



HIPÓTESIS DE LATERALIZACIÓN A PARTIR DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA TOPOGRAFÍA DEL INFARTO CEREBRAL Y LA DISFUNCIÓN AUTONÓMICA CARDIACA LUEGO DE UN ICTUS ISQUÉMICO

Autores: Marbelys Guevara Rodríguez¹

¹ Especialista de Primer Grado en Neurología, Servicio de Neurología, Hospital Provincial Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba. Email: marbelysguevara91@gmail.com

Resumen

Introducción: Una gran red de regiones cerebrales corticales y subcorticales controla la función cardiovascular, esto explica como diversos trastornos del sistema nervioso pueden conducir a una amplia gama de alteraciones cardiovasculares. **Objetivo:** Describir la asociación entre la topografía del infarto cerebral y la aparición de disfunción autonómica cardíaca después de un ictus isquémico. **Materiales y método:** 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. **Resultados:** Se encontraron 47 artículos originales y dos revisiones sistemáticas. 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 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 insulares derechas se asocian a un aumento del tono simpático.

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



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.^(1,2)

La alteración en uno o ambos de estos sistemas se asocia a inestabilidad homeostática.^(1,3) 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.⁽⁴⁾ 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.⁽⁵⁾ 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.^(6,7)

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.^(8,9,10,11) 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

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*.

La búsqueda incluyó 47 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.

DESARROLLO

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).⁽¹²⁾ 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.⁽¹³⁾

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).^(14,15)

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.^(16,17) El análisis de la VFC a partir de métodos lineales y no lineales en pacientes con infarto cerebral ha brindado evidencias de tal fenómeno.⁽¹⁸⁾ No obstante, *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.⁽¹⁹⁾ En 2016, *Xu* y otros señalaron que tanto la VFC como la capacidad de aceleración (CA) y desaceleración (CD) de la frecuencia cardíaca se encuentran significativamente reducidas en pacientes con infarto cerebral hemisférico, lo cual sugiere la existencia de un deterioro tanto de la modulación simpática como parasimpática después de un ictus isquémico.⁽²⁰⁾

Contradictoriamente, *Chen* y otros demostraron valores significativamente más altos en la relación entre la frecuencia baja/frecuencia alta (FB/FA).⁽²¹⁾ Resultados similares obtuvieron *Xiong* y otros ⁽²²⁾ 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.^(23,24,25) 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.⁽²⁶⁾

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).^(27,28) 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 ⁽²⁹⁾	Disminución de la variación de la presión arterial diurna
Bradiarritmias ⁽³⁰⁾	Bradicardia sintomática, bloqueo auriculo-ventricular de tercer grado
Taquiarritmias ⁽³⁰⁾	Taquicardia auricular, aleteo auricular, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes
Muerte súbita ⁽³⁰⁾	Arritmias malignas
Cambios electrocardiográficos ⁽³¹⁾	Ondas T negativas y profundas (ondas T cerebrales), ondas U prominentes, prolongación del intervalo QT, prolongación del qRs.
Elevación de enzimas miocárdicas ⁽³²⁾	Niveles elevados de troponina
Tormenta simpática ⁽³³⁾	Taquicardia sinusal o ventricular, inversión de la onda T y edema pulmonar neurogénico
Miocardopatía por stress (Takotsubo) ⁽³⁴⁾	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

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.⁽³⁵⁾ 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.⁽³⁶⁾

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 ($p < 0,05$).⁽³⁷⁾ 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.⁽³⁸⁾ 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.⁽³⁹⁾ 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.⁽⁴⁰⁾

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.⁽⁴¹⁾

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.⁽⁴²⁾ 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.⁽⁴³⁾ 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, 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.⁽⁴⁴⁾

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. 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.⁽⁴⁵⁾

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. Según Houle y otros,⁽⁴⁶⁾ "(...) 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 %.⁽⁴⁷⁾ 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.⁽⁴⁸⁾ 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.⁽⁴⁹⁾

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 insulares derechas se asocian a un aumento del tono simpático.



REFERENCIAS

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
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/22186786



- 8_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_d20160121-5152difzh.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1558556271&Signature=OHRJSOSwET8alrqyWkm8Pish0y4%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
 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 Ca²⁺/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⁽²⁺⁾ 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.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>
- 30.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>
- 31.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>
- 32.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>
- 33.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>
- 34.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>



35. 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>
36. 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)
37. 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>
38. 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>
39. 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>
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. 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>



44. 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>
45. 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
46. 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>
47. 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>
48. 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>
49. 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>