

## **Hipótesis de lateralización a partir de la asociación entre la topografía del infarto cerebral y la disfunción autonómica cardíaca luego de un ictus isquémico**

Lateralization hypothesis according to the association between topography of cerebral infarction and autonomic cardiac dysfunction after ischemic stroke

Marbelys Guevara Rodríguez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8860-3479>

<sup>1</sup>Hospital Provincial Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”. Servicio de Neurología. Villa Clara, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [marbelysguevara91@gmail.com](mailto:marbelysguevara91@gmail.com)

---

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Describir la asociación entre la topografía del infarto cerebral y la aparición de disfunción autonómica cardíaca después de un ictus isquémico.

**Adquisición de la evidencia:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline entre 2014 y 2018, con los términos en inglés: *autonomic heart regulation* o *autonomic nervous system*, *ischemic stroke* o *cerebral infarction*, *cardiac autonomic dysfunction* o *heart rate variability* o *HRV*, *hypothesis of lateralization*, *insula*, y en español. Se encontraron 48 artículos originales y dos revisiones sistemáticas. De ellos un estudio sobre las bases neuroanatómicas y fisiológicas del control autonómico cardiovascular, tres sobre evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y 46 acerca de los efectos del infarto cerebral y su topografía en la función autonómica cardíaca

**Resultados.** La corteza insular se considera un centro de integración autonómica cardiovascular. Valores significativamente más altos de la relación de frecuencia baja/frecuencia alta se han encontrado en pacientes con infarto insular derecho. El papel prominente de la ínsula derecha en el control parasimpático de la función cardíaca explica por qué el infarto cerebral de esta región puede conducir a un desequilibrio autonómico y una regulación positiva de la función simpática.

**Conclusiones:** La topografía del infarto cerebral se asocia con la disfunción autonómica cardíaca luego de un ictus isquémico. El infarto insular es el principal responsable de la mayoría de los disturbios

autonómicos cardiovasculares provocados por un ictus isquémico. Los hallazgos sobre la lateralización hemisférica para el control autonómico cardiovascular son contradictorios. No obstante, la mayoría de los estudios coinciden en que las lesiones cerebrales derechas se asocian con un aumento del tono simpático.

**Palabras clave:** regulación autonómica cardíaca; infarto cerebral; disfunción autonómica cardíaca; variabilidad de la frecuencia cardíaca; ínsula; lateralización.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To describe the association between topography of cerebral infarction and the appearance of cardiac autonomic dysfunction after an ischemic stroke.

**Acquisition of evidence:** A bibliographic search was conducted in Medline database from 2014 to 2018, using the English terms autonomic heart regulation or autonomic nervous system, ischemic stroke or cerebral infarction, cardiac autonomic dysfunction or heart rate variability (HRV), hypothesis of lateralization, insula, in English and Spanish. The search resulted in 48 original articles and two systematic reviews: a study on the neuroanatomic and physiological basis of cardiovascular autonomic control, three on the evaluation of heart rate variability. In addition 46 articles on the effects of cerebral infarction and its topography on cardiac autonomic function were found.

**Results:** The insular cortex is considered a center of cardiovascular autonomic integration. Significantly higher values of low frequency / high frequency ratio have been found in patients with right insular infarction. The prominent role of the right insula in the parasympathetic control of cardiac function explains why cerebral infarction in this region can lead to autonomic imbalance and positive regulation of sympathetic function.

**Conclusions:** The topography of cerebral infarction is associated with cardiac autonomic dysfunction after an ischemic stroke. Insular infarction is primarily responsible for the majority of autonomic cardiovascular disorders caused by an ischemic stroke. The findings on hemispheric lateralization for autonomic cardiovascular control are contradictory. However, most studies agree that right brain injuries are associated with sympathetic tone increase.

**Keywords:** cardiac autonomic regulation; cerebral stroke; cardiac autonomic dysfunction; heart rate variability; insula; lateralization.

Recibido: 02/03/2019

Aprobado: 20/08/2019

---

## Introducción

El cerebro controla la fisiología periférica del sistema nervioso autónomo (SNA) al percibir la condición ambiental del cuerpo y ajustar continuamente el tono autonómico para mantener la homeostasis. El SNA ejerce el control directo sobre los estados corporales a través de sus dos ramas principales: el sistema simpático, asociado con la movilización de energía, y el sistema parasimpático, cuyas señales eferentes periféricas se transmiten principalmente a través del nervio vago y están asociadas a la conservación de energía, generalmente, a nivel del organismo.<sup>(1,2)</sup> La alteración en uno o ambos de estos sistemas se asocia a inestabilidad homeostática.<sup>(1,3)</sup> Por tanto, dilucidar los mecanismos neuronales de la integración autonómica representa una importante prioridad en la investigación biomédica.

En 1985, Natelson describió una nueva área interdisciplinaria denominada “neurocardiología”, que examina la interacción entre el SNA y el sistema cardiovascular en estados patológicos.<sup>(4)</sup> Dicha interacción se debe a que una gran red de regiones cerebrales corticales y subcorticales controla la función cardiovascular, a través del flujo simpático y parasimpático. Esto explica como diversos trastornos del sistema nervioso pueden conducir a una amplia gama de alteraciones en la función y la estructura del sistema cardiovascular. De hecho, es bien sabido que las enfermedades cerebrovasculares, particularmente el ictus isquémico, pueden alterar la función del sistema autónomo de forma aguda y crónica.<sup>(5)</sup> Los cambios autonómicos pueden ser de naturaleza respiratoria, sudomotora, sexual y cardíaca, y van desde cambios electrocardiográficos benignos y transitorios hasta lesiones del miocardio, arritmias e, incluso, la muerte cardíaca súbita.<sup>(6,7)</sup>

Si bien la patogénesis exacta y los mecanismos que conducen a dichos cambios no se comprenden por completo, se han implicado regiones anatómicas múltiples y diferentes del cerebro que han sido reclutadas durante el procesamiento autonómico. No obstante, los estudios de lesión neurológica todavía tienen que delinear las regiones críticas que mantienen el flujo de salida neurovegetativo. En este sentido, la necrosis cerebral isquémica proporciona un modelo de lesión único para dilucidar las estructuras cerebrales que controlan el tono autonómico, aunque aún persiste una notable controversia sobre la lateralización hemisférica del eje simpato-vagal.<sup>(8,9,10,11)</sup>

Considerando las evidencias anteriormente expuestas, el objetivo de la investigación fue describir la asociación entre la topografía del infarto cerebral y la aparición de disfunción autonómica cardíaca después de un ictus isquémico.

### **Estrategia de búsqueda y criterio de selección**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline entre 2014 y 2018 con los términos: *autonomic heart regulation* o *autonomic nervous system*, *ischemic stroke* o *cerebral infarction*, *cardiac autonomic dysfunction* o *heart rate variability* o *HRV*, *hypothesis of lateralization*, *insula*.

Los criterios de selección comprendieron:

1. Estudios que utilizaban el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) como método de evaluación de la función autonómica.
2. Estudios en pacientes con ictus isquémico (se excluyeron los estudios que presentaban solo datos de pacientes con ataque transitorio de isquemia [ATI] o ictus hemorrágico).
3. Idioma: inglés o español
4. Tipo de estudio: artículos originales, meta-análisis e investigaciones sistémicas (se excluyeron comunicaciones, editoriales, cartas al editor, estudios de caso).
5. Se agregaron estudios adicionales al examinar las listas de referencias de los documentos identificados. Se consultaron estudios publicados en tanto tienen una metodología de investigación más rigurosa y estuvieron sujetos a revisión por pares.

La búsqueda incluyó 48 artículos originales y 2 revisiones sistemáticas. De ellos se analizó un estudio sobre las bases neuroanatómicas y fisiológicas del control autonómico cardiovascular, tres sobre evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y 46 acerca de los efectos del infarto cerebral y su topografía en la función autonómica cardíaca.

### **Bases neuroanatómicas y evaluación de la función autonómica cardiovascular**

La mayor parte de las estructuras anatómicas que regulan la función autonómica se localizan en el sistema nervioso central. Incluyen un conjunto de estructuras situadas principalmente en el bulbo

raquídeo que se subordinan a centros de integración suprabulbares, ubicados en el prosencéfalo o cerebro anterior. De esta manera, la red autonómica central la conforman estructuras telencefálicas (corteza insular, corteza orbitofrontal, corteza cingulada anterior, amígdala, hipocampo), estructuras diencefálicas (núcleos viscerales del hipotálamo y del talámico) y estructuras del tronco encefálico (núcleo del lecho de la estría terminal, sustancia gris periacueductal, núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario, formación reticular ventrolateral medular, y el rafe medular).<sup>(12)</sup> Esto explica el motivo por el cual es muy habitual encontrar una gran variedad de problemas neurológicos que ocasionan desregulación simpato-vagal.

La VFC permite evaluar el estado neurovegetativo del organismo; es un estándar de oro en la medición del equilibrio simpato-vagal. La medición de la VFC puede ser realizada mediante un registro de electrocardiograma (ECG) a corto plazo o a largo plazo, ya sea utilizando el análisis en el dominio del tiempo, el dominio de la frecuencia o los métodos geométricos y no lineales. Se prefiere el análisis de la VFC en el dominio del tiempo para registros a largo plazo y el análisis de dominio de frecuencia para las mediciones a corto plazo.<sup>(13)</sup>

Los índices del análisis en el dominio del tiempo se derivan de las mediciones directas del intervalo RR o de las diferencias entre intervalos RR sucesivos. Incluyen duración media de todos los intervalos RR normales (NN), desviación estándar de todos los intervalos NN (DENN), desviación estándar del promedio de todos los intervalos NN en todos los segmentos de 5 minutos de la grabación ECG completa (DETNN), valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos NN adyacentes (VQMEP), promedio de la desviación estándar en todos los intervalos de 5 minutos (MVFC), el número de intervalos NN adyacentes que difieren en más de 50 ms en la grabación ECG completa (NN50) y el recuento NN50 dividido por el número total de todos los intervalos NN (pNN50).<sup>(14)</sup>

El análisis de la VFC en el dominio de la frecuencia a través de la transformación rápida de Fourier se basa en determinar la potencia en las bandas de frecuencia alta (0,15 - 0,4 Hz), frecuencia baja (0,04 - 0,15 Hz), frecuencia muy baja (0,003 - 0,04 Hz) y frecuencia ultrabaja ( $\leq 0,003$  Hz).<sup>(15)</sup>

## **Consecuencias autonómicas cardiovasculares del infarto cerebral**

Con respecto a la influencia de las enfermedades neurológicas en la función autonómica cardíaca, el ictus isquémico es objeto de la investigación científica, aunque los resultados son contradictorios.<sup>(16)</sup> La desregulación del SNA es común en el curso del infarto cerebral desde la fase aguda hasta seis meses

después del ictus.<sup>(17)</sup> El análisis de la VFC a partir de métodos lineales y no lineales en pacientes con infarto cerebral ha brindado evidencias de tal fenómeno.<sup>(18)</sup>

Contradictoriamente, *Zhang* y otros plantearon que en los pacientes con ATI o ictus menor los patrones de presión arterial y la función del SNA no difirieron de las del grupo control.<sup>(19)</sup> En 2016, *Xu* y otros señalaron que tanto la VFC como la capacidad de aceleración (CA) y desaceleración (CD) de la frecuencia cardíaca (una nueva técnica para evaluar cuantitativamente la actividad simpática y la actividad del vago, respectivamente) se encuentran significativamente reducidas en pacientes con infarto cerebral hemisférico agudo, lo cual sugiere la existencia de un deterioro tanto de la modulación simpática como parasimpática después de un ictus isquémico.<sup>(20)</sup>

Contradictoriamente, *Chen* y otros demostraron valores significativamente más altos en la relación entre la frecuencia baja/frecuencia alta (FB/FA).<sup>(21)</sup> Resultados similares obtuvieron *Xiong* y otros <sup>(22)</sup> en 77 pacientes con ictus isquémico tanto de arterias grandes como en las oclusiones de vasos pequeños.

En el sistema cardiovascular, la actividad simpática potenciada aumenta la liberación intracelular de  $Ca^{2+}$ , así como el estrés oxidativo y la generación de especies reactivas de oxígeno. La unión del calcio a la calmodulina en este ambiente oxidativo conduce a la activación sostenida de CaMKII. El exceso de calcio intracelular es devuelto al espacio extracelular mediante el intercambiador de Na/Ca (3:1) y ello provoca una corriente catiónica hacia dentro que sienta las bases para la actividad desencadenada y las despolarizaciones tempranas de fase tres.<sup>(23,24,25)</sup> La activación simpática prolongada y la hiperinervación disminuyen la capacidad de respuesta del adrenoceptor beta y prolongan la duración del potencial de acción mediado por la regulación negativa de los adrenoceptores y la internalización de los canales rectificadores de potasio. También puede dar como resultado un aumento de la apoptosis y fibrosis del miocardio.<sup>(26)</sup>

Por tanto, el aumento del tono simpático después de un ictus aumenta el riesgo de arritmias cardíacas y lesión miocárdica, disminuye la variación de la presión sanguínea diurna, eleva los niveles de péptido natriurético cerebral, catecolaminas y neuropéptido Y (NPY).<sup>(27,28)</sup>

Además, la disminución de la VFC es un factor de riesgo de recurrencia después del ictus,<sup>(29)</sup> debido a que valores inferiores de DENN se asocian significativamente a mayor grosor de la íntima-media carotídea, un marcador de aterosclerosis subclínica.<sup>(30)</sup> Las principales consecuencias del infarto cerebral en la función autonómica cardiovascular se resumen a partir de lo expresado en diferentes publicaciones ([Cuadro](#)).

**Cuadro - Consecuencias del infarto cerebral en la función autonómica cardiovascular**

Consecuencias	Descripción
Sensibilidad alterada al barorreflejo <sup>(31)</sup>	Disminución de la variación de la presión arterial diurna
Bradiarritmias <sup>(32)</sup>	Bradicardia sintomática, bloqueo auriculo-ventricular de tercer grado
Taquiarritmias <sup>(32)</sup>	Taquicardia auricular, aleteo auricular, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y <i>torsade de pointes</i>
Muerte súbita <sup>(32)</sup>	Arritmias malignas
Cambios electrocardiográficos <sup>(33)</sup>	Ondas T negativas y profundas (ondas T cerebrales), ondas U prominentes, prolongación del intervalo QT, prolongación del qRs.
Elevación de enzimas miocárdicas <sup>(34)</sup>	Niveles elevados de troponina
Tormenta simpática <sup>(35)</sup>	Taquicardia sinusal o ventricular, inversión de la onda T y edema pulmonar neurogénico
Miocardiopatía por <i>stress</i> (Takotsubo) <sup>(36)</sup>	Supradesnivel del segmento ST, prolongación del intervalo QT, elevación de enzimas miocárdicas y el péptido natriurético, y caída del gasto cardíaco

## **Relación entre la topografía del infarto cerebral y la disfunción autonómica cardíaca luego de un ictus isquémico**

Durante las últimas dos décadas, ha aumentado el interés por estudiar la posible asociación entre la disfunción autonómica cardíaca y la topografía de la lesión cerebral isquémica. En este sentido, es el ictus insular el que se ha vinculado con mayores disturbios autonómicos cardiovasculares.<sup>(32)</sup> La corteza insular es considerada un centro de integración multifuncional, en particular, tiene un papel importante en la génesis de la activación patológica del sistema nervioso simpático. Por tanto, su desinhibición conlleva a un aumento reactivo del tono simpático, aumenta el riesgo de arritmias cardíacas e isquemia miocárdica, interrumpe la variación de la presión sanguínea diurna, y eleva los niveles de péptido natriurético cerebral, catecolaminas y neuropéptido Y (NPY).<sup>(37,38)</sup>

En 1990, *Oppenheimer* y *Cechetto* indujeron cambios en el ECG de 37 ratas anestesiadas mediante la microestimulación fásica de la ínsula. Demostraron sitios cronotrópicos cardíacos taquicardizantes en la ínsula posterior rostral y bradicardizantes en la ínsula posterior caudal, similares a los observados después del infarto cerebral insular en el ser humano.<sup>(39)</sup> En 2003, *Strittmatter* y otros evaluaron la función simpática mediante la determinación en plasma de norepinefrina y epinefrina en 19 pacientes

con infarto del hemisferio izquierdo, 14 del hemisferio derecho y 6 del territorio vertebrobasilar. Los resultados demostraron niveles de norepinefrina significativamente mayores en los pacientes con ictus de localización derecha que en los del hemisferio izquierdo ( $p < 0,05$ ).<sup>(40)</sup> En 2004, *Colivicchi* y otros señalaron que los sujetos con daño insular derecho mostraban valores significativamente más bajos de VFC y arritmias más complejas que cualquier otra localización.<sup>(41)</sup> Posteriormente, *Ay* y otros en el año 2006 observaron en 50 pacientes con infarto cerebral que la ínsula del lado derecho y el lóbulo parietal inferior se asociaron a una elevación de la troponina cardíaca sérica.<sup>(42)</sup> También en otra investigación, la fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, latidos ectópicos, bradicardia sinusal, onda T invertida y muerte súbita cardíaca fueron más comunes en pacientes con una lesión insular derecha que en aquellos con una lesión insular izquierda.<sup>(43)</sup>

En 2016, *Constantinescu* y otros en un estudio en 20 pacientes con ictus isquémico derecho y 20 pacientes con ictus isquémico izquierdo demostraron que los parámetros del análisis de la VFC que reflejaban predominio parasimpático en el dominio del tiempo (VQMEP) y en el dominio de frecuencia (FA) fueron mayores en el ictus del hemisferio izquierdo que en el del hemisferio derecho.<sup>(44)</sup>

En ese mismo año, *Xu* y otros publicaron mayor disfunción autonómica en los pacientes con infarto hemisférico derecho que en los del hemisferio izquierdo, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.<sup>(20)</sup> En cuanto a la lateralización del control autonómico del barorreflejo los resultados de la investigación científica han sido contradictorios, algunos investigadores resaltan el papel de la ínsula derecha, mientras que otros aseguran que las lesiones insulares izquierdas disminuyen la sensibilidad del barorreflejo significativamente más que las del lado derecho; a su vez, auguran peores resultados tras un ictus.<sup>(45)</sup>

En 2015, *Akil* y otros demostraron altos niveles plasmáticos de norepinefrina y epinefrina durante los primeros tres días posteriores al ictus, que se acompañaban además de disminuciones en DETNN y aumentos en pNN50 en el análisis de dominio de tiempo de la VFC, así como mayor densidad en el espectro de potencia de la banda FB. Dichos hallazgos demuestran hiperactividad de la función simpática cardiovascular, que fue superior en pacientes con lesiones en el territorio de la ACM derecha.<sup>(27)</sup>

En 2017, *Krause* y otros estudiaron 299 pacientes ingresados con infarto cerebral de circulación anterior que fue demostrado por resonancia magnética. A los casos se les realizaba dos dosificaciones seriadas de troponina T cardíaca de alta sensibilidad.<sup>(46)</sup> Los resultados demostraron que la corteza insular anterior del hemisferio derecho, en particular su subregión dorsal, se asoció significativamente

con los cambios temporales relativos de troponina T cardíaca de alta sensibilidad ( $p < 0,01$ ). Dichos resultados avalan el papel prominente de la corteza insular derecha antero-dorsal en el control parasimpático de la función cardíaca y autonómica, lo que explica por qué el daño vascular agudo de esta subregión insular puede conducir a un desequilibrio autonómico y a una regulación positiva de la función simpática.

En un estudio realizado en 2018 por *Kitamura* y otros, que tuvo como muestra 90 pacientes con infarto cerebral agudo, se demostró que la variabilidad sistólica de la PA fue más baja en pacientes con infarto insular anterior derecho que en pacientes con infartos en otras áreas, lo que sugiere que la corteza insular derecha, especialmente la parte anterior, podría ser un centro para la regulación del sistema nervioso autónomo.<sup>(47)</sup>

Aunque la organización periférica y del tronco encefálico del SNA ha sido bien caracterizada, especialmente en mamíferos de laboratorio no humanos, la forma en que la corteza cerebral humana representa e influye en el medio interno permanece menos clara. Los motivos por los cuales los estudios basados en lesiones vasculares cerebrales en humanos producen hallazgos inconsistentes y contradictorios incluyen, en primer lugar, los pequeños tamaños de muestra utilizados y, en segundo lugar, la incapacidad para precisar si el efecto provocado por la lesión isquémica sobre el tejido cerebral ocasiona supresión o activación neuronal.

Con el objetivo de aclarar dicho fenómeno en el año 2015 se inició el estudio HEBRAS (*Heart and Brain interfaces in Acute ischemic Stroke*, del inglés), que pretende identificar el impacto de la localización del ictus isquémico en los cambios autonómicos. Para ello han utilizado las medidas de VFC, la dosificación de los niveles séricos de troponina T los niveles de norepinefrina en la orina. Hasta la fecha han sido incluidos un total de 368 casos y se pretende completar una muestra de 475 pacientes.<sup>(48)</sup>

Se suman a los motivos anteriores las discrepancias que existen con respecto a las técnicas de análisis de la VFC y la manera disímil de interpretar sus resultados. Aunque desde hace varios años milita la ingenua suposición de que el pico de FA refleja la actividad nerviosa parasimpática cardíaca, mientras que el FB, aunque más complejo, a menudo refleja la actividad simpático, y que la proporción de FB a FA (FB/FA) cuantifica la relación cambiante entre las actividades nerviosas simpáticas y parasimpáticas (es decir, el equilibrio simpato-vagal), la evidencia acumulada por varios investigadores arroja resultados contradictorios y demuestra claramente que esta teoría simplifica, en gran medida, las

complejas interacciones no lineales entre las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo.<sup>(49)</sup>

Según Houle y otros,<sup>(50)</sup> “(...) el flujo simpático cardíaco puede oponerse a las oscilaciones del intervalo R-R mediadas por vía vagal y el bloqueo simpático elimina este efecto”. Sobre la base de estos datos, la activación del nervio simpático puede alterar el pico de FA en hasta un 10 %, lo cual sugiere que la potencia de FA no se puede atribuir únicamente a la acción de los eferentes vagales cardíacos.

Con respecto al pico de FB, las intervenciones que se supone que aumenten la actividad simpática cardíaca, como el ejercicio agudo o la isquemia miocárdica, en ocasiones no solo no elevan la potencia de la FB, sino que pueden provocar reducciones significativas en esta variable. Sorprendentemente, mediante antagonistas colinérgicos o parasimpatectomía selectiva, el pico FB del espectro de potencia de la frecuencia cardíaca se reduce en al menos un 50 %.<sup>(51)</sup> Por lo tanto, el componente FB de VFC no proporciona un índice de impulso simpático cardíaco, sino que refleja una combinación compleja y no fácilmente perceptible de factores simpáticos, parasimpáticos y otros no identificados.

En conclusión, de la misma manera que la activación parasimpática ejerce profundas influencias en el componente FB de la VFC, la actividad neural simpática puede modular el componente FA de la variabilidad del intervalo R-R.

Además, otros muchos factores pueden influir profundamente en el cálculo y la interpretación de FB/FA. En primer lugar, la suposición de que las intervenciones fisiológicas siempre provocan cambios recíprocos en la actividad nerviosa simpática y parasimpática ha sido desacreditada. De hecho, la activación parasimpática puede anular completamente la estimulación máxima simpática, como se observa en el reflejo de buceo, donde el aumento del tono simpático tras la emersión facial en agua fría provoca grandes reducciones en la frecuencia cardíaca.<sup>(52)</sup>

En segundo lugar, los parámetros respiratorios y eventos mecánicos, como son el estiramiento de las aurículas y el cambio en la presión torácica que se produce durante la respiración, e incluso, consideraciones matemáticas, pueden influir en los valores de FB/FA independientemente de los cambios en la actividad autonómica cardíaca.<sup>(53,54)</sup>

Gran parte de los estudios publicados hasta la fecha, basados en el supuesto de que mayores valores FB/FA indican un aumento en la actividad simpática, coinciden en que en el ictus insular derecho existe predominio del tono simpático. Sin embargo, si tenemos en cuenta estas últimas consideraciones, es probable que las teorías que explican los efectos del infarto cerebral sobre el control autonómico

cardíaco y la hipótesis de lateralidad no estén totalmente esclarecidas y continúen siendo, en la actualidad, un reto científico y una tarea pendiente para futuras investigaciones.

## Conclusiones

La disfunción autonómica cardíaca es frecuente luego de un ictus isquémico. El infarto insular es responsable de la mayoría de los disturbios autonómicos cardiovasculares provocados por un ictus isquémico. Los hallazgos sobre la lateralización hemisférica para el control autonómico cardiovascular son contradictorios. No obstante, la mayoría de los estudios coinciden en que las lesiones cerebrales de localización derecha se asocian a un aumento del tono simpático.

El conocimiento de las bases neuroanatómicas que explican los efectos del infarto cerebral en la función autonómica cardíaca permitirá el diagnóstico precoz del desequilibrio autonómico cardiovascular después de un infarto cerebral. Además, las consecuencias provocadas por la disfunción simpato-vagal en el pronóstico de los pacientes con infarto cerebral eleva el interés de los neurólogos en demostrar la posible repercusión positiva del tratamiento oportuno de la disfunción autonómica cardíaca en pacientes con ictus isquémico. Esto puede ser la base para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la actividad simpato-vagal.

## Referencias bibliográficas

1. Damasio A, Carvalho GB. The nature of feelings: Evolutionary and neurobiological origins. *Nat Rev Neurosci.* 2013 [citado: 05/03/2017];14(2):143-52. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Gil\\_Carvalho/publication/234161523\\_OPINION\\_The\\_nature\\_of\\_feelings\\_evolutionary\\_and\\_neurobiological\\_origins/links/569581c508ae820ff074c699/OPINION-The-nature-of-feelings-evolutionary-and-neurobiological-origins.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Gil_Carvalho/publication/234161523_OPINION_The_nature_of_feelings_evolutionary_and_neurobiological_origins/links/569581c508ae820ff074c699/OPINION-The-nature-of-feelings-evolutionary-and-neurobiological-origins.pdf)
2. Kardon R. Anatomy and Physiology of the Autonomic Nervous System. *Res Vestib Sci.* 2017 [citado: 05/09/2018];16(4):101-7. Disponible en: <https://collections.lib.utah.edu/details?id=190047>
3. Struhal W, Javor A, Brunner C, Benesch T, Schmidt V, Vosko MR, et al. The phoenix from the ashes: Cardiovascular autonomic dysfunction in behavioral variant of frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis.* 2014 [citado: 05/03/2017];42(3):1041-6. Disponible en: <https://www.doi:10.3233/JAD-140531>

4. Zou R, Shi W, Tao J, Li H, Lin X, Yang S, et al. Neurocardiology: Cardiovascular changes and specific brain region infarcts. *Biomed Res Int*. 2017 Jul 3 [citado: 05/09/2018];2017(6):1-7. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/6159/777af4a72ec6840ffd69a22af3fb6978db90.pdf>
5. Al-Qudah ZA, Yacoub HA, Souayah N. Disorders of the autonomic nervous system after hemispheric cerebrovascular disorders: an update. *J Vasc Interv Neurol*. 2015 Oct [citado: 05/09/2018];8(4):43-52. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/311e/51abd98c4c36516b6120e43a665f8a3dff84.pdf>
6. Basantsova NY, Tibekina LM, Shishkin AN. A role of the autonomic nervous system in cerebro-cardiac disorders. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017 [citado: 06/03/2018];117(11):153-60. Disponible en: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2017/11/downloads/ru/1199772982017111153>
7. Chen Z, Venkat P, Seyfried D, Chopp M1, Yan T, Chen J. Brain-Heart interaction: Cardiac complications after stroke. *Circ Res*. 2017 Aug 4 [citado: 22/11/2018];121(4):451-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5553569/pdf/nihms889287.pdf>
8. Macefield VG, Henderson LA. "Real-time" imaging of cortical and subcortical sites of cardiovascular control: concurrent recordings of sympathetic nerve activity and fMRI in awake subjects. *J Neurophysiol*. 2016 Sep 1 [citado: 03/05/2018];116(3):1199-207. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc5018056>
9. Ghchime R, Benjelloun H, Kiai H, Belaidi H, Lahjouji F, Ouazzani R. Cerebral hemispheric lateralization associated with hippocampal sclerosis may affect interictal cardiovascular autonomic functions in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat*. 2016 [citado: 03/05/2018];2016:741-54. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/5f3a/2afb420de8a44066234d8b5c4faa32279532.pdf>
10. Guo CC, Sturm VE, Zhou J, Gennatas ED, Trujillo AJ, Hua AY et al. Dominant hemisphere lateralization of cortical parasympathetic control as revealed by frontotemporal dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Apr 26 [citado: 03/05/2018];113(17):2430-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4855566/pdf/pnas.201509184.pdf>
11. De Morree HM, Rutten GJ, Szabó BM, Sitskoorn MM, Kop WJ. Effects of insula resection on autonomic nervous system activity. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2016 Abr [citado: 03/05/2018];28(2):153-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000207>

12. Shoemaker JK, Goswami R. Forebrain neurocircuitry associated with human reflex cardiovascular control. *Front Physiol.* 2015 [citado: 22/11/2018];6:240. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4555962/pdf/fphys-06-00240.pdf>
13. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci.* 2010 Mar 1 [citado: 08/06/2017];6(1):11-8. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Agnieszka\\_Zygmunt/publication/221867868\\_Methods\\_of\\_evaluation\\_of\\_autonomic\\_nervous\\_system\\_function/links/56878d2608ae051f9af57413.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Agnieszka_Zygmunt/publication/221867868_Methods_of_evaluation_of_autonomic_nervous_system_function/links/56878d2608ae051f9af57413.pdf)
14. Peçanha T, Silva-Júnior ND, Forjaz CL. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014 Sep [citado: 08/06/2017];34(5):327-39. Disponible en: <https://www.10.1111/cpf.12102>
15. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJ, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology.* 2013 May [citado: 08/06/2017];50(5):477-87. Disponible en: <https://forum.quantifiedself.com/uploads/default/original/2X/b/b9527e2951cb4f6a6db7828b99097428c230c364.pdf>
16. Sörös P, Hachinski V. Wounded brain, ailing heart: Central autonomic network disruption in acute stroke. *Ann Neurol.* 2017 Apr [citado: 15/02/2019];81(4):495-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ana.24911>
17. Xiong L, Leung HH, Chen XY, Han JH, Leung TW, Soo YO, et al. Comprehensive assessment for autonomic dysfunction in different phases after ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2013 Dec [citado: 08/06/2017];8(8):645-51. Disponible en: [https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/41378114/Comprehensive\\_assessment\\_for\\_autonomic\\_d20160121-5152-difizh.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1558556271&Signature=OhrJSOSwET8alrqrqWkm8Pish0y4%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DComprehensive\\_assessment\\_for\\_autonomic\\_d.pdf](https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/41378114/Comprehensive_assessment_for_autonomic_d20160121-5152-difizh.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1558556271&Signature=OhrJSOSwET8alrqrqWkm8Pish0y4%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DComprehensive_assessment_for_autonomic_d.pdf)
18. Constantinescu V, Matei D, Costache V, Cuciureanu D, Arsenescu-Georgescu C. Linear and nonlinear parameters of heart rate variability in ischemic stroke patients. *Neurol Neurochir Pol [Internet].* 2018 [citado: 05/09/2018];52(2):194-206. Disponible en: [https://journals.viamedica.pl/neurologia\\_neurochirurgia\\_polska/article/download/61333/46529](https://journals.viamedica.pl/neurologia_neurochirurgia_polska/article/download/61333/46529)

19. Zhang W, Cadilhac DA, Churilov L, Donnan GA, O'Callaghan C, Dewey HM. Does abnormal circadian blood pressure pattern really matter in patients with transient ischemic attack or minor stroke? *Stroke*. 2014 Mar [citado: 09/07/2018];45(3):865-7. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.113.004058>
20. Xu YH, Wang XD, Yang JJ, Zhou L, Pan YC. Changes of deceleration and acceleration capacity of heart rate in patients with acute hemispheric ischemic stroke. *Clin Interv Aging*. 2016 Mar 11 [citado: 09/07/2018];11:293-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4795583/>
21. Chen CF, Lin HF, Lin RT, Yang YH, Lai CL. Relationship between ischemic stroke location and autonomic cardiac function. *J Clin Neurosci*. 2013 [citado: 09/07/2018];20:406-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219823>
22. Xiong L, Leung HW, Chen XY, Leung WH, Soo OY, Wong KS. Autonomic dysfunction in different subtypes of post-acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2014 Feb [citado: 09/07/2018];15:337(1-2):141-6. Disponible en: <https://www.10.1016/j.jns.2013.11.036>
23. Rokita AG, Anderson ME. New therapeutic targets in cardiology: arrhythmias and Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II (CaMKII). *Circulation*. 2012 [citado: 09/07/2018];126:2125-39. Disponible en: <https://www.10.1161/CIRCULATIONAHA.112.124990>
24. Shirokova N, Kang C, Fernandez-Tenorio M, Wang W, Wang Q, Wehrens XH, et al. Oxidative stress and Ca<sup>2+</sup> release events in mouse cardiomyocytes. *Biophys J*. 2014 [citado: 09/07/2018];107:2815-27. Disponible en: <https://www.10.1016/j.bpj.2014.10.054>
25. Habecker BA, Anderson ME, Birren SJ, Fukuda K, Herring N, Hoover DB, et al. Molecular and cellular neurocardiology: development, and cellular and molecular adaptations to heart disease. *J Physiol*. 2016 [citado: 09/07/2018];594:3853-75. Disponible en: <https://www.10.1113/JP271840>
26. Heath BM, Xia J, Dong E, An RH, Brooks A, Liang C, et al. Overexpression of nerve growth factor in the heart alters ion channel activity and beta-adrenergic signalling in an adult transgenic mouse. *J Physiol*. 1998 [citado: 09/07/2018];512(3):779-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.779bd.x>
27. Akil E, Tamam Y, Akil MA, Kaplan İ, Bilik MZ, Acar A, et al. Identifying autonomic nervous system dysfunction in acute cerebrovascular attack by assessments of heart rate variability and catecholamine levels. *Neurosci Rural Pract*. 2015 Apr-Jun [citado: 06/03/2018];6(2):145-50. Disponible en: <https://www.10.4103/0976-3147.153216>

28. Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiopathy. *Blood Heart Circ.* 2017 [citado: 05/09/2018];1(2):1-11. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/25e0/175bec8c3c381de51b9d2f98658060339482.pdf>
29. Bodapati RK, Kizer JR, Kop WJ, Kamel H, Stein PK. Addition of 24-Hour Heart Rate Variability Parameters to the Cardiovascular Health Study Stroke Risk Score and Prediction of Incident Stroke: The Cardiovascular Health Study. *JACC Heart Fail.* 2017 Jun [citado: 09/07/2018];5(6):423-31. Disponible en: <https://www.10.1016/j.jchf.2016.12.015>
30. Pereira VL, Dobre M, dos Santos SG, Fuzatti JS, Oliveira CR, Campos LA. Association between carotid intima media thickness and heart rate variability in adults at increased cardiovascular risk. *Front Physiol.* 2017 [citado: 09/07/2018];8:248. Disponible en: <https://www.10.3389/fphys.2017.00248>
31. Yperzeele L, van Hooff RJ, Nagels G, De Smedt A, De Keyser J, Brouns R. Heart rate variability and baroreceptor sensitivity in acute stroke: a systematic review. *Int J Stroke.* 2015 Aug [citado: 09/07/2018];10(6):796-800. Disponible en: <https://www.10.1111/ijvs.12573>
32. Seifert F, Kallmünzer B, Gutjahr I, Breuer L, Winder K, Kaschka I, et al. Neuroanatomical correlates of severe cardiac arrhythmias in acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2015 May 1 [citado: 05/09/2018];262(5):1182-90. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00415-015-7684-9.pdf>
33. Pasquini M, Laurent C, Kroumova M, Masse I, Deplanque D, Leclerc X, et al. Insular infarcts and electrocardiographic changes at admission: Results of the Prognostic of Insular Cerebral Infarcts Study (PRINCESS). *J Neurol.* 2006 [citado: 09/07/2018];253(5):618-24. Disponible en: <https://www.10.1007/s00415-006-0070-x>
34. Mochmann HC, Scheitz JF, Petzold GC, Haeusler KG, Audebert HJ, Laufs U, et al. TRELAS Study Group. Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients with Elevated Cardiac Troponin: The Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study. *Circulation.* 2016 [citado: 22/11/2018];133:1264-71. Disponible en: <https://www.10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018547>
35. Choi HA, Jeon SB, Samuel S, Allison T, Lee K. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Acute Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 [citado: 22/11/2018];13(8):370. Disponible en: <https://www.10.1007/s11910-013-0370-3>
36. Porto I, Della Bona R, Leo A, Proietti R, Pieroni M, Caltagirone C, et al. Stress cardiomyopathy (tako-tsubo) triggered by nervous system diseases: A systematic review of the reported cases. *Int J*

- Cardiol [Internet]. 2013 [citado: 22/11/2018];167(6):2441-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.031>
37. Oppenheimer S, Cechetto D. The insular cortex and the regulation of cardiac function. *Comprehensive Physiology*. 2016 [citado: 09/07/2018];6(2):1081-133. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cphy.c140076>
38. Tahsili-Fahadan P, Geocadin RG. Heart-brain axis: effects of neurologic injury on cardiovascular function. *Circulation research*. 2017 Feb 3 [citado: 05/09/2018];120(3):559-72. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCRESAHA.116.308446>
39. Oppenheimer SM, Cechetto DF. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Res*. 1990 [citado: 05/09/2018];533:66-72. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91796-J](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91796-J)
40. Strittmatter M, Meyer S, Fischer C, Georg T, Schmitz B. Location-dependent patterns in cardio-autonomic dysfunction in ischaemic stroke. *Eur Neurol*. 2003 [citado: 03/05/2018];50(1):30-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000070856>
41. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke*. 2004 [citado: 09/07/2018];35:2094-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000138452.81003.4c>
42. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Melinosky C, Arsava EM, et al. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology*. 2006 May [citado: 05/09/2018];66(9):1325-1329. Disponible en: <https://www.10.1212/01.wnl.0000206077.13705.6d>
43. Christensen H, Boysen G, Christensen AF, Johannesen HH. Insular lesions, ECG abnormalities, and in outcome in acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 [citado: 09/07/2018];76(2):269-71. Disponible en: <https://www.10.1136/jnnp.2004.037531>
44. Constantinescu V, Matei D, Cuciureanu D, Corciova C, Ignat B, Popescu CD. Cortical modulation of cardiac autonomic activity in ischemic stroke patients. *Acta Neurol Belg*. 2016 Dec [citado: 09/07/2018];116(4):473-80. Disponible en: <https://www.10.1007/s13760-016-0640-3>
45. Sykora M, Diedler J, Turcani P, Hacke W, Steiner T. Baroreflex: a new therapeutic target in human stroke? *Stroke*. 2009 [citado: 09/07/2018];40:678-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.565838>

46. Krause T, Werner K, Fiebach JB, Villringer K, Piper SK, Haeusler KG, et al. Stroke in right dorsal anterior insular cortex Is related to myocardial injury. *Ann Neurol.* 2017 Apr [citado: 12/02/2019];81(4):502-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ana.24906>
47. Kitamura J, Ueno H, Nagai M, Hosomi N, Honjo K, Nakamori M, et al. Blood Pressure Variability in Acute Ischemic Stroke: Influence of Infarct Location in the Insular Cortex. *Eur Neurol.* 2018 [citado: 12/02/2019];79(1-2):90-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000486306>
48. Haeusler KG, Grittner U, Fiebach JB, Endres M, Krause T, Nolte CH. Heart and Brain interfaces in Acute ischemic Stroke (HEBRAS)--rationale and design of a prospective observational cohort study. *BMC Neurol.* 2015 Oct 22 [citado: 12/02/2019];15:213. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4618534/pdf/12883\\_2015\\_Article\\_458.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4618534/pdf/12883_2015_Article_458.pdf)
49. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Frontiers in physiology*; 2013 Feb 20 [citado: 13/04/2019];4:26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576706/pdf/fphys-04-00026.pdf>
50. Cohen M, Taylor JA. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modeling the physiologies. *J Physiol.* 2002 Aug 1 [citado: 13/04/2019];542(3):669-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2290446/pdf/tjp0542-0669.pdf>
51. Houle MS, Billman GE. Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. *Am J Physiol*; 1999 Jan [citado: 13/04/2019];276(1):H215-23. Disponible en: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpheart.1999.276.1.H215>
52. Eckberg DL, Mohanty SK., Raczowska M. Trigeminal-baroreceptor reflex interactions modulate human cardiac vagal efferent activity. *J Physiol (Lond).* 1984 Feb [citado: 13/04/2019];347:75-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1199435/pdf/jphysiol00644-0086.pdf>
53. Van De Borne P, Montano N, Narkiewicz K, Deguate JP, Mallani A, Pagani M, et al. Importance of ventilation in modulating interactions between sympathetic drive and cardiovascular variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Feb [citado: 13/04/2019];280(2):H722-9. Disponible en: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpheart.2001.280.2.H722>
54. Bainbridge FA. The relation between respiration and the pulse-rate. *J Physiol (Lond).* 1920 Aug 23 [citado: 13/04/2019];54(3):192-202. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1405736/pdf/jphysiol01747-0064.pdf>

**Conflicto de intereses**

La autora declara no tener conflictos de intereses.