

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

ROL DEL BARORREFLEJO EN LA REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL MEDIA: LA FISIOLÓGÍA AL LADO DE LA PRÁCTICA CLÍNICA

BAROREFLEX ROLE IN THE REGULATION OF MEAN ARTERIAL PRESSURE: PHYSIOLOGY ALONGSIDE CLINICAL PRACTICE

Bonilla Chaves, Guillermo¹; Campos Rodríguez, Natalia²; Muñoz Calderón, Laudy³; Navarro Solano, Nadia⁴ y Obando Monge, José Rodolfo⁵

¹ Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://0000-0002-5316-1196>. Correo: guillebc14@hotmail.com

² Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://000-0003-2102-2383>. Correo: natycamposrodriguez@gmail.com

³ Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://0000-0002-2423-2303>. Correo: laudymariam03@gmail.com

⁴ Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: 0000-0001-9577-2334. Correo: nadia_1094@hotmail.com

⁵ Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1137-6022>. Correo: jose.obandomonge@gmail.com

RESUMEN:

Recibido: 2 Febrero 2022. Aceptado: 4 Marzo 2022. Publicado: 20 Abril 2022.

DOI: <https://doi.org/10.15517/RMUCRV1611.50920>

ABSTRACT: The baroreflex constitutes one of the basic mechanisms for an adequate understanding of cardiovascular physiology, due to its role in the control of mean arterial pressure in the short term. The objective of this bibliographical review was to demonstrate in detail the latest findings about this physiological mechanism and its functioning documented in studies carried out during the last ten years, both in healthy people and in others in whom various pathophysiological conditions like orthostatic hypotension or postural tachycardia syndrome. Therefore, it was shown that the baroreflex favored a compensatory change in all the aforementioned cases, which returned the pressures to their normal physiological ranges in case of mean arterial pressure pathophysiological increase and decrease, and it was also concluded that the development of techniques and procedures that measure the sensitivity of the baroreflex allow a

Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. Licensed under a Creative Commons Unported License.

Contáctenos al email: revista.medica@ucr.ac.cr Tel: (506) 25-11 4492.



comprehensive evaluation of its functionality in order to work on the development of strategies and mechanisms that lead to an improvement in its function in patients in whom this gear does not work as in a healthy subject.

Key words: Cardiovascular system, arterial pressure, blood pressure, heart rate, baroreflex. **Source:** MeSH.

ABREVIATURAS

ACh: acetilcolina
BRS: sensibilidad del barorreflejo
CVLM: médula ventrolateral caudal
FC: frecuencia cardiaca
GABA: ácido gamma-aminobutírico
GC: gasto cardiaco
mmHg: milímetros de mercurio
MSNA: actividad muscular multiunitaria simpática neural
NA: núcleo ambiguo
NMDV: núcleo motor dorsal del vago
NPV: núcleo paraventricular
NSO: núcleo supraóptico
NTS: núcleo del tracto solitario
PAM: presión arterial media
PAS: presión arterial sistólica
ROS: especies reactivas de oxígeno
RVLM: médula ventrolateral rostral
SNC: sistema nervioso central

INTRODUCCIÓN

La presión arterial media (PAM) constituye una variable fisiológica regulada de suma importancia. Esto debido a que la regulación a la que se ve sometida permite una adecuada perfusión de los distintos órganos vitales del cuerpo humano (1,2). De hecho, alteraciones de la PAM, sean un aumento o una disminución, pueden estar asociadas a diversas condiciones de corte fisiopatológico, tales como el síncope, estados de *shock*, demanda incrementada de oxígeno por parte del corazón, remodelado ventricular cardiaco, daño vascular, infartos, entre otras (3-6).

Asimismo, la PAM está determinada por el producto del gasto cardiaco (GC) y las resistencias vasculares periféricas, ambos bajo el control del

barorreflejo y del sistema nervioso autónomo (1,7,8). Aunado a esto último, cabe señalar que el

gasto cardiaco constituye el resultado que se obtiene al multiplicar la frecuencia cardiaca (FC) de un individuo, la cual en reposo está dada en el cuerpo humano predominantemente por acción del sistema nervioso parasimpático, por el volumen sistólico respectivo (1,3).

Por consiguiente, el estudio de factores tales como la sensibilidad del barorreflejo ha cobrado relevancia en los últimos tiempos. Esto porque sirve como una medida del control autonómico que ejerce dicho reflejo sobre el sistema cardiovascular y, así, permite ahondar en cuál es la respuesta autonómica esperada de manera específica ante uno u otro cambio dado en la presión arterial de una persona. Así pues, el objetivo de la presente revisión consiste en describir cuáles son los métodos, tanto invasivos como no invasivos, que existen actualmente para el estudio de la función e integridad barorrefleja y de qué tan sensible es este reflejo en diversos escenarios fisiopatológicos (7,9-11).

METODOLOGÍA

El diseño del presente estudio corresponde a una revisión bibliográfica. La búsqueda de la información utilizada se realizó entre enero y octubre de 2021 en las distintas bases de datos y repositorios disponibles en la plataforma del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica (tales como Pubmed, Access Medicine, New England Journal of Medicine, Clinical Key, Wiley Online Library y ScienceDirect).



Por otra parte, con el fin de explorar todas las fuentes de información, también se realizó la técnica de *bola de nieve* y de búsqueda sensible. Las palabras clave utilizadas en este caso fueron (en idiomas español e inglés): *baroreflex* (barorreflejo), *mean arterial pressure* (presión arterial media), *postural tachycardia síndrome* (síndrome de taquicardia postural), *spontaneous sensitivity techniques* (técnicas de sensibilidad espontánea), *invasive methods* (métodos invasivos), *orthostatic* (ortostático), *neurogenic* (neurogénico), *resetting* (reseteo), *assessment* (manejo) y *anatomy* (anatomía). Esto haciendo uso de las partículas concatenadoras entre palabras clave *and* y *or*.

Criterios de inclusión

Estudios publicados entre 2010 y 2021, en español e inglés, de diseño cualitativo, en los que se detallase cómo influye el barorreflejo en el control de la PAM a corto plazo. De igual manera, estudios sobre las distintas técnicas disponibles en la actualidad para su estudio respectivo en situaciones que impliquen alteraciones en su funcionamiento, con un nivel de evidencia II o I.

Criterios de exclusión

Estudios que no incluyesen ninguno de los términos utilizados como palabras clave para la búsqueda bibliográfica. Además, aquellos que tratasen de mecanismos de regulación de la presión arterial media a corto plazo que no fuesen el barorreflejo (por ejemplo el quimiorreflejo), o bien, a largo plazo, que tampoco tratasen acerca del reflejo en estudio en esta ocasión (como otras vías de corte más humoral como, por ejemplo, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, entre otras).

Para la selección de los artículos, los autores del estudio revisaron los títulos y los resúmenes identificados en la búsqueda bibliográfica para determinar su relevancia. Inicialmente, se descartaron los artículos duplicados. Luego, se aplicaron los criterios de exclusión y se seleccionaron los artículos que, tanto por su título como por su resumen, se consideraron pertinentes

para un examen más detallado (texto completo). Se obtuvieron así un total de 286 resultados. Después de retirar los documentos duplicados (62 manuscritos) se contó con 224 artículos. Tras aplicar los criterios de exclusión, se seleccionaron 72 artículos, los cuales se consideraron pertinentes para examinar el texto completo por su título y resumen. Por último, fueron utilizadas después de todo este proceso únicamente 61 publicaciones para fabricar la presente revisión. Lo anterior debido a que estas eran las que presentaban mayor nivel de evidencia.

GENERALIDADES

Tal como se comentó hasta este punto, el barorreflejo es un sistema fisiológico de retrocontrol negativo que regula la PAM a corto plazo. De esta forma, el aumento o la disminución de la PAM modifica la actividad de los centros neurales autonómicos que controlan el corazón y los vasos sanguíneos (3,12,13). Los nodos sinusal y atrioventricular (así como el sistema de conducción cardíaco y los miocitos) están permanentemente modulados por los estímulos provenientes de las ramas autónomas simpática y parasimpática, por lo que un cambio en la actividad de estas ramas modifica la FC y, por ende, el GC. En las resistencias de los vasos sanguíneos también se observan cambios derivados del aumento o la disminución del tono de la rama simpática. Con la variación tanto del GC como de las resistencias periféricas la PAM retorna a sus valores basales (3,12-15).

Para el estudio de este mecanismo fisiológico y sus componentes operativos se ha utilizado el modelo de Kent et al. (1972), el cual describe las respuestas de la FC máxima y de la PAM derivadas de la aplicación de presión y succión en el cuello (ver Figura No. 1) (16).

ARCO REFLEJO: DESCRIPCIÓN ANATÓMICA y FUNCIONAL

Receptores

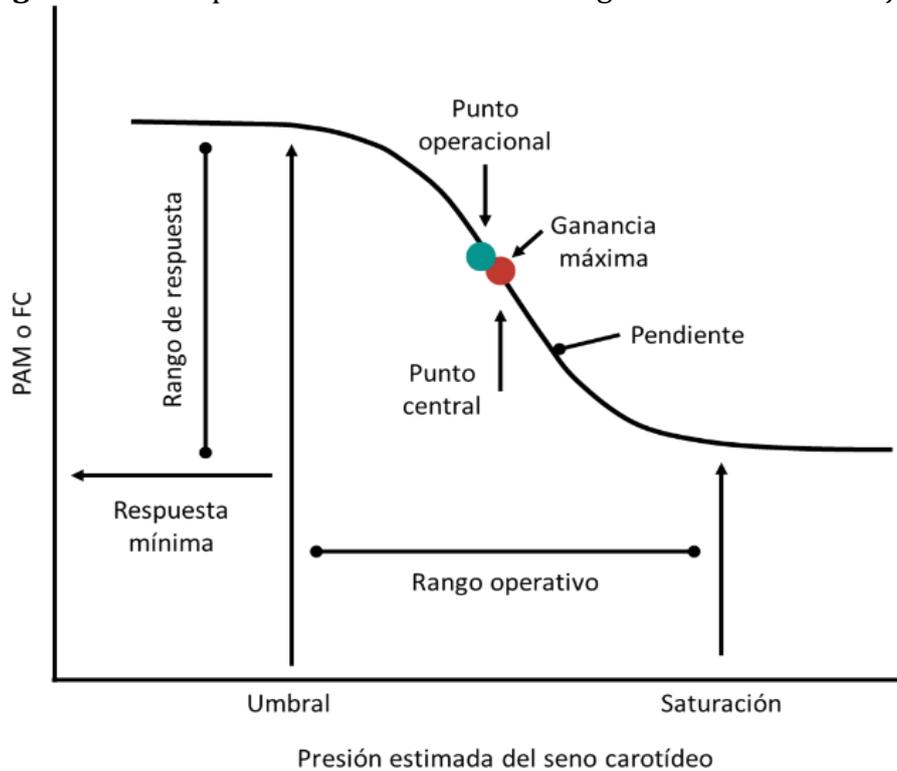
El barorreflejo involucra, en primer lugar, a los barorreceptores. Estas neuronas, sensibles al estiramiento, poseen proyecciones en las paredes



del arco aórtico y seno carotídeo. Tienen su soma en los ganglios nodoso y petroso. Viajan a través de los nervios glossofaríngeo y vago hasta hacer

sinapsis con el núcleo del tracto solitario (NTS) en el sistema nervioso central (SNC) (18,19).

Figura No. 1. Representación del centro integrador del barorreflejo.



Nota. El *rango de respuesta* es el cambio máximo a mínimo en la variable dependiente y el *rango operativo* es la diferencia entre las presiones del seno carotídeo en el umbral y la saturación del reflejo. El *umbral* es la presión del seno carotídeo a la cual no se producen más aumentos en la respuesta de la PAM o FC. La *saturación* es la presión del seno carotídeo a la cual no se producen más disminuciones en la FC o la PAM. En reposo, el *punto operacional* (el preestímulo PAM, o presión del seno carotídeo) y el *punto central* (el punto en el que hay una respuesta presora y depresora igual a un cambio dado en la presión del seno carotídeo) se colocan juntos. La ganancia máxima se calcula como el valor de ganancia en el punto central y se aplica como un índice de respuesta del barorreflejo. La pendiente de la curva de la función del barorreflejo representa el coeficiente de ganancia. Esquema de elaboración propia (17).

Las características de estos sitios vasculares, como el poco contenido de colágeno y una alta elasticidad, permiten que la pared se estire o se encoja, de acuerdo con los cambios en las presiones sanguíneas. Esto último incide en que aun pequeños cambios en la presión transmural causen variaciones importantes en la tensión de la pared, lo cual facilita la mecanotransducción en estos sitios (13, 17,20).

Asimismo, a lo largo de los años de estudio de este reflejo, se ha hipotetizado sobre varios canales posiblemente implicados en la mecanotransducción. Sin embargo, se ha observado que, posterior a la ablación de muchos de estos, el barorreflejo mantiene su funcionalidad sin cambios importantes. A pesar de ello, un grupo de canales implicados en el desarrollo y la función vascular, así como la respiración pulmonar y transducción sensorial conocidos como *PIEZO*



parecen jugar un rol importante en la modulación del barorreflejo. La activación mecánica de estos canales resulta principalmente en el influjo de sodio y calcio, lo que conlleva a la propagación de las señales eléctricas y a la activación de vías intracelulares de segundos mensajeros (21). Los PIEZO1 se expresan, predominantemente, en tejidos no neurales, como sistema cardiovascular, glóbulos rojos y epitelios, mientras que los PIEZO2 se han observado de manera abundante en poblaciones de neuronas sensitivas, como las implicadas en procesos de discriminación táctil y propiocepción (21).

Además, ambos canales PIEZO han sido identificados en algunas de las neuronas de los ganglios nodoso y petroso, por lo que la ablación de estos suprime los cambios de la FC mediados por el barorreflejo. Esto ha llevado a la conclusión de que tanto PIEZO1 como PIEZO2 cumplen un rol importante en el reflejo (13,17). Empero, experimentos posteriores que involucraron estudios optogenéticos demostraron que solo la ablación de los canales PIEZO2 en las neuronas sensitivas vagales relacionadas al barorreflejo conllevan a una disminución dramática de la respuesta esperada en la FC ante un aumento de la PAM (22).

Vías aferentes

Las fibras nerviosas que inervan el seno carotídeo forman parte del nervio glossofaríngeo (IX par craneal) y sus somas se encuentran en el ganglio petroso, mientras que las fibras involucradas en la barorrecepción en el arco aórtico poseen sus somas en el ganglio nodoso y forman parte de las fibras aferentes del nervio vago (X par craneal) (3,23).

Estas fibras aferentes han sido clasificadas tanto por sus características anatómicas como fisiológicas. El primer grupo son fibras mielinizadas y rápidas (tipo A), que empiezan a disparar potenciales de acción a una alta frecuencia cuando la PAM sobrepasa un *umbral de presión*. Las otras fibras son amielinizadas, más lentas (tipo C), que se mantienen disparando a una

baja frecuencia en “todo” el rango de presión y que, a partir de ciertas presiones, aumentan la frecuencia de disparo conforme aumentan los valores de PAM (24,25).

Se han desarrollado numerosos estudios y modelos que buscan dilucidar por qué las fibras disparan a distintas frecuencias. Por ejemplo, se han encontrado diferentes canales de membrana, posiblemente asociados (algunos que están solo en un tipo de fibra, o bien densidad de canales que difieren entre un tipo de fibra y otro). Estas diferencias provocan cambios electroquímicos y en los potenciales de membrana, que cambian las características de una fibra a otra (25,26).

Centro integrador

Las proyecciones de los barorreceptores hacen sinapsis bilateralmente con el NTS (3,19,23,27). Estas sinapsis son excitatorias y, aunque no hay duda de que el glutamato está involucrado como neurotransmisor, también se ha demostrado la presencia y participación de receptores de serotonina (5-HT) en el NTS (28).

El NTS, además, integra señales provenientes de los quimiorreceptores centrales y periféricos, mecanorreceptores renales, ergorreceptores, neuronas respiratorias, núcleos hipotalámicos y de corteza (29,30). Estas señales modifican el punto de ajuste de la presión arterial en el NTS. Por lo tanto, es entonces el NTS quien cumple un rol de comparador entre el punto de ajuste y las aferencias provenientes de los barorreceptores. De acuerdo con esta comparación, también se regula la actividad de otros núcleos relacionados al control cardiovascular (29).

Por otro lado, se sabe que proyecciones del NTS hacia centros parasimpáticos, específicamente los núcleos motor dorsal del vago (NMDV) y ambiguo (NA), son excitatorias. Entonces, el aumento en la actividad del NTS favorece un incremento del tono del sistema parasimpático (3,23,29).

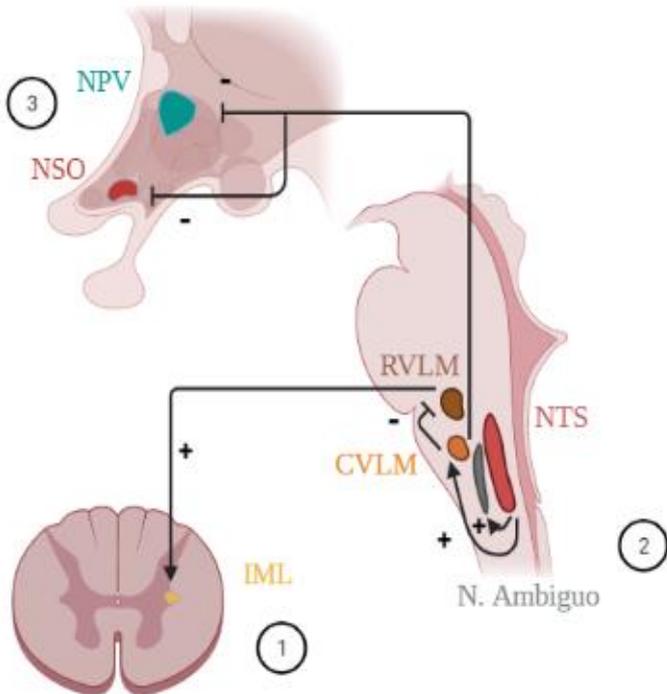
Asimismo, la médula ventrolateral rostral (RVLM) es una región específica del tallo cerebral que



mantiene un estímulo excitatorio tónico sobre las neuronas simpáticas preganglionares, ubicadas en la médula espinal torácica. Las neuronas que constituyen esta área son glutamatérgicas y una gran parte de ellas son también noradrenérgicas. Estas últimas son conocidas como neuronas C1 (18,31).

En condiciones de reposo, las neuronas de RVLM están tónicamente inhibidas por la médula ventrolateral caudal (CVLM). La CVLM posee mayoritariamente neuronas gabaérgicas que actúan sobre receptores GABA-A en la RVLM. A su vez, la CVLM recibe aferencias excitatorias provenientes del NTS (ver Figura No. 2) (19,29,31).

Figura No. 2. Representación del centro integrador del barorreflejo.



Nota. Del NTS se identifican tres principales vías de integración; 1. A través de interneuronas inhibitorias de CVLM a RVLM, se disminuye la tasa de disparo de vías descendentes y la disminución del tono simpático vascular; 2. Con la activación del núcleo ambiguo, se aumenta el tono parasimpático hacia el nodo SA; 3. Vías inhibitorias a los núcleos hipotalámicos, específicamente NSO y NPV modulan

la liberación de la hormona antidiurética. Esquema de elaboración propia (19,31).

Entonces, la CVLM media la inhibición de RVLM y, por ende, la disminución del tono simpático ante un aumento de las aferencias de los barorreceptores. Sin embargo, también hay datos que demuestran que existen otras vías independientes del barorreflejo, las cuales estimulan esa inhibición tónica sobre la RVLM (19,31).

La CVLM también proyecta eferencias inhibitorias hacia el hipotálamo, específicamente a los núcleos supraóptico (NSO) y paraventricular (NPV), relacionados a la secreción de la hormona vasopresina (por lo tanto, cuando disminuye la PAM, disminuye la activación de la CVLM y puede observarse un aumento en la secreción de la vasopresina) (27).

Vías eferentes

Como se describió anteriormente, las vías neurales simpáticas y parasimpáticas son las que finalmente generan una respuesta en los órganos efectores del barorreflejo, que son el corazón y los vasos sanguíneos.

Ante un aumento de la PAM ocurre un aumento en la actividad de NMDV y NA, que provoca aumento en la tasa de disparo de las fibras preganglionares parasimpáticas, lo cual libera acetilcolina (ACh) en las sinapsis ganglionares. Posteriormente, las neuronas posganglionares parasimpáticas, estimuladas, aumentan la liberación de ACh que actúa sobre receptores M₂ en las células marcapaso. La consecuente vía de señalización intracelular favorece una disminución de la FC (1,3,32).

Por otro lado, un aumento en la actividad de la RVLM secundario a una disminución de la PAM estimula las neuronas preganglionares simpáticas de la columna intermediolateral, que liberan ACh en el ganglio simpático. Esta ACh, al actuar en receptores nicotínicos N₂, produce un aumento en



la liberación de noradrenalina por parte de las neuronas posganglionares simpáticas en las sinapsis con los órganos blanco. Así, en los vasos sanguíneos se genera vasoconstricción (al unirse a receptores α_1 en músculo liso vascular) y, en el corazón, un aumento de la FC y la contractilidad cardíaca (por acción sobre receptores β_1) (1,3,19,32).

Se han demostrado, además, diferencias significativas en el tiempo de retraso en las respuestas mediadas por las eferencias simpáticas, comparadas con las mediadas por las parasimpáticas en el barorreflejo. La activación parasimpática, después de un aumento súbito de la PAM, se produce de manera casi inmediata (se ha cuantificado entre 200-600 ms), mientras que los cambios cardíacos simpáticos y activación vasomotora ocurren con un retraso de 2-3 segundos y alcanzan su efecto máximo de una forma más paulatina. Por lo tanto, se considera que la capacidad del barorreflejo de regular la PAM latido a latido depende más de las eferencias parasimpáticas que de las simpáticas (33).

SENSIBILIDAD DEL BARORREFLEJO

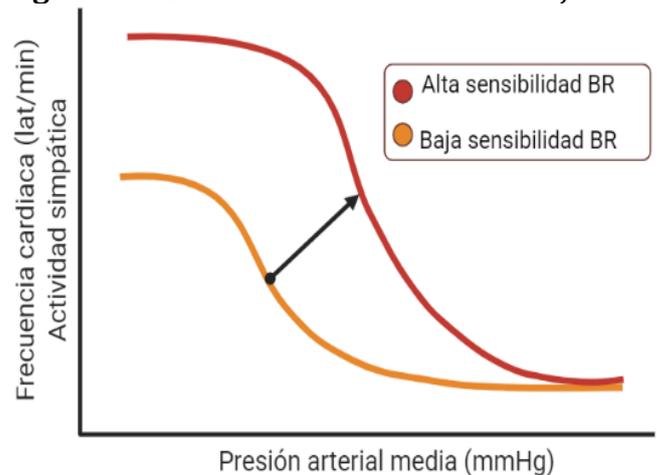
Son muchas las ocasiones en la vida diaria donde se alteran las demandas fisiológicas de sangre del cuerpo y se producen cambios de PA. En situaciones tan comunes como levantarse súbitamente de una silla, o bien subir y bajar gradas se requieren ajustes cardiovasculares que mantengan una PAM estable. De hecho, si los ajustes no son los adecuados o no se dan lo suficientemente rápido, puede ser un indicio de un proceso patológico de fondo (20). Por lo tanto, la medición de la actividad del barorreflejo puede proveer información valiosa en el diagnóstico, manejo clínico y pronóstico de personas con posibles o demostradas afecciones cardíacas (33).

La sensibilidad del barorreflejo (BRS), también conocida como *ganancia del barorreflejo*, es definida como el cambio en el intervalo entre latidos en milisegundos (ms) por unidad de cambio en la PAM. Por ejemplo, si la PAM aumenta en 10 mmHg y el intervalo entre latidos aumenta en 100

ms la BRS sería 10 ms/mmHg (12). La BRS también puede definirse como la pendiente de la relación entre la PAM y la frecuencia cardíaca. En este último caso se grafican las FC presentadas a diferentes presiones arteriales y se analizan mediante regresiones lineales. La pendiente del segmento lineal de la curva es la que representa la BRS. Si el cambio de FC es mínimo ante cambios de la PAM, se habla de una BRS baja o disminuida (ver Figura No. 3) (3).

En ocasiones, para las mediciones de BRS se cuantifica la actividad simpática (en sustitución de la FC) o bien las presiones sistólica y diastólica o la presión del seno carotídeo (en lugar de la PAM) (3).

Figura No. 3. Sensibilidad del barorreflejo.



Nota: En el gráfico se observa que a una mayor BRS, se presenta un mayor cambio de la FC y actividad simpática ante cambios en la PAM. Gráfico de elaboración propia (3).

Se han desarrollado diversas metodologías para cuantificar la sensibilidad del barorreflejo. De estas se hablará a detalle en la sección de evaluación de la función barorrefleja del presente documento (33, 34).

CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL MEDIA POR MEDIO DEL BARORREFLEJO



Se ha documentado que el barorreflejo es el sistema de retrocontrol negativo más rápido en estabilizar la presión sanguínea (35) y que distintas lesiones que afectan la vía aferente o eferente de este reflejo se asocian con síntomas agudos de hipoperfusión o hiperperfusión (30). Sin embargo, a pesar del rol crítico del barorreflejo en la regulación aguda de la presión arterial, su papel en el control a largo plazo previamente se consideraba de poca o ninguna relevancia, ya que se consideraba la curva de gasto renal como la responsable de dicho proceso (29, 36).

Al inicio del siglo XXI se llevaron a cabo una serie de estudios en animales que desafiaron la premisa de que existe un restablecimiento completo del barorreflejo en la hipertensión y de que la supresión de la actividad simpática mediada por el barorreflejo no es una respuesta fisiológica sostenida en hipertensión crónica. En dichas investigaciones, en perros con hipertensión crónica por angiotensina II (en comparación con controles), hubo aumentos significativos en la actividad del NTS y la CVLM, pero no en la RVLM, la cual se proyecta a las neuronas preganglionares en la médula espinal y explica el flujo de salida simpático basal hacia la periferia (36).

En la actualidad se ha demostrado que algunos pacientes con hipertensión esencial resistente tienen una sensibilidad significativamente menor del barorreflejo al compararlos con otros sujetos normotensos de la misma edad, es decir, presentan un reflejo totalmente funcional, pero el rango de operación se desplaza hacia valores más altos de presión arterial (6, 37).

Así, el desarrollo de dispositivos médicos seguros que sean capaces de producir una supresión segura de la actividad simpática por activación eléctrica del barorreflejo representa un gran desafío para la comunidad científica (38). En consecuencia, en la actualidad, se están desarrollando una serie de técnicas que buscan alcanzar una disminución de la PAM mediante la estimulación del barorreflejo (2).

Una de las técnicas, conocida como terapia de activación barorrefleja, consiste en colocar un estimulador eléctrico en la pared externa del seno carotídeo. Esta terapia estimula directamente las terminaciones nerviosas de los barorreceptores de alta presión (39, 40). Otra de ellas, la amplificación barorrefleja con un dispositivo endovascular, provoca cambios mecánicos de la forma geométrica del seno carotídeo durante la sístole cardíaca y aumenta así la tensión pulsátil (2).

RESETEO DEL BARORREFLEJO

Reseteo agudo

Un buen ejemplo para comprender el concepto de reseteo del barorreflejo es estudiar las respuestas producidas cuando se realiza ejercicio físico. Varios mecanismos neuronales trabajan en conjunto y son responsables de ajustes al barorreflejo, de manera que mediante interacciones complejas se controlan los cambios cardiovasculares y hemodinámicos dependiendo de la intensidad del ejercicio (41).

El reseteo del barorreflejo es mediado por la retroalimentación proveniente del NPV (comando central), así como de músculo esquelético (reflejo presor del ejercicio). Las aferencias provenientes del reflejo presor del ejercicio inhiben selectivamente las neuronas barosensibles dentro del NTS a través de un mecanismo gabaérgico, lo que genera una disminución de la excitabilidad de dichas neuronas (42). Además, la activación de neuronas vasopresinérgicas del NPV, que se proyectan al NTS, disminuye la probabilidad de liberación de glutamato en este (43).

Otro mecanismo propuesto es que el aumento de la producción periférica de especies reactivas de oxígeno (ROS), durante el ejercicio, provocan un aumento en la excitabilidad neuronal aferente del reflejo presor del ejercicio que, a su vez, disminuyen la excitabilidad neuronal aferente del barorreflejo. Se ha observado que pueden mejorar corrientes activadas por hiperpolarización que facilitan un aumento del flujo de salida simpático y el reseteo del barorreflejo (42).



Según resultados obtenidos en algunos estudios, se sugiere que la intensidad del ejercicio puede jugar un papel crítico en la determinación de la magnitud de los cambios hacia arriba y hacia la derecha de la curva barorrefleja para la actividad simpática (44).

Reseteo crónico

En pacientes hipertensos, como respuesta al estado de presión arterial elevada crónica, ocurren cambios complejos que resultan en que los barorreceptores aumenten su tasa de disparo a presiones más altas, en comparación con pacientes normotensos. Los barorreceptores conservan su capacidad de responder a cambios transitorios en la presión arterial, pero la activación del barorreflejo se modifica a un punto de ajuste más alto, es decir, ocurre un reseteo del barorreflejo (40).

Se ha identificado que el estrés crónico aumenta el riesgo de disfunción cardiovascular y cambios en mecanismos autonómicos como la actividad del barorreflejo. Por ejemplo, se ha demostrado que estructuras del prosencéfalo y del sistema límbico como la corteza prefrontal medial, el hipocampo y la sustancia gris periacueductal se conectan con regiones del tallo cerebral responsables de modular la respuesta autonómica, de modo que la remodelación de dichas áreas por el estrés crónico puede modular la actividad del barorreflejo (45).

Algunos estudios también han logrado demostrar que en pacientes con hipercolesterolemia se puede presentar una disminución en la sensibilidad del barorreflejo asociada a la sobreproducción de ROS en dichas personas (46).

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN BARORREFLEJA

Existen varias formas de generar un cambio en el grado de distensión de la pared carotídea (con o sin variación aguda de la PAM), así como de estudiar la respuesta evocada. También, existen múltiples técnicas de análisis de los datos obtenidos, las cuales se abordan a continuación (33,47-49).

Valoración espontánea del barorreflejo

Las fluctuaciones espontáneas latido a latido de la PAM y la FC, así como su relación (usualmente la pendiente de la regresión lineal) pueden ser registradas y analizadas mediante algoritmos informáticos creados para este fin. Los principales métodos de análisis de estas variaciones son el secuencial (dominio-tiempo) y el espectral (dominio-frecuencia). El primero se identifica cuando un aumento/disminución de la presión arterial sistólica (PAS) es seguido de un acortamiento/prolongación del intervalo RR en un electrocardiograma, mientras que en el espectral se examina como cada oscilación espontánea de la PAM provoca una oscilación refleja del intervalo RR a esa misma frecuencia (0,1 Hz definido como baja frecuencia y 0,15-0,35 Hz como alta frecuencia) (33,47,50).

Estos son métodos simples y de bajo costo, pero requieren un ritmo sinusal cardiaco para una mayor validez del estudio. Debido a que las condiciones estandarizadas se limitan a estudios en reposo hasta el momento no ha sido posible asegurar que las mediciones corresponden precisamente a la BRS, sino a una correlación de variabilidad cardiaca/variabilidad PAM (34,51).

Maniobra de valsalva

Se basa en la respuesta hemodinámica ante la elevación voluntaria transitoria de la presión intratorácica e intrabdominal al realizar una exhalación por 15-20 segundos contra resistencia (con la glotis cerrada). Específicamente en la fase 2 de la maniobra la taquicardia y vasoconstricción son reflejos mediados por la desactivación de los barorreceptores, mientras que en la fase 4 el aumento sostenido de la PAM lleva a la activación de barorreceptores y bradicardia. Se considera relativamente sencilla, con pocos riesgos y útil en la evaluación cualitativa inicial en el escenario clínico, pero no tan aceptada para la valoración cuantitativa del barorreflejo (33,52).

Presión negativa en parte inferior del cuerpo



Al aplicar presión negativa por medio de una cámara de descompresión, que se coloca por debajo de la cresta iliaca, se induce el paso de sangre desde compartimentos superiores hacia inferiores. De esta forma, se activan mecanismos de retrocontrol ante la hipovolemia central relativa. Existen diversos protocolos diseñados de intensidad, duración e intervalos, así como continuidad (según el criterio que se quiere estudiar). Dentro de las ventajas se encuentra que es poco invasiva y que se puede combinar con otros métodos como el farmacológico. No obstante, requiere de un equipo especializado (53,54).

Prueba de inclinación

Con ayuda de una mesa o camilla basculante se realizan cambios de posición, desde la horizontalidad hasta determinados ángulos de posición, que provocan respuestas ortostáticas. Su combinación con protocolos farmacológicos, como por ejemplo el uso de 300-400 µg de nitroglicerina sublingual después de 20 minutos de la fase sin medicación de la prueba, aumenta la especificidad de la misma (55-57).

Cámara de cuello

Con la aplicación de presión positiva o negativa a través de una cámara colocada en la región del cuello, se modifica la presión transmural de la arteria carótida. Esta manipulación mecánica lleva a la activación/desactivación selectiva de barorreceptores carotídeos y la respuesta barorrefleja respectiva. Dentro de las ventajas se encuentra la estimulación directa no invasiva de barorreceptores sin haber inducido un cambio en la PAM. Sin embargo, al centrarse en los barorreceptores carotídeos, puede ocurrir una contrarregulación por parte de barorreceptores aórticos que quedaron en su tasa de disparo basal y afectar la respuesta registrada (33,58).

Intervención farmacológica

La administración de fármacos vasoactivos aumenta o disminuye la PAM y hace posible la obtención de la medición cuantitativa de la BRS. El protocolo más aceptado actualmente es el Oxford modificado con infusiones de bolos secuenciales de

nitroprusiato y fenilefrina. Por décadas ha sido el método de elección de la evaluación del barorreflejo, sin embargo, se trata de un método invasivo, laborioso y con ciertos riesgos. Además, se debe tomar en cuenta la poca selectividad en la respuesta registrada, ya que los cambios en la PAM generados por los fármacos realmente activan múltiples reflejos (33,59).

Microneurografía peroneal

A través de la microneurografía peroneal es posible medir el tráfico eferente de las neuronas simpáticas vasoconstrictoras que median la regulación homeostática del barorreflejo y se le llama la actividad muscular multiunitaria simpática neural (MSNA) (49). Las descargas simpáticas se integran en neurogramas, se analizan tomando en cuenta la latencia del barorreflejo y, finalmente, se asocia cada descarga observada con su ciclo cardiaco correspondiente. Es una técnica relativamente sencilla y menos riesgosa que los métodos farmacológicos. Empero, requiere equipo especializado y experiencia en la toma de mediciones (48,59).

RELEVANCIA CLÍNICA DEL BARORREFLEJO

Fallo eferente del barorreflejo

Sucede cuando se afecta la vía eferente del barorreflejo que lleva a una respuesta insuficiente al asumir la posición de bipedestación (hipotensión ortostática) o al realizar ejercicio físico, lo cual no es necesariamente patológico. Por ejemplo, en la hipotensión ortostática neurogénica ocurre una disfunción autonómica en la que hay una caída de presión arterial al ponerse de pie (reducción de presión arterial sistólica ≥ 20 mmHg o diastólica ≥ 10 mmHg a los 3 minutos de la bipedestación o con la prueba de inclinación) sin la taquicardia compensatoria esperada (menos de 15 latidos por minuto). Sus causas son diversas y van desde sinucleinopatías (como la enfermedad de Parkinson) hasta la neuropatía diabética. A la examinación, se presenta una menor BRS con poca tolerancia ortostática y una mayor latencia del barorreflejo. (30,60-62).

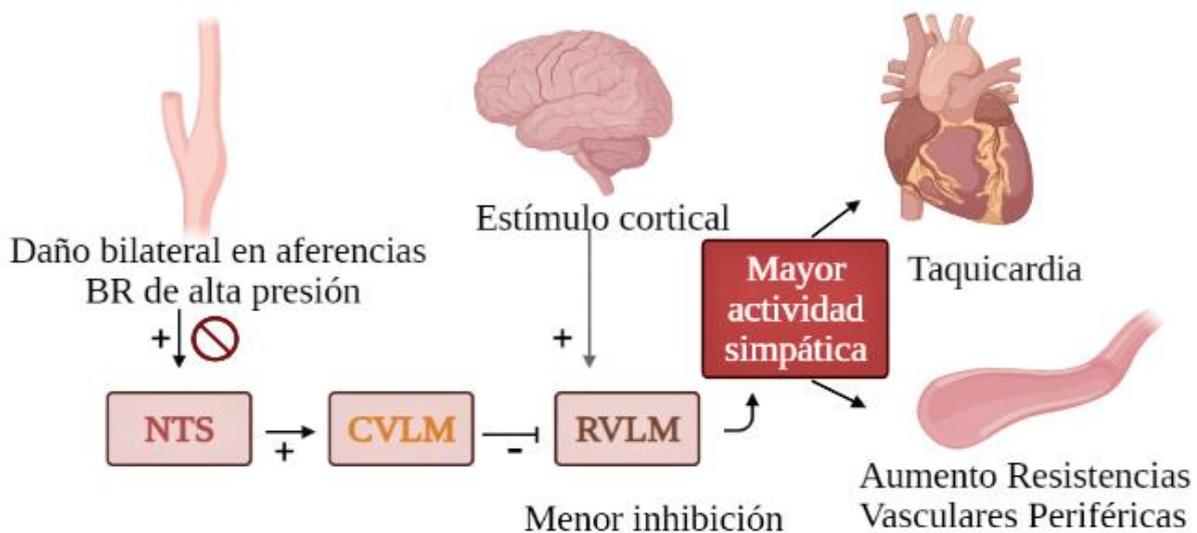
Fallo aferente del barorreflejo



Es una condición difícil de tratar y evidencia la importancia del barorreflejo en la regulación de las fluctuaciones de PAM, ya que se presentan episodios de hipotensión, hipotensión ortostática y crisis hipertensivas volátiles desencadenados por estrés que se acompañan de taquicardia, palpitaciones, cefalea y diaforesis (63). En este contexto existe un compromiso bilateral sin afectación autonómica adicional que puede

involucrar alteraciones en barorreceptores, vías aferentes o centros de integración, ya sea de origen congénito o adquirido, de forma que ocurre un aumento patológico del tono simpático (ver Figura No. 4). Por ejemplo, ocurre en cirugías extensas, pacientes expuestos a radioterapia o en aquellos que hayan sufrido de traumas físicos o desarrollado tumores en la región cervical (29).

Figura No. 4. Mecanismo fisiopatológico del fallo aferente en el barorreflejo.



La pérdida de aferencias del seno carotideo genera una menor estimulación del CVLM por el NTS, por lo que existe una inhibición reducida del RVLM. De esta forma, la activación cortical (estrés) queda sin oposición y lleva a MSMA proxísticos y a un aumento paralelo de la PAM y la FC. Figura de los autores (30).

Desórdenes autonómicos de tipo cardiovascular sin enfermedad nerviosa detectable

Usualmente estas personas presentan registros de presión arterial dentro de los rangos de normalidad, pero manifiestan "crisis" cardiovasculares agudas en circunstancias específicas (30). Por ejemplo, el síncope reflejo o síncope neuralmente mediado, el cual se presenta con hiperactividad simpática inicial desproporcionada (taquicardia e hipertensión), con una posterior caída súbita del tono simpático

con actividad parasimpática paroxística. Esto, a su vez, lleva a hipotensión, bradicardia y vasodilatación paradójica o síncope (64). Dentro de este grupo se incluye el síncope vasovagal, que es la forma más frecuente de síncope en todos los grupos etarios en el que aún se desconoce la causa específica, pero se presenta con un evento detonante (estrés emocional, dolor, miedo), seguido de un pródromo de náuseas, diaforesis o palidez y, finalmente, síntomas de hipoperfusión cerebral. Es importante que no se considere un



predictor de eventos cardiovasculares adversos y los síntomas prodrómicos ayudan a distinguirlo del fallo eferente del barorreflejo **(30)**. Por otro lado, en el síndrome de taquicardia postural ortostática ocurre que, al asumir la bipedestación o a los 10 min de la prueba de inclinación, se presenta un incremento de la FC a más de 120 lpm o un aumento sostenido de más de 30 latidos en la ausencia de hipotensión arterial. **(30,50,62,64)**.

CONCLUSIONES

La PAM está regulada por la intrincada interacción de diversos sistemas, entre los cuales sobresale el barorreflejo que, ante alteraciones (tanto aumento o disminución) de la PAM, favorece un cambio compensatorio que vuelve las presiones a sus rangos fisiológicos normales. Se ha demostrado que el barorreflejo está involucrado tanto en la regulación a corto como a mediano plazo de la presión. La interacción de los componentes del reflejo y su integridad, por lo tanto, modifican de manera directa los valores finales de las presiones y pueden provocar la aparición de patologías subyacentes. El desarrollo de técnicas y procedimientos que miden la sensibilidad del barorreflejo permiten evaluar integralmente la funcionalidad del sistema e, incluso, trabajar en el desarrollo de estrategias y mecanismos que conlleven a una mejoría de su función y, por ende, una esperable mejoría clínica del paciente.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Departamento de Fisiología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica por el tiempo utilizado en la búsqueda de información y la redacción del presente artículo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

En esta publicación no se presentó ningún conflicto de interés.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

La presente investigación fue financiada con fondos públicos, los cuales en su totalidad provenían del Sistema de Bibliotecas,

Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boron W, Boulpaep E. Fisiología Médica. 3a ed. Elsevier España, S.L.U.; 2017. 533–545 p.
2. Bolignano D, Coppolino G. Baroreflex stimulation for treating resistant hypertension: ready for the prime-time? *Rev Cardiovasc Med*. 2018;19(3):89–95.
3. Wehrwein EA, Joyner MJ. Handbook of Clinical Neurology. 1a ed. Elsevier B.V.; 2013. 89–102 p.
4. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1294–1309.
5. Farrell MC, Brenner AS, Shiao CA. Diagnostic treatment dilemma: baroreflex failure or autoimmune autonomic ganglionopathy? *Clin Auton Res*. 2018;28(6):589–591.
6. Heusser K, Thöne A, Lipp A, Menne J, Beige J, Reuter H et al. Efficacy of Electrical Baroreflex Activation is Independent of Peripheral Chemoreceptor Modulation. *Hypertens*. 2020;75(1):257–264.
7. Buto MSS, Catai AM, Vassimon-Barroso V, Gois MO, Porta A, Takahashi ACM. Baroreflex sensitivity in frailty syndrome. *Brazilian J Med Biol Res*. 2019;52(4):1–7.
8. Solaro N, Malacarne M, Pagani M, Lucini D. Cardiac baroreflex, HRV, and Statistics: an Interdisciplinary Approach in Hypertension. *Front Physiol*. 2019. 1–17.
9. Bernardes N, Da Silva Dias D, Stoyell-Conti FF, De Oliveira Brito-Monzani J, Malfitano C, Caldini EG, et al. Baroreflex Impairment Precedes Cardiometabolic Dysfunction in an Experimental Model of Metabolic Syndrome: Role of Inflammation and Oxidative Stress. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–10.
10. Li C, Chang Q, Zhang J, Chai W. Effects of slow breathing rate on heart rate variability and arterial baroreflex sensitivity in essential hypertension. *Medicine*. 2018 May;97(18):1–5.
11. Silva LEV, Dias DPM, Da Silva CAA, Salgado HC, Fazan R. Revisiting the sequence method for baroreflex analysis. *Front Neurosci*. 2019;13:1–10.
12. Swenne CA. Baroreflex sensitivity: Mechanisms and measurement. *Netherlands Hear J*. 2013;21(2):58–60.
13. Ehmke H. The mechanotransduction of blood pressure. *Science*. 2018;362(6413):398–389.



14. Diaz T, Taylor JA. Probing the arterial baroreflex: Is there a “spontaneous” baroreflex? *Clin Auton Res.* 2006;16(4):256–261.
15. Steinback CD, O’Leary DD, Bakker J, Cechetto AD, Ladak HM, Shoemaker JK. Carotid distensibility, baroreflex sensitivity, and orthostatic stress. *J Appl Physiol.* 2005;99(1):64–70.
16. Kent, B. B., Drane, J. W., Blumenstein, B., & Manning, J. W. (1972). A Mathematical Model to Asses Changes in the Baroreceptor Reflex. *Cardiology*, 57(5), 295–310.
17. Fadel PJ, Raven PB. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. *Exp Physiol.* 2012;97(1):39–50.
18. Zeng WZ, Marshall KL, Min S, Daou I, Chapleau MW, Abboud FM et al. PIEZOs mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. *Science.* 2018;362(6413):464–467.
19. Schreihof AM, Guyenet PG. The baroreflex and beyond: Control of sympathetic vasomotor tone by gabaergic neurons in the ventrolateral medulla. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29(5–6):514–521.
20. Ghitani N, Chesler AT. The anatomy of the baroreceptor reflex. *Cell Rep.* 2019;29(8):2121–2122.
21. Murthy SE, Dubin AE, Patapoutian A. Piezos thrive under pressure: Mechanically activated ion channels in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017 Dic;18(12):771–783.
22. Min S, Chang RB, Prescott SL, Beeler B, Joshi NR, Strohlic DE et al. Arterial Baroreceptors Sense Blood Pressure through Decorated Aortic Claws. *Cell Rep.* 2019;29(8):2192–2201.e3.
23. Kumada M, T N, Kuwaki T. Arterial baroreceptor reflex: its central and peripheral neural mechanisms. *Prog Neurobiol.* 1990;35(5):331–361.
24. Chapleau MW. Types of Baroreceptor Afferent Neurons. *Circ Res.* 1991;68(2):619–620.
25. Sturdy J, Ottesen JT, Olufsen MS. Modeling the differentiation of A- and C-type baroreceptor firing patterns. *J Comput Neurosci.* 2017;42(1):11–30.
26. Schild JH, Kunze DL. Differential distribution of voltage-gated channels in myelinated and unmyelinated baroreceptor afferents. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2012 Dic 24;172(1–2):4–12.
27. Henderson LA, Richard CA, Macey PM, Runquist ML, Yu PL, Galons JP et al. Functional magnetic resonance signal changes in neural structures to baroreceptor reflex activation. *J Appl Physiol.* 2004 Feb;96(2):693–703.
28. Raul L. Serotonin2 receptors in the nucleus tractus solitarius: Characterization and role in the baroreceptor reflex arc. *Cell Mol Neurobiol.* 2003 Oct;23(4–5):709–726.
29. Zanutto BS, Valentinuzzi ME, Segura ET. Neural set point for the control of arterial pressure: Role of the nucleus tractus solitarius. *Biomed Eng Online.* 2010;9(4):1–13.
30. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma J-A. Baroreflex Dysfunction. *N Engl J Med.* 2020;382(2):163–178.
31. Guyenet PG, Stornetta RL, Souza GM, Abbott SBG, Brooks VL. Neuronal Networks in Hypertension: Recent Advances. *Hypertension.* 2020;300–311.
32. Herring N, Paterson DJ. *Levick’s Introduction Cardiovascular Physiology.* 6th ed. Taylor & Francis; 2018. 303–309 p.
33. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: Measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008;13(2):191–207.
34. Pinna GD, Maestri R, La Rovere MT. Assessment of baroreflex sensitivity from spontaneous oscillations of blood pressure and heart rate: Proven clinical value? *Physiol Meas.* 2015;36(4):741–753.
35. Kishi T. Baroreflex failure and beat-to-beat blood pressure variation. *Hypertens Res.* 2018;41(8):547–552.
36. Lohmeier TE, Iliescu R. The baroreflex as a long-term controller of arterial pressure. *Physiology.* 2015;30(2):148–158.
37. Fu Q, Ogoh S. Sex differences in baroreflex function in health and disease. *J Physiol Sci.* 2019;69(6):851–859.
38. Iliescu R, Tudorancea I, Lohmeier TE. Baroreflex activation: from mechanisms to therapy for cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(8):453.
39. Wei FF, Zhang ZY, Huang QF, Yang WY, Staessen JA. Resistant hypertension. *Kardiol Pol.* 2018;76(7):1031–1042.
40. Van Kleef MEAM, Bates MC, Spiering W. Endovascular Baroreflex Amplification for Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018 May 9;20(5):1–9.



41. Fadel PJ, Raven PB. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. *Exp Physiol*. 2012 Ene;97(1):39–50.
42. Raven PB, Young BE, Fadel PJ. Arterial Baroreflex Resetting during Exercise in Humans: Underlying Signaling Mechanisms. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019 Jul;47(3):129–141.
43. Michelini LC, O’Leary DS, Raven PB, Nóbrega ACL. Neural control of circulation and exercise: A translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2015 Ago;309(3):H381–392.
44. Miki K, Yoshimoto M. Exercise-induced modulation of baroreflex control of sympathetic nerve activity. *Front Neurosci*. 2018;12:1–6.
45. Firmino EMS, Kuntze LB, Lagatta DC, Dias DPM, Resstel LBM. Effect of chronic stress on cardiovascular and ventilatory responses activated by both chemoreflex and baroreflex in rats. *J Exp Biol*. 2019;222(20):1–12.
46. Chou PY, Chang WC, Liu FC, Lan SJ, Sheu MJ, Chen JS. Honokiol, an active compound of *Magnolia officinalis*, is involved in restoring normal baroreflex sensitivity in hypercholesterolemic rabbits. *Food Sci Nutr*. 2020;8(2):1093–1103.
47. Papaioannou TG, Fasoulis R, Toumpaniaris P, Tsioufis C, Dilaveris P, Soulis D, et al. Assessment of arterial baroreflex sensitivity by different computational analyses of pressure wave signals alone. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019 Abr;172:25–34.
48. Hart EC, Joyner MJ, Wallin BG, Karlsson T, Curry TB, Charkoudian N. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity: A nonpharmacological measure of baroreflex sensitivity. *Am J Physiol-Hear Circ Physiol*. 2010 Mar;298(3):816–823.
49. McGinty SJ, Shoemaker LN. Fine-tuning our understanding of the baroreflex: size-dependent regulation of action potential subpopulations. *J Physiol*. 2020;598(12):2291–2292.
50. Swai J, Hu Z, Zhao X, Rugambwa T, Ming G. Heart rate and heart rate variability comparison between postural orthostatic tachycardia syndrome versus healthy participants; A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):1–12.
51. Wessel N, Gapelyuk A, Weiß J, Schmidt M, Kraemer JF, Berg K, et al. Instantaneous Cardiac Baroreflex Sensitivity: xBRS Method Quantifies Heart Rate Blood Pressure Variability Ratio at Rest and During Slow Breathing. *Front Neurosci*. 2020 Set;14:1–9.
52. Pstras L, Thomaseth K, Waniewski J, Balzani I, Bellavere F. The Valsalva manoeuvre: Physiology and clinical examples. *Acta Physiol*. 2016 Jun;217(2):103–119.
53. Goswami N, Blaber AP, Hinghofer-Szalkay H, Convertino VA. Lower body negative pressure: Physiological effects, applications, and implementation. *Physiol Rev*. 2019;99(1):807–851.
54. Aletti F, Ferrario M, Xu D, Greaves DK, Kevin Shoemaker J, Arbeille P et al. Short-term variability of blood pressure: Effects of lower-body negative pressure and long-duration bed rest. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2012;303(1):77–85.
55. Dorogovtsev VN, Yankevich DS, Goswami N. Effects of an Innovative Head-Up Tilt Protocol on Blood Pressure and Arterial Stiffness Changes. *J Clin Med*. 2021;10(6):1–9.
56. Bartoletti, A., Alboni, P., Ammirati, F., Brignole, M., del Rosso, A., Foglia Manzillo, G., Menozzi, C., Raviele, A., & Sutton, R. (2000). “The Italian Protocol”: A simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace*, 2(4), 339–342.
57. Jiménez, P., Vega, S., Cáceres, R., Gómez, C., & Rojas, N. (2015). Prueba de basculación (Tilt Table Testing): Comparación de dos protocolos: isoproterenol versus nitroglicerina. *Rev Med Chile*, 143(1), 69–76.
58. Pinheiro A, Vianna LC, Carmo JC. Noiseless Variable-Pressure Neck Chamber Device to Assess the Carotid Baroreflex Function. *Front Physiol*. 2021;11:1–10.
59. Limberg JK, Ott EP, Holbein WW, Baker SE, Curry TB, Nicholson WT, et al. Pharmacological assessment of the contribution of the arterial baroreflex to sympathetic discharge patterns in healthy humans. *J Neurophysiol*. 2018;119(6):2166–2175.
60. Kalra DK, Raina A, Sohal S. Neurogenic Orthostatic Hypotension: State of the Art and Therapeutic Strategies. *Clin Med Insights Cardiol*. 2020;14:1–12.
61. Biaggioni I, Shibao CA, Diedrich A, Muldowney JAS, Laffer CL, Jordan J. Blood Pressure Management in Afferent Baroreflex Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2939–2947.
62. Palma J-A, Kaufmann H. Clinical trials for neurogenic orthostatic hypotension: a comprehensive review of endpoints, pitfalls, and challenges. *Semin Neurol*. 2017;40(5):523–539.



63. Khemani P, Mehdirad AA. Cardiovascular Disorders Mediated by Autonomic Nervous System Dysfunction. *Cardiol Rev.* 2020;28(2):65-72.

64. Feigofsky S, Fedorowski A. Defining cardiac dysautonomia-different types, overlap syndromes; Case-based presentations. *J Atr Fibrillation.* 2020;13(1):58-65.

CORRESPONDENCIA

Bonilla Chaves, Guillermo.
guillebc14@hotmail.com

DECLARACIÓN DE CONTRIBUCIÓN DE AUTORES Y COLABORADORES

Autor	Contribución
Bonilla Chaves, Guillermo	<ul style="list-style-type: none"> • Autor principal y coordinador • Establecimiento de cronograma de trabajo • Planteamiento de idea de investigación • Participación activa en la discusión de resultados • Revisión y evaluación de literatura correspondiente, redacción • Revisión de manuscrito
Campos Rodríguez, Natalia	<ul style="list-style-type: none"> • Planteamiento de idea de investigación • Participación activa en la discusión de resultados • Revisión y evaluación de literatura correspondiente, redacción y revisión de manuscrito
Muñoz Calderón, Laudy	<ul style="list-style-type: none"> • Planteamiento de idea de investigación • Participación activa en discusión de resultados • Revisión y evaluación de literatura correspondiente, redacción y revisión de manuscrito • Diseño preliminar de figuras
Navarro Solano, Nadia	<ul style="list-style-type: none"> • Planteamiento de idea de investigación • Participación activa en la discusión de resultados, revisión y evaluación de literatura correspondiente • Redacción y revisión de manuscrito • Diseño preliminar y final de figuras
Obando Monge, Rodolfo	<ul style="list-style-type: none"> • Revisor de versión final del trabajo • Diseño final de figuras

