

**NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR: UNA REVISIÓN DE LA
LITERATURA**



**EDSON GUERRERO ALVAREZ
SANTIAGO ROJAS SAENZ
JEREMÍAS CARVAJAL BAUTISTA**

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

X SEMESTRE

NOVIEMBRE DE 2021

**NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR: UNA REVISIÓN DE LA
LITERATURA**

EDSON GUERRERO ALVAREZ

SANTIAGO ROJAS SAENZ

JEREMÍAS CARVAJAL BAUTISTA

INVESTIGACIÓN III

TUTOR METODOLÓGICO:

DR. GERMÁN WILCHES

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

X SEMESTRE

NOVIEMBRE DE 2021

NEUROPATÍA AUTÓNOMICA CARDIOVASCULAR: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Guerrero-Alvarez Edson¹, Rojas-Saenz Santiago¹, Carvajal – Bautista Jeremias¹

1. Estudiante X semestre de Medicina. Universidad de Pamplona. Cúcuta. Norte de Santander. Colombia.

CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY

Abstract:

Los pacientes diabéticos pueden presentar daño del sistema nervioso autónomo, este se encarga del control de la mayoría de las funciones viscerales del cuerpo. Recientemente, la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular en el síndrome metabólico, estado hiperglucémico y el COVID-19 prolongado es tema de investigación. En la valoración de los pacientes frecuentemente se pasa por alto la búsqueda de alteraciones autonómicas, en el contexto de la actual pandemia los signos cardiovasculares probablemente se conviertan en una herramienta para diagnóstico temprano en pacientes post-COVID-19. En este estudio se realizó una búsqueda detallada en PubMed entre los años 2011 y 2021 sobre neuropatía autonómica cardiovascular, se exponen las manifestaciones clínicas, mecanismo fisiopatológico, diagnóstico y tratamiento. También se resalta entre sus signos, la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la sensibilidad barorrefleja como predictores tempranos.

Keywords: Cardiovascular Autonomic Neuropathy.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes diabéticos pueden presentar daño del sistema nervioso autónomo, este se encarga del control de la mayoría de las funciones viscerales del cuerpo. Interviene en la regulación de la frecuencia cardíaca, presión arterial, sudoración, secreción gastrointestinal, entre otras actividades. El nervio autónomo más largo es el vago que representa casi el 75% de las fibras nerviosas parasimpática, donde se inicia una denervación de distal hacia proximal, es así que sus primeros síntomas se relacionan con disminución de la actividad parasimpática y un aumento del tono simpático¹. Las manifestaciones clínicas de la NAC dependen de la progresión la enfermedad, se puede clasificar como subclínica y clínica. Además, según las pruebas diagnósticas se puede categorizar como: NAC de afectación temprana, de compromiso definitivo y de afectación grave².

Uno de los logros del consenso de Toronto fue definir la NAC, esto permite caracterizar la disautonomía y su relación con otros eventos como la prediabetes, diabetes mellitus y actualmente con el síndrome de COVID-19 prolongado. Se definió la NAC como “el deterioro del control autónomo del sistema cardiovascular”, y la neuropatía diabética autonómica como “un trastorno del sistema nervioso autónomo en el contexto de diabetes o trastornos metabólicos de prediabetes después de la exclusión de otras causas”^{1,2}. Las neuropatías diabéticas son la complicación microvascular más común, esta se puede presentar como neuropatía periférica diabética (NPD) o neuropatía autonómica (NA). La NPD produce dolor, pérdida de la sensibilidad con distribución media-guante y un mayor riesgo de desarrollar pie diabético. Y la NA es una neuropatía difusa que puede afectar el plexo autónomo cardíaco, gastrointestinal y genitourinario; lo que conduce a la NAC, dismotilidad gastrointestinal y disfunción eréctil, respectivamente³. Entre las manifestaciones clínicas de la NAC, la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la sensibilidad barorrefleja son mecanismos cuantitativamente útiles para el diagnóstico temprano en pacientes diabéticos y puede ser útil en pacientes COVID-19^{4,5}.

Se estima que la neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) aumentara en los próximos años debido a la epidemia mundial de diabetes y recientemente se sospecha estar relacionada con el síndrome de COVID-19 prolongado. Según la OMS el número de diabéticos aumentó de 108 millones de personas en 1980 a 422 millones en 2014, la prevalencia ha crecido rápidamente en países de ingresos bajos y medios¹. Existe una prevalencia superior a la esperada de CAN en prediabetes². Las neuropatías diabéticas son la complicación crónica más común de la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2³. Además, se han presentado síntomas disautonómicos en pacientes con síndrome de COVID-19 prolongado, causando curiosidad en las recientes investigaciones, y el papel de sus signos como predictor temprano de complicaciones sistémicas producidas por el SARS-CoV-2⁴. Es importante

entender la inminente alerta mundial de complicaciones en pacientes COVID-19 recuperados y su impacto en los sistemas de salud. El número total de infecciones registradas para el 11 de mayo del 2021 supera los 157 millones, más de 3,2 millones de muertes y hasta el 70% de los sobrevivientes presentan alteración en uno o más órganos a largo plazo⁵.

En la valoración de los pacientes diabéticos frecuentemente se pasa por alto encontrar la NAC, en el contexto de la actual pandemia los signos cardiovasculares probablemente se conviertan en una herramienta para diagnóstico temprano en pacientes post-COVID-19. Esta revisión se enfoca en caracterizar las manifestaciones clínicas, mecanismo fisiopatológico, diagnóstico y tratamiento en la NAC. Resaltar entre sus signos, la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la sensibilidad barorrefleja como predictores tempranos⁶.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, tipo revisión narrativa de la literatura, en el cual se realizó una búsqueda en la literatura entre los años 2011, relevante por el consenso de Toronto; hasta el 18 de noviembre del 2021, cuando llevamos casi 2 años acompañados de la actual pandemia COVID-19. En PUBMED y GOOGLE SCHOLAR se utilizaron los términos MeSH “cardiovascular autonomic neuropathy” “autonomic dysfunction in COVID-19” “autonomic neuropathy” y “diabetic neuropathies”. Los criterios de inclusión fueron artículos que trataran como tema central la neuropatía autonómica cardiovascular, la NAC asociada a eventos como síndrome metabólico, prediabetes, diabetes y COVID-19. Se analizaron principalmente, revisiones sistemáticas, metaanálisis, revisiones de tema, puntos de vista, cartas al editor y reportes de caso publicados en los últimos 10 años en inglés; obteniéndose inicialmente 45 artículos. Se excluyeron artículos relacionados a estudios en animales, artículos duplicados, con contenido insuficiente o no relevante para desarrollar el tema. Finalmente, resultaron 35 publicaciones, de las cuales 28 fueron consideradas acordes al objetivo del presente.

DESARROLLO DEL TEMA

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los signos y síntomas clínicos de la NAC son difíciles de detectar ya que los pacientes a menudo son asintomáticos y suelen manifestarse con enfermedad avanzada^{6,7}. Estas manifestaciones están relacionadas con las funciones controladas por el sistema nervioso autónomo que regula corazón, vasos, intestino, vejiga, sistema eréctil, pupilas y función sudomotora⁶. La NAC subclínica puede detectarse por cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), se considera el indicador

clínico más temprano de NAC, y pruebas de reflejos cardiovasculares anormales. En pacientes sanos existe un grado fisiológico de variabilidad latido a latido debido a la respiración y cambios en el metabolismo. Las primeras expresiones de la enfermedad pueden ser halladas al año luego del diagnóstico de DM2 y a los dos años después del diagnóstico de DM1⁸. Las manifestaciones clínicas de la NAC como debilidad, aturdimiento, palpitaciones, síncope, taquicardia en reposo, hipotensión ortostática e intolerancia al ejercicio, están presente en etapas avanzadas de la enfermedad.

Intolerancia al ejercicio

Los pacientes con NAC presentan intolerancia al ejercicio debido a la alteración en la respuesta parasimpática y simpática que regulan el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo a la musculatura esquelética. Se presenta una reducción en el ritmo cardiaco y de la presión arterial durante el ejercicio, también una fracción de eyección reducida, una disfunción sistólica y una disminución del llenado diastólico. No se recomienda que los pacientes con NAC se sometan a programas de ejercicio sin que antes hayan sido evaluados mediante una prueba de estrés cardiaco^{6,8}.

Taquicardia en reposo

La falta de variabilidad en la FC es un marcador patognomónico de la denervación cardiaca, es considerado el indicador más temprano y el hallazgo más frecuente de la NAC. Una taquicardia en reposo de 100 a 130 lpm es una manifestación de etapas avanzadas de la enfermedad, esto representa un aumento del tono simpático asociado a la alteración vagal, la frecuencia cardiaca es fija; no varía con el ejercicio moderado, cambios posturales, respiración o maniobra de Valsalva. Sin embargo, la taquicardia en reposo es un signo inespecífico de NAC ya que puede estar presente en otras patologías como anemia o alteración tiroidea¹. En estadios aún más avanzados se puede presentar bradicardia por compromiso de las fibras simpáticas y parasimpáticas⁸.

Regulación anormal de la presión arterial

En condiciones fisiológicas el predominio del tono vagal y disminución del tono simpático se asocia a una disminución de la presión arterial, siendo más marcado durante la noche. La disfunción autonómica presente en la NAC se caracteriza por hiperactividad simpática, desequilibrio simpáticovagal, pérdida del ritmo circadiano autonómico y la subsecuente hipertensión nocturna, también conocido como inmersión inversa^{6,9}. Estos eventos se asocian con hipertrofia del ventrículo izquierdo y eventos cardiovasculares¹⁰.

Hipotensión ortostática

La hipotensión ortostática es un fenómeno frecuente, puede estar asociado a diversas comorbilidades y edad avanzada. Dentro de los síntomas más comunes en los pacientes con hipotensión ortostática se encuentran: aturdimiento, debilidad, desmayo, mareos, discapacidad visual y síncope al ponerse de pie^{6,11}. Hay ciertos medicamentos que pueden agravar los síntomas de

la hipotensión como antihipertensivos, diuréticos, insulina y antidepresivos. La hipotensión ortostática se define como la caída de la presión sistólica de por los menos 20 mmHg y/o una caída de por lo menos 10 mmHg en la presión diastólica dentro de los tres minutos posteriores al cambio de posición decúbito supino a posición de pie¹¹. Esta caída repentina en la presión arterial generalmente es secundaria a una falla del reflejo autónomo, como consecuencia de la denervación vasomotora simpática eferente, causando una vasoconstricción reducida del lecho vascular^{6,11}. También esta respuesta es acompañada de una reducción de renina y norepinefrina plasmática al ortostatismo⁸. Las fluctuaciones en la intensidad y la presentación de la hipotensión se deben a variaciones en la ingesta de alimento, horarios matinales, temperatura altas y alteración en la autorregulación cerebral⁸.

DIAGNÓSTICO

Es bastante difícil detectar CAN en sus primeras etapas en la atención clínica de rutina, ya que los pacientes a menudo son asintomáticos. Los síntomas y signos clínicos de CAN, como debilidad, aturdimiento, palpitaciones, síncope, taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, intolerancia al ejercicio y regulación anormal de la PA, están presentes solo en etapas avanzadas de la enfermedad¹². La evaluación diagnóstica de la CAN debe incluir pruebas de la función tanto simpática como vagal. El estándar de oro de las pruebas, conocidas como pruebas de reflejos autónomos cardíacos (CART), se basan en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y las respuestas sudomotoras que fueron descubiertas por Ewing y colaboradores en la década de 1970. Los CART implican medir las respuestas autónomas a través de cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y la presión arterial (PA) con diversas maniobras. La función simpática se evalúa mediante la respuesta de la PA a los cambios posturales, la maniobra de Valsalva y la tensión muscular isométrica sostenida (es decir, la prueba de agarre manual sostenido) mientras que la función parasimpática se evalúa mediante la respuesta de la FC a la respiración profunda, los cambios de postura y la maniobra de Valsalva¹³.

La VFC latido a latido se mide con el paciente en reposo y en decúbito supino, la frecuencia cardíaca se controla mediante un ECG mientras el paciente inhala y exhala a 6 respiraciones / min, estimulado por un metrónomo o dispositivo similar. Una diferencia en la frecuencia cardíaca de >15 lpm es normal y <10 lpm es anormal. El valor normal más bajo para la relación espiración-inspiración del intervalo R-R es 1,17 en pacientes de 20 a 24 años, aunque este valor disminuye con la edad. La

Respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva se mide mientras el sujeto exhala a la fuerza en la boquilla de un manómetro a 40 mm Hg durante 15 s durante la monitorización del ECG. Los sujetos sanos desarrollan taquicardia y vasoconstricción periférica durante la tensión y una bradicardia excesiva y aumento de la presión arterial con la liberación. La relación normal de R-R más largo a más corto es $> 1,2$. La Respuesta de frecuencia cardíaca al levantarse en pie se mide durante la monitorización continua del ECG, el intervalo R-R se mide en los latidos 15 y 30 después de estar de pie. típicamente, una taquicardia va seguida de bradicardia refleja. La proporción de 30:15 debe ser $> 1,03$. La Respuesta de la presión arterial sistólica al ponerse de pie se mide después de 2 min. La respuesta normal es una caída de < 10 mm Hg; el límite es una caída de 10-29 mm Hg; anormal es una caída de > 30 mm Hg con síntomas. La respuesta de la presión arterial diastólica al ejercicio isométrico se mide cuando el sujeto aprieta un dinamómetro de empuñadura para establecer un máximo. A continuación, se aprieta el agarre al 30% como máximo durante 5 min. Una respuesta normal para la presión arterial diastólica es un aumento de > 16 mm Hg en el brazo opuesto^{16,17,18}.

En cuanto a otros tipos de pruebas es importante señalar, sin embargo, que los CART siguen siendo el estándar de oro, y estas otras pruebas no se utilizan de forma rutinaria¹⁹, incluso otros autores recomiendan que en un paciente sintomático que presenta taquicardia en reposo o hipotensión ortostática junto con antecedentes de control deficiente de la glucosa, rara vez se necesitan pruebas costosas adicionales para hacer un diagnóstico después de excluir otros posibles diagnósticos diferenciales. Varios factores pueden influir en los resultados de los CART, como la ingesta de cafeína, productos de tabaco, alimentos y medicamentos como los betabloqueantes. Una prueba anormal puede indicar CAN temprana o subclínica, pero se recomienda tener dos o más pruebas anormales para un diagnóstico definitivo de CAN²⁰ Las imágenes del corazón simpático mediante la gammagrafía I-123 MIBG o la PET con 11C-HED, los perfiles de PA de 24 horas y las pruebas de sensibilidad barorrefleja para evaluar la función cardíaca vagal o barorrefleja simpática se utilizan ampliamente en los protocolos de investigación²¹.

TRATAMIENTO

El manejo de la NAC depende en gran medida del origen de la patología, en los pacientes diabéticos que cursan con NAC, se trata de manera estratégica los mecanismos moleculares y celulares que alteran los niveles de glicemia²². El enfoque del tratamiento varía dependiendo según el tipo de diabetes, primando el control de la glicemia en el caso de la DM1 y un enfoque multifactorial para la DM2, sin embargo, el objetivo principal de ambas terapias es reducir los niveles de glicemia de modo

que no progrese la enfermedad, ya que, aún no existen medicamentos aprobados para la reversión de la misma^{23,24}.

Del mismo modo, el cambio positivo en los estilos de vida de los pacientes tiene un efecto coadyuvante en la terapia farmacológica, dado que es útil en la regulación de los niveles de glicemia y lipemia, sobre todo en aquellos pacientes que cursan con DM2^{25,26,27}. Los otros síntomas disautonómicos que presentan los pacientes (taquicardia en reposo, hipotensión ortostática y regulación anormal de la presión arterial) reciben un enfoque distinto, orientado a la minimización de la gravedad de los síntomas y el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes²⁴. La terapia farmacológica complementaria consiste en el uso de distintos fármacos como: antioxidantes, inhibidores de la adosa reductasa (en estadíos tempranos), análogos de prostanglandina, betabloqueadores; Inhibidores de la enzima convertidora de aldosterona (IECA's), furosemida y digitálicos como la digoxina han probado ser eficaces en el control del equilibrio simpato-vagal en pacientes con insuficiencia cardíaca²⁸.

El SARS-COV2 fue recientemente relacionado con el desarrollo de NAC, como complicación de síndrome post-covid19 agudo, pues algunos de los pacientes desarrollan neuropatía autonómica cardiovascular, al tratarse de un cuadro clínico tan reciente no hay protocolos definidos para el tratamiento del mismo, no obstante, el tratamiento farmacológico ha demostrado ser útil para revertir la sintomatología de los pacientes^{27,28}.

Si bien el manejo farmacológico es útil en estos pacientes, el primer paso en el manejo de este síndrome es la educación del paciente y generar un pensamiento crítico de la patología que sufre, si los síntomas persisten a pesar de los cambios en el estilo de vida, el uso de fármacos como: betabloqueadores, ivabradina, verapamilo, clonidina, midodrina, droxidopa, piridostigmina, fludrocortisona, efedrina, pseudoefedrina, desmopresina y la infusión intrahospitalaria de solución salina, pueden ayudar a mejorar la sintomatología de los pacientes^{26,27,28}; todos estos fármacos están relacionados con la mejoría de la NAC secundaria a la infección por SARS-COV2, sin embargo, la literatura disponible es poca, por lo que es necesario darle relevancia y hacer de este un tema de interés para el desarrollo de alternativas terapéuticas de esta patología.

CONCLUSIONES

La NAC es una patología de alta incidencia en población diabética crónica, sin embargo, su diagnóstico en los primeros niveles de atención es poco eficiente, dado que la patología no es considerada de alta relevancia en este contexto, a pesar, del alto impacto en la calidad de vida de los pacientes que desarrollan esta condición, mediante el análisis realizado en nuestro estudio,

consideramos que es necesario realizar estudios con mayor rigurosidad científica que permitan el desarrollo de protocolos estandarizados y eficientes para la identificación temprana, con el consecuente manejo oportuno y una mejoría evidente en la calidad de vida de este grupo de pacientes. Adicionalmente, es un inicio para generar conciencia en la comunidad médica y científica, acerca de la relevancia de la NAC, como un predictor de alta morbimortalidad en los pacientes diabéticos crónicos y así, implementar las medidas necesarias para un abordaje adecuado en los primeros niveles de atención.

REFERENCIAS

1. Patel K, Horak H, Tiryaki E. Diabetic neuropathies. *Muscle Nerve*. 2021 Jan;63(1):22-30. doi: 10.1002/mus.27014. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32589300.
2. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. 2018 Oct-Dec;14(4):251-256. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251. PMID: 30788010; PMCID: PMC6369622.
3. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J*. 2019 Feb;43(1):3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259. PMID: 30793549; PMCID: PMC6387879.
4. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303. Erratum in: *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2725. PMID: 20876709; PMCID: PMC2945176.
5. Azmi S, Alam U, Burgess J, Malik RA. State-of-the-art pharmacotherapy for diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Jan;22(1):55-68. doi: 10.1080/14656566.2020.1812578. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32866410.
6. Milovanovic B, Djajic V, Bajic D, Djokovic A, Krajnovic T, Jovanovic S, Verhaz A, Kovacevic P, Ostojic M. Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection With SARS-CoV-2 Virus. *Front Neurosci*. 2021 Jun 21;15:640835. doi: 10.3389/fnins.2021.640835. PMID: 34234638; PMCID: PMC8256172.
7. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R, Ziegler D, Kempler P, Freeman R, Low P, Tesfaye S, Valensi P; Toronto Consensus Panel on

Diabetic Neuropathy. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Oct;27(7):654-64. doi: 10.1002/dmrr.1224. PMID: 21695761.

8. Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, Brown E, Roylance R, Wilding JPH, Cuthbertson DJ, Alam U. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia.* 2021 Feb;64(2):288-303. doi: 10.1007/s00125-020-05316-z. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33164108; PMCID: PMC7801295.
9. Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A, Villacorta H, Horiuchi Y, Bax J, Pitt B, Matskeplishvili S, Lüscher TF, Weichert I, Thani KB, Maisel A. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Am J Med.* 2021 Aug 11:S0002-9343(21)00472-1. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.004. Epub ahead of print. PMID: 34390682; PMCID: PMC8356730.
10. Yan Z, Yang M, Lai CL. Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans. *Biomedicines.* 2021 Aug 5;9(8):966. doi: 10.3390/biomedicines9080966. PMID: 34440170; PMCID: PMC8394513.
11. Pop-Busui, R., 2012. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 5, 463-478.
12. Lynn Ang, Brendan Dillon, Kara Mizokami-Stout, Rodica Pop-Busui, Cardiovascular autonomic neuropathy: A silent killer with long reach, *Autonomic Neuroscience*, Volume 225, 2020, 102646, ISSN 1566-0702, <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102646>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1566070219302917>)
13. Niño, M. E., Ortiz, C. A., & Gómez, C. (1). Neuropatía autonómica cardiovascular en el paciente diabético. *MedUNAB*, 10(3), 201-211.
14. Spallone, V.; 2018. Blood Pressure Variability and Autonomic Dysfunction. *Curr. Diab. Repo.* 18, 137. doi:10.1007/s11892-018-1108-z
15. Véliz García, F. X., & León Cabrera, Z. S. (2018). Detección de hipotensión ortostática en adultos mayores octogenarios y factores relacionados.
16. Low PA, Tomalia VA. Orthostatic hypotension: mechanisms, causes, management. *J Clin Neurol* 2015;11:220–226.
17. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2018 octubre-diciembre; 14 (4): 251-256. doi: 10.14797 / mdcj-14-4-251. PMID: 30788010; PMCID: PMC6369622.

18. Spallone V. Actualización sobre el impacto, el diagnóstico y el tratamiento de la neuropatía autonómica cardiovascular en la diabetes: qué se define, qué es nuevo y qué no se ha cumplido. *Diabetes Metab J*. Febrero de 2019; 43 (1): 3-30. doi: 10.4093 / dmj.2018.0259. PMID: 30793549; PMCID: PMC6387879.
19. Ang L, Dillon B, Mizokami-Stout K, Pop-Busui R. Cardiovascular autonomic neuropathy: A silent killer with long reach. *Auton Neurosci*. 2020 Feb 11;225:102646. doi: 10.1016/j.autneu.2020.102646. Epub ahead of print. PMID: 32106052
20. Spallone, V. Blood Pressure Variability and Autonomic Dysfunction. *Curr Diab Rep* 18, 137 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1108-z>.
21. Spallone, V., Ziegler, D., Freeman, R., Bernardi, L., Frontoni, S., ... Pop-Busui, R. (2011). *Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management*. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 27(7), 639–653. doi:10.1002/dmrr.1239
22. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018 Jan 15;9(1):1-24. doi: 10.4239/wjd.v9.i1.1. PMID: 29359025; PMCID: PMC5763036.
23. Azmi S, Petropoulos IN, Ferdousi M, Ponirakis G, Alam U, Malik RA. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy. *F1000Res*. 2019 Feb 15;8:F1000 Faculty Rev-186. doi: 10.12688/f1000research.17118.1. PMID: 30828432; PMCID: PMC6381801.
24. Balcıoğlu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2015 Feb 15;6(1):80-91. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.80. PMID: 25685280; PMCID: PMC4317320.
25. Williams SM, Eleftheriadou A, Alam U, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2019 Dec;10(6):1995-2021. doi: 10.1007/s13300-019-00693-0. Epub 2019 Sep 24. Erratum in: *Diabetes Ther*. 2019 Oct 4; PMID: 31552598; PMCID: PMC6848658.
26. Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus*. 2021 May;5:100025. doi: 10.1016/j.ahjo.2021.100025. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34192289; PMCID: PMC8223036.
27. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026. PMID: 32784198.

28. Fedorowski A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management. *J Intern Med.* 2019 Apr;285(4):352-366. doi: 10.1111/joim.12852. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30372565.

