

## NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR DIABÉTICA.

*Lidia Espinales-Casanova<sup>1</sup>, Isaac Toapanta-Pullutasi<sup>1</sup>, Ronny Richard Mera-Flores<sup>1</sup>, Irina Patricia Mera-Flores<sup>1</sup>, Jefferson Andrés Sanchez-Medrand<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Ecuador. <sup>2</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional de Portoviejo Dr. Verdi Cevallos Balda, Portoviejo, Manabí, Ecuador.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(2): 70-80

### RESUMEN

La Neuropatía autonómica cardiovascular diabética (NAC) se define como una alteración en el control autónomo del sistema cardiovascular en un paciente diabético diagnosticado después de excluir otras causas. La NAC es causada por el daño a las fibras nerviosas autónomas periféricas que inervan al corazón y los vasos sanguíneos, lo que altera el control de la frecuencia cardíaca y la dinámica vascular. La NAC es frecuente en diabéticos, se estima que la sufre un 7% de pacientes con Diabetes Mellitus (DM). La NAC es una complicación infradiagnosticada que afecta a múltiples órganos y se asocia a enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedad renal crónica (ERC) y morbilidad y mortalidad de pacientes con DM. Las manifestaciones clínicas de la NAC son hipotensión ortostática, taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, infarto de miocardio silencioso y riesgo cardiovascular intraoperatorio. Los factores de riesgo para desarrollar NAC son la edad, sexo, IMC, duración de la diabetes, control glucémico, perfil de riesgo cardiovascular y las complicaciones microvasculares. Se presenta una actualización sobre la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la NAC.

**Palabras clave:** Neuropatía diabética; diabetes mellitus; complicaciones de la diabetes; enfermedades cardiovasculares.

## DIABETIC CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY.

### ABSTRACT

Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is defined as an alteration in the autonomous control of the cardiovascular system in a diabetic patient diagnosed after excluding other causes. CAN is caused by damage to peripheral autonomous nerve fibers that innervate to the heart and blood vessels, which alters control of heart rate and vascular dynamics. CAN is common in diabetics, estimated to have 7% of patients with Diabetes Mellitus (DM). The CAN is an underdiagnosed complication that affects multiple organs and is associated with cardiovascular disease (CVD), chronic kidney disease (CKD) and morbidity and mortality of patients with DM. Clinical manifestations of CAN are orthostatic hypotension, resting tachycardia, exercise intolerance, silent myocardial infarction and intraoperative cardiovascular risk. Risk factors for developing NAC are age, sex, BMI, duration of diabetes, glycemic control, cardiovascular risk profile and microvascular complications. An update on the epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of CAN is presented.

**Keywords:** Diabetic neuropathy; diabetes mellitus; diabetes complications; cardiovascular diseases.

### INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica que se produce cuando el páncreas produce una cantidad insuficiente de insulina o el organismo

no puede utilizar la insulina de forma eficaz. La alteración en la secreción de la insulina conlleva a una hiperglucemia y a complicaciones en distintos órganos, especialmente el corazón<sup>1,2</sup>. La cronicidad de un estado hiperglucémico, propio

Artículo recibido en: noviembre 2021. Aceptado para publicación en: abril 2022

Dirigir correspondencia a: Lidia Espinales-Casanova. Email: lidiaespinales98@gmail.com

de los pacientes diabéticos, particularmente cuando no existe un adecuado control de la enfermedad, conduce a disfunción neuropática, que, en principio, afecta a los nervios distales y posteriormente, a los nervios proximales<sup>3</sup>.

La neuropatía diabética es una complicación común de pacientes diabéticos con un control inadecuado de glicemia, dislipidemia, índice de masa corporal (IMC) elevado e hipertensión arterial<sup>4</sup>. Un subtipo de polineuropatía poco conocido es la neuropatía diabética autonómica (NDA), que afecta al sistema nervioso autónomo (SNA) y a múltiples sistemas orgánicos<sup>4,5</sup>. La neuropatía autonómica cardiovascular diabética (NAC) es una de las formas más importantes y subestimadas de NDA<sup>4</sup>. La NAC se define como una alteración en el control autónomo del sistema cardiovascular en un paciente diabético diagnosticado después de excluir otras causas<sup>5,6</sup>. La NAC es causada por el daño a las fibras nerviosas autónomas periféricas que inervan al corazón y los vasos sanguíneos, lo que altera el control de la frecuencia cardíaca y la dinámica vascular<sup>4-7</sup>.

La NAC es una complicación que se presenta con frecuencia en pacientes diabéticos<sup>8</sup>, esta implica, principalmente, compromiso de la actividad vagal<sup>9,10</sup>, misma que se cree puede contribuir a la hipertensión por medio de la invalidación simpática relativa, es decir una mayor actividad simpática por falta de inhibición<sup>8,11</sup>. Estas consideraciones son importantes ya que esta entidad se asocia a un pobre pronóstico cardiovascular<sup>12</sup> de allí la importancia de un apropiado cribado como lo recomienda la Asociación Americana de la Diabetes (ADA)<sup>13</sup>.

La NAC es una complicación común, infradiagnosticada, de la diabetes mellitus (DM)<sup>6,14</sup>, se estima que la sufre un 7% de pacientes con DM<sup>15</sup>. De estos, el 25% presentan DM1 y el 33% DM2<sup>16</sup>. La NAC afecta a varios órganos más allá del corazón, contribuyendo al desarrollo de nefropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción eréctil, y se asocia con mayor mortalidad y morbilidad en pacientes con DM<sup>6,14</sup>.

Esto debido al aumento de la tasa de arritmias cardíacas por el desequilibrio simpático-vagal y la denervación simpática cardíaca<sup>7</sup>.

Entre los factores de riesgo para que los pacientes con DM desarrollen NAC están incluidos la edad, el sexo, el IMC, la duración de la diabetes, el control glucémico, el perfil de riesgo cardiovascular (hiperlipidemia, hipertensión) y las complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía)<sup>7</sup>. Las manifestaciones clínicas de NAC aparecen en estados avanzados de la DM como hipotensión ortostática, taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, infarto de miocardio silencioso e inestabilidad cardiovascular intraoperatoria<sup>6,15</sup>.

A pesar de las importantes consecuencias, la NAC no se diagnostica hasta etapas avanzadas a causa de la ausencia de síntomas en las etapas iniciales de la enfermedad y a la falta de implementación de estrategias fácilmente disponibles<sup>14</sup>. Por lo tanto, los pacientes diabéticos deben ser supervisados de cerca para la detección temprana de NAC<sup>7</sup>. Esta revisión analiza la evidencia más reciente sobre la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento actual de NAC.

## EPIDEMIOLOGÍA

La Diabetes mellitus (DM), es una pandemia de alto impacto global, que afecta a 537 millones de personas alrededor del mundo y con cerca de 318 millones de personas que padecen intolerancia a la glucosa, lo que aumenta el riesgo para desarrollar la enfermedad<sup>17</sup>, incluso se estima que 1 de cada 6 personas con DM tiene importante riesgo de desarrollar complicaciones asociadas<sup>18</sup>.

En cuanto a la prevalencia de la NAC, algunos estudios han demostrado que existe en un 17-66% de pacientes con DM tipo 1 en contraste con el 31-73% de pacientes con DM tipo 2, amplio rango probablemente debido a discrepancias en cuanto a los criterios diagnósticos, características de la población, muestreo, entre otras características que vuelven muy heterogéneos los estudios<sup>14</sup>. Algunas investigaciones como la de Dimitropoulos y col, reportaron prevalencias que van de un 1% al 90%

en pacientes con DM tipo 1 y un 20% al 70% en pacientes con DM tipo 2<sup>19</sup>.

Las neuropatías diabéticas, entre las que se incluye la NAC, son unas de las complicaciones más comunes y frecuentes en pacientes diabéticos tipo 1 y 2, y se relacionan con una alta mortalidad y morbilidad<sup>20</sup>. La presencia de NAC también se relaciona con una mayor mortalidad cardiovascular, siendo la entidad preponderante el infarto agudo de miocardio, la muerte súbita<sup>21</sup> y en sus últimas etapas se relaciona con hipotensión postural, aumento de inestabilidad intraoperatoria e intolerancia al ejercicio<sup>20</sup>.

Aunque existan datos epidemiológicos tan heterogéneos, se sabe que la prevalencia de la NAC aumenta en relación a ciertos factores como: edad, duración de la DM, control inadecuado de glucosa en sangre, esteatosis hepática en pacientes con diagnóstico menores a un año de DM tipo 2<sup>22</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

Varios artículos señalan la asociación entre la NAC y algunos factores de riesgo como la edad, duración de la diabetes, valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c), IMC, niveles de triglicéridos, retinopatía proliferativa, microalbuminuria e hipertensión<sup>23</sup>; también se han planteado algunos factores de riesgo como la obesidad, dislipidemias, hiperglucemia, hipertensión arterial y tabaquismo<sup>8,13,24</sup>. La duración de la enfermedad diabética por más de 10 años mostró un aumento significativo del riesgo de prolongación del intervalo QT, tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2. A partir de esto, las puntuaciones de NAC más altas se asociaron con mayores intervalos QT<sup>25</sup>. Con estos aspectos se puede relacionar a los factores de riesgo cardiovascular y la NAC tanto en materia de causalidad como con un peor pronóstico.

Respecto al sexo biológico, un estudio multicéntrico de 3250 pacientes con DM, concluyó con la inexistencia de diferencia en la prevalencia de NAC entre hombres, con un 35% y mujeres, con un 37%<sup>25</sup>, sin embargo, en el estudio ACCORD,

que involucró a más de 8000 pacientes con DM2, la NAC fue más prevalente en mujeres, de 4,7%, y en hombres 2,6%, respecto a una NAC moderada a severa, y de 2,2% en mujeres y 1,4% en hombres para una NAC severa<sup>26</sup>. Los hábitos de fumar y consumo ocasional de bebidas alcohólicas fueron otros factores que en el marco del estudio DCCT y otras investigaciones, mostraron una interesante asociación con el desarrollo de NAC, ya que estuvieron relacionados con la reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca<sup>27,28</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

Actualmente los mecanismos específicos que contribuyen al desarrollo de la neuropatía autonómica cardiovascular diabética no se conocen con certeza, y los resultados de los ensayos clínicos que se han enfocado en la terapia hacia los diferentes agentes patogénicos, han sido poco alentadores. Sin embargo, con la ayuda de diferentes tecnologías que han logrado estudiar la interacción entre genotipos y fenotipos, se ha podido establecer la identificación de diferentes grados de susceptibilidad en la respuesta al riesgo de un paciente<sup>29</sup>.

La NAC diabética resultaría de interacciones entre el control de los niveles de glucosa, tiempo de duración de la enfermedad, presión arterial diastólica y sistólica y la muerte de neuronas, esta última relacionada con el envejecimiento<sup>6</sup>. Entre estas condicionantes, se cree que la fluctuación en los niveles de glucosa, pasando de hipoglucemia a hiperglucemia, ocasiona un daño primordial, desatando una serie de mecanismos complejos, entre los cuales resaltan el estrés oxidativo y alteraciones en el proceso de glucosilación, que en una última instancia resultan en la disfunción y degeneración axonal<sup>6,24</sup>.

El mal control metabólico, expresado fielmente a través de la HbA1c, es un factor importante en el desarrollo de complicaciones en la diabetes<sup>29</sup>. Sin embargo, evidencia de diferentes ensayos clínicos añaden que mantener niveles normales de glucosa no es suficiente para prevenir complicaciones o para revertir las ya establecidas<sup>6,29</sup>. Como

se mencionó anteriormente, las variabilidades en los niveles de glucosa, especialmente la hiperglucemia, provoca diferentes cambios en los que se encuentra un incremento de la producción mitocondrial de las especies reactivas de oxígeno, esto ocasiona un daño oxidativo en la microvasculatura de los nervios periféricos. Los cambios en la microvasculatura que ocurren en la diabetes, incluidos la presencia de retinopatía y albuminuria, han sido asociados con el desarrollo de NAC en diabetes<sup>6</sup>. Además, la hiperglucemia se caracteriza por favorecer la elevación de los productos avanzados de glucosilación, por medio de la vía de la hexosamina, que a través de la síntesis de ácidos grasos libres aumentan los niveles de angiotensina y proteína C reactiva, los cuales juegan un papel importante en el proceso de vasoconstricción y disfunción endotelial<sup>29,30</sup>.

Un aumento en los niveles de diferentes tipos de citocinas, como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral, y la proteína C reactiva, así como también la inflamación en general, han sido asociados con el desarrollo de NAC en diabetes<sup>6,30</sup>. Entre estas asociaciones, el papel entre la inflamación en general y la disfunción endotelial, y su relación con el desarrollo de NAC en diabetes, representa un campo de estudio que aún necesita de mayor investigación<sup>31</sup>.

Como resultado de los procesos descritos, al principio, la NAC se manifiesta en el sistema parasimpático, específicamente en el nervio vago, que representa el nervio autónomo más largo que existe y que es responsable de casi el 75% de la actividad parasimpática; la existencia de daño en éste, produce manifestaciones clínicas como taquicardia en reposo y una disminución general del tono parasimpático. En los estadios tardíos de la enfermedad, ocurre también denervación simpática, que empieza desde el ápex hasta la base del corazón<sup>6,24,29</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las manifestaciones de la disfunción del sistema nervioso autónomo asociado a diabetes, a nivel cardiovascular, están la taquicardia en reposo, hipotensión postural, mayor inestabilidad cardiovascular intraoperatoria, mayor frecuencia de isquemia e infarto de miocardio asintomáticos y mayor mortalidad tras infarto de miocardio<sup>32</sup>. Los signos y síntomas asociados al desarrollo franco de la NAC se caracterizan por aparecer en las etapas tardías de la enfermedad; algunos de ellos son la hipotensión postural, mareos, síncope, fatiga y agotamientos tempranos durante el ejercicio<sup>6,24,29</sup> (Ver Tabla I).

**Tabla I.** Manifestaciones clínicas de NAC.

Manifestación	Definición
<b>Taquicardia en reposo</b>	Un hallazgo de frecuencias cardíacas elevadas se puede encontrar en etapas tempranas de la enfermedad debido al daño en el sistema parasimpático, que ocurre antes que el daño simpático.
<b>Intolerancia al ejercicio</b>	La disfunción autonómica altera la tolerancia al ejercicio, lo que provoca que la frecuencia cardíaca y la presión arterial no respondan de manera adecuada. En el caso de la frecuencia cardíaca puede llegarse a producir incompetencia cronotrópica.
<b>Inestabilidad cardiovascular intraoperatoria.</b>	La respuesta autonómica normal a la vasoconstricción y la taquicardia no está compensada por la anestesia, por esta razón, los pacientes diabéticos con NAC se encuentran en mayor riesgo de presentar hipotensión, bradicardia y shock durante la inducción anestésica.
<b>Hipotensión ortostática</b>	La hipotensión ortostática es un descenso de la PA sistólica >20 mm Hg o de la PA diastólica >10 mm Hg en respuesta a un cambio postural. En diabéticos con NAC este fenómeno es causado por la denervación de los nervios vasomotores simpáticos, y del compromiso del SNA.

Realizada por los autores en base a referencias citadas.

**Taquicardia en reposo.**

Generalmente la frecuencia cardiaca se encuentra en rangos entre 90 y 100 latidos por minuto y ocasionalmente alcanza los 130 latidos por minuto<sup>33</sup>. Un hallazgo de frecuencias cardiacas elevadas se puede encontrar en etapas tempranas de la enfermedad y se asocia con una reducción del tono parasimpático seguida de un aumento de la actividad simpática a medida que progresa la NAC. Posteriormente, la frecuencia cardiaca suele regresar a niveles normales pero se mantiene más elevada que en individuos sanos<sup>32,33</sup>.

**Intolerancia al ejercicio.**

La disfunción autonómica altera la tolerancia al ejercicio, lo que provoca que la frecuencia cardiaca y la presión arterial no respondan de manera adecuada. En el caso de la frecuencia cardiaca puede llegarse a producir incompetencia cronotrópica<sup>34</sup>. Además, es posible que los niveles de presión arterial, además de disminuir, también aumenten debido al ejercicio intenso, generalmente al principio de la actividad física, por lo que es recomendando un incremento progresivo del nivel de esfuerzo para facilitar la adaptación del sistema nervioso autónomo<sup>15,24</sup>. Este grupo de pacientes requieren evaluación cardiológica previa a la indicación de la actividad física solicitando test de estrés cardíaco ya que no es suficiente realizar valoración con un electrocardiograma<sup>15</sup>.

**Inestabilidad cardiovascular intraoperatoria.**

Está comprobado que la morbimortalidad cardiovascular intraoperatoria se incrementa entre dos a tres veces en pacientes con diabetes mellitus<sup>30</sup>. Como se explicó anteriormente, los pacientes con NAC presentan aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Este fenómeno también se puede evidenciar durante la inducción anestésica, aunque con menor aumento durante la intubación y la extubación; es por esta razón que este grupo de pacientes requiere mayor soporte vasopresor<sup>33</sup>. La respuesta autonómica normal de vasoconstricción y taquicardia no compensa completamente los efectos vasodilatadores de la anestesia, por esta razón, los pacientes diabéticos con NAC se encuentran en mayor riesgo de presentar hipotensión, bradicardia y shock durante la inducción anestésica<sup>15,35</sup>.

**Hipotensión ortostática.**

La hipotensión ortostática es un descenso de la presión arterial sistólica >20 mm Hg o de la presión arterial diastólica >10 mm Hg en respuesta a un cambio postural, al ir de la posición supina a la bipedestación<sup>15,33</sup>. En pacientes diabéticos con NAC, este fenómeno es una consecuencia de la denervación de los nervios vasomotores simpáticos, y se presenta como una manifestación clínica tardía, resultante del compromiso del sistema nervioso autónomo<sup>32,36</sup>. De esta manera, la hipotensión ortostática es responsable de la aparición de síntomas como inestabilidad, visión borrosa, presíncope y síncope en bipedestación. Algunos fármacos pueden provocarla como efecto adverso: los vasodilatadores, diuréticos, fenotiazinas, insulina, y particularmente los anti-depresivos tricíclicos y los fármacos con efecto sobre el sistema nervioso central<sup>37</sup>.

**DIAGNÓSTICO**

Un correcto y oportuno diagnóstico de NAC diabética es fundamental para prevenir múltiples complicaciones. Actualmente, en la práctica clínica existen cinco pruebas no invasivas denominadas las pruebas de reflejos autonómicos cardiovasculares (CARTs, por sus siglas en inglés)<sup>38,39</sup>. Estas pruebas fueron propuestas hace aproximadamente 30 años por Ewing y Clarke, y se consideran uno de los pilares más importantes en el diagnóstico de la NAC debido a que cuentan con buena sensibilidad, especificidad y son de fácil aplicación<sup>39</sup>.

Tres de estas pruebas se utilizan para la evaluación parasimpática: variación de la frecuencia cardíaca latido a latido, respuesta de la frecuencia cardiaca en la posición de bipedestación, y a la maniobra de Valsalva. La respuesta de la presión arterial sistólica a la bipedestación y la respuesta de la presión arterial diastólica al ejercicio isométrico se encargan de evaluar la función simpática<sup>40</sup>.

El Consenso de Toronto recomienda que para llegar al diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular se deben analizar las pruebas de los reflejos autonómicos cardiovasculares, y además, se necesita más de una prueba que evalúe

la frecuencia cardíaca y una prueba que evalúe la presión arterial sistólica y diastólica<sup>41</sup>. Un aspecto muy importante es la estandarización de las pruebas de los reflejos autonómicos cardiovasculares, que deben establecer sus variables y los rangos normales de la frecuencia cardíaca de acuerdo a la edad de cada individuo<sup>42</sup>.

### **Pruebas para los reflejos autonómicos cardiovasculares (Tabla II):**

*Variación de la frecuencia cardíaca latido a latido:* Con el paciente en reposo y en decúbito supino, la frecuencia cardíaca es monitoreada por medio del electrocardiograma mientras que el paciente respira un total de 6 respiraciones por minuto. Una diferencia de la frecuencia cardíaca mayor a 15 latidos por minuto se considera normal, mientras que si el resultado es menor a 10 latidos por minuto se considera anormal. El valor normal mínimo para la relación espiración/inspiración del intervalo RR es de 1,17 para pacientes entre 20 y 24 años, ya que este valor disminuye conforme se avanza en edad<sup>6,24</sup>.

*Respuesta de la frecuencia cardíaca con la bipedestación:* Mientras la frecuencia cardíaca del paciente se encuentra monitoreada en el electrocardiograma, el intervalo RR es medido en los latidos 15 y 30 luego de que el paciente se coloque en bipedestación. Por lo general, una taquicardia va seguida de una bradicardia refleja. La relación 30:15 debe ser  $>1,03$ <sup>6,24</sup>.

*Respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva:* El paciente exhala de manera forzada en una pieza de un manómetro a 40 mm Hg por 15 segundos mientras está siendo monitoreado con el electrocardiograma. Los pacientes sanos desarrollan taquicardia y vasoconstricción periférica durante la prueba, y desarrollan bradicardia y un aumento de la presión arterial al detenerse. La relación normal entre el RR más largo y más corto es  $>1,2$ <sup>6,24</sup>.

*Respuesta de la presión arterial sistólica a la bipedestación:* La presión arterial sistólica es medida mientras el paciente se encuentra en posición supina. El paciente se levanta y la presión arterial es medida 2 minutos después.

Una respuesta normal se confirma con la caída de la presión arterial de menos de 10 mm Hg hasta 29 mm Hg. Si la presión arterial cae más de 30 mmHg se considera anormal<sup>6,25</sup>.

*Respuesta de la presión arterial diastólica al ejercicio isométrico:* El paciente aprieta un dinamómetro con fuerza para establecer un máximo. A continuación, se aprieta el agarre al 30% como máximo durante 5 minutos. La respuesta normal de la presión arterial diastólica debe ser un aumento de más de 16 mm Hg en el brazo contrario<sup>6,24</sup>.

Las pruebas para los reflejos autonómicos cardiovasculares, además de ser muy útiles para el diagnóstico, también permiten reconocer la fase de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes diabéticos, de acuerdo al número de anomalías que se encuentren en cada prueba<sup>38</sup>: la presencia de una CARTs anormal representa un posible o temprano comienzo de NAC diabética, que se debería confirmar con la evolución de la enfermedad. Por lo menos dos pruebas CARTs anormales son requeridas para confirmar el diagnóstico de NAC diabética. Las pruebas de frecuencia cardíaca y la respuesta de la presión arterial al cambio postural tienen la reproducibilidad necesaria en los ensayos clínicos<sup>10,38,42</sup>.

### **Variabilidad de la frecuencia cardíaca.**

El signo más temprano que se presenta en la neuropatía autonómica cardiovascular diabética y que es útil para su diagnóstico es la reducción en la variabilidad de la frecuencia cardíaca<sup>40</sup>. Los diferentes valores que se presentan con cada latido son regulados por el balance entre las actividades ejecutadas por el sistema simpático y parasimpático en respuesta a una tasa metabólica basal. Generalmente, en individuos sanos, la variabilidad de la frecuencia cardíaca es alta. Varios ensayos clínicos añaden que una reducción en la variabilidad de la frecuencia cardíaca está asociada con la duración y severidad de la diabetes mellitus tipo 2<sup>24</sup>.

La ADA recomienda que para llegar a un diagnóstico se debe analizar la variabilidad de la

frecuencia cardíaca de los resultados de la prueba de Holter de 24 horas<sup>40</sup>. La variabilidad de la frecuencia cardíaca posee distintos indicadores: intervalos RR; desviaciones estándar de todos los intervalos RR normales (SDNN) durante la

grabación; raíz cuadrada del cuadrado medio de las diferencias entre intervalos RR consecutivos (RMSSD); y el porcentaje de intervalos NN con una diferencia superior a 50 milisegundos con respecto al intervalo anterior (pNN50)<sup>30,40</sup>.

**Tabla II.** Diagnóstico - Pruebas de reflejos autonómicos cardiovasculares CARTs.

CARTs	¿Qué evalúa?	¿Qué rama del sistema nervioso autónomo mide?	Interpretación y definición
<b>Variación de la frecuencia cardíaca latido a latido</b>	Evalúa latido a latido variación (variación R-R) durante el ritmo profundo respiración <sup>14</sup> .	Mide los defectos en la actividad parasimpática mediante la evaluación de la capacidad del nervio vago para ralentizar la frecuencia cardíaca <sup>14</sup> .	La frecuencia cardíaca es monitoreada por medio del electrocardiograma mientras que el paciente, en posición decúbito supino, respira un total de 6 respiraciones por minuto. Una diferencia de la frecuencia cardíaca mayor a 15 latidos por minuto es normal, mientras que si el resultado es menor a 10 latidos por minuto se considera anormal <sup>6,24</sup> .
<b>Respuesta de la frecuencia cardíaca con la bipedestación</b>	Evalúa ritmo a ritmo variación (variación R-R) después de estar de pie <sup>14</sup> .	Pruebas para detectar defectos en la actividad parasimpática mediante la evaluación de la capacidad del nervio vago para ralentizar la frecuencia cardíaca <sup>14</sup> .	Mientras la frecuencia cardíaca del paciente se encuentra monitoreada en el electrocardiograma, el intervalo RR es medido en los latidos 15 y 30 luego de que el paciente se coloque en bipedestación. La relación 30:15 debería ser mayor a 1,03 <sup>6,24</sup> .
<b>Respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva</b>	Evalúa la respuesta fisiológica durante y después del aumento de la presión intratorácica/abdominal <sup>14</sup> .	Evalúa la actividad parasimpática y simpática, pero principalmente parasimpática <sup>14</sup> .	El paciente exhala forzosamente en un manómetro de 40 mm Hg por 15 segundos mientras es monitoreado en el electrocardiograma. El paciente sano desarrolla taquicardia y vasoconstricción periférica durante la prueba, y desarrollan bradicardia y un aumento de la presión arterial al detenerse <sup>6,24</sup> .
<b>Respuesta de la presión arterial sistólica a la bipedestación</b>	Evalúa el reflejo baroreceptor <sup>14</sup> .	Prueba los defectos en la actividad simpática mediante la evaluación de la capacidad para proporcionar una respuesta adecuada de FC y PA a la actividad <sup>14</sup> .	La presión arterial sistólica se mide con el paciente en posición supina. El paciente se levanta y la presión arterial es medida 2 minutos después. La caída de la presión arterial de menos de 10 mm Hg hasta 29 mm Hg es normal y a más de 30 mm Hg se considera anormal <sup>6,24</sup> .
<b>Respuesta de la presión arterial diastólica al ejercicio isométrico</b>	Evalúa el aumento de la presión arterial diastólica causado por la contracción muscular sostenida al usar un dinamómetro de empuñadura <sup>14</sup> .	Prueba los defectos en la actividad simpática mediante la evaluación de la capacidad para proporcionar una respuesta adecuada de FC y PA a la actividad <sup>14</sup> .	El paciente aprieta un dinamómetro con fuerza para establecer un máximo. La respuesta normal de la presión arterial diastólica debe ser un aumento de más de 16 mmHg en el brazo contrario <sup>6,24</sup> .

Realizada por los autores en base a referencias citadas.

## TRATAMIENTO

Los pilares fundamentales para el manejo de la NAC diabética son el control de los factores de riesgo modificables y glucémico<sup>29</sup>. Ambos parámetros tienen un papel importante en el avance de la enfermedad, destacando los factores de riesgo como la hiperglucemia, tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia<sup>30</sup>.

Varios autores refieren que, ante el desconocimiento de los verdaderos mecanismos desencadenantes de la enfermedad, existe un limitado número de medidas terapéuticas para prevenirla. Las modificaciones del estilo de vida, así como también la pérdida de peso y el ejercicio aeróbico han mejorado la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la función autonómica cardíaca tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como tipo 2<sup>43</sup>.

El control de los niveles de glucosa en sangre es fundamental para el tratamiento de la NAC diabética. El estudio Framingham Heart encontró una asociación significativa entre la reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y un aumento del nivel de glucosa plasmática en ayunas. Esto fue encontrado en pacientes diabéticos y en individuos con intolerancia a la glucosa<sup>32</sup>.

Adicionalmente, el estudio DCCT reportó que la terapia intensiva con insulina redujo la incidencia de la NAC en comparación con la terapia convencional con insulina en 5 años de seguimiento en pacientes con diabetes tipo 1<sup>30,32</sup>.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han demostrado aumentar la variabilidad total de la frecuencia cardíaca y mejorar la relación simpática y parasimpática en pacientes con neuropatía autonómica moderada a través del aumento del flujo sanguíneo nervioso<sup>44,45</sup>. Además, los análogos de la prostaglandina han demostrado ser igual de efectivos a través del mismo mecanismo. Los fármacos betabloqueadores cardiosselectivos también han demostrado efectos positivos en la disfunción autonómica<sup>32</sup>. Un ejemplo de este tipo de fármacos es el bisoprolol, que aumenta la variabilidad de la frecuencia cardíaca relacionada

con la actividad parasimpática en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>38,43</sup>. Sin embargo, la mayoría de estas terapias aún necesitan ser estudiadas ya que no alcanzan las recomendaciones suficientes para que sean publicadas en las guías actuales.

Otro aspecto muy importante en el manejo sintomático de la NAC es controlar la hipotensión ortostática. Su manejo incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas<sup>38,46</sup>. Entre las medidas no farmacológicas es importante que el paciente controle los cambios abruptos de posición, acciones que eleven la presión intraabdominal e intratorácica y medicaciones que puedan exacerbar la hipotensión, como los antidepresivos tricíclicos y diuréticos. Además, los pacientes deberían seguir una dieta de pequeñas comidas que sean frecuentes para ayudar a disminuir la hipotensión postprandial, levantar la cabecera de la cama a la hora de dormir, realizar maniobras físicas de contrapresión, como cruzar las piernas y ponerse en cuclillas, e hidratarse con líquidos y sal, en el caso de que no esté contraindicado<sup>29</sup>. En cuanto al tratamiento farmacológico, el uso de midodrina y droxidopa podrían ser consideradas para los pacientes que no responden de manera favorable al tratamiento no farmacológico. La fludrocortisona en dosis bajas también puede ser beneficiosa ya que puede complementar la reposición de volumen en algunos pacientes<sup>46</sup>.

## PREVENCIÓN

Un plan estratégico y efectivo para poder prevenir la NAC diabética debe incluir el control del peso del paciente, actividad física, no fumar, una dieta saludable, control de los niveles de glucosa, control de los factores de riesgo cardiovascular y educación del paciente<sup>42</sup>.

Un estricto control de los niveles de glucosa ha demostrado en varios estudios un efecto beneficioso para la prevención y progresión de neuropatía diabética<sup>44</sup>. El estudio DCCT/EDIC se basó en demostrar que un estricto control de los niveles de glucosa es fundamental para prevenir y ralentizar el progreso de la NAC en paciente con diabetes tipo 1<sup>13,29</sup>. Sin embargo, esto no se pudo demostrar con solvencia en pacientes con

diabetes tipo 2<sup>32</sup>. De la misma manera, la pérdida de peso y el ejercicio físico han sido propuestos como efectos favorable ya que estas dos medidas mejoran la variabilidad de la frecuencia cardíaca y reducen las disfunciones de sistema nervioso autónomo<sup>10,46</sup>.

La vitamina E y el péptido C también han sido evaluados en pequeños estudios y han demostrado una serie de beneficios en frenar la progresión de la NAC diabética<sup>6</sup>. Además, se ha demostrado que incluso la pérdida de peso moderada con restricción calórica puede mejorar la modulación autónoma cardíaca al aumentar los índices de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio del tiempo y la frecuencia, mejorar el equilibrio simpático-vagal y disminuir el tono simpático en individuos con presión arterial normal con obesidad o en aquellos con síndrome metabólico<sup>13,47</sup>.

Varios estudios han evaluado la actividad física y su efecto en la función autonómica en pacientes con diabetes tipo 2<sup>48-50</sup>. La mayoría documentó una mejoría en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la sensibilidad barorrefleja en individuos que realizaban una actividad física aeróbica combinada con entrenamiento de fuerza<sup>48</sup>. Se necesitaba que los pacientes realizaran una sesión de entrenamiento de 45 a 75 minutos, con una frecuencia de más de 3 días a la semana y una duración de la intervención de más de 3 a 4 meses para obtener resultados eficaces<sup>48,49</sup>.

## CONCLUSIÓN

La neuropatía autonómica cardíaca (NAC) es una complicación muy poco diagnosticada de la diabetes mellitus y que se relaciona con una alta mortalidad y morbilidad. A pesar de la heterogeneidad epidemiológica, la prevalencia de la NAC aumenta con relación a ciertos factores como edad, IMC elevado, duración de la DM, control inadecuado de glucemia, hipertensión y el sexo femenino, además de otros factores de riesgo como la obesidad, el consumo de bebidas alcohólicas y el tabaquismo.

A pesar de las consecuencias, la NAC no se diagnostica hasta etapas avanzadas debido a la

ausencia de síntomas en las etapas iniciales de la enfermedad y a la falta de estrategias diagnósticas disponibles, por lo que este tipo de pacientes deben ser supervisados de cerca para su detección temprana. Por esta razón, los autores de este trabajo resaltan la importancia de la prevención de la NAC en donde el control glucémico juega un papel fundamental, que debe acompañarse del control de peso, actividad física, una dieta saludable, abandono del hábito tabáquico y control de los factores de riesgo cardiovascular.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses de ninguna índole que impidan o comprometan la publicación del presente artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes [Internet]; 2016 [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. Eighth Edi. Diabetes Atlas. 2017 [cited 2020 Jul 5]. Available from: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF\\_DA\\_8e-EN-final.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf)
3. Breder ISS, Sposito AC. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *Rev Assoc Med Bras* [Internet] 2019;65:56-60. Available from: 10.1590/1806-9282.65.1.56
4. Chacín Álvarez LF, Jatem E, Rojas C. Neuropatía autonómica cardiovascular diabética. *Diabetes Int* 2009;1:1-10.
5. Minatel Riguette C, Rigoletto Takano C, Nina Admoni S, Ribeiro Parisi MC, Correa Giannella ML, João Pavin E, Moura Neto A. Identification and performance of multiple clinical and laboratorial risk factors for diagnosis of cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes patients. *J Diabetes Metab Disord* 2019;18:565-573. Available from: 10.1007/s40200-019-00467-2
6. Agashe S, Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2018;14:251-256. Available from: 10.14797/mdcj-14-4-251
7. Young Kim H, Woon Jung H, Ah Lee Y, Ho Shin C, Won Yang S. Cardiac autonomic neuropathy in nonobese young adults with type 1 diabetes. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019;24:180-186. Available from: 10.6065/apem.2019.24.3.180
8. Ayad F, Belhadj M, Pariés J, Attali JR, Valensi P. Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its potential influence on diabetic complications. *Diabet Med* 2010;27:804-811. Available from: 10.1111/j.1464-5491.2010.03027.x

9. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes / Metab Rev* 1994;10:339-383. Available from: 10.1002/dmr.5610100403.
10. Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A predictor of cardiometabolic events. *Front Neurosci* 2018;12:1-11. Available from: 10.3389/fnins.2018.00591
11. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1989;14:177-183. Available from: 10.1161/01.HYP.14.2.177.
12. Pop-Busui R, Braffett BH, Zinman B, Martin C, White NH, Herman WH, Genuth S, Gubitosi-Klug R. Cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular outcomes in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care* 2017;40:94-100. Available from: 10.2337/dc16-1397
13. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* 2017;40:136-154. Available from: 10.2337/dc16-2042.
14. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:419-434. Available from: 10.2147/DMSO.S129797.
15. Lozano T, Ena J. Neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. *Rev Clin Española [Internet]* 2017;217:46-54. Available from: 10.1016/j.rce.2016.07.004.
16. Zilliox LA, Russell JW. Is there cardiac autonomic neuropathy in prediabetes? *Auton Neurosci* 2020;229:1-25. Available from: 10.1016/j.autneu.2020.102722.
17. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. Tenth Edit. Diabetes Atlas. Diabetes Atlas; 2021 [cited 2020 Nov 21]. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>
18. Refaie W. Assessment of cardiac autonomic neuropathy in long standing type 2 diabetic women. *Egypt Hear J* 2014;66:63-69. Available from: 10.1016/j.ehj.2013.06.002
19. Dimitropoulos G. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes [Internet]* 2014;5:17. Available from: 10.4239/wjd.v5.i1.17.
20. Yun JS, Park YM, Cha SA, Ahn YB, Ko SH. Progression of cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol [Internet]* 2018;17:109. Available from: 10.1186/s12933-018-0752-6.
21. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Maqdasy S, Dutheil F. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One [Internet]* 2018;13:e0195166. Available from: 10.1371/journal.pone.0195166.
22. Ziegler D, Strom A, Kupriyanova Y, Bierwagen A, Bönhof GJ, Bódis K, Müssig K, Szendroedi J, Bobrov P, Markgraf DF, et al. Association of lower cardiovagal tone and baroreflex sensitivity with higher liver fat content early in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1130-1138. Available from: 10.1210/je.2017-02294.
23. Dafaalla MD, Nimir MN, Mohammed MI, Ali OA, Hussein A. Risk factors of diabetic cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Open Hear [Internet]* 2016;3:e000336. Available from: 10.1136/openhrt-2015-000336
24. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 2018;9:1-24. Available from: 10.4239/wjd.v9.i1.1
25. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, Kerényi Z, Tamás G, Ward JD, Fuller JH. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002;19:900-909. Available from: 10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x
26. Cano-Nigenda V, Nader-Kawachi JA, Andrade-Magdaleno ML, González-De La Cruz G, Juárez-Hernández E, Chávez-Tapia N. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. *Rev Invest Med Sur Mex* 2016;23:4-9.
27. de Souza Pereira LC, De Sá JR, Chacra AR, Atala Dib S. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol* 2008;90:24-31. Available from: 10.1590/S0066-782X2008000400014.
28. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, Feldman EL, Martin CL, White NH, Orchard TJ, Lopes-Virella M, Lachin JM, Pop-Busui R. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes* 2020;69:1000-1010. Available from: 10.2337/db19-1046.
29. Ang L, Dillon B, Mizokami-Stout K, Pop-Busui R. Cardiovascular autonomic neuropathy: A silent killer with long reach. *Auton Neurosci Basic Clin* 2020;225. Available from: 10.1016/j.autneu.2020.102646.
30. González J, Castaño O, Duque M. Neuropatía autonómica cardíaca diabética. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab [Internet]* 2019;6:290-295.
31. Bhati P, Alam R, Moiz JA, Hussain ME. Subclinical inflammation and endothelial dysfunction are linked to cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord* 2019;18:419-428. Available from: 10.1007/s40200-019-00435-w
32. Balcioglu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 2015;6:80-91. Available from: 10.4239/wjd.v6.i1.80
33. Domínguez C, Flores C, Fuente G, García C, Rey MG, Huber F, Houssay S, Recalde M, Urdaneta R. Neuropatía autonómica diabética: Manifestaciones clínicas poco conocidas. *Rev Soc Argentina Diabetes* 2018;52:48-64.
34. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation [Internet]* 2007;115:387-397. Available from: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949
35. Oakley I, Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: Review of the literature.

- AANA J 2011;79:473-479.
36. Spallone V, Morganti R, Fedele T, D'Amato C, Maiello MR. Reappraisal of the diagnostic role of orthostatic hypotension in diabetes. *Clin Auton Res* 2009;19:58-64. Available from: 10.1007/s10286-009-0517-0.
  37. Isaacson SH. Managed care approach to the treatment of neurogenic orthostatic hypotension *Am J Manag Care* 2015;21(13 Suppl):258-268. Available from: [https://www.ajmc.com/view/ace0034\\_oct15\\_noh\\_isaacson\\_et al](https://www.ajmc.com/view/ace0034_oct15_noh_isaacson_et al)
  38. Manfredi Carabetti JA. Neuropatía autonómica cardiovascular en la diabetes. *Rev Uruguaya Cardiol* 2016;31:515-521.
  39. Pafili K, Trypsianis G, Papazoglou D, Maltezos E, Papanas N. Simplified diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes using ewing's battery. *Rev Diabet Stud* 2015;12:213-219. Available from: 10.1900/RDS.2015.12.213.
  40. Santos Breder IS, Sposito AC. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *Rev Assoc Med Bras* 2019;65:56-60. Available from: 10.1590/1806-9282.65.1.56.
  41. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-2293. Available from: 10.2337/dc10-1303
  42. 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;43:3-30. Available from: 10.4093/dmj.2018.025943.
  43. Mccarty N, Silverman B. Cardiovascular autonomic neuropathy. *Baylor Univ Med Cent Proc* 2016;29:157-159. Available from: 10.1111/j.1365-2044.1993.tb07026.x
  44. Didangelos T, Veves A. Treatment of diabetic cardiovascular autonomic, peripheral and painful neuropathy. Focus on the treatment of cardiovascular autonomic neuropathy with ACE inhibitors. *Curr Vasc Pharmacol* 2020;18:158-171. Available from: 10.2174/1570161117666190521101342.
  45. Zoppini G, Cacciatori V, Raimondo D, Gemma M, Trombetta M, Dauriz M, Brangani C, Pichiri I, Negri C, Stoico V, et al. Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: The Verona newly diagnosed type 2 diabetes study (VNDS). *Diabetes Care* 2015;38:1487-1493. Available from: 10.4093/dmj.2018.0259.
  46. Ang L, Cowdin N, Mizokami-stout K, Pop-busui R. Update on the management of diabetic neuropathy. *Diabetes Spectr* 2018;31:224-233. Available from: 10.1016/j.autneu.2020.102646.
  47. Pennathur S, Jaiswal M, Vivekanandan-Giri A, White EA, Ang L, Raffel DM, Rubenfire M, Pop-Busui R. Structured lifestyle intervention in patients with the metabolic syndrome mitigates oxidative stress but fails to improve measures of cardiovascular autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2017;31:1437-1443. Available from: 10.1016/j.jdiacomp.2017.03.008.
  48. Villafaina S, Collado-Mateo D, Fuentes JP, Merellano-Navarro E, Gusi N. Physical exercise improves heart rate variability in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Curr Diab Rep* 2017;17:1-8. Available from: 10.1007/s11892-017-0941-9
  49. Bellavere F, Cacciatori V, Bacchi E, Gemma ML, Raimondo D, Negri C, Thomaseth K, Muggeo M, Bonora E, Moghetti P. Effects of aerobic or resistance exercise training on cardiovascular autonomic function of subjects with type 2 diabetes: A pilot study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:226-233. Available from: 10.1016/j.numecd.2017.12.008.
  50. Bhati P, Shenoy S, Hussain ME. Exercise training and cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2018;12:69-78. Available from: 10.1016/j.dsx.2017.08.015.