas VIII (a-b). Figura 54.

#### **4.3.2 Caracterización de la respuesta cardiovascular evocada durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida.**

Se caracterizó la respuesta cardiovascular durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda, provocando una disminución progresiva de la temperatura en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida (n=8).

##### **Respuesta control (38°C).**

Durante el estímulo del aDH a 38°C se observaron los siguientes cambios cardiovasculares: la PAm aumentó de  $95 \pm 1$  a  $148 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc se incrementó de  $397 \pm 7$  a  $449 \pm 11$  lpm ( $p < 0,01$ ).

La intensidad de cambio de las variables cardiovasculares expresada en valores absolutos fue: PAm  $53 \pm 4$  mmHg y Fc  $52 \pm 5$  lpm.

Tablas VIII (a-b) y IX. Figuras 52 (a), 53, 55 y 56.

##### **Respuesta a 36°C.**

La estimulación del aDH a 36°C provocó los siguientes cambios en los parámetros cardiovasculares: la PAm aumentó de  $102 \pm 5$  a  $158 \pm 6$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc se incrementó de  $363 \pm 10$  a  $402 \pm 12$  lpm ( $p < 0,05$ ).

En valores absolutos, la intensidad de cambio de las variables cardiovasculares observadas durante la estimulación del aDH a 36°C respecto a la temperatura control (38°C) fue: PAm aumentó de  $53 \pm 4$  a  $60 \pm 6$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $52 \pm 5$  a  $38 \pm 3$  lpm ( $p < 0,05$ ).

Tablas VIII (a-b) y IX. Figura 52 (a), 53, 55 y 56.

### **Respuesta a 34°C.**

Al realizar la estimulación del aDH a 34°C, las variables cardiovasculares sufrieron los siguientes cambios: la PAm aumentó de  $93 \pm 5$  a  $159 \pm 6$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc se incrementó de  $348 \pm 14$  a  $371 \pm 15$  lpm.

Se obtuvieron las siguientes variaciones de intensidad de cambio, en valores absolutos, de las variables cardiovasculares durante la estimulación del aDH a 34°C respecto a la temperatura control (38°C): PAm aumentó de  $53 \pm 4$  a  $65 \pm 8$  mmHg, y la Fc se redujo de  $52 \pm 5$  a  $23 \pm 1$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas VIII (a-b) y IX. Figura 52 (b), 53, 55 y 56.

### **Respuesta a 32°C.**

La estimulación del aDH a 32°C provocó los siguientes cambios cardiovasculares: la PAm se incrementó de  $106 \pm 4$  a  $166 \pm 9$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc aumentó de  $352 \pm 17$  a  $358 \pm 16$  lpm.

En valores absolutos, la intensidad de cambio de las variables cardiovasculares observadas durante la estimulación del aDH a 32°C comparada con la temperatura control (38°C) fue: PAm aumentó de  $53 \pm 4$  a  $60 \pm 7$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $52 \pm 5$  a  $6 \pm 2$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas VIII (a-b) y IX. Figura 52 (b), 53, 55 y 56.

### **Respuesta a 30°C.**

Durante la estimulación del aDH a 30°C, los parámetros cardiovasculares sufrieron las siguientes variaciones: la PAm aumentó de  $113 \pm 5$  a  $171 \pm 8$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc se incrementó de  $343 \pm 11$  a  $344 \pm 10$  lpm.

La intensidad de cambio en valores absolutos de las variables cardiovasculares al estimular el aDH a 30°C comparada con la temperatura control (38°C) registró los siguientes cambios: PAm se incrementó de  $53 \pm 4$  a  $58 \pm 3$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $52 \pm 5$  a  $2 \pm 1$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas VIII (a-b) y IX. Figura 52 (c), 53, 55 y 56.

### **Respuesta a 28°C.**

Al estimular el aDH a 28°C los parámetros cardiovasculares analizados sufrieron los siguientes cambios: la PAm aumentó de  $112 \pm 1$  a  $170 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc no se modificó de  $319 \pm 8$  lpm.

En valores absolutos, la intensidad de cambio de los parámetros cardiovasculares al estimular el aDH a 28°C comparada con la temperatura control (38°C) fue: PAm se incrementó de  $53 \pm 4$  a  $58 \pm 4$  mmHg, y la Fc se redujo de  $52 \pm 5$  a  $0 \pm 0,2$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas VIII (a-b) y IX. Figura 52 (c), 53, 55 y 56.

### **Respuesta a 26°C.**

Cuando se estimuló eléctricamente el aDH a 26°C, las variables

cardiovasculares mostraron los siguientes cambios: la PAm aumentó de  $113 \pm 4$  a  $170 \pm 7$  mmHg ( $p < 0,001$ ), mientras la Fc no se modificó ( $294 \pm 7$  lpm).

La intensidad de cambio, en valores absolutos, de los parámetros cardiovasculares al estimular eléctricamente el aDH a  $26^{\circ}\text{C}$  comparada con la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ) fue: la PAm aumentó de  $53 \pm 4$  a  $57 \pm 6$  mmHg, y Fc la disminuyó de  $52 \pm 5$  a  $0 \pm 0,2$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas VIII (a-b) y IX. Figura 52 (d), 53, 55 y 56.

#### **Respuesta a $24^{\circ}\text{C}$ .**

Al realizar la estimulación del aDH a  $24^{\circ}\text{C}$ , los parámetros cardiovasculares manifestaron las siguientes variaciones: la PAm aumentó de  $110 \pm 1$  a  $163 \pm 3$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc no se modificó de  $265 \pm 6$  lpm.

En valores absolutos, la intensidad de cambio de los parámetros cardiovasculares a  $24^{\circ}\text{C}$  comparada con la temperatura control ( $38^{\circ}\text{C}$ ) mostró las siguientes diferencias: PAm se incrementó de  $53 \pm 4$  a  $57 \pm 6$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $52 \pm 5$  a  $0 \pm 0,2$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas VIII (a-b) y IX. Figura 52 (d), 53, 55 y 56.

#### **Respuesta al recalentamiento ( $38^{\circ}\text{C}$ ).**

La estimulación del aDH durante el recalentamiento del animal hasta alcanzar de nuevo los  $38^{\circ}\text{C}$  provocó los siguientes cambios cardiovasculares: la PAm aumentó de  $85 \pm 7$  a  $144 \pm 14$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc se incrementó de  $420 \pm 14$  a  $467 \pm 17$  lpm.

La intensidad de cambio, en valores absolutos, de los parámetros cardiovasculares durante el recalentamiento del animal respecto a la temperatura control (38°C) fue: PAm aumentó de  $53 \pm 4$  a  $56 \pm 10$  mmHg, y la Fc se redujo de  $52 \pm 5$  a  $47 \pm 8$  lpm. No hubo cambios estadísticamente significativos.

Tablas VIII (a-b) y IX. Figura 55 y 56.

#### **4.4 Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea, ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).**

##### **4.4.1 Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea, ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida.**

Se caracterizó la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda, provocando una disminución progresiva de la temperatura en ratas con respiración espontánea (n=8), ratas con respiración asistida (n=8) y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida (n=8).

##### **Respuesta a temperatura control (38°C)**

La presión arterial media (PAm) registrada a 38°C en ratas con respiración espontánea fue  $96 \pm 0,5$  mmHg, en ratas con respiración asistida  $97 \pm 1$  mmHg y en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida  $95 \pm 1$  mmHg.

Respecto a la frecuencia cardíaca (Fc) se observó que en ratas con respiración espontánea era  $358 \pm 8$  lpm, en ratas con respiración asistida  $388 \pm 13$  lpm y en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida  $397 \pm 7$  lpm.

No existían diferencias estadísticamente significativas de PAm a 38°C entre estos tres grupos de experimentación; en cuanto a Fc, hubo diferencias significativas entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ).

Tablas X (a-b). Figura 57.

### **Respuesta a 36°C**

Se observaron los siguientes datos de PAm a 36°C: en ratas con respiración espontánea  $86 \pm 2$  mmHg, en ratas con respiración asistida  $96 \pm 2$  mmHg y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida  $102 \pm 5$  mmHg. Se observaron diferencias significativas por un lado entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida ( $p < 0,01$ ), y por otro, entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ).

En cuanto a la Fc se obtuvieron los siguientes resultados: en rata con respiración espontánea  $336 \pm 10$  lpm, en ratas con respiración asistida  $355 \pm 14$  lpm y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida  $363 \pm 10$  lpm. No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

Tablas X (a-b). Figura 57.

### **Respuesta a 34°C**

La PAm mostró las siguientes cifras a 34°C: en ratas con respiración espontánea  $85 \pm 6$  mmHg, en ratas con respiración asistida  $96 \pm 3$  mmHg y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida  $93 \pm 5$  mmHg.

Respecto a la Fc se registraron los siguientes valores en ratas con respiración espontánea  $345 \pm 17$  lpm, en ratas con respiración asistida  $325 \pm 14$  lpm y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida  $348 \pm 14$  lpm.

No existía significación estadística en las diferencias de PAm y Fc a  $34^{\circ}\text{C}$  entre estos tres grupos de experimentación.

Tablas X (a-b). Figura 57.

### **Respuesta a $32^{\circ}\text{C}$**

La PAm observada a  $32^{\circ}\text{C}$  en ratas con respiración espontánea fue  $82 \pm 7$  mmHg, en ratas con respiración asistida  $100 \pm 5$  mmHg y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida  $106 \pm 4$  mmHg.

Los datos de Fc registrados fueron en ratas con respiración espontánea  $326 \pm 18$  lpm, en ratas con respiración asistida  $304 \pm 13$  lpm y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida  $352 \pm 17$  lpm.

Se obtuvieron diferencias significativas de PAm a  $32^{\circ}\text{C}$  entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ); también fue significativa la diferencia de Fc entre ratas con respiración asistida y rata quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ).

Tablas X (a-b). Figura 57.

### Respuesta a 30°C

Las cifras de PAm obtenidas a 30°C fueron: en ratas con respiración espontánea  $86 \pm 5$  mmHg, en ratas con respiración asistida  $104 \pm 6$  mmHg y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida  $113 \pm 5$  mmHg. La diferencia de PAm a 30°C entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), así como entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ).

Respecto a la Fc se observaron los siguientes valores: en ratas con respiración espontánea  $310 \pm 20$  lpm, en ratas con respiración asistida  $293 \pm 11$  lpm y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida  $343 \pm 11$  lpm. Hubo diferencias significativas de Fc a 30°C entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ).

Tablas X (a-b). Figura 57.

### Respuesta a 28°C

La PAm mostró los siguientes valores a 28°C: en ratas con respiración espontánea  $89 \pm 7$  mmHg, en ratas con respiración asistida  $108 \pm 6$  mmHg y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida  $112 \pm 1$  mmHg.

Se observó que la Fc en ratas con respiración espontánea era  $287 \pm 19$  lpm, en ratas con respiración asistida  $278 \pm 9$  lpm y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida  $319 \pm 8$  lpm.

Existía significación estadística en la diferencia de PAm a 28°C entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ); también fue significativa la diferencia de Fc entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ).

Tablas X (a-b). Figura 57.

### **Respuesta a 26°C**

Al disminuir la temperatura a 26°C, la PAm registrada tenía los siguientes valores: en ratas con respiración espontánea  $85 \pm 6$  mmHg, en ratas con respiración asistida  $111 \pm 6$  mmHg y en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida  $113 \pm 4$  mmHg. La diferencia de PAm a 26°C entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida fue estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ); entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida también existía diferencia significativa ( $p < 0,01$ ).

En cuanto a la Fc en ratas con respiración espontánea los datos obtenidos fueron:  $245 \pm 14$  lpm, en ratas con respiración asistida  $260 \pm 9$  lpm y en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida  $294 \pm 7$  lpm. A 26°C existían diferencias significativas entre la Fc de ratas con respiración espontánea y rata quimio y barodenergadas ( $p < 0,01$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenergadas ( $p < 0,01$ ).

Tablas X (a-b). Figura 57.

### **Respuesta a 24°C**

La PAm a 24°C mostró los siguientes valores: en ratas con respiración espontánea  $84 \pm 7$  mmHg, en ratas con respiración asistida  $111 \pm 6$  mmHg y en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida  $110 \pm 3$  mmHg.

Se observó que la Fc en ratas con respiración espontánea era  $232 \pm 13$  lpm, en ratas con respiración asistida  $249 \pm 9$  lpm y en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida  $265 \pm 6$  lpm.

Existía significación estadística en la diferencia de PAm a 24°C entre ratas con respiración espontánea y ratas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), así como entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ). En cuanto a la Fc, fue significativa la diferencia a 24°C entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ )

Tablas X (a-b). Figura 57.

### **Respuesta al recalentamiento (38°C)**

En el recalentamiento de la rata, tras alcanzar la temperatura mínima de 24°C, se obtuvieron los siguientes datos de PAm: ratas con respiración espontánea  $107 \pm 5$  mmHg, ratas con respiración asistida  $95 \pm 3$  mmHg y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida  $85 \pm 7$  mmHg. La diferencia de PAm entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenergada con respiración asistida fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Respecto a la Fc se observó que en ratas con respiración espontánea era  $421 \pm 10$  lpm, en ratas con respiración asistida  $393 \pm 6$  lpm y en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida  $420 \pm 14$  lpm. Fue significativa la diferencia de Fc durante el recalentamiento del animal entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida ( $p < 0,05$ ).

Tablas X (a-b). Figura 57.

#### **4.4.2 Caracterización de la actividad cardiovascular evocada por estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea, ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida.**

Se caracterizó la respuesta cardiovascular durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda, provocando una disminución progresiva de la temperatura en ratas con respiración espontánea (n=8), ratas con respiración asistida (n=8) y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida (n=8).

##### **Respuesta a temperatura control (38°C)**

Durante la estimulación del aDH a 38°C los resultados de presión arterial media (PAm) obtenidos fueron los siguientes: en ratas con respiración espontánea  $134 \pm 4$  mmHg, con respiración asistida  $124 \pm 4$  mmHg, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $148 \pm 4$  mmHg.

La frecuencia cardíaca (Fc) observada durante la estimulación del aDH fue: en ratas con respiración espontánea  $395 \pm 7$  lpm, con respiración asistida  $425 \pm 15$  lpm, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $449 \pm 11$  lpm.

Existía significación estadística en la diferencia de PAm a 38°C entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, fue significativa la diferencia de Fc entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ).

Respecto a la intensidad de cambio en valores absolutos de PAm y Fc a 38°C al comparar los tres grupos de experimentos, se observaron los siguientes datos: en ratas con respiración espontánea PAm  $38 \pm 4$  mmHg y Fc  $37 \pm 4$  lpm; en ratas con respiración asistida PAm  $27 \pm 4$  mmHg y Fc  $36 \pm 5$  lpm; y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida PAm  $53 \pm 4$  mmHg y Fc  $52 \pm 5$  lpm. Fue significativa la diferencia en la intensidad de cambio de PAm a 38°C entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ). Hubo diferencias significativas de intensidad de cambio de Fc entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ).

Tablas XI (a-b) y XII (a-b). Figura 58 y 59.

### **Respuesta a 36°C**

Se obtuvieron los siguientes valores de PAm al estimular eléctricamente el aDH a 36°C: en ratas con respiración espontánea  $129 \pm 4$  mmHg, con respiración asistida  $128 \pm 4$  mmHg, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $158 \pm 6$  mmHg. Fue significativa la diferencia entre PAm en ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ).

Los datos de Fc a 36°C durante la estimulación del aDH fueron: en ratas con respiración espontánea  $359 \pm 10$  lpm, con respiración asistida  $382 \pm 14$  lpm, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $402 \pm 12$  lpm.

Existían diferencias significativas de Fc entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ).

La intensidad de cambio en valores absolutos de PAm y Fc a 36°C al comparar los tres grupos de experimentos fue: en ratas con respiración espontánea PAm  $43 \pm 5$  mmHg y Fc  $23 \pm 2$  lpm; en ratas con respiración asistida PAm  $32 \pm 4$  mmHg y Fc  $28 \pm 2$  lpm; y en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida PAm  $60 \pm 6$  mmHg y Fc  $38 \pm 3$  lpm. Hubo diferencias significativas de intensidad de cambio de PAm a 36°C entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ). La diferencia de intensidad de cambio de Fc fue significativa entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ).

Tablas XI (a-b) y XII (a-b). Figura 58 y 59.

### **Respuesta a 34°C**

A 34°C, durante la estimulación eléctrica del aDH, los resultados de PAm obtenidos fueron: en ratas con respiración espontánea  $130 \pm 5$  mmHg, en ratas con respiración asistida  $130 \pm 4$  mmHg y en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida  $159 \pm 6$  mmHg.

Respecto a la Fc observada a 34°C, durante la estimulación del aDH, fue: en ratas con respiración espontánea  $349 \pm 16$  lpm, con respiración

asistida  $345 \pm 13$  lpm, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $371 \pm 15$  lpm.

Las diferencias de PAm eran estadísticamente significativas entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ), así como ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ). No hubo diferencias significativas de Fc entre los tres grupos.

En cuanto a la intensidad de cambio en valores absolutos de PAm y Fc a  $34^{\circ}\text{C}$ , al comparar los tres grupos de experimentos se observaron los siguientes datos: en ratas con respiración espontánea PAm  $45 \pm 6$  mmHg y Fc  $4 \pm 3$  lpm; en ratas con respiración asistida PAm  $34 \pm 4$  mmHg y Fc  $20 \pm 2$  lpm; y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida PAm  $65 \pm 8$  mmHg y Fc  $23 \pm 1$  lpm. Fue significativa la diferencia de intensidad de cambio de PAm a  $34^{\circ}\text{C}$  entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ). La diferencia de intensidad de cambio de Fc fue significativa entre ratas con respiración espontánea y ratas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ), así como entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ).

Tablas XI (a-b) y XII (a-b). Figura 58 y 59.

### **Respuesta a $32^{\circ}\text{C}$**

Se obtuvieron los siguientes valores de PAm al estimular eléctricamente el aDH a  $32^{\circ}\text{C}$ : en ratas con respiración espontánea  $126 \pm 6$

mmHg, con respiración asistida  $132 \pm 7$  mmHg, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $166 \pm 9$  mmHg. Fueron significativas las diferencias de PAm entre el grupo de ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ).

Los datos de Fc observados fueron los siguientes: en ratas con respiración espontánea  $323 \pm 18$  lpm, con respiración asistida  $317 \pm 12$  lpm, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $358 \pm 16$  lpm. No hubo diferencias significativas entre los tres grupos.

La intensidad de cambio en valores absolutos de PAm y Fc a  $32^{\circ}\text{C}$  al comparar los tres grupos de experimentos fue: en ratas con respiración espontánea PAm  $44 \pm 6$  mmHg y Fc  $-3 \pm 3$  lpm; en ratas con respiración asistida PAm  $32 \pm 4$  mmHg y Fc  $14 \pm 3$  lpm; y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida PAm fue  $60 \pm 7$  mmHg y Fc  $6 \pm 2$  lpm. Hubo diferencias significativas de intensidad de cambio de PAm a  $32^{\circ}\text{C}$  entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ). La diferencia de intensidad de cambio de Fc fue significativa entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida ( $p < 0,001$ ), entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ).

Tablas XI (a-b) y XII (a-b). Figura 58 y 59.

### Respuesta a 30°C

Se observaron los siguientes resultados de PAm al estimular el aDH a 30°C: en ratas con respiración espontánea  $129 \pm 5$  mmHg, con respiración asistida  $133 \pm 7$  mmHg, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $171 \pm 8$  mmHg. La diferencia de PAm a 30°C entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ); también era significativa entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ).

Respecto a los datos de Fc obtenidos al estimular eléctricamente el aDH fueron: en ratas con respiración espontánea  $300 \pm 19$  lpm, con respiración asistida  $298 \pm 10$  lpm, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $344 \pm 10$  lpm. La diferencia de Fc a 30°C entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida fue significativa ( $p < 0,01$ ).

En cuanto a la intensidad de cambio en valores absolutos de PAm y Fc a 30°C, al comparar los tres grupos de experimentos se observaron los siguientes valores: en ratas con respiración espontánea PAm  $43 \pm 4$  mmHg y Fc  $-10 \pm 6$  lpm; en ratas con respiración asistida PAm fue  $29 \pm 5$  mmHg y Fc  $5 \pm 2$  lpm; y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida PAm fue  $58 \pm 3$  mmHg y Fc  $2 \pm 1$  lpm. Hubo diferencias significativas de intensidad de cambio de PAm a 30°C entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ), y entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ). La diferencia de

intensidad de cambio de Fc fue significativa entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida ( $p < 0,05$ ).

Tablas XI (a-b) y XII (a-b). Figura 58 y 59.

### **Respuesta a 28°C**

Los resultados de PAm obtenidos durante la estimulación del aDH a 28°C fueron: en ratas con respiración espontánea  $129 \pm 5$  mmHg, con respiración asistida  $134 \pm 7$  mmHg, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $170 \pm 5$  mmHg.

Se observaron los siguientes datos de Fc al estimular eléctricamente el aDH: en ratas con respiración espontánea  $270 \pm 18$  lpm, con respiración asistida  $280 \pm 9$  lpm, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $319 \pm 8$  lpm.

Existía significación estadística en la diferencia de PAm a 28°C entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ). La diferencia de Fc entre los tres grupos a 28°C fue significativa entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ).

La intensidad de cambio en valores absolutos de PAm y Fc a 28°C al comparar los tres grupos de experimentos fue: en ratas con respiración espontánea PAm  $40 \pm 5$  mmHg y Fc  $-17 \pm 11$  lpm; en ratas con respiración asistida PAm  $26 \pm 6$  mmHg y Fc  $1 \pm 0$  lpm; y en ratas quimio y

barodenervadas con respiración asistida PAm  $58 \pm 4$  mmHg y Fc  $0 \pm 0,2$  lpm. Las diferencias de intensidad de cambio de PAm a 28°C fueron significativas entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), y entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ). La diferencia de intensidad de cambio de Fc era significativa entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), y entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ).

Tablas XI (a-b) y XII (a-b). Figura 58 y 59.

### **Respuesta a 26°C**

Al estimular el aDH a 26°C, los valores de PAm registrados fueron los siguientes: en ratas con respiración espontánea  $123 \pm 2$  mmHg, con respiración asistida  $135 \pm 6$  mmHg, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $170 \pm 7$  mmHg. La diferencia de PAm a 26°C entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ); entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida también existió diferencia significativa ( $p < 0,01$ ).

Respecto a la Fc se observaron los siguientes resultados al estimular el aDH: en rata con respiración espontánea  $219 \pm 11$  lpm, con respiración asistida  $260 \pm 8$  lpm, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $294 \pm 7$  lpm. Hubo diferencias significativas de Fc a 26°C entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida ( $p < 0,01$ ), entre ratas con

respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervada con respiración asistida ( $p < 0,01$ ).

Se obtuvieron los siguientes valores absolutos de intensidad de cambio de PAm y Fc a 26°C comparando los tres grupos de experimentos: en ratas con respiración espontánea PAm  $38 \pm 4$  mmHg y Fc  $-27 \pm 11$  lpm; en ratas con respiración asistida PAm  $24 \pm 6$  mmHg y Fc  $0 \pm 0$  lpm; y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida PAm  $57 \pm 6$  mmHg y Fc  $0 \pm 0,2$  lpm. Fue significativa la diferencia de intensidad de cambio de PAm a 26°C entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), y entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ). Se observaron diferencias significativas de intensidad de cambio de Fc entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida ( $p < 0,001$ ), así como entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ).

Tablas XI (a-b) y XII (a-b). Figura 58 y 59.

### **Respuesta a 24°C**

Los datos de PAm observados al estimular el aDH a 24°C fueron los siguientes: en ratas con respiración espontánea  $121 \pm 3$  mmHg, con respiración asistida  $134 \pm 5$  mmHg, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $163 \pm 3$  mmHg.

Se obtuvieron los siguientes datos de Fc al estimular el aDH: en ratas con respiración espontánea  $208 \pm 10$  lpm, con respiración asistida  $249 \pm 9$  lpm, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $265 \pm 6$  lpm.

Existía significación estadística en la diferencia de PAm a 24°C entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ). En cuanto a la frecuencia cardíaca hubo diferencias significativas entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ), y entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ).

La intensidad de cambio en valores absolutos de PAm y Fc a 24°C al comparar los tres grupos de experimentos fue: en ratas con respiración espontánea PAm  $37 \pm 4$  mmHg y Fc  $-24 \pm 10$  lpm; en ratas con respiración asistida PAm  $23 \pm 5$  mmHg y Fc  $0 \pm 0$  lpm; y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida PAm  $53 \pm 4$  mmHg y Fc  $0 \pm 0,2$  lpm. Se observaron diferencias significativas en la intensidad de cambio de PAm entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), y ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,001$ ); también fue significativa la diferencia de Fc entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida ( $p < 0,01$ ), así como ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,01$ ).

Tablas XI (a-b) y XII (a-b). Figura 58 y 59.

### **Respuesta al recalentamiento (38°C)**

Al estimular el aDH durante el recalentamiento del animal, se obtuvieron los siguientes valores de PAm: en ratas con respiración

espontánea  $148 \pm 5$  mmHg, con respiración asistida  $131 \pm 4$  mmHg, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $144 \pm 14$  mmHg.

Respecto a la Fc se observaron los siguientes datos al estimular el aDH: en ratas con respiración espontánea  $450 \pm 9$  lpm, con respiración asistida  $436 \pm 6$  lpm, y quimio y barodenervadas con respiración asistida  $467 \pm 14$  lpm.

La diferencia de PAm entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). No fueron significativas las diferencias de Fc entre los tres grupos de experimentos descritos en este apartado.

La intensidad de cambio en valores absolutos de PAm y Fc en el recalentamiento del animal al comparar los tres grupos de experimentos presentó los siguientes resultados: en ratas con respiración espontánea PAm  $41 \pm 2$  mmHg y Fc  $29 \pm 3$  lpm; en ratas con respiración asistida PAm  $30 \pm 4$  mmHg y Fc  $38 \pm 7$  lpm; y en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida PAm  $56 \pm 10$  mmHg y Fc  $47 \pm 8$  lpm. Fue significativa la diferencia de intensidad de cambio de PAm en el recalentamiento del animal entre ratas con respiración espontánea y con respiración asistida ( $p < 0,05$ ), así como entre ratas con respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ). Respecto a la intensidad de cambio de Fc durante el recalentamiento hubo diferencias significativas entre ratas con respiración espontánea y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida ( $p < 0,05$ ).

Tablas XI (a-b) y XII (a-b). Figura 58 y 59.

## **4.5 Caracterización de la actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva por la estimulación del nervio simpático cardíaco en ratas con respiración asistida.**

### **4.5.1 Actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva antes de la estimulación del nervio simpático cardíaco en ratas con respiración asistida.**

Se caracterizó la actividad cardiovascular evocada en condiciones de hipotermia aguda, provocando una disminución progresiva de la temperatura en ratas con respiración asistida (n=6). Se midieron parámetros cardiovasculares como presión arterial media (PAm) y frecuencia cardíaca (Fc).

#### **Respuesta de 38°C a 36°C.**

Los cambios de los parámetros cardiovasculares observados durante la disminución de la temperatura de 38°C (control) a 36°C fueron los siguientes: la PAm disminuyó de  $88 \pm 2$  a  $86 \pm 2$  mmHg, y la Fc se redujo de  $340 \pm 8$  a  $328 \pm 7$  lpm. No fueron cambios estadísticamente significativos.

Tablas XIII (a-b). Figuras 62.

#### **Respuesta de 36°C a 32°C.**

Hallamos los siguientes cambios al disminuir la temperatura de 36°C a 32°C: PAm aumentó de  $86 \pm 2$  a  $87 \pm 3$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $328 \pm 7$  a  $306 \pm 6$  lpm ( $p < 0,5$ ).

Respecto a la temperatura control (38°C), fue significativa la disminución de la Fc a 32°C: pasó de  $340 \pm 8$  a  $306 \pm 6$  lpm ( $p < 0,05$ ).

Tablas XIII (a-b). Figuras 62.

#### **Respuesta de 32°C a 30°C.**

Los cambios en los parámetros cardiovasculares observados al disminuir la temperatura de 32°C a 30°C fueron: la PAm disminuyó de  $87 \pm 3$  a  $86 \pm 2$  mmHg, y la Fc se redujo de  $306 \pm 64$  a  $275 \pm 6$  lpm ( $p < 0,01$ ).

El cambio de la Fc a 30°C respecto a la temperatura control (38°C) fue estadísticamente significativo: disminuyó de  $340 \pm 8$  a  $275 \pm 6$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas XIII (a-b). Figuras 62.

#### **Respuesta de 30°C a 28°C.**

Al disminuir la temperatura de 30°C a 28°C los parámetros cardiovasculares obtenidos fueron: la PAm aumentó de  $86 \pm 2$  a  $87 \pm 2$  mmHg, y la Fc se redujo de  $275 \pm 6$  a  $268 \pm 6$  lpm. No se apreció significación estadística en estos cambios.

Respecto a la temperatura control, fue estadísticamente significativo el cambio de la Fc a 28°C: disminuye de  $340 \pm 8$  a  $268 \pm 6$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas XIII (a-b). Figuras 62.

**Respuesta de 28°C a 24°C.**

Obtuvimos los siguientes cambios en los parámetros registrados al disminuir la temperatura de 28°C a 24°C: la PAm se mantuvo en valores de  $87 \pm 2$  mmHg, y la Fc se redujo de  $268 \pm 6$  a  $216 \pm 5$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Al disminuir la temperatura a 24°C, respecto a la temperatura control (38°C) se produjo una disminución estadísticamente significativa de la Fc: pasó de  $340 \pm 8$  a  $216 \pm 5$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas XIII (a-b). Figuras 62.

**Respuesta de 24°C al recalentamiento (38°C).**

Tras alcanzar la temperatura mínima de 24°C, se procedió al recalentamiento del animal observando los siguientes cambios en los parámetros cardiovasculares: la PAm aumentó de  $87 \pm 2$  a  $90 \pm 2$  mmHg, y la Fc se incrementó de  $216 \pm 5$  a  $354 \pm 8$  lpm ( $p < 0,001$ ).

No fueron estadísticamente significativos los cambios en el recalentamiento respecto a la temperatura control (38°C).

Tablas XIII (a-b). Figuras 62.

#### **4.5.2 Respuesta cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva por la estimulación del nervio simpático cardíaco en ratas con respiración asistida.**

Se caracterizó la respuesta cardiovascular durante la estimulación eléctrica del nervio simpático cardíaco en condiciones de hipotermia aguda, provocando una disminución progresiva de la temperatura en ratas con respiración asistida (n=6).

##### **Respuesta control (38°C).**

Durante el estímulo del nervio simpático cardíaco a 38°C se observaron los siguientes cambios cardiovasculares: la PAm aumentó de  $88 \pm 2$  a  $94 \pm 3$  mmHg, y la Fc se incrementó de  $340 \pm 8$  a  $428 \pm 8$  lpm ( $p < 0,001$ ).

La intensidad de cambio de las variables cardiovasculares expresada en valores absolutos fue: PAm  $6 \pm 0,4$  mmHg y Fc  $88 \pm 4$  lpm.

Tablas XIII (a-b) y XIV. Figuras 60, 61. 63 y 64.

##### **Respuesta a 36°C.**

Durante la estimulación del nervio simpático cardíaco a 36°C, los parámetros cardiovasculares sufrieron los siguientes cambios: la PAm aumentó de  $86 \pm 2$  a  $92 \pm 3$  mmHg, y la Fc se incrementó de  $328 \pm 7$  a  $412 \pm 8$  lpm ( $p < 0,001$ ).

En valores absolutos, la intensidad de cambio de las variables cardiovasculares al estimular el simpático cardíaco a 36°C respecto a la

temperatura control (38°C) mostró los siguientes valores: PAm se mantuvo en  $6 \pm 0,4$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $88 \pm 4$  a  $84 \pm 4$  lpm. No existían cambios estadísticamente significativos.

Tablas XIII (a-b) y XIV. Figuras 60, 61, 63 y 64.

### **Respuesta a 32°C.**

Al realizar la estimulación del nervio simpático cardiaco a 32°C, las variables cardiovasculares sufrieron los siguientes cambios: la PAm aumentó de  $87 \pm 3$  a  $90 \pm 3$  mmHg, y la Fc se incrementó de  $306 \pm 6$  a  $341 \pm 7$  lpm ( $p < 0,001$ ).

La intensidad de cambio al estimulación el nervio simpático cardiaco, en valores absolutos, de las variables cardiovasculares observadas a 32°C respecto a la temperatura control (38°C) fue: la PAm disminuyó de  $6 \pm 0,4$  a  $4 \pm 0,2$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc se redujo de  $88 \pm 4$  a  $34 \pm 3$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas XIII (a-b) y XIV. Figuras 60, 61, 63 y 64.

### **Respuesta a 30°C.**

Durante la estimulación del nervio simpático cardiaco a 30°C, los parámetros cardiovasculares registraron las siguientes variaciones: la PAm aumentó de  $86 \pm 2$  a  $88 \pm 3$  mmHg, y la Fc se incrementó de  $275 \pm 6$  a  $298 \pm 7$  lpm ( $p < 0,05$ ).

La intensidad de cambio de las variables cardiovasculares en valores absolutos al estimular el nervio simpático cardiaco a 30°C respecto a la temperatura control (38°C) sufrió los siguientes cambios: la PAm se redujo

de  $6 \pm 0,4$  a  $2 \pm 0,1$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc disminuyó de  $88 \pm 4$  a  $23 \pm 2$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas XIII (a-b) y XIV. Figuras 60, 61, 63 y 64.

### **Respuesta a 28°C.**

Al estimular el nervio simpático cardiaco a 28°C los parámetros cardiovasculares analizados sufrieron los siguientes cambios: la PAm aumentó de  $87 \pm 2$  a  $89 \pm 2$  mmHg, y la Fc se incrementó de  $268 \pm 6$  a  $288 \pm 7$  lpm ( $p < 0,05$ ).

En valores absolutos, la intensidad de cambio de los parámetros cardiovasculares al estimular el nervio simpático cardiaco a 28°C respecto a la temperatura control (38°C) fue: la PAm disminuyó de  $6 \pm 0,4$  a  $2 \pm 0,1$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc disminuyó de  $88 \pm 4$  a  $20 \pm 2$  lpm ( $p < 0,001$ ).

Tablas XIII (a-b) y XIV. Figuras 60, 61, 63 y 64.

### **Respuesta a 24°C.**

Al realizar la estimulación del nervio simpático cardiaco a 24°C, los parámetros cardiovasculares mostraron los siguientes cambios: la PAm disminuyó de  $87 \pm 2$  a  $86 \pm 2$  mmHg, y la Fc aumentó de  $216 \pm 5$  a  $233 \pm 6$  lpm ( $p < 0,05$ ).

La intensidad de cambio en valores absolutos de los parámetros cardiovasculares al estimular el nervio simpático cardiaco a 24°C respecto a la temperatura control (38°C) fue: la PAm se invierte pasando de  $6 \pm 0,4$  a  $-1 \pm 0,2$  mmHg ( $p < 0,001$ ), y la Fc disminuyó de  $88 \pm 4$  a  $17 \pm 2$  lpm ( $p < 0,001$ ).



Tablas XIII (a-b) y XIV. Figuras 60, 61, 63 y 64.

### **Respuesta al recalentamiento (38°C).**

La estimulación del nervio simpático cardíaco durante el recalentamiento del animal hasta alcanzar de nuevo los 38°C provocó los siguientes cambios cardiovasculares: la PAm aumentó de  $90 \pm 2$  a  $96 \pm 3$  mmHg, y la Fc se incrementó de  $354 \pm 8$  a  $439 \pm 8,3$  lpm ( $p < 0,001$ ).

La intensidad de cambio, en valores absolutos, de los parámetros cardiovasculares al estimular el nervio simpático cardíaco durante el recalentamiento del animal respecto a la temperatura control (38°C) mostró los siguientes datos: la PAm mantuvo valores de  $6 \pm 0,4$  mmHg, y la Fc disminuyó de  $88 \pm 4$  a  $85 \pm 4$  lpm. No fueron cambios estadísticamente significativos.

Tablas XIII (a-b) y XIV. Figuras 63 y 64.



## 5 DISCUSIÓN

### 5.1 Consideraciones generales.

El generador central del patrón respiratorio está formado por neuronas localizadas en el troncoencéfalo: en el núcleo del tracto solitario (NTS, grupo respiratorio dorsal) y en el bulbo ventrolateral (grupo respiratorio ventral, GRV, que incluye al complejo Bötzing, complejo Pre-Bötzing,...); se incluye también la protuberancia dorsolateral (grupo respiratorio pontino formado por el núcleo parabraquial medial/Kölliker-Fuse y el núcleo parabraquial lateral) (Bianchi y col., 1995). Estas neuronas están implicadas en la generación del ritmo respiratorio, la integración de reflejos respiratorios y el control de premotoneuronas y motoneuronas espinales y craneales que son responsables del movimiento de los músculos de la vía aérea superior y de la bomba respiratoria respectivamente. Además, hay varios grupos de neuronas, localizados cerca de la superficie bulbar ventral que son sensibles a los cambios de CO<sub>2</sub> y pH, hipoxia o ambos, y que son críticos para modular la actividad respiratoria, fundamentalmente durante el sueño.

La parte rostral del GRV, que podría corresponder al denominado complejo Pre-Bötzing, parece ser crucial en la ritmogénesis en mamíferos (Hilaire y Duron, 1999) (Rekling y Feldman, 1998). Se ha demostrado que las lesiones en esta región, a diferencia de las provocadas en el grupo respiratorio dorsal (GRD) y en la parte caudal del GRV, alteran el patrón normal respiratorio. La integridad de las conexiones pontobulbares entre las neuronas pontinas dorsolaterales y el complejo pre-Bötzing es necesaria para establecer y coordinar un patrón de respiración eupneico (St John y Paton, 2003).

Respecto al NTS, las neuronas tienen una organización somatotópica funcional. Así, aquellas que son activadas por la estimulación de los barorreceptores arteriales también reciben estímulos excitatorios convergentes de otros reflejos que ejercen efectos eferentes cualitativamente similares (Dawid-Milner 1995). Por otro lado, muchas neuronas del NTS que son excitadas por estimulación barorreceptora están inhibidas por estímulos quimiorreceptores aferentes (Silva-Carvalho 1995). Esto tiene una gran importancia para el control cardiorrespiratorio tanto en la homeostasis de reposo como en el ajuste de este control en distintos aspectos de la vida relacionados con la actividad conductual (Spyer, 1995).

La estimulación eléctrica o química de distintas áreas del hipotálamo puede provocar una respuesta presora o depresora. El papel del hipotálamo en el control cardiovascular se puede entender mejor en el contexto de una serie de respuestas biológicas básicas que son esenciales para la supervivencia. Desde trabajos pioneros como los de Cannon, Bard, Hess y Hilton se conoce la implicación del hipotálamo en el balance hidroelectrolítico, en la regulación de la temperatura, en el sueño, en la respuesta al estrés y en la reacción de defensa. Cada conducta somática se acompaña de un patrón de ajuste cardiovascular específico dirigido a responder adecuadamente a las necesidades metabólicas; así, durante la reacción de defensa, se produce un aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial entre otros (Coote, 2004).

En la actualidad hay muchos estudios que han demostrado la existencia de proyecciones desde el hipotálamo a áreas autonómicas del troncoencéfalo y médula espinal; hay proyecciones desde el núcleo parabraquial, hipotálamo dorsomedial, hipotálamo lateral, hipotálamo posterior, núcleo arcuato, área preóptica y neuronas del área retroquiasmática a varios grupos de neuronas autonómicas en el

troncoencéfalo y la médula espinal (Holstege, 1987; Vertes y Crane, 1996). También se han descrito múltiples neuropéptidos asociados con estas proyecciones (Sawchenko y Swanson, 1982; Elias y col., 1998; van den Pol, 1999).

Se interpreta que una inhibición del reflejo barorreceptor podría ser uno de los mecanismos por el cual la respuesta presora evocada centralmente podría mantenerse bajo una gran variedad de situaciones de estrés medioambiental, incluyendo la reacción de defensa. La activación del núcleo paraventricular hipotalámico (Chen y col., 1996; Coote y col., 1979; Hwang y col., 1998) o de la sustancia gris periacueductal (Nosaka y col., 1993) parece promover la respuesta presora y la inhibición de la respuesta barorreceptora.

La estimulación del área de defensa hipotalámica produce una respuesta cardiorrespiratoria caracterizada por un aumento sostenido de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Estos cambios van asociados a un aumento de la frecuencia respiratoria, así como a un incremento en la frecuencia o amplitud de la descarga frénica y a otras respuestas autonómicas como dilatación pupilar, retracción parpebral y piloerección (Hilton, 1963; Coote y col., 1979). Esta respuesta parece ser debida a una activación del reflejo quimiorreceptor (Silva-Carvalho y col., 1993; 1995) y a una inhibición del reflejo barorreceptor (Mifflin y col., 1988; Silva-Carvalho y col., 1995).

El correcto funcionamiento del sistema cardiovascular depende entre otros de la integración de la función cardiovascular y respiratoria. Ritcher y Spyer (1990) demostraron la existencia de una regulación sináptica directa de motoneuronas vagales cardíacas ejercido por un subgrupo de neuronas troncoencefálicas que son responsables de generar el ritmo respiratorio. El

aumento del impulso inspiratorio da lugar a una supresión de la descarga eferente vagal y una disminución de la sensibilidad de estas neuronas a otros estímulos excitatorios, de origen central o reflejo (baro y quimiorreceptores). El resultado de esta inhibición vagal es una taquicardia sinusal que se manifiesta durante la inspiración (Gilbey y col., 1984). Esta respuesta se acompaña también de un aumento de la actividad de proyecciones simpáticas excitadoras sobre las neuronas del centro inspiratorio localizado en el complejo pre-Bötzinger.

La hipotermia aguda en ratas anestesiadas provoca una disminución de la presión arterial media y de la frecuencia cardíaca, siendo la disminución de esta última proporcionalmente mayor (Broman, 1998). En condiciones normales, estos cambios serían contrarrestados por el reflejo barorreceptor, de forma que la hipotensión por hipotermia daría lugar a una taquicardia y simpatoexcitación. La falta de una modulación refleja compensatoria sugiere que la regulación refleja barorreceptora normal ha sido alterada por la hipotermia. La atenuación del control barorreflejo de la frecuencia cardíaca durante la hipotermia es probable que se deba a una disregulación de los componentes central y periférico del arco reflejo (Sabharwal, 2004). A nivel respiratorio, la hipotermia provoca inicialmente una taquipnea que acaba transformándose en bradipnea (Mallet, 2002).

Basándonos en todos estos datos, este trabajo de tesis doctoral nos ha permitido demostrar por primera vez el papel de la hipotermia en la modulación de la respuesta cardiorrespiratoria evocada por estimulación eléctrica del aDH y del nervio simpático cardíaco. Nuestro estudio pretende desvelar si la inhibición del componente de frecuencia cardíaca del reflejo barorreceptor producido por la estimulación eléctrica del aDH se modifica en condiciones de hipotermia, así como el grado de implicación del sistema

nervioso central y de los componentes aferentes y eferentes en este proceso.

Una primera fase de este trabajo, realizada por medio del estudio de la hipotermia aguda en ratas con respiración espontánea, evaluó el efecto de ésta sobre la actividad cardiorrespiratoria. Estos datos han proporcionado evidencias de que el componente de frecuencia cardíaca está modulado no sólo por la hipotermia, sino también por los fenómenos físicos pasivos dependientes de la propia mecánica respiratoria.

En una segunda fase, los experimentos en rata con respiración asistida permitieron analizar los efectos de la hipotermia eliminando el componente mecánico respiratorio; la desaparición de este componente permite analizar con mayor precisión la actividad cardiovascular y obtener conclusiones sobre el tono de control vegetativo simpato-parasimpático a través del estudio específico de la variabilidad.

En tercer lugar, se utilizó un grupo experimental de ratas quimio y barodenergadas para el estudio del componente aferente periférico en la integración de la hipotermia. El trabajo finaliza con un grupo de experimentos en los que se estudia el componente eferente periférico cardíaco y su papel en la hipotermia en ratas por medio de la estimulación del nervio simpático cardíaco.

## **5.2 Metodología utilizada.**

Todos los experimentos se han llevado a cabo en rata anestesiada y con respiración espontánea o asistida. La rata es el animal que con más frecuencia está siendo usado en estos últimos años para el estudio de las estructuras nerviosas implicadas en el control cardiorrespiratorio, y este es

uno de los principales motivos de su elección como animal de experimentación. Ha sido posible encontrar algunas referencias bibliográficas con explicaciones acerca de aspectos morfológicos, fisiológicos, etc., de estas estructuras, y concretamente del área de defensa hipotalámica (aDH).

Un aspecto básico de este tipo de experimentos es que se puedan reproducir lo más fielmente posible las condiciones fisiológicas, de aquí la conveniencia del empleo del animal entero.

Por esta misma razón se procuró también que la administración de anestesia no causara una alteración de las variables cardiorrespiratorias que pudiera influir en el resultado del experimento. Por lo que respecta a la preparación quirúrgica previa, su propósito es que, en el transcurso del experimento, puedan efectuarse la observación y análisis de las modificaciones (producidas por la estimulación eléctrica e hipotermia) de los diversos parámetros respiratorios y cardiovasculares (flujos respiratorios, volumen corriente, frecuencia respiratoria instantánea, volumen minuto, tiempos respiratorios, presión pleural, índice de resistencia respiratorio, presión arterial y frecuencia cardíaca instantánea). El análisis de los cambios obtenidos en las diferentes variables proporciona una información muy completa de los efectos de la estimulación e hipotermia en el animal. El trabajo con animal entero posibilita evaluar estos efectos de manera global analizando la relación entre ellos.

En estos experimentos ha sido utilizada la microestimulación eléctrica para evocar la respuesta cardiorrespiratoria del aDH. Los parámetros de la estimulación (1 ms, 100 Hz, 30-40  $\mu$ A durante 10 s) se han elegido con el fin de obtener una respuesta lo más fisiológica posible. Se han aplicado los parámetros de estimulación más utilizados en la bibliografía clásica (Hilton,

1982; Hilton y Redfern, 1986). Con respecto a la intensidad de estimulación, ha sido disminuida con respecto a los valores más usados en la bibliografía especializada para que la esfera de difusión de corriente sea la mínima posible, de forma que la respuesta se limite a la región de defensa. En todos los casos la intensidad ha sido suficiente para obtener la respuesta característica del aDH.

La localización del aDH se realizó situando el electrodo según las coordenadas del atlas de Paxinos y Watson (coordenada anteroposterior desde bregma a -2.2 mm, 0.6 mm lateral a la línea media y de 8-9 mm de profundidad con respecto a la superficie cerebral, Paxinos y Watson, 1997). Se empezó a estimular eléctricamente (30-40  $\mu$ A, 100Hz, pulsos de 1 ms durante 10 s) a una profundidad de 6 mm a partir de la superficie de la calota, y se fue bajando el microelectrodo 100  $\mu$ m cada vez hasta que la estimulación eléctrica produjo la respuesta cardiorrespiratoria típica del aDH (incremento de frecuencia respiratoria junto con incremento de presión arterial y frecuencia cardíaca).

Al final de cada experimento se verificó la localización de la lesión de la estimulación eléctrica en los cortes histológicos. Sólo se tuvieron en cuenta aquellos animales en los que la respuesta cardiorrespiratoria se correspondía con una buena localización del aDH.

Durante el desarrollo de los experimentos se provocaban condiciones de hipotermia mediante la colocación de la rata sobre un plato térmico programado para disminuir la temperatura corporal gradualmente (1° C cada 5 minutos), manteniendo durante 5 minutos la temperatura elegida para la obtención de datos. Este protocolo es el más utilizado para la génesis de una hipotermia aguda en la bibliografía consultada (Sabharwal, 2004).

En el grupo de experimentos usados para el estudio del tono neurovegetativo cardíaco (variabilidad) utilizamos un algoritmo en el dominio del tiempo-frecuencia basado en la transformada discreta de “wavelet” para evaluar la actividad eferente autonómica durante fenómenos sostenidos (valores basales) y transitorios (estimulación del aDH) (Postolache y col., 2004). Se registraron la presión arterial sistólica, diastólica y media, así como frecuencia cardíaca instantánea en el dominio tiempo, durante cinco minutos empezando 30 segundos antes de la estimulación del aDH. En el dominio de la frecuencia se registraron la presión arterial y los intervalos R-R electrocardiográficos durante cinco minutos, comenzando 30 segundos antes de la estimulación del aDH; el análisis se realizó sobre datos reunidos a temperaturas de 38°C, 32°C, 24°C y recalentamiento (38°C). Se eligieron estas temperaturas por ser las que en la bibliografía marcan los límites entre la hipotermia leve, moderada y severa (Wong, 1983; Mallet, 2002)

En el grupo de animales en los que fue necesario inhibir la información aferente baro y quimiorreceptora periférica se realizó la técnica clásica de denervación de baro y quimiorreceptores aórticos y carotídeos. Para la denervación aórtica se procedió a la sección de la subrama del nervio vago izquierdo cuyo registro presentó sincronización cardiovascular en el electroneurograma. Para la denervación de baro y quimiorreceptores carotídeos se localizaron los glomus carotídeos, y se seccionaron los nervios de Hering en su origen. Tras la denervación se comprobó que el registro obtenido se correspondía con lo descrito en la bibliografía (Schreihofer y Sved, 1994; Tzeng y cols, 2007).

Los cambios en los parámetros cardiovasculares provocados por la estimulación eléctrica del aDH se analizaron durante la disminución aguda y progresiva de la temperatura corporal en intervalos de 2°C desde la temperatura fisiológica, 38°C (control), hasta 24°C. Se compararon los

valores obtenidos de presión arterial media y frecuencia cardíaca 10s antes, durante y 10s después de la estimulación eléctrica del aDH para cada intervalo de temperatura.

El último grupo de animales utilizados para el estudio del componente eferente cardiovascular en hipotermia fue el que sufrió más variaciones experimentales. El protocolo quirúrgico se realizó de acuerdo a lo descrito en material y método. El planteamiento inicial fue registrar electroneurográficamente la actividad del nervio simpático cardíaco a distintas temperaturas durante la estimulación del aDH. El registro demostró que la relación señal-ruido era poco discriminatoria. Este dato es similar al descrito por otros autores que demuestran que la relación señal/ruido en la actividad del simpático renal es más discriminativa que la del simpático cardíaco (Elser, 2000; Smith, 2003). Ante estas dificultades se decidió proceder a estimular el simpático cardíaco izquierdo y derecho en todos los animales y analizar la respuesta cardiovascular durante la hipotermia aguda progresiva. Nos llamó la atención algo que no hemos encontrado en la bibliografía: al estimular el simpático izquierdo el efecto era mayor sobre el componente de presión arterial. Este efecto podría deberse a que el simpático izquierdo produce un aumento de contractilidad, lo que provoca un incremento de presión arterial sistólica, con escaso o nulo efecto sobre la frecuencia cardíaca. Por el contrario, la estimulación del simpático derecho produce un mayor efecto sobre la frecuencia cardíaca sin grandes modificaciones de la contractilidad cardíaca. El aumento de la presión arterial es siempre proporcional al cambio de la frecuencia cardíaca. A partir de estos datos se decidió realizar en todos los experimentos estimulación específica del simpático cardíaco derecho. Los cambios en los parámetros cardiovasculares provocados por la estimulación eléctrica del simpático cardíaco se analizaron durante la disminución aguda y progresiva de la

temperatura corporal en intervalos de 2°C desde la temperatura fisiológica, 38°C (control), hasta 24°C.

### **5.3 Estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).**

#### **5.3.1 Aspectos generales.**

El aDH de rata ha sido explorada extensamente usando estimulación eléctrica y química (glutamato) con el propósito de localizar las regiones que presentan los somas neuronales o sus proyecciones axónicas capaces de iniciar o integrar los componentes viscerales y de conducta característicos de la reacción de defensa (Hilton y Redfern, 1986). Éstos se caracterizan, como se ha mencionado ya, por un incremento de presión arterial y frecuencia cardíaca, incremento de la frecuencia respiratoria y otras respuestas asociadas como elevación de las alas de la nariz, exoftalmos y piloerección (Jordan, 1990). Nuestras observaciones coinciden con las respuestas citadas.

En nuestro caso, las zonas del hipotálamo en ratas que provocan los cambios cardiovasculares característicos de la reacción de defensa, están localizadas en la región preóptica, ventral a la comisura anterior, en la región tuberal, principalmente en la parte ventral de la región perifornical y en la extensión caudal del hipotálamo, dorsalmente a los cuerpos mamilares y al pedúnculo cerebral. A nivel de la amígdala se observa una extensión lateral, en un área restringida justo dorsal al tracto óptico, desde la región perifornical ventral del hipotálamo. Estas localizaciones coinciden con la de otros autores (Abrahams y col., 1960; Schramm y Bignall, 1971; Bolme y col., 1967; Smith y col., 1980; Forsyth, 1970; Schramm y col., 1971; Azevedo y col., 1980; Azevedo, 1982; Shimada y Stitt, 1984). Hemos observado también que la estimulación eléctrica fuera de estas áreas no produce una

respuesta completa de defensa y, por tanto, no se han utilizado estos experimentos en nuestros resultados. Estos datos coinciden también con los de otros autores (Yardley y Hilton, 1986).

### **5.3.2 Efectos respiratorios y cardiovasculares de la estimulación del aDH.**

Apoyando los estudios previos con estimulación del aDH, nuestros resultados confirman que la respuesta evocada por estimulación eléctrica se caracteriza por aumento de frecuencia respiratoria. Este incremento se produce fundamentalmente por disminución del tiempo espiratorio. Sin embargo, se observa un aumento del flujo inspiratorio y del flujo espiratorio. De manera paralela a la respuesta respiratoria se obtiene una respuesta cardiovascular caracterizada por un incremento de presión arterial y frecuencia cardíaca (Abrahams y col., 1960; Mancia y Zanchetti, 1981; Hilton, 1982; Dean y Coote, 1986; Arthur y col., 1991).

La función del aDH es preparar al animal ante situaciones amenazantes o de estrés medioambiental, por ello es necesario redistribuir el flujo sanguíneo. Se mantiene la perfusión del músculo cardíaco y del SNC. Se incrementa la perfusión de aquellas zonas vasculares que requieren oxígeno adicional durante la respuesta de defensa y se disminuye en las zonas menos vitales, como el sistema renal o el gastroentérico. El incremento de la frecuencia cardíaca y presión arterial permite enviar un gran volumen sanguíneo al músculo esquelético que aumenta su actividad para la lucha o la huida. La respuesta se acompaña de un aumento de la ventilación que asegura una adecuada oxigenación de la sangre arterial y facilita la eliminación del CO<sub>2</sub> producido en la respuesta metabólica (Loewy, 1990).

La estimulación del aDH activa de forma directa neuronas del bulbo rostral ventrolateral (RVLM) que a su vez activan neuronas preganglionares simpáticas presentes en la columna intermediolateral de la médula espinal. Estas proyecciones son finalmente responsables de parte del incremento brusco de la presión arterial (Loewy, 1990). Se han descrito hace años conexiones directas con la médula suprarrenal que contribuirían a un aumento secundario de presión arterial producido por la liberación de adrenalina (Hilton y Joels, 1964). Se sabe también que el aumento de presión arterial se produce por activación indirecta del RVLM mediante vías menos conocidas. Además, y de forma paralela, a la activación del RVLM y columna intermediolateral, la estimulación eléctrica del aDH parece producir inhibición del reflejo barorreceptor y facilitación del reflejo quimiorreceptor a nivel del NTS. Esta respuesta contribuiría de forma indirecta al aumento de presión arterial y por otra parte, parece ser responsable de la taquicardia asociada (Silva-Carvalho y col., 1995).

La estimulación del aDH aumenta la actividad del reflejo quimiorreceptor por medio de la excitación o facilitación de neuronas quimiorreceptoras del NTS (Silva-Carvalho y col., 1995). De forma paralela parece que se produce inhibición del reflejo barorreceptor (Coote y col., 1979; Mifflin y col., 1988; Spyer, 1990) mediante la disfacilitación o la inhibición de neuronas barorreceptoras a nivel del NTS (Mifflin y col., 1988; Jordan y col., 1988). El bloqueo del reflejo barorreceptor parece producirse por medio de interneuronas GABAérgicas en el NTS que activan receptores GABA<sub>A</sub> localizados en las neuronas barorreceptoras de segundo y tercer orden (Jordan y col., 1988).

Las conexiones anatómicas de las neuronas GABAérgicas del NTS están bien establecidas (Maqbool y col., 1991; Izzo y col., 1992; Maley, 1994).

Además, se ha identificado una subpoblación de neuronas del NTS que son excitadas con la estimulación eléctrica del aDH y que a su vez reciben impulsos excitadores de los barorreceptores arteriales (Silva-Carvalho y col., 1995). Esto implica que la estimulación del aDH puede, en condiciones apropiadas, facilitar o inhibir el reflejo barorreceptor a través del NTS. Estas observaciones tienen una considerable importancia en la interpretación del papel del aDH en la regulación de la respuesta cardiorrespiratoria a través del NTS.

La respuesta taquipneica secundaria a la estimulación del aDH parece estar parcialmente mediada por la activación del reflejo quimiorreceptor (Siva-Carvalho y col., 1995). Sin embargo, la respuesta quimiorreceptora no parece ser la única responsable de la taquipnea. No se conocen bien los posibles mecanismos de control del aDH sobre el generador central respiratorio. Este trabajo intenta dar nueva luz a las vías implicadas en esta respuesta.

#### **5.4 Efectos de la hipotermia.**

El propósito de estos grupos de experimentos fue estudiar la modulación de la actividad cardiorrespiratoria en condiciones de reposo y en condiciones de hipotermia aguda progresiva. Para profundizar en los mecanismos de integración central cardiorrespiratoria se evaluó también el efecto de la hipotermia durante la estimulación eléctrica del aDH o del simpático cardíaco.

Está demostrado que la hipotermia en mamíferos provoca una disminución de la frecuencia cardíaca (aproximadamente un 50%), presión arterial (aproximadamente un 15%) y velocidad de flujo (esta última por disminución de la retracción elástica vascular asociada al enlentecimiento

de la contracción miocárdica), que provocan la disminución de la oxigenación tisular y del suministro de nutrientes (Swan, 1974; Broman, 1998). Los estudios realizados mediante el análisis de la presión circulatoria media de llenado sistémico demuestran también una disminución del volumen total sanguíneo.

En condiciones normales, la hipotensión provocada por la hipotermia daría lugar a una taquicardia y simpatoexcitación mediada por el barorreflejo arterial; la ausencia de este cambio compensatorio sugiere que la regulación refleja barorreceptora pierde sensibilidad durante las crisis de hipotermia y que esta pérdida de sensibilidad es distinta según nos encontremos en un nivel de hipotermia leve, moderado o severo (Heistad y col., 1973; Sabharwal, 2004).

En los estados iniciales de hipotermia, el descenso en el aporte de nutrientes está compensado por una reducción paralela del metabolismo, pero al intensificarse la hipotermia la perfusión de los tejidos desciende aún más, dando lugar a necrosis tisular y fallo circulatorio agudo (Popovic, 1974).

Existen estudios que además confirman que la hipotermia severa también provoca un descenso en la presión parcial arterial de oxígeno ( $PpO_2$ ) y de dióxido de carbono con aumento del pH. Los valores del consumo de oxígeno, volumen minuto y  $PpO_2$  a 25°C se reducen aproximadamente a la mitad de los medidos en normotermia (Maruyama y Fukuda, 2000); la causa de la disminución de la  $PpO_2$  no está clara pero incluye múltiples factores como cambios en el flujo sanguíneo pulmonar, alteración en la relación ventilación/perfusión,... Además, durante la hipotermia existe una depresión del centro respiratorio; disminuye la frecuencia respiratoria mientras el volumen corriente aumenta (hasta

alcanzar niveles de hipotermia muy severa, menor a 15°C, momento en el que empieza a disminuir) (Tattersall y Milsom, 2003). En hipotermia leve se detecta un descenso de la PpCO<sub>2</sub> debido a una disminución del metabolismo celular (Mallet, 2002; Datta y Tipton, 2006). Sin embargo, la hipotermia moderada-severa produce un aumento de la PpCO<sub>2</sub> debido a que la disminución de la ventilación alveolar no puede eliminar el CO<sub>2</sub> producido a pesar de la reducción del metabolismo (Cranston y col., 1955; Gautier y Gaudi, 1986; Datta y Tipton, 2006).

## **5.5 Discusión de los resultados.**

### **5.5.1 Efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre la actividad cardiorrespiratoria en ratas con respiración espontánea. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).**

El propósito de este grupo de experimentos fue caracterizar la actividad cardiorrespiratoria en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea. Se pretendió también evaluar el efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre la respuesta cardiorrespiratoria a la estimulación del aDH. Para ello se disminuyó la temperatura corporal gradualmente 1° C cada 5 minutos, manteniendo durante 5 minutos la temperatura elegida para la obtención de datos; se procedía, en cada temperatura, a la estimulación eléctrica del aDH durante 10 segundos.

#### **5.5.1.1 Efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre la actividad cardiorrespiratoria en ratas con respiración espontánea.**

Los resultados de los parámetros respiratorios observados demostraron que la hipotermia produjo una disminución progresiva del flujo

expiratorio sin cambios significativos del flujo inspiratorio, disminución de presión pleural espiratoria sin cambios significativos de la presión pleural inspiratoria, aumento del índice de resistencia respiratoria (calculado mediante el cociente entre Ppl/ flujo respiratorio), aumento del volumen corriente, aumento de los tiempos respiratorios (inspiratorio y espiratorio) con una disminución secundaria de la frecuencia respiratoria, y una disminución del volumen minuto.

En cuanto a la actividad cardiovascular en hipotermia aguda progresiva se caracterizó por una disminución significativa de la frecuencia cardíaca sin cambios significativos de la presión arterial.

#### *Actividad respiratoria*

La actividad respiratoria observada en condiciones de hipotermia se caracterizó por una disminución progresiva del flujo espiratorio que fue significativa a partir de los 34°C, mientras que el flujo inspiratorio disminuyó a partir de 26°C sin significación estadística. Las presiones pleurales (Ppl) mostraron cambios significativos en el caso de la Ppl espiratoria que se incrementó a 26 y 24°C. El índice de resistencia respiratoria presentó un aumento, significativo a 26 y 24°C; el índice de resistencia inspiratoria no presentó cambios significativos; el índice de resistencia espiratoria tenía tendencia a aumentar sin presentar significación estadística. El volumen corriente presentó un aumento progresivo que fue significativo a partir de 26°C. Los tiempos respiratorios sufrieron un aumento que fue significativo desde que se inicia la disminución de la temperatura, y muy significativo a partir de 26°C. La frecuencia respiratoria presentó una importante disminución significativa desde 36°C, y muy significativa a partir de 26°C. Finalmente, el volumen minuto disminuyó de forma significativa a 26 y 24°C.

Nuestros hallazgos de disminución de frecuencia respiratoria, disminución del volumen minuto y aumento del volumen corriente en la hipotermia progresiva, coinciden con los descritos en la bibliografía (Gautier y Gaudy, 1986; Maskrey, 1990; Egginton y col., 2001, Tattersall y Milsom, 2003).

El aumento del volumen corriente que se produce no es debido a un aumento del flujo respiratorio sino a una prolongación de la fase inspiratoria, que se observa muy bien en el aumento concomitante del tiempo inspiratorio. El incremento de volumen corriente podría deberse a la activación de mecanismos del generador central respiratorio que intentan mantener niveles constantes de presión parcial de CO<sub>2</sub> ante la disminución de la frecuencia respiratoria (Newstead, 1987; Gautier y Bonore, 1992; Saiki y col., 1994; Datta y Tipton, 2006).

La disminución de la frecuencia respiratoria se debe a un aumento de los tiempos respiratorios. Estos aumentos de tiempo inspiratorio y tiempo espiratorio son proporcionales en el caso de la hipotermia, lo que implica que afecta a mecanismos comunes. En condiciones normales la duración de tiempo espiratorio es proporcional a tiempo inspiratorio, puesto que depende del tiempo que se mantenga inhibido el generador inspiratorio por parte del generador de cese inspiratorio. Como el generador inspiratorio es quien regula la activación y duración del generador de cese inspiratorio, a medida que la actividad del generador inspiratorio aumenta, la del generador de cese inspiratorio lo hace proporcionalmente. En definitiva, las aferencias de termorreceptores centrales y periféricos inhiben la actividad del generador inspiratorio de forma directa o de forma indirecta disminuyendo el tono excitador (Richter 1996; Richter y Spyer, 2001).

La hipotermia actúa sobre el generador central del ritmo respiratorio

(Bartlett, 1954; Mellen y col., 2002) sin afectar directamente a la actividad de la musculatura respiratoria o de las motoneuronas que controlan dicha musculatura. Nuestros datos corroboran estos resultados puesto que no observamos variaciones significativas de la presión pleural inspiratoria que puede considerarse, a falta del registro electroneurográfico del nervio frénico, como un índice de la actividad inspiratoria.

Al estudiar el aumento del índice de resistencia respiratoria podríamos distinguir dos etapas: una primera etapa hasta 28°C con un incremento no significativo que se estabiliza a 30°C; y una segunda etapa en la que el aumento del índice de resistencia es significativo a 26 y 24°C.

En humanos, se utilizan test de provocación con estímulos físicos como hiperventilación voluntaria isocápnica con aire frío para inducir la broncoconstricción y demostrar la existencia de hiperreactividad bronquial (Valencia y col., 1991); por tanto, el aumento inicial del índice de resistencia respiratoria que observamos en nuestro trabajo podría deberse a broncoconstricción.

Hay estudios que describen que la broncoconstricción inducida por aire frío podría derivarse de la degranulación de los mastocitos con la consiguiente liberación de mediadores de la inflamación bronquial que tiene como resultado la contracción de la musculatura lisa bronquial (Anderson y Holzer, 2000), mientras que otros trabajos explican la broncoconstricción como consecuencia de la hiperemia y edema de pared de la vía aérea, inducida por un aumento rápido de flujo sanguíneo en los bronquios por el gradiente térmico originado y un aumento de la reactividad vascular (Gilbert y cols, 1987; McFadden, 1988).

Al alcanzar temperaturas más bajas, el aumento del índice de resistencia que se observó no se puede explicar por broncoconstricción puesto que a temperaturas bajas se produce broncodilatación por la alteración profunda de los mecanismos moleculares que mantienen la contracción del músculo liso bronquial (Severinghaus, 1959; Datta y Tipton, 2006). Esta alteración en el tono del músculo liso bronquial produce un aumento del espacio muerto respiratorio anatómico y fisiológico (Wong, 1983).

El aumento del índice de resistencia pulmonar en la hipotermia extrema podría deberse a un efecto similar pero de origen distinto. El frío produciría una disminución del tono del músculo liso vascular pulmonar que al relajarse daría lugar a un aumento del volumen extracelular intraparenquimatoso pulmonar lo que conllevaría una disminución de la adaptabilidad pulmonar total por aumento del componente viscoelástico. La disminución de resistencia de las vías aéreas no sería capaz de compensar el aumento de resistencia viscoelástica y el resultado consistiría en un aumento de la resistencia pulmonar total.

#### *Actividad cardiovascular*

La actividad cardiovascular en la hipotermia se caracterizó por una disminución de la frecuencia cardíaca significativa desde los 30°C y muy significativa a partir de 26°C. Con respecto a la presión arterial se observó una tendencia a la reducción de la presión arterial sistólica, diastólica y media, sin que en ningún momento llegara a ser estadísticamente significativa.

Broman (1998) describe que la hipotermia aguda provoca una disminución de hasta un 15% de la presión arterial, mientras que la

reducción de la frecuencia cardíaca puede alcanzar el 50%. La disminución de la presión arterial secundaria a la hipotermia debería ser compensada por el reflejo barorreceptor produciéndose una taquicardia; esta falta de respuesta hace pensar que la hipotermia daña esta vía (Sabharwal y col., 2004).

Xu y cols (2000) demostraron por primera vez que en la hipotermia, el componente del reflejo barorreceptor que actúa sobre la frecuencia cardíaca está casi ausente por debajo de 34°C, pero el efecto del reflejo barorreceptor sobre la actividad nerviosa simpática (mediante registro de la actividad del nervio simpático renal) se mantiene hasta 30°C; estos datos sugerían que la hipotermia producía una depresión de la función cardíaca de forma directa, mientras se mantenía intacta la respuesta del nervio simpático.

Schneider y Gillis (1966) demostraron que la hipotermia produce una disminución de la conductancia al sodio en el nodo sinusal atribuido a una reducción de la actividad metabólica de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ , causando la bradicardia descrita. Kiyosue y col. (1992) describieron que la hipotermia aguda progresiva producía un enlentecimiento del potencial de acción ventricular por cambios paralelos en las corrientes de sodio, potasio y calcio. Como consecuencia se observaba un retraso en la inactivación de la corriente de calcio, disminución y enlentecimiento de la activación de la corriente de potasio, y retraso de la inactivación de la corriente de sodio (Kiyosue y col., 1992).

Por tanto la respuesta de bradicardia ante la hipotermia aguda progresiva que observamos en nuestros resultados podría ser debida a dos efectos: el primero debido a una alteración en los mecanismos centrales de modulación del reflejo barorreceptor producida por la disminución de la

temperatura, aunque no sabemos en qué nivel de la vía de control del reflejo barorreceptor se produce este efecto. En segundo lugar parece deberse a un efecto directo de la hipotermia sobre el músculo cardíaco, y más concretamente sobre las fibras excitoconductoras del mismo, principalmente en las células marcapasos del nódulo sinusal. Para dilucidar este último punto se realizó el último grupo de experimentos de este trabajo estimulando directamente el nervio simpático cardíaco.

#### **5.5.1.2 Efectos de la hipotermia aguda progresiva sobre la respuesta cardiorrespiratoria evocada por la estimulación eléctrica del aDH en ratas con respiración espontánea.**

La estimulación del aDH en rata con respiración espontánea produjo un aumento de los flujos respiratorios, aumento de la presión pleural inspiratoria, disminución del índice de resistencia, aumento del volumen corriente, se acortaron los tiempos respiratorios provocando taquipnea, y aumentó el volumen minuto; la hipotermia aguda provocó una reducción progresiva de la amplitud de respuesta de los flujos respiratorios, presión pleural inspiratoria, volumen corriente, frecuencia respiratoria y volumen minuto, aumentando la intensidad de cambio del índice de resistencia respiratoria.

La frecuencia cardíaca se incrementa al estimular el aDH a temperatura control, disminuyendo la intensidad de la taquicardia con el desarrollo de hipotermia aguda progresiva. La presión arterial aumentó al estimular el aDH. No se observaron cambios en la amplitud de respuesta presora al disminuir la temperatura.

### *Respuesta respiratoria*

La respuesta respiratoria a la estimulación del aDH se caracterizó por un incremento de los flujos respiratorios muy significativo, cuya amplitud se redujo durante el desarrollo de hipotermia aguda. La presión pleural inspiratoria sufrió un aumento significativo durante la estimulación del aDH disminuyendo la intensidad de cambio al reducir la temperatura; la presión pleural espiratoria no presentó cambios significativos. El índice de resistencia (IR) total disminuyó de forma significativa a 26 y 24°C al estimular eléctricamente el aDH, aumentando la intensidad de cambio en hipotermia severa; la amplitud de respuesta del IR inspiratoria y espiratoria no se modificó de forma significativa durante el desarrollo de hipotermia. El volumen corriente se incrementó durante la estimulación del aDH siendo muy significativo hasta 32°C, reduciéndose la amplitud de respuesta de forma progresiva al disminuir la temperatura siendo significativo a 24°C. Se produjo taquipnea muy significativa al estimular el aDH a temperatura control, disminuyendo la amplitud progresivamente con el desarrollo de hipotermia aguda; la taquipnea quedó anulada a 26°C. Los tiempos respiratorios se acortaron durante la estimulación del aDH de forma significativa hasta 28°C; no hubo modificaciones significativas en la intensidad de cambio al disminuir la temperatura corporal del animal. El volumen minuto aumentó de forma significativa durante la estimulación del aDH, reduciéndose la amplitud de respuesta durante la hipotermia aguda de forma significativa a partir de 30°C.

La figura 15 muestra un resumen de los resultados. Se observa como, al estimular el aDH, el ciclo respiratorio es más corto que en condiciones basales, pero más profundo; estas características se modifican al disminuir la temperatura pasando a ser ciclos más largos y superficiales.

La integración autonómica de funciones que se activan durante la estimulación del aDH provoca una respuesta somática y vegetativa caracterizada por diversos cambios fisiológicos que incluyen cambios en el sistema cardiovascular, respiratorio, endocrino y somatomotor (Hilton, 1982). Nuestros hallazgos a nivel respiratorio se corresponden con lo descrito en la bibliografía sobre la estimulación del aDH (Coote y col., 1979; Fontes 2001; Dampney 2008). Se produce un aumento de la actividad respiratoria que presenta como rasgo característico la taquipnea por disminución principalmente del tiempo espiratorio; Hess (1949) y Hilton (1982) describieron una respiración más rápida y profunda como respuesta al dolor y excitación, y a la estimulación eléctrica del área de defensa hipotalámica. El aumento observado en el volumen corriente y el volumen minuto provoca un descenso en la presión parcial de CO<sub>2</sub> (Grossman, 1983). La finalidad de la respuesta respiratoria es adaptarse a los cambios en la demanda metabólica y mantener la homeostasis del intercambio gaseoso ante la situación de estrés.

Nuestros resultados mostraron una disminución del índice de resistencia al estimular el aDH. La consecuencia es el aumento de los flujos respiratorios cuyo objetivo final intenta mantener la presión parcial de oxígeno en la reacción de defensa (Cannon, 1929; Hilton, 1982). La disminución del índice de resistencia podría ser explicada por broncodilatación provocada al estimular el aDH, debido a un efecto inhibitorio directo sobre la actividad tónica de las neuronas broncomotoras y a un efecto indirecto mediante la liberación de adrenalina por la médula suprarrenal. Se ha demostrado la adrenalina unida a los receptores  $\beta_2$  bronquiales produce broncodilatación (Snyder y col., 2006).

En nuestros experimentos observamos que la hipotermia provoca una disminución progresiva en la intensidad de la respuesta respiratoria descrita

a la estimulación del aDH, lo que confirma que la hipotermia reduce la excitabilidad del generador central del ritmo respiratorio como se ha explicado en apartados anteriores.

### *Respuesta cardiovascular*

En cuanto a la respuesta cardiovascular, durante la estimulación del aDH, se produjo taquicardia muy significativa a 38 y 36°C. La intensidad de la taquicardia disminuyó progresivamente al reducir la temperatura, quedando abolida a 34°C; a partir de 32°C aparece bradicardia que se estabiliza alcanzando valores mínimos a 26-24°C. Respecto a la respuesta presora durante la estimulación del aDH, se produjo un aumento muy significativo de la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión arterial media.

Durante la hipotermia aguda progresiva, el estudio de las variaciones de la amplitud de la respuesta presora, permite dividir el patrón de respuesta en varios períodos. Un primer período hasta los 34°C en el que se observó un aumento progresivo de la intensidad de la respuesta presora, y un segundo período desde los 32°C a los 24°C caracterizado por una disminución de la intensidad. Esta disminución se debe a un menor aumento de la presión arterial diastólica durante la estimulación del aDH. Esta disminución de la presión arterial diastólica sin cambios en la sistólica produce en definitiva una reducción de la presión arterial media. Estos cambios descritos sobre la respuesta presora durante la hipotermia aguda progresiva no fueron significativos en ningún caso.

Los cambios observados en la actividad cardiovascular durante la estimulación del aDH coinciden con la respuesta cardiovascular típica descrita por otros autores, es decir, taquicardia acompañada de aumento de

la presión arterial debido al bloqueo del reflejo barorreceptor (Coote y col., 1979; Dawid-Milner y col., 1995; Fontes 2001; Dampney 2008).

El patrón de cambios de la respuesta presora que provoca la hipotermia durante la estimulación del aDH podría explicarse por los datos descritos por Spyer (1994). Spyer propone dos vías eferentes paralelas responsables de la respuesta cardiovascular a la estimulación del aDH. Una que regula el componente de frecuencia cardíaca y otra que regula la respuesta presora. Esta última depende de la activación directa de premotoneuronas simpáticas de la columna intermediolateral de la médula espinal.

Los cambios que se observan en hipotermia afectan más las presiones medias y diastólicas que las sistólicas lo que parece indicar que el efecto sobre la presión arterial es más un efecto dependiente de la actividad tónica eferente del simpático periférico vascular que un efecto sobre la actividad del simpático cardíaco. Inicialmente la presión arterial diastólica aumenta ligeramente como mecanismo de defensa para mantener una perfusión adecuada a los tejidos. A medida que la temperatura disminuye los mecanismos de control de la vasoconstricción a nivel del músculo liso empiezan a perder su control modulador lo que podría explicar la disminución de la presión arterial diastólica y por tanto de la media.

Se ha demostrado que la estimulación del aDH produce una supresión del componente de frecuencia cardíaca del reflejo barorreceptor provocando que, ante el aumento de presión arterial, no se produzca la típica inhibición simpática, y aparezca taquicardia (Coote y col., 1979; Dawid-Milner y col., 1995). Se observa como el desarrollo de la hipotermia aguda progresiva disminuye esta respuesta. Esto podría ser debido a dos mecanismos distintos, uno indirecto y otro directo. El efecto indirecto de la hipotermia

anularía el bloqueo del reflejo barorreceptor provocado por el aDH. Como consecuencia, la actividad de dicho reflejo compensa los aumentos de presión arterial generados por la estimulación del aDH. El efecto directo puede ser debido a que la hipotermia actúa intrínsecamente sobre el músculo cardíaco disminuyendo la conductancia del nodo sinusal por reducción de la actividad metabólica de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  (Schneider y Gillis, 1966; Wong, 1983; Kobayashi y col., 1985). Por otro lado, Kiyosue y col. (1992) observaron un enlentecimiento del potencial de acción ventricular en condiciones de hipotermia, causado por cambios simultáneos en las corrientes de sodio, potasio y calcio. Existe un retraso en la activación de la corriente de potasio, y un enlentecimiento en la inactivación de la corriente interna de calcio y de sodio. De hecho en la hipotermia severa, en este grupo de experimentos, se observa una bradicardia como respuesta al estímulo del aDH.

### **5.5.2 Efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre la actividad cardiovascular en ratas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).**

El propósito de este grupo de experimentos fue analizar los efectos de la hipotermia sobre la inhibición del reflejo barorreceptor eliminando la posible influencia del componente mecánico respiratorio. Esto permitió estudiar con mayor precisión la actividad cardiovascular y obtener conclusiones sobre el tono de control vegetativo simpato-parasimpático a través del estudio específico de la variabilidad. Para ello se disminuyó la temperatura corporal gradualmente  $1^{\circ}\text{C}$  cada 5 minutos, manteniendo durante 5 minutos la temperatura elegida para la obtención de datos; se procedía, en cada temperatura, a la estimulación eléctrica del aDH durante 10 segundos.

### **5.5.2.1 Efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre la actividad cardiovascular en ratas con respiración asistida.**

El desarrollo de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida produjo una importante disminución de la frecuencia cardíaca sin modificaciones significativas de los valores de presión arterial.

Se observó una reducción progresiva de la frecuencia cardíaca que fue muy significativa a partir de los 34°C, recuperando los valores que presentaba a temperatura control (38°C) durante el recalentamiento del animal. Aunque la presión arterial media no sufrió cambios significativos, mostró una tendencia al aumento a partir de 32°C debido a un incremento paralelo, pero no significativo, de la presión arterial sistólica y presión arterial diastólica respecto a la temperatura control (38°C); este cambio parece tender a estabilizarse a partir de los 26°C.

Existen estudios que han demostrado que la hipotermia aguda en ratas disminuye la presión arterial media y la frecuencia cardíaca (Broman y col., 1998), acompañado de un descenso del gasto cardíaco (Granberg, 1991). La hipotensión secundaria a la hipotermia debería ser compensada por el reflejo barorreceptor produciéndose una taquicardia; esta falta de respuesta sugiere una modulación del reflejo barorreceptor durante la hipotermia (Sabharwal y col., 2004).

Nuestros resultados en este grupo experimental reflejan una bradicardia progresiva muy significativa durante la disminución de la temperatura. Sin embargo, la presión arterial presentaba una tendencia al aumento, aunque de forma no significativa.

La bradicardia podría ser debida a un efecto directo de la hipotermia sobre el músculo cardiaco con disminución de la conductancia del nodo sinusal por inhibición de la bomba de  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  (Schneider y Gillis, 1966; Xu y col. 2000) o, como se ha mencionado anteriormente, a un enlentecimiento del potencial de acción ventricular por alteraciones en las corrientes de iones (Kiyosue y col., 1992); y por un efecto indirecto, modulando el control de la frecuencia cardiaca que ejerce el reflejo barorreceptor (Sabharwal y col., 2004). Muchos estudios han demostrado la existencia de interacciones entre el reflejo quimiorreceptor y el reflejo barorreceptor, así la estimulación de quimiorreceptores modula el reflejo barorreceptor y viceversa (Lipski y col., 1976; Marshall, 1981; Brunner MJ y col., 1988; Henry y col., 1998; Du y Chen, 2007). Aferencias desde quimiorreceptores periféricos y barorreceptores arteriales terminan en el núcleo del tracto solitario, en el que se producen diversas interacciones reflejas (Miura y Reis, 1972; Dawid-Milner y col., 1995).

En el caso de este grupo experimental, ratas con respiración asistida, al mantener constantes los niveles de  $\text{CO}_2$ , el efecto indirecto de la hipotermia produciría una facilitación del reflejo barorreceptor, observando una respuesta compensadora amplificada ante la tendencia al aumento de la presión arterial, que se manifiesta como una importante bradicardia.

El aumento no significativo de la presión arterial podría ser debido a que, en este grupo experimental, la ventilación asistida mantiene constante la presión parcial de  $\text{CO}_2$ . Los valores constantes de  $\text{CO}_2$  podrían ser responsables de que la presión arterial tienda a aumentar en vez de disminuir como ocurre en ratas con respiración espontánea. En ratas con respiración espontánea la hipotermia leve produce una disminución de la presión parcial de  $\text{CO}_2$  por disminución del metabolismo (Mallet, 2002; Datta y Tipton, 2006).

Sin embargo, la hipotermia moderada-severa causa un aumento de la presión parcial de CO<sub>2</sub> debido a que, aunque la producción de CO<sub>2</sub> está reducida, la disminución de la ventilación alveolar es tan importante que no puede eliminar el CO<sub>2</sub> producido (Cranston y col., 1955; Gautier y Gaudi, 1986; Datta y Tipton, 2006). Ese aumento de presión parcial de CO<sub>2</sub> produciría vasodilatación periférica que reduce la presión arterial diastólica y media; al no producirse este efecto en ratas con respiración asistida, la presión arterial tiene tendencia a aumentar o, al menos, a no disminuir como ocurre en ratas con respiración espontánea.

#### **5.5.2.2 Efectos de la hipotermia aguda progresiva sobre la respuesta cardiovascular evocada por la estimulación eléctrica del aDH en ratas con respiración asistida.**

La estimulación del aDH a temperatura control (38°C) produjo la respuesta cardiovascular característica de la reacción de defensa: hipertensión y taquicardia. Durante la hipotermia progresiva la taquicardia disminuyó gradualmente sin modificaciones en la intensidad de cambio de la respuesta presora.

La frecuencia cardíaca presentó un aumento significativo al estimular el aDH a temperatura control, con escasa o nula respuesta a temperaturas menores. Con respecto a la amplitud de la respuesta de la frecuencia cardíaca se observó una disminución progresiva de la taquicardia al reducir la temperatura gradualmente, muy significativa a partir de los 34°C. La respuesta de aumento de frecuencia cardíaca queda abolida por debajo de 28°C, sin encontrar en ningún caso bradicardia. Los cambios de frecuencia cardíaca al estimular el aDH en el recalentamiento a 38°C fueron similares a los observados a temperatura control (38°C).

En cuanto a la presión arterial, la estimulación del aDH provocó un aumento de la presión arterial sistólica muy significativo a todas las temperaturas, y un incremento de la presión arterial diastólica y la presión arterial media muy significativo hasta 28°C. Durante la hipotermia aguda, la estimulación del aDH para cada temperatura no produjo cambios significativos en la amplitud de la respuesta presora cuando se comparó con la observada a 38°C.

Aunque no se han observado diferencias significativas en la intensidad de cambio de la respuesta presora, analizándola en detalle se pueden trazar dos períodos; un primer período entre 38 y 34°C en el que se observa un incremento progresivo de la amplitud de la respuesta presora, seguido de un segundo período caracterizado por un descenso desde los 32 a los 24°C. Cuando se analizó el segundo período de la respuesta de la presión sanguínea, se observó que el aumento de la presión sistólica permanece sin cambios mientras el cambio de presión diastólica se redujo, descendiendo, por tanto, la amplitud de la respuesta presora. Durante el recalentamiento a 38°C, la amplitud de la respuesta presora es mayor, aunque sin diferencias significativas, que la observada durante la temperatura control 38°C.

Como se ha demostrado en trabajos previos de nuestro grupo, los resultados obtenidos durante la estimulación del aDH son debidos a una inhibición del componente de frecuencia cardiaca del reflejo barorreceptor a nivel del núcleo del tracto solitario (Dawid-Milner y col., 1995). Como consecuencia de esta inhibición, ante el aumento de presión arterial no se produce la típica inhibición simpática y aparece la taquicardia que caracteriza a la respuesta de defensa. Nuestros hallazgos sugieren que en condiciones de hipotermia la inhibición del reflejo barorreceptor podría quedar suprimida, provocando una disminución de la taquicardia hasta quedar abolida en hipotermia severa. Además, la hipotermia podría interferir

de forma directa en la función miocárdica produciendo una disminución de la conductancia del nodo sinusal (Schneider y Gillis, 1966) o retrasando el potencial de acción ventricular (Kiyosue y col., 1992) por disminución de la actividad metabólica de la bomba sodio/potasio y alteraciones de la corrientes iónicas.

La respuesta presora a la estimulación del aDH no está afectada por la hipotermia aguda progresiva. Estos datos vuelven a confirmar que mientras que la respuesta presora al aDH sigue una vía directa a las premotoneuronas simpáticas de la columna intermediolateral de la médula espinal (Spyer, 1994; Dampney, 1994), la vía que controla la frecuencia cardíaca es mucho más compleja y por tanto más sensible a los efectos de la hipotermia. El mecanismo último responsable de la desaparición de la taquicardia sigue sin poder resolverse y necesita de nuevos planteamientos experimentales.

En este grupo de experimentos no se observó bradicardia durante la estimulación del aDH en hipotermia progresiva, mientras en el grupo de ratas con respiración espontánea la hipotermia aguda provocó una disminución progresiva de la amplitud de respuesta de la frecuencia cardíaca a la estimulación del aDH que llegó a producir bradicardia. Los resultados indican que esta bradicardia podría ser debida al componente mecánico respiratorio que en rata con respiración asistida está ausente. El mecanismo fisiológico de interacción respiratoria y circulatoria que subyace a este fenómeno necesita ser investigado.

### **5.5.2.3 Efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre el tono simpático y parasimpático en ratas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del aDH.**

En el dominio frecuencia se analizó la variabilidad de los valores de presión arterial sistólica y del intervalo R-R medidos por la transformada de “wavelet” en condiciones de hipotermia para temperaturas de 38°, 32°C, 24°C y recalentamiento a 38°C. En cada una de estas temperaturas se estudió también el flujo autonómico a la estimulación de aDH.

Se utiliza por primera vez la teoría de variabilidad para analizar los flujos autonómicos a la estimulación del aDH. Se logró reducir el tiempo necesario para el análisis de 4-5 minutos a 10 segundos, mediante el uso de la transformada de “wavelet”. Este método ha sido desarrollado por el Dr. Silva –Carvalho de la Universidad de Lisboa.

Al analizar los datos obtenidos desde la señal de presión arterial sistólica en condiciones de hipotermia no se observaron cambios significativos para “Low Frequency” (LF, índice simpático) o LF/HF. Para cada temperatura, los valores de “High Frequency” (HF, índice parasimpático) y LF+HF disminuyeron significativamente, reflejando así cambios en la variabilidad autonómica. Es decir, la hipotermia mantiene el tono simpático sobre los mecanismos de control de la presión arterial sistólica pero disminuye el tono parasimpático; esta disminución del tono parasimpático no se refleja en el cociente LF/HF pero sí en la suma LF + HF.

La situación de estrés provocada por la hipotermia mantiene el tono simpático pero disminuye el parasimpático posiblemente para conservar una adecuada presión de perfusión. Del análisis de la señal R-R se obtuvieron

cambios significativos para LF (índice simpático) a 32°C y 24°C respecto a la temperatura control, sin modificaciones significativas para HF (índice parasimpático), LF/HF y LF+HF. Estos datos demuestran que la actividad simpática cardíaca se modifica en la hipotermia de forma distinta para sus dos componentes; no varía el efecto simpático inotrópico pero si lo hace el cronotrópico.

Durante la estimulación del aDH, el análisis de los registros del intervalo R-R y presión arterial sistólica mostraba un incremento muy significativo en valores LF (índice simpático) inmediatamente después del comienzo de la estimulación sin modificaciones simultáneas de los valores HF (índice parasimpático). Es decir la respuesta presora y la taquicardia observadas durante la estimulación del aDH se producen por aumento de la actividad del simpático cardíaco sin que existan modificaciones en la actividad parasimpática.

El aumento de la actividad simpática disminuye progresivamente con la hipotermia al registrar el intervalo R-R, mientras la respuesta de la presión arterial no se modifica con la hipotermia aguda progresiva. Estos datos coinciden con los descritos en apartados anteriores.

Se confirma la existencia de dos vías eferentes paralelas responsables de la respuesta cardiovascular a la estimulación del aDH (Spyer, 1994). Una que regula el componente de frecuencia cardíaca y otra que regula la respuesta presora. Esta última depende de la activación directa de premotoneuronas simpáticas de la columna intermediolateral de la médula espinal. La vía que controla la respuesta de la frecuencia cardíaca es mucho más compleja que la vía que controla la variación de la presión arterial. No se puede establecer en que nivel exacto afecta la hipotermia a esta vía de control de la frecuencia cardíaca.

### **5.5.3 Efecto de la hipotermia aguda progresiva en la actividad cardiovascular en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).**

Una vez demostrada la importancia que presentan los cambios mecánicos respiratorios en la bradicardia que aparece durante la inhibición del componente de frecuencia cardíaca del reflejo barorreceptor en la estimulación del aDH durante la hipotermia, se realizó este grupo de experimentos que tuvieron como objetivo el estudio del papel del componente aferente periférico en la integración de la respuesta a la hipotermia.

#### **5.5.3.1 Efecto de la hipotermia aguda progresiva en la actividad cardiovascular en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida.**

La actividad cardiovascular en ratas baro y quimiodenervadas en hipotermia aguda progresiva se caracterizó por una disminución significativa de la frecuencia cardíaca sin cambios de la presión arterial.

Durante el desarrollo de la hipotermia aguda progresiva, la frecuencia cardíaca presentó una disminución significativa a partir de los 34°C, y muy significativa desde los 28°C. Se observó una tendencia de la presión arterial media al aumento, no significativo, respecto a la temperatura control (38°C).

Estudios previos describen que la denervación quimio y barorreceptora a nivel de cuerpos aórticos y carotídeos produce una atenuación muy importante en la modulación de los cambios reflejos de la frecuencia cardíaca ante aumentos o disminuciones de la presión arterial

(Schreihofner y Sved, 1994). No se puede afirmar que las respuestas de frecuencia cardíaca queden abolidas puesto que existen quimio y barorreceptores a otros niveles (SNC, cardiopulmonares, abdominales, etc.) que siguen participando, aunque con eficacia menor, en la regulación cardiovascular. Nuestros resultados son similares a los descritos por estos autores (Schreihofner y Sved, 1994).

Durante la hipotermia se observó una disminución progresiva de frecuencia cardíaca que, puesto que en este grupo de ratas está disminuida la información aferente baro y quimiorreceptora mediante denervación, podría deberse a un efecto directo de la hipotermia sobre el músculo cardíaco. Este efecto se caracteriza por la reducción de la conductancia del nodo sinusal por disminución de la actividad metabólica de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  descrito por otros autores (Schneider y Gillis, 1966; Kobayashi y col., 1985); también está descrito un enlentecimiento del potencial de acción ventricular por cambios en la corriente de sodio, potasio y calcio (Kiyosue y col., 1993).

La tendencia al aumento no significativo de la presión arterial ante el desarrollo de hipotermia aguda se podría explicar porque este grupo experimental recibió ventilación asistida, manteniendo constante la presión parcial de  $\text{CO}_2$ . Al no aumentar los niveles de  $\text{CO}_2$ , no se desencadenaría vasodilatación periférica que disminuye la presión arterial diastólica y por tanto la media, como podría ocurrir en ratas con respiración espontánea (Cranston y col., 1955; Gautier y Gaudi, 1986; Datta y Tipton, 2006). De hecho, este pequeño descenso no se observa en los valores de presión arterial media en ninguno de los grupos que recibe respiración asistida.

### **5.5.3.2 Efectos de la hipotermia aguda progresiva sobre la respuesta cardiovascular evocada por la estimulación eléctrica del aDH en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida.**

Durante la estimulación del aDH en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida aumentó la respuesta presora y la frecuencia cardiaca, disminuyendo de forma progresiva la amplitud de respuesta de la frecuencia cardiaca al reducir la temperatura sin cambios en respuesta de la presión arterial media. En este grupo de experimentos, se tarda más tiempo en recuperar los valores normales de presión arterial tras la estimulación del aDH (datos no reflejados en los resultados).

La frecuencia cardíaca sufrió un aumento significativo a 38°C; la taquicardia secundaria a la estimulación eléctrica del aDH disminuyó de forma muy significativa a partir de los 34°C y quedó abolida a partir de los 30°C. La presión arterial media presentó un aumento muy significativo al estimular el aDH sin mostrar cambios en la amplitud de la respuesta presora durante el desarrollo de hipotermia aguda progresiva.

La denervación baro y quimiorreceptora altera los componentes hemodinámicos de la reacción de defensa (Bacelli y col., 1981), así como la respuesta al ejercicio (Ludbrook y Graham, 1985; Walgenbach y Donald, 1983), y otros cambios en la actividad simpática (Hay y col., 1991; Mangiapane y Brody, 1986). Nuestros resultados son similares a los observados en ratas no denervadas con respiración asistida, es decir, la temperatura no altera la respuesta de la presión arterial a la estimulación del aDH pero reduce la taquicardia.

En este grupo de experimentos la disminución de la amplitud de la taquicardia que se produce al reducir la temperatura se podría explicar por

el efecto directo de la hipotermia sobre la conductancia del nodo sinusal (Schneider y Gillis, 1966) o sobre el potencial de acción ventricular (Kiyosue, 1992) que afecta al músculo cardiaco como órgano efector. La reducción de la taquicardia no sería debida al efecto indirecto de la hipotermia, que anula el bloqueo que produce la estimulación del aDH sobre el control de la frecuencia cardiaca por el reflejo barorreceptor (Dawid-Milner y col., 1995), puesto que se trata de ratas con denervación barorreceptora.

Aunque no se hayan observado diferencias significativas en la intensidad de cambio de la respuesta presora durante la estimulación del aDH, en el análisis detallado observamos lo siguiente: existe un primer período de incremento hasta 34°C, mientras a temperaturas inferiores la respuesta presora permanece estable hasta 24°C. Es decir, está ausente el segundo período que hemos descrito en ratas con respiración espontánea y con respiración asistida, caracterizado por un descenso de la amplitud de la respuesta presora desde los 32 a los 24°C. Esto podría deberse a que la denervación quimio y barorreceptora afecta al componente vasomotor de la respuesta presora que es el posible responsable de la disminución de intensidad de cambio de la presión arterial media, por disminución de la presión arterial diastólica, observado en hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea y con respiración asistida.

#### **5.5.4 Estudio comparativo del efecto de la hipotermia aguda progresiva en la actividad cardiovascular en ratas con respiración espontánea, respiración asistida y ratas quimio y barodenergadas. Efectos de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH).**

##### **5.5.4.1 Estudio comparativo del efecto de la hipotermia aguda progresiva en la actividad cardiovascular en ratas con respiración espontánea, respiración asistida y ratas quimio y barodenergadas.**

En hipotermia aguda progresiva la actividad cardiovascular en los tres grupos experimentales descritos se caracterizó por bradicardia sin cambios significativos en la presión arterial media.

#### *Frecuencia cardiaca*

Al comparar los cambios de frecuencia cardiaca en la hipotermia aguda progresiva en los tres grupos de experimentos, se observó un patrón de respuesta significativamente diferente entre ratas quimio y barodenergadas respecto a ratas con respiración espontánea y a ratas con respiración asistida.

En los tres grupos se produce una disminución progresiva de la frecuencia cardiaca al reducir la temperatura gradualmente, pero en el grupo de ratas quimio y barodenergadas esta disminución está menos marcada que en ratas con respiración espontánea y con respiración asistida. Esta diferencia de patrón de respuesta de la frecuencia cardiaca en ratas quimio y barodenergadas se manifiesta de 32°C a 26°C. A 24°C el patrón de respuesta de frecuencia cardiaca de los tres grupos es similar.

La hipotermia podría afectar al comportamiento de la frecuencia cardíaca mediante un efecto indirecto y un efecto directo. El efecto indirecto ha sido descrito por Sabharwal y col. (2004). Ellos observaron la existencia de hipotensión en hipotermia aguda progresiva que no se acompañaba de la respuesta compensadora de taquicardia, por lo que describieron una atenuación del control que el reflejo barorreceptor ejerce sobre la frecuencia cardíaca. El efecto directo ha sido sugerido por trabajos previos como el de Schneider y Gillis (1966) que demostraron que la hipotermia produce un retraso de la conductancia del nodo sinusal atribuido a una disminución de la actividad metabólica de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ , causando la bradicardia descrita. Kiyosue y col. (1992) describieron el enlentecimiento del potencial de acción ventricular secundario a un retraso en la inactivación del corriente de calcio, en la inactivación de la corriente de sodio y en la activación de la corriente de potasio.

Xu y cols (2000) demuestran que la modulación del reflejo barorreceptor sobre la actividad nerviosa simpática (mediante registro de la actividad del nervio simpático renal) se mantiene hasta temperaturas más bajas que el componente del reflejo barorreceptor de frecuencia cardíaca. Estos datos demuestran que la hipotermia afecta más el componente de frecuencia cardíaca y sugieren que produce una depresión de la función cardíaca de forma directa, mientras se mantiene intacta la respuesta del nervio simpático renal.

Se ha descrito la existencia de interacciones entre el reflejo quimiorreceptor y el reflejo barorreceptor observando que la estimulación de quimiorreceptores modula el reflejo barorreceptor y viceversa (Lipski y col., 1976; Marshall, 1981; Brunner MJ y col., 1988; Henry y col., 1998; Du y Chen, 2007). Marshall (1981) estudió el efecto del  $\text{CO}_2$  sobre el reflejo

barorreceptor comprobando que la hipercapnia provocaba una atenuación del mismo.

Por tanto la respuesta de bradicardia ante la disminución progresiva de temperatura que observamos en nuestros grupos experimentales podría ser debida, en el caso de ratas con respiración espontánea y asistida, a una suma del efecto directo y del efecto indirecto de la hipotermia sobre el control de la frecuencia cardiaca.

En el caso de ratas con respiración espontánea, se observa una tendencia no significativa a la hipotensión acompañada de disminución de la frecuencia cardíaca por lo que la hipotermia produciría una atenuación del reflejo barorreceptor. Respecto a las ratas con respiración asistida, al mantener constantes los niveles de CO<sub>2</sub>, la hipotermia provocaría una facilitación del reflejo barorreceptor, observando una respuesta compensadora de bradicardia amplificada ante la tendencia al aumento de la presión arterial media.

En el grupo de ratas denervadas, la bradicardia que se produce en hipotermia aguda se podría explicar por el efecto directo sobre el músculo cardiaco puesto que en este caso no existiría efecto indirecto al estar quimio y barodenervadas; por ello la bradicardia que se alcanza al progresar la hipotermia es menor que en los grupos de ratas con respiración espontánea y asistida.

El patrón de respuesta de la frecuencia cardiaca cuando se alcanza la temperatura de 24°C es similar en los tres grupos. Este patrón similar podría ser debido a que el efecto directo de la hipotermia, que ocasiona una disminución funcional del músculo cardiaco como órgano efector (Schneider y Gillis, 1966; Xu y col., 2002), produzca una alteración tan importante de la

actividad miocárdica en hipotermia extrema que sea el responsable primordial de la bradicardia observada a esa temperatura.

### *Presión arterial media*

Se observó que, durante la hipotermia aguda progresiva, el patrón de evolución de la presión arterial media en los tres grupos de experimentos fue diferente. Se produce una tendencia no significativa al aumento en el caso de ratas con respiración asistida (incluidas ratas quimio y barodenervdas), y una tendencia a la disminución en ratas con respiración espontánea.

Como se ha explicado en apartados anteriores, mediante el uso de la técnica de la variabilidad para el estudio de los flujos autonómicos, se ha podido determinar que durante la hipotermia se mantiene el tono simpático sobre el control de la presión arterial y disminuye el tono parasimpático por lo que debería existir una tendencia a producir un aumento de la presión arterial en los tres grupos de experimentos. En ratas con respiración asistida y en quimio y barodenervdas (también son ventiladas artificialmente) se observa una tendencia al aumento de la presión arterial media, mientras que en ratas con respiración espontánea se observa una tendencia a la hipotensión. Las diferencias en el patrón de respuesta de la presión arterial podrían deberse a los distintos modos de ventilación utilizados según el grupo experimental. Como ha sido mencionado anteriormente, es probable que la tendencia a la disminución de la presión arterial observada en respiración espontánea se deba a un efecto directo de la variación de presión parcial de CO<sub>2</sub>.

En las ratas con ventilación asistida se mantiene de forma constante la presión parcial de CO<sub>2</sub> mientras en las ratas con respiración espontánea

se produce, en hipotermia moderada-severa, un aumento de la presión parcial de CO<sub>2</sub> (Cranston y col., 1955; Gautier y Gaudi, 1986; Datta y Tipton, 2006); ese aumento de la presión parcial de CO<sub>2</sub> podría producir vasodilatación periférica y disminución de la presión arterial.

#### **5.5.4.2 Estudio comparativo del efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre la respuesta cardiovascular evocada por la estimulación eléctrica del aDH en ratas con respiración espontánea, respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas.**

Durante la estimulación del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva se observó, en los tres grupos de experimentos, una taquicardia a 38°C acompañada de un aumento de la respuesta presora. Al disminuir la temperatura se reduce progresivamente la taquicardia, sin que se observen cambios significativos en la respuesta presora.

##### *Frecuencia cardíaca*

Al comparar en estos tres grupos, ratas con respiración espontánea, respiración asistida y ratas quimio y barodenervadas, la taquicardia evocada por la estimulación del aDH durante la hipotermia aguda, se observó una disminución progresiva de la intensidad de la taquicardia al reducir la temperatura. En ratas con respiración asistida y en ratas quimio y barodenervadas, la taquicardia queda abolida a partir de 28°C, mientras en ratas con respiración espontánea ésta se reduce progresivamente hasta transformarse en bradicardia a partir de 32°C.

Es decir, en los dos grupos experimentales que recibieron ventilación asistida se abolió la taquicardia típica de la respuesta a la estimulación eléctrica del aDH al disminuir la temperatura. La estimulación del aDH,

como se ha comentado en apartados anteriores, inhibe el reflejo barorreceptor (Dawid-Milner, 1995; Horiuchi y col., 2006; McDowall y col., 2006), como consecuencia de esta inhibición, ante el aumento de presión arterial no se produce la inhibición de la actividad simpática y aparece la taquicardia que caracteriza a la respuesta de defensa.

Por tanto, en condiciones de hipotermia la inhibición del reflejo barorreceptor podría quedar suprimida provocando una disminución de la taquicardia hasta quedar abolida en hipotermia severa. Por otro lado, la hipotermia puede producir un efecto directo sobre el miocardio disminuyendo la conductividad del nodo sinusal por reducción de la actividad metabólica de la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (Schneider y Gillis, 1966) o retraso en el potencial de acción ventricular por alteraciones de las corrientes de calcio, sodio y potasio (Kiyosue y col. 1992).

En ratas con respiración espontánea la respuesta a la estimulación del aDH llega a transformarse de taquicardia en bradicardia al reducir la temperatura, lo cual puede ser debido a un componente mecánico respiratorio añadido al efecto de la hipotermia. El mecanismo fisiológico de interacción respiratoria y circulatoria que subyace a este fenómeno necesita ser investigado.

#### *Presión arterial*

La intensidad de cambio de la respuesta presora observada en el grupo de ratas quimio y barodenergadas es mayor que en ratas con respiración asistida y ratas con respiración espontánea. El grupo de ratas con respiración asistida mostró la menor amplitud de respuesta a la estimulación del aDH.

Esta diferencia de respuesta de la presión arterial al estímulo del aDH podría ser debido en ratas quimio y barodenergadas a que la respuesta no es controlada por el reflejo barorreceptor ya que está disminuida la información aferente por la denervación. Las ratas con respiración espontánea presentan una respuesta mayor que las ratas con respiración asistida, y podría ser debido a un efecto de la mecánica respiratoria; el mecanismo fisiológico de interacción respiratoria y circulatoria que subyace a este fenómeno necesita ser investigado.

Como hemos mencionado anteriormente, la hipotermia aguda progresiva no produce cambios significativos en la amplitud de la respuesta presora evocada por la estimulación eléctrica del aDH. Sin embargo, se observan claramente dos períodos: un primer período de aumento en los tres grupos experimentales hasta 34°C, y un segundo período a partir de 32°C de disminución en el caso de ratas con respiración espontánea y respiración asistida, mientras en ratas quimio y barodenergadas la amplitud de respuesta presora se estabiliza.

Estos datos podrían deberse a la existencia de dos vías paralelas (Spyer, 1994), como hemos comentado en apartados anteriores, una que regula la frecuencia cardíaca y otra que regula la respuesta presora vía la columna intermediolateral de la médula espinal. La hipotermia afecta más a las presiones medias y diastólicas que a las sistólicas lo que podría indicar que produce más un efecto sobre simpático periférico vascular que un efecto sobre el simpático cardíaco. Inicialmente la presión arterial diastólica aumenta ligeramente como mecanismo de defensa para mantener una perfusión adecuada a los tejidos. A medida que la temperatura disminuye los mecanismos de vasoconstricción a nivel del músculo liso empiezan a presentar alteraciones funcionales lo que podría explicar la disminución de la presión arterial diastólica y por tanto de la media. En el caso del grupo de

ratas quimio y barodenergadas, la estabilización de la respuesta presora a partir de 32°C podría deberse a que la denervación quimio y barorreceptora afecte al componente vasomotor de la respuesta presora que es el posible responsable de la disminución de intensidad de cambio de la presión arterial media en los otros grupos de experimentos como hemos descrito anteriormente.

### **5.5.5 Efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre la actividad cardiovascular en ratas con respiración asistida. Efecto de la estimulación del nervio simpático cardíaco.**

Este grupo de experimentos se utilizó para estudiar el componente eferente cardiovascular en hipotermia aguda progresiva.

#### **5.5.5.1 Efecto de la hipotermia aguda progresiva sobre la actividad cardiovascular en ratas con respiración asistida.**

La hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida produjo una importante disminución de la frecuencia cardiaca sin modificaciones significativas de los valores de presión arterial media.

Los resultados observados y, por tanto, las hipótesis derivadas de los mismos, son similares a los descritos en el grupo de experimentos de ratas con respiración asistida (apartado 5.6.1).

### **5.5.5.2 Efecto de la estimulación del nervio simpático cardíaco sobre la respuesta cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.**

La frecuencia cardíaca aumentó durante la estimulación del nervio simpático cardíaco, de forma muy significativa a temperatura control. La amplitud de la respuesta se reduce progresivamente al disminuir la temperatura. La estimulación simpática aumenta la presión arterial media pero no de forma significativa. Este aumento no significativo se reduce de forma progresiva en hipotermia aguda.

La disminución de la frecuencia cardíaca podría ser debida a un efecto directo de la hipotermia sobre el músculo cardíaco con enlentecimiento de la conductancia del nodo sinusal por disminución de la actividad metabólica de la bomba de  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  o por retraso del potencial de acción del ventrículo por alteraciones de las corrientes iónicas (Schneider y Gillis, 1966; Kiyosue y col., 1992; Xu y col. 2000); y por un efecto indirecto que modula el componente del reflejo barorreceptor que actúa sobre la frecuencia cardíaca (Sabharwal y col., 2004). En este grupo de ratas no se suprime la taquicardia en hipotermia extrema porque el simpático mantiene cierto tono excitador.

El aumento no significativo de la presión arterial media parece ser debido a dos componentes. El primer componente es el efecto inotrópico positivo de la propia estimulación simpática, que se manifiesta en el aumento de la presión arterial sistólica. El segundo componente es pasivo, y se debe al propio aumento de la frecuencia cardíaca que provoca un incremento paralelo de la presión arterial diastólica por la disminución del intervalo interlatido. A medida que el aumento de frecuencia cardíaca se reduce en hipotermia aguda progresiva, la respuesta de la presión arterial

disminuye proporcionalmente, probablemente por disminución de la presión arterial diastólica.

Estos resultados confirman la existencia de dos vías paralelas, una que regula la frecuencia cardíaca y otra que regula la presión arterial vía la columna intermediolateral de la médula espinal descritas por Spyer (1994). La vía que controla la frecuencia cardíaca es más compleja, y por tanto más sensible a los cambios de temperatura, por lo que la hipotermia tendría un efecto mayor sobre la frecuencia cardíaca que sobre la presión arterial (Spyer, 1994; Dampney, 1994).

Con este grupo experimental ratificamos lo descrito en los grupos anteriores previos respecto a los efectos de la hipotermia en la actividad cardiovascular: la hipotermia aguda progresiva afecta con más intensidad a la frecuencia cardíaca que a la presión arterial media (Schneider y Gillis, 1966; Kiyosue y col., 1992; Broman y col., 1998). Por otro lado, con respecto a la presión arterial, los datos demuestran que la hipotermia tiene mayores efectos sobre la presión arterial diastólica que sobre la sistólica (Broman y col., 1998; Xu y col., 2000; Sabharwal y col., 2004; Deussen, 2007).

## **CONCLUSIONES**

## 6 CONCLUSIONES

1. La estimulación del área de defensa hipotalámica en rata produce una respuesta cardiorrespiratoria caracterizada por un incremento de frecuencia respiratoria, de flujos respiratorios, de volumen corriente y de volumen minuto con una disminución del índice de resistencia respiratoria. Esta respuesta respiratoria se acompaña de un aumento de presión arterial y de frecuencia cardíaca.

El aumento de presión arterial asociado a taquicardia evocado por la estimulación del área de defensa hipotalámica podría ser un indicador de la inhibición del reflejo barorreceptor.

2. La hipotermia aguda progresiva hasta 24<sup>o</sup> centígrados en rata produce una disminución gradual de la frecuencia respiratoria así como un incremento paulatino del volumen corriente y una disminución uniforme del volumen minuto. Se observa también un aumento de la presión pleural espiratoria que produce un incremento del índice de resistencia respiratoria. Estos cambios respiratorios se asocian a una disminución gradual de la frecuencia cardíaca sin cambios en la presión arterial.
3. La hipotermia aguda progresiva hasta 24<sup>o</sup> centígrados modifica la respuesta cardiorrespiratoria a la estimulación del área de defensa hipotalámica. Produce una disminución gradual de la taquipnea, así como del aumento de flujos respiratorios, del volumen corriente y del volumen minuto. No se modifica la respuesta presora pero disminuye gradualmente la taquicardia hasta dar lugar a una bradicardia.

4. En rata con respiración asistida la hipotermia aguda progresiva hasta 24° centígrados no modifica la respuesta presora a la estimulación del área de defensa hipotalámica, pero produce una disminución gradual de la taquicardia sin llegar a provocar bradicardia.

Durante la hipotermia, el aumento de presión arterial asociado a la disminución gradual de la taquicardia evocado por la estimulación del área de defensa hipotalámica parece indicar una desinhibición del componente de frecuencia cardiaca del reflejo barorreceptor.

5. La eliminación del componente aferente del reflejo barorreceptor muestra que en rata quimio y barodenergada la estimulación del área de defensa hipotalámica produce un aumento de la amplitud de la respuesta presora.

La hipotermia aguda progresiva hasta 24° centígrados no modifica la respuesta presora en rata quimio y barodenergada pero provoca una disminución gradual de la taquicardia sin llegar a causar bradicardia.

El componente de bradicardia que se observa en rata con respiración espontánea al estimular el área de defensa hipotalámica durante hipotermia aguda no se observa en rata con respiración asistida. La bradicardia parece depender de un componente mecánico respiratorio.

6. La activación del componente eferente del reflejo barorreceptor muestra que la estimulación del nervio simpático cardiaco derecho produce un aumento de frecuencia cardiaca sin cambios en la

7. presión arterial. La hipotermia aguda progresiva hasta 24° centígrados provoca una disminución gradual de la taquicardia.

### **CONSIDERACIÓN FINAL:**

Los resultados obtenidos describen por primera vez el efecto modulador de la temperatura sobre la respuesta cardiorrespiratoria evocada por la estimulación del área de defensa hipotalámica. La hipotermia parece modular la respuesta respiratoria y el componente de taquicardia de la respuesta cardiovascular.

El estudio de variabilidad cardíaca demuestra por primera vez que la disminución de la taquicardia se asocia a una reducción progresiva del tono simpático.

La estimulación del nervio simpático cardíaco derecho demuestra que la desaparición de la taquicardia parece ser más un efecto directo de la hipotermia sobre el músculo cardíaco que una inhibición indirecta central del reflejo barorreceptor.



## 7 BIBLIOGRAFÍA

**Abrahams VC, Hilton SM y Zbrozyna AW.** Active muscle vasodilation produced by stimulation of the brain stem: its significance in the defence reaction. *J Physiol* 154: 491-513, 1960.

**Agarwal SK y Calaresu FR.** Monosynaptic connection from caudal to rostral ventrolateral medulla in the baroreceptor reflex pathway. *Brain Res* 555: 70-74, 1991.

**Aicher SA, Sharma S y Pickel VM.** N-methyl-D-aspartate receptors are present in vagal afferents and their dendritic targets in the nucleus tractus solitarius. *Neuroscience* 91: 119-132, 1999.

**Alheid GF, Milsom WK y McCrimmon DR.** Pontine influences on breathing: an overview. *Respir Physiol Neurobiol* 143:105–114, 2004.

**Allen AM, Dampney RAL y Mendelsohn FAO.** Angiotensin receptor binding and pressor effects in cat subretrofacial nucleus. *Am J Physiol* 255: 1011-1017, 1988.

**Allen GV, Saper CB, Hurley KM y Cechetto DF.** Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neurol* 311: 1-16, 1991.

**Allen GV y Cechetto DF.** Functional and anatomical organization of cardiovascular pressor and depressor sites in the lateral hypothalamic area: I. Descending projections. *J Comp Neurol* 315: 313-332, 1992.

**Allen GV y Cechetto DF.** Functional and anatomical organization of cardiovascular pressor and depressor sites in the lateral hypothalamic area: II. Ascending projections. *J Comp Neurol* 330: 421-438, 1993.

**Amendt K, Czachurski J, Dembowski K y Seller H.** Bulbospinal projections to the intermediolateral cell column: a neuroanatomical study. *J Auton Nerv.Syst* 1: 103-117,1979.

**Anderson SD y Holzer K.** Exercise induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol* 106: 419-428, 2000.

**Andersson B, Leksell LG y Lishajko F.** Perturbations in fluid balance induced by medially placed forebrain lesions. *Brain Res* 99: 261-275, 1975.

**Andresen MC y Yang MY.** Non-NMDA receptors mediate sensory afferent synaptic transmission in medial nucleus tractus solitarius. *Am J Physiol* 259: 1307-1311, 1990.

**Angell James JE.** The responses to aortic arch and right subclavian baroreceptors to changes of non-pulsatile pressure and their modification by hypothermia. *J Physiol* 14: 201-223, 1971.

**Arends JJA, Wild JM y Ziegler HP.** Projections of the nucleus of the tractus solitarius in the pigeon. *J Comp Neurol* 278: 405-429, 1988.

**Arthur JM, Bonham AC, Gtterman DD, Gebhart GF, Marcus ML y Brody MJ.** Coronary vasoconstriction during stimulation in hypothalamic defense region. *Am J Physiol* 260: 335-345, 1991.

**Aston-Jones G, Ennis M, Pieribone VA, Nickell WT y Shipley MT.** The

brain nucleus locus ceruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science Wash* 234: 734-737, 1986.

**Azevedo AD, Hilton SM y Timms RJ.** The defence reaction elicited by midbrain and hypothalamic stimulation in the rabbit. *J Physiol* 301: 56-57, 1980.

**Azevedo AD.** The defence reaction in the rabbit. Ph D Thesis. University of Birmingham. 1982.

**Baccelli G, Albertini R, Del Bo A, Mancina G y Zanchetti A.** Role of sinoaortic reflexes in hemodynamic patterns of natural defense behaviors in the cat. *Am J Physiol* 240: 421-429, 1981.

**Bacon SJ y Smith AD.** Preganglionic sympathetic neurones innervating the rat adrenal medulla: immunocytochemical evidence of synaptic input from nerve terminals containing substance P, GABA or 5-hydroxytryptamine. *J Auton Nerv Syst* 24: 97-122, 1988.

**Badoer E.** Hypothalamic paraventricular nucleus and cardiovascular regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 28:95–99, 2001.

**Baev KV, Berezovskii VK, Kebkalo TT y Savos`kina LA.** Projections of neurons of the hypothalamic locomotor region to some brainstem and spinal cord structures in the cat. *Neurophysiology* 17: 595-600, 1985a.

**Baev KV, Berezovskii VK, Kebkalo TT y Savos`kina LA.** Forebrain projections to the hypothalamic locomotor region in cats. *J Neurophysiol* 17: 183-189, 1985b.

**Baffi JS y Palkovits M.** Fine topography of brain areas activated by cold stress. A fos immunohistochemical study in rats. *Neuroendocrinology* 72: 102-113, 2000.

**Ballantyne D, Jordan D, Spyer KM y Wood LM.** Synaptic rhythm of caudal medullary expiratory neurones during stimulation of the hypothalamic defence area of the cat. *J Physiol* 405: 527-546, 1988.

**Bamshad M, Song CK y Bartness TJ.** CNS origins of the sympathetic nervous system outflow to brown adipose tissue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 276: 1569-1578, 1999.

**Bandler R.** Induction of "rage" following microinjections of glutamate into midbrain but not hypothalamus of cats. *Neurosci* 30: 183-188, 1982.

**Bandler R y Tork I.** Midbrain periaqueductal grey region in the cat has afferent and efferent connections with solitary tract nuclei. *Neurosci Lett* 74: 1-6, 1987.

**Bard PG y Rioch DM.** A study of four cats deprived of neocortex and additional portions of the forebrain. *Bullentin of Johns Hopkins Hospital* 60: 73-147, 1937.

**Barman SM y Gebber GL.** Sympathetic nerve rhythm of brain stem origin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 239: 42-47, 1980.

**Barman SM, Gebber GL y Calaresu FR.** Differential control of sympathetic nerve discharge by the brain stem. *Am J Physiol* 247: 513-519, 1984.

**Barman SM y Gebber GL.** Axonal projection patterns of ventrolateral

medullospinal sympathoexcitatory neurons. *J Neurophysiol* 53: 1551-1566, 1985.

**Barman SM y Gebber GL.** Lateral tegmental field neurones of cat medulla: a source of basal activity of ventrolateral medullospinal sympathoexcitatory neurons *J Neurophysiol* 57: 1410-1424, 1987.

**Barman SM.** Descending projections of hypothalamic neurons with sympathetic nerve-related activity. *J Neurophysiol* 64: 1019-1032, 1990.

**Barman SM, Gebber GL y Orer HS.** Medullary lateral tegmental field: an important source of basal sympathetic nerve discharge in the cat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278: 995-1004, 2000.

**Barone FC, Feuerstein GZ y Whittr RF.** Brain cooling during transient focal ischemia provides complete neuroprotection. *Neurosci Biobehav Rev* 21 (1): 31-44, 1997.

**Bartlett RG.** Apneustic breathing produced by severe hypothermia with mild anesthesia. *Am J Physiol* 180: 433-437, 1954.

**Benarroch EE.** Paraventricular nucleus, stress response, and cardiovascular disease. *Clin Auton Res* 15: 254-263, 2005.

**Benarroch EE.** Brainstem respiratory control: substrates of respiratory failure of multiple system atrophy. *Mov Disord* 22: 155-161, 2007.

**Berezovskii VK, Kebkalo TG y Savos`kina LA.** Afferent brainstem projections to the hypothalamic locomotor region of the cat brain. *J Neurophysiol* 16: 279-286, 1984.

**Bernstein-Goral H y Bohn MC.** Phenylethanolamine N-methyltransferase-immunoreactive terminals synapse on adrenal preganglionic neurons in the rat spinal cord. *Neuroscience* 32: 521-537, 1989.

**Bianchi A, Denavit-saubié M y Champagnat J.** Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. *Physiol Rev* 75:1-45, 1995.

**Bieger D y Hopkins DA.** Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the medulla oblongata in the rat: the nucleus ambiguus. *J Comp Neurol* 262: 546-562, 1987.

**Bizzi E, Libretti A, Malliani A y Zanchetti A.** Reflex chemoreceptive excitation of diencephalic sham rage behaviour. *Am J Physiol* 200: 923-926, 1961.

**Blanchard DC y Blanchard RJ.** Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. *Comp Physiol Psychol* 81: 281-290, 1972.

**Blessing WW y Reis DJ.** Evidence that GABA and glycine-like inputs inhibit vasodepressor neurons in the caudal ventrolateral medulla of the rabbit. *Neurosci Lett* 37: 57-62, 1983.

**Blessing WW, Hedger SC, Joh TH y Willoughby JO.** Neurons in the area postrema are the only catecholamine-synthesizing cells in the medulla or pons with projections to the rostral ventrolateral medulla (C1 area) in the rabbit. *Brain Res.* 419: 336-340, 1987.

**Blessing WW y Willoughby JO.** Depressor neurons in rabbit caudal medulla do not transmit the baroreceptor-vasomotor reflex. *Am J Physiol*

253: 777-786, 1987.

**Blessing WW.** Depressor neurons in rabbit caudal medulla act via GABA receptors in rostral medulla. *Am J Physiol* 254: 686-692, 1988.

**Blessing WW y Li W.** Inhibitory vasomotor neurons in the caudal ventrolateral region of the medulla oblongata. En: *Central Neural Organization of Cardiovascular Control Progress in Brain Research* (Eds. Ciriello J, Caverson MM, Polosa C). Elsevier, Amsterdam. 81: 83-97, 1989.

**Bogan N, Mennone A y Cabot JB.** Light microscopic and ultrastructural localization of GABA-like immunoreactive input to retrogradely labeled sympathetic preganglionic neurons. *Brain Res* 505: 257-270, 1989.

**Bolme P, Ngai SH, Uvnäs B y Wallenberg LR.** Circulatory and behavioural effects on electrical stimulation of the sympathetic vasodilator areas in the hypothalamus and the mesencephalon in unaesthetized dogs. *Acta Physiol Scand* 70: 334-346, 1967.

**Boulant JA.** Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 31: 157-161, 2000.

**Brodal A.** The reticular formation of the brainstem: anatomical aspects and functional correlations. Edinburgh: Oliver y Boyd. 33-37, 1957.

**Brody MJ y Johnson AK.** Role of the anteroventral third ventricle region in fluid and electrolyte balance, arterial pressure regulation and hypertension. En: *Frontiers in Neuroendocrinology* (Eds. Martini L, Ganong WF). Raven, Nueva York, 249-292, 1980.

**Broman M y Källskog O.** The effects of hypothermia on renal function and haemodynamics in the rat. *Acta Physiol Scand* 153 (2): 179-184, 1995.

**Broman M, Källskog O, Kopp UC y Wolgast M.** Influence of the sympathetic nervous system on renal function during hypothermia. *Acta Physiol Scand* 163: 241-249, 1998.

**Brunner MJ, Wallace A y McAnespie CL.** Interaction of carotid chemoreceptor and baroreceptor reflexes in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 254:1-10, 1988.

**Byrum CE, Stornetta R y Guyenet PG.** Electrophysiological properties of spinally-projecting A5 noradrenergic neurons. *Brain Res* 303: 15-29, 1984.

**Byrum CE y Guyenet PG.** Afferent and efferent connections of the A5 noradrenergic cell group in the rat. *J Comp Neurol* 261: 529-542, 1987.

**Cabot JB.** Sympathetic preganglionic neurons: cytoarchitecture, ultrastructure, and biophysical properties. En: *Central Regulation of Autonomic Functions* (Eds. Loewy AD, Spyer KM). Oxford Univ Press, Nueva York, 22-34, 1990.

**Cabot JB, Alessi V y Bushnell A.** Glycine-like immunoreactive input to sympathetic preganglionic neurons. *Brain Res* 571: 1-18, 1992.

**Calaresu FR y Mogenson GJ.** Cardiovascular responses to electrical stimulation of the septum in the rat. *Am J Physiol* 223: 777-782, 1972.

**Calaresu FR y Yardley CP.** Medullary basal sympathetic tone. *Annu Rev Physiol* 50: 511-524, 1988.

**Cannon B y Nedergaard J.** Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 84: 277-359, 2004.

**Cannon WB, Newton HF, Bright EM, Menkin V y Moore RM.** Some aspects of the physiology of animals surviving complete exclusion of sympathetic nerve impulses. *Am J Physiol* 89: 84-107, 1929.

**Cano G, Passerin AM, Schiltz JC, Card JP, Morrison SF y Sved AF.** Anatomical substrates for the central control of sympathetic outflow to interscapular adipose tissue during cold exposure. *J Comp Neurol* 460: 303-326, 2003.

**Cao WH, Fan W, y Morrison SF.** Medullary pathways mediating specific sympathetic responses to activation of dorsomedial hypothalamus. *Neuroscience* 126: 229–240, 2004.

**Cao WH y Morrison SF.** Brown adipose tissue thermogenesis contributes to fentanyl-evoked hyperthermia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: 723-732, 2005.

**Carrive P, Bandler R y Dampney RAL.** Anatomical evidence that hypertension associated with the defence reaction in the cat is mediated by a direct projection from a restricted portion of the midbrain periaqueductal grey to the subretrofacial nucleus of the medulla. *Brain Res* 460: 339-345, 1988.

**Carrive P, Bandler R y Dampney RAL.** Viscerotopic control of regional vascular beds by discrete groups of neurons within the midbrain periaqueductal gray. *Brain Res* 493: 385-390, 1989.

**Carrive P.** Functional organization of PAG neurons controlling regional vascular beds. En: *The Midbrain PAG* (Eds. Depaulis A, Bandler R). Plenum: Nueva York. 67-100, 1991.

**Cechetto DF y Calaresu FR.** Response of single units in the amygdala to stimulation of buffer nerves in cat. *Am J Physiol* 244: 646-651, 1983.

**Cechetto DF y Chen SJ.** Subcortical sites mediating sympathetic responses from insular cortex in rats. *Am J Physiol* 258: 245-255, 1990.

**Cechetto DF y Chen SJ.** Hypothalamic and cortical sympathetic responses relay in the medulla of the rat. *Am J Physiol* 263: 544-552, 1992.

**Chan RK, Jarvina EV y Sawchenko PE.** Effects of selective sinoaortic denervations on phenylephrine-induced activational responses in the nucleus of the solitary tract. *Neuroscience* 101:165-178, 2000.

**Chalmers J y Pilowsky P.** Brainstem and bulbospinal neurotransmitter systems in the control of blood pressure. *J Hypertens* 9: 675-94, 1991.

**Chambers JB, Williams TD, Nakamura A, Henderson RP, Overton JM y Rashotte ME.** Cardiovascular and metabolic responses of hypertensive and normotensive rats to one week of cold exposure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279: 1486-1494, 2000.

**Charlton CG y Helke CJ.** Substance P-containing medullary projections to the intermediolateral cell column: identification with retrogradely transported rhodamine-labeled latex microspheres and immunohistochemistry. *Brain Res* 418: 245-254, 1987.

**Chen XM, Hosono T, Yoda T, Fukuda Y y Kanosue K.** Efferent projection from the preoptic area for the control of non-shivering thermogenesis in rats. *J Physiol* 512: 883-892, 1998.

**Chen XM, Nishi M, Taniguchi A, Nagashima K, Shibata M y Kanosue K.** The caudal periaqueductal gray participates in the activation of brown adipose tissue in rats. *Neurosci Lett* 331: 17-20, 2002.

**Chen YL, Chan SH y Chan JY.** Participation of galanin in baroreflex inhibition of heart rate by hypothalamic PVN in rat. *Am J Physiol* 271: 1823-828, 1996.

**Chiba T.** Direct synaptic contacts of 5-hydroxytryptamine-, neuropeptide Y-, and somatostatin-immunoreactive nerve terminals on the preganglionic sympathetic neurons of the guinea pig. *Neurosci Lett* 105: 281-286, 1989.

**Chiba T y Masuko S.** Direct synaptic contacts of catecholamine axons on the preganglionic sympathetic neurons in the rat thoracic spinal cord. *Brain Res* 380: 405-408, 1986.

**Chiba T y Semba R.** Immuno-electronmicroscopic studies on the gamma-aminobutyric acid and glycine receptor in the intermediolateral nucleus of the thoracic spinal cord of rats and guinea pigs. *J Auton Nerv Syst* 36: 173-182, 1991.

**Ciriello J, Hrycyshyn AW y Calaresu FR.** Horseradish peroxidase study of brain stem projections of carotid sinus and aortic depressor nerves in the cat. *J Auton Nerv Syst* 4: 43-61, 1981.

**Ciriello J.** Brainstem projections of aortic baroreceptor afferent fibers in the

rat. *Neurosci Lett* 36: 37-42, 1983.

**Ciriello J y Caverson MM.** Relation of enkephalinlike immunoreactive neurons to other neuropeptide and monoamine-containing neurons in the ventrolateral medulla. En: *Central Neural Organization of Cardiovascular Control. Progress in Brain Research* (Eds. Ciriello J, Caverson MM, Polosa C). Elsevier, Amsterdam. 81: 3-15, 1989.

**Clark G, Magoun HW y Ranson S.** Hypothalamic regulation of body temperature. *J Neurophysiol* 2: 61-80, 1939.

**Clasca F, Llamas A y Reinoso-Suarez F.** Hypothalamic connections of the insular cortex in the cat. *Brain Res* 490: 361-366, 1989.

**Cochrane KL y Nathan MA.** Normotension in conscious rats after placement of bilateral electrolytic lesions in the rostral ventrolateral medulla. *J Auton Nerv Syst* 26: 199-211, 1989.

**Cohen DH.** Involvement of the avian amygdalar homologue (archistriatum posterior and mediale) in defensively conditioned heart rate change. *J Comp Neurol* 160: 13-35, 1975.

**Cohen MI y Shaw C-F.** Role in the inspiratory off-switch of vagal inputs to rostral pontine inspiratory-modulated neurons. *Respir Physiol Neurobiol* 143: 127-140, 2004.

**Collins KJ.** Temperature regulation and the autonomic nervous system. En: *Autonomic Failure* (Eds. Mathias CJ, Bannister R), 92-98, 2002.

**Comet MA, Sévoz-Couche C, Hanoun N, Hamon M y Laguzzi R.** 5-HT-

mediated inhibition of cardiovagal baroreceptor reflex response during defense reaction in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: 1641-1649, 2004.

**Conde SV, Obeso A, Rigual R, Monteiro EC y Gonzalez C.** Function of the rat carotid body chemoreceptors in ageing. *J Neurochem* 99: 711-723, 2006.

**Coote JH, Hilton AM y Perez-Gonzalez JF.** Inhibition of the baroreceptor reflex on stimulation in the brainstem defence centre. *J Physiol* 288: 549-560, 1979.

**Coote JH, Hilton SM y Pérez-González JF.** Inhibition of the baroreceptor reflex on stimulation in the brain stem defense centre. *J Physiol* 288: 549-560, 1979.

**Coote JH.** The organization of cardiovascular neurons in the spinal cord. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 110: 147-285, 1988.

**Coote JH, Yang Z, Pyner S y Deering J.** Control of sympathetic outflows by the hypothalamic paraventricular nucleus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 25: 461-463, 1998.

**Coote, JH.** A role for the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the autonomic control of heart and kidney. *Exp Physiol* 90: 169-173, 2004.

**Coote JH.** Landmarks in understanding the central nervous control of the cardiovascular system. *Exp Physiol* 92: 3-18, 2007.

**Cox GE, Jordan D, Moruzzi P, Schwaber JS, Spyer KM y Turner SA.**

Amygdaloid influences on brain stem neurones in the rabbit. *J Physiol Lond* 381: 135-148, 1986.

**Cranston WI, Pepper MC y Ross DN.** Carbon dioxide and control of respiration during hypothermia. *J Physiol* 127: 380-389, 1955.

**Cravo SL, Morrison SF y Reis DJ.** Differentiation of two cardiovascular regions within caudal ventrolateral medulla. *Am J Physiol* 261: 985-994, 1991.

**Cross BA y Silver IA.** Unit activity in the hypothalamus and the sympathetic response to hypoxia and hipercapnia. *Exp Neurol* 7: 375-393, 1963.

**Daly MB.** Peripheral Arterial Chemoreceptors and Respiratory-Cardiovascular Integration. Oxford University Press, Oxford, Uk, 1997.

**Dampney RAL.** Functional organization of central cardiovascular pathways. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 8: 241-259, 1981.

**Dampney RAL, Czachurski J, Dembowski K, Goodchild AK y Seller H.** Afferent connections and spinal projections of the vasopressor region in the rostral ventrolateral medulla of the cat. *J Auton Nerv Syst* 20: 73-86, 1987.

**Dampney RAL, Blessing WW y Tan E.** Origin of tonic GABAergic inputs to vasopressor neurons in the subretrofacial nucleus of the rabbit. *J Auton Nerv Syst* 24: 227- 239, 1988.

**Dampney RAL.** Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev* 74:323-64, 1994.

**Dampney RAL y Horiuchi J.** Functional organisation of central cardiovascular pathways: studies using c-fos gene expression. *Prog Neurobiol* 71: 359-384, 2003.

**Dampney RAL, Horiuchi J y McDowall LM.** Hypothalamic mechanisms coordinating cardiorespiratory function during exercise and defensive behaviour. [Auton Neurosci](#) 142:3-10, 2008.

**Danzl DF y Pozos RS.** Accidental hypothermia. *N Engl J Med* 331: 1756-1760, 1994.

**Dashwood MR, Gilbey MP y Spyer KM.** The localization of adrenoceptors and opiate receptors in regions of the cat central nervous system involved in cardiovascular control. *Neurol Science* 15: 537-551, 1985.

**Datta A y Tipton M.** Respiratory responses to cold water immersion: neural pathways, interactions, and clinical consequences awake and asleep. *J Appl Physiol* 100: 2057-2064, 2006.

**Dawid-Milner MS, Silva-Carvalho L, Goldsmith GE y Spyer KM.** Hypothalamic modulation of laryngeal reflexes in the anaesthetized cat: role of the nucleus tractus solitarii. *J Physiol* 487: 739-49, 1995.

**Dawid-Milner MS, Lara JP, González-Barón S y Spyer KM.** Respiratory effects of stimulation of cell bodies of the A5 region in the anaesthetised rat. *Pflugers Arch* 441: 434-443, 2001.

**Dawid-Milner MS, Lara JP, López de Miguel MP, López-González MV, Spyer KM y González-Barón S.** A5 region modulation of the cardiorespiratory responses evoked from parabrachial cell bodies in

anaesthetised rat. *Brain Res* 982: 108-118, 2003.

**Day TA.** Control of neurosecretory vasopressin cells by noradrenergic projections of the caudal ventrolateral medulla. En: *Central Neural Organization of Cardiovascular Control. Progress in Brain Research* (Eds. Ciriello J, Caverson MM, Polosa C). Elsevier, Amsterdam. 81: 303-317, 1989.

**Dean C y Coote JH.** A ventromedullary relay involved in the hypothalamic and chemoreceptor activation of sympathetic postganglionic neurones to skeletal muscle, kidney and splanchnic area. *Brain Res* 377: 279-285, 1986.

**Dean C y Coote JH.** Discharge patterns in postganglionic neurones to skeletal muscle and kidney during activation of the hypothalamic and midbrain defence areas in the cat. *Brain Res* 377: 271–278, 1986.

**De Menezes RCA, Zaretsky DV, Fontes MAP y DiMicco JA.** Muscimol microinjected into caudal periaqueductal gray attenuates thermogenic, behavioural, and cardiovascular effects evoked from the dorsomedial hypothalamus. *Brain Res* 1092: 129-137, 2006.

**Deussen A.** Hyperthermia and hypothermia. Effects on the cardiovascular system. *Anaesthetist* 56(9): 907-911, 2007.

**Deveci D y Egginton S.** Effects of acute and chronic cooling on cardiorespiratory depression in rodents. *J Physiol Sci* 57: 73-79, 2007.

**DiBona GF.** Thermoregulation. *Am J Regul Integr Comp Physiol* 284: 277-279, 2003.

**Dillon GH y Waldrop TG.** Responses of feline caudal hypothalamic cardiorespiratory neurons to hypoxia and hipercapnia. *Exp Brain Res* 96: 260-272, 1993.

**DiMicco JA, Abshire VM, Hankins KD, Sample RHB y Wible JH.** Microinjection of GABA antagonist into posterior hypothalamus alevates heart rate in anaesthetized rats. *Neuropharmacology* 25: 1063-1066, 1986.

**DiMicco JA, Samuels BC, Zaretskaia MV y Zaretsky DV.** The dorsomedial hypothalamus and the response to stress: part renaissance, part revolution. *Pharmacol Biochem Behav* 71: 469–480, 2002.

**DiMicco JA, Sarkar S, Zaretskaia MV y Zaretsky DV.** Stress-induced cardiac stimulation and fever: Common hypothalamic origins and brainstem mechanisms. *Auton Neurosci Basic Clin* 126-127: 106-119, 2006.

**DiMicco JA y Zaretsky DV.** The dorsomedial hypothalamus: a new player in thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: 47-63, 2007.

**Ding ZQ, Li YW, Wesselingh SL y Blessing WW.** Transneuronal labelling of neurons in rabbit brain after injection of Herpes simplex virus type 1 into the renal nerve. *J Auton Nerv Syst* 42: 23-31, 1993.

**Donoghue S, Felder RB, Jordan D y Spyer KM.** The central projections of carotid baroreceptors and chemoreceptors in the cat: a neurophysiological study. *J Physiol Lond* 347: 397-411, 1984.

**Donoghue S, Felder RB, Gilbey MP, Jordan D y Spyer KM.** Post-synaptic activity evoked in the nucleus tractus solitaries by carotid sinus and aortic

nerve afferents in the cat. *J Physiol Lond* 360: 261-273, 1985.

**Dreteler GH, Wouters W, Saxena PR y Ramage AG.** Pressor effects following micropinjection of 5-HT<sub>1A</sub> receptors agonists into the raphe obscurus of the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol* 102: 317-322, 1991.

**Drolet G, Chalmers J y Blessing W.** Vasodepressor neurons in medulla alter cardiac contractility and cardiac output. *Hypertension Dallas* 21: 210-215, 1993.

**Drye RG, Baisden RH, Whittington DL y Woodruff ML.** The effects of stimulation of the A5 region on blood pressure and heart rate in rabbits. *Brain Res* 24: 33-39, 1990.

**Du YH y Chen AF.** A "love triangle" elicited by electrochemistry : complex interactions among cardiac sympathetic afferent, chemo-, and baroreflexes, *J Appl Physiol* 102: 9-10, 2007.

**Duan Y-F, Winters R, McCabe PM, Green EJ, Huan Y and Schneiderman N.** Modulation of neuronal firing in the medullary solitary complex by electrical stimulation of the hypothalamic defence and the vigilance areas in rabbits. *Brain Res* 643: 218-226, 1994.

**Ducla-Soares JL, Santos-Bento M, Laranjo S, Andrade A, Ducla-Soares E, Boto JP, Silva-Carvalho L y Rocha I.** Wavelet analysis of autonomic outflow of normal subjects on head-up tilt, cold pressor test, Valsalva manoeuvre and deep breathing. *Exp Physiol* 92: 677-686, 2007.

**Duffin J.** Functional organization of respiratory neurones: a brief review of current questions and speculations. *Exp Physiol* 89:517-529, 2004.

**Egginton S, Fairney JA y Bratcher J.** Effect of acute and chronic cooling on cardio-respiratory integration in rodents. *J Physiol (Proceedings)* 532: 19, 2001.

**Elias CF, Lee C, Kelly J, Aschkenasi C, Ahima RS, Couceyro PR, Kuhar MJ, Saper CB y Elmquist JK.** Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron* 21(6):1375-1385, 1998.

**Elliason S, Folkow B, Lindgren P y Uvnas B.** Activation of sympathetic vasodilator nerves to the skeletal muscles in the cat by hypothalamic stimulation. *Acta Physiol Scand* 23: 333-351, 1951.

**Esler M.** The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 13(6): 99-105, 2000.

**Ezure K.** Synaptic connections between medullary respiratory neurons and considerations on the genesis of respiratory rhythm. *Prog Neurobiol* 35: 429-450, 1990.

**Ezure K.** Reflections on respiratory rhythm generation. *Prog Brain Res* 143: 67-74, 2004.

**Ezure K y Tanaka I.** Distribution and medullary projection of respiratory neurons in the dorsolateral pons of the rat. *Neuroscience* 141: 1011–1023, 2006.

**Ezure K, Tanaka I y Saito Y.** Brainstem and spinal projections of augmenting expiratory neurons in the rat. *Neurosci Res* 45: 41-51, 2003.

**Feldberg W y Guertzenstein PG.** Vasodepressor effects obtained by drugs

acting on the ventral surface of the brain stem. *J Physiol Lond* 258: 337-355, 1976.

**Felder RB y Mifflin SW.** Modulation of carotid sinus afferent input to nucleus tractus solitarius by parabrachial nucleus stimulation. *Circ Res* 63: 35-49, 1988.

**Felder RB y Mifflin SW.** Baroreceptor and chemoreceptor afferent processing in the solitary tract nucleus. En: *Nucleus of the solitary tract*. Ed. Barraco RA, 169-186, 1994.

**Feldman JL, Mitchell GS y Nattie EE.** Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci* 26: 239-266, 2003.

**Feldman JL, Del Negro CA.** Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat Rev Neurosci* 7: 232–241, 2006.

**Ferrario CM, Barnes KL, Diz DI, Block CH y Averill DB.** Role of area postrema pressor mechanisms in the regulation of arterial pressure. *Can J Physiol Pharmacol* 65: 1591-1597, 1987.

**Fink BR, Katz R, Reinhold H y Schoolman A.** Suprapontine mechanism in regulation of respiration. *Am J Physiol* 202: 217-220, 1962.

**Finley JCW y Katz DM.** The central organization of carotid body afferent projections to the brainstem of the rat. *Brain Res* 572: 108-16, 1992.

**Fishbeck KH y Simon RP.** Neurological manifestations of accidental hypothermia. *Ann Neurol* 10: 384-387, 1981.

**Fontes MAP, Tagawa T, Polson JW, Cavanagh SJ y Dampney RAL.** Descending pathways mediating cardiovascular response from dorsomedial hypothalamic nucleus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: 2891-2901, 2001.

**Foote SL, Bloom FE y Aston-Jones G.** Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev* 63: 844-914, 1983.

**Forsyth RP.** Hypothalamic control of the distribution of cardiac output in the unaesthetized rhesus monkey. *Circ Res* 26: 783-794, 1970.

**Fregly MJ y Schechtman O.** Direct blood pressure measurements in rats during abrupt exposure to, and removal from, cold air. *Proc Soc Exp Biol Med* 205: 119-123, 1994.

**Fuchs SAG, Edinger HM y Siegel A.** The organization of hypothalamic pathways mediating affective defense behaviors in the cat. *Brain Res* 330: 77-92, 1985.

**Fuchs SAG, Edinger HM y Siegel A.** The role of the anterior hypothalamus in affective defence behavior elicited from the ventromedial hypothalamus of the cat. *Brain Res* 330: 93-107, 1985.

**Fulwiler CE y Saper CB.** Subnuclear organization of the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res* 7: 229-259, 1984.

**Galabov PG.** Ultrastructural localization of angiotensin II-like immunoreactivity (A II-LI) in the vegetative networks of the spinal cord of the

guinea pig. *J Auton Nerv Cyst.* 40: 215-222, 1992.

**Gautier H y Gaudy JH.** Ventilatory recovery from hypothermia in anesthetized cats. *Respir Physiol* 64: 329–337, 1986.

**Gautier H y Bonora M.** Ventilatory and metabolic responses to cold and hypoxia in intact and carotid body-denervated rats. *J Appl Physiol* 73: 847-854, 1992.

**Gaytan SP y Pásaro R.** Connections of the rostral ventral respiratory neuronal cell Group: an anterograde and retrograde tracing study in the rat. *Brain Res* 47: 625-642, 1998.

**Gebber GL.** Central oscillators responsible for sympathetic nerve discharge. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 239: 143-155, 1980.

**Gebber GL y Barman SM.** Lateral tegmental field neurons of cat medulla: a potential source of basal sympathetic nerve discharge. *J Neurophysiol* 54: 1498-1512, 1985.

**Gieroba ZJ, Li YW y Blessing WW.** Characteristics of caudal ventrolateral medullary neurons antidromically activated from rostral ventrolateral medulla in the rabbit. *Brain Res* 582: 196-207, 1992.

**Giesbrecht GG y Bristow GK.** Recent advances in hypothermia research. *Ann N Y Acad Sci* 813: 663-75, 1997.

**Gilbert IA, Fouke JM y Fadden ER Jr.** Heat and water flux in the intrathoracic airway and exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 63: 1681-1691, 1987.

**Gilbey MP, Jordan D, Richter DW y Spyer KM.** Synaptic mechanisms involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurones in the cat. *Journal of Physiology* 356: 65-78, 1984.

**Gilbey MP y Spyer KM.** Physiological aspects of autonomic nervous system function. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 6: 518-523, 1993.

**Gebber GL y Klevans LR.** Central nervous modulation of cardiovascular reflexes. *Fed Proc* 31: 1245-1252, 1972.

**Gomez RE, Cannata MA, Milner TA, Anwar M, Reis DJ y Ruggiero DA.** Vasopressinergic mechanisms in the nucleus-reticularis lateralis in blood pressure control. *Brian Res* 604: 90-105, 1993.

**Goodchild AK, Dampney RAL y Bandler R.** A method for evoking physiological responses by stimulation of cell bodies but not axons of passage within a localized region of the central nervous system. *J Neurosci Meth* 6: 351-363, 1982.

**Gordon FJ.** Aortic baroreceptor reflexes are mediated by NMDA receptors in caudal ventrolateral medulla. *Am J Physiol* 252: 628-633, 1987.

**Gordon FJ y Leone C.** Non- NMDA receptors in the nucleus of the tractus solitarius play the predominant role in mediating aortic baroreceptor reflexes. *Brain Res* 568: 319-322, 1991.

**Granata AR, Ruggiero DA, Park DH, Joh TH y Reis DJ.** Lesions of epinephrine neurons in the rostral ventrolateral medulla abolish the vasodepressor components of baroreflex and cardiopulmonary reflex. *Hypertension Dallas* 5: 80-84, 1983.

**Granata AR, Ruggiero DA, Park DH, Joh TH y Reis DJ.** Brain stem area with C1 epinephrine neurons mediates baroreflex vasodepressor responses. *Am J Physiol* 248: 547-567, 1985.

**Granata AR y Kitai ST.** Intracellular analysis in vivo of different barosensitive bulbospinal neurons in the rat rostral ventrolateral medulla. *J Neurosci* 12: 1-20, 1992.

**Granberg PO.** Human physiology under cold exposure. *Arctic Med Res* 50: 23-27, 1991.

**Grasemann H, Gerard NP y De Sanctis GT.** Ventilatory responses to acute hypoxia in neurokinin-1 receptor deficient mice. *Respir Physiol Neurobiol.*159: 227-231, 2007.

**Gray PA, Janczewski WA, Mellen N, McCrimmon DR y Feldman JL.** Normal breathing requires preBötzing complex neurokinin-1 receptor expressing neurons. *Nat Neurosci* 4: 927-930, 2001.

**Grossman P.** Respiration, stress, and cardiovascular function. *Psychophysiology* 20: 284-300, 1983.

**Gurtu S, Pant KK, Sinha JN y Bhargava KP.** An investigation into the mechanism of cardiovascular responses elicited by electrical stimulation of locus coeruleus and subcoeruleus in the cat *Brain Res.* 301: 59-64, 1984.

**Guyenet PG, Sun MK y Brown DL.** Role of GABA and excitatory aminoacids in medullary baroreflex pathways. En: *Organization of the Autonomic Nervous System: Central and Peripheral Mechanisms* (Eds. Calaresu FR, Ciriello J, Polosa C, Renaud LP). Liss, Nueva York, 215-225,

1987.

**Guyenet PG, Filtz TM y Donaldson SR.** Role of excitatory amino acids in rat vagal and sympathetic baroreflexes. *Brain Res* 407: 272-284, 1987.

**Guyenet PG.** Role of the ventral medulla oblongata in blood pressure regulation. En: *Central Regulation of Autonomic Functions* Eds. Loewy AD, Spyer KM). Oxford Univ Press, Nueva York, 145-167, 1990.

**Guyenet PG y Koshiya N.** Working model of the sympathetic chemoreflex in rats. *Clin Exp Hypertens* 17: 167-179, 1995.

**Guyenet PG, Schreihof AM y Stornetta RL.** Regulation of sympathetic tone and arterial pressure by the rostral ventrolateral medulla after depletion of C1 cells in rats. *Ann N Y Acad Sci* 940: 259-269, 2001.

**Guyenet PG y Stornetta RL.** The presympathetic cells of the rostral ventrolateral medulla (RVLM): anatomy, physiology and role in the control of the circulation. En: *Neural Mechanisms of Cardiovascular Regulation* (Eds. Dun NJ, Machado BH, Pilowsky PM). Kluwer Academic Publishers, Boston, 187-218, 2004.

**Guyenet PG, Mulkey DK, Stornetta RL y Bayliss DA.** Regulation of ventral surface chemoreceptors by the central respiratory pattern generator. *J Neurosci* 25: 8938–8947, 2005.

**Hamilton RB, Ellenberger H, Liskowsky D y Schneiderman N.** Parabrachial area as mediator of bradycardia in rabbits. *J Auton Nerv Syst* 4: 271-281, 1981.

**Hartemink KJ, Wisselink W, Rauwerda JA, Girbes ARJ y Polderman KH.** Novel applications of therapeutic hypothermia: report of three cases. *Crit Care* 8: 343-346, 2004.

**Haselton JR, Winters RW, Liskowsky DR, Haselton CL, McCabe PM y Schneiderman N.** Cardiovascular responses elicited by electrical and chemical stimulation of the rostral medullary raphe of the rabbit. *Brain Res* 453: 167-175, 1988.

**Haselton JR y Guyenet PG.** Central respiratory modulation of medullary sympathoexcitatory neurons in rat. *Am J Physiol* 256: 739-750, 1989.

**Haselton JR y Guyenet PG.** Ascending collaterals of medullary barosensitive neurons and C1 cells in rats. *Am J Physiol* 258: 1051-1063, 1990.

**Hay M y Bishop VS.** Interactions of area postrema and solitary tract in the nucleus tractus solitarius. *Am J Physiol* 260: 1466-1473, 1991.

**Hay M, Hasser EM, Undesser KP y Bishop VS.** Role of baroreceptor afferents on area postrema-induced inhibition of sympathetic activity. *Am J Physiol* 260: 1353-135, 1991.

**Hayashi F y Sinclair JD.** Respiratory patterns in anesthetized rats before and after anemic decerebration. *Respir Physiol* 84: 61-76, 1991.

**Hayes K y Weaver LC.** Selective control of sympathetic pathways to the kidney, spleen and intestine by the ventrolateral medulla in rats. *J Physiol Lond* 428: 371-385, 1990.

**Heistad DD, Abboud FM, Mark AL y Schmid PG.** Interaction of thermal and baroreceptor reflexes in man. *J Appl Physiol* 35: 581-586, 1973.

**Helke CJ, Thor KB y Sasek CA.** Chemical neuroanatomy of the parapyramidal region of the ventral medulla in the rat. En: *The Central Neural Organization of Cardiovascular Control. Progress in Brain Research* (Eds. Ciriello J, Caverson MM, Polosa C). Elsevier, Amsterdam. 81: 17-28, 1989.

**Henry JL y Calaresu FR.** Topography and numerical distribution of neurons of the thoraco-lumbar intermediolateral nucleus in the cat. *J Comp Neurol*. 144: 205-214, 1972.

**Herbert H, Moga MM y Saper CB.** Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tractus and the medullary reticular formation in the rat. *J Comp Neurol* 293: 540-580, 1990.

**Henry RA, Lu IL, Beightol LA y Eckberg DL.** Interactions between CO<sub>2</sub> chemoreflexes and arterial baroreflexes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 274: 2177-2187, 1998.

**Hilaire G y Duron B.** Maturation of the mammalian respiratory system. *Physiol Rev* 79: 325-360, 1999.

**Hilaire G y Pásaro R.** Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals. *News Physiol Sci* 18: 23-28, 2003.

**Hilton SM.** Inhibition of baroreceptor reflexes on hypothalamic stimulation. *J Physiol* 165: 56-57, 1963.

**Hilton SM y Joels N.** Facilitation of chemoreceptor reflexes during defence reaction. *J Physiol* 176: 20-22, 1964.

**Hilton SM.** Hypothalamic control of the cardiovascular responses in fear and rage. *Sci Basis Med Annu Rev* 217-238, 1965.

**Hilton SM.** The defence-arousal system and its relevance for circulatory and respiratory control. *J exp Biol* 100: 159-174, 1982.

**Hilton SM y Marshall JM.** The pattern of cardiovascular response to carotid chemoreceptor stimulation in the cat. *J Physiol* 326: 495-513, 1982.

**Hilton SM, Marshall JM y Timms RJ.** Ventral medullary relay neurones in the pathways from the defence areas of the cat and their effect on blood pressure. *J Physiol* 345: 149-166, 1983.

**Hilton SM y Smith PR.** Ventral medullary neurones excited from the hypothalamic and mid-brain defence areas. *J Auton Nerv Sys* 11: 35-42, 1984.

**Hilton SM y Redfern WS.** A search for brain stem cells groups integrating the defence reaction in the rat. *J Physiol* 378: 213-228, 1986.

**Hirano T, Manabe T, Imanishi K y Ando K.** Direct surface cooling of the exocrine pancreas in the rat. *Br J Surg* 79: 803-806, 1992.

**Hirsch MD y Helke CJ.** Bulbospinal thyrotropin-releasing hormone projections to the intermediolateral cell column: a double fluorescence immunohistochemical-retrograde tracing study in the rat. *Neuroscience* 25: 625-638, 1988.

**Holstege G.** Some anatomical observations of the projections from the hypothalamus to brainstem and spinal cord: an HRP and autoradiographic tracing study in the cat. *J Comp Neurol* 260: 98-126, 1987.

**Homma I y Masaoka Y.** Breathing rhythms and emotions. *Exp Physiol* 93: 1011-1021, 2008.

**Hori T, Nakashima T, Koga H, Kiyohara T y Inoue T.** Convergence of thermal, osmotic and cardiovascular signals on preoptic and anterior hypothalamic neurons in the rat. *Brain Res Bull* 20: 879-885, 1988.

**Horiuchi J, McAllen RM, Allen AM, Killinger S, Fontes MA, y Dampney RA.** Descending vasomotor pathways from the dorsomedial hypothalamic nucleus: role of medullary raphe and RVLM. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287: 824–832, 2004.

**Horiuchi J, McDowall LM y Dampney RAL.** Differential control of cardiac and sympathetic vasomotor activity from the dorsomedial hypothalamus. [Clin Exp Pharmacol Physiol](#) 33: 1265-1268. 2006.

**Horn EM y Waldrop TG.** Modulation of the respiratory responses to hypoxia and hipercapnia by synaptic input onto caudal hypothalamic neurons. *Soc Neurosci Abstr* 18: 827, 1992.

**Hosoya Y.** Hypothalamic projections to the ventral medulla oblongata in the rat, with special reference to the nucleus raphe pallidus: a study using autoradiographic and HRP techniques. *Brain Res* 344: 338-350, 1985.

**Hosoya Y, Sugiura Y, Okado N, Loewy AD y Kohno K.** Descending input from the hypothalamic paraventricular nucleus to sympathetic preganglionic

neurons in the rat. *Exp Brain Res* 85: 10-20, 1991.

**Housley GD, Martin-Body RL, Dawson NJ y Sinclair JD.** Brain stem projections of the glossopharyngeal nerve and its carotid sinus branch in the rat. *Neuroscience* 22: 237-250, 1987.

**Huangfu D, Hwang LJ, Riley TA y Guyenet PG.** Splanchnic nerve response to A5 area stimulation in rats. *Am J Physiol* 263: 437-446, 1992.

**Humphreys PW y Joels N.** The vasomotor component of the carotid sinus baroreceptor reflex in the cat during stimulation of the hypothalamic defence area. *J Physiol* 226: 57-78, 1972.

**Hwang KR, Chan SH y Chan JY.** Noradrenergic neurotransmission at PVN in locus ceruleus-induced baroreflex suppression in rats. *Am J Physiol* 274:1284-1292, 1998.

**Itoi K, Jost N, Badoer E, Tschöpe C, Culman J y Unger T.** Localization of the substance P-induced cardiovascular responses in the rat hypothalamus. *Brain Res* 558: 123-126, 1991.

**Izzo PN, Sykes RM y Spyer KM.** Gamma-Aminobutyric acid immunoreactive structures in the nucleus tractus solitarius; a light and electron microscopic study 591: 69-78, 1992.

**Izzo PN, Deuchars J y Spyer KM.** Localization of cardiac vagal preganglionic motoneurons in the rat-immunocytochemical evidence of synaptic inputs containing 5-hydroxytryptamine. *J Comp Neurol* 327: 572-583, 1993.

**Janczewski WA y Feldman JL.** Novel data supporting the two respiratory rhythm oscillator hypothesis. Focus on “respiration-related rhythmic activity in the rostral medulla of newborn rats”. *J Neurophysiol* 96: 1-2, 2006.

**Janig W.** Organization of the lumbar sympathetic outflow to skeletal muscle and skin of the cat hindlimb and tail. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 102: 119-213, 1985.

**Jeske I y McKenna KE.** Quantitative analysis of bulbospinal projections from the rostral ventrolateral medulla contribution of C1-adrenergic and nonadrenergic neurons. *J Comp Neurol* 324: 1-13, 1992.

**Jiang C y Lipski J.** Extensive monosynaptic inhibition of ventral respiratory group neurons by augmenting neurons in the Bötzing complex in the cat. *Exp Brain Res* 81: 639–648, 1990.

**Jones BE y Yang TZ.** The efferent projections from the reticular formation and the locus ceruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. *J Comp Neurol* 242: 56-92, 1985.

**Jordan D, Mifflin SW y Spyer KM.** Hypothalamic inhibition of neurones in the tractus solitarius of the rat is GABA mediated. *J Physiol* 399: 389-404, 1988.

**Jordan D.** Autonomic changes in affective behaviour. En: *Central Regulation of Autonomic Function* (Eds. Loewy AD, Spyer KM), Oxford Univ Press, Nueva York, 349-366, 1990.

**Jordan D.** Central nervous pathways and control of the airways. *Respir Physiol* 125: 67- 81, 2001.

**Kabat H, Magoun HW y Ranson SW.** Electrical stimulation of points in the forebrain and midbrain : the resultant alterations in blood pressure. Arch Neurol Psych. 34: 931-955, 1935.

**Kabat H.** Electrical stimulation of points in the forebrain and midbrain : the resultant alterations in respiration. J Comp Neurol. 64: 187-208, 1936.

**Kapp BS, Frysinger RC, Gallagher M y Haselton J.** Amygdala central nucleus lesions: effects on heart rate conditioning in the rabbit. Physiol Behav 23: 1109-1117, 1979.

**Kapp BS, Schwaber JS y Driscoll PA.** The organisation of insular cortex projections to the amygdaloid central nucleus and autonomic regulatory nuclei of the dorsal medulla. Brain Res 360: 355-365, 1985.

**Katsaros B y Loeschcke HH.** On the effect of pressor receptors in the carotid area of anesthetized cats on the respiration after isolated exclusion of the chemoreceptors. Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere 282: 193-199, 1965.

**Kaul SU, Armstrong DJ y Millar RA.** Preganglionic sympathetic activity and baroreceptor responses during hypothermia. Br J Anaesth 54: 433-439, 1973.

**Kenney MJ, Claassen DE, Fels RJ y Saindon CS.** Cold stress alters characteristics of sympathetic nerve discharge bursts. J Appl Physiol 87: 732-742, 1999.

**Kishi E, Ootsuka Y y Terui N.** Different cardiovascular neuron groups in the

ventral reticular formation of the rostral medulla in rabbits: single neurone study. *J Auton Nerv Syst* 79: 74-83, 2000.

**Kiyosue T, Arita M, Muramatsu H, Spindler AJ y Noble D.** Ionic mechanisms of action potential prolongation at low temperature in guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol* 468: 85-106, 1993.

**Knuepfer MM, Johnson AK, y Brody MJ.** Vasomotor projections from the anteroventral third ventricle region. *Am J Physiol* 247: 139-145, 1984.

**Knuepfer MM, Gebhart GF y Brody MJ.** Effects of baroreceptor activation on single unit activity of the anteroventral third ventricle region of the rat. *Neurosci Lett* 56: 79-85, 1985.

**Kobayashi M, Godin D y Nadeau R.** Sinus node responses to perfusion pressure changes, ischaemia and hypothermia in the isolated blood-perfused dog Artium. *Cardiovas Res* 19: 20-26, 1985.

**Korner PI, Shaw J, West MJ y Oliver JR.** Central nervous system control of baroreceptor reflexes in the rabbit. *Circ Res* 31:637-652, 1972.

**Koshiya N, Huangfu DH y Guyenet PG.** Ventrolateral medulla and sympathetic chemoreflex in the rat. *Brain Res* 609: 174-184, 1993.

**Koshiya N y Smith JC.** Neuronal pacemaker for breathing visualized in vitro. *Nature* 400: 360-363, 1999.

**Krettek JE y Price JL.** Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat. *J Comp Neurol* 178: 225-254, 1978.

**Krukoff TL, Ciriello J y Calaresu FR.** Segmental distribution of peptide- and 5HT-like immunoreactivity in nerve terminals and fibers of the thoracolumbar sympathetic nuclei of the cat. *J Comp Neurol* 240: 103-116, 1985.

**Kubin L, Alheid GF, Zuperku EJ y McCrimmon DR.** Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents. *J Appl Physiol* 101: 618-627, 2006.

**Kubo T y Kihara M.** Evidence of N-methyl-D-aspartate receptor mediated modulation of the aortic baroreceptor reflex in the rat nucleus tractus solitarius. *Neurosci Lett* 87: 69-74, 1988.

**Kumada M, Dampney RAL y Reis DJ.** Profound hypotension and abolition of the vasomotor component of the cerebral ischemic response produced by restricted lesions of medulla oblongata: relationship to the so-called tonic vasomotor center. *Circ Res* 45: 63-70, 1979.

**Lara JP, Parkes MJ, Silva-Carvalho L, Izzo P, Dawid-Milner MS y Spyer KM.** Cardiovascular and respiratory effects of stimulation of cell bodies of the parabrachial nuclei in the anaesthetized rat. *J Physiol* 477: 321- 329, 1994.

**Laubie M, Schmitt H y Vincent M.** Vagal bradycardia produced by microinjection of morphine-like drugs into the nucleus ambiguus in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 59: 287-291, 1979.

**Lee SB, Kim SY y Sung KW.** Cardiovascular regulation by cholinergic mechanisms in rostral ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 205: 117-123, 1991.

**Leslie RA.** Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata: nucleus of the tractus solitarius, area postrema and dorsal motor nucleus of the vagus. *Neurochem Int* 7: 191-212, 1985.

**Li P y Lovick TA.** Excitatory projections from hypothalamic and midbrain defense regions to nucleus paragigantocellularis lateralis in the rat. *Exp Neurol* 89: 543-553, 1985.

**Li YW, Polson JW y Dampney RAL.** Angiotensin II excites vasomotor neurons but not respiratory neurons in the rostral and caudal ventrolateral medulla. *Brain Res* 577: 161-164, 1992.

**Li YW y Guyenet PG.** Neuronal inhibition by a GABAB receptor agonista in the rostral ventrolateral medulla of the rat. *Am J Physiol* 268: 428-437, 1995.

**Lipski J, McAllen RM y Trzebski A.** Carotid baroreceptor and chemoreceptor inputs onto single medullary neurones. *Brain Res* 107: 132-136, 1976.

**Lipton JM y Clark WG.** Neurotransmitters in temperature control. *Annu Rev Physiol* 48: 613-623, 1986.

**Loeschcke HH, De Lattre J, Schläfke ME y Trouth CO.** Effects on respiration and circulation of electrically stimulating the ventral surface of the medulla oblongata. *Respir Physiol* 10:184-97, 1970.

**Loewy AD y Burton H.** Nuclei of the solitary tract: efferent projections to the lower brainstem and spinal cord of the cat. *J Comp Neurol* 181:421-450, 1978.

**Loewy AD.** Raphe pallidus and raphe obscurus projections to the intermediolateral cell column in the rat. *Brain Res.* 222: 129-133, 1981.

**Loewy AD.** Central autonomic pathways. En: *Central Regulation of Autonomic Functions* (Eds. Loewy AD, Spyer KM). Oxford Univ Press, Nueva York, 88-103, 1990.

**Lovick TA y Coote JH.** Electrophysiological properties of paraventriculo-spinal neurones in the rat. *Brain Res* 454: 123-130, 1988.

**Lovick TA.** Projections from the diencephalons and mesencephalon to nucleus paragigantocellularis lateralis in the cat. *Neurosci* 14: 853-861, 1985.

**Ludbrook J y Graham WF.** Circulatory responses to onset of exercise: role of arterial and cardiac baroreflexes. *Am J Physiol* 248: 457-467, 1985.

**Ludlow CL.** Central nervous system control of the laryngeal muscles in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 147: 205-222, 2005.

**Luiten PG, Ter Horst GJ, Karst H y Steffens AB.** The course of paraventricular hypothalamic efferents to autonomic structures in medulla and spinal cord. *Brain Res* 329: 374-378, 1985.

**Maeda M, Krieger AJ, Nakai M y Sapru HN.** Chemical stimulation of the rostral ventrolateral medullary pressor area decreases cerebral blood flow in anesthetized rats. *Brain Res* 563: 261-269, 1991.

**Maley BE.** Immunohistochemical localization of neurochemical synaptic

circuits of the nucleus tractus solitarii at the light microscopic and ultrastructural levels. En: Nucleus of the Solitary Tract, ed. Barroco IRS, 63-73, 1994.

**Mallet ML.** Pathophysiology of accidental hypothermia. *Q J Med* 95: 775-785, 2002.

**Malliani A.** Cardiovascular sympathetic afferent fibres. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 94: 11-75, 1982.

**Mancia G y Zanchetti A.** Hypothalamic control of autonomic functions. En: Handbook of the hypothalamus, vol.3, Part B, Behavioural studies of the hypothalamus (Eds. Morgane PJ, Panksepp J). Marcel Dekker, Nueva York, 147-202, 1981.

**Mangiapane ML y Brody MJ.** Mechanisms of hemodynamic responses to electrical stimulation of subfornical organ. *Am J Physiol* 250: 1117-1122, 1986.

**Maqbool A, Batten TFC y McWilliam PN.** Ultrastructural relationships between GABAergic terminals and cardiac vagal preganglionic motoneurons and vagal afferents in the cat: a combined HRP tracing and immunogold labelling study. *Eur J Neurosci* 3: 501-513, 1991.

**Marina N, Taheri M y Gilbey MP.** Generation of physiological sympathetic motor rhythm in the rat following spinal application of 5-HT. *J Physiol* 571: 441-450, 2006.

**Marshall JM.** Analysis of cardiovascular responses evoked following changes in peripheral chemoreceptor activity in the rat. *J Physiol* 394: 393-

414, 1987.

**Marshall JM.** Interaction between the responses to stimulation of peripheral chemoreceptors and baroreceptors: the importance of chemoreceptor activation of the defence areas. *J Auton Nerv Syst* 3: 389-400, 1981.

**Martin DS y Haywood JR.** Hemodynamic responses to paraventricular nucleus disinhibition with bicuculline in conscious rats. *Am J Physiol* 265: 1727-1733, 1993.

**Maruyama R y Fukuda Y.** Ventilation and carotid chemoreceptor discharge-response to hypoxia during induced hypothermia in halothane anesthetized rat. *Jpn J Physiol* 50: 91-9, 2000.

**Maskrey M.** Body temperature effects on hypoxic and hypercapnic responses in awake rats. *Am J Physiol* 259: 492–498, 1990.

**McAllen RM.** Proceedings: inhibition of the baroreceptor input to the medulla by stimulation of the hypothalamic defence area. *J Physiol* 257: 45-46, 1976.

**McAllen RM.** Action and specificity of ventral medullary vasopressor neurones in the cat. *Neuroscience* 18: 51-59, 1986.

**McAllen RM.** Identification and properties of sub-retrofacial bulbospinal neurones: a descending cardiovascular pathway in the cat. *J Auton Nerv Syst* 17: 151-164, 1986.

**McAllen RM.** Central respiratory modulation of subretrofacial bulbospinal neurones in the cat. *J Physiol Lond.* 388: 533-545, 1987

**McAllen RM y Dampney RAL.** The selectivity of descending vasomotor control by subretrofacial neurons. En: Central Neural Organization of Cardiovascular Control. Progress in Brain Research (Eds. Ciriello J, Caverson MM, Polosa C). Elsevier, Amsterdam. 81: 233-242, 1989.

**McAllen RM y Spyer KM.** The baroreceptor input to cardiac vagal motoneurons. J Physiol 282: 365-374, 1978.

**McCabe PM, Gentile CG, Markgraf CG, Teich AH y Schneiderman N.** Ibotenic acid lesions in the amygdaloid central nucleus but not in the lateral subthalamic area prevent the acquisition of differential Pavlovian conditioning of bradycardia in rabbits. Brain Res 580: 155-163, 1992.

**McCall RB y Humphrey SJ.** Evidence for GABA mediation of sympathetic inhibition evoked from midline medullary depressor sites. Brain Res 339: 356-361, 1985.

**McCall RB y Harris LT.** Sympathetic alterations after midline medullary raphe lesions. Am J Physiol 253: 91-100, 1987.

**McDowall LM, Horiuchi J, Killinger S y Dampney RA.** Modulation of the baroreceptor reflex by the dorsomedial hypothalamic nucleus and perifornical area. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 290: 1020-1026, 2006.

**McFadden ER Jr.** Exercise-induced asthma. Recent approach. Asthma: a symposium. Chest 93: 1282-1283, 1988.

**McKinley MJ, Allen AM, Chai SY, Hards DK, Mendelsohn FAO y Oldfield BJ.** The lamina terminalis and its neural connections-neural circuitry

involved in angiotensin action and fluid and electrolyte homeostasis. *Acta Physiol Scand.* 136: 113-118, 1989.

**McKittrick DJ.** Expression of fos in the hypothalamus of rats exposed to warm and cold temperatures. *Brain Res Bull.* 53: 307-315, 2000.

**Mellen NM, Milsom WK, Feldman JL.** Hypothermia and recovery from respiratory arrest in a neonatal rat in vitro brain stem preparation. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 282: 484–491, 2002.

**Mel'nikova ZL.** Connections of the subthalamic and mesencephalic "locomotor regions" in rats. *Neurophysiology* 9: 214-218, 1977.

**Menani JV, Bedran de Castro MT y Krieger EM.** Influence of the anteroventral third ventricle region and sinoaortic denervation on the pressor response to carotid occlusion. *Hypertension Dallas* 11: 178-181, 1988.

**Menetrey D y Basbaum AI.** Spinal and trigeminal projections to the nucleus of the solitary tract: a possible substrate for somatovisceral and viscerovisceral reflex activation. *J Comp Neurol* 255: 439-450, 1987.

**Mifflin SW, Spyer KM y Withington-Wray DJ.** Baroreceptor inputs to the nucleus tractus solitarius in the cat: modulation by the hypothalamus. *J Physiol* 399: 369-387, 1988.

**Mifflin SW, Spyer KM y Withington-Wray DJ.** Baroreceptor inputs to the nucleus tractus solitarius in the cat: postsynaptic actions and the influence of respiration. *J Physiol* 399: 349-367, 1988.

**Mifflin SW.** Arterial chemoreceptor input to nucleus tractus solitarius. *Am J*

Physiol 263: 368-375, 1992.

**Mifflin SW.** Inhibition of chemoreceptor inputs to nucleus of tractus solitarius neurons during baroreceptor stimulation. *Am J Physiol* 265: 14-20, 1993.

**Milner TA, Pickel VM y Reis DJ.** Ultrastructural basis for interactions between central opioids and catecholamines. I. Rostral ventrolateral medulla. *J Neurosci* 9: 2114-2130, 1989.

**Minson JB, Chalmers JP, Caon AC y Renaud B.** Separate areas of rat medulla oblongata with populations of serotonin- and adrenaline-containing neurons alter blood pressure after L-glutamate stimulation. *J Auton Nerv Syst* 19: 39-50, 1987.

**Minson JB, Llewellyn-Smith IJ, Chalmers JP, Pilowsky PM y Arnolda LF.** c-fos identifies GABA-synthesizing barosensitive neurons in caudal ventrolateral medulla. *Neuro Report* 8: 3015–3021, 1997.

**Miura M y Reis DJ.** The role of the solitary and paramedian reticular nuclei in mediating cardiovascular reflex responses from carotid baro- and chemoreceptors. *J Physiol (Lond)* 223: 525-548, 1972.

**Miura M, Onai T y Takayama K.** Projections of the upper structure to the spinal cardioacceleratory center in cats: an HRP study using a new microinjection method. *J Auton Nerv Syst* 7: 119-140, 1983.

**Miura M y Takayama K.** Circulatory and respiratory responses to glutamate stimulation of the lateral parabrachial nucleus of the cat. *J Auton Nerv Syst* 32: 121-133, 1991.

**Miyawaki T, Suzuki S, Minson J, Arnolda L, Chalmers J, Llewellyn-Smith I y Pilowsky P.** Role of AMPA/kainite receptors in transmission of the sympathetic baroreflex in rat CVLM. *Am J Physiol* 272: 800-812, 1997.

**Miyawaki T, Kawamura H Komatsu K y Yasugi T.** Chemical stimulation of the locus coeruleus: inhibitory effects on hemodynamics and renal sympathetic nerve activity. *Brain Res* 568: 101-108, 1991.

**Miyazawa TM, Gelsema AJ y Calaresu FR.** Septal neurons respond to activation of baro- and chemoreceptors in the rat. *Am J Physiol* 254: 331-337, 1988.

**Moran MM, Roy RR, Wade CE, Corbin BJ y Grindeland RE.** Size constraints of telemeters in rats. *J Appl Physiol* 85: 1564-1571, 1998.

**Morilak DA, Somogyi P, McIlhinney RAJ y Chalmers J.** An enkephalin-containing pathway from nucleus tractus solitarius to the pressor area of the rostral ventrolateral medulla of the rabbit. *Neuroscience* 31: 187-194, 1989.

**Morrison SF y Reis DJ.** Reticulospinal vasomotor neurons in the RVL mediate the somatosympathetic reflex. *Am J Physiol* 256: 1084-1097, 1989.

**Morrison SF, Callaway J, Milner TA y Reis DJ.** Glutamate in the spinal sympathetic intermediolateral nucleus: localization by light and electron microscopy. *Brain Res* 503:5-15,1989.

**Morrison SF, Callaway J, Milner TA y Reis DJ.** Rostral ventrolateral medulla: a source of the glutamatergic innervation of the sympathetic intermediolateral nucleus. *Brain Res* 562:126-35, 1991.

**Motekaitis AM, Solomon IC y Kaufman MP.** Blockade of glutamate receptors in CVLM and NTS attenuates airway dilation evoked from parabrachial region. *J Appl Physiol* 81: 400-407, 1996.

**Muratani H, Averill DB y Ferrario CM.** Effect of angiotensin II in ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 260: 977-984, 1991.

**Nakajima Y, Mizobe T, Takamata A y Tanaka Y.** Baroreflex modulation of peripheral vasoconstriction during progressive hypothermia in anesthetized humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279:1430-6, 2000.

**Nakamura K, Matsumura K, Hubschle T, Nakamura Y, Hioki H, Fujiyama F, Boldogkoi Z, Konig M, Thiel HJ, Gerstberger R, Kobayashi S y Kaneko T.** Identification of sympathetic premotor neurons in medullary raphe regions mediating fever and other thermoregulatory functions. *J Neurosci* 24: 5370-5380, 2004.

**Nakamura Y, Nakamura K, Matsumura K, Kobayashi S, Kaneko T y Morrison SF.** Direct pyrogenic input from prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons to the dorsomedial hypothalamus. *Eur J Neurosci* 22: 3137-3146, 2005.

**Nalivaiko E y Blessing WW.** Raphe region mediates changes in cutaneous vascular tone elicited by stimulation of amygdala and hypothalamus in rabbits. *Brain Res* 891: 130-137, 2001.

**Nattie EE.** CO<sub>2</sub> brainstem chemoreceptors and breathing. *Prog Neurobiol* 59: 299-331, 1999.

**Nattie EE.** Central chemosensitivity, sleep, and wakefulness. *Respir Physiol* 129: 257-268, 2001.

**Nattie EE.** Central chemoreception. En: *Regulation of Breathing* (Eds. Dempsey JA, Pack AI), Marcel Dekker, Nueva York, 473-510, 1995.

**Neil JJ y Loewy AD.** Decreases in blood pressure in response to L-glutamate microinjections into the A5 catecholamine cell group. *Brain Res* 241: 271-278, 1982.

**Newstead CG.** The relationship between ventilation and oxygen consumption in man is the same during both moderate exercise and shivering. *J Physiol* 383: 455-459, 1987.

**Nielsen AM, Bisgard GE y Mitchell GS.** Phrenic nerve responses to hypoxia and CO<sub>2</sub> in dogs. *Respir Physiol* 65: 267-283, 1986.

**Nosaka ST, Yamamoto T y Yasunaga K.** Localization of vagal cardioinhibitory preganglionic neurons within rat brain stem. *J Comp Neural* 186: 79-92, 1979.

**Nosaka S, Murata K, Inui K y Murase S.** Arterial baroreflex inhibition by midbrain periaqueductal grey in anesthetized rats. *Pflugers Arch* 424 (3-4): 266-275, 1993.

**Ohumara A, Nakajima W, Ishida A, Yakusoka N, Kawamura M, Miura S y Takada G.** Prolonged hypothermia protects neonatal rat brain against hypoxic-ischemia by reducing both apoptosis and necrosis. *Brain Dev.* 27 (7): 517-526, 2005.

**Oikawa S, Hirakawa H, Kusakabe T, Nakashima Y y Hayashida Y.** Autonomic cardiovascular responses to hypercapnia in conscious rats: the roles of the chemo- and baroreceptors. *Auton Neurosci* 117: 105-114, 2005.

**Okamura H, Abitbol M, Julien JF, Dumas S, Berod A, Geffard M, Kitahama K, Bobillier P, Mallet J y Wiklund L.** Neurons containing messenger RNA encoding glutamate decarboxylase in rat hypothalamus demonstrated by in situ hybridization, with special emphasis on cell groups in medial preoptic area, anterior hypothalamic area and dorsomedial hypothalamic nucleus. *Neuroscience* 39: 675-699, 1990.

**Okazaki M, Takeda R, Yamazaki H y Haji A.** Synaptic mechanisms of inspiratory off-switching evoked by pontine pneumotaxic stimulation in cats. *Neurosci Res* 44: 101–110, 2002.

**Oldfield BJ y McLachlan EM.** An analysis of the sympathetic preganglionic neurons projecting from the upper thoracic spinal roots of the cat. *J Comp Neurol* 196: 329-346, 1981.

**Oldfield BJ, Giles ME, Watson A, Anderson C, Colvill LM y McKinley MJ.** The neurochemical characterisation of hypothalamic pathways projecting polysynaptically to brown adipose tissue in the rat. *Neuroscience* 110: 515-526, 2002.

**Onai T, Takayama K y Miura M.** Projections to areas of the nucleus tractus solitarius related to circulatory and respiratory responses in cats. *J Auton Nerv Syst* 18: 163-176, 1987.

**Ootsuka Y, Rong W, Kishi E, Koganezawa T y Terui N.** Rhythmic activities of the sympatho-excitatory neurons in the medulla of rabbits:

neurons controlling cutaneous vasomotion. *Auton Neurosci Basic Clin* 101: 48-59, 2002.

**Orer HS, Barman SM, Gebber GL y Sykes SM.** Medullary lateral tegmental field: an important synaptic relay in the baroreceptor reflex pathway of the cat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 277: 1462-1475, 1999.

**Orlovskii GN.** Connexions of the reticulo-spinal neurones with the "locomotor sections" of the brain stem. *Biophysics* 15: 171-177, 1970.

**Otake K, Nakamura Y y Ezure K.** Projections from the commissural subnucleus of the solitary tract onto catecholamine cell groups of the ventrolateral medulla. *Neurosci Lett* 149: 213-216, 1993.

**Pappenheimer JR.** Cerebral HCO<sub>3</sub> transport and control of breathing. *Fed Proc* 25:884-6, 1966.

**Paton JFR, Rogers WT y Schwaber JS.** The ventrolateral medulla as a source of synaptic drive to rhythmically firing neurons in the cardiovascular nucleus tractus solitarius of the rat. *Brain Res* 561: 217-229, 1991.

**Paton J.** Rhythmic bursting of pre- and post-inspiratory neurons during central apnoea in mature mice. *J Physiol.* 502: 623-639, 1997.

**Peano CA, Shonis CA, Dillon GH y Waldrop TG.** Hypothalamic GABAergic mechanism involved in the respiratory response to hipercapnia. *Brain Res. Bull* 28: 107-113, 1992.

**Person RJ.** Somatic and vagal afferent convergence on solitary tract neurons in cat-electrophysiological characteristics. *Neuroscience* 30: 283-

295, 1989.

**Petras JM y Cummings JF.** Autonomic neurons in the spinal cord of the rhesus monkey: a correlation of the findings of cytoarchitecture and sympathectomy with fiber degeneration following dorsal rhizotomy. *J Comp Neurol* 146: 189-218, 1972.

**Petrovicky P.** Distribution and organization of spino-reticular afferents in the brainstem of the rat. *J Hirnforsch* 17: 127-135, 1976.

**Pierre O, Abdala APL y Paton JFR.** Nitric oxide and respiratory rhythm in mammals: a new modulator of phase transition? *Biochem Soc Trans* 35:1258-63, 2007.

**Pilowsky P, Llewellyn-Smith IJ, Lipski J y Chalmers J.** Substance P immunoreactive boutons form synapses with feline sympathetic preganglionic neurons. *J Comp Neurol* 320: 121-135, 1992.

**Popovic V y Popovic P.** Hypothermia in biology and in medicine. Grune and Stratton, New York, 1974.

**Postolache G, Rocha I, Postolache O, Silva-Carvalho L y Girao P.** A wavelet based approach for monitoring baroreceptors function test in rats. *Proceedings of IMTC* 844-849, 2004.

**Poulat P, Marlier L, Rajaofetra N y Privat A.** 5-Hydroxytryptamine, substance P and thyrotropin-releasing hormone synapses in the intermediolateral cell column of the rat thoracic spinal cord. *Neurosci. Lett* 136: 19-22, 1992.

**Powell FL, Huey KA y Dwinell MR.** Central nervous system mechanisms of ventilatory acclimatization to hypoxia. *Respir Physiol* 121: 223-236, 2000.

**Prabhakar NR, Peng YJ, Jacono FJ, Kumar GK y Dick TE.** Cardiovascular alterations by chronic intermittent hypoxia: importance of carotid body chemoreflexes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 32: 473-477, 2005.

**Prandini MN, Neves A, Lapa AJ y Stavale JN.** Mild hypothermia reduces polymorphonuclear leucocytes infiltration in induced brain inflammation. *Arq Neuropsiquiatr* 63 (3): 779-784, 2005.

**Przuntik H y Philippu A.** Reduced pressor response to stimulation of the locus coeruleus after lesion of the posterior hypothalamus. *Naunyn-Schmiederberg's Arch Pharmacol* 276: 119-122, 1973.

**Putnam RW, Conrad SC, Gdovin MJ, Erlichman JS y Leiter JC.** Neonatal maturation of the hypercapnic ventilatory response and central neural CO<sub>2</sub> chemosensitivity. *Resp Physiol Neurobiol* 149: 165-179, 2005.

**Pyner S, Deering J y Coote JH.** Right atrial stretch involves renal nerve inhibition and c-fos expression in parvocellular neurones of the paraventricular nucleus in rats. *Exp Physiol* 87: 25-32, 2002.

**Rekling JC y Feldman JL.** PreBötzinger Complex and pacemaker neurons: hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation. *Annu Rev Physiol* 60: 385-405, 1998.

**Rekling JC, Shao XM y Feldman JL.** Electrical coupling and excitatory synaptic transmission between rhythmogenic respiratory neurons in the preBötzinger complex. *J Neurosci* 20: 1-5, 2000.

**Remmers JE y Lahiri S.** Regulating the ventilatory pump. A splendid control system prone to fail during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 95-100, 1998.

**Ricardo JA y Koh ET.** Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. *Brain Res* 153: 1-26, 1978.

**Riche D, De Pommery J y Menetrey D.** Neuropeptides and catecholamines in efferent projections of the nuclei of the solitary tract in the rat. *J Comp Neurol* 293: 399-424, 1990.

**Richter DW.** Generation and maintenance of the respiratory rhythm. *J exp Biol* 100: 93-107, 1982.

**Richter DW.** Neural regulation of respiration: rhythmogenesis and afferent control. En: *Comprehensive Human Physiology* (Eds. Greger I, Windhorst U), Springer-Verlag, Berlin, 2079-2095, 1996.

**Richter DW y Spyer KM.** Cardiorespiratory control. En: *Central Regulation of Autonomic Functions* (Eds: Loewy AD, Spyer KM). Oxford Univ Press, Nueva York, 189-207, 1990.

**Richter DW y Spyer KM.** Studying rhythmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. *Trends Neurosci* 24: 464-472, 2001.

**Roder S y Ciriello J.** Caudal ventrolateral medullary projections to the nucleus of the solitary tract in the cat. *Neurosci Lett* 134: 161-164, 1992.

**Rosenkranz L.** Bone marrow failure and pancytopenia in two patients with hypothermia. *South Med J* 78: 358-359, 1985.

**Ross CA, Ruggiero DA y Reis DJ.** Afferent projections to cardiovascular portions of the nucleus of the tractus solitarius in the rat. *Brain Res* 223: 402-408, 1981.

**Ross CA, Ruggiero DA y Reis DJ.** Projections from the nucleus tractus solitarius to the rostral ventrolateral medulla. *J Comp Neurol* 242: 511-534, 1985.

**Sabharwal R, Coote JH, Johns EJ y Egginton S.** Effect of hypothermia on baroreflex control of heart rate and renal sympathetic nerve activity in anaesthetized rats. *J Physiol* 557: 247-259, 2004.

**Sabharwal R, Johns E J y Egginton S.** The influence of acute hypothermia on renal function of anaesthetized euthermic and acclimatized rats *Exp Physiol* 89: 455-463, 2004.

**Saiki C, Matsouka T y Mortola JP.** Metabolic-ventilatory interaction in conscious rats : effect of hypoxia and ambient temperature. *J Appl Physiol* 76: 1594-1599, 1994.

**Samuels BC, Zaretsky DV, y DiMicco JA.** Tachycardia evoked by disinhibition of the dorsomedial hypothalamus is mediated through medullary raphe. *J Physiol* 538: 941–946, 2002.

**Saper CB, Loewy AD, Swanson LW y Cowan WM.** Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain Res* 117: 305-312, 1976a.

**Saper CB, Swanson LW y Cowan WM.** The efferent connections of the ventromedial nucleus of the hypothalamus of the rat. *J Comp Neurol* 169: 409-442, 1976b.

**Saper CB y Loewy AO.** Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res* 197: 291-317, 1980.

**Saper CB.** Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neurol* 210: 163-173, 1982.

**Sapru HN.** Carotid chemoreflex. Neural pathways and transmitters. *Adv Exp Med Biol* 410: 357-364, 1996.

**Sasaki S y Dampney RAL.** Tonic cardiovascular effects of angiotensin II in the ventrolateral medulla. *Hypertension Dallas* 15: 274-283, 1990.

**Sato A y Schmidt RF.** Somatosympathetic reflexes: afferent fibres, central pathways, discharge characteristics. *Physiol Rev* 53: 916-947, 1973.

**Sawchenko PE y Swanson LW.** The organization of noradrenergic pathways from the brainstem to the paraventricular and supraoptic nuclei in the rat. *Brain Res* 4: 275-326, 1982.

**Schneider FH y Gillis CN.** Hypothermic potentiation of chronotropic response of isolated atria to sympathetic nerve stimulation. *Am J Physiol* 211: 890-896, 1966.

**Schramm LP y Bignall KE.** Central neural pathways mediating active sympathetic muscle vasodilation in cats. *Am J Physiol* 221: 754-767, 1971.

**Schramm LP, Honig CR y Bignall KE.** Active muscle vasodilation in primates homologous with sympathetic vasodilation in carnivores. *Am J Physiol* 221: 768-777, 1971.

**Schreihofe AM y Sved AF.** Use of sinoaortic denervation to study the role of baroreceptors in cardiovascular regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 266: 1705–1710, 1994.

**Seagard JL, Dean C y Hopp FA.** Neurochemical transmission of baroreceptor input in the nucleus tractus solitarius. *Brain Res Bull* 51: 111-118, 2000.

**Severinghaus JW.** Respiration and hypothermia. *Ann NY Acad Sci* 80: 384-394, 1959.

**Sévoz-Couche C, Comet MA, Hamon M y Laguzzi R.** Role of nucleus tractus solitarius 5-HT<sub>3</sub> receptors in the defence reaction-induced inhibition of the aortic baroreflex in rats. *J Neurophysiol* 90: 2521–2530, 2003.

**Shao XM y Feldman JL.** Acetylcholine modulates respiratory pattern effects mediated by M<sub>3</sub>-like receptors in preBötzinger complex inspiratory neurons. *J Neurophysiol* 83: 1243-1252, 2000.

**Shapiro RE y Miselis RS.** The central neural connections of the area postrema of the rat. *J Comp Neurol* 234: 344-364, 1985.

**Sharabi FM, Guo GB, Abboud FM, Thames MD y Schmid PG.** Contrasting effects of vasopressin on baroreflex inhibition of lumbar sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* 249: 922-928, 1985.

**Shen E, Wu SY y Dun NJ.** Spontaneous and transmitter-induced rhythmic activity in neonatal rat sympathetic preganglionic neurones in Vitro. *J Neurophysiol* 71: 1197-1205, 1994.

**Shimada SG y Stitt JT.** An analysis of the purinergic components of active muscle vasodilation obtained by electrical stimulation of the hypothalamus in rabbits. *Br J Pharmacol* 83: 577-589, 1984.

**Siddall PJ y Dampney RAL.** Relationship between cardiovascular neurones and descending antinociceptive pathways in the rostral ventrolateral medulla of the cat. *Pain* 37: 347-355, 1989.

**Silva-Carvalho L, Paton JFR, Goldsmith GE y Spyer KM.** The effects of electrical stimulation of lobule Ixb of the posterior cerebellar vermis on neurones within the rostral ventrolateral medulla in the anaesthetised cat. *J Auton Nerv Syst* 36: 97-106, 1991.

**Silva-Carvalho L, Dawid-Milner MS, Goldsmith GE y Spyer KM.** Hypothalamic evoked effects in cat nucleus tractus solitarius facilitating chemoreceptor reflexes. *Exp Physiol* 78: 425-428, 1993.

**Silva-Carvalho L, Dawid-Milner MS y Spyer KM.** The pattern of excitatory inputs to the nucleus tractus solitarii evoked on stimulation in the hypothalamic defence area in the cat. *J Physiol*. 487: 727-737, 1995.

**Silva-Carvalho L, Dawid-Milner MS, Goldsmith GE y Spyer KM.** Hypothalamic modulation of the arterial chemoreceptor reflex in the anaesthetized cat: role of the nucleus tractus solitarii. *J Physiol* 487: 751-760, 1995.

**Smith OA, Astley AC, DeVito JL, Stein JM y Walsh KE.** Functional analyses of hypothalamic control of the cardiovascular responses accompanying emotional behaviour. *Fed Proc* 39: 2487-2494, 1980.

**Smith FG.** Techniques for recording renal sympathetic nerve activity in awake, freely moving animals. *Methods* 30(2): 122-126, 2003.

**Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW y Feldman JL.** Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 254: 726-729, 1991.

**Smith JC, Butera RJ Jr, Koshiya N, Del Negro C, Wilson CG y Johnson SM.** Respiratory rhythm generation in neonatal and adult mammals: the hybrid pacemaker-network model. *Respir Physiol* 122: 131-147, 2000.

**Smith JC, Abdala APL, Koizumi H, Rybak IA y Paton JFR.** Spatial and functional architecture of the mammalian brain stem respiratory network: a hierarchy of three oscillatory mechanisms. *J Neurophysiol* 98: 3370- 3387, 2007.

**Smith JE, Jansen AS, Gilbey MP y Loewy AD.** CNS cell groups projecting to sympathetic outflow of tail artery: neural circuits involved in heat loss in the rat. *Brain Res* 786: 153-164, 1998.

**Snyder EM, Beck KC, Dietz NM, Joyner MJ, Turner ST y Johnson BD.** Influence of beta2-adrenergic receptor genotype on airway function during exercise in healthy adults. *Chest* 129 (3): 762-770, 2006.

**Sofroniew MV y Schrell U.** Hypothalamic neurons projecting to the rat caudal medulla oblongata, examined by immunoperoxidase staining of

retrogradelly transported horseradish peroxidise. *Neurosci.* 19: 257-263, 1980.

**Soltis RP y DiMicco JA.** Interaction of hypothalamic GABAA and excitatory amino acid receptors controlling heart rate in rats. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 261: 427-433, 1991.

**Song G, Poon C-S.** Functional and structural models of pontine modulation of mechanoreceptor and chemoreceptor reflexes. *Respir Physiol Neurobiol* 143: 281-292, 2004.

**Spencer SE, Sawyer WB y Loewy AD.** L-Glutamate mapping of cardioresponsive areas in the rat posterior hypothalamus. *Brain Res* 511: 149-157, 1990.

**Springer J y Fischer A.** Substance P-induced pulmonary vascular remodelling in precision cut lung slices. *Eur Respir J* 22: 596- 601, 2003.

**Spyer KM.** Neural organization and control of the baroreceptor reflex. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 88: 23-123, 1981.

**Spyer KM.** The central nervous organization of reflex circulatory control. En: *Central Regulation of Autonomic Functions* (Eds. Loewy AD, Spyer KM). Oxford Univ Press, Nueva York, 168-188, 1990.

**Spyer KM.** Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. *J Physiol* 474: 1-20, 1994.

**Spyer KM.** Central nervous mechanisms responsible for cardio-respiratory homeostasis. *Adv Exp Med Biol* 381: 73-79, 1995.

**St.-John WM y Paton JFR.** Defining eupnea. *Respir Physiol Neurobiol* 139: 97–103, 2003.

**Stornetta RL, Sevigny CP, Schreihof AM, Rosin DL y Guyenet PG.** Vesicular glutamate transporter DNPI/VGLUT2 is expressed by both C1 adrenergic and nonaminergic presympathetic vasomotor neurons of the rat medulla. *J Comp Neurol* 444: 207-220, 2002.

**Stotz-Potter EH, Morin SM y DiMicco A.** Effect of microinjection of muscimol into the dorsomedial or paraventricular hypothalamic nucleus on air stress-induced neuroendocrine and cardiovascular changes in rats. *Brain Res* 742: 219-224. 1996.

**Stotz-Potter EH, Willis LR y DiMicco A.** Muscimol acts in dorsomedial and not paraventricular hypothalamic nucleus to suppress cardiovascular effects of stress. *J Neurosci* 16: 1173–1179. 1996.

**Strack AM, Sawyer WB, Marubio LM y Loewy AD.** Spinal origin of sympathetic preganglionic neurons in the rat. *Brain Res* 455: 187-191, 1988.

**Strack AM, Sawyer WB, Hughes JH, Platt KB y Loewy AD.** A general pattern of CNS innervation of the sympathetic outflow demonstrated by transneuronal pseudorabies viral infections. *Brain Res* 491: 156-162, 1989.

**Su DF y Miao CY.** Arterial baroreflex function in conscious rats. *Acta Pharmacol Sin* 23: 673-679, 2002.

**Sun MK y Guyenet PG.** GABA-mediated baroreceptor inhibition of reticulospinal neurons. *Am J Physiol* 249: 672-680, 1985.

**Sun MK y Guyenet PG.** Hypothalamic glutamatergic input to medullary sympathoexcitatory neurons in rats. *Am J Physiol* 251: 798-810, 1986.

**Sun MK y Spyer KM.** Responses of rostroventrolateral medulla spinal vasomotor neurones to chemoreceptor stimulation in rats. *J Auton Nerv Syst* 33: 79-84, 1991.

**Sun QJ, Berkowitz RG, Goodchild AK y Pilowsky PM.** Serotonin inputs to inspiratory laryngeal motoneurons in the rat. *J Comp Neurol* 451: 91-98, 2002.

**Sun Z, Cade JR, Fregly MJ y Rowland NE.** Effect of chronic treatment with propranolol on the cardiovascular responses to chronic cold exposure. *Physiol Behav* 62: 379-384, 1997.

**Suzue T.** Respiratory rhythm generation in the in vitro brainstem-spinal cord preparation of the neonatal rat. *J Physiol* 354: 173-183, 1984.

**Sved AF, Blessing WW y Reis DJ.** Caudal ventrolateral medulla can alter vasopressin and arterial pressure. *Brain Res* 14: 227-232, 1985.

**Sved AF.** Pontine pressor sites which release vasopressin. *Brain Res.* 369: 143-150, 1986.

**Sved AF y Felsten G.** Stimulation of the locus coeruleus decreases arterial pressure. *Brain Res* 414: 119-132, 1987.

**Sved AF, Mancini DL, Graham JC, Schreihofer AM y Hoffman GE.** PNMT-containing neurons of the C1 cell group express c-fos in response to changes in baroreceptor input. *Am J Physiol* 266: 361-367, 1994.

**Swain JA.** Hypothermia and blood pH. Arch Intern Med 148: 1643-1646, 1988.

**Swan H.** Clinical hypothermia: its use and accomplishment in surgery. RN 37(4): 16-22, 1974.

**Swanson LW y Cowan WM.** The connections of the septal region in the rat. J Comp Neurol 186: 621-656, 1979.

**Szidon JP y Fishman AP.** Participation of pulmonary circulation in the defense reaction. Am J Physiol 220: 364-370, 1971.

**Takayama K, Okada J y Miura M.** Evidence that neurons of the central amygdaloid nucleus directly project to the site concerned with circulatory and respiratory regulation in the ventrolateral nucleus of the cat – a WGA-HRP study. Neurosci Lett 109: 241-246, 1990.

**Talman WT.** Kynurenic acid microinjected into the nucleus tractus solitarius of rat blocks the arterial baroreflex but not responses to glutamate. Neurosci Lett 102: 247-252, 1989.

**Tan E y Dampney RAL.** Cardiovascular effects of stimulation of neurones within the “defence area” of the hypothalamus and midbrain of rabbits. Clin Exp Pharm Physiol 10: 299-303, 1983.

**Tattersall G y Milsom WK.** Hypothermia induced respiratory arrest and recovery in neonatal rats. Respir Physiol Neurobiol 137: 29-40, 2003.

**Taylor EW, Jordan D y Coote JH.** Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. Physiol Rev 79:

855-916, 1999.

**Taylor NC, Li A y Nattie EE.** Medullary serotonergic neurones modulate the ventilatory response to hypercapnia, but not hypoxia in conscious rats. *J Physiol* 15: 543-557, 2005.

**Tenney SM y Ou LC.** Ventilatory response of decorticate and decerebrate cats to hypoxia and CO<sub>2</sub>. *Respir Physiol* 29: 81-92, 1977.

**Thireau J, Zhang BL, Poisson D y Babuty D.** Heart rate variability in mice: a theoretical and practical guide. *Exp Physiol* 93: 83-94, 2008.

**Thomas MR y Calaresu FR.** Responses of single units in the medial hypothalamus to electrical stimulation of the carotid sinus nerve in the cat. *Brain Res* 44: 49-62, 1972.

**Thomas MR y Calaresu FR.** Hypothalamic inhibition of chemoreceptor-induced bradycardia in the cat. *Am J Physiol* 225: 201-208, 1973.

**Thompson FJ y Barnes CD.** Projection of low threshold venous afferent fibres to the spinal cord. *Brain Res* 177: 561-565, 1979.

**Thompson RH y Swanson LW.** Organization of inputs to the dorsomedial nucleus of the hypothalamus : a re-examination with Fluorogold and PHAL in the rat. *Brain Res Rev* 27: 89-118, 1998.

**Thoren P, Noresson E, Ricksten SE.** Cardiac reflexes in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Am J Cardiol* 44: 884-888, 1979.

**Thrasher TN, Chen HG y Keil LC.** Arterial baroreceptors control plasma vasopressin responses to graded hypotension in conscious dogs. *Am J Physiol* 278: 469-475, 2000.

**Tian GF, Peever JH y Duffin J.** Bötzing-complex, bulbospinal expiratory neurones monosynaptically inhibit ventral-group respiratory neurones in the decerebrate rat. *Exp Brain Res* 124: 173–180, 1999.

**Timmers HJLM, Wieling W, Karemaker JM y Lenders JWM.** Denervation of carotid baro- and chemoreceptors in humans. *J Physiol* 553: 3-11, 2003.

**Timms RJ.** A study of the amygdaloid defence reaction showing the value of althesin anaesthesia in studies of the functions of the fore-brain in cats. *Pfluegers Arch* 391: 49-56, 1981.

**Tzeng YC, Larsen PD y Galletly DC.** Mechanism of cardioventilatory coupling: insights from cardiac pacing, vagotomy, and sinoaortic denervation in the anesthetized rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: 1967-1977, 2007.

**Valencia A, Casan P, Diaz M, Perpina M y Sebastián MD.** Normativa para los tests de provocación bronquial inespecífica. *Arch Bronconeumol* 27 (8): 353-361, 1991.

**van den Pol AN.** Hypothalamic hypocretin (orexin): robust innervation of the spinal cord. *J Neurosci* 19 (8): 3171-3182, 1999.

**van der Kooy D, Koda LY, McGinty JF, Gerfen CR y Bloom FE.** The organization of projections from the cortex, amygdala, hypothalamus to the nucleus of the solitarii tract in the rat. *J Comp Neurol* 224: 1-24, 1984.

**Vardhan A, Kachroo A y Sapru HN.** Excitatory amino acid receptors in commissural nucleus of the NTS mediate carotid chemoreceptor responses. *Am J Physiol* 264: 41-50, 1993.

**Vera PL, Holets VR y Miller KE.** Ultrastructural evidence of synaptic contacts between substance-P-immunoreactive, enkephalin-immunoreactive, and serotonin-immunoreactive terminals and retrogradely labeled sympathetic preganglionic neurons in the rat-a study using a double-peroxidase procedure. *Synapse* 6: 221-229, 1990.

**Verberne AJM y Guyenet PG.** Midbrain central gray-influence on medullary sympathoexcitatory neurons and the baroreflex in rats. *Am J Physiol* 263: 24-33, 1992.

**Vertes RP y Crane AM.** Descending projections of the posterior nucleus of the hypothalamus: Phaseolus vulgaris leucoagglutinin analysis in the rat. *J Comp Neurol* 374: 607-31, 1996.

**Waldrop TG, Henderson MC, Iwamoto GA y Mitchell JH.** Regional blood flow responses to stimulation of the subthalamic locomotor region. *Respir Physiol* 64: 93-102, 1986.

**Waldrop TG, Bauer RM y Iwamoto GA.** Microinjection of GABA antagonist into the posterior hypothalamus elicits locomotor activity and a cardiorespiratory activation. *Brain Res* 444: 84-94, 1988.

**Waldrop TG.** Posterior hypothalamic modulation of the respiratory response to CO<sub>2</sub> in cats. *Pflügers Arch* 418: 7-13, 1991.

**Walgenbach SC y Donald DE.** Cardiopulmonary reflexes and arterial

pressure during rest and exercise in dogs. *Am J Physiol* 244: 362-369, 1983.

**Wallach JH y Loewy AD.** Projections of the aortic nerve to the nucleus tractus solitarius in the rabbit. *Brain Res* 188: 247-251, 1980.

**Wang SC y Ranson SW.** Autonomic responses to electrical stimulation of the lower brain stem. *J Comp Neurol* 71: 437-455, 1939.

**Wang JJ, Rong WF, Wang WZ, Zhang L y Yuan WJ.** NMDA receptor mechanism involved in arterial baroreflex. *Acta Pharmacol Sin* 21: 617-622, 2000.

**Wang LM, Yan Y, You LJ, Jing NH y Xu ZY.** Moderate hypothermia prevents neural cell apoptosis following spinal cord ischemia in rabbits. *Cell Res* 15 (5): 387-393, 2005.

**Weaver LC, Macklem LJ, Reimann KA, Meckler RL y Oehl RS.** Organization of thoracic sympathetic afferent influences on renal nerve activity. *Am J Physiol* 237: 44-50, 1979.

**Willette RN, Barcas PP, Krieger Aj y Sapru HN.** Endogenous GABAergic mechanisms in the medulla and the regulation of blood pressure. *J Pharmacol Exp Ther* 230: 34-39, 1984.

**Willette RN, Punnen S, Krieger AJ y Sapru HN.** Cardiovascular control by cholinergic mechanisms in the rostral ventrolateral medulla. *J Pharmacol Exp Ther* 231: 457-463, 1984.

**Willette RN, Punnen S, Krieger AJ y Sapru HN.** Interdependence of rostral

and caudal ventrolateral medullary areas in the control of blood pressure. *Brain Res* 321: 169-174, 1984.

**Willette RN, Punnen-Grandy S, Krieger AJ y Sapru HN.** Differential regulation of regional vascular resistance by the rostral and caudal ventrolateral medulla in the rat. *J Auton Nerv Syst* 18: 143-151, 1987.

**Williamson JW, Fadel PJ y Mitchell JH.** New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. *Exp Physiol* 91: 51-58, 2006.

**Winters RW, McCabe PM, Green EJ, Duan Y-F y Schneiderman N.** Electrophysiological evidence for hypothalamic defense area input to cells in the lateral tegmental field of the medulla of rabbits. *Brain Res* 558: 171-175, 1991.

**Wong KC.** Physiology and pharmacology of hypothermia. *West J Med* 138: 227-232, 1983.

**Xu H, Aibiki M, Seki K, Ogura S, Yokono S y Ogli K.** Effects of induced hypothermia on renal sympathetic nerve activity and baroreceptor reflex in urethane-anesthetized rabbits. *Crit Care Med* 28: 3854-3860, 2000.

**Yanagihara M y Niimi K.** Substance P-like immunoreactive projection to the hippocampal formation from the posterior hypothalamus in the cat. *Brain Res Bull* 22: 689-694, 1989.

**Yang Z y Coote JH.** Influence of the hypothalamic paraventricular nucleus on cardiovascular neurones in the rostral ventrolateral medulla of the rat. *J Physiol* 513: 521-530, 1998.

**Yang Z, Wheatley M y Coote JH.** Neuropeptides, amines and amino acids as mediators of the sympathetic effects of paraventricular nucleus activation in the rat. *Exp Physiol* 87: 663-674, 2002.

**Yardley CP y Hilton SM.** The hypothalamic and brainstem areas from which the cardiovascular and behavioural components of the defence reaction are elicited in the rat. *J Auton Nerv System* 15: 227-244, 1986.

**Yardley CP, Stein RD y Weaver LC.** Tonic influences from the rostral medulla affect sympathetic nerves differentially. *Am J Physiol* 256: 323-331, 1989.

**Yasui Y, Breder CD, Saper CB y Cechetto DF.** Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J Comp Neurol* 303: 355-374, 1991.

**Yates BJ, Goto T y Bolton PS.** Responses of neurons in the rostral ventrolateral medulla of the cat to natural vestibular stimulation. *Brain Res* 601: 255-264, 1993.

**Yoshida T y Bray GA.** Catecholamine turnover in rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 246: 558-565, 1984.

**Yoshida K, Maruyama M, Hosono T, Nagashima K, Fukuda Y, Gerstberger R y Kanosue K.** Fos expression induced by warming the preoptic area in rats. *Brain Res* 933: 109-117, 2002.

**Yoshimoto Y, Sakai K, Luppi PH, Fort P, Salvert D y Jouvét M.** Forebrain afferents to the cat posterior hypothalamus: a double labelling study. *Brain*

Res Bull 23: 83-104, 1989.

**Zaretskaia MV, Zaretsky DV, Shekhar A y DiMicco JA.** Chemical stimulation of the dorsomedial hypothalamus evokes non-shivering thermogenesis in anesthetized rats. *Brain Res* 928: 113-125, 2002.

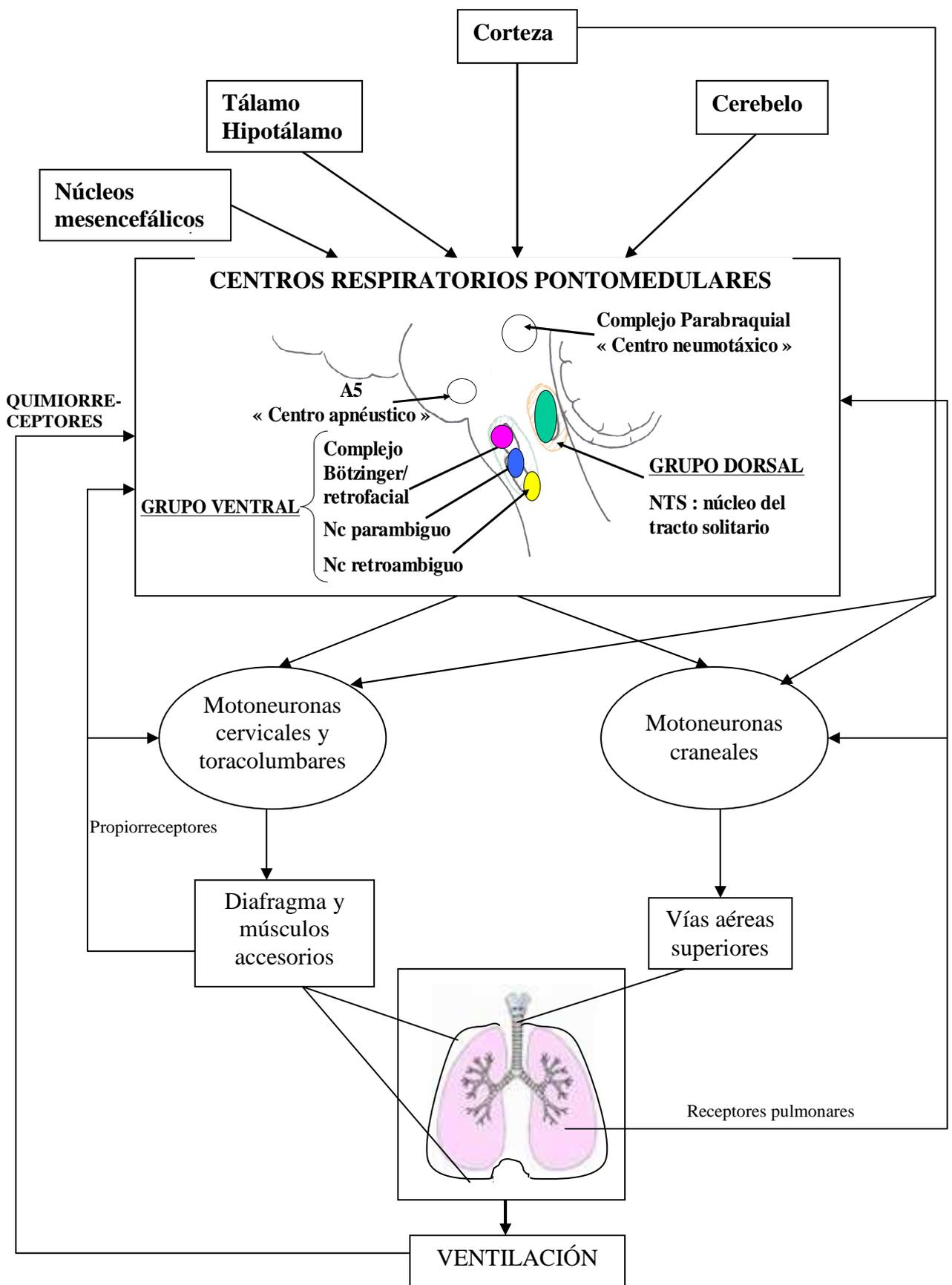
**Zec N y Kinney HC.** Anatomic relationships of the human nucleus of the solitary tract in the medulla oblongata: aDil labelling study. *Auton Neurosci* 105: 131-144, 2003.

**Zhang J y Mifflin SW.** Differential roles for NMDA y non-NMDA receptor subtypes in baroreceptor afferent integration in the nucleus of the solitary tract of the rat. *J Physiol* 511: 733-745, 1998.

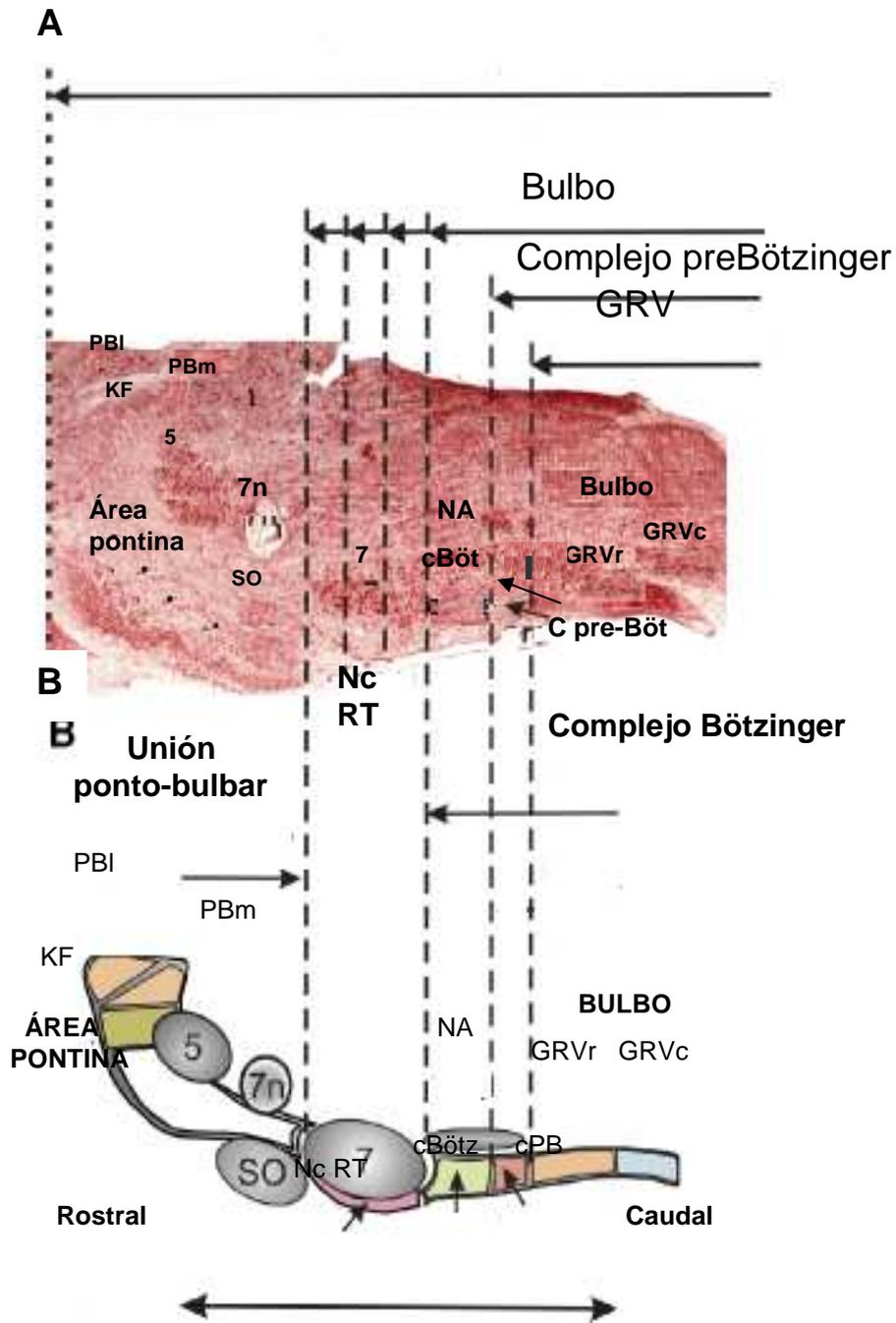
**Zheng F, Kidd C y Bowser-Riley F.** Effects of moderate hypothermia on baroreflex and pulmonary chemoreflex heart rate response in decerebrate ferrets. *Exp Physiol* 81: 409-420, 1996.

**Zimmer MB y Milsom WK.** Effect of hypothermia on respiratory rhythm generation in hamster brainstem–spinal cord preparations. *Respir Physiol Neurobiol* 142: 237-249, 2004.

## ***FIGURAS***

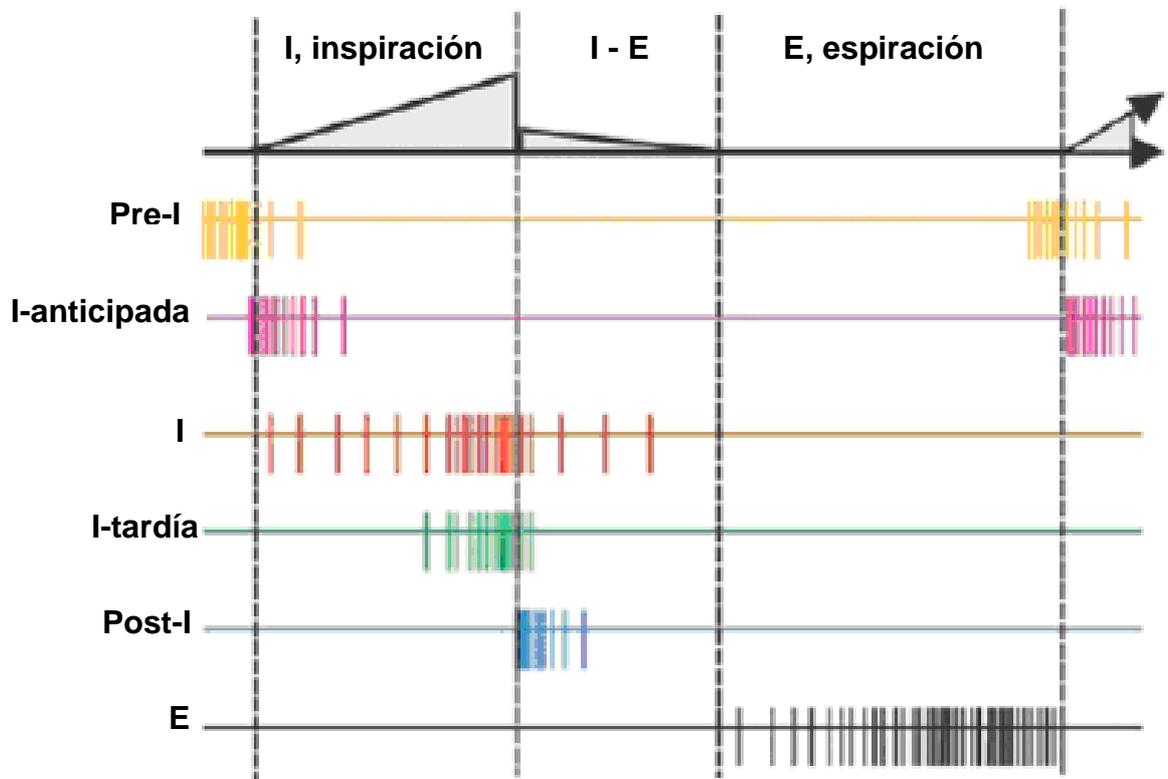


**Figura 1.** Control de la respiración.

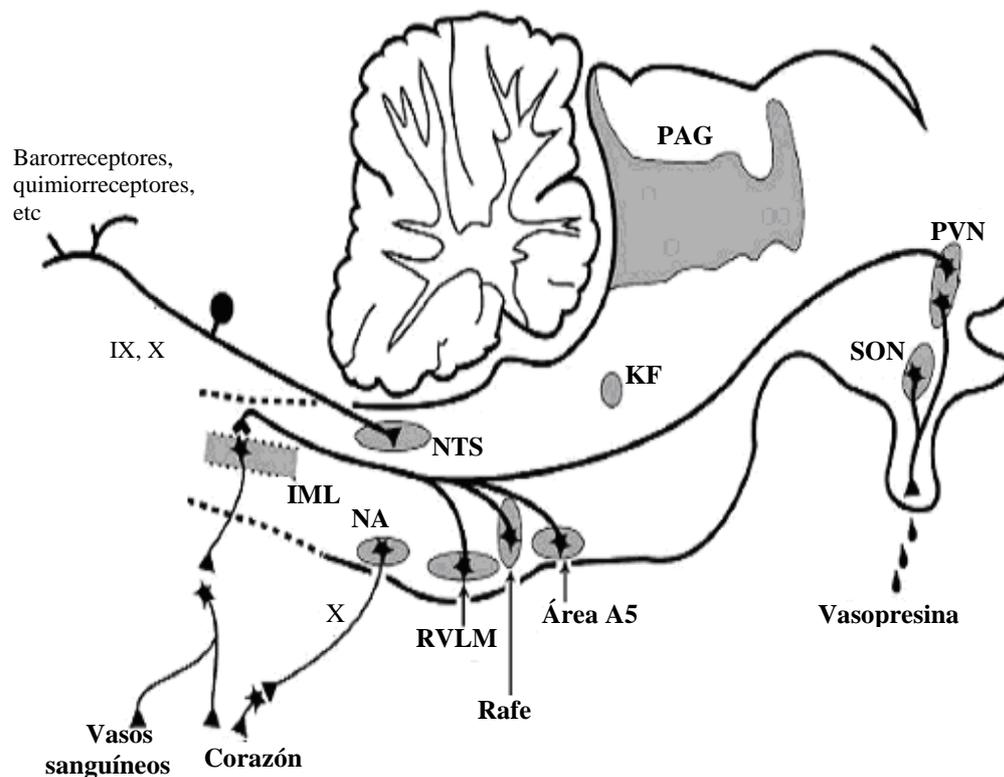


**Figura 2.** A) Sección transversal del troncoencéfalo. B) Esquema descriptivo de las estructuras relacionadas con la respiración. 5: núcleo trigémino; 7: núcleo facial; 7n: nervio facial; GRVr: grupo respiratorio ventral rostral; GRVc: grupo respiratorio ventral caudal; KF: núcleo Kölliker-Fuse;

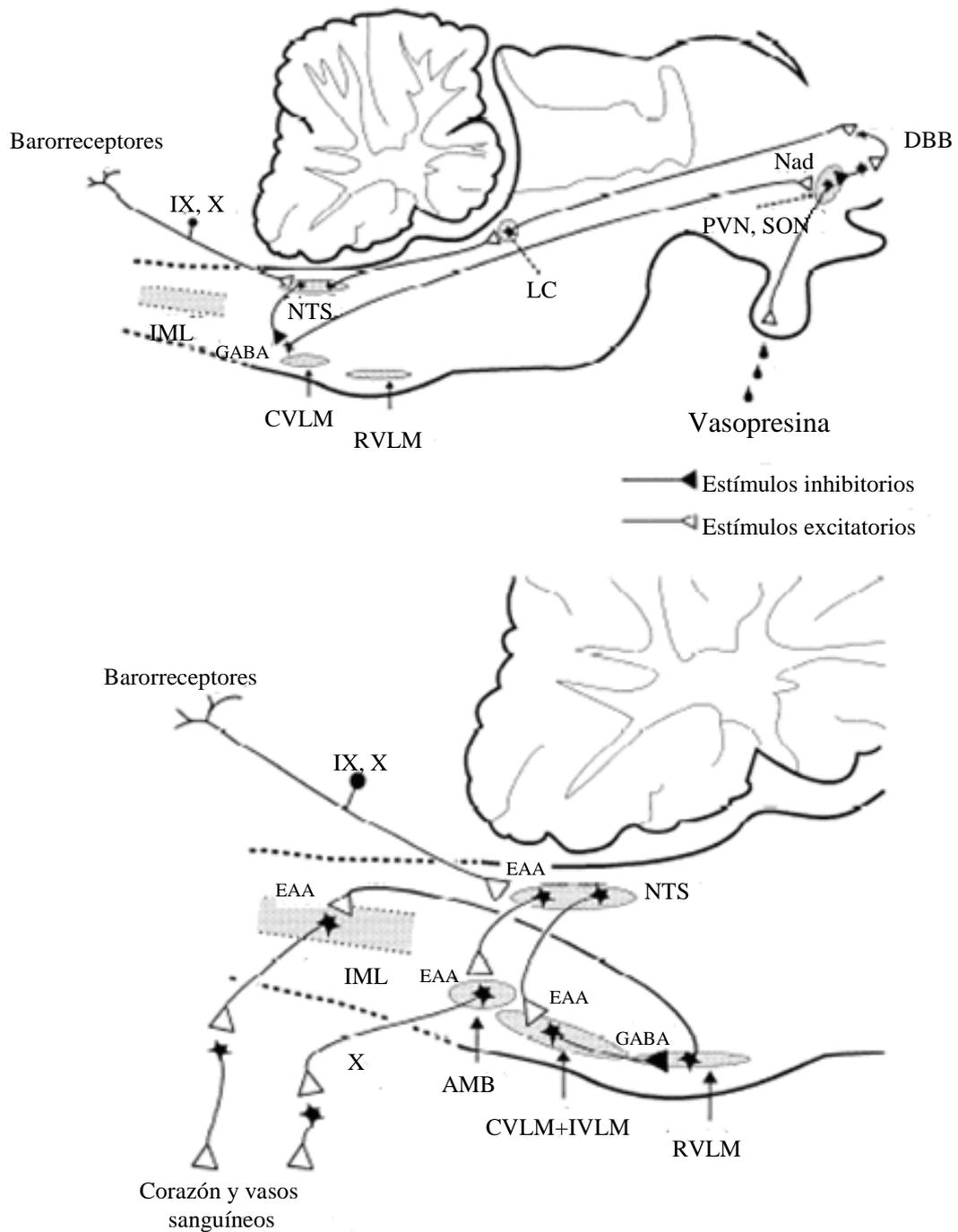
PBl: núcleo parabraquial lateral; PBm: núcleo parabraquial medial; Nc RT: núcleo retrotrapezoide; NA: núcleo ambiguo. (Modificado de Smith y cols. J Neurophysiol. 98: 3370-3387, 2007).



**Figura 3.** Patrones de descarga del nervio frénico (área gris) y de neuronas respiratorias troncoencefálicas. Tres etapas del ciclo respiratorio: I (inspiración), I-E (transición inspiración-espriación), E (expiración); y seis tipos de neuronas respiratorias. (Modificada de Hilaire G y Pásaro R. News Physiol. 18: 23-28, 2003).

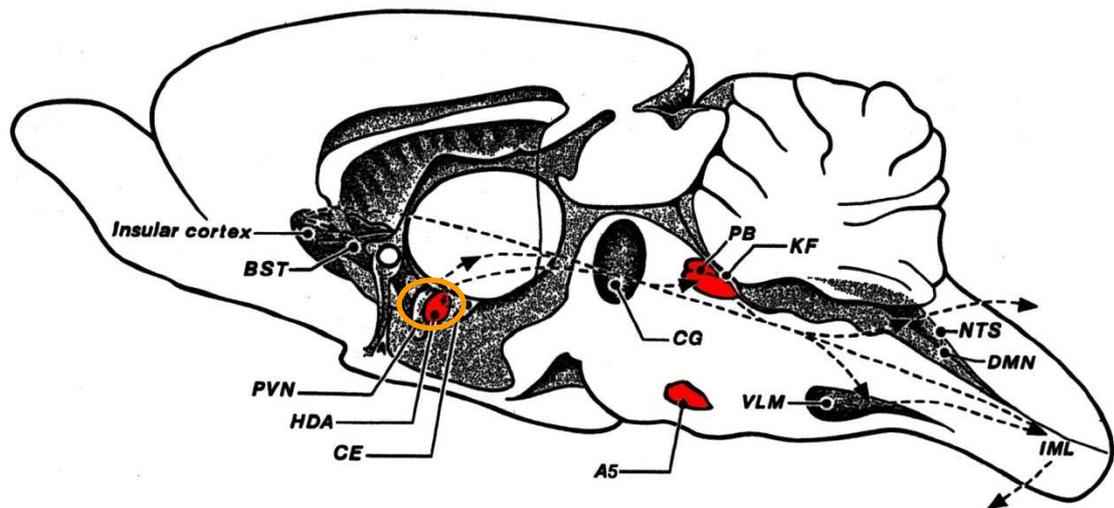


**Fig. 4.** Esquema que muestra los principales núcleos en el troncoencefalo e hipotálamo que regulan el flujo simpático y parasimpático al sistema cardiovascular, y liberación de vasopresina desde la glándula pituitaria. Abreviaturas: IX, nervio glosofaríngeo; X, nervio vago; IML, columna celular intermediolateral; K-F, núcleo Kölliker-Fuse; NA, núcleo ambiguo; NTS, núcleo del tracto solitario; PAG, gris periacueductal; PVN, núcleo paraventricular; RVLM, bulbo ventrolateral rostral; SON, núcleo supraóptico. (Modificado de Dampney R. Prog Neurobiol. 71: 359-384, 2003).

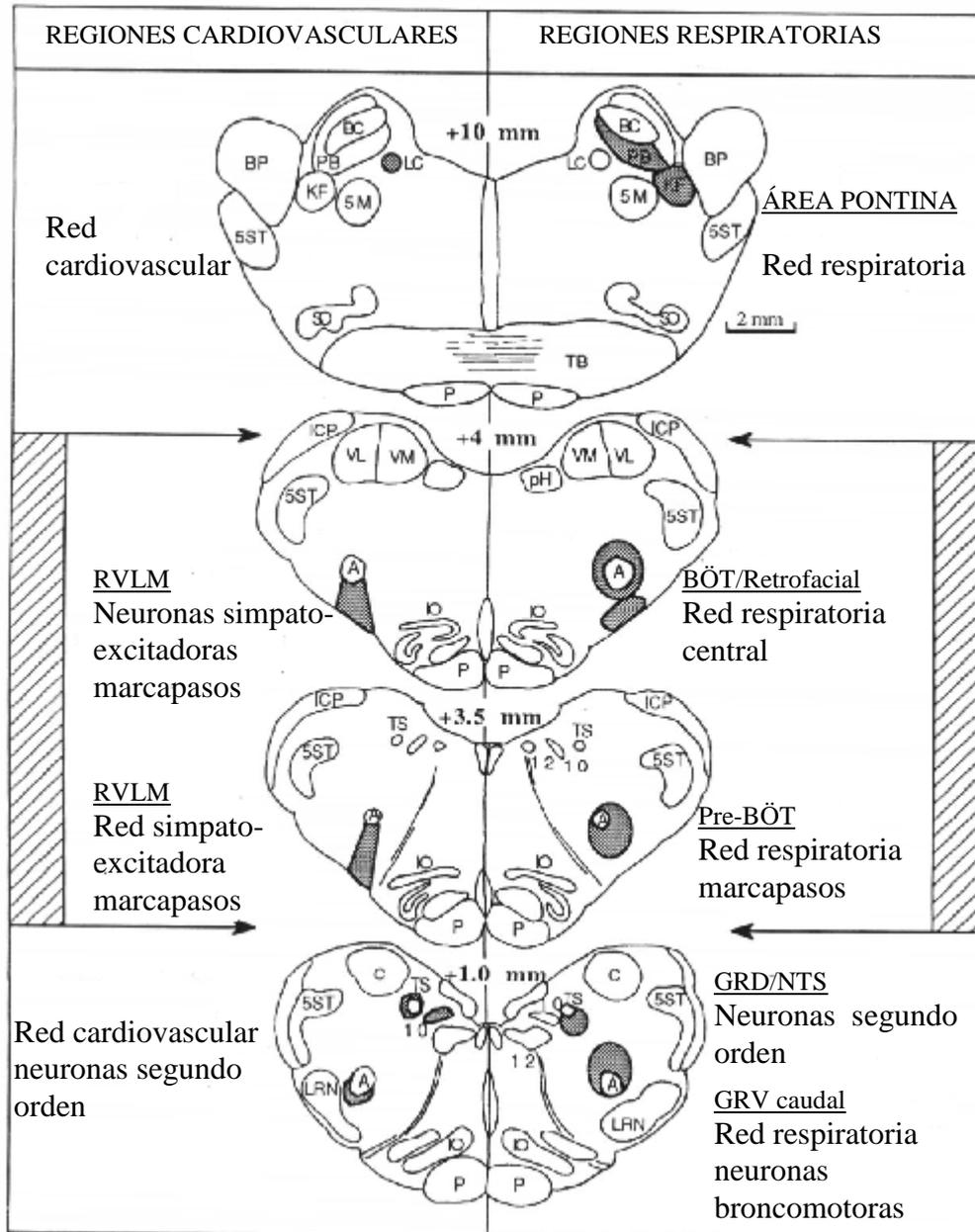


**Figura 5.** Vías de los componentes endocrino (figura superior), cardíaco y vasomotor (figura inferior) del reflejo barorereceptor. CVLM, bulbo ventrolateral caudal; IVLM, bulbo ventrolateral intermedio; RVLM, bulbo

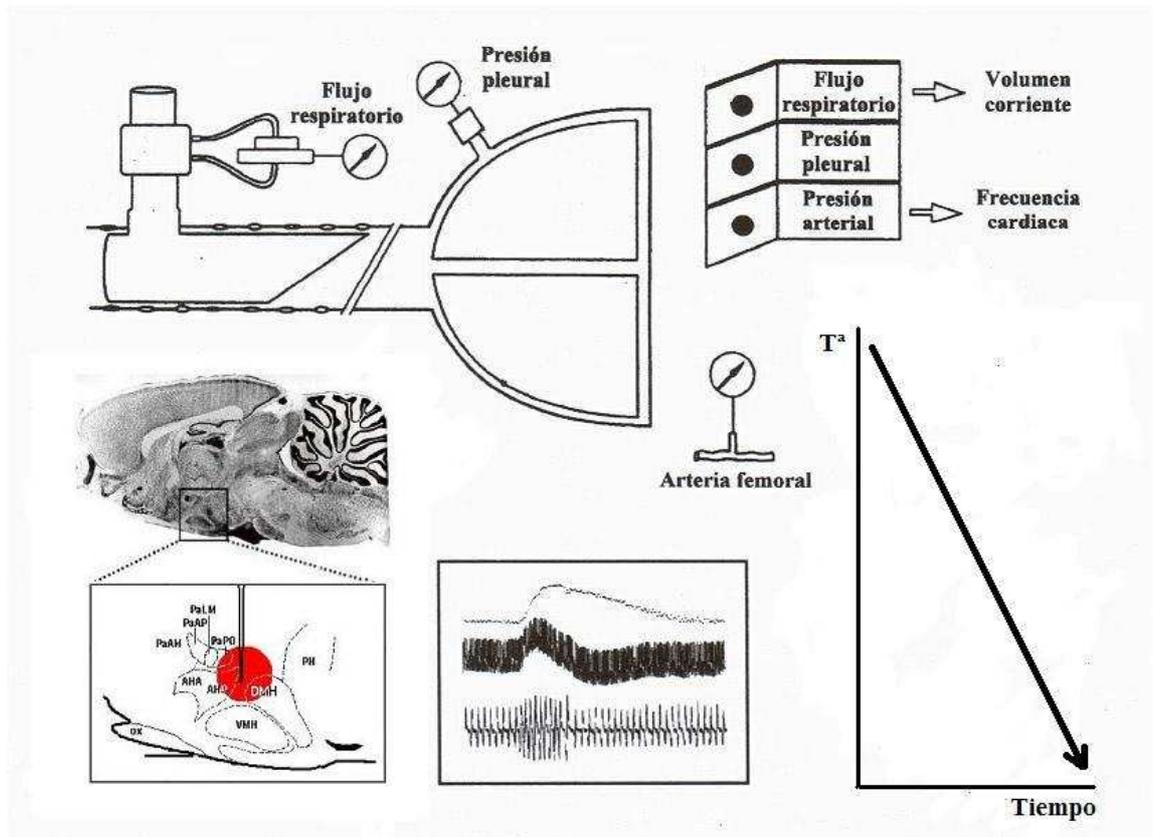
ventrolateral rostral; DBB, banda diagonal de Broca; IML, columna celular intermediolateral; LC, locus ceruleus; NTS, núcleo del tracto solitario; PVN, núcleo paraventricular; SON, núcleo supraóptico. EAA: aminoácido excitador; GABA: ácido gammaaminobutírico; Nad: noradrenalina. (Modificado de Dampney R. *Physiol Rev.* 74: 323-364, 1994).



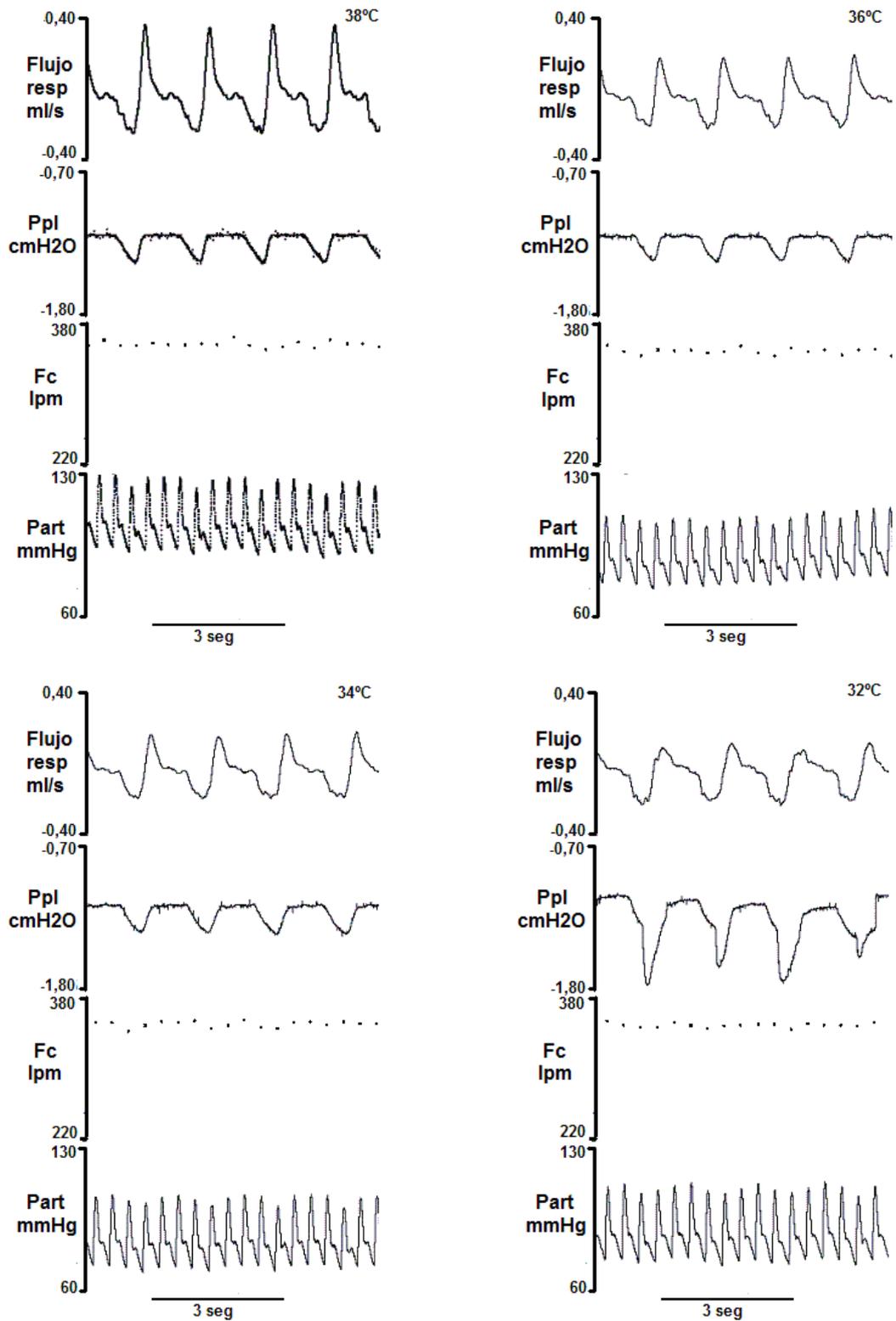
**Figura 7.** Localización del área de defensa hipotalámica (hipotálamo caudal). HDA: área de defensa hipotalámica; VLM: bulbo ventrolateral; NTS: núcleo del tracto solitario; KF: núcleo Kölliker-Fuse; PB: núcleo parabraquial; DMN: núcleo dorsomedial; IML: núcleo intermediolateral; A5: área A5; PVN: núcleo paraventricular; BST: núcleo de la estría terminal; CG: sustancia gris periacueductal; CE: núcleo central de la amígdala.



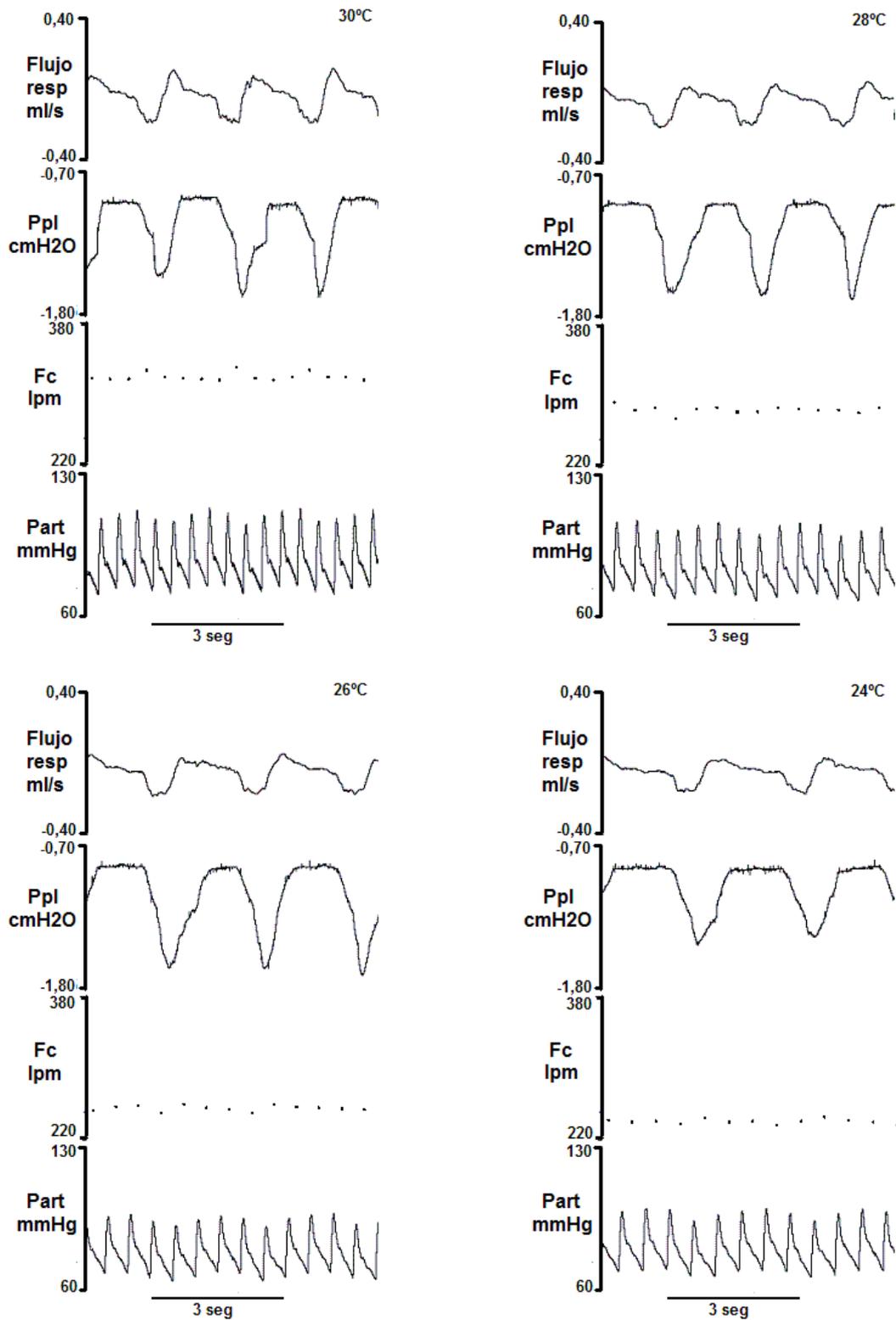
**Figura 6.** Áreas que intervienen en el control cardiorrespiratorio. RVLM: bulbo ventrolateral rostral; BÖT: complejo Bötzing; Pre-BÖT: complejo preBötzing; GRD: grupo respiratorio dorsal; NTS: núcleo del tracto solitario; GRV: grupo respiratorio ventral.



**Figura 8.** Diseño general del montaje y variables registradas durante la estimulación eléctrica del aDH. Todas las señales fueron visualizadas en tiempo real mediante polígrafo y almacenadas en un sistema digital por medio de convertidor A/D para el análisis posterior.

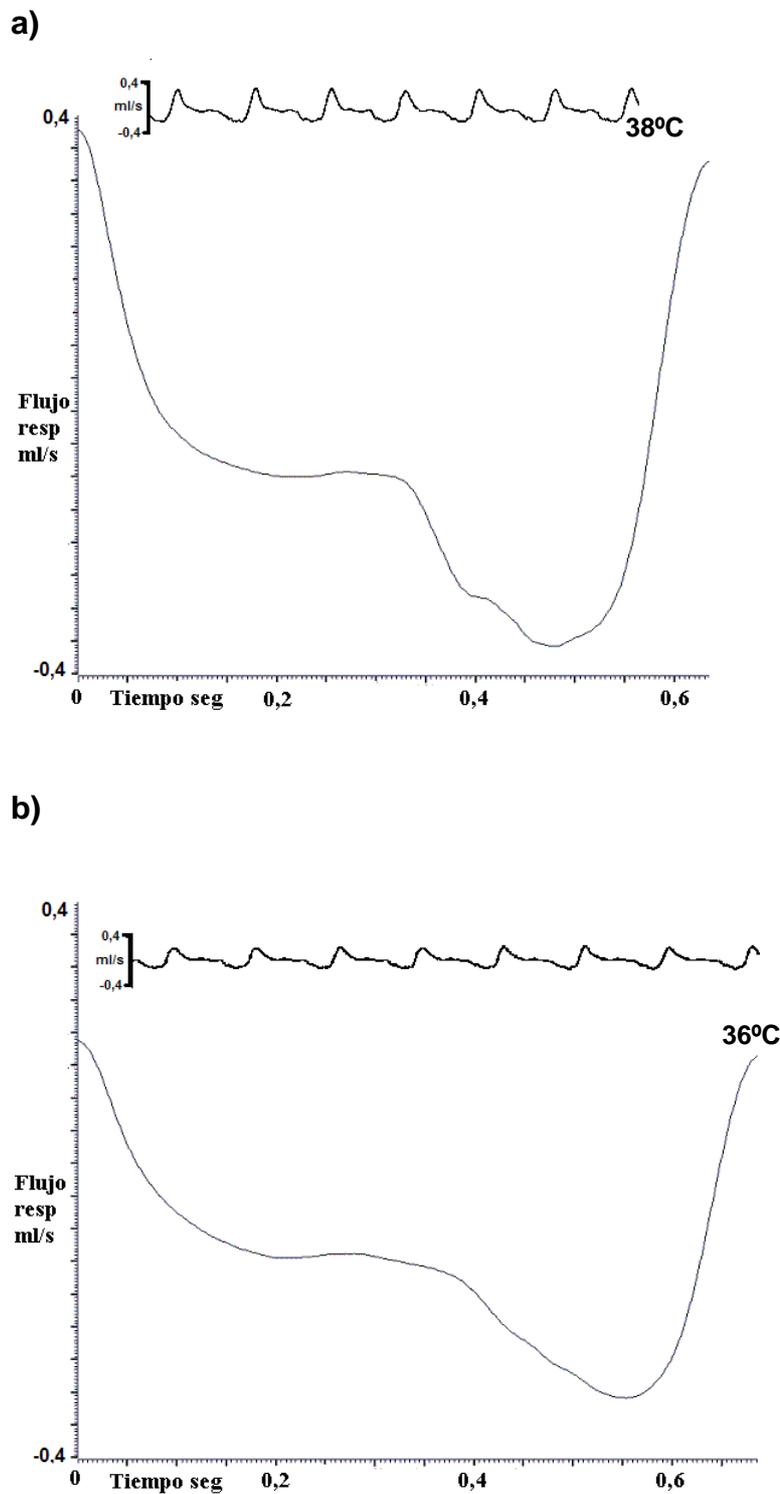


**Figura 9 (a).** Registro de los cambios cardiorrespiratorios basales obtenidos en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea. De arriba abajo se representan flujo respiratorio (inspiración hacia abajo), presión pleural, frecuencia cardíaca instantánea y presión arterial de 38°C a 32°C.



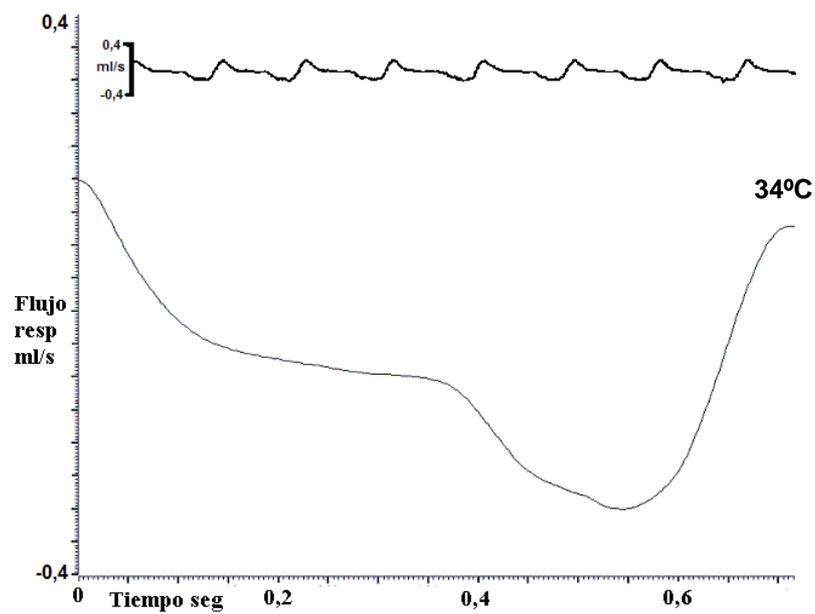
**Figura 9 (b).** Registro de los cambios cardiorrespiratorios basales obtenidos en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea. De arriba abajo se representan flujo respiratorio (inspiración hacia abajo), presión pleural, frecuencia cardíaca instantánea y presión arterial de 30°C a 24°C.

**Figura 10 (a y b).** Ciclo de flujo respiratorio basal en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea: (a) 38°C y (b) 36°C.

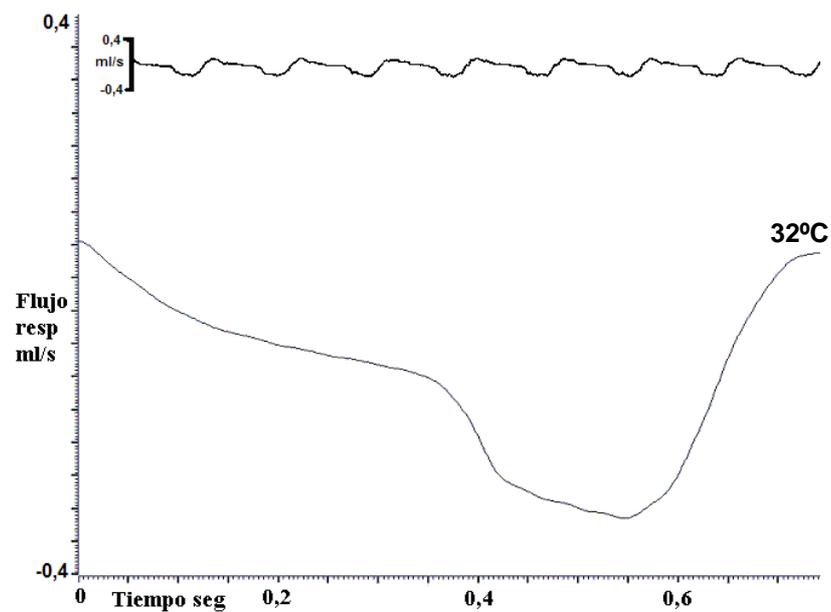


**Figura 10 (c y d).** Ciclo de flujo respiratorio basal en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea: (c) 34°C y (d) 32°C.

**c)**

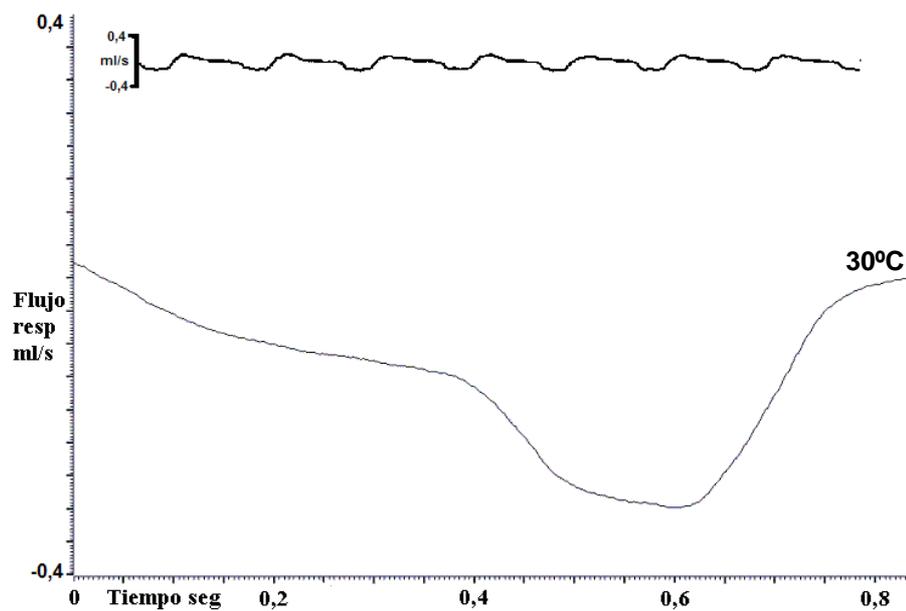


**d)**

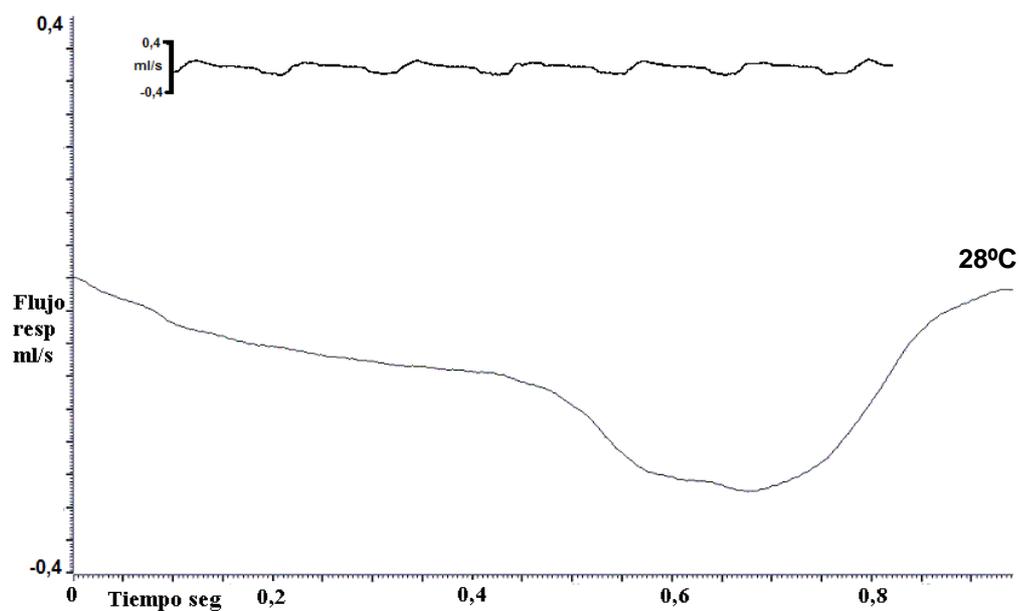


**Figura 10 (e y f).** Ciclo de flujo respiratorio basal en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea: (e) 30°C y (f) 28°C.

**e)**

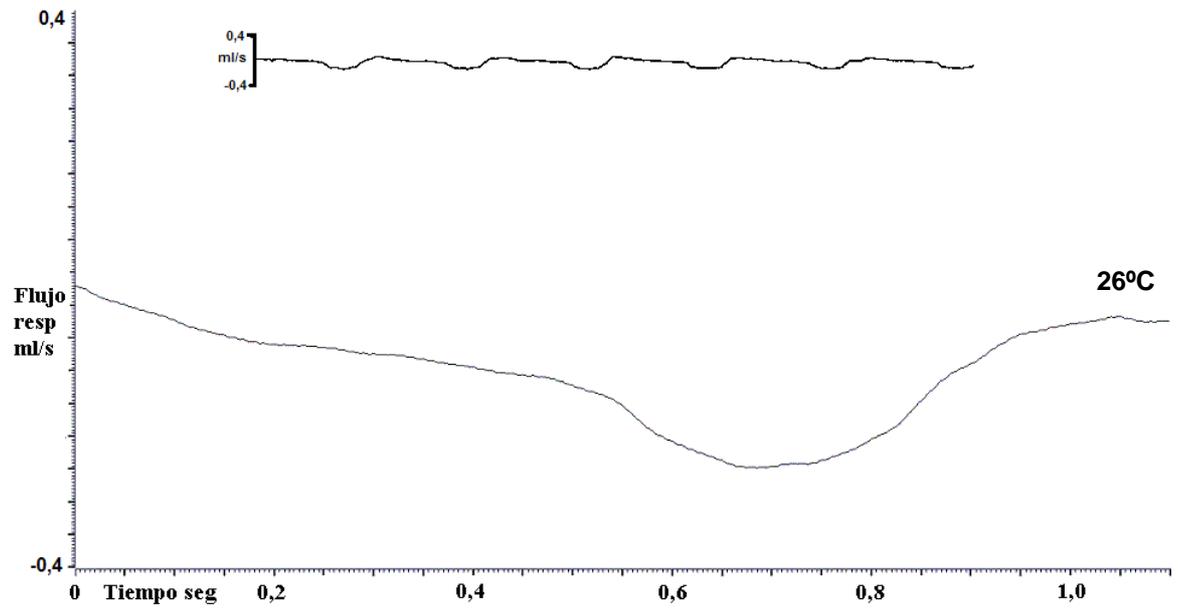


**f)**

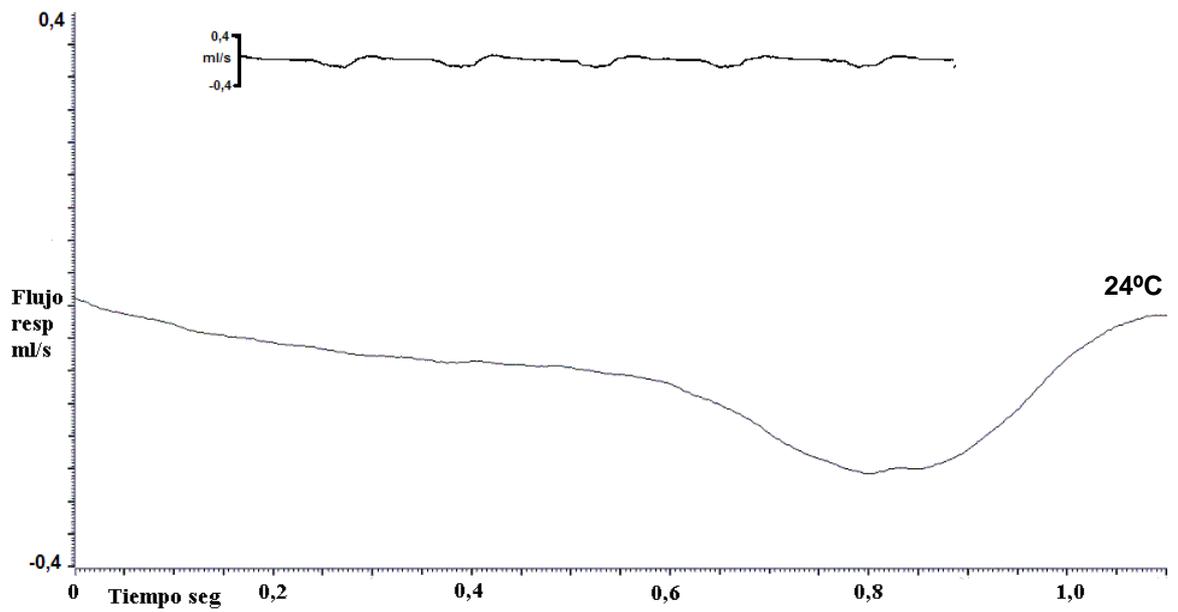


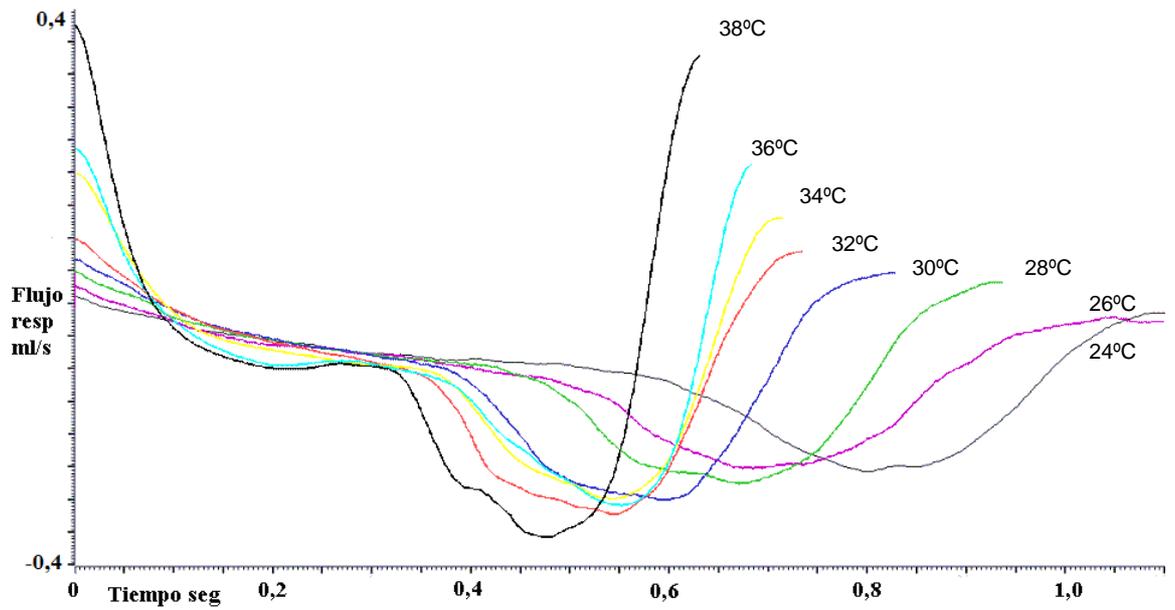
**Figura 10 (g y h).** Ciclo de flujo respiratorio basal en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea: (g) 26°C y (h) 24°C.

**g)**

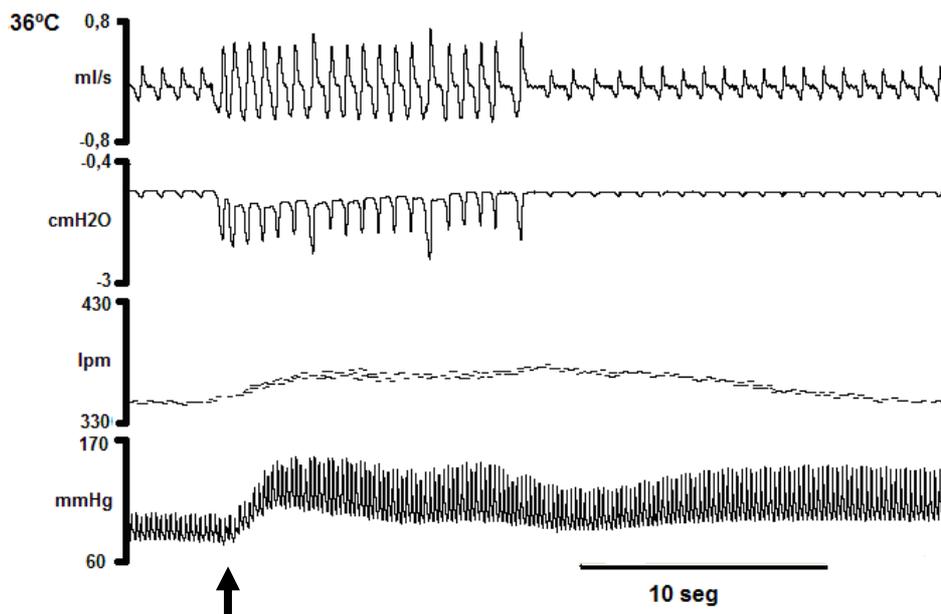
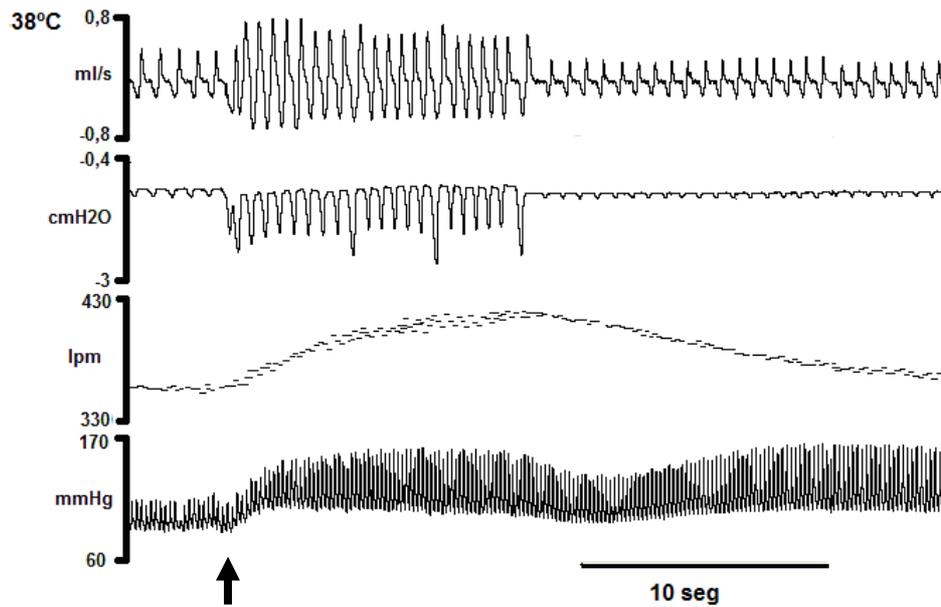


**h)**



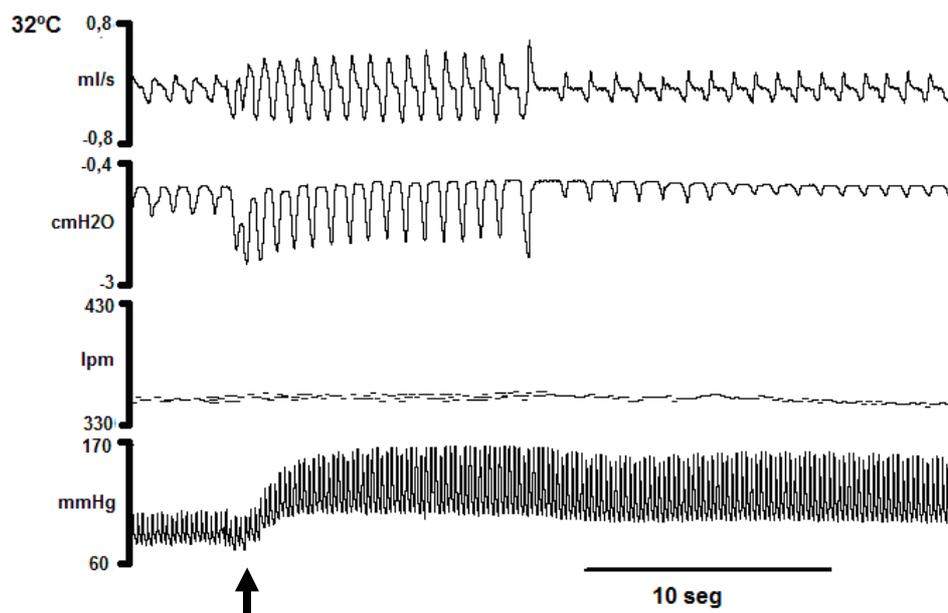
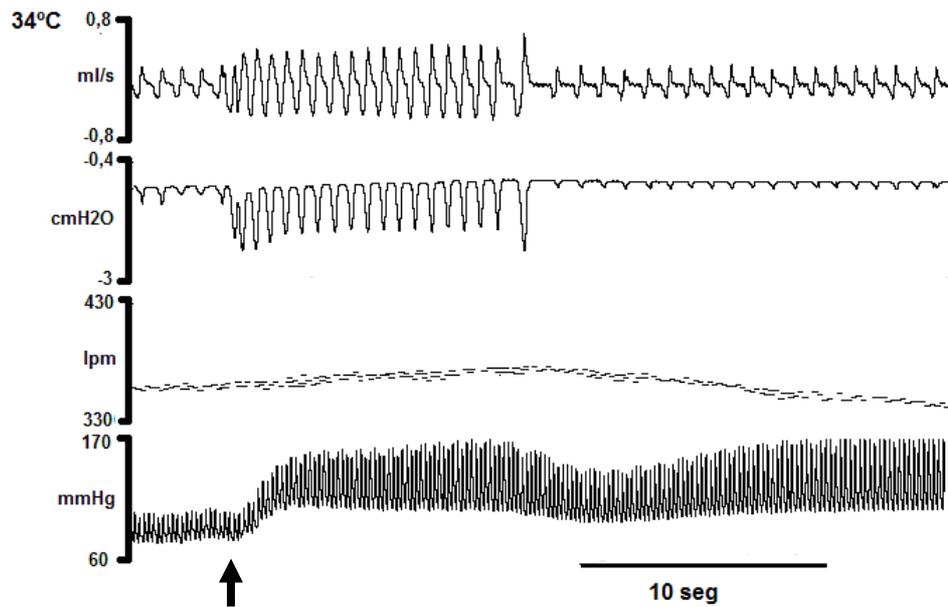


**Figura 11.** Ciclos de flujo respiratorio basal en condiciones de hipotermia aguda progresiva (38°C-24°C) en ratas con respiración espontánea.



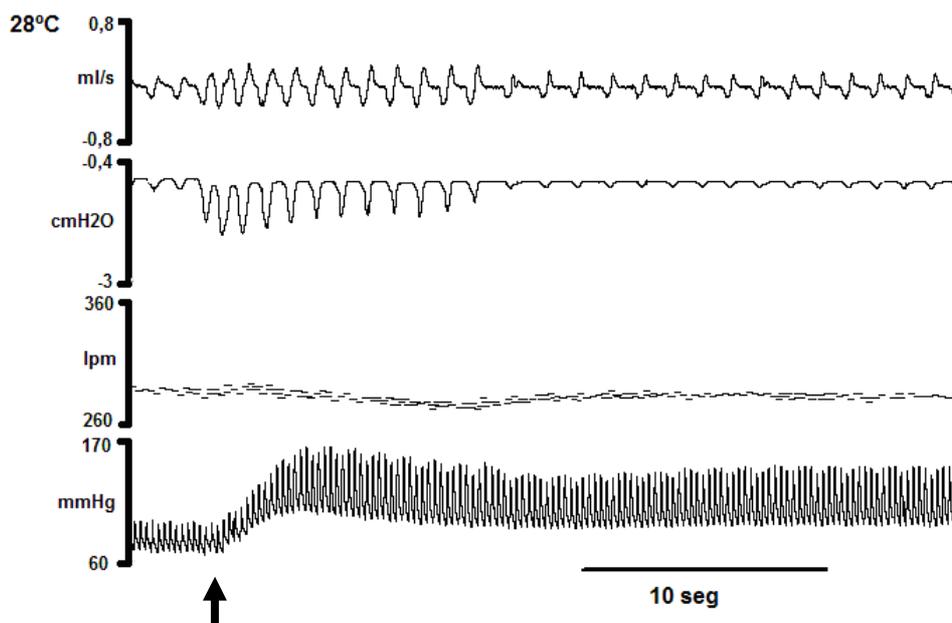
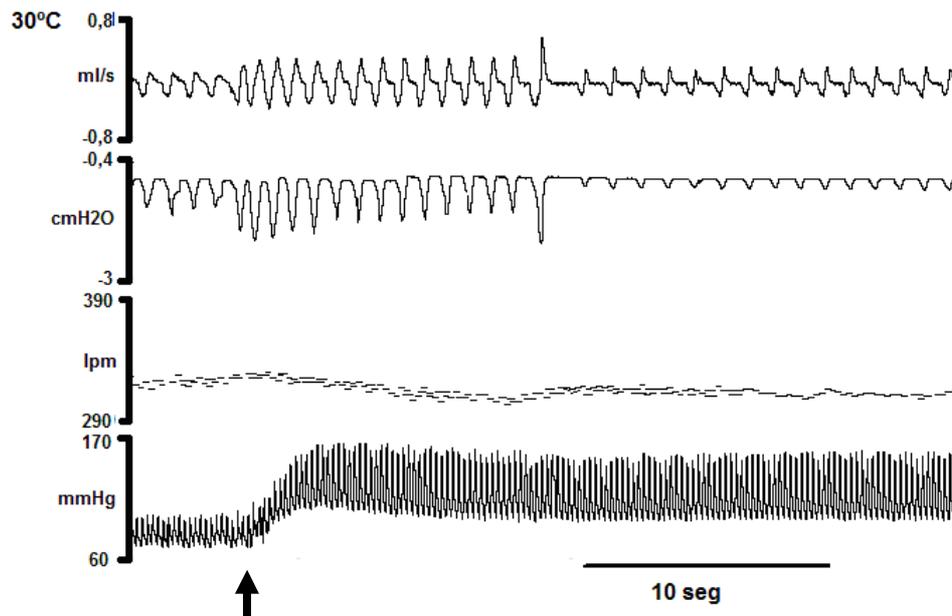
**Figura 12 (a).** Cambios cardiorrespiratorios antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del área de defensa hipotalámica (aDH) en condiciones de hipotermia aguda progresiva (38 y 36°C) en ratas con respiración espontánea.

Se representa de arriba abajo los registros de flujo respiratorio (inspiración hacia abajo), presión pleural, frecuencia cardíaca instantánea y presión arterial.



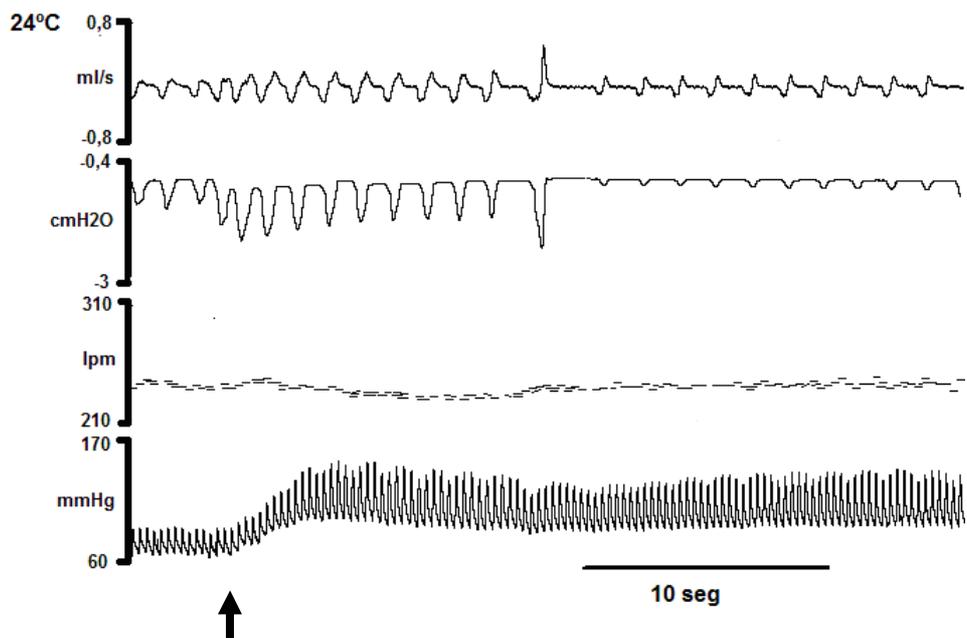
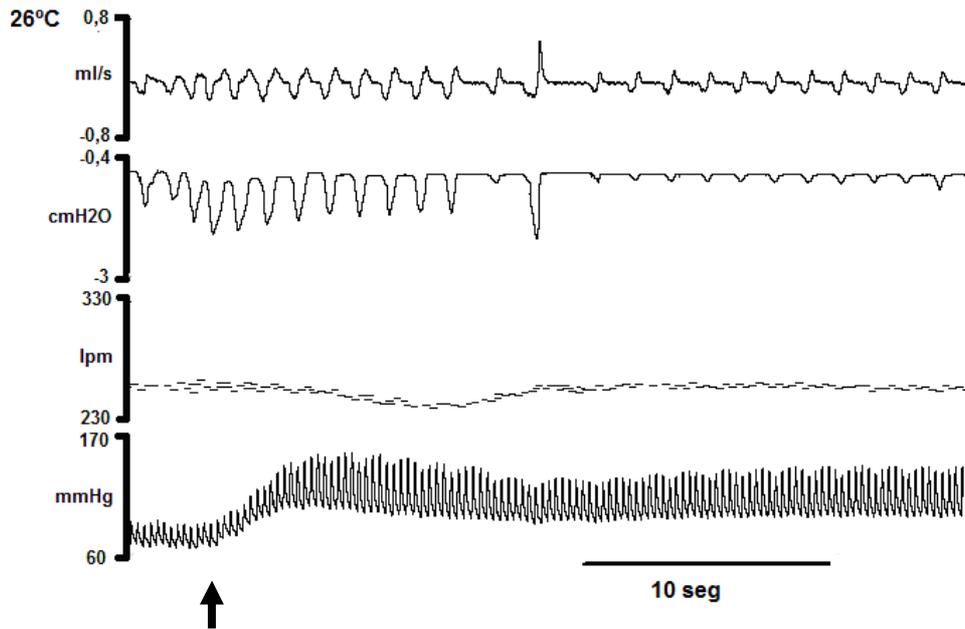
**Figura 12 (b).** Cambios cardiorrespiratorios antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva (34 y 32°C) en ratas con respiración espontánea.

Se representa de arriba abajo los registros de flujo respiratorio (inspiración hacia abajo), presión pleural, frecuencia cardíaca instantánea y presión arterial.



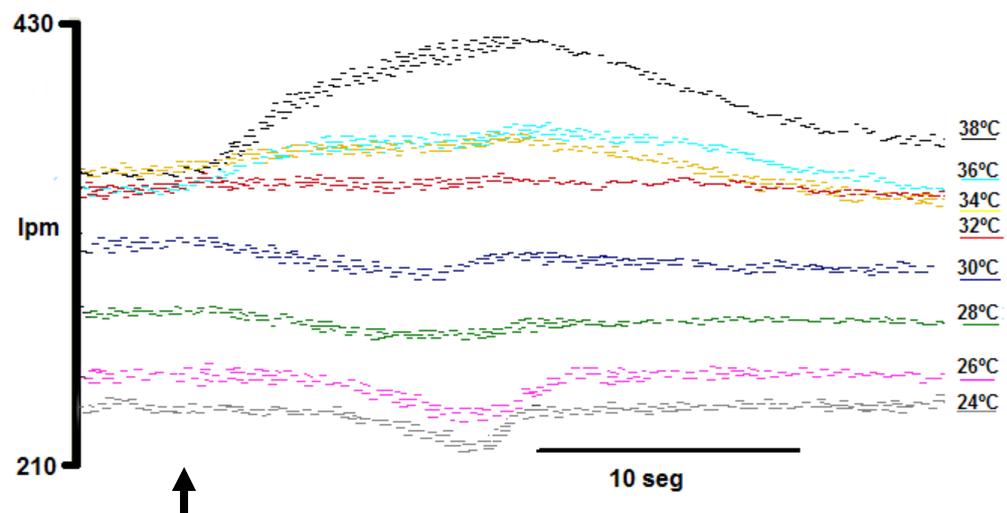
**Figura 12 (c).** Cambios cardiorrespiratorios antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva (30 y 28°C) en ratas con respiración espontánea.

Se representa de arriba abajo los registros de flujo respiratorio (inspiración hacia abajo), presión pleural, frecuencia cardíaca instantánea y presión arterial.



**Figura 12 (d).** Cambios cardiorrespiratorios antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva (26 y 24°C) en ratas con respiración espontánea.

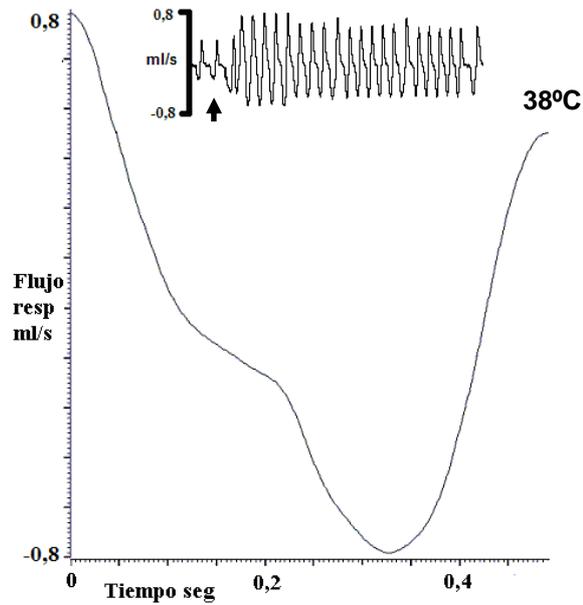
Se representa de arriba abajo los registros de flujo respiratorio (inspiración hacia abajo), presión pleural, frecuencia cardíaca instantánea y presión arterial.



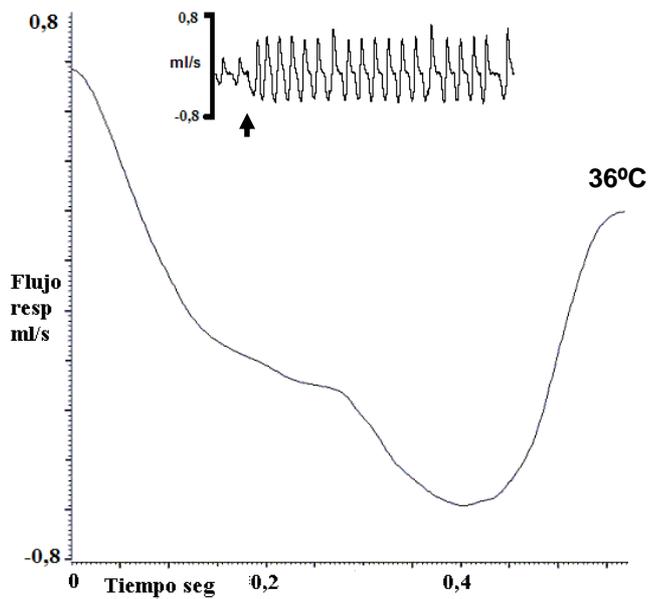
**Figura 13.** Cambios en la frecuencia cardíaca antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea. Se representa de arriba abajo la disminución de la temperatura de 38°C a 24°C.

**Figura 14 (a y b).** Ciclo de flujo respiratorio durante estimulación eléctrica del área de defensa hipotalámica (aDH) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea: (a) 38°C y (b) 36°C.

a)

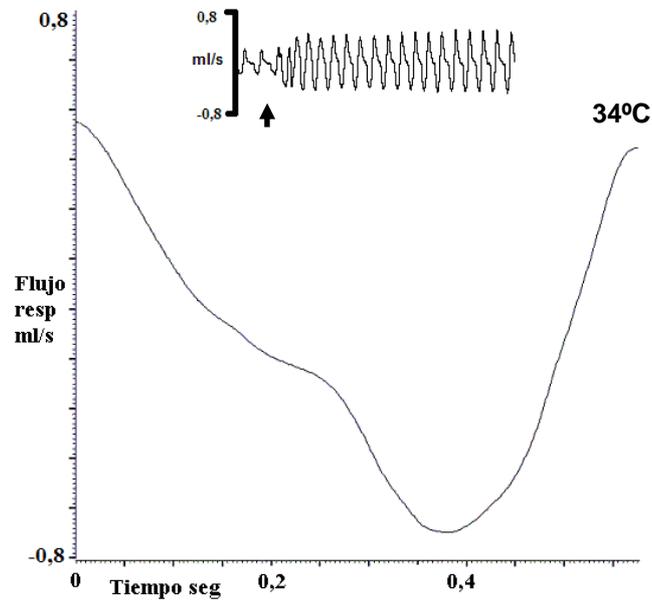


b)

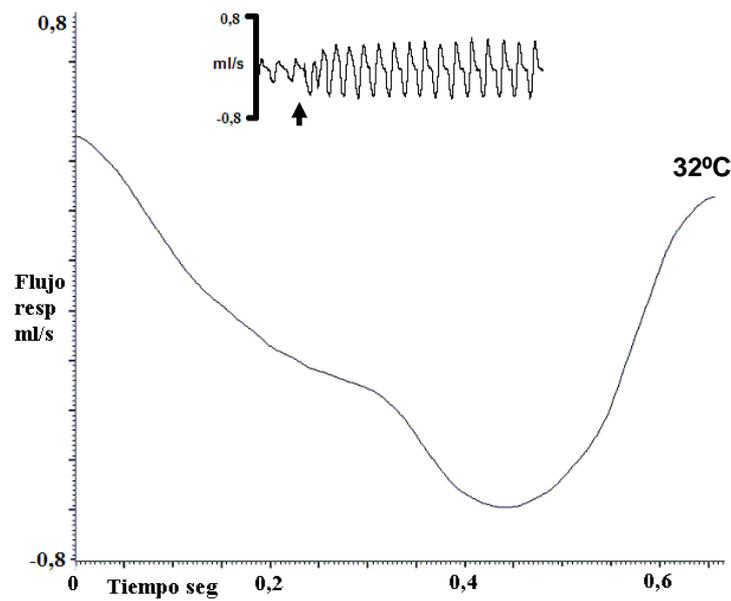


**Figura 14 (c y d).** Ciclo de flujo respiratorio durante estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea: (c) 34°C y (d) 32°C.

**c)**

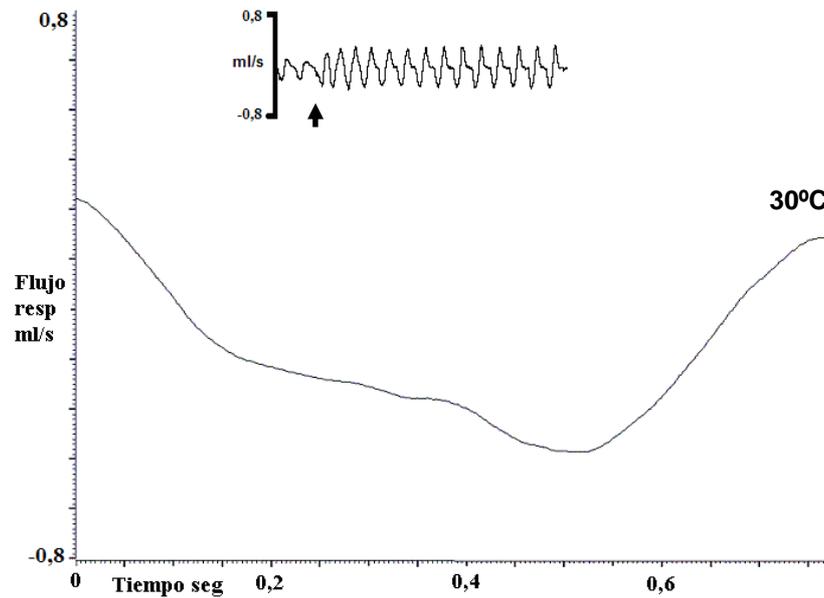


**d)**

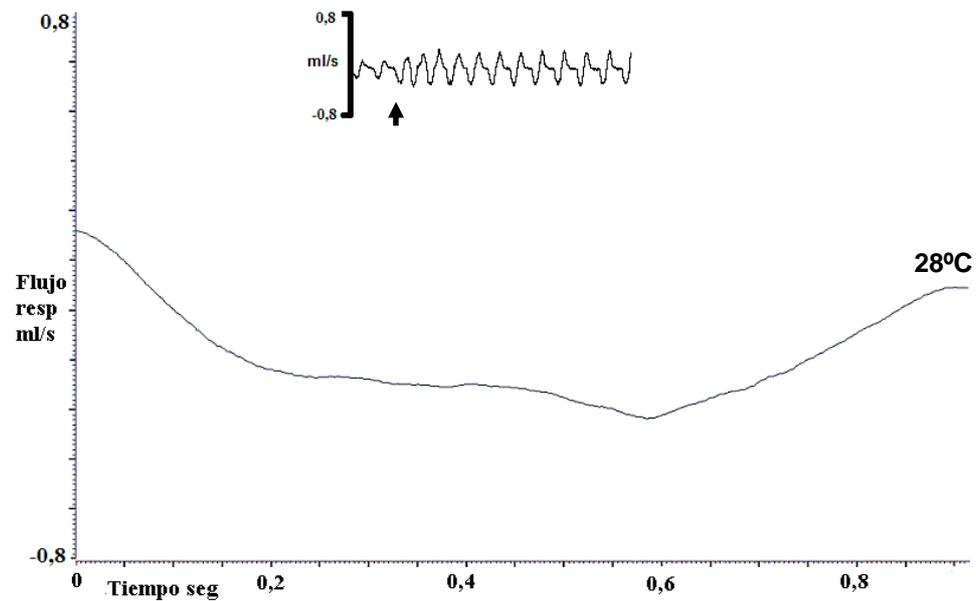


**Figura 14 (e y f).** Ciclo de flujo respiratorio durante estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea: (e) 30°C y (f) 28°C.

**e)**

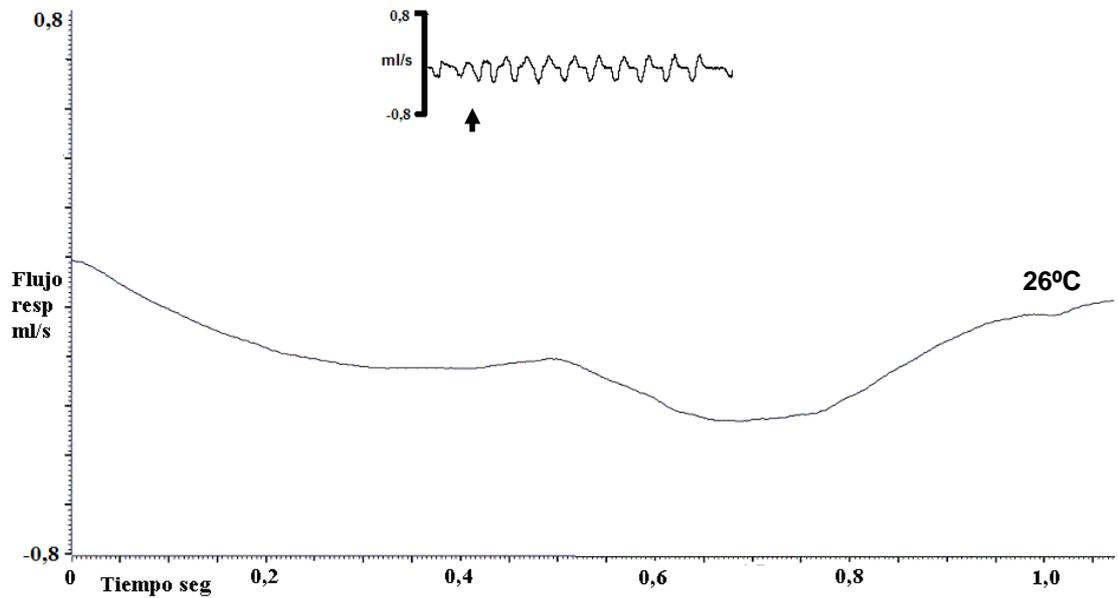


**f)**

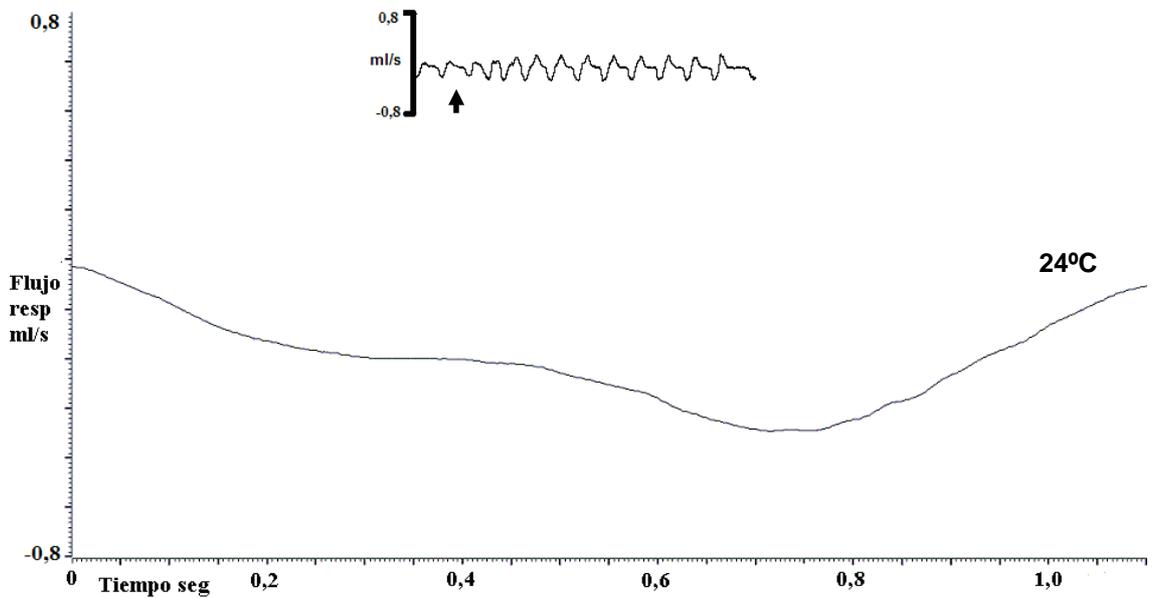


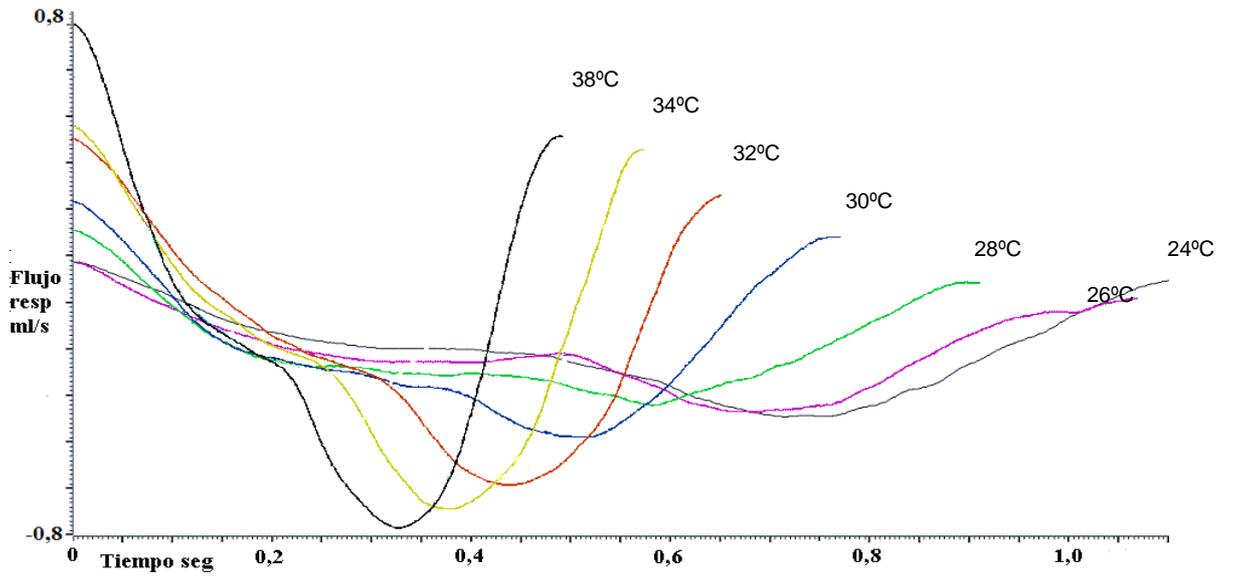
**Figura 14 (g y h).** Ciclo de flujo respiratorio durante estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea: (g) 26°C y (h) 24°C.

**g)**



**h)**





**Figura 15.** Ciclos de flujo respiratorio durante estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva (38°C-24°C) en ratas con respiración espontánea.

Tabla I (a y b). Respuesta respiratoria evocada en condiciones de hipotermia aguda progresiva antes (basal), durante y después de la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH) en ratas con respiración espontánea. (a) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de flujo inspiratorio.

Temperatura	FLUJO INSPIRATORIO (ml/seg)		
	Basal	Durante	Después
Control(38°C)	0,22±0,032	0,54±0,088 ††	0,24±0,033
36°C	0,22±0,050	0,50±0,10 ††	0,23±0,043
34°C	0,21±0,047	0,42±0,064 ††	0,20±0,030 ##
32°C	0,21±0,051	0,42±0,064 ††	0,22±0,041
30°C	0,23±0,047	0,37±0,064 ††	0,22±0,044
28°C	0,26±0,069	0,36±0,072 ††	0,23±0,051
26°C	0,17±0,014	0,28±0,042 †	0,18±0,010
24°C	0,17±0,015	0,25±0,027 ††	0,17±0,016
Rc(38°C)	0,32±0,061	0,75±0,054 †††	0,29±0,032 #

(b) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de flujo espiratorio.

Temperatura	FLUJO ESPIRATORIO (ml/seg)		
	Basal	Durante	Después
Control(38°C)	0,37±0,049	0,70±0,10 ††	0,36±0,035
36°C	0,33±0,045	0,69±0,096 ††	0,34±0,041
34°C	0,27±0,022 *	0,56±0,056 ††	0,28±0,034 #
32°C	0,26±0,029 *	0,50±0,046 ††	0,25±0,029 ##
30°C	0,23±0,034 *	0,45±0,051 ††	0,25±0,040 ##
28°C	0,22±0,040 *	0,40±0,043 ††	0,22±0,040 ##
26°C	0,16±0,017 **	0,28±0,044 ††	0,17±0,020 ##
24°C	0,16±0,018 **	0,32±0,067 †	0,16±0,019 ##
Rc(38°C)	0,35±0,027	0,73±0,053 †††	0,36±0,035

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001. # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001.

\*: comparación del valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

†: comparación del valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.

#: comparación del valor de las variables tras la estimulación para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla I (c y d). Respuesta respiratoria evocada en condiciones de hipotermia aguda progresiva antes (basal), durante y después de la estimulación del aDH en ratas con respiración espontánea. (c) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de presión pleural inspiratoria.**

Temperatura	1 PRESIÓN PLEURAL INSPIRATORIA (cmH <sub>2</sub> O)		
	Basal	Durante	Después
Control(38°C)	-1,48±0,081	-2,31±0,25	-1,54±0,094
36°C	-1,36±0,059 *	-2,23±0,27 †	-1,46±0,073 #
34°C	-1,5±0,12	-2,26±0,26	-1,41±0,13
32°C	-1,6±0,11	-2,26±0,31 †	-1,39±0,15
30°C	-1,6±0,11	-2,15±0,29	-1,32±0,13 #
28°C	-1,6±0,13	-2,11±0,25 †	-1,37±0,13
26°C	-1,45±0,08	-1,81±0,2 †	-1,2±0,11 ##
24°C	-1,46±0,07	-1,77±0,2	-1,28±0,03 #
Rc(38°C)	-1,4±0,16	-2,34±0,35 †	-1,45±0,13

**(d) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de presión pleural espiratoria.**

Temperatura	2 PRESIÓN PLEURAL ESPIRATORIA (cmH <sub>2</sub> O)		
	Basal	Durante	Después
Control(38°C)	-0,57±0,098	-0,51±0,11 †	-0,57±0,09
36°C	-0,59±0,081	-0,61±0,15	-0,59±0,06
34°C	-0,54±0,065	-0,49±0,06	-0,5±0,04
32°C	-0,48±0,034	-0,39±0,04	-0,42±0,01
30°C	-0,41±0,044	-0,38±0,046	-0,42±0,02
28°C	-0,35±0,022	-0,42±0,035	-0,42±0,03
26°C	-0,29±0,04 *	-0,34±0,033	-0,34±0,03
24°C	-0,31±0,026 *	-0,37±0,031	-0,31±0,015
Rc(38°C)	-0,34±0,063	-0,35±0,23	-0,31±0,09

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001. # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001.

\*: comparación del valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

†: comparación del valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.

#: comparación del valor de las variables tras la estimulación para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla I (e y f). Respuesta respiratoria evocada en condiciones de hipotermia aguda progresiva antes (basal), durante y después de la estimulación del aDH en ratas con respiración espontánea. (e) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de tiempo inspiratorio.**

Temperatura	TIEMPO INSPIRATORIO (seg)		
	Basal	Durante	Después
Control(38°C)	0,22±0,0077	0,19±0,0043 ††	0,21±0,0062
36°C	0,23±0,0087 *	0,22±0,0064 †	0,25±0,013 ##
34°C	0,26±0,013 **	0,23±0,0081 ††	0,25±0,011 ##
32°C	0,27±0,017 *	0,24±0,011 †	0,27±0,013 ##
30°C	0,29±0,02 *	0,25±0,012 †	0,29±0,018 ##
28°C	0,28±0,018 *	0,27±0,017	0,30±0,017 ##
26°C	0,32±0,011 ***	0,30±0,0082	0,33±0,011 ##
24°C	0,34±0,011 ***	0,31±0,01 ††	0,34±0,017 ##
Rc(38°C)	0,21±0,01 *	0,16±0,0096 ††	0,20±0,008

**(f) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de tiempo espiratorio.**

Temperatura	TIEMPO ESPIRATORIO (seg)		
	Basal	Durante	Después
Control(38°C)	0,39±0,012	0,27±0,010 †††	0,37±0,017
36°C	0,42±0,023	0,30±0,018 †††	0,37±0,018
34°C	0,45±0,026 *	0,37±0,034 †	0,44±0,032 #
32°C	0,53±0,051 *	0,43±0,048 ††	0,52±0,059 #
30°C	0,60±0,074 *	0,49±0,062	0,57±0,064 #
28°C	0,69±0,10 *	0,57±0,08 †	0,69±0,092 #
26°C	0,88±0,11 **	0,84±0,10	0,94±0,14 ##
24°C	1,04±0,18 **	0,96±0,12	1,08±0,20 #
Rc(38°C)	0,32±0,027 *	0,20±0,018 ††	0,30±0,027 #

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001. # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001.

\*: comparación del valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

†: comparación del valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.

#: comparación del valor de las variables tras la estimulación para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla I (g y h). Respuesta respiratoria evocada en condiciones de hipotermia aguda progresiva antes (basal), durante y después de la estimulación del aDH en ratas con respiración espontánea. (g) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de volumen corriente.**

Temperatura	VOLUMEN CORRIENTE (ml)		
	Basal	Durante	Después
Control(38°C)	1,77±0,061	2,94±0,34 ††	1,72±0,026
36°C	1,77±0,089	3,20±0,28 ††	1,84±0,16
34°C	1,86±0,13	3,05±0,30 ††	1,85±0,16
32°C	1,97±0,15	3,26±0,35 ††	1,87±0,084
30°C	2,21±0,19	3,09±0,30 †	2,13±0,16
28°C	2,29±0,18	3,09±0,25 †	2,21±0,19
26°C	2,36±0,12 *	3,18±0,22 †	2,32±0,15 #
24°C	2,47±0,14 *	3,10±0,16 †	2,36±0,17 #
Rc(38°C)	2,03±0,22	3,81±0,28 ††	1,89±0,14

**(h) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) del índice de resistencia (IR).**

Temperatura	INDICE DE RESISTENCIA RESPIRATORIA		
	Basal	Durante	Después
Control(38°C)	1,73±0,33	1,54±0,2	1,65±0,3
36°C	1,47±0,26	1,43±0,19	1,6±0,3
34°C	1,93±0,28	1,77±0,1	1,88±0,28
32°C	2,32±0,17	1,96±0,14 †	2,06±0,24 #
30°C	2,45±0,19	2,07±0,27	1,89±0,26
28°C	2,46±0,22	2,24±0,21	2,21±0,36 #
26°C	3,32±0,23 *	2,51±0,22 ††	2,55±0,36 #
24°C	3,44±0,16 *	2,32±0,14 ††	2,9±0,15 #
Rc(38°C)	1,57±0,15	1,47±0,12	1,8±0,14

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001. # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001.

\*: comparación del valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

†: comparación del valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.

#: comparación del valor de las variables tras la estimulación para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla I (i y j). Respuesta respiratoria evocada en condiciones de hipotermia aguda progresiva antes (basal), durante y después de la estimulación del aDH en ratas con respiración espontánea. (i) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de índice de resistencia inspiratoria.**

Temperatura	IR INSPIRATORIA		
	Basal	Durante	Después
Control(38°C)	8,88±3	5,03±1,23	7,37±1,72
36°C	7,48±1,78	5,61±1,47	7,77±1,87
34°C	8,26±1,68	5,53±0,75 †	7,85±1,4
32°C	8,68±1,23	5,5±0,57 ††	6,88±1,12
30°C	7,4±0,98	5,6±0,65	6,19±1,06
28°C	6,63±1,14	5,94±0,67	6,35±1,05
26°C	8,08±0,29	6±0,44 †	6,87±0,75
24°C	8,34±0,22	6,65±0,5 ††	7,56±0,49
Rc(38°C)	4,66±0,61	3,02±0,25 †	5,11±0,53

**(j) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de índice de resistencia espiratoria.**

Temperatura	IR ESPIRATORIA		
	Basal	Durante	Después
Control(38°C)	1,77±0,46	0,42±0,11 †	1,62±0,4
36°C	1,86±0,41	1,04±0,31 ††	1,7±0,25
34°C	1,89±0,22	1,03±0,28 ††	1,72±0,18
32°C	1,76±0,23	0,91±0,23 ††	1,69±0,18
30°C	1,85±0,42	1,06±0,3 ††	1,75±0,32
28°C	1,59±0,24	1,3±0,29	1,87±0,41
26°C	1,83±0,29	1,28±0,12	1,88±0,18
24°C	2,11±0,3	1,28±0,22	1,94±0,12
Rc(38°C)	0,95±0,15	0,32±0,07 ††	0,8±0,18

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001. # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001.

\*: comparación del valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

†: comparación del valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.

#: comparación del valor de las variables tras la estimulación para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla I (k y l). Respuesta respiratoria evocada en condiciones de hipotermia aguda progresiva antes (basal), durante y después de la estimulación del aDH en ratas con respiración espontánea. (k)** Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de frecuencia respiratoria.

Temperatura	FRECUENCIA RESPIRATORIA (resp/min)		
	Basal	Durante	Después
Control(38°C)	100,31±2,82	128,86±4,2 †††	101,75±2,39
36°C	90,84±3,61 **	114,83±5,45 †††	95,4±3,64
34°C	87,16±5,21 *	109,67±8,74 ††	89,69±4,41 ##
32°C	79,54±7,01 *	95,53±10,05 ††	79,65±5,99 ##
30°C	74,18±7,94 *	87,92±10,56 †	75,69±7,02 ##
28°C	68,04±8,36 **	75,85±12,99	67,95±6,98 ##
26°C	52,45±4,86 ***	53,73±8,63	56,49±5,02 ##
24°C	48,69±4,99 ***	52,52±8,03	49,32±5,73 ##
Rc(38°C)	123,22±8,19 **	171,90±13,64 ††	119,64±6,6 #

**(l)** Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de volumen minuto.

Temperatura	VOLUMEN MINUTO (ml/min)		
	Basal	Durante	Después
Control(38°C)	177,4±5,3	372,8±35,6 ††	174,7±2,3
36°C	162±13,5	363,7±33,2 †††	177,6±21,1
34°C	165,8±23	335,8±42 ††	168,6±22,2
32°C	162,1±28,4	311,7±44,6 ††	150,9±17,4
30°C	173,2±34,7	279,4±48,1 ††	167,9±28,7
28°C	164,6±33,5	238,9±47,4 ††	157,6±28,9
26°C	126,4±16,5 *	170,7±27,2 †	133,5±18,8
24°C	121,9±17,1 *	161,3±22 ††	116,2±17,5 #
Rc(38°C)	253,1±37,5	667,3±81,4 ††	195,34±33 #

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001. # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001.

\*: comparación del valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

†: comparación del valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.

#: comparación del valor de las variables tras la estimulación para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla II (a y b). Respuesta cardiovascular evocada en condiciones de hipotermia aguda progresiva antes (basal) y durante la estimulación del aDH en ratas con respiración espontánea. (a) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial sistólica (PAs).**

Temperatura	PAs (mmHg)	
	Basal	Durante
Control(38°C)	124±2	166±6 †††
36°C	112±3 **	160±6 †††
34°C	113±6	163±6 †††
32°C	111±7	162±7 †††
30°C	115±6	165±6 †††
28°C	118±7	166±6 †††
26°C	114±6	162±5 †††
24°C	111±5	159±4 †††
Rc(38°C)	131±6	178±4 †††

**(b) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial diastólica (PAd).**

Temperatura	PAd (mmHg)	
	Basal	Durante
Control(38°C)	82±1	120±4 †††
36°C	73±3 **	114±4 †††
34°C	71±6	114±4 †††
32°C	68±7	109±5 †††
30°C	72±6	111±5 †††
28°C	75±7	111±5 ††
26°C	70±6	103±2 †††
24°C	70±8	102±3 ††
Rc(38°C)	94±5	132±6 †††

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001.

\*: comparación del valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

†: comparación del valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.

**Tabla II (c y d). Respuesta cardiovascular evocada en condiciones de hipotermia aguda progresiva antes (basal) y durante la estimulación del aDH en ratas con respiración espontánea. (c) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial media (PAm).**

Temperatura	PAm (mmHg)	
	Basal	Durante
Control(38°C)	96±0,5	134±4 †††
36°C	86±2 **	129±4 †††
34°C	85±6	130±5 †††
32°C	82±7	126±6 †††
30°C	86±5	129±5 †††
28°C	89±7	129±5 †††
26°C	85±6	123±2 †††
24°C	84±7	121±3 †††
Rc(38°C)	107±5	148±5 †††

**(d) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de frecuencia cardíaca (Fc).**

Temperatura	Fc (lpm)	
	Basal	Durante
Control(38°C)	358±8	395±7 †††
36°C	336±10 *	359±10 †††
34°C	345±17	349±16
32°C	326±18	323±18
30°C	310±20 *	300±19
28°C	287±19 **	270±18
26°C	245±14 ***	219±11 †
24°C	232±13 ***	208±10
Rc(38°C)	421±10 ***	450±9 †††

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001.

\*: comparación del valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

†: comparación del valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.

**Tabla III (a y b). Cambios respiratorios durante la estimulación del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea. (a) Se muestra la intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de flujos respiratorios.**

Temperatura	INTENSIDAD DE CAMBIO	
	Flujo inspiratorio (ml/seg)	Flujo espiratorio (ml/seg)
Control(38°C)	0,32±0,058	0,33±0,067
36°C	0,28±0,059	0,36±0,067
34°C	0,21±0,044	0,29±0,051
32°C	0,21±0,043	0,24±0,042
30°C	0,15±0,035 *	0,22±0,044
28°C	0,099±0,11 **	0,18±0,04
26°C	0,11±0,039 *	0,12±0,032
24°C	0,082±0,02 **	0,16±0,062
Rc(38°C)	0,43±0,062	0,38±0,045

**(b) Se muestra la intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de presiones pleurales (P pl).**

Temperatura	INTENSIDAD DE CAMBIO	
	P pl inspiratoria (cmH <sub>2</sub> O)	P pl espiratoria (cmH <sub>2</sub> O)
Control(38°C)	-0,83±0,33	0,063±0,021
36°C	-0,87±0,33	-0,025±0,09
34°C	-0,76±0,3	0,055±0,045
32°C	-0,66±0,24	0,09±0,055
30°C	-0,56±0,24	0,032±0,035
28°C	-0,51±0,17	-0,072±0,016 *
26°C	-0,36±0,12	-0,048±0,038 *
24°C	-0,31±0,13	-0,053±0,046
Rc(38°C)	-0,94±0,38	-0,009±0,22

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.  
\*: comparación de la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla III (c). Cambios respiratorios durante la estimulación del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.** Se muestra la intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de tiempos respiratorios.

Temperatura	INTENSIDAD DE CAMBIO	
	T. inspiratorio (seg)	T. espiratorio (seg)
Control(38°C)	-0,025±0,007	-0,12±0,013
36°C	-0,019±0,0061	-0,12±0,019
34°C	-0,029±0,0072	-0,081±0,024
32°C	-0,026±0,0096	-0,10±0,025
30°C	-0,037±0,011	-0,11±0,054
28°C	-0,016±0,0081	-0,12±0,04
26°C	-0,021±0,013	-0,035±0,062
24°C	-0,029±0,0098	-0,086±0,13
Rc(38°C)	-0,047±0,01	-0,11±0,02

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

\*: comparación de la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla III (d y e). Cambios respiratorios durante la estimulación del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea. (d)** Se muestra la intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de volumen corriente.

Temperatura	INTENSIDAD DE CAMBIO
	Vol. corriente (ml)
Control(38°C)	1,17±0,31
36°C	1,43±0,27
34°C	1,19±0,3
32°C	1,29±0,36
30°C	0,88±0,31
28°C	0,8±0,24
26°C	0,82±0,24
24°C	0,63±0,2 *
Rc(38°C)	1,79±0,4

**(e)** Se muestra la intensidad de cambio (IC) en valores absolutos promediados (n=8) del índice de resistencia respiratoria, inspiratoria y espiratoria.

Temperatura	IC INDICE DE RESISTENCIA		
	Respiratoria	Inspiratoria	Espiratoria
Control(38°C)	-0,19±0,23	-3,85±1,82	-1,35±0,5
36°C	-0,034±0,15	-1,87±0,81	-0,82±0,11
34°C	-0,16±0,26	-2,73±1,04	-0,86±0,2
32°C	-0,36±0,11	-3,2±0,75	-0,84±0,14
30°C	-0,38±0,19	-1,8±0,7	-0,8±0,17
28°C	-0,22±0,16	-0,68±0,67	-0,29±0,24
26°C	-0,81±0,13 *	-2,08±0,57	-0,55±0,23
24°C	-1,12±0,25 *	-1,69±0,36	-0,83±0,4
Rc(38°C)	-0,1±0,22	-1,64±0,61	-0,62±0,13

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

\*: comparación de la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla III (f y g). Cambios respiratorios durante la estimulación del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea. (f) Se muestra la intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de frecuencia respiratoria.**

Temperatura	INTENSIDAD DE CAMBIO
	Frecuencia Respiratoria (resp/min)
Control(38°C)	28,55±4,14
36°C	23,99±3,87
34°C	22,51±4,36
32°C	15,99±3,81 **
30°C	13,74±4,87 **
28°C	7,81±5,63 **
26°C	1,28±5,38 **
24°C	3,83±6,12 **
Rc(38°C)	48,68±9,81 *

**(g) Se muestra la intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de volumen minuto.**

Temperatura	INTENSIDAD DE CAMBIO
	Vol. minuto (ml/min)
Control(38°C)	195,3±33
36°C	201,7±25,4
34°C	170±28
32°C	149,6±27,5
30°C	106,2±19,8 *
28°C	74,3±16,5 **
26°C	44,3±12,9 **
24°C	39,3±10,5 **
Rc(38°C)	414,3±72,6 *

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

\*: comparación de la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla IV (a). Cambios cardiovasculares durante la estimulación del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.** Se muestra la intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial sistólica (PAs) y presión arterial diastólica (PAd).

Temperatura	INTENSIDAD DE CAMBIO	
	PAs (mmHg)	PAd (mmHg)
Control(38°C)	42±5	38±4
36°C	48±5	41±5
34°C	50±7	43±6
32°C	51±6	41±6
30°C	51±5	40±4
28°C	48±5	36±5
26°C	48±4	33±5
24°C	48±4	32±6
Rc(38°C)	47±2	38±2

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

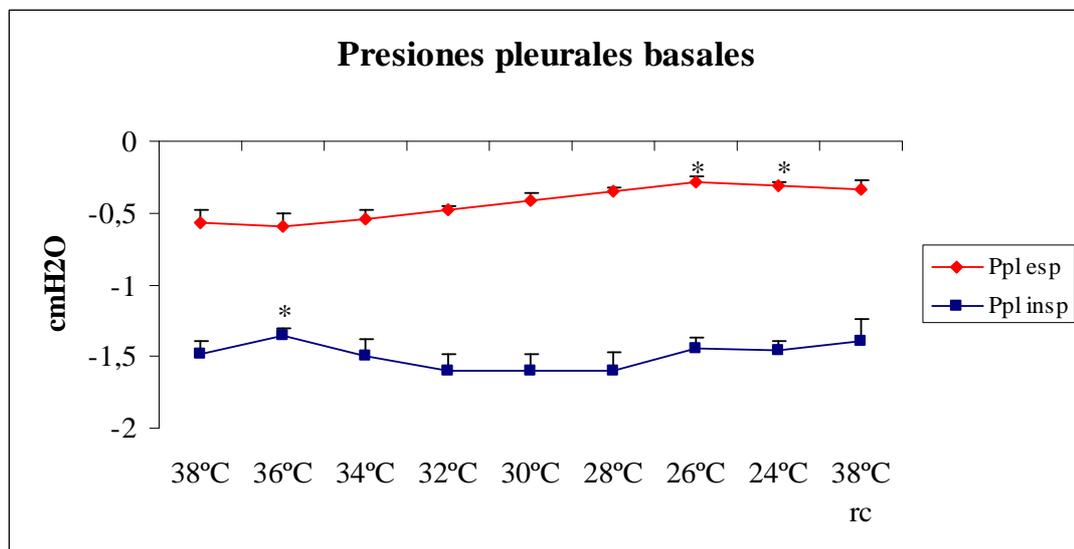
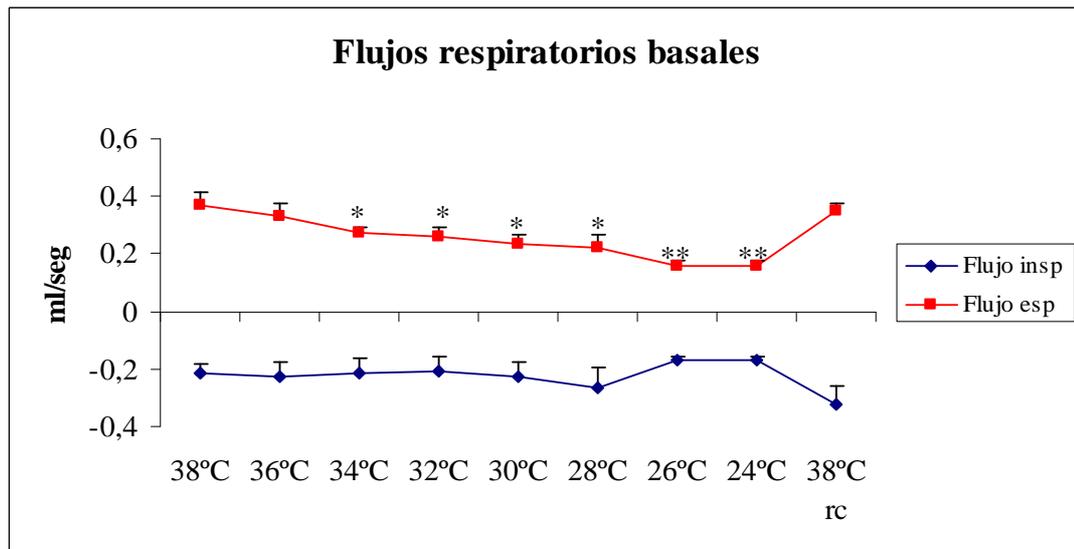
\*: comparación de la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla IV (b). Cambios cardiovasculares durante la estimulación del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.** Se muestra la intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial media (PAm) y frecuencia cardiaca (Fc).

Temperatura	INTENSIDAD DE CAMBIO	
	PAm (mmHg)	Fc (lpm)
Control(38°C)	38±4	37±4
36°C	43±5	23±2 *
34°C	45±6	4±3 ***
32°C	44±6	-3±3 ***
30°C	43±4	-10±6 **
28°C	40±5	-17±9 **
26°C	38±4	-27±11 **
24°C	37±4	-24±10 **
Rc(38°C)	41±2	29±3 *

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

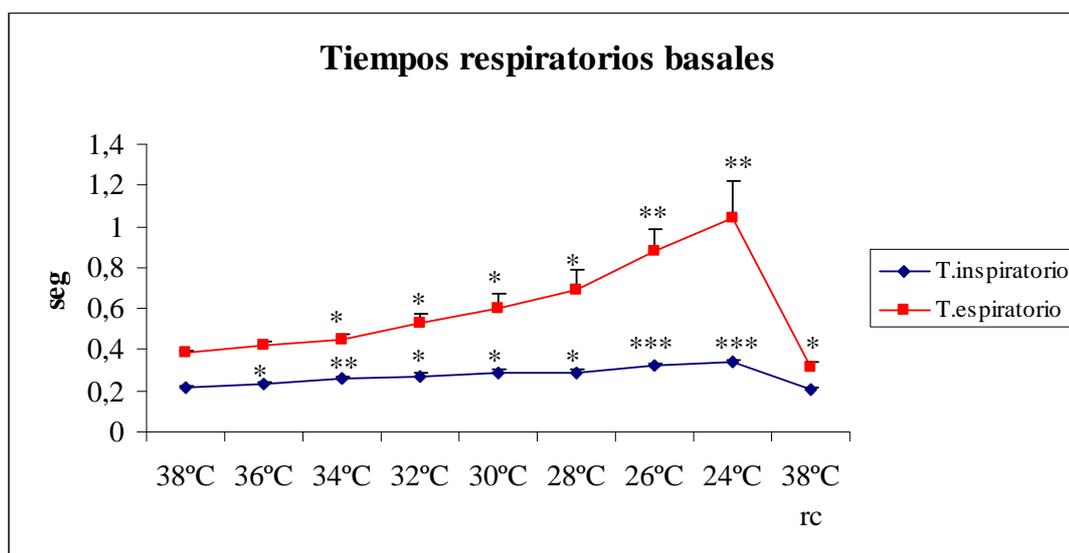
\*: comparación de la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



**Figura 16.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) de flujo respiratorio y presión pleural en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

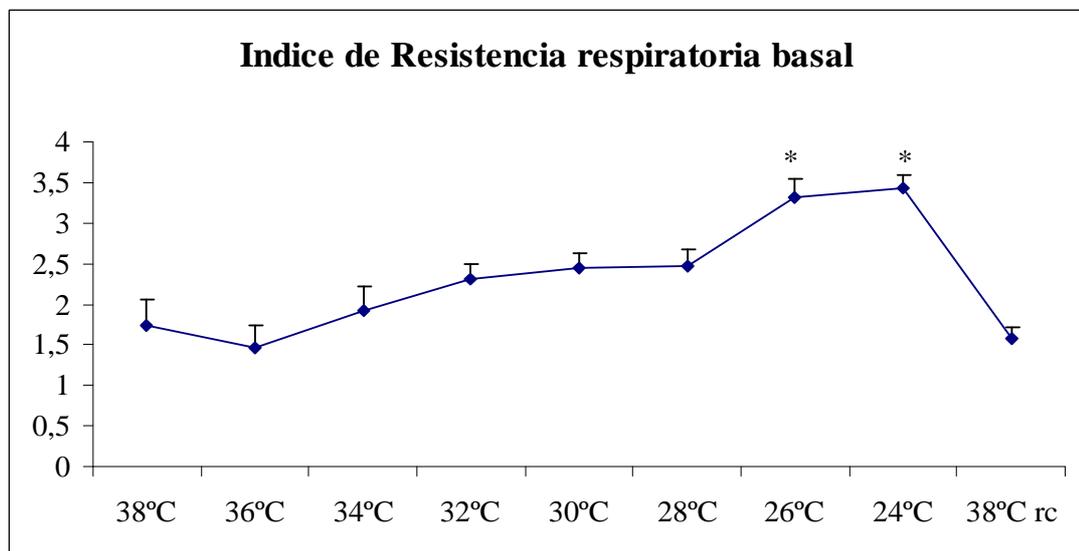
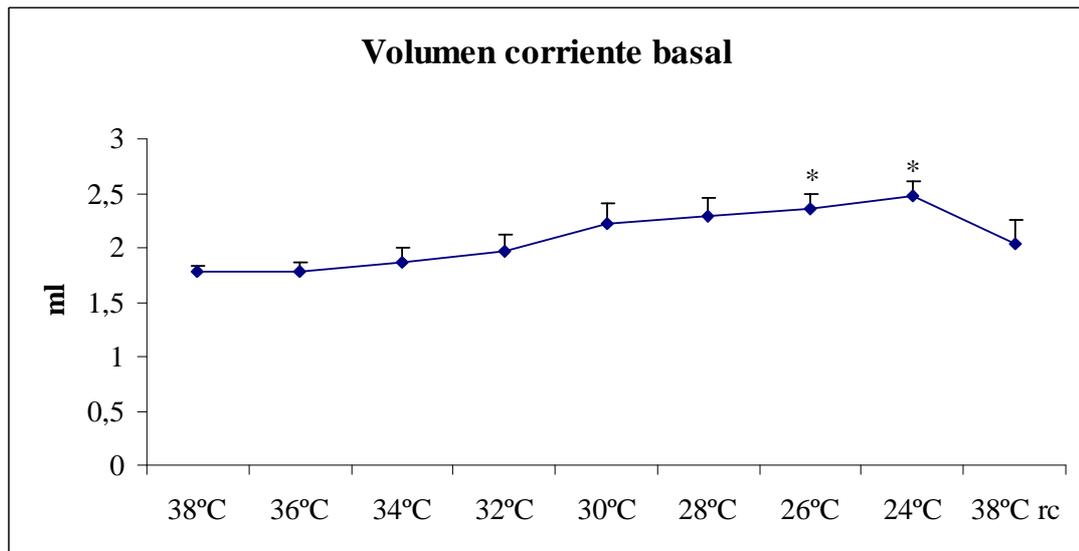
En azul se representa flujo respiratorio y presión pleural inspiratorios. En rosa se representa flujo respiratorio y presión pleural espiratorios.

Los datos se muestran como media  $\pm$  error estándar de la media (SEM). Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



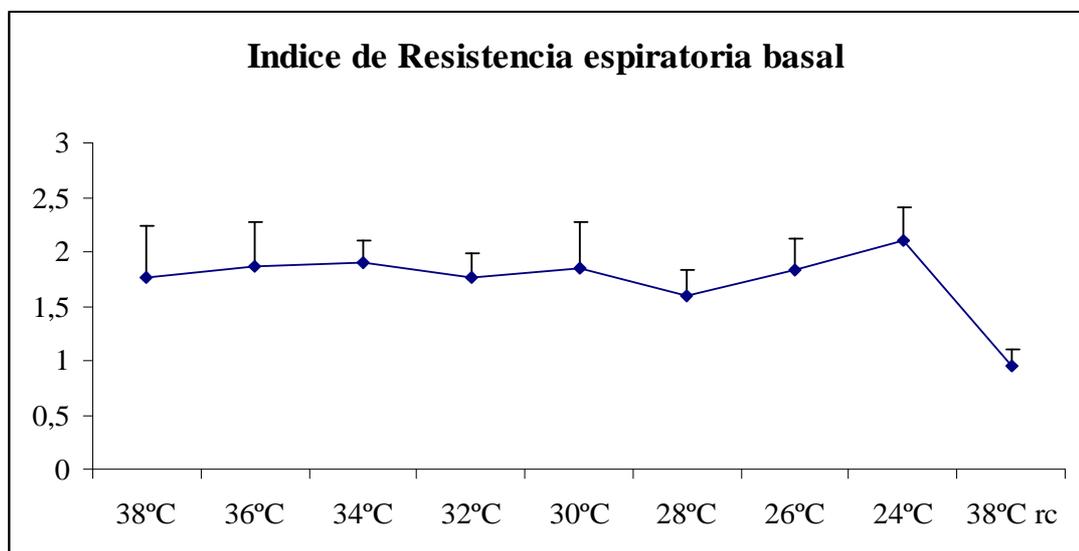
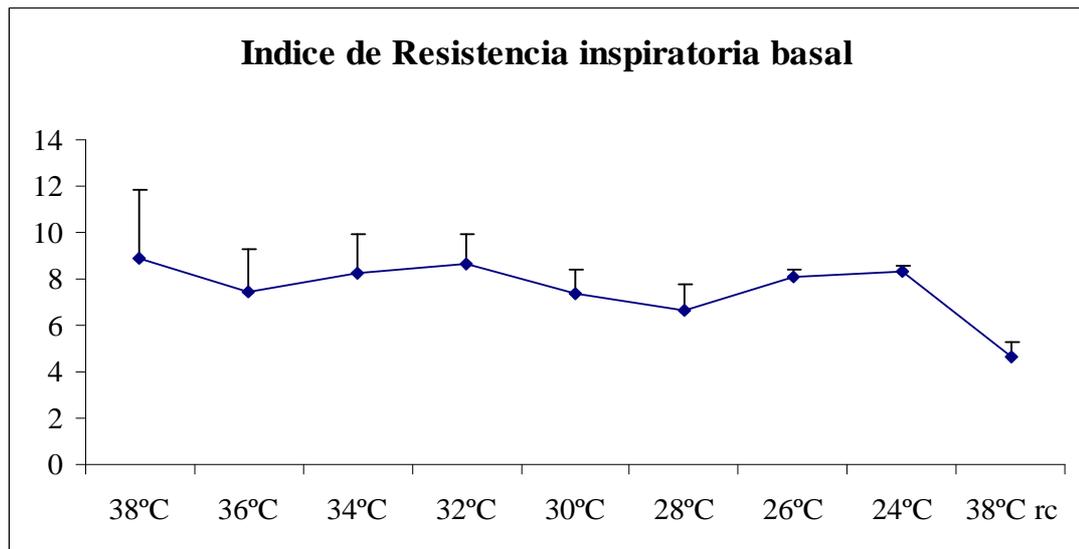
**Figura 17.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) de los tiempos respiratorios inspiratorio (azul) y expiratorio (rosa) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



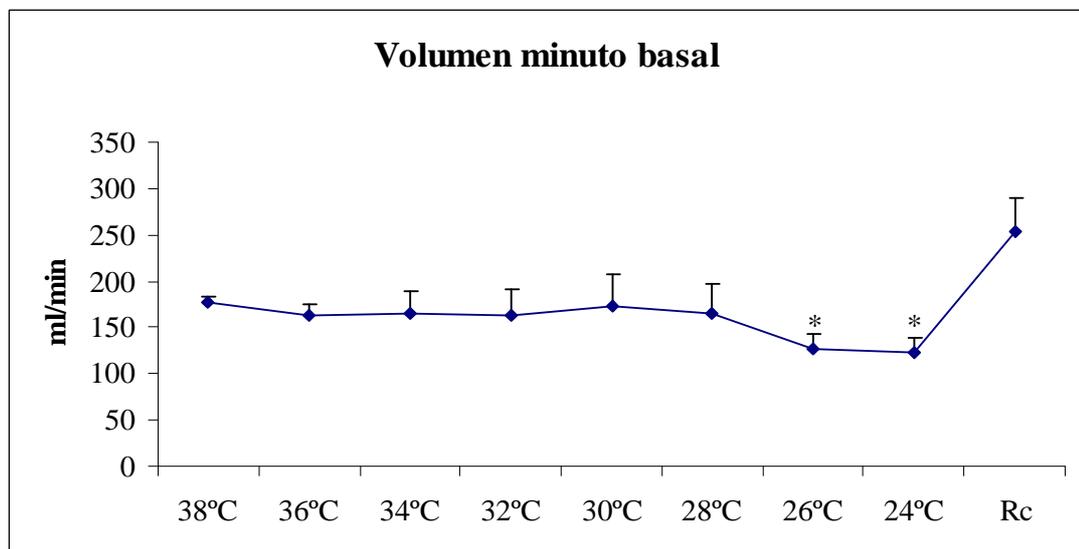
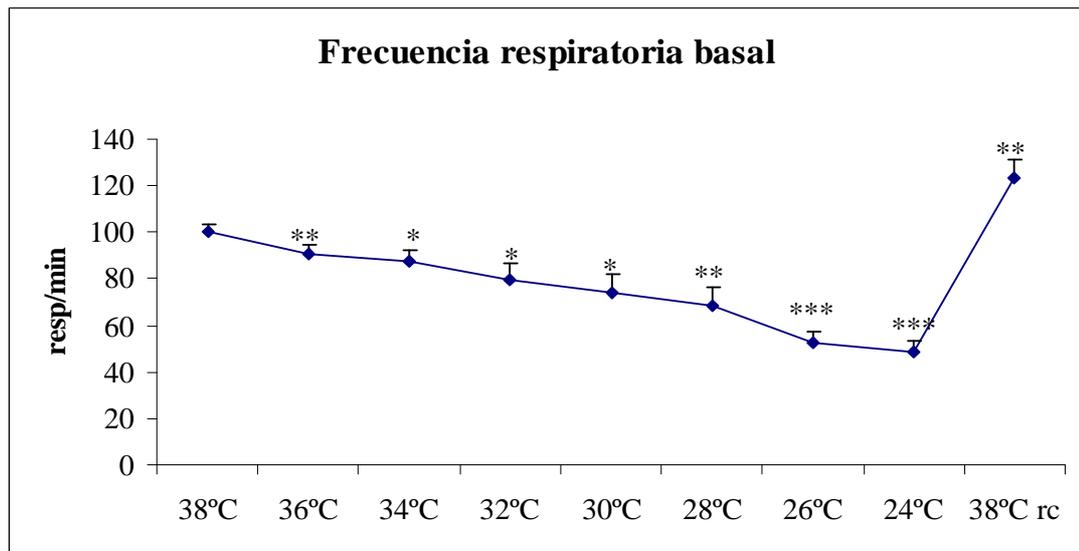
**Figura 18.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) del volumen corriente y del índice de resistencia (IR) respiratoria en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



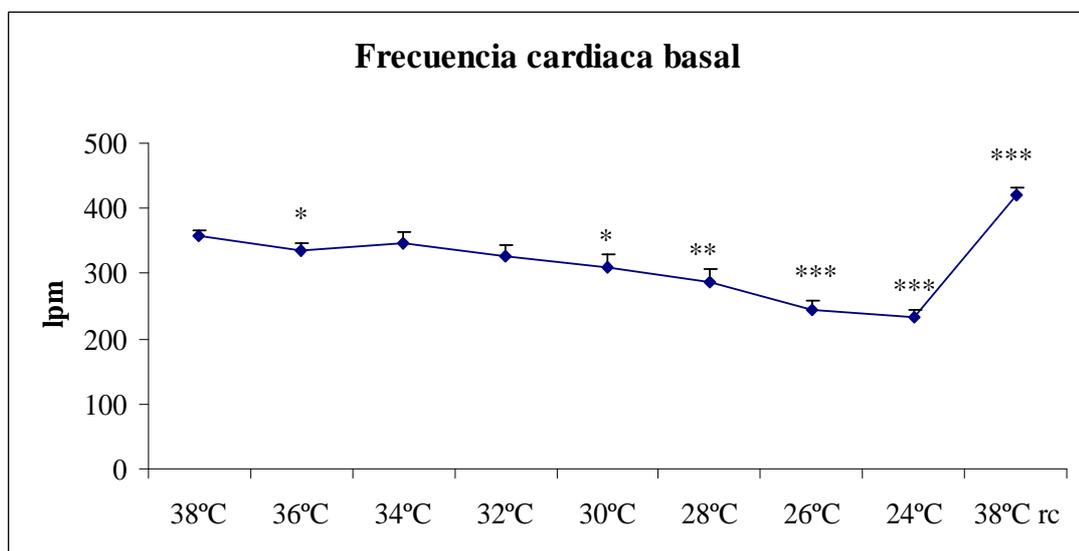
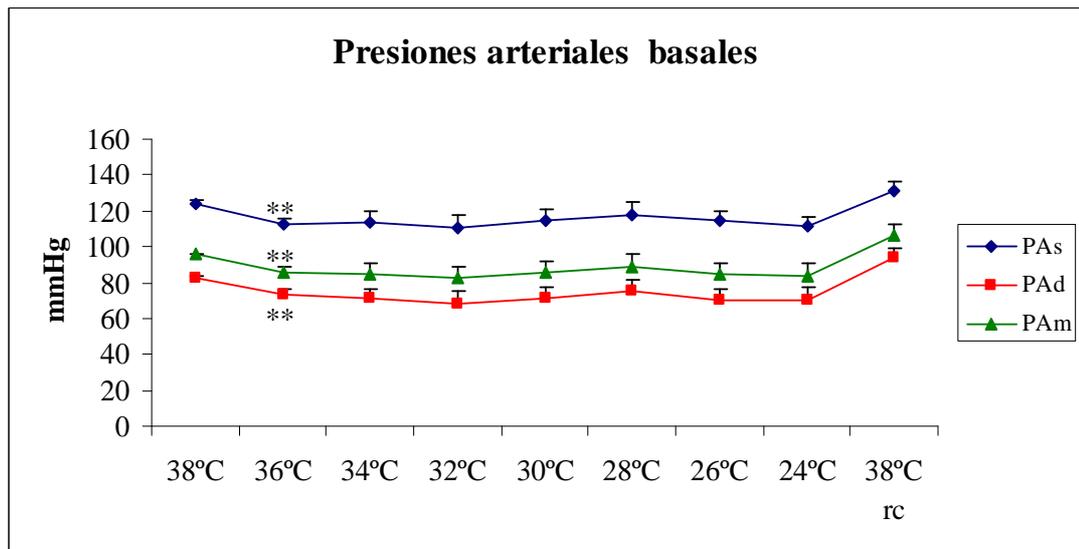
**Figura 19.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) del índice de resistencia inspiratorio (IR insp) y espiratorio (IR esp) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



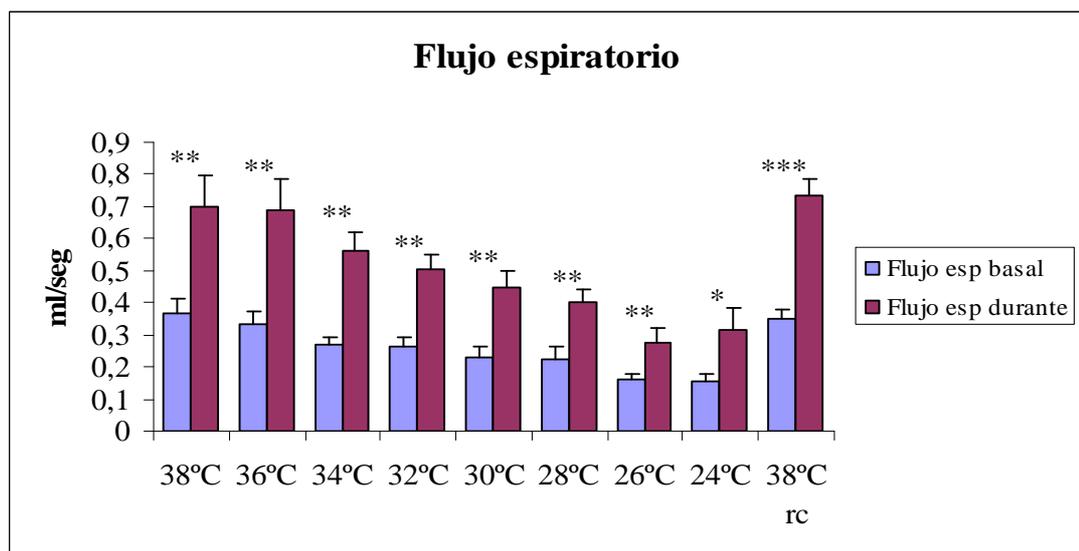
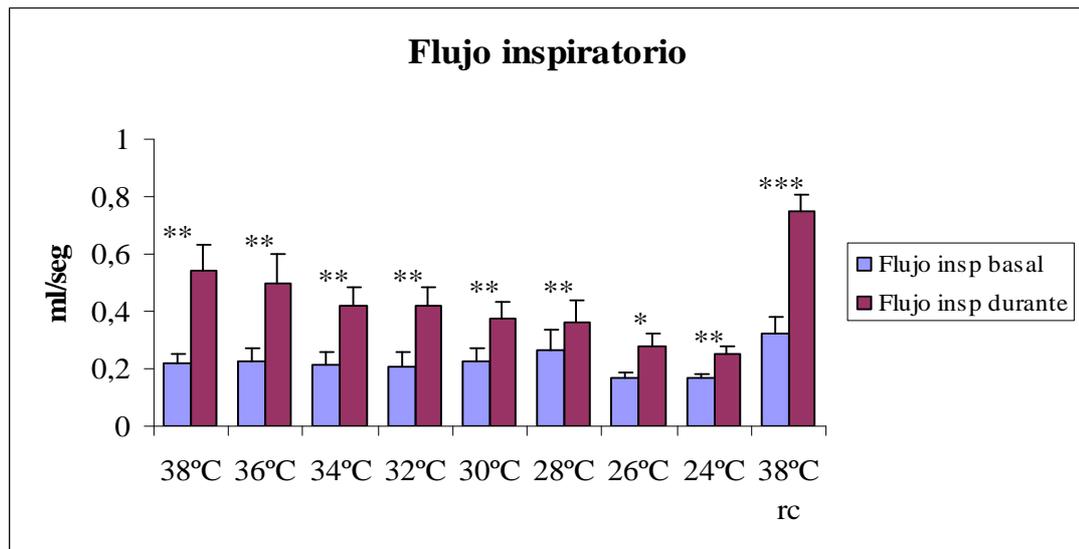
**Figura 20.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) de la frecuencia respiratoria y volumen minuto en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



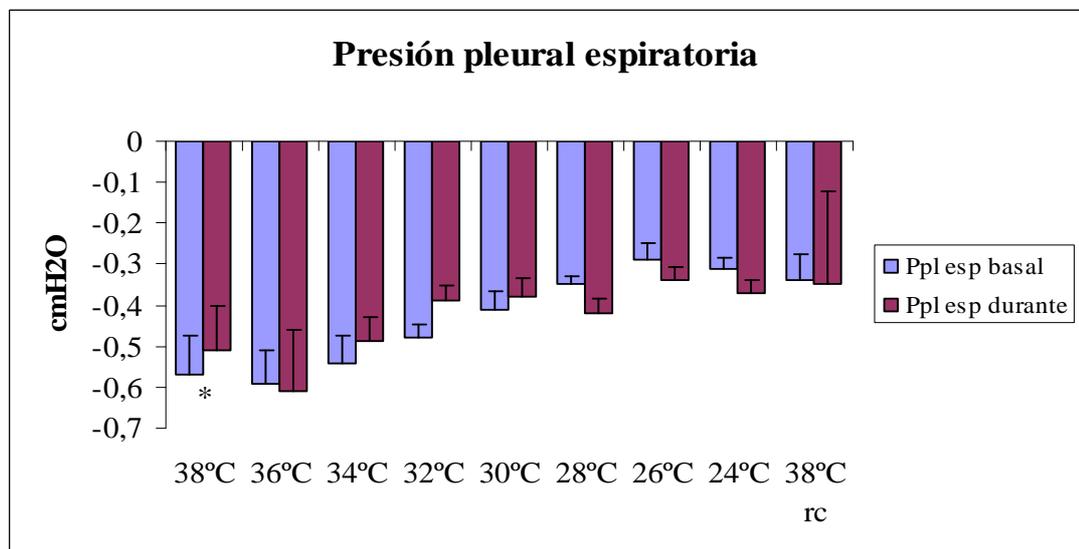
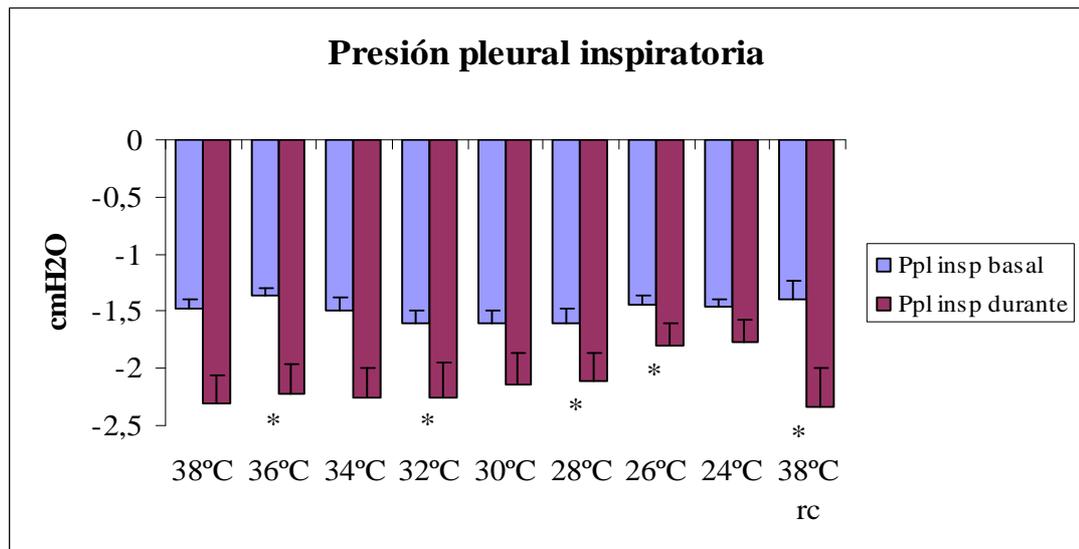
**Figura 21.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial sistólica (PAs), presión arterial diastólica (PAd), presión arterial media (PAm) y frecuencia cardíaca (Fc) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



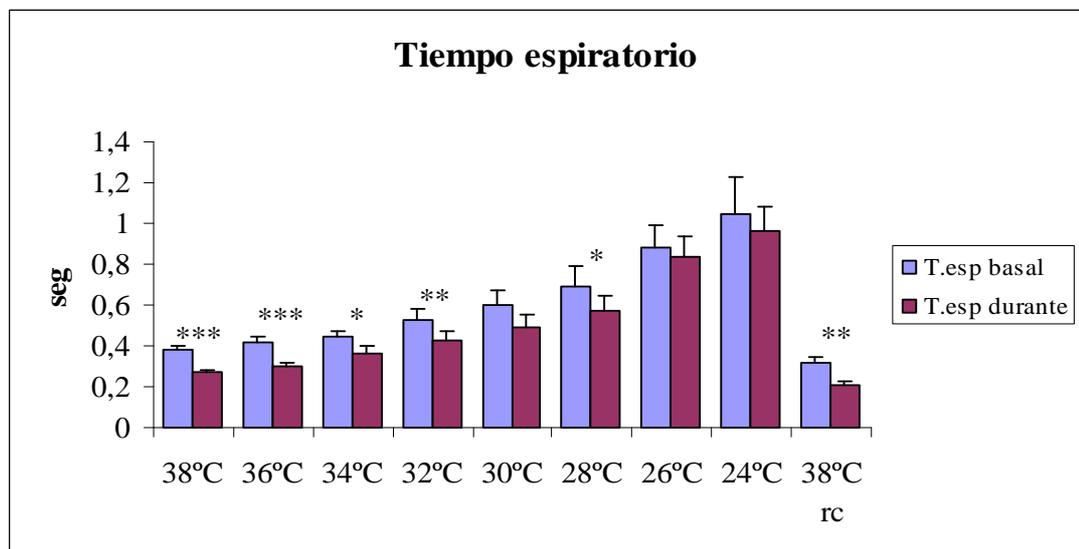
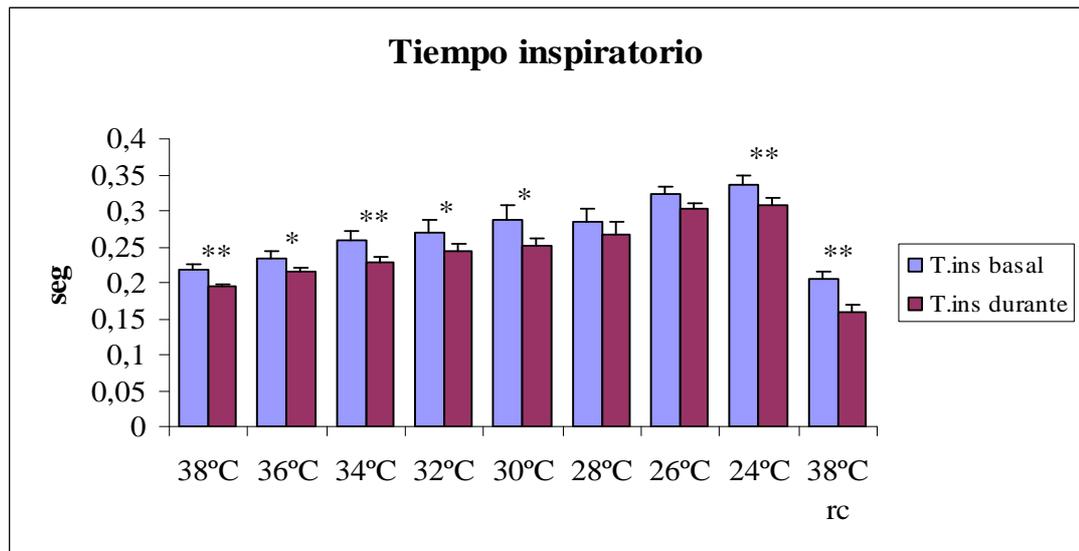
**Figura 22.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) del flujo respiratorio inspiratorio y espiratorio basales (azul) y durante la estimulación eléctrica del área de defensa hipotalámica (aDH) (rosa) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.



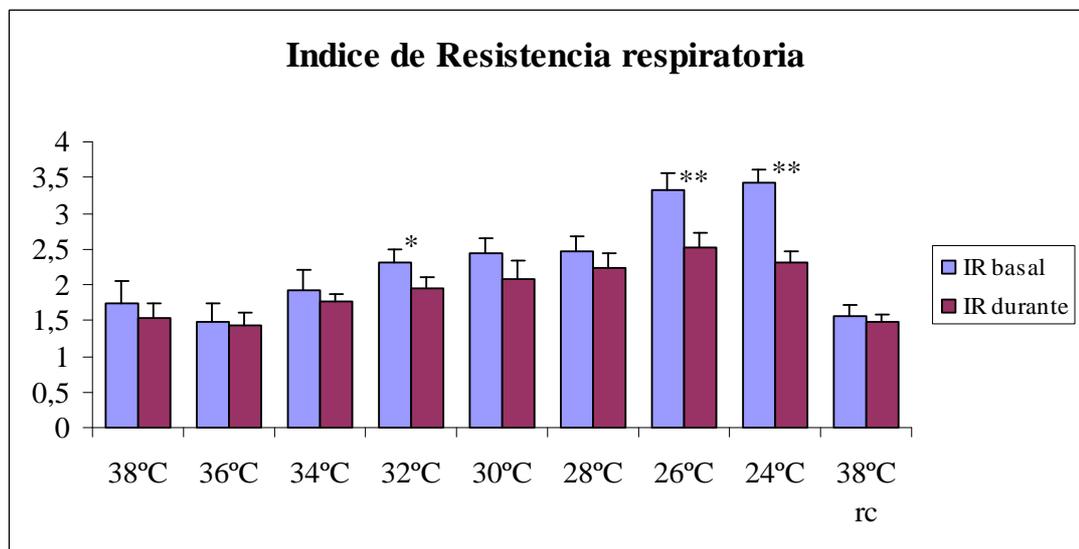
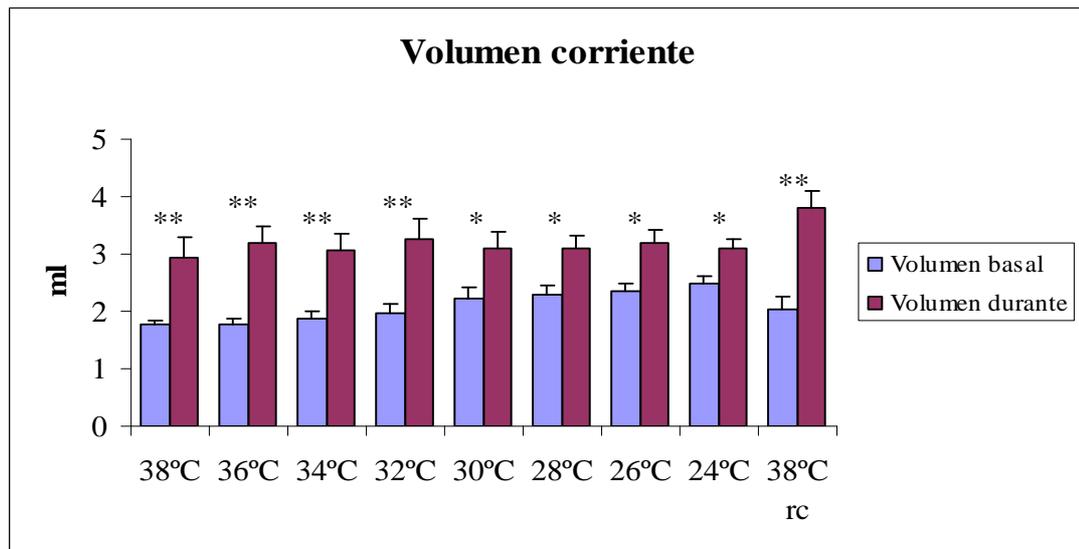
**Figura 23.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) de la presión pleural inspiratoria y espiratoria basales (azul) y durante la estimulación eléctrica del aDH (rosa) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.



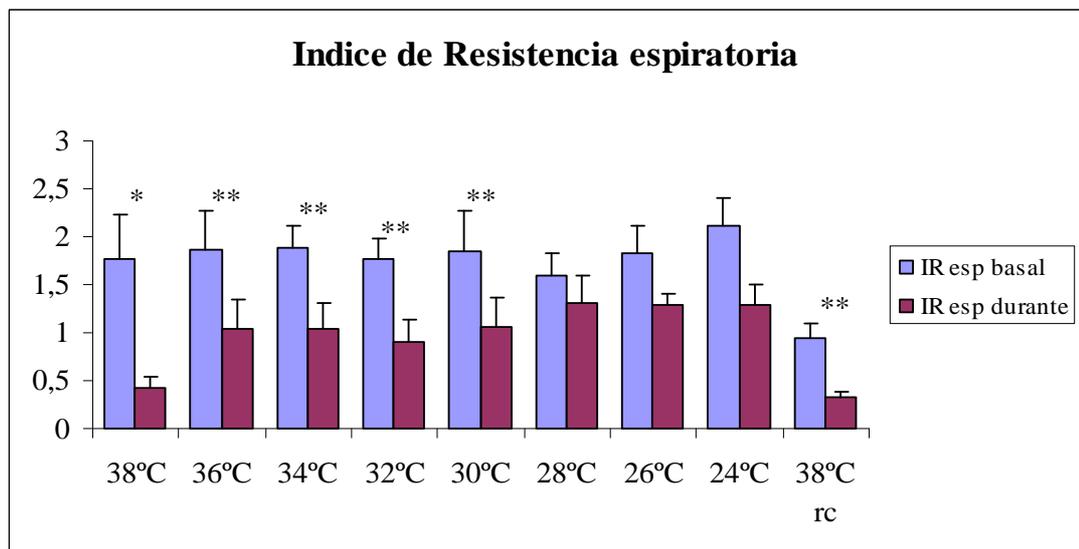
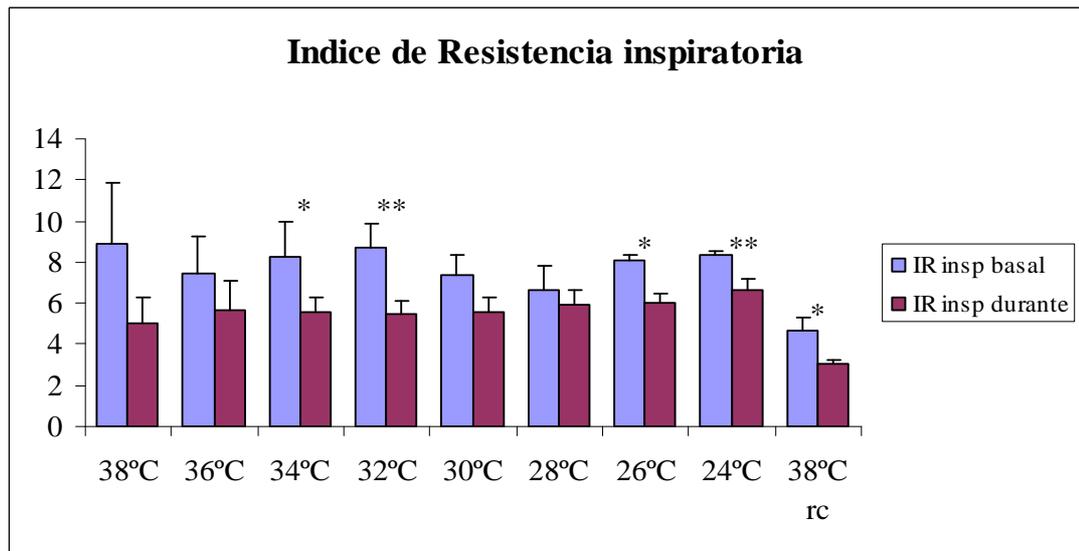
**Figura 24.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) del tiempo inspiratorio y espiratorio basales (azul) y durante la estimulación eléctrica del aDH (rosa) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.



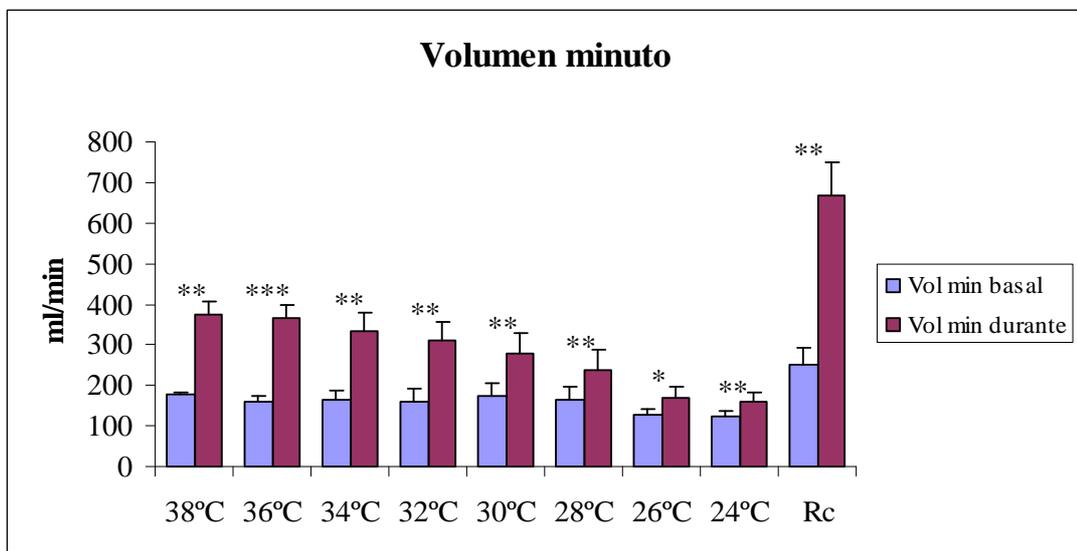
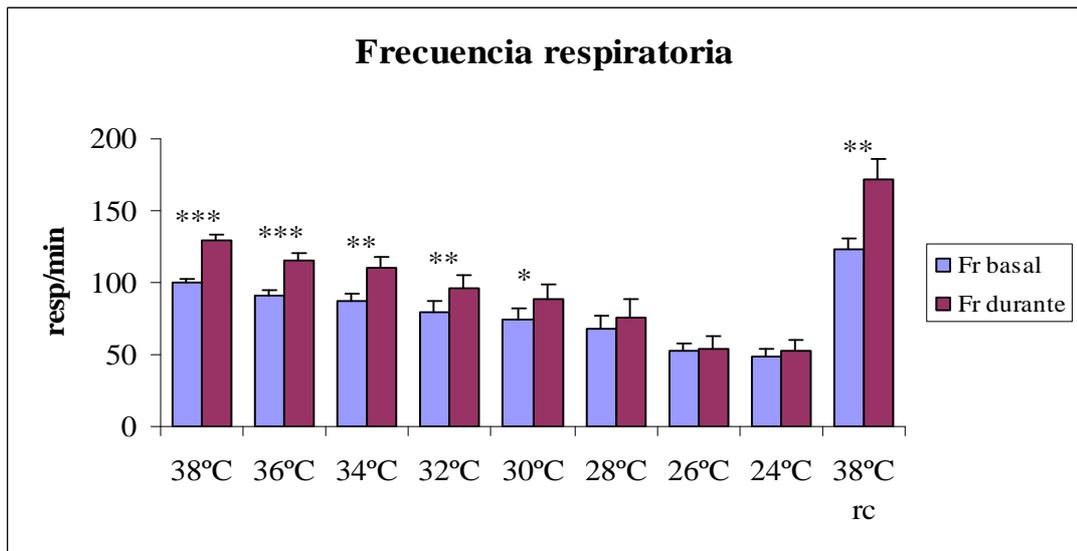
**Figura 25.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) del volumen corriente e IR respiratoria basales (azul) y durante la estimulación eléctrica del aDH (rosa) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.



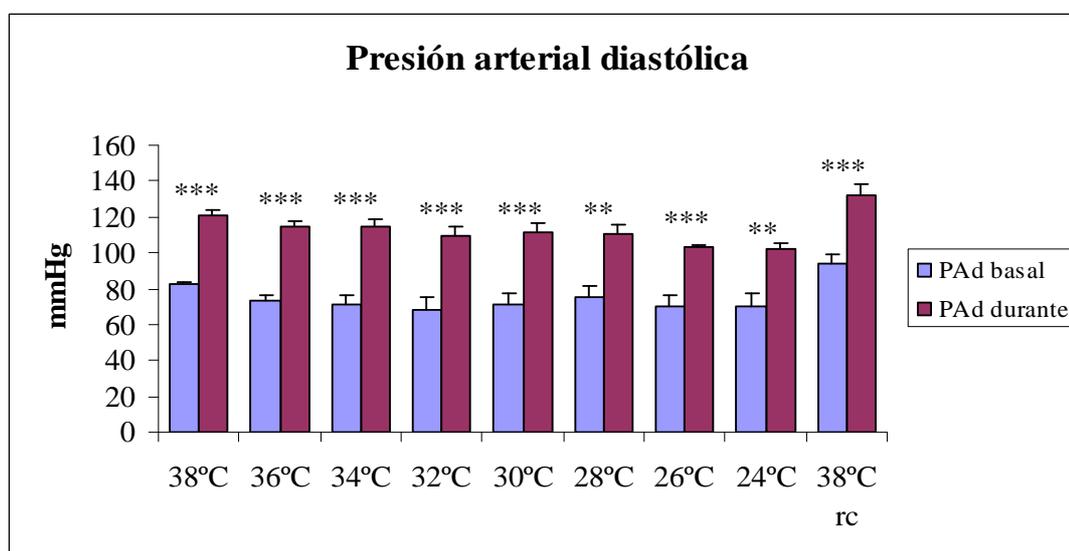
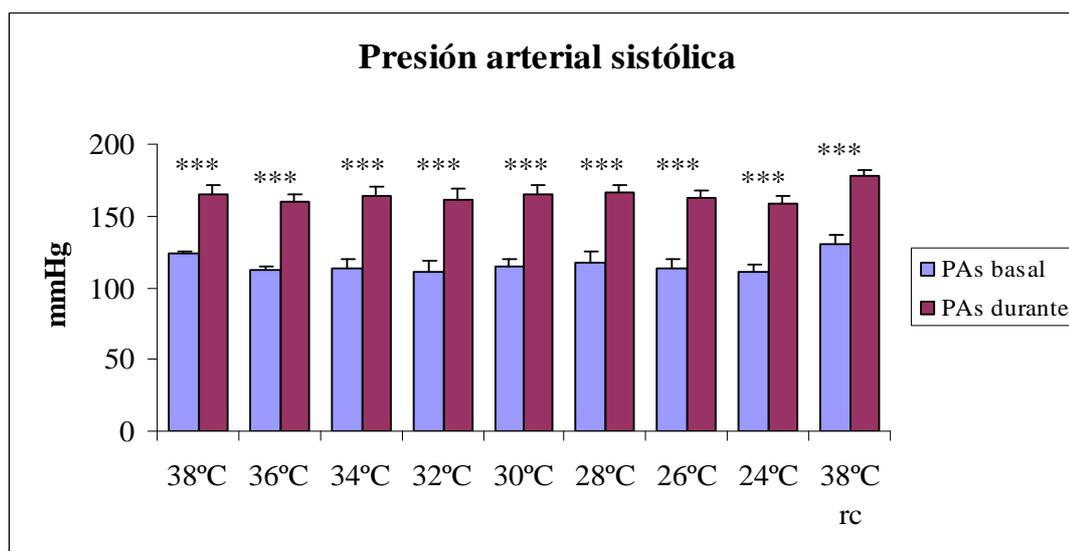
**Figura 26.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) del IR inspiratoria y espiratoria basales (azul) y durante la estimulación eléctrica del aDH (rosa) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.



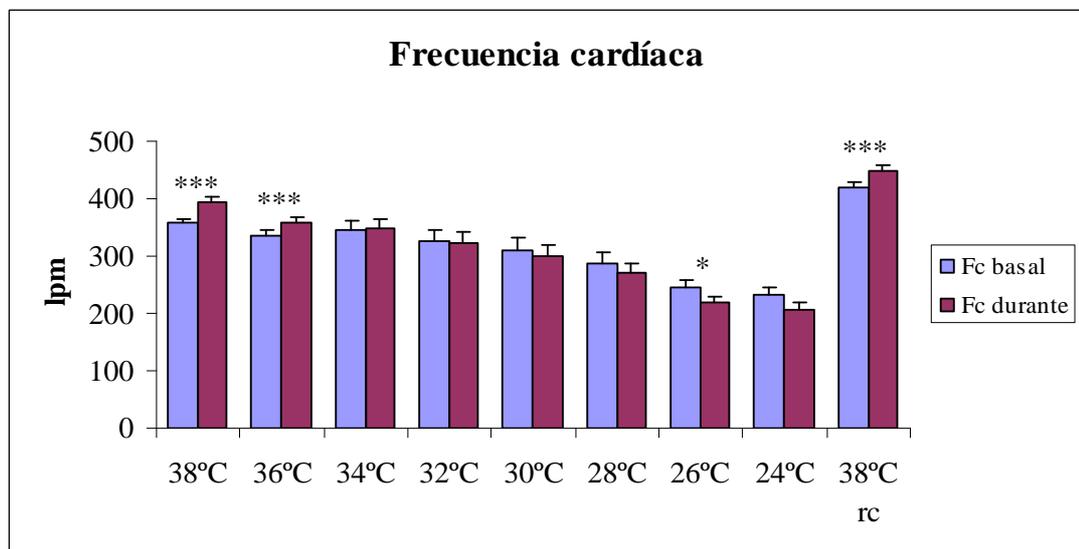
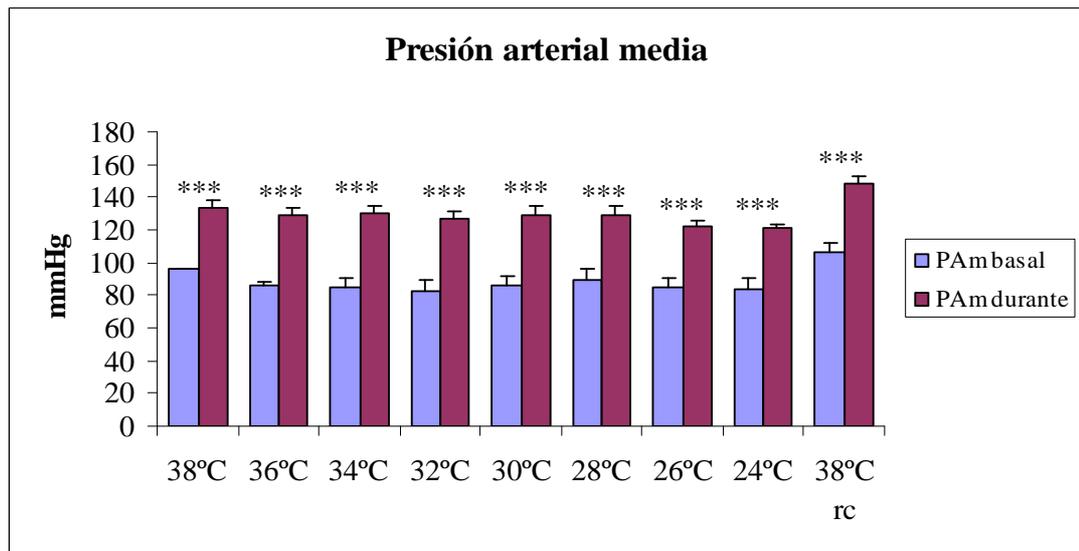
**Figura 27.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) de frecuencia respiratoria y volumen minuto basales (azul) y durante la estimulación eléctrica del aDH (rosa) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.



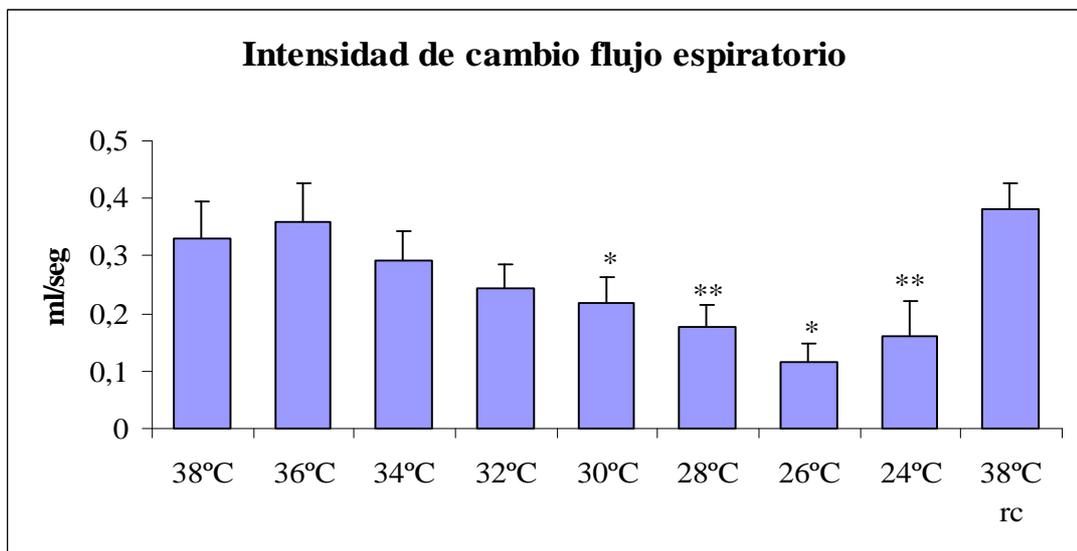
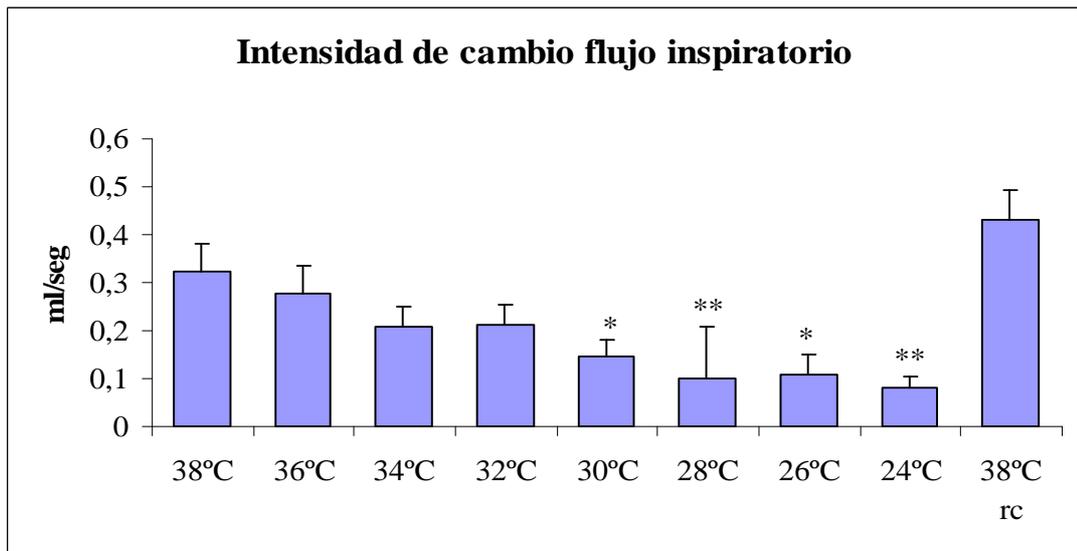
**Figura 28.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial sistólica (PAs) y presión arterial diastólica basales (PAd) (azul) y durante la estimulación eléctrica del aDH (rosa) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.



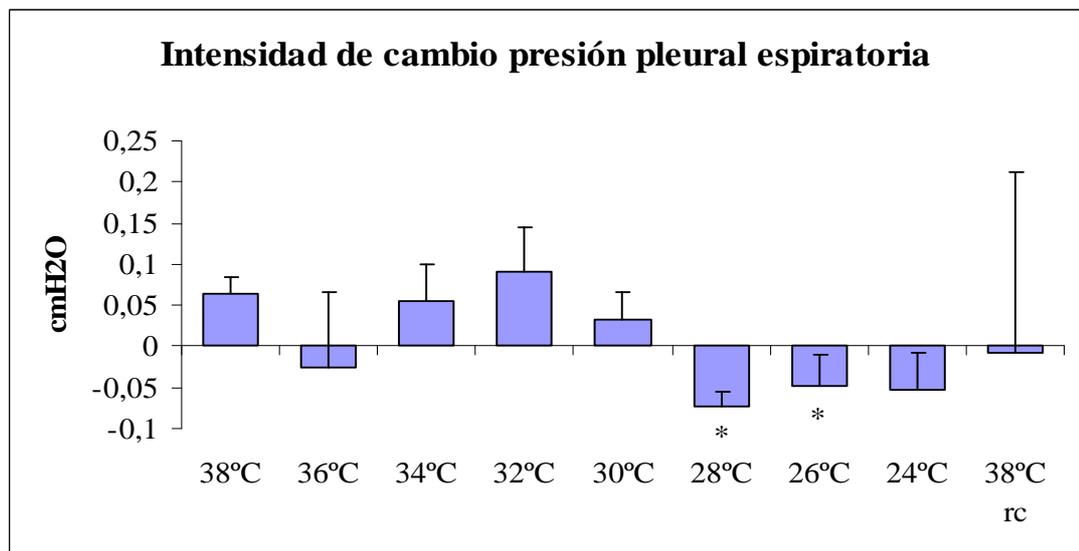
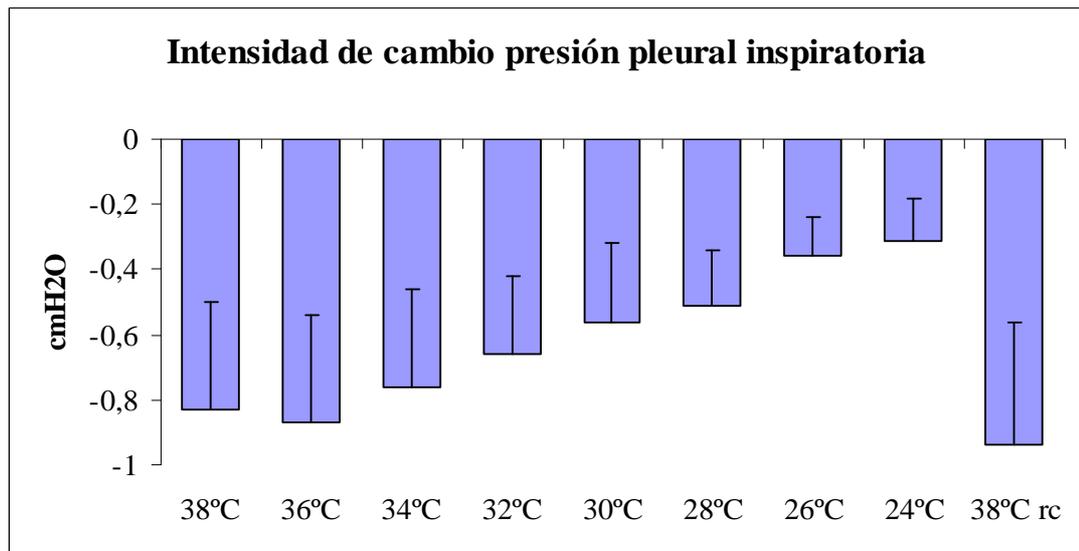
**Figura 29.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial media (PAm) y frecuencia cardíaca (Fc) basales (azul) y durante la estimulación eléctrica del aDH (rosa) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.



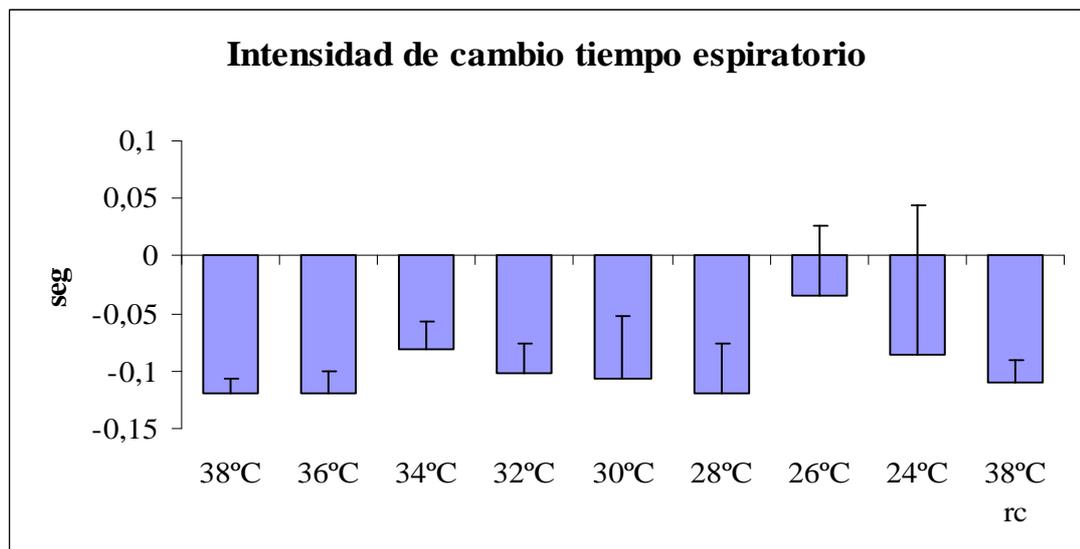
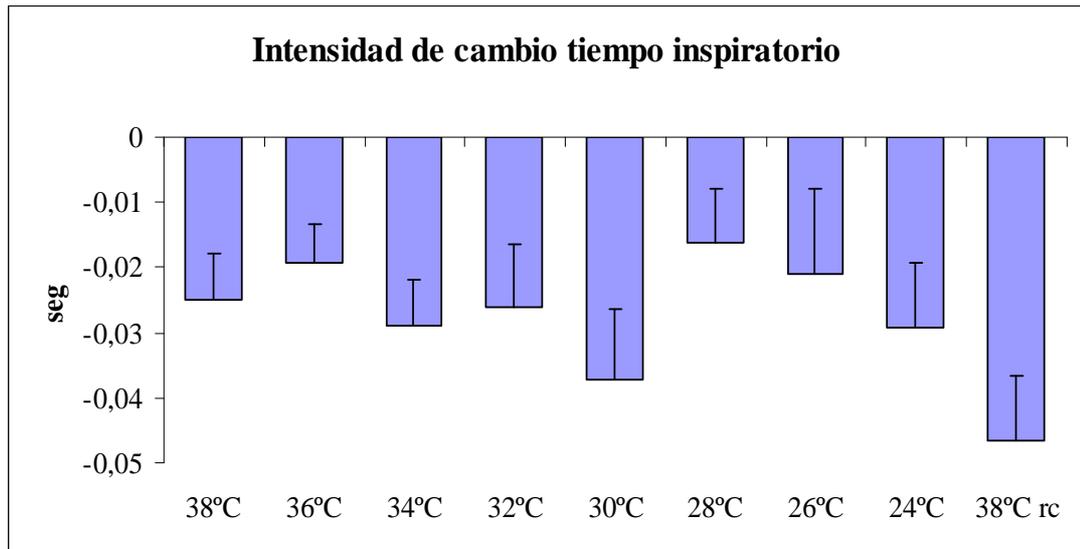
**Figura 30.** Intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de los flujos respiratorios durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



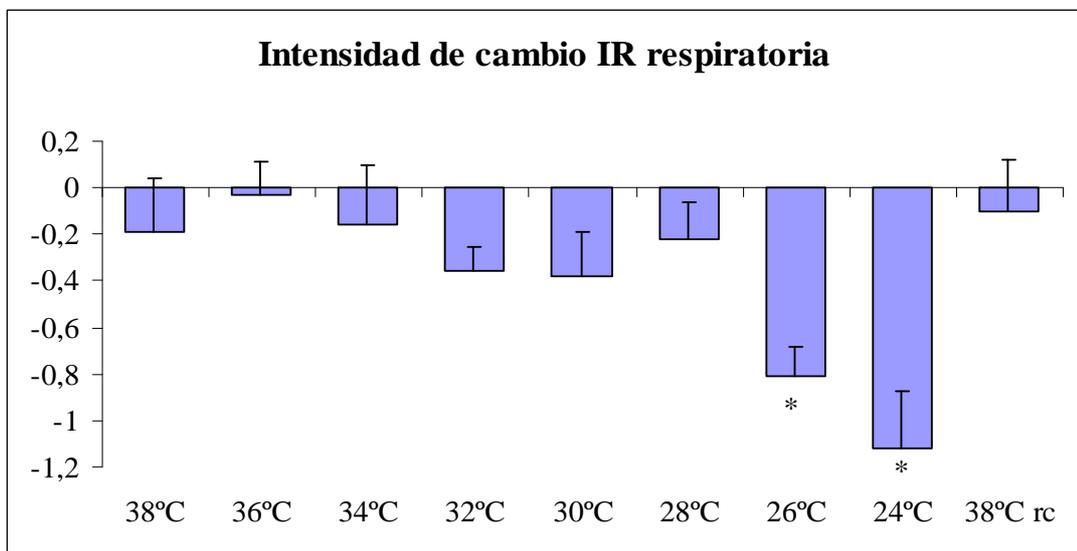
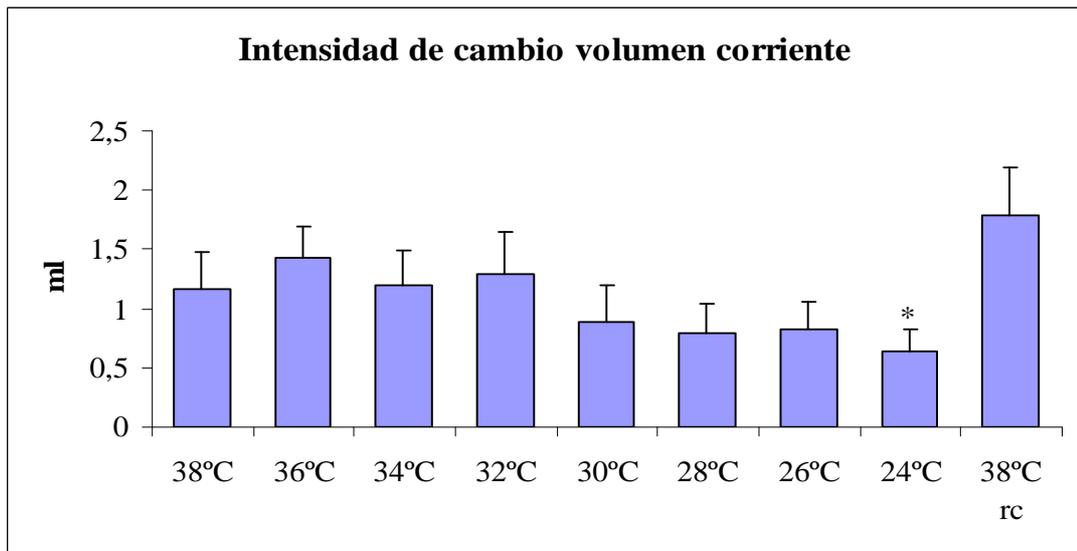
**Figura 31.** Intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de las presiones pleurales durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



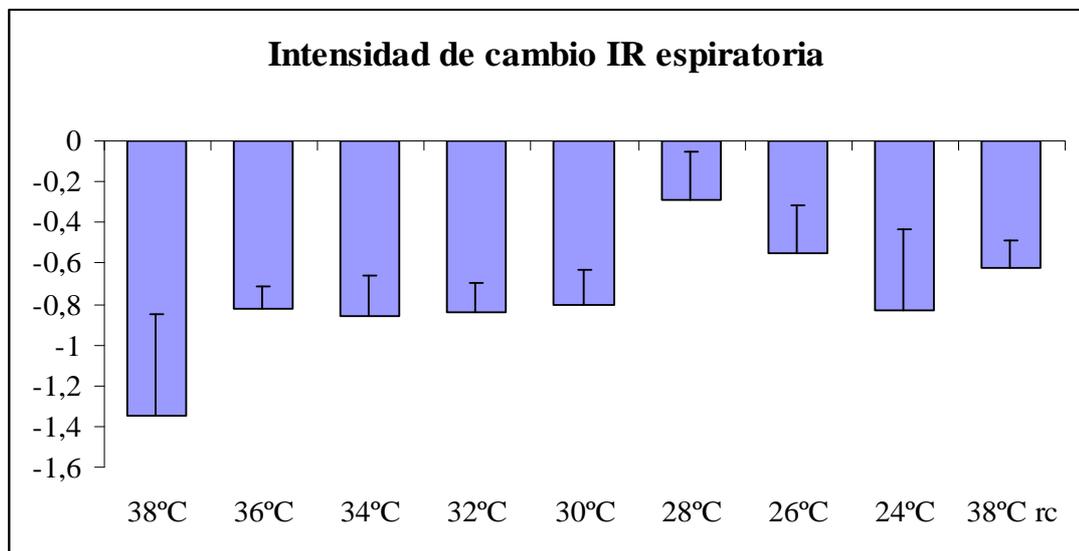
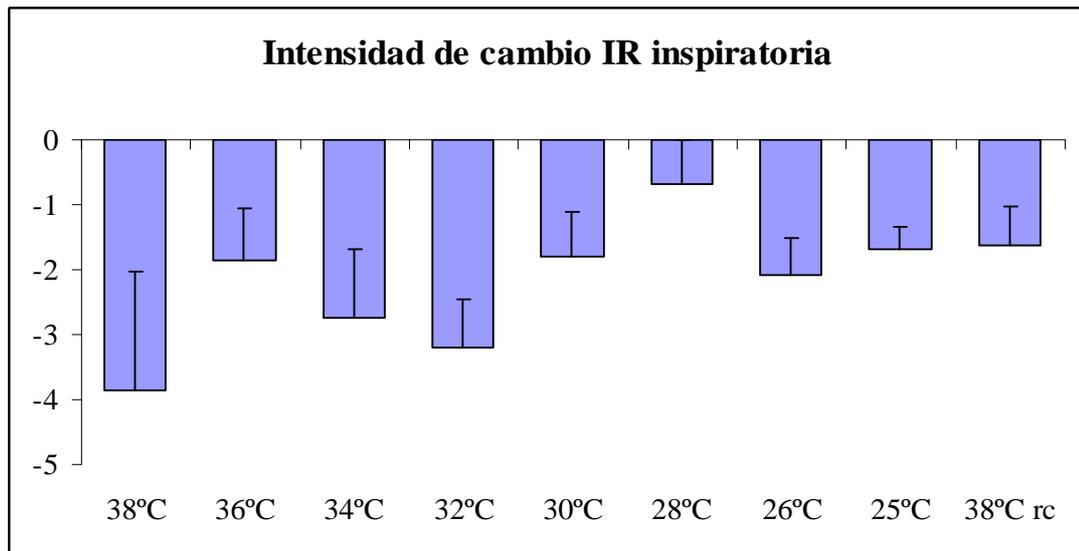
**Figura 32.** Intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de los tiempos respiratorios durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



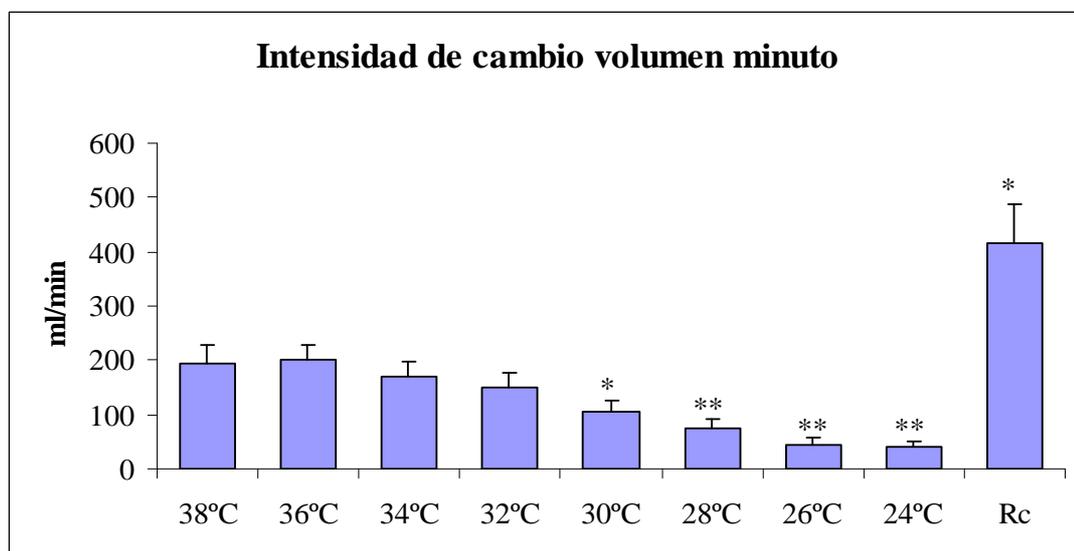
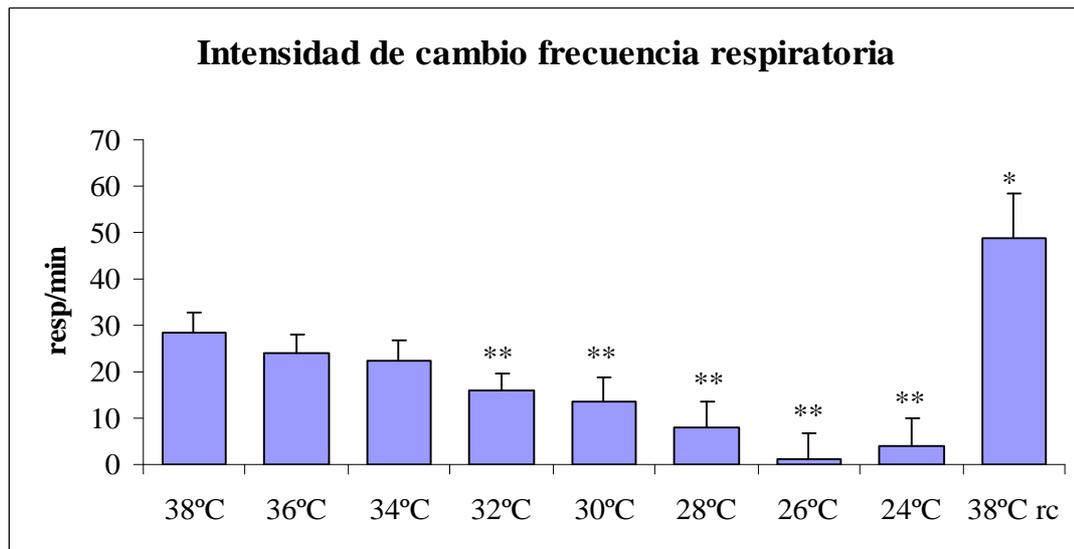
**Figura 33.** Intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) del volumen corriente y del índice de resistencia (IR) respiratoria durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



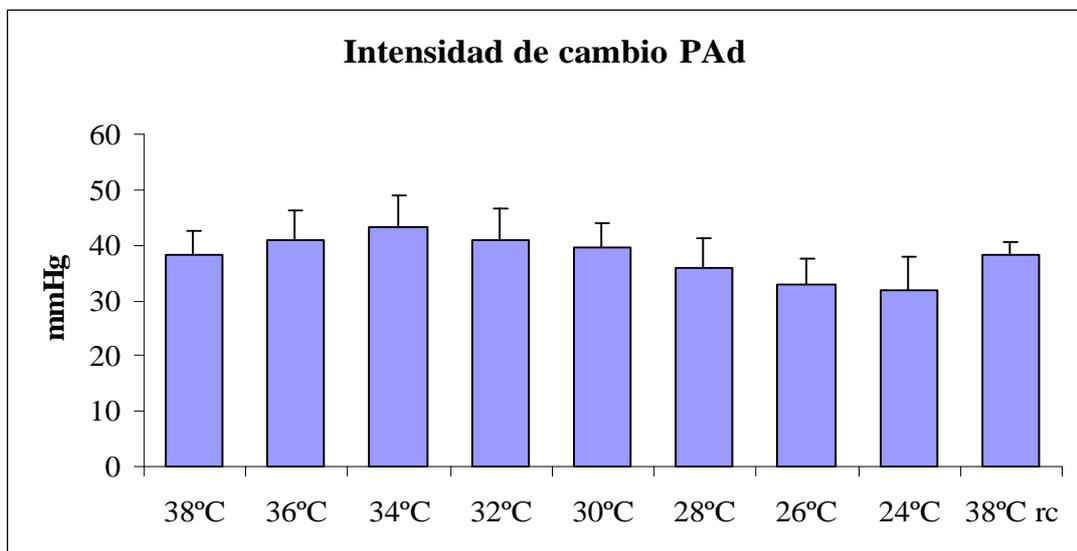
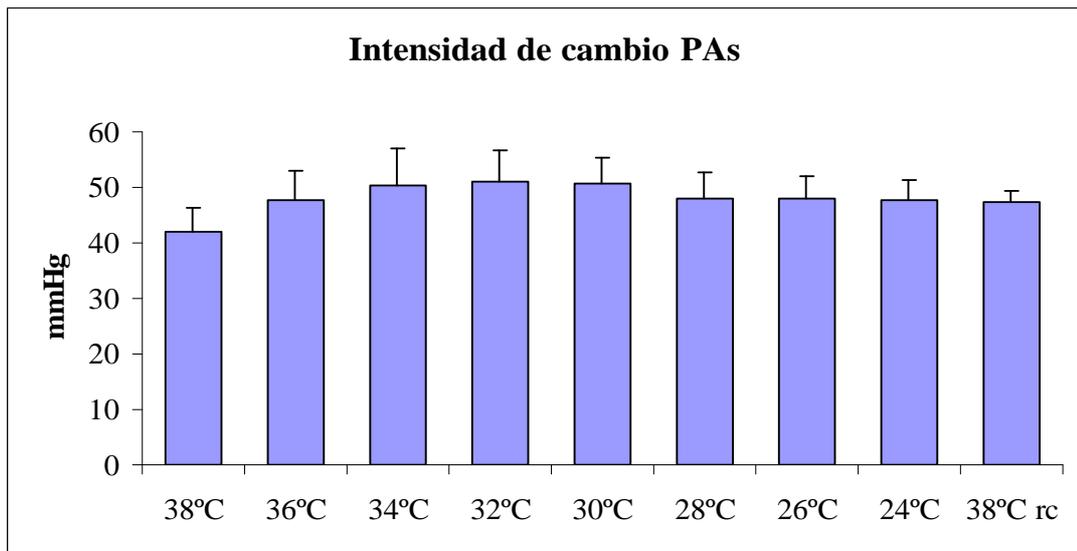
**Figura 34.** Intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) del índice de resistencia inspiratoria y espiratoria durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



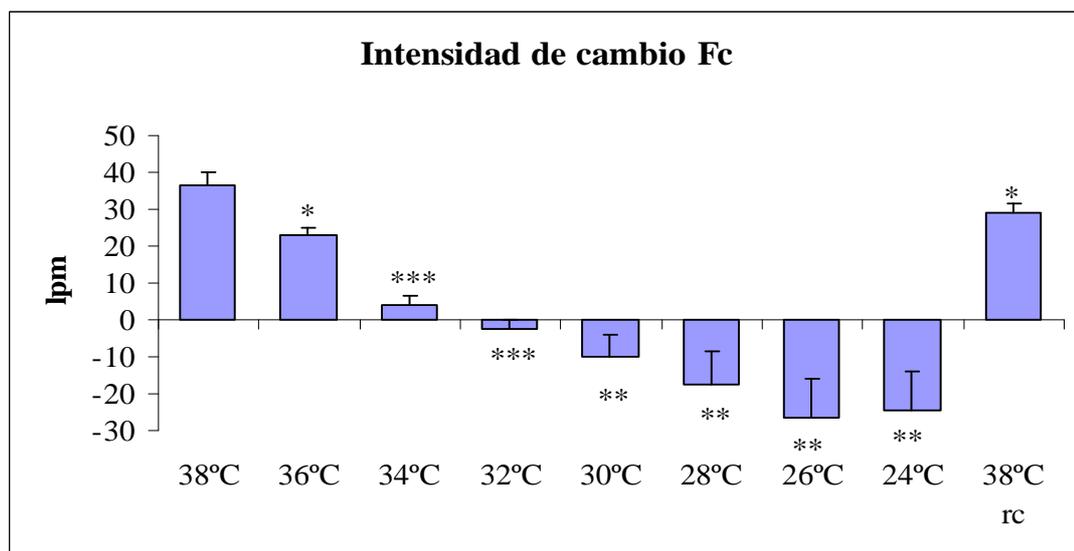
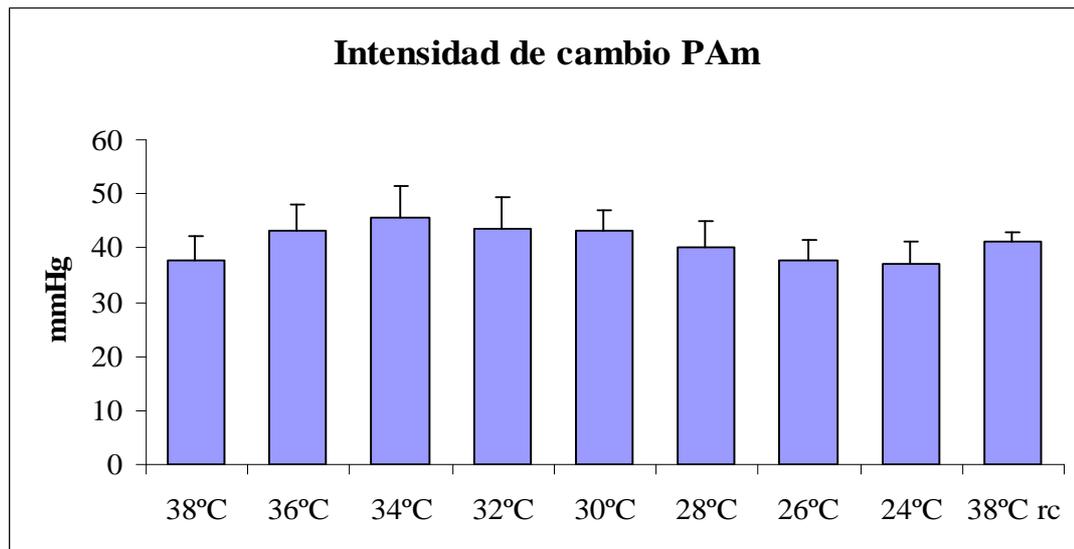
**Figura 35.** Intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de la frecuencia respiratoria y del volumen minuto durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



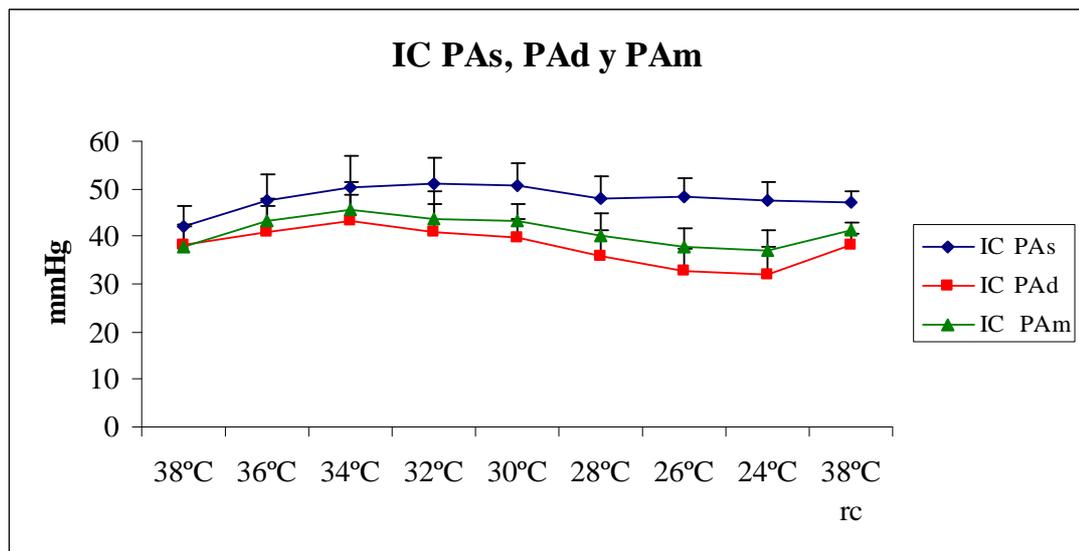
**Figura 36.** Intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de la presión arterial sistólica (PAs) y presión arterial diastólica (PAd) durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



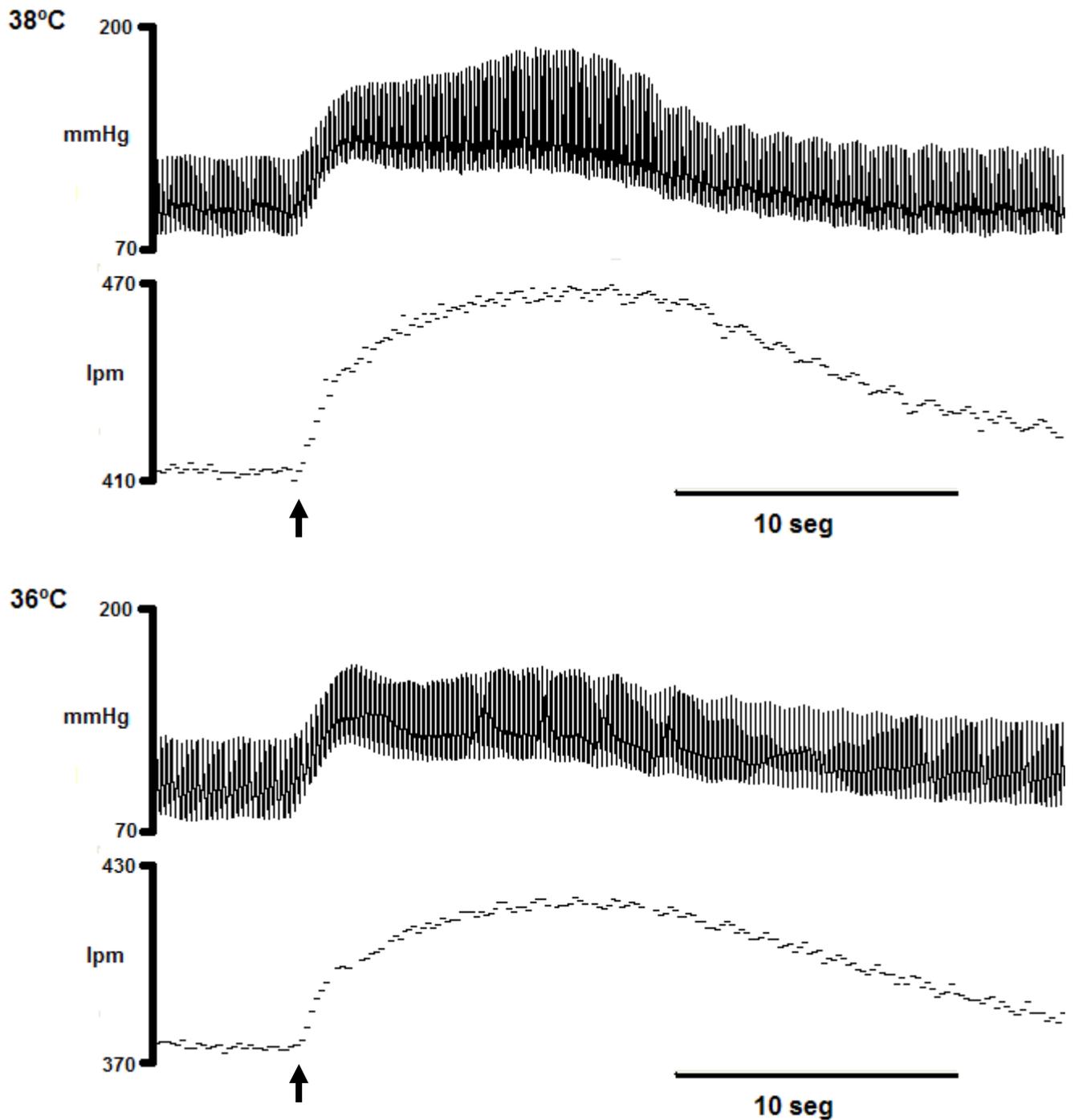
**Figura 37.** Intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de la presión arterial media (PAm) y la frecuencia cardiaca (Fc) durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

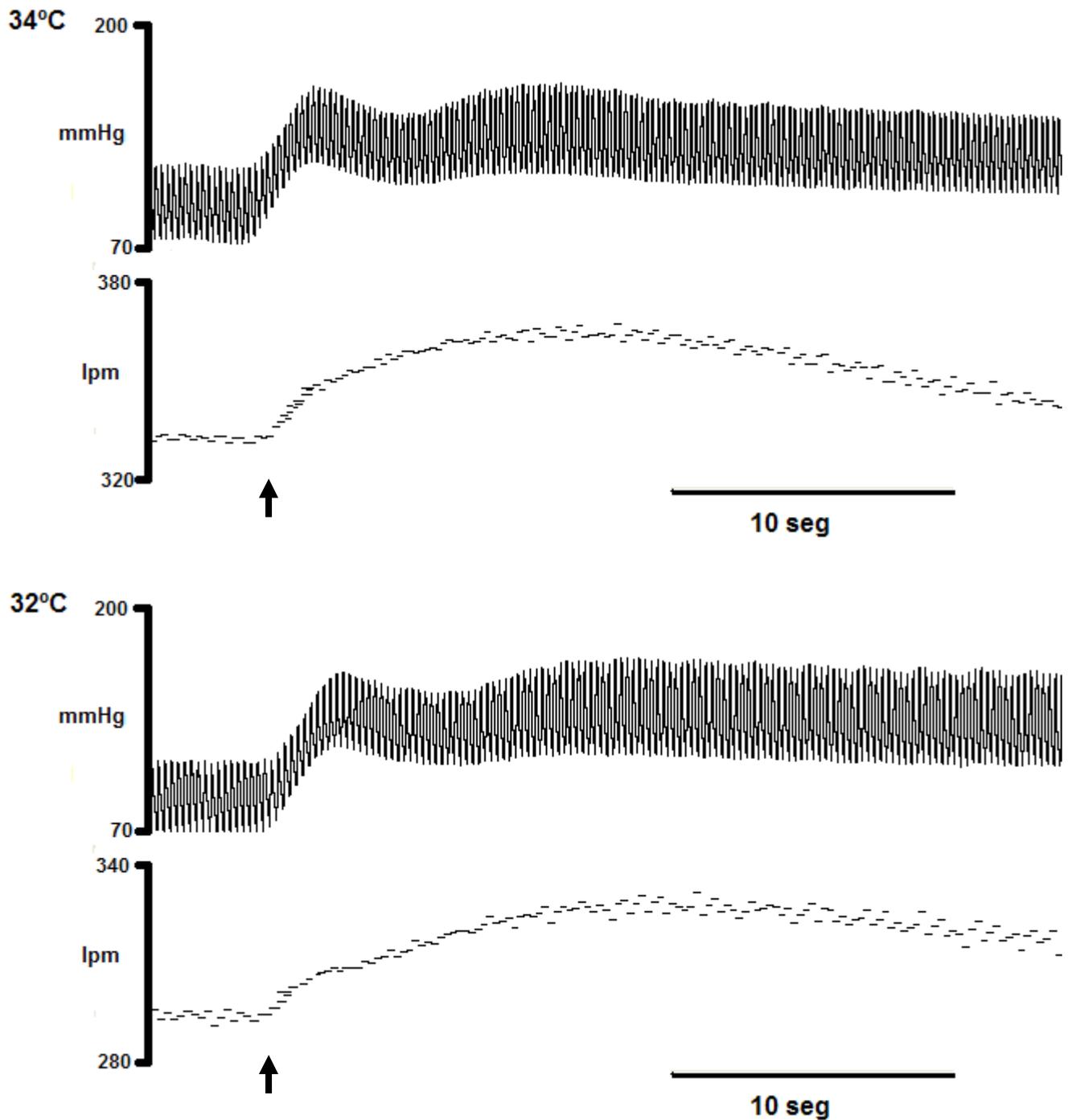


**Figura 38.** Intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de la presión arterial sistólica (PAs), presión arterial diastólica (PAd) y presión arterial media (PAm) durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea.

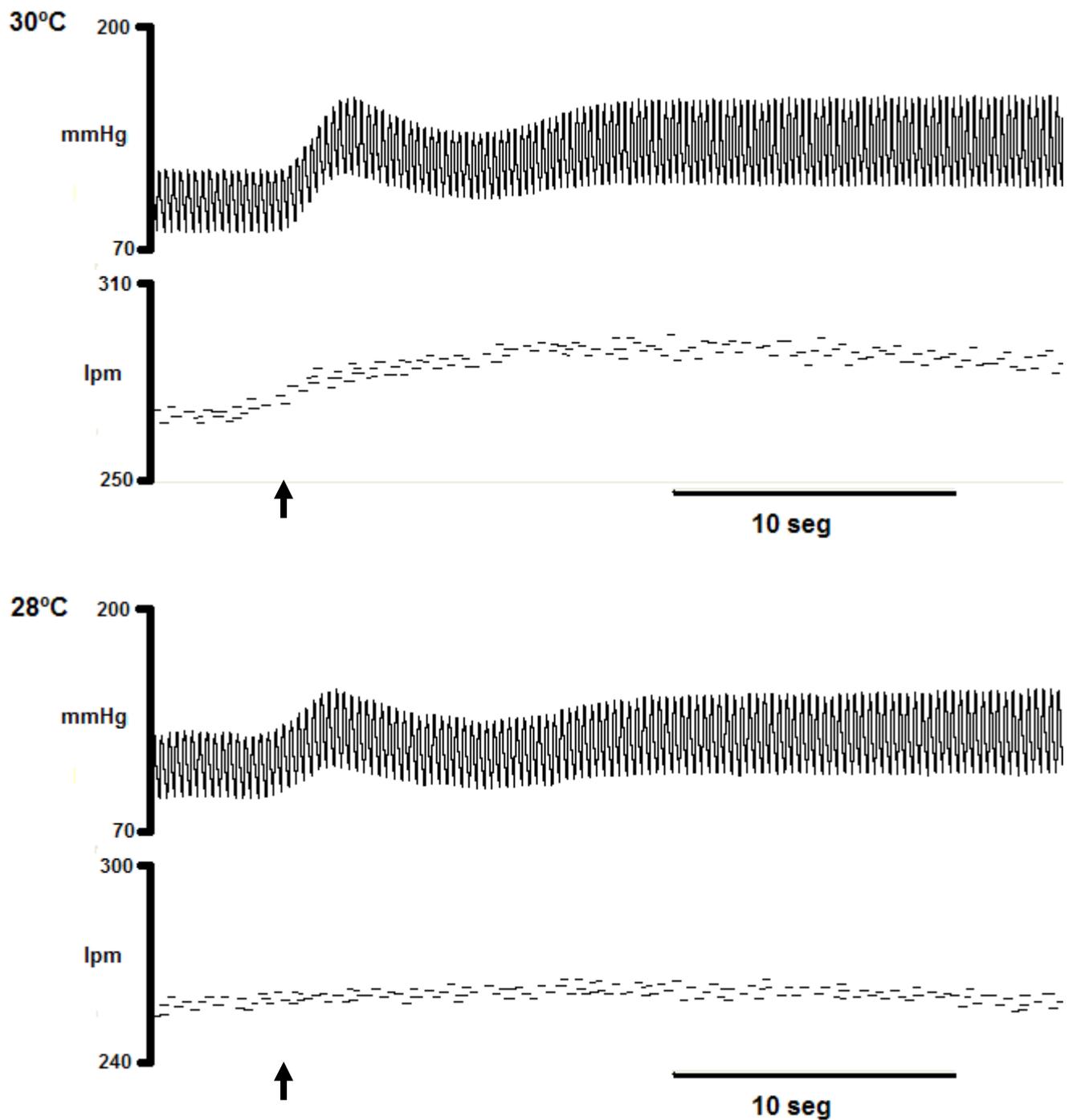
Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



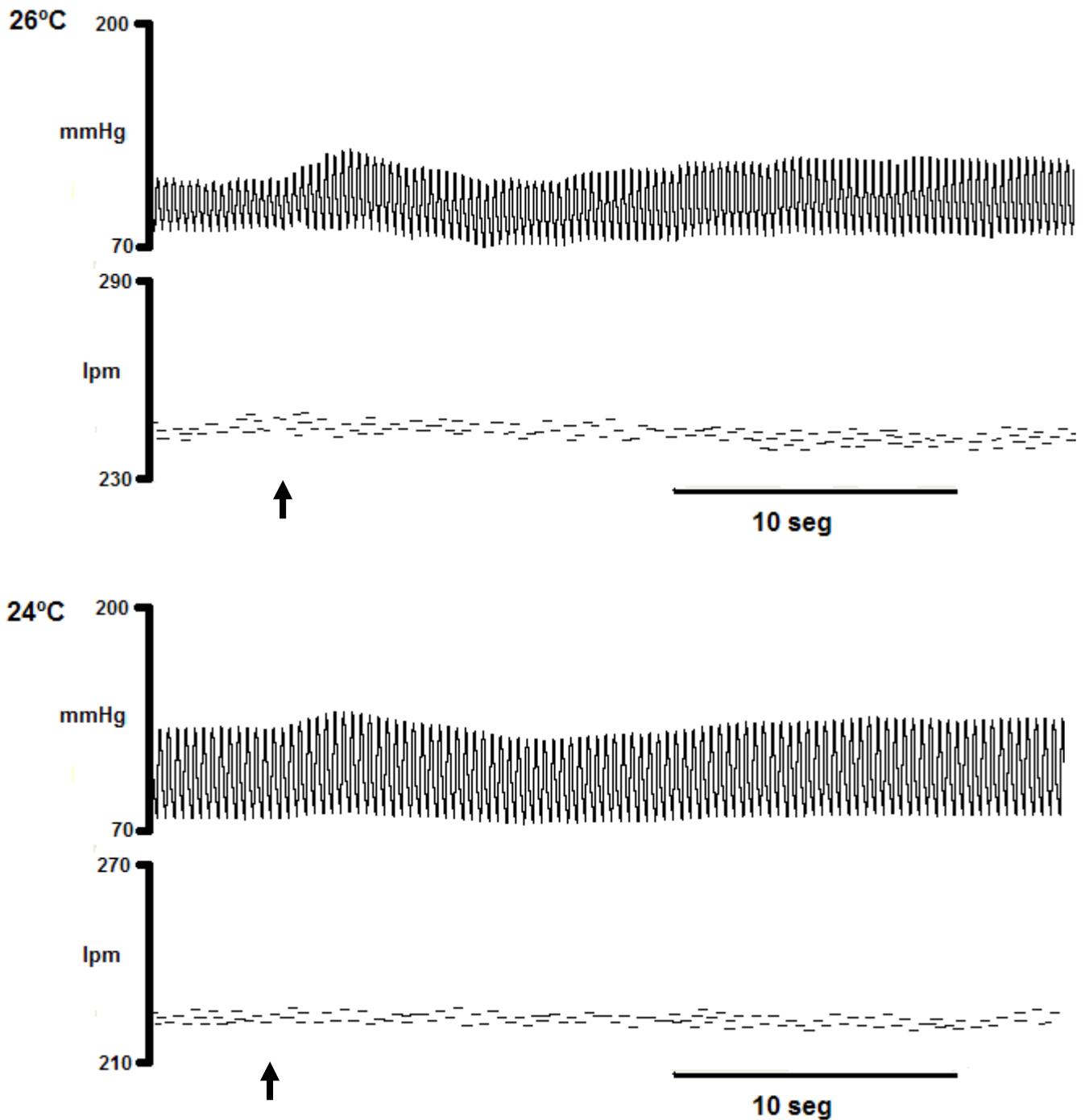
**Figura 39 (a).** Cambios cardiovasculares antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del área de defensa hipotalámica (aDH) en condiciones de hipotermia aguda progresiva (38 y 36°C) en ratas con respiración asistida. Se representa de arriba abajo los registros de presión arterial y frecuencia cardíaca.



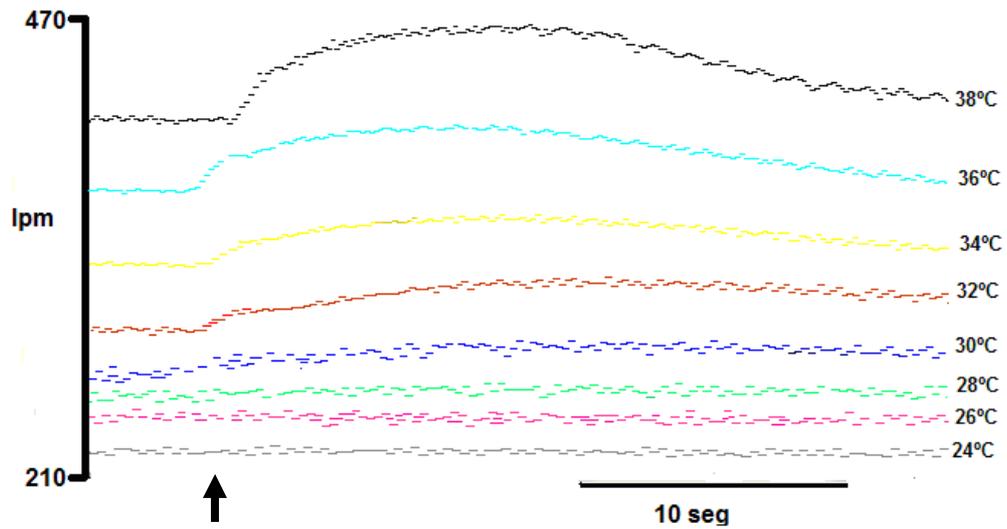
**Figura 39 (b).** Cambios cardiovasculares antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva (34 y 32°C) en ratas con respiración asistida. Se representa de arriba abajo los registros de presión arterial y frecuencia cardíaca.



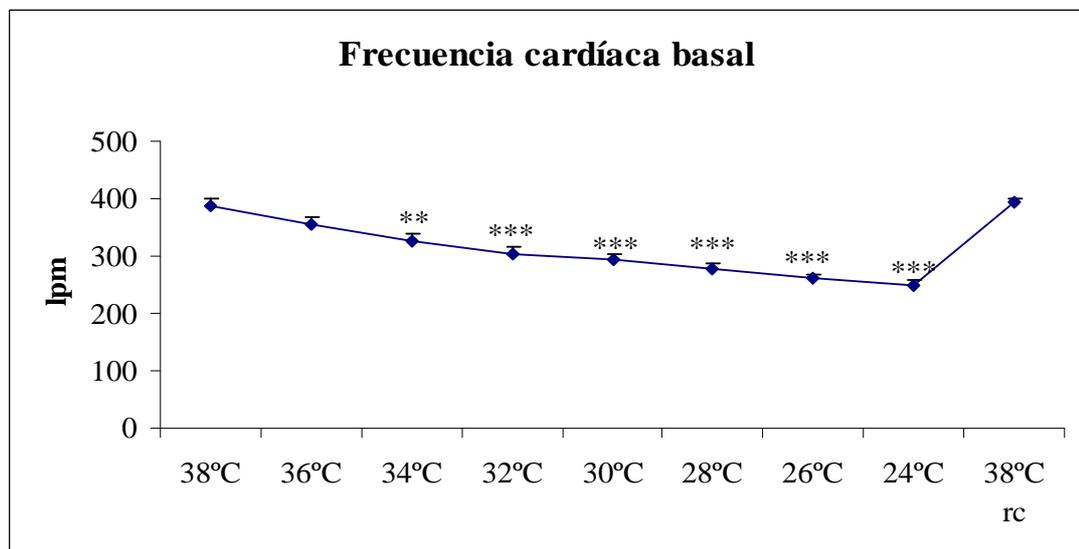
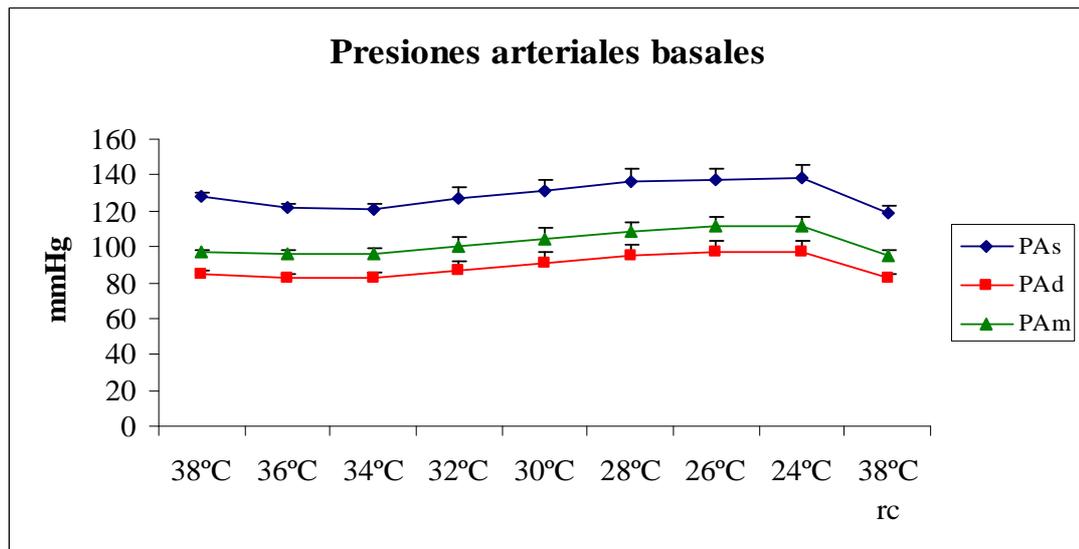
**Figura 39 (c).** Cambios cardiovasculares antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva (30 y 28°C) en ratas con respiración asistida. Se representa de arriba abajo los registros de presión arterial y frecuencia cardíaca.



**Figura 39 (d).** Cambios cardiovasculares antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva (26 y 24°C) en ratas con respiración asistida. Se representa de arriba abajo los registros de presión arterial y frecuencia cardíaca.

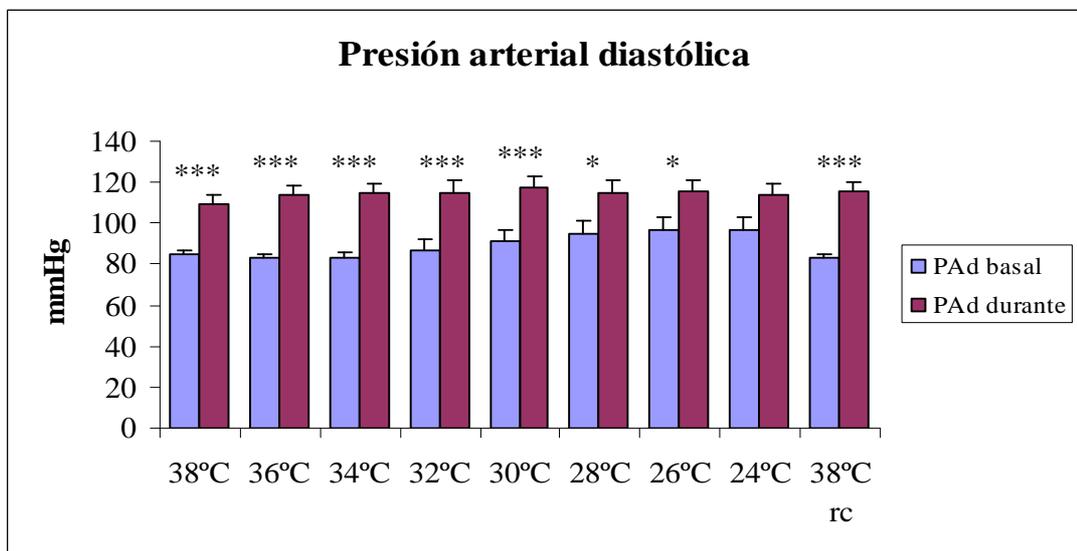
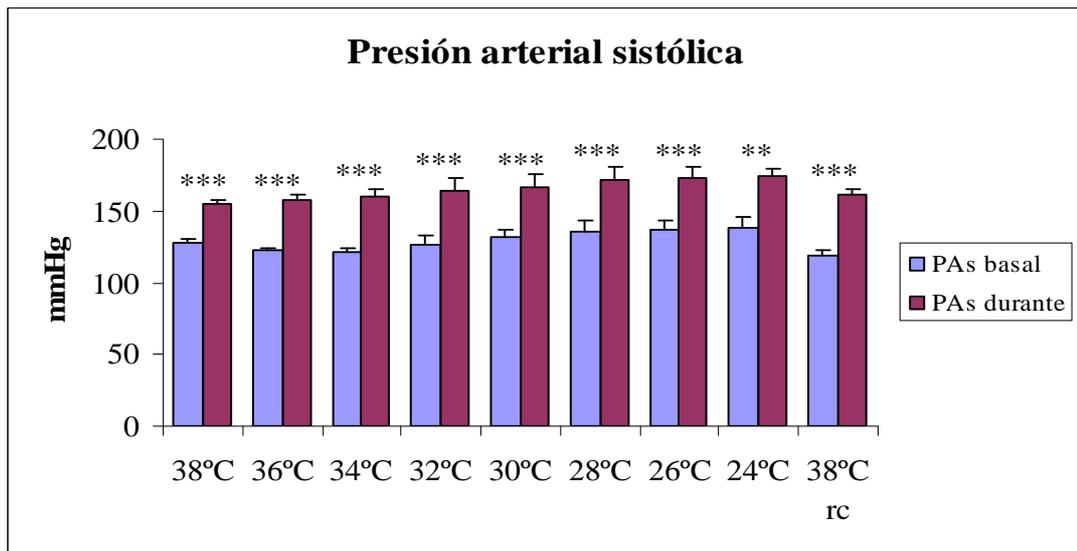


**Figura 40.** Cambios en la frecuencia cardíaca antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida. Se representa de arriba abajo la disminución de la temperatura de 38°C a 24°C.



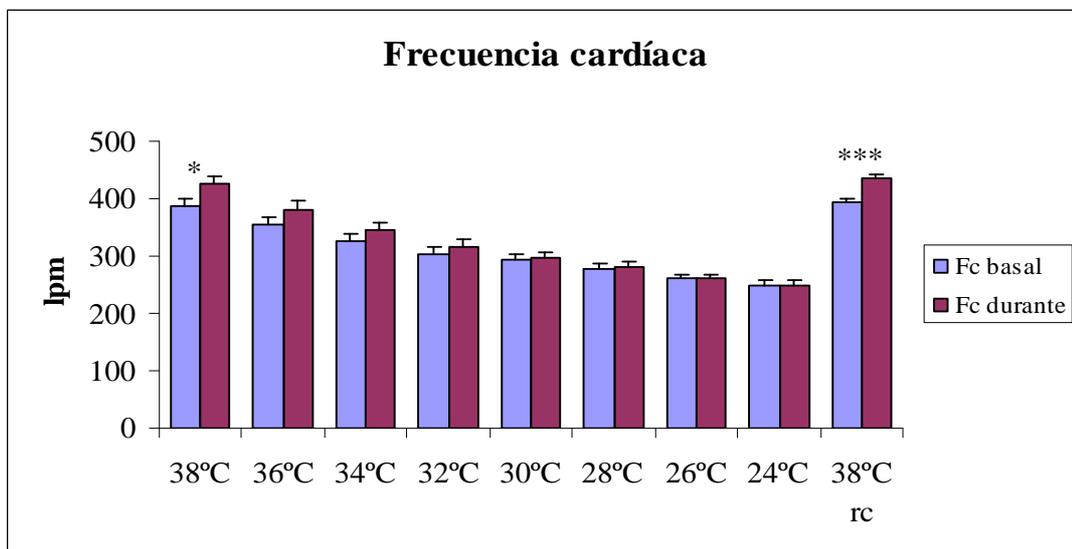
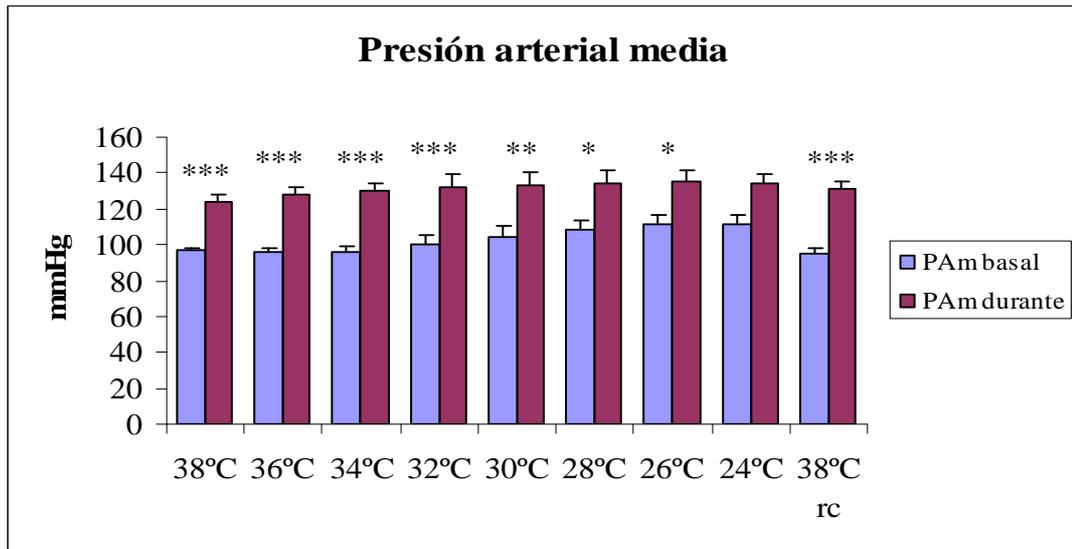
**Figura 41.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) de la presión arterial sistólica (PAs), presión arterial diastólica (PAd), presión arterial media (PAm) y frecuencia cardíaca (Fc) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.

Los datos se muestran como media  $\pm$  error estándar de la media (SEM). Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



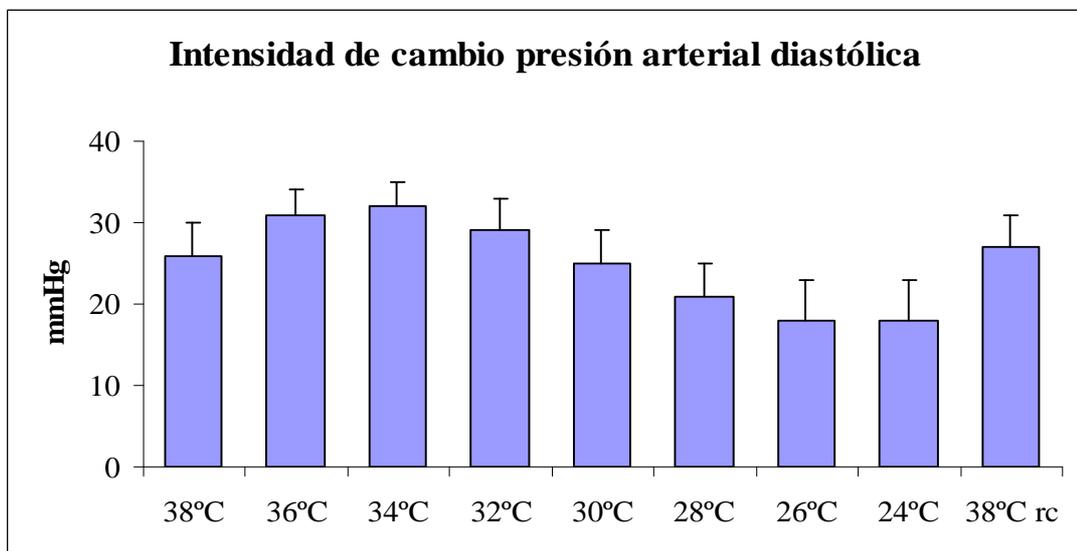
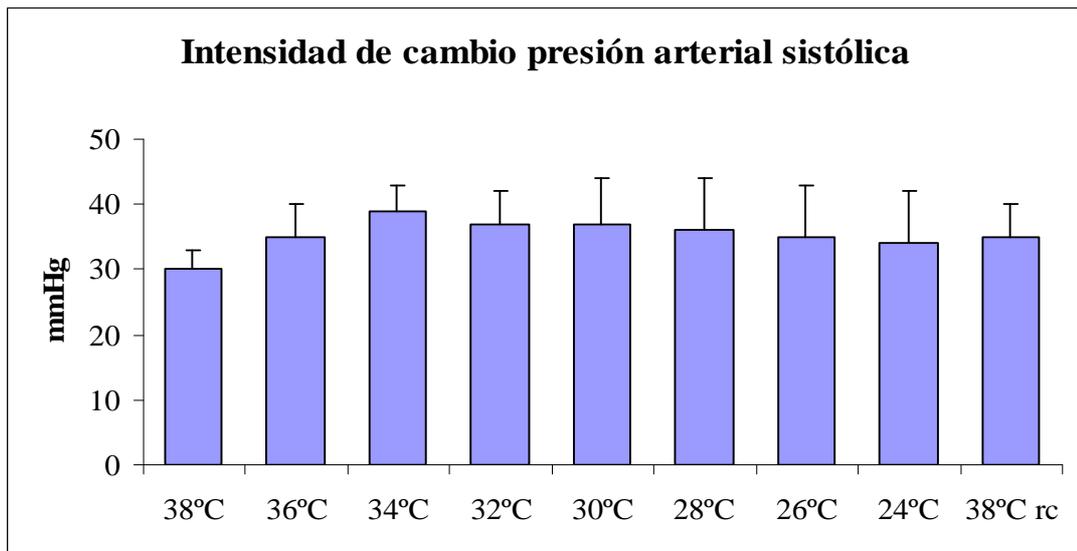
**Figura 42.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial sistólica (PAs) y presión arterial diastólica (PAd) basales (azul) y durante la estimulación eléctrica del aDH (rosa) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.

Los datos se muestran como media  $\pm$  error estándar de la media (SEM). Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.



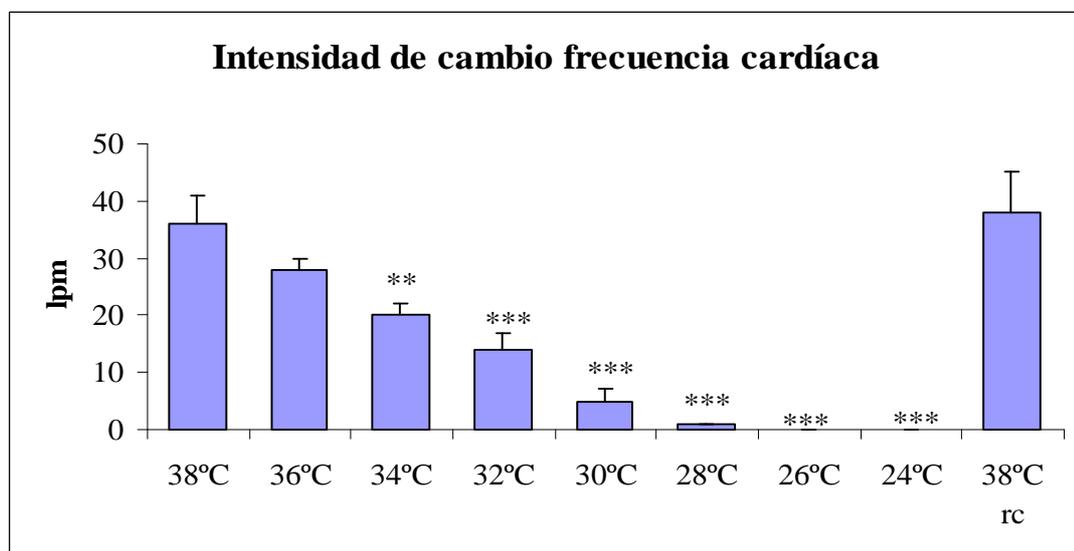
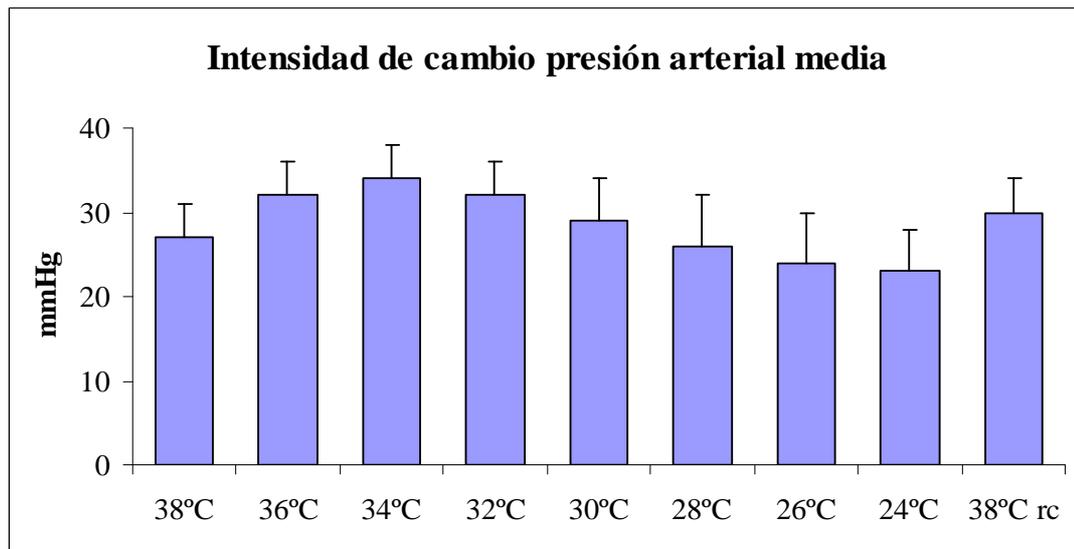
**Figura 43.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial media (PAm) y frecuencia cardíaca (Fc) basales (azul) y durante la estimulación eléctrica del aDH (rosa) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.

Los datos se muestran como media  $\pm$  error estándar de la media (SEM). Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.



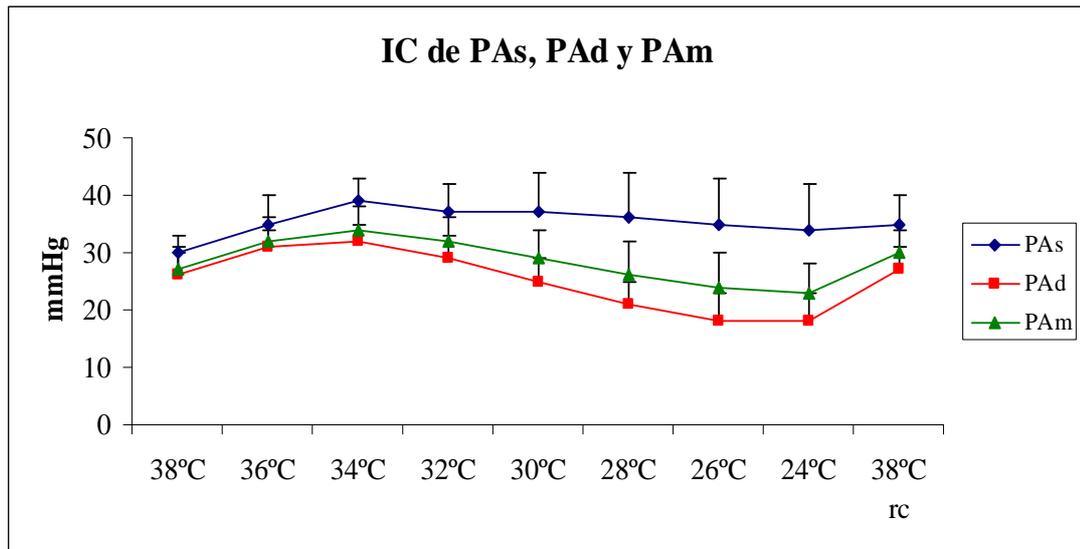
**Figura 44.** Intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de la presión arterial sistólica y presión arterial diastólica durante la estimulación eléctrica del área de defensa hipotalámica (aDH) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



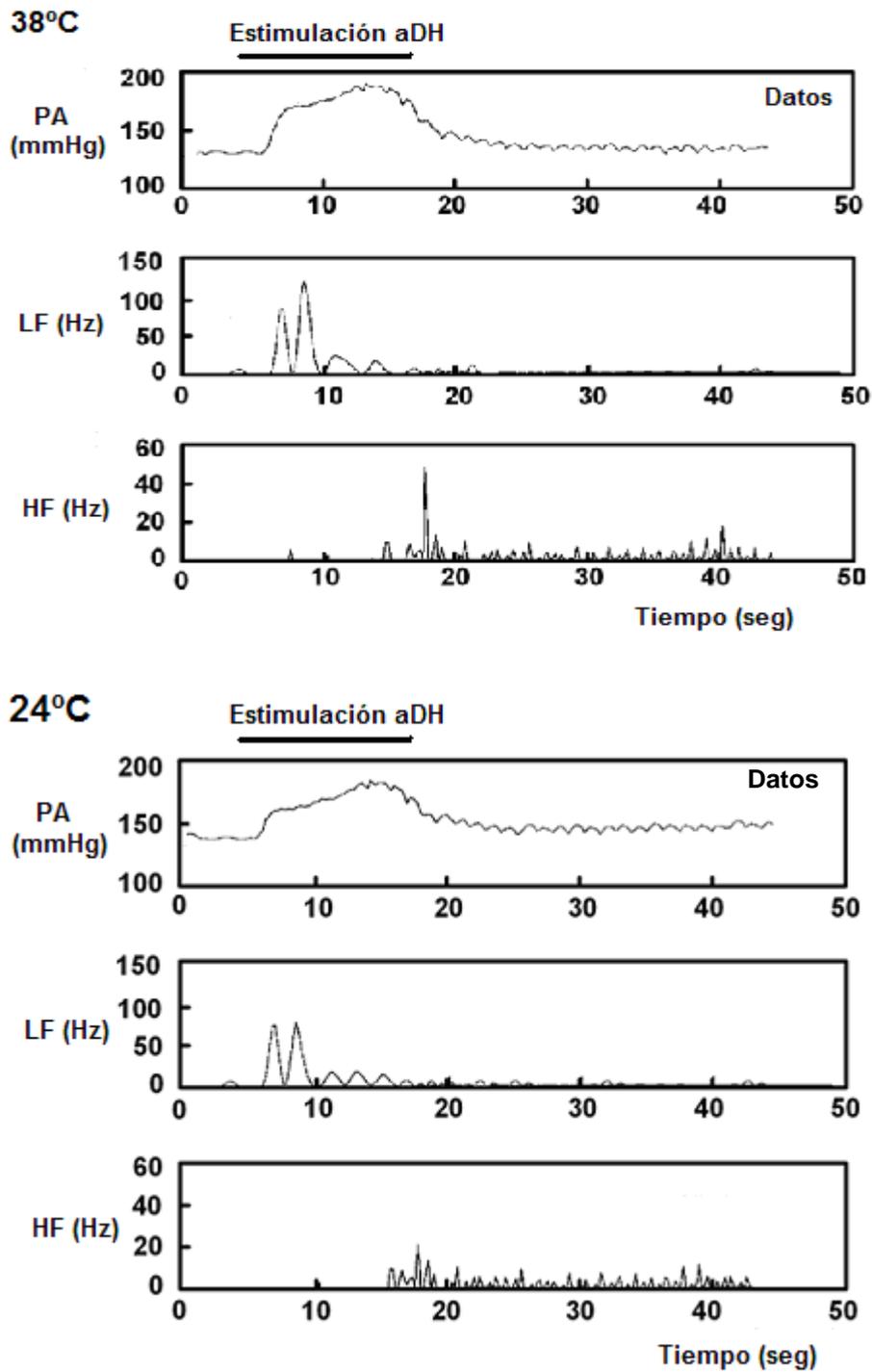
**Figura 45.** Intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de la presión arterial media y frecuencia cardíaca durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

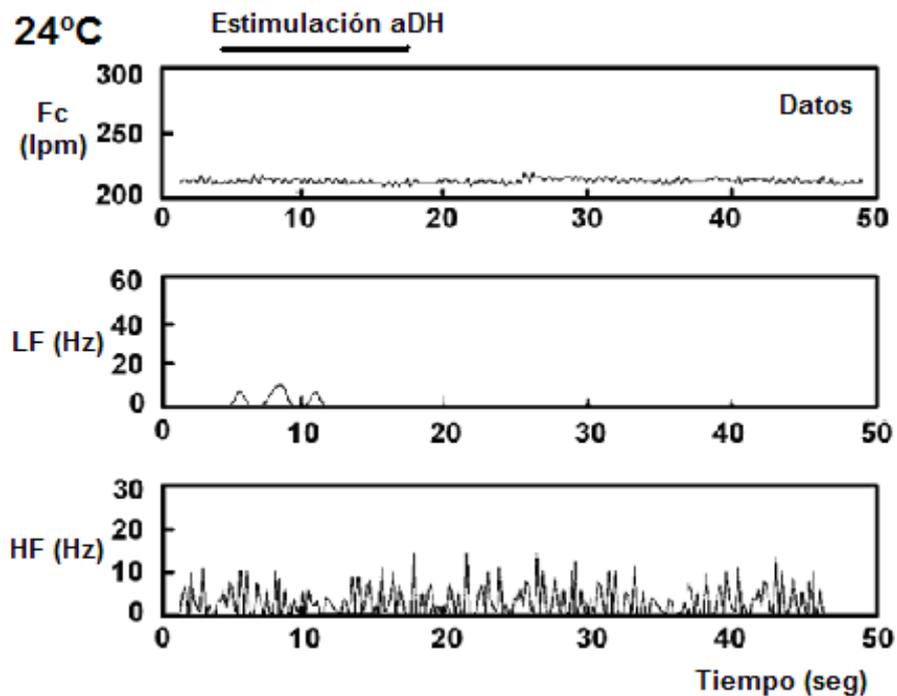
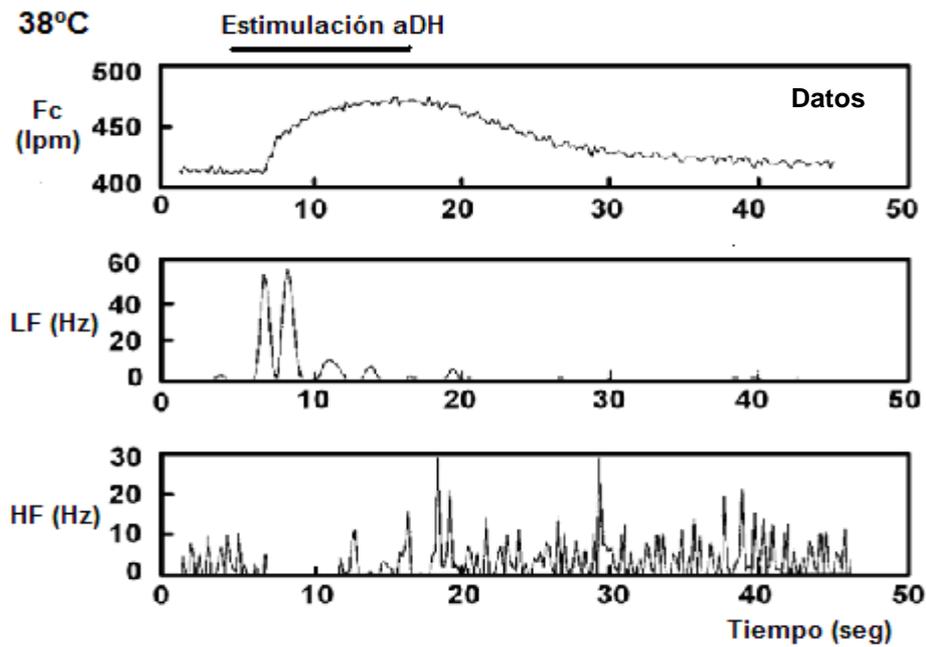


**Figura 46.** Intensidad de cambio (IC) en valores absolutos promediados (n=8) de la presión arterial sistólica (PAs), presión arterial diastólica (PAd) y presión arterial media (PAm) durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.

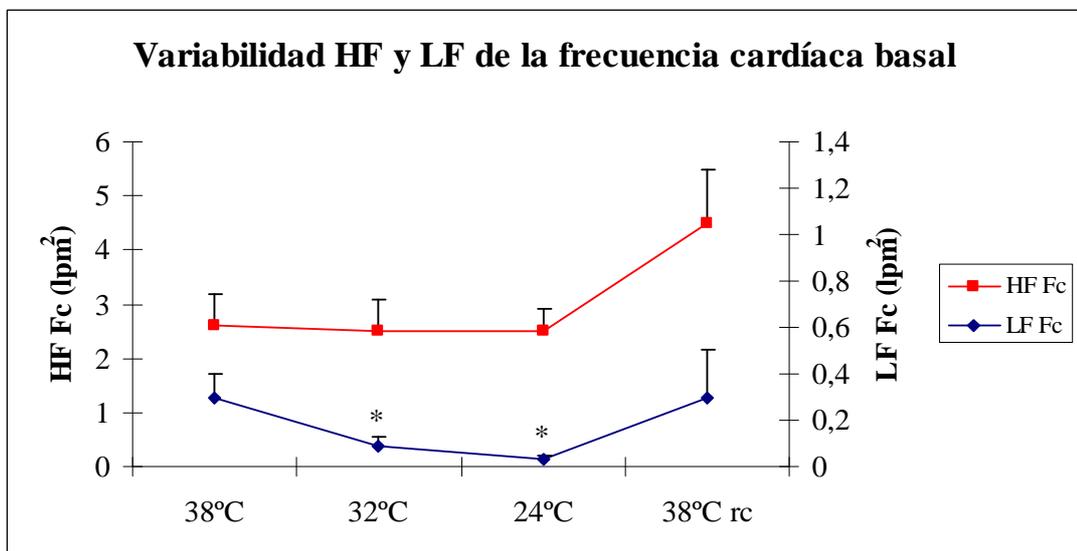
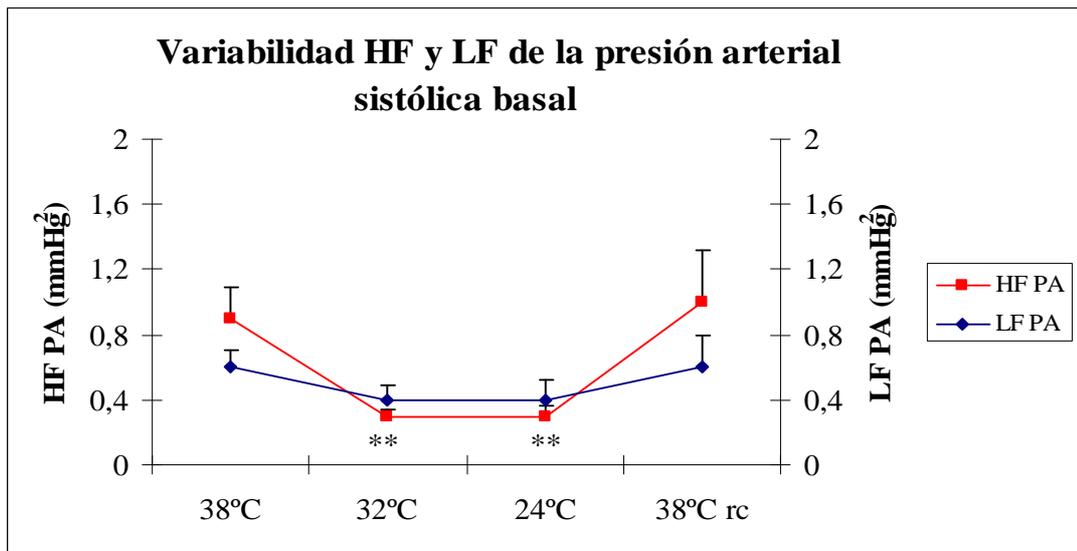
Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



**Figura 47 (a).** Registros de variabilidad HF (índice de actividad parasimpática) y LF (índice de actividad simpática) de presión arterial antes (basal), durante y después de la estimulación eléctrica del aDH, utilizando el análisis de wavelets Db12 desarrollado por el laboratorio de Neurofisiología autonómica de la Universidad de Lisboa.



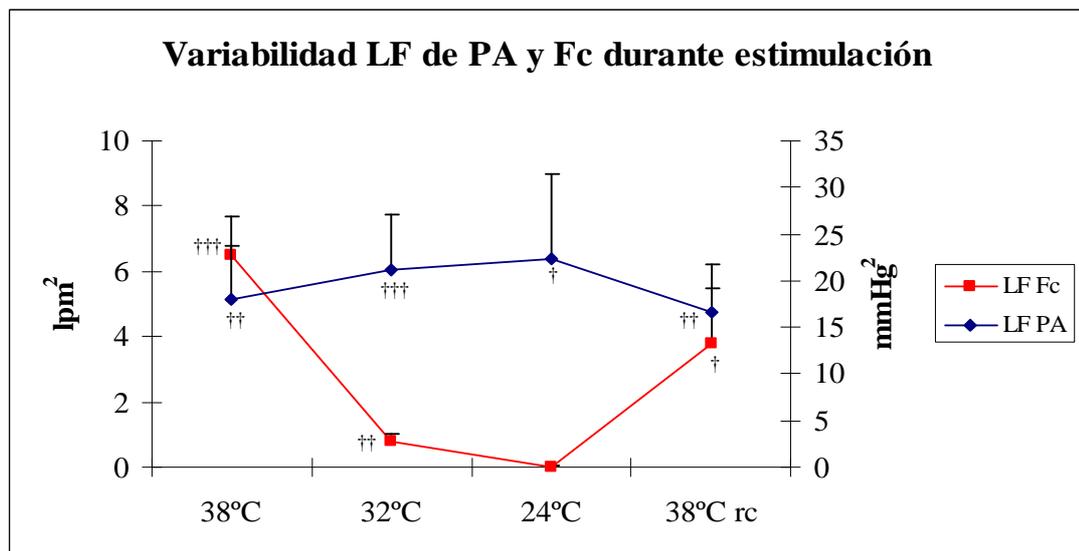
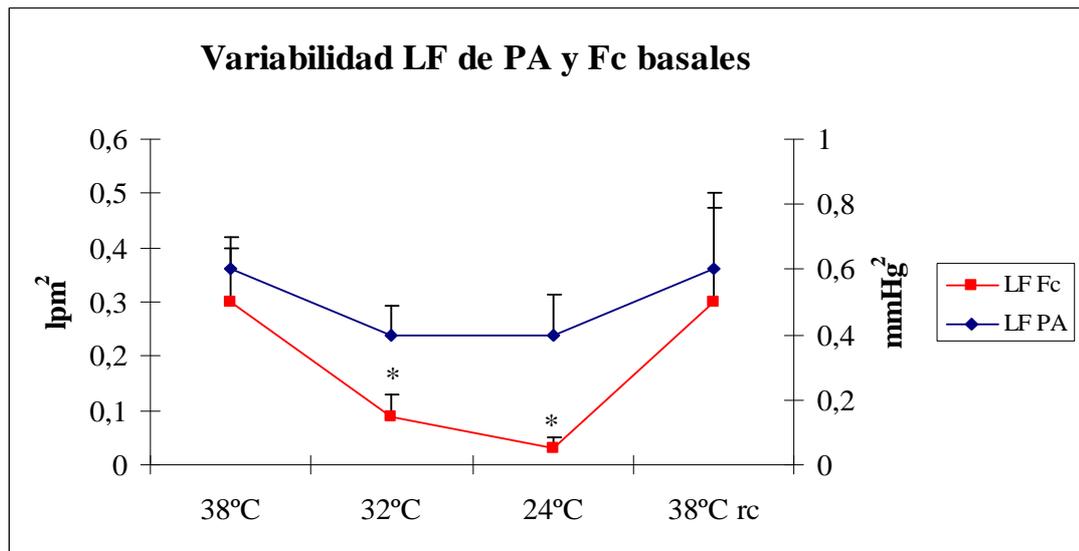
**Figura 47 (b).** Registros de variabilidad HF (índice de actividad parasimpática) y LF (índice de actividad simpática) de frecuencia cardiaca (Fc) antes (basal), durante y después de la estimulación eléctrica del aDH, utilizando el análisis de wavelets Db12 desarrollado por el laboratorio de Neurofisiología autonómica de la Universidad de Lisboa.



**Figura 48.** Variabilidad “High Frequency” (HF, índice de actividad parasimpática) y “Low Frequency” (LF, índice de actividad simpática) de la frecuencia cardíaca (Fc) y de la presión arterial (PA) sistólica en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.

Todos los datos se muestran como media  $\pm$  SEM.

Valores de p: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ . Se compara el valor de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



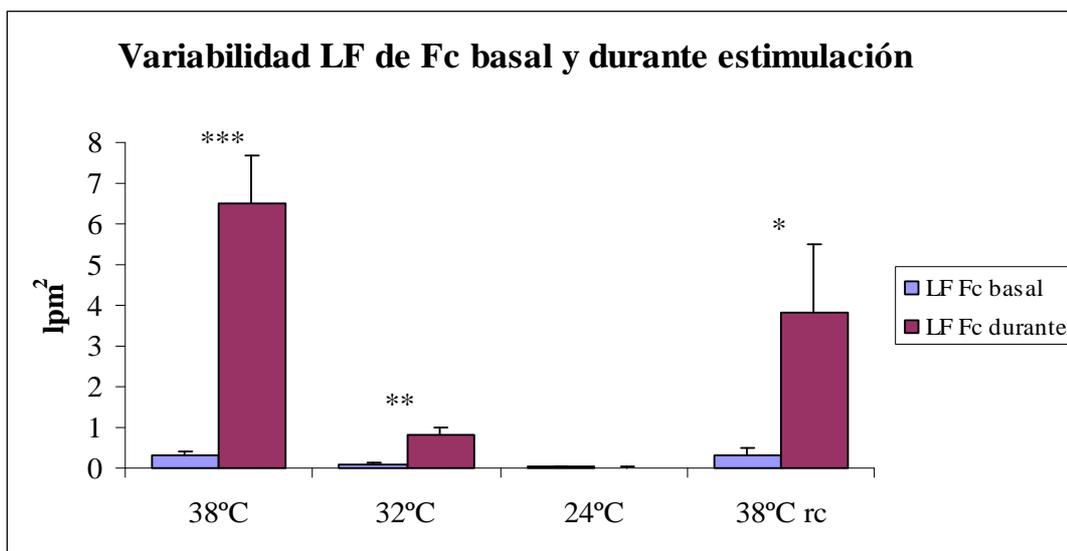
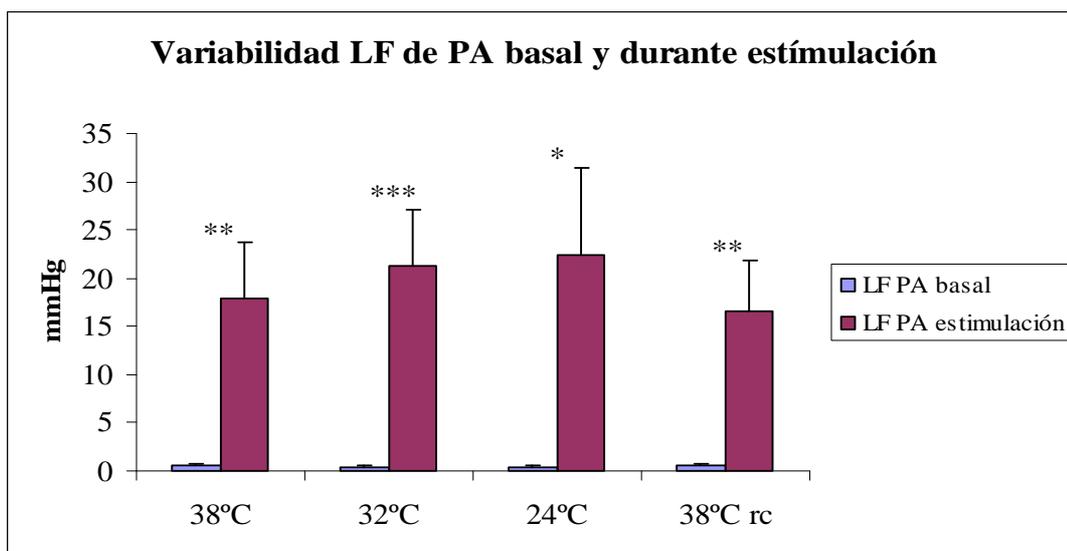
**Figura 49.** Variabilidad LF (índice simpático) de la frecuencia cardíaca (Fc) y de la presión arterial (PA) sistólica basales y durante la estimulación del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.

Todos los datos se muestran como media  $\pm$  SEM.

Valores de p: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; †  $p < 0,05$ ; ††  $p < 0,01$ ; †††  $p < 0,001$ .

\*: comparación del valor de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

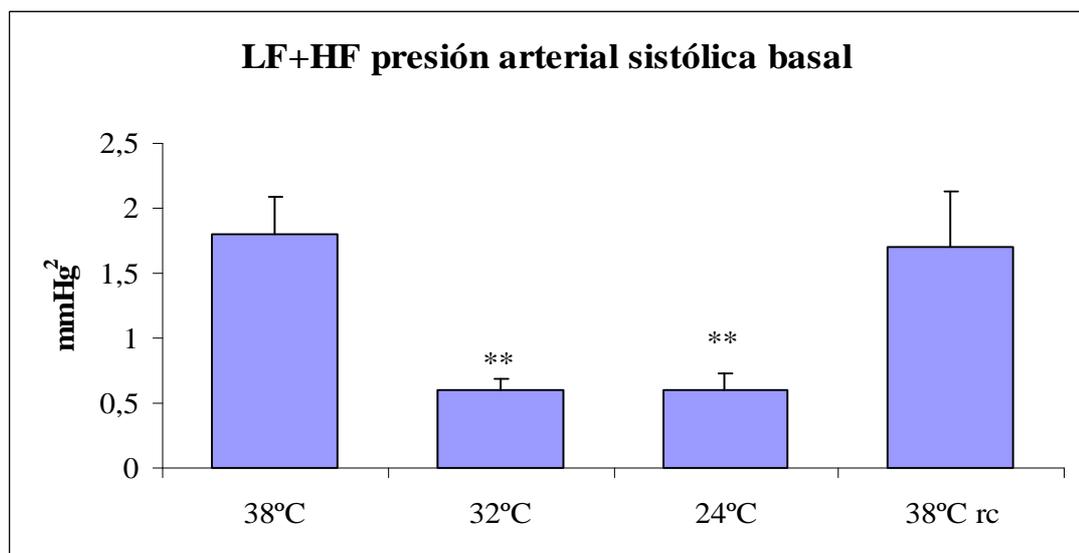
†: comparación del valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.



**Figura 50.** Variabilidad LF (índice simpático) de la frecuencia cardíaca (Fc) y de la presión arterial (PA) sistólica basales y durante la estimulación del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.

Todos los datos se muestran como media  $\pm$  SEM.

Valores de p: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ . Se compara el valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.



**Figura 51.** Relación LF+HF de presión arterial sistólica antes de la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.

Todos los datos se muestran como media  $\pm$  SEM.

Valores de p: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ . Se compara cada temperatura con la temperatura control (38°C).

**Tabla V (a y b). Respuesta cardiovascular evocada en condiciones de hipotermia aguda progresiva antes (basal) y durante la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH) en ratas con respiración asistida. (a) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial sistólica (PAs).**

Temperatura	PAs (mmHg)	
	Basal	Durante
Control(38°C)	128±2	155±3 †††
36°C	122±2	157±4 †††
34°C	121±3	160±5 †††
32°C	127±6	164±9 †††
30°C	131±6	167±9 †††
28°C	136±7	171±10 †††
26°C	137±6	173±8 †††
24°C	138±8	174±5 ††
Rc(38°C)	119±4	161±4 †††

**(b) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial diastólica (PAd)**

Temperatura	PAd (mmHg)	
	Basal	Durante
Control(38°C)	85±2	109±5 †††
36°C	83±2	114±4 †††
34°C	83±3	115±4 †††
32°C	87±5	115±6 †††
30°C	91±6	117±6 †††
28°C	95±6	115±6 †
26°C	97±6	116±5 †
24°C	97±6	114±5
Rc(38°C)	83±2	116±4 †††

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001.

\*: comparación del valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

†: comparación del valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.

**Tabla V (c y d). Respuesta cardiovascular evocada en condiciones de hipotermia aguda progresiva antes (basal) y durante la estimulación del aDH en ratas con respiración asistida. (c) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial media (PAm).**

Temperatura	PAm (mmHg)	
	Basal	Durante
Control(38°C)	97±1	124±4 †††
36°C	96±2	128±4 †††
34°C	96±3	130±4 †††
32°C	100±5	132±7 †††
30°C	104±6	133±7 ††
28°C	108±6	134±7 †
26°C	111±6	135±6 †
24°C	111±6	134±5
Rc(38°C)	95±3	131±4 †††

**(d) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de frecuencia cardíaca (Fc).**

Temperatura	Fc (lpm)	
	Basal	Durante
Control(38°C)	388±13	425±15 †
36°C	355±14	382±14
34°C	325±14 **	345±13
32°C	304±13 ***	317±12
30°C	293±11 ***	298±10
28°C	278±9 ***	280±9
26°C	260±9 ***	260±8
24°C	249±9 ***	249±9
Rc(38°C)	393±6	436±6 †††

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001.

\*: comparación del valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

†: comparación del valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.

**Tabla VI (a). Cambios cardiovasculares durante la estimulación del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.** Se muestra la intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial sistólica (PAs) y presión arterial diastólica (PAd).

Temperatura	INTENSIDAD DE CAMBIO	
	PAs (mmHg)	PAd (mmHg)
Control(38°C)	30±3	26±4
36°C	35±5	31±3
34°C	39±4	32±3
32°C	37±5	29±4
30°C	37±7	25±4
28°C	36±8	21±4
26°C	35±8	18±5
24°C	34±8	18±5
RC(38°C)	35±5	27±4

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

\*: comparación de la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla VI (b). Cambios cardiovasculares durante la estimulación del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.** Se muestra la intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial media (PAm) y frecuencia cardíaca (Fc).

Temperatura	INTENSIDAD DE CAMBIO	
	PAm (mmHg)	Fc (lpm)
Control(38°C)	27±4	36±5
36°C	32±4	28±2
34°C	34±4	20±2 **
32°C	32±4	14±3 ***
30°C	29±5	5±2 ***
28°C	26±6	1±0 ***
26°C	24±6	0±0 ***
24°C	23±5	0±0 ***
RC(38°C)	30±4	38±7

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

\*: comparación de la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla VII (a y b). Variabilidad “High Frequency” (HF, índice de actividad parasimpática) y “Low Frequency” (LF, índice de actividad simpática) de PA sistólica y Fc basales y durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida. (a) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de variabilidad HF y LF de PA sistólica.**

Temperatura	VARIABILIDAD CARDÍACA		
	Presión arterial sistólica (mmHg <sup>2</sup> )		
	Basal		Durante
	LF PA	HF PA	LF PA
Control(38°C)	0,6±0,1	0,9±0,19	17,9±5,78 ††
32°C	0,4±0,09	0,3±0,04 **	21,2±5,98 †††
24°C	0,4±0,12	0,3±0,06 **	22,3±9,18 †
RC(38°C)	0,6±0,19	1±0,32	16,6±5,17 ††

**(b) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de variabilidad HF y LF de Fc.**

Temperatura	VARIABILIDAD CARDÍACA		
	Frecuencia cardiaca (lpm <sup>2</sup> )		
	Basal		Durante
	LF Fc	HF Fc	LF Fc
Control(38°C)	0,3±0,1	2,6±0,6	6,5±1,19 †††
32°C	0,09±0,04 *	2,5±0,6	0,8±0,21 ††
24°C	0,03±0,02 *	2,5±0,4	0,02±0,01
RC(38°C)	0,3±0,2	4,5±1	3,8±1,68 †

Todos los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001.

\*: comparación del valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

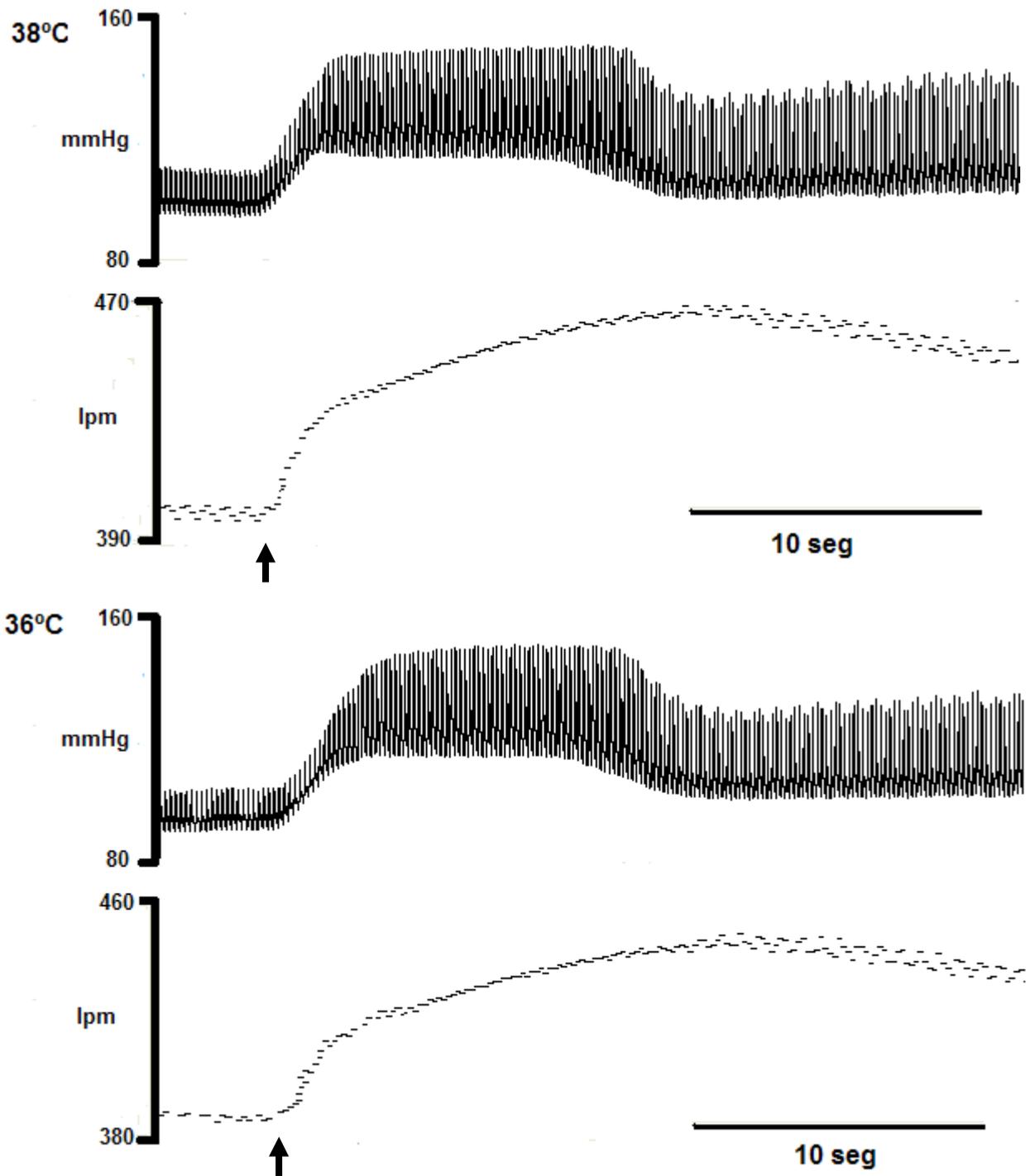
†: comparación del valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.

**Tabla VII (c). Relación LF+HF de PA sistólica en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.** Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de la relación LF+HF de PA sistólica.

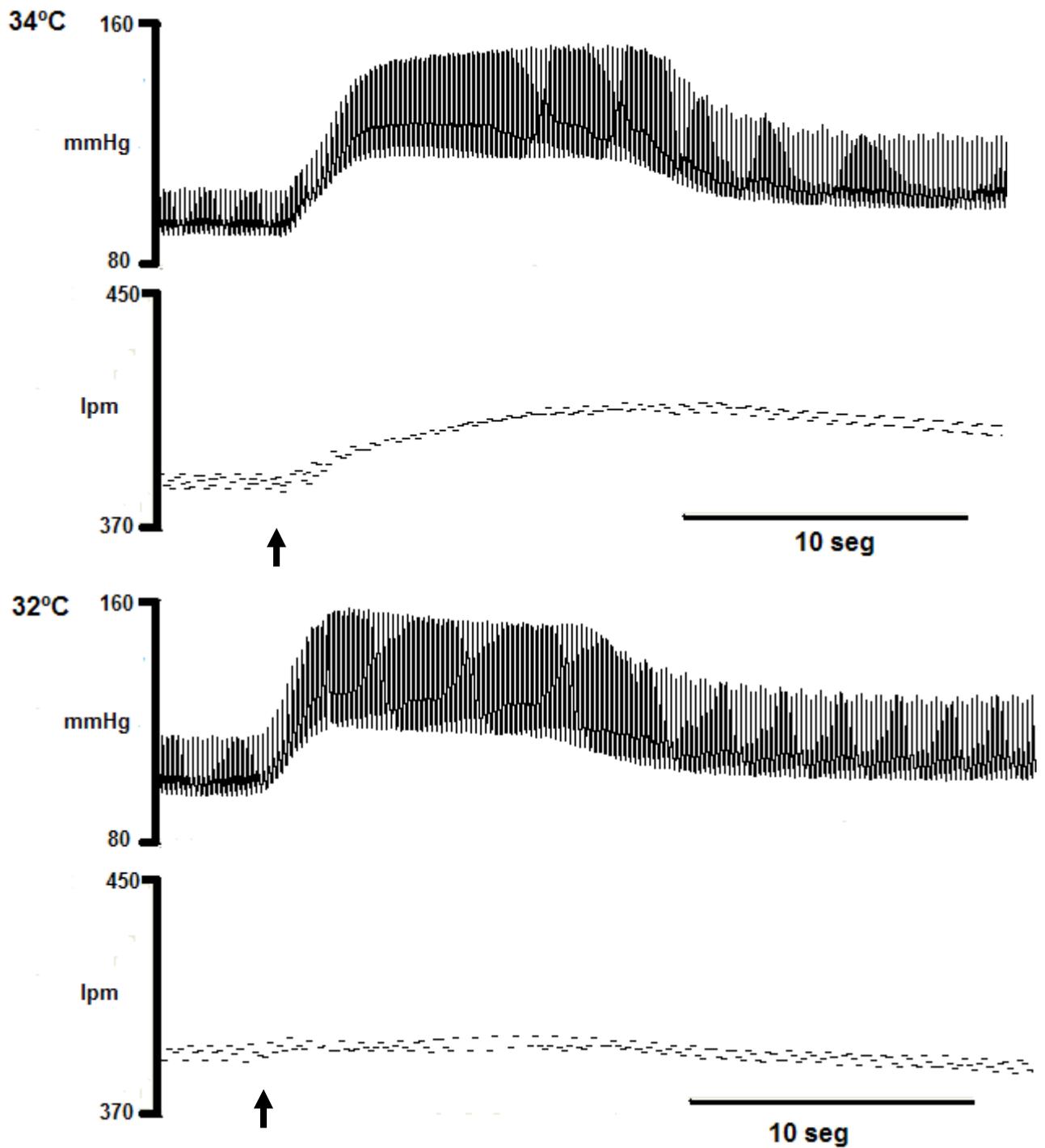
Temperatura	VARIABILIDAD CARDÍACA
	LF+HF presión arterial sistólica (mmHg <sup>2</sup> )
	Basal
Control(38°C)	1,8±0,3
32°C	0,6±0,1 **
24°C	0,6±0,1 **
RC(38°C)	1,7±0,4

Todos los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

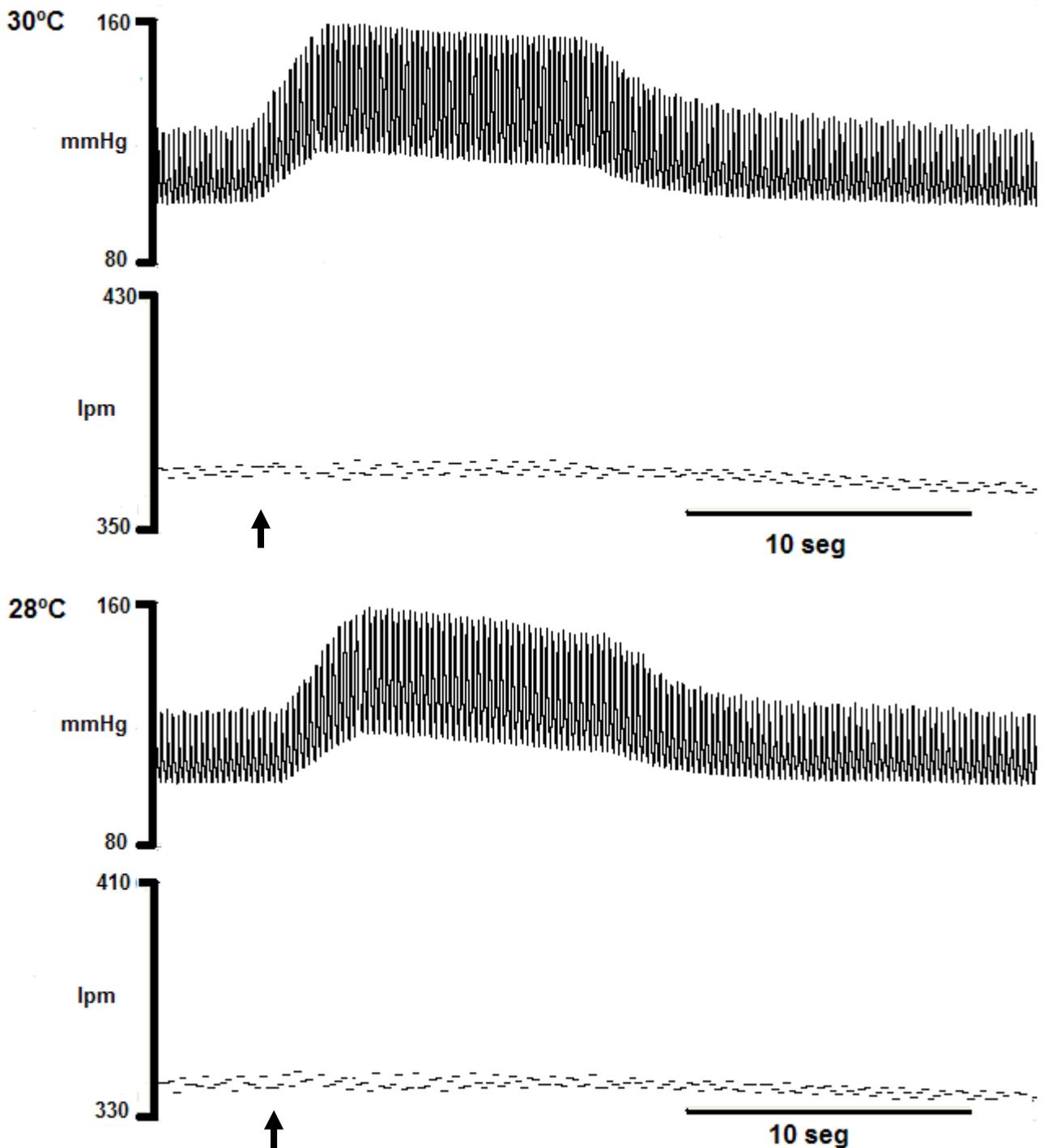
\*: comparación del valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



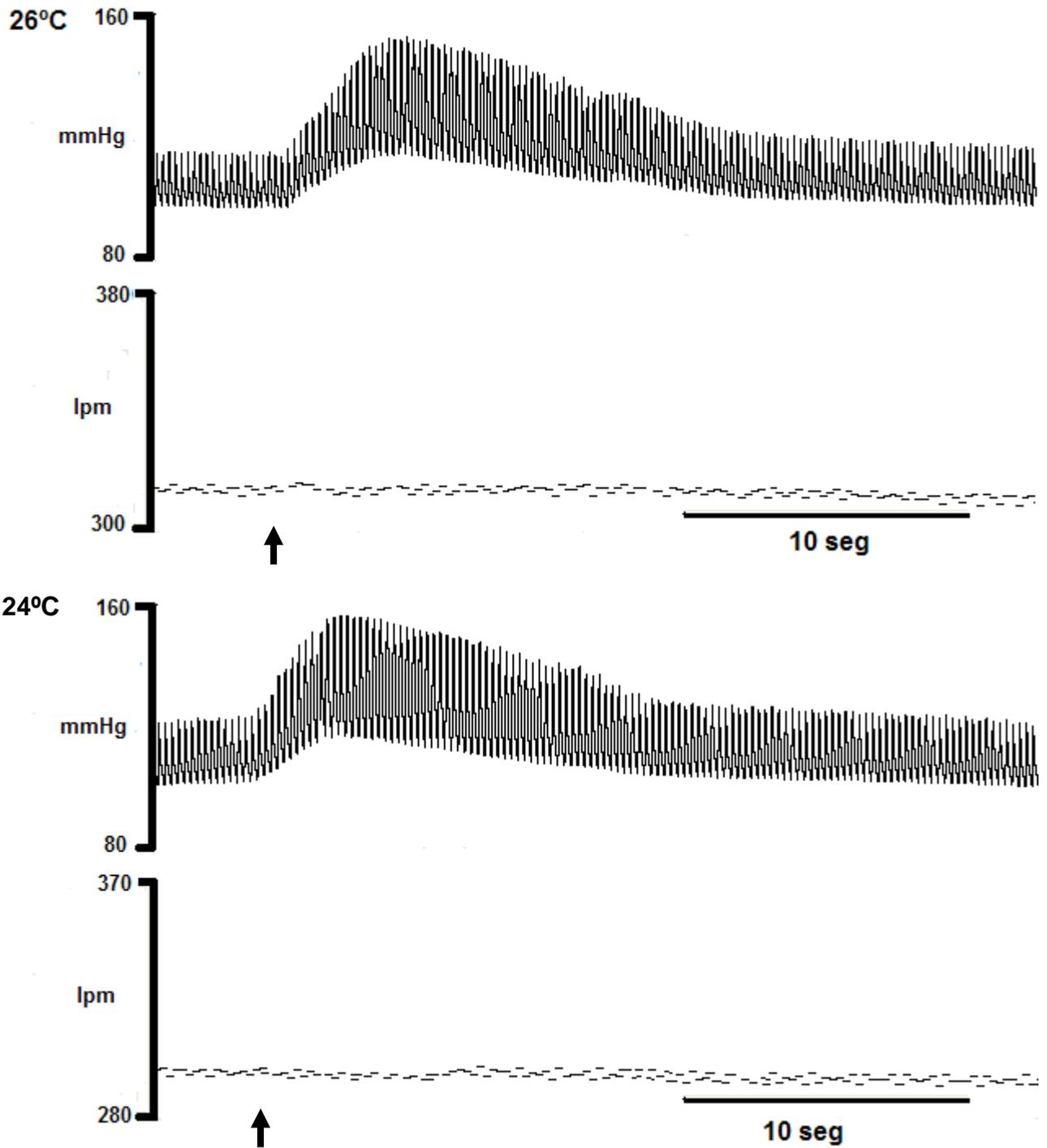
**Figura 52 (a).** Cambios cardiovasculares antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del área de defensa hipotalámica (aDH) en condiciones de hipotermia aguda progresiva (38 y 36°C) en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida. Se representa de arriba abajo los registros de presión arterial y frecuencia cardíaca.



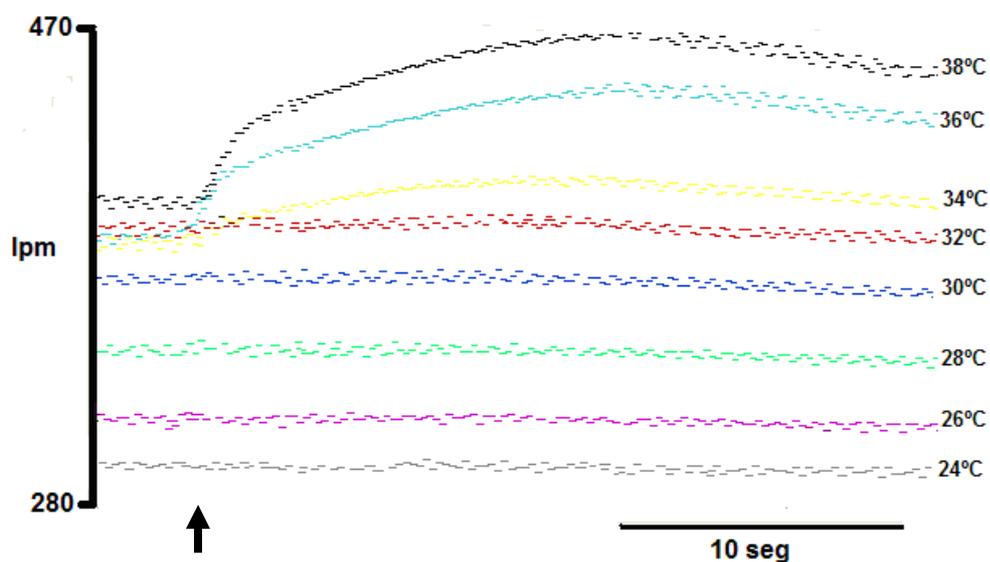
**Figura 52 (b).** Cambios cardiovasculares antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva (34 y 32°C) en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida. Se representa de arriba abajo los registros de presión arterial y frecuencia cardíaca.



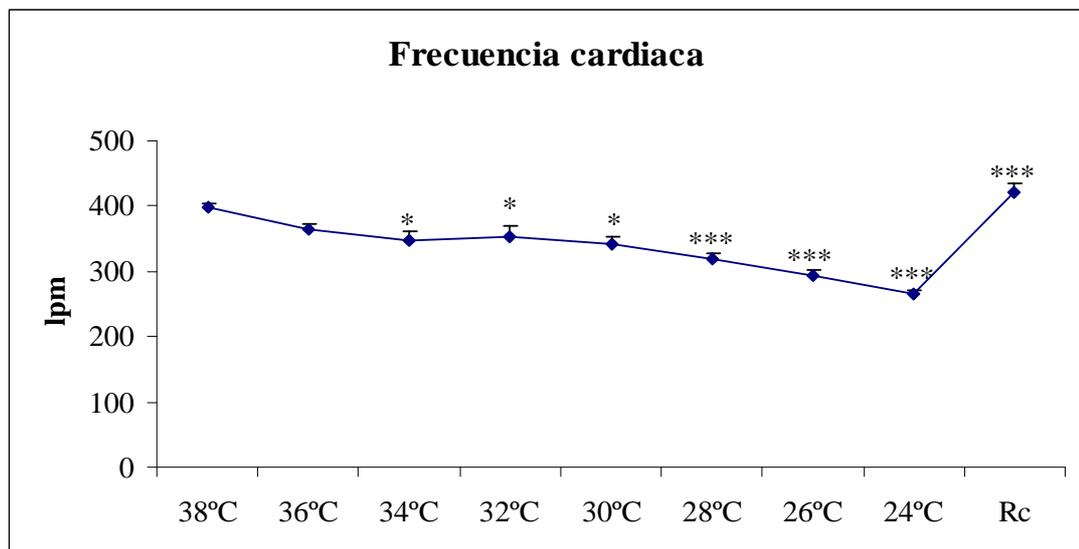
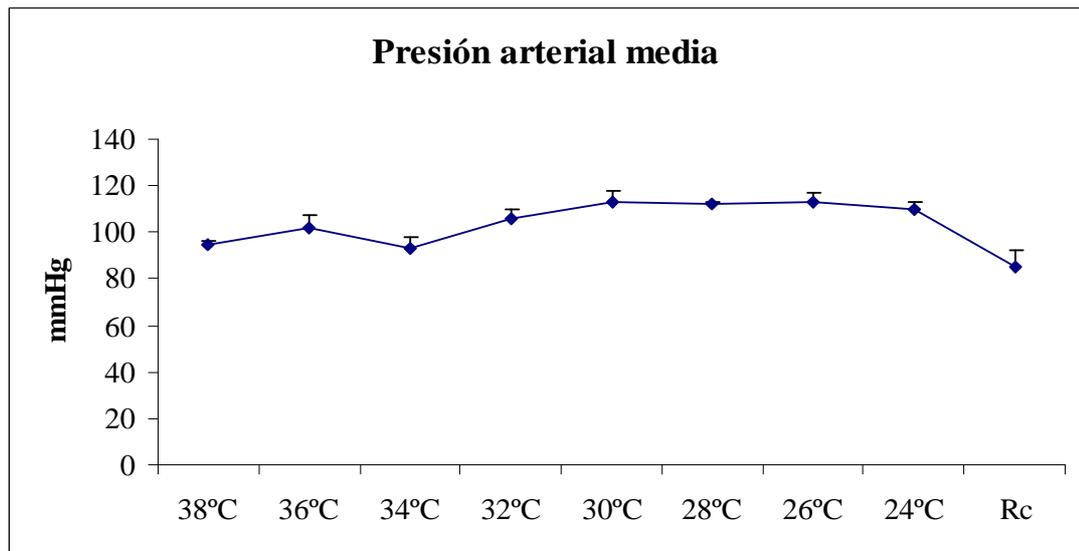
**Figura 52 (c).** Cambios cardiovasculares antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva (30 y 28°C) en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida. Se representa de arriba abajo los registros de presión arterial y frecuencia cardíaca.



**Figura 52 (d).** Cambios cardiovasculares antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia progresiva (26 y 24°C) en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida. Se representa de arriba abajo los registros de presión arterial y frecuencia cardíaca.

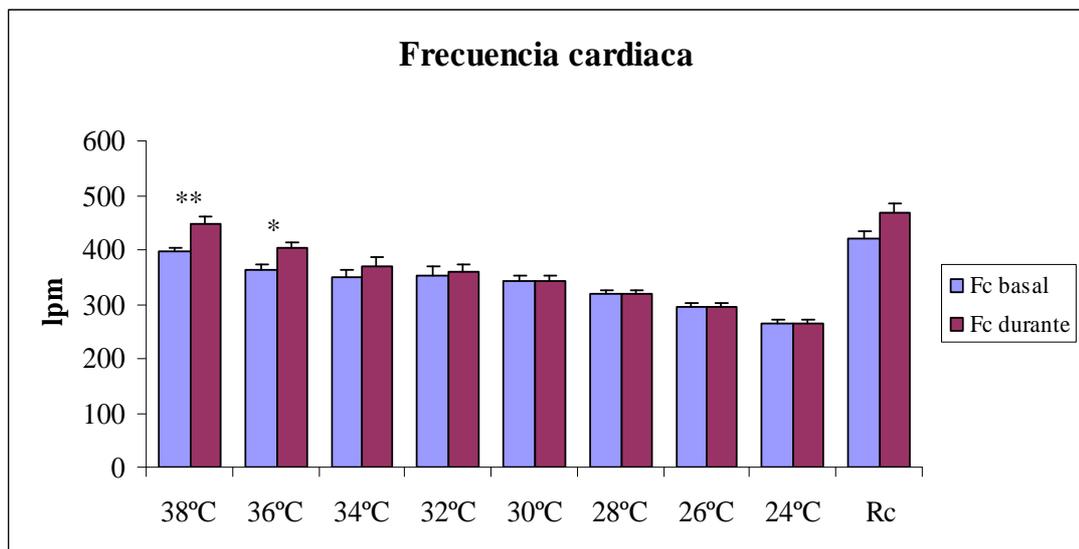
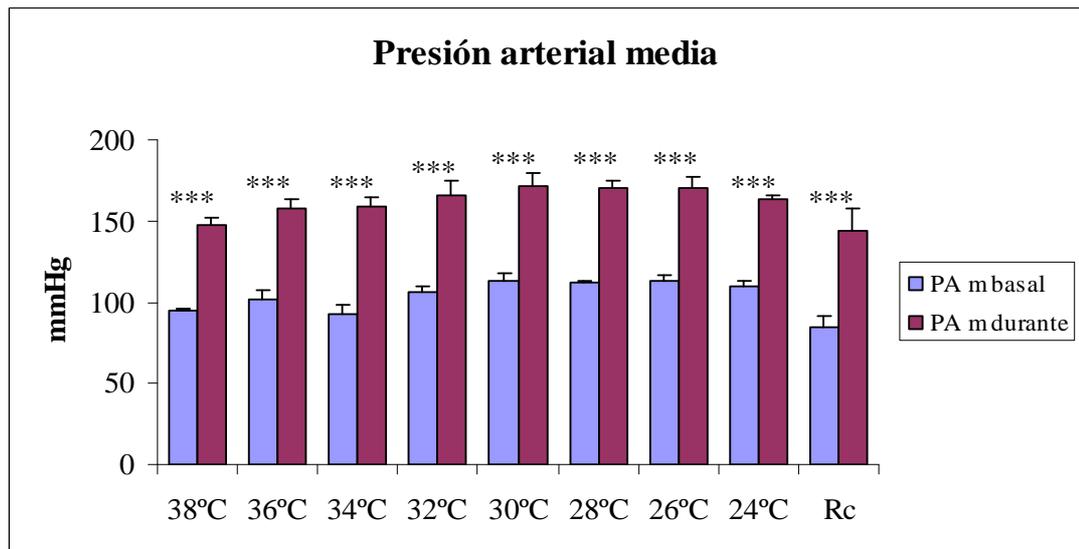


**Figura 53.** Cambios en la frecuencia cardíaca antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida. Se representa de arriba abajo la disminución de la temperatura de 38°C a 24°C.



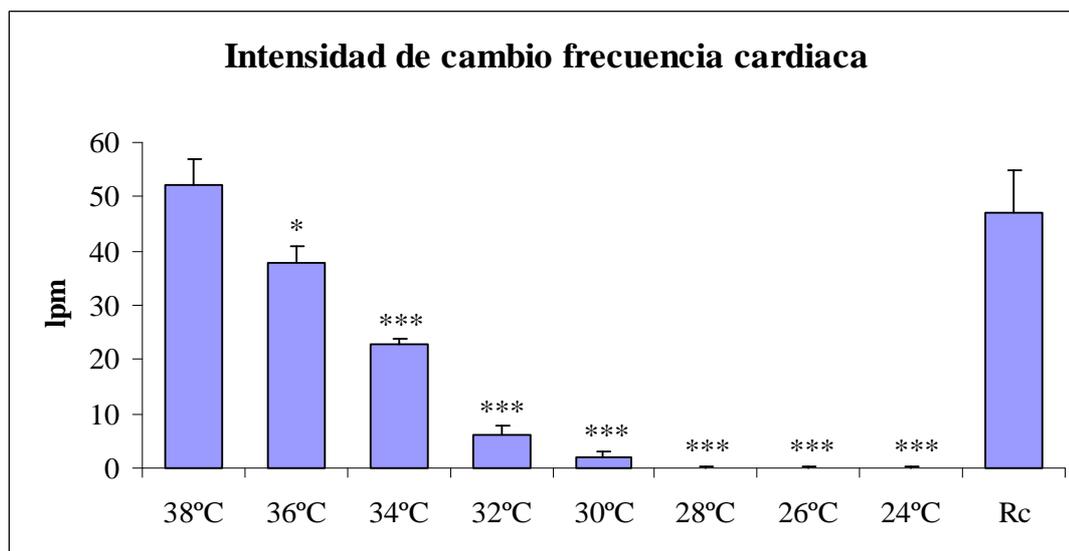
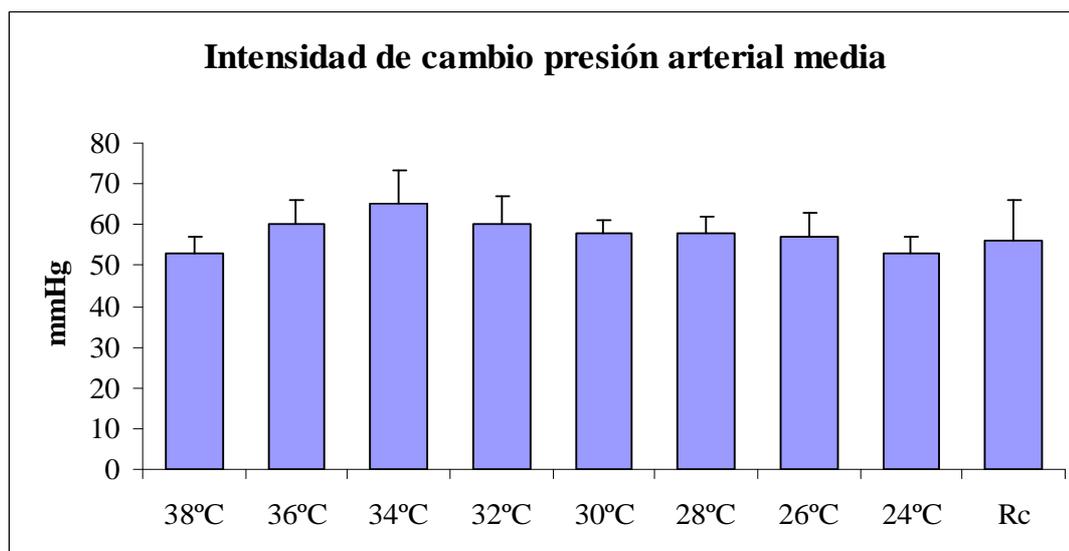
**Figura 54.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial media (PAm) y frecuencia cardíaca (Fc) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



**Figura 55.** Cambios en valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial media (PAm) y frecuencia cardiaca (Fc) basales (azul) y durante la estimulación eléctrica del área de defensa hipotalámica (aDH) (rosa) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.



**Figura 56.** Intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=8) de la presión arterial media y frecuencia cardiaca durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla VIII (a y b). Respuesta cardiovascular evocada en condiciones de hipotermia aguda progresiva antes (basal) y durante la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH) en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida. (a) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial media (PAm).**

Temperatura	PAm (mmHg)	
	Basal	Durante
Control(38°C)	95±1	148±4 †††
36°C	102±5	158±6 †††
34°C	93±5	159±6 †††
32°C	106±4	166±9 †††
30°C	113±5	171±8 †††
28°C	112±1	170±5 †††
26°C	113±4	170±7 †††
24°C	110±3	163±3 †††
Rc(38°C)	85±7	144±14 †††

**(b) Se muestran los valores absolutos promediados (n=8) de frecuencia cardiaca (Fc).**

Temperatura	Fc (lpm)	
	Basal	Durante
Control(38°C)	397±7	449±11 ††
36°C	363±10	402±12 †
34°C	348±14 *	371±15
32°C	352±17 *	358±16
30°C	343±11 *	344±10
28°C	319±8 ***	319±8
26°C	294±7 ***	294±7
24°C	265±6 ***	265±6
Rc(38°C)	420±14 ***	467±17

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001.

\*: comparación del valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

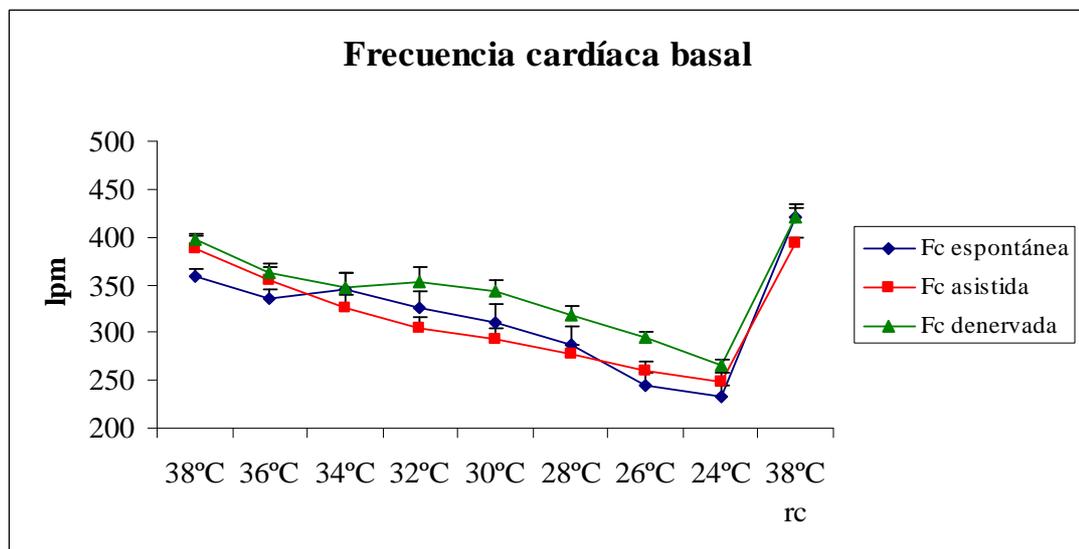
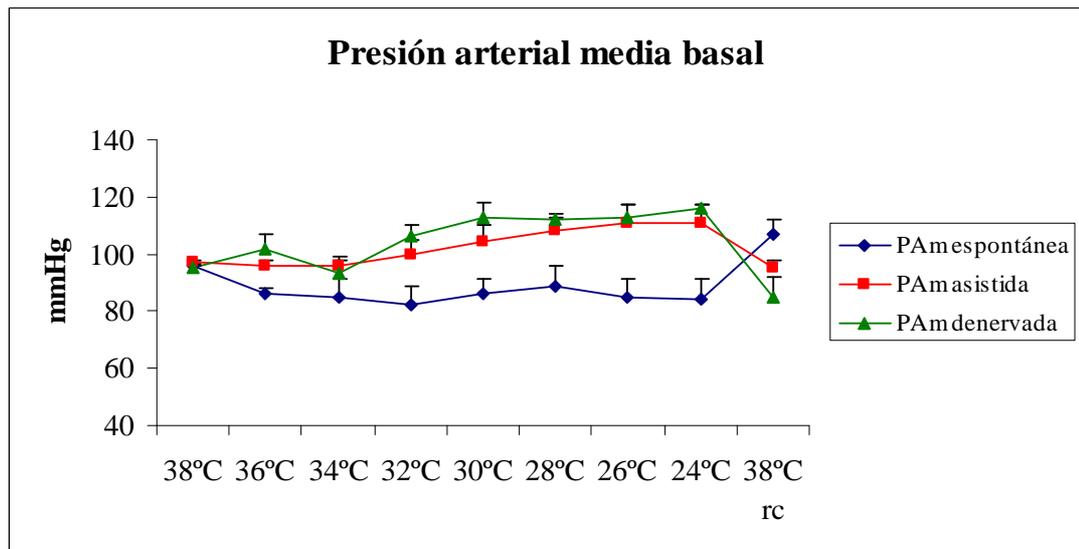
†: comparación del valor de las variables durante la estimulación del aDH respecto a su valor basal para cada temperatura.

**Tabla IX. Cambios cardiovasculares durante la estimulación del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida.** Se muestra la intensidad de cambio (IC) en valores absolutos promediados (n=8) de presión arterial media (PAm) y frecuencia cardiaca (Fc).

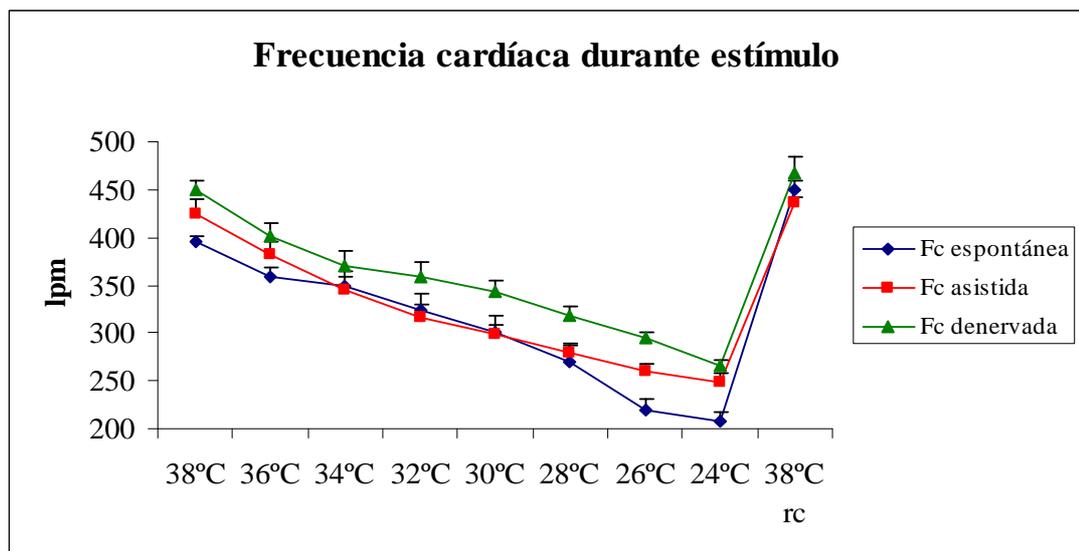
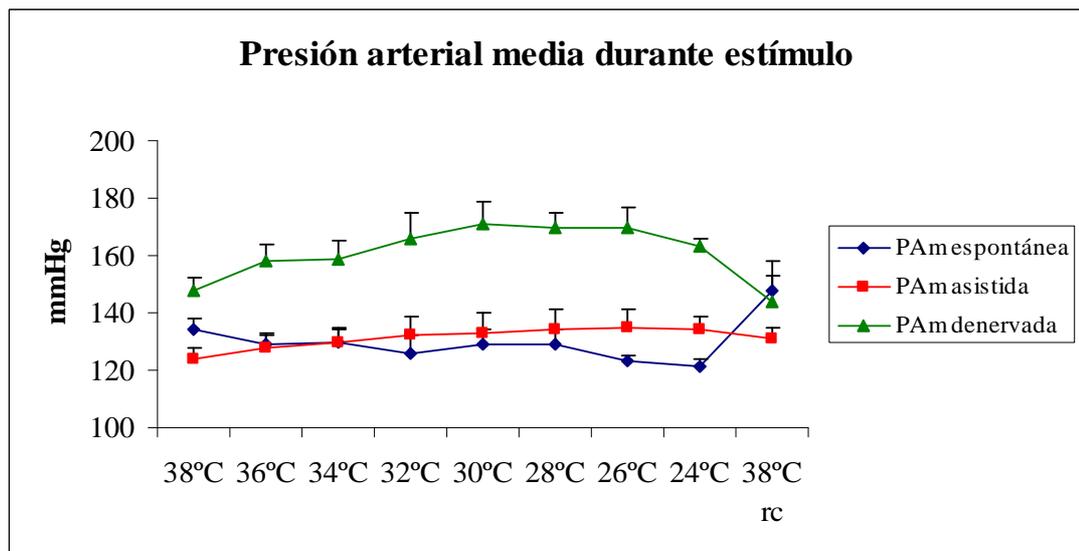
Temperatura	IC PAm (mmHg)	IC Fc (lpm)
Control(38°C)	53±4	52±5
36°C	60±6	38±3 *
34°C	65±8	23±1 ***
32°C	60±7	6±2 ***
30°C	58±3	2±1 ***
28°C	58±4	0±0,2 ***
26°C	57±6	0±0,2 ***
24°C	53±4	0±0,2 ***
Rc(38°C)	56±10	47±8

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

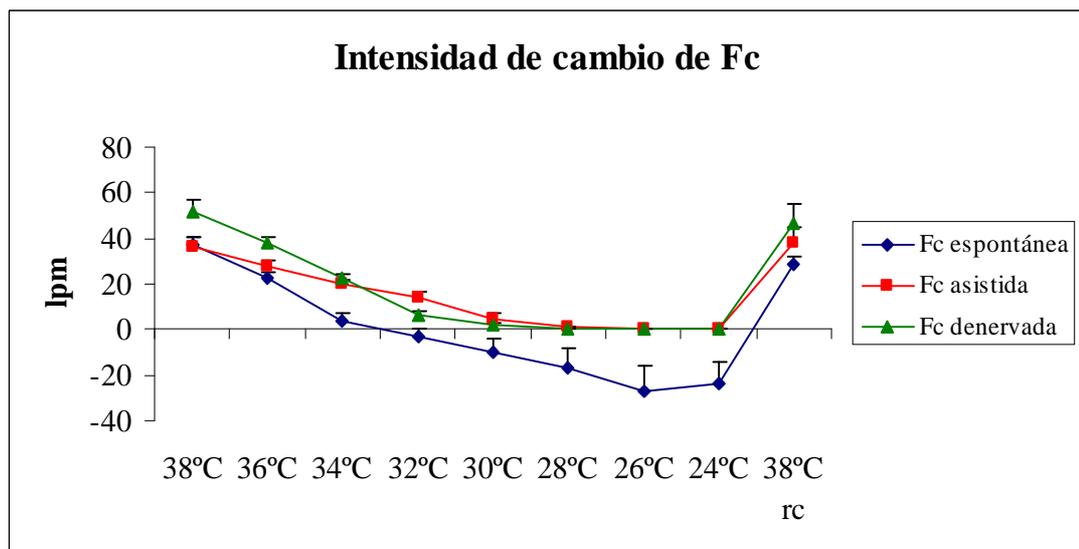
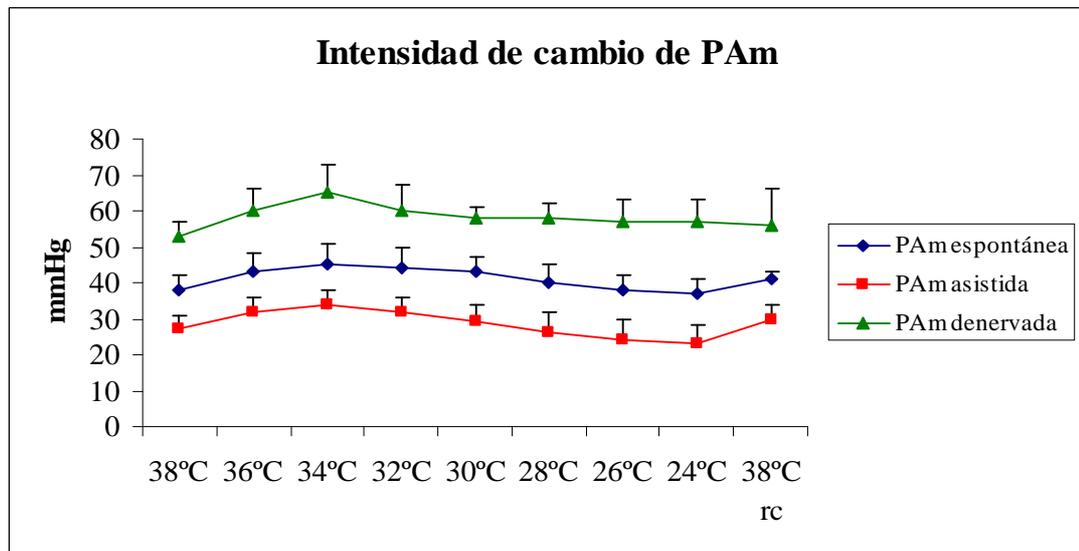
\*: comparación de la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



**Figura 57.** Cambios en valores absolutos promediados de presión arterial media (PAm) y frecuencia cardíaca (Fc) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea (n=8) (azul), ratas con respiración asistida (n=8) (rosa) y ratas quimio y barodenervadas con respiración asistida (n=8) (verde).



**Figura 58.** Cambios en valores absolutos promediados de presión arterial media (PAM) y frecuencia cardíaca (Fc) durante la estimulación del área de defensa hipotalámica en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea (n=8) (azul), ratas con respiración asistida (n=8) (rosa) y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida (n=8) (verde).



**Figura 59.** Intensidad de cambio en valores absolutos promediados de la presión arterial media (PAm) y frecuencia cardiaca (Fc) durante la estimulación eléctrica del aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea (n=8) (azul), ratas con respiración asistida (n=8) (rosa) y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida (n=8) (verde).

Tabla X (a y b). Actividad cardiovascular en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea (n=8), ratas con respiración asistida (n=8) y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida (n=8). (a) Se muestran los valores absolutos promediados de presión arterial media (PAm).

Temperatura	PAm Basal (mmHg)		
	Espontánea	Asistida	Denervada
Control(38°C)	96±0,5	97±1	95±1
36°C	86±2 **	96±2	102±5 †
34°C	85±6	96±3	93±5
32°C	82±7	100±5	106±4 †
30°C	86±5 *	104±6	113±5 ††
28°C	89±7	108±6	112±1 ††
26°C	85±6 **	111±6	113±4 ††
24°C	84±7 *	111±6	110±3 ††
Rc(38°C)	107±5	95±3	85±7 †

(b) Se muestran los valores absolutos promediados de frecuencia cardiaca (Fc).

Temperatura	Fc Basal (lpm)		
	Espontánea	Asistida	Denervada
Control(38°C)	358±8	388±13	397±7 ††
36°C	336±10	355±14	363±10
34°C	345±17	325±14	348±14
32°C	326±18	304±13 #	352±17
30°C	310±20	293±11 ##	343±11
28°C	287±19	278±9 #	319±8
26°C	245±14	260±9 ##	294±7 ††
24°C	232±13	249±9	265±6 †
Rc(38°C)	421±10 *	393±6	420±14

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001.

\*: comparación del grupo de ratas con respiración espontánea respecto al grupo de respiración asistida, para cada temperatura.

#: comparación del grupo de ratas con respiración asistida respecto al grupo quimio y barodenergado con respiración asistida, para cada temperatura.

†: comparación del grupo de ratas con respiración espontánea respecto al grupo quimio y barodenergado con respiración asistida, para cada temperatura.

Tabla XI (a y b). Respuesta cardiovascular evocada en condiciones de hipotermia aguda progresiva durante la estimulación del área de defensa hipotalámica (aDH) en ratas con respiración espontánea (n=8), ratas con respiración asistida (n=8) y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida (n=8). (a) Se muestran los valores absolutos promediados de presión arterial media (PAm).

Temperatura	PAm Durante (mmHg)		
	Espontánea	Asistida	Denervada
Control(38°C)	134±4	124±4 ###	148±4 †
36°C	129±4	128±4 ##	158±6 ††
34°C	130±5	130±4 ##	159±6 ††
32°C	126±6	132±7 ##	166±9 ††
30°C	129±5	133±7 ##	171±8 †††
28°C	129±5	134±7 ###	170±5 †††
26°C	123±2	135±6 ##	170±7 †††
24°C	121±3 *	134±5 ###	163±3 †††
Rc(38°C)	148±5 *	131±4	144±14

(b) Se muestran los valores absolutos promediados de frecuencia cardiaca (Fc).

Temperatura	Fc Durante (lpm)		
	Espontánea	Asistida	Denervada
Control(38°C)	395±7	425±15	449±11 ††
36°C	359±10	382±14	402±12 †
34°C	349±16	345±13	371±15
32°C	323±18	317±12	358±16
30°C	300±19	298±10 ##	344±10
28°C	270±18	280±9 ##	319±8 †
26°C	219±11 **	260±8 ##	294±7 †††
24°C	208±10	249±9 ##	265±6 †††
Rc(38°C)	450±9	436±6	467±17

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001.

\*: comparación del grupo de ratas con respiración espontánea respecto al grupo de respiración asistida, para cada temperatura.

#: comparación del grupo de ratas con respiración asistida respecto al grupo quimio y barodenergado con respiración asistida, para cada temperatura.

†: comparación del grupo de ratas con respiración espontánea respecto al grupo quimio y barodenergado con respiración asistida, para cada temperatura.

Tabla XII (a y b). Cambios cardiovasculares durante la estimulación de aDH en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración espontánea (n=8), ratas con respiración asistida (n=8) y ratas quimio y barodenergadas con respiración asistida (n=8). (a) Se muestra la intensidad de cambio (IC) en valores absolutos promediados de presión arterial media (PAm).

Temperatura	IC PAm (mmHg)		
	Espontánea	Asistida	Denervada
Control(38°C)	38±4	27±4 ###	53±4 †
36°C	43±5	32±4 ##	60±6 †
34°C	45±6	34±4 ##	65±8 †
32°C	44±6	32±4 ##	60±7
30°C	43±4 *	29±5 ###	58±3 ††
28°C	40±5	26±6 ###	58±4 †
26°C	38±4	24±6 ##	57±6 †
24°C	37±4 *	23±5 ###	53±4
Rc(38°C)	41±2 *	30±4 #	56±10

(b) Se muestra la intensidad de cambio (IC) en valores absolutos promediados de frecuencia cardiaca (Fc).

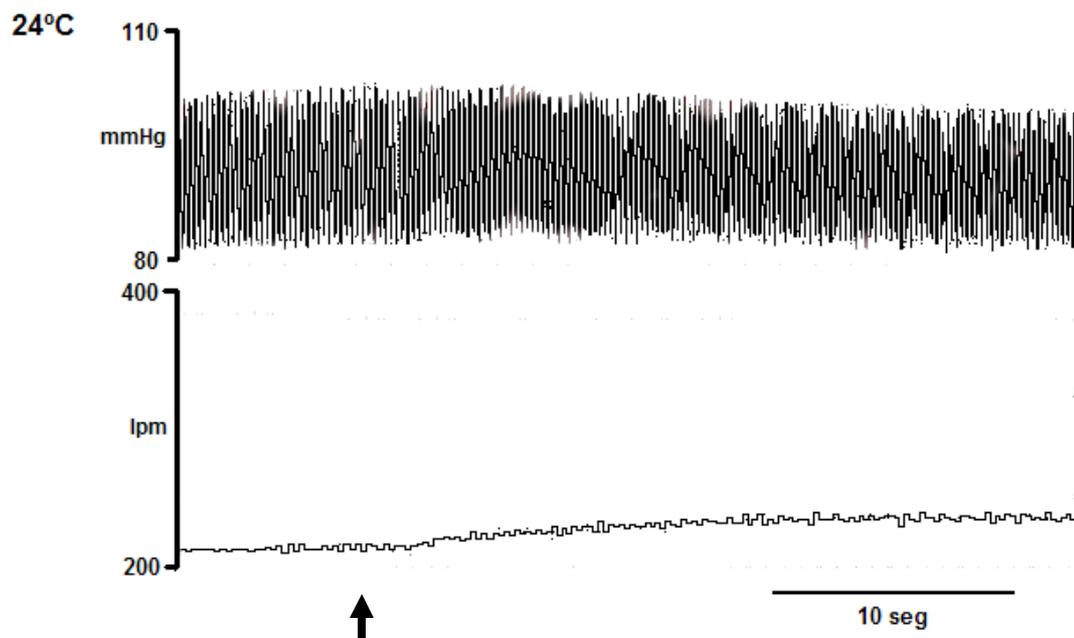
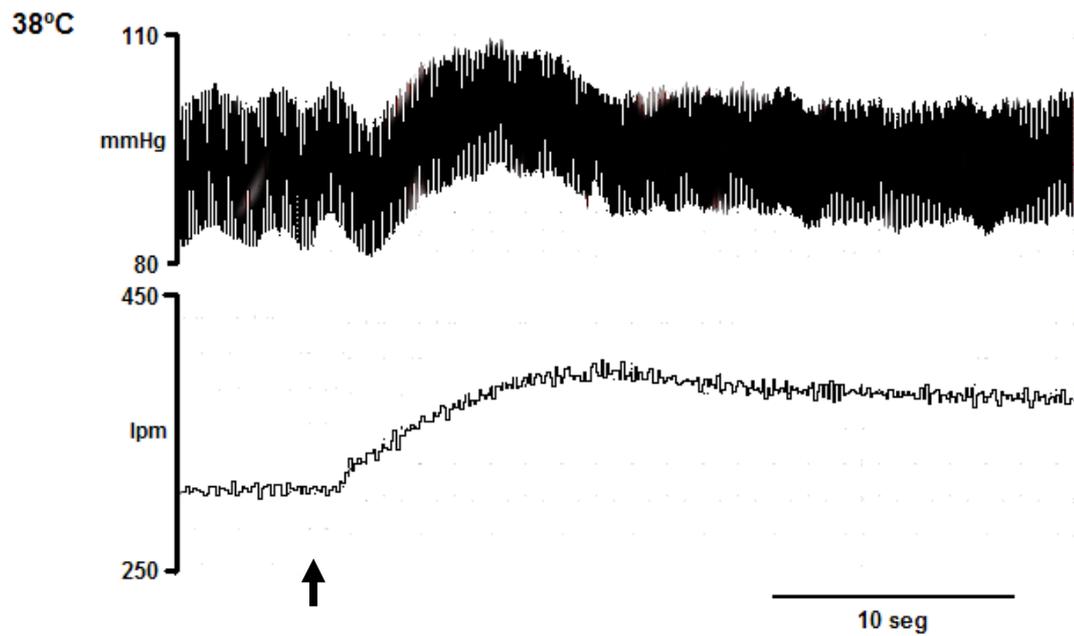
Temperatura	IC Fc (lpm)		
	Espontánea	Asistida	Denervada
Control(38°C)	37±4	36±5 #	52±5 †
36°C	23±2	28±2 #	38±3 ††
34°C	4±3 ***	20±2	23±1 †††
32°C	-3±3 ***	14±3 #	6±2 †
30°C	-10±6 *	5±2	2±1
28°C	-17±9 *	1±0 ###	0±0,2 †
26°C	-27±11 ***	0±0	0±0,2 †††
24°C	-24±10 **	0±0	0±0,2 ††
Rc(38°C)	29±3	38±7	47±8 †

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001.

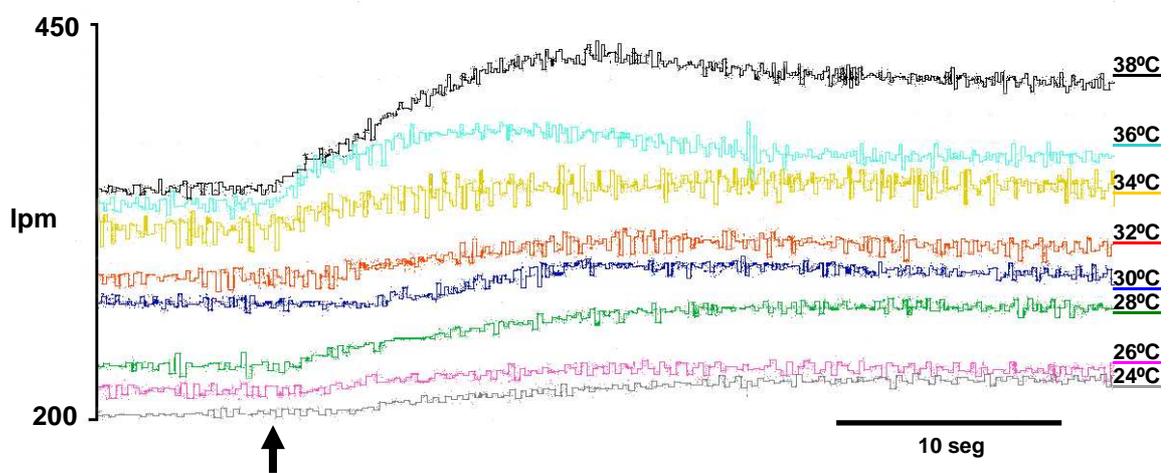
\*: comparación del grupo de ratas con respiración espontánea respecto al grupo de respiración asistida, para cada temperatura.

#: comparación del grupo de ratas con respiración asistida respecto al grupo quimio y barodenergado con respiración asistida, para cada temperatura.

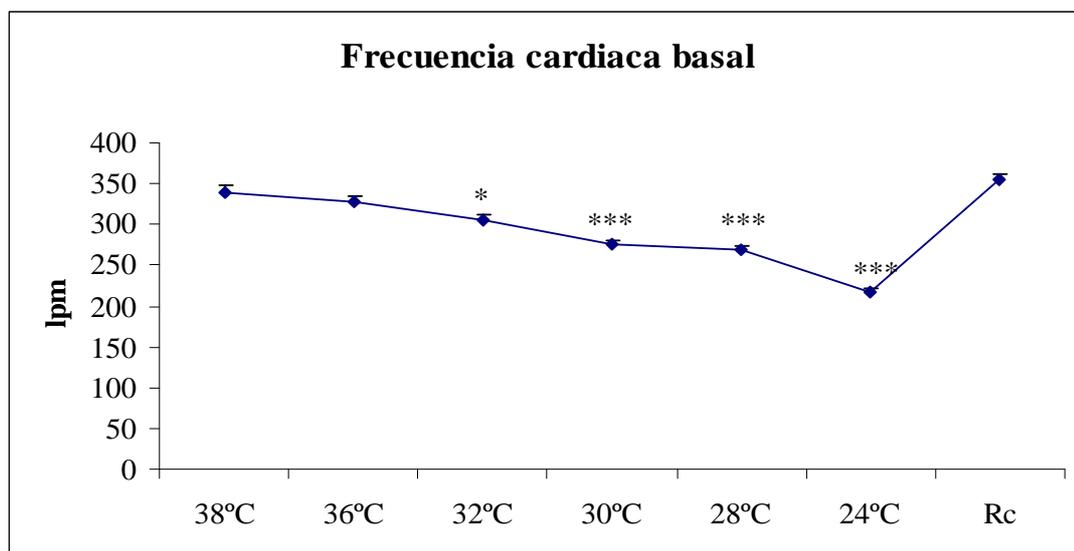
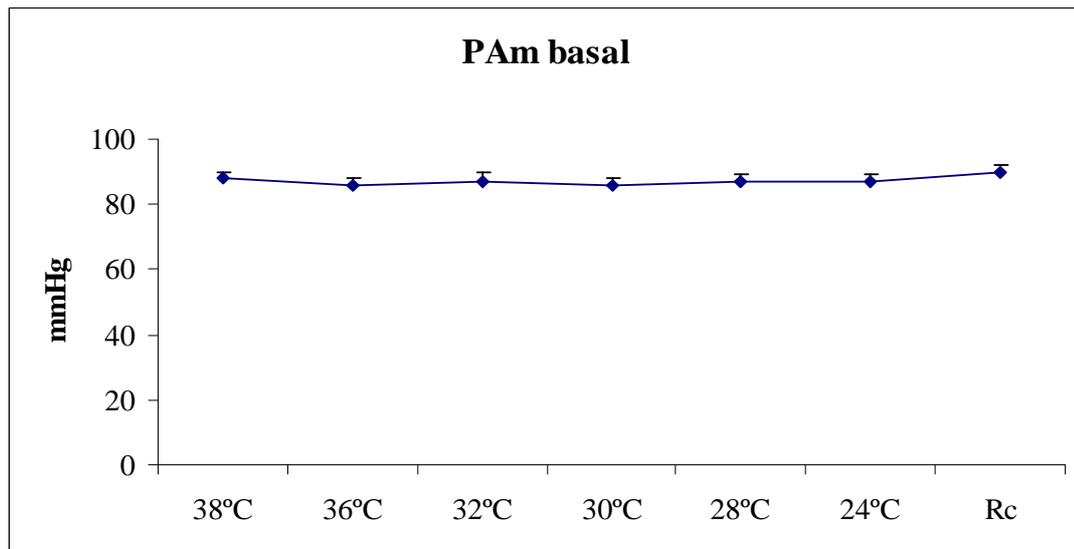
†: comparación del grupo de ratas con respiración espontánea respecto al grupo quimio y barodenergado con respiración asistida, para cada temperatura.



**Figura 60.** Cambios cardiovasculares a 38°C y 24°C antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación del nervio simpático cardíaco en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida. Se representa de arriba abajo los registros de presión arterial y frecuencia cardíaca.

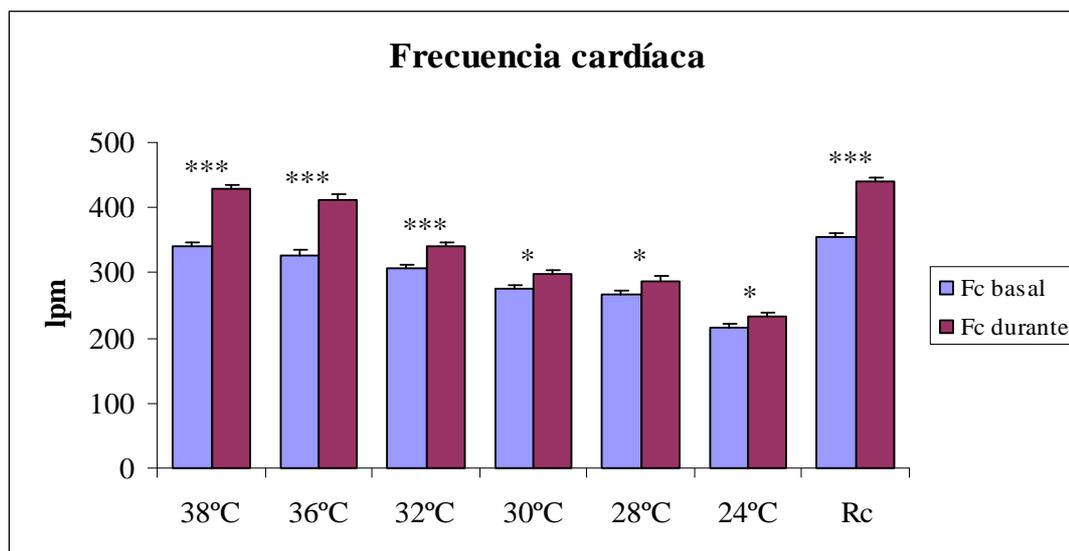
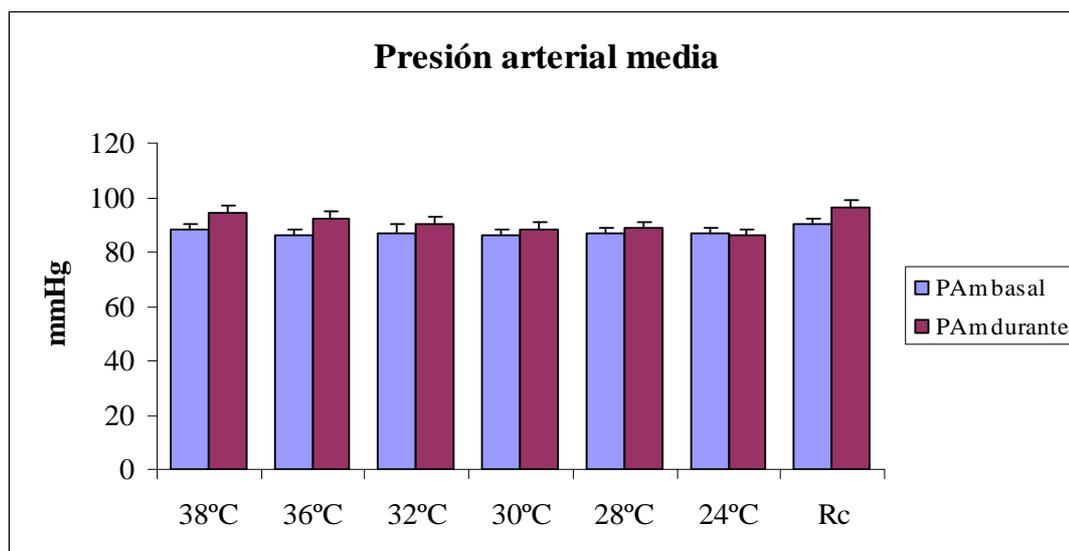


**Figura 61.** Cambios en la frecuencia cardíaca antes (basal), durante y 10 segundos después de la estimulación del nervio simpático cardíaco en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida. Se representa de arriba abajo la disminución de la temperatura de 38°C a 24°C.



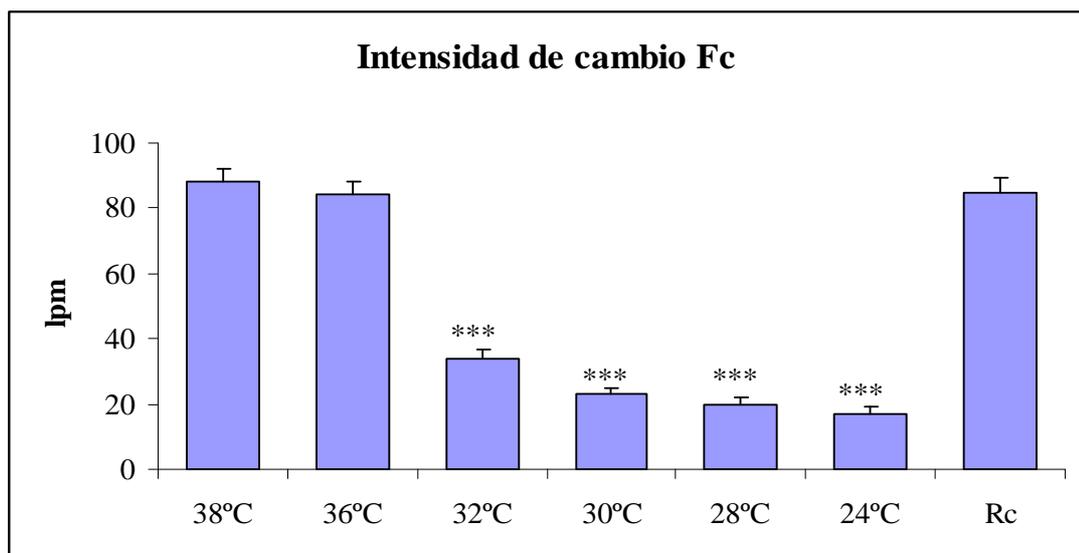
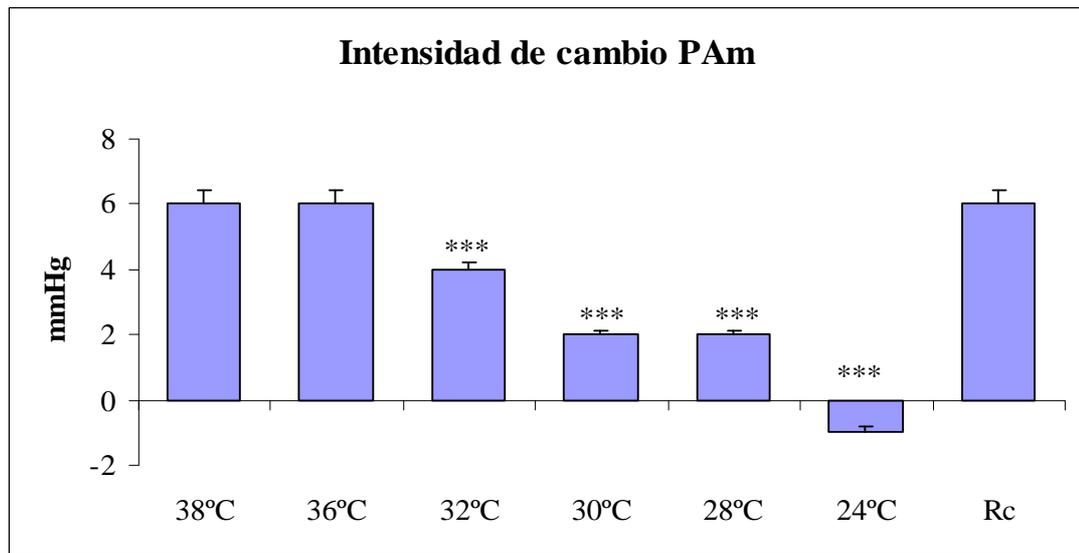
**Figura 62.** Cambios en valores absolutos promediados (n=6) de presión arterial media (PAm) y frecuencia cardíaca en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).



**Figura 63.** Cambios en valores absolutos promediados (n=6) de presión arterial media (PAm) y frecuencia cardíaca (Fc) basales (azul) y durante la estimulación del nervio simpático cardíaco (rosa) en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara el valor de las variables durante la estimulación del nervio simpático cardíaco respecto a su valor basal para cada temperatura.



**Figura 64.** Intensidad de cambio en valores absolutos promediados (n=6) de la presión arterial media (PAm) y frecuencia cardiaca (Fc) durante la estimulación del nervio simpático cardíaco en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.

Los datos se muestran como media  $\pm$  SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. Se compara la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

**Tabla XIII (a y b). Respuesta cardiovascular evocada en condiciones de hipotermia aguda progresiva antes (basal) y durante la estimulación del nervio simpático cardíaco en ratas con respiración asistida. (a)** Se muestran los valores absolutos promediados (n=6) de presión arterial media (PAm).

Temperatura	PAm (mmHg)	
	Basal	Durante
Control(38°C)	88±2	94±3
36°C	86±2	92±3
32°C	87±3	90±3
30°C	86±2	88±3
28°C	87±2	89±2
24°C	87±2	86±2
Rc(38°C)	90±2	96±3

**(b)** Se muestran los valores absolutos promediados (n=6) de frecuencia cardíaca (Fc).

Temperatura	Fc (lpm)	
	Basal	Durante
Control(38°C)	340±8	428±8 †††
36°C	328±7	412±8 †††
32°C	306±6 *	341±7 †††
30°C	275±6 ***	298±7 †
28°C	268±6 ***	288±7 †
24°C	216±5 ***	233±6 †
Rc(38°C)	354±8	439±8 †††

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001. † p<0,05; †† p<0,01; ††† p<0,001.

\*: comparación del valor basal de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).

†: comparación del valor de las variables durante la estimulación del simpático cardíaco respecto a su valor basal para cada temperatura.

**Tabla XIV. Cambios cardiovasculares durante la estimulación del nervio simpático cardíaco en condiciones de hipotermia aguda progresiva en ratas con respiración asistida.** Se muestra la intensidad de cambio (IC) en valores absolutos promediados (n=6) de presión arterial media (PAm) y frecuencia cardíaca (Fc).

Temperatura	IC PAm (mmHg)	IC Fc (lat/min)
Control(38°C)	6±0,4	88±4
36°C	6±0,4	84±4
32°C	4±0,2 ***	34±3 ***
30°C	2±0,1 ***	23±2 ***
28°C	2±0,1 ***	20±2 ***
24°C	-1±0,2 ***	17±2 ***
Rc(38°C)	6±0,4	85±4

Los datos se muestran como media ± SEM. Valores de p: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

\*: comparación de la IC de las variables para cada temperatura respecto a la temperatura control (38°C).