

Síntomas autonómicos en diabéticos y su asociación con variables socioeconómicas y clínicas

Autonomic symptoms in diabetics and their association with socioeconomic and clinical variables

CÉSAR AUGUSTO ORTIZ, MARÍA EUGENIA NIÑO, CATALINA GÓMEZ •
BUCARAMANGA

Resumen

Introducción: la neuropatía autonómica diabética es una complicación seria y común de los pacientes con diabetes mellitus de larga evolución. Afecta numerosos sistemas y produce una gran variedad de manifestaciones clínicas. La información relacionada con la frecuencia de los síntomas y el estrato socioeconómico y el tiempo del diagnóstico es escasa.

Objetivos: determinar la frecuencia de síntomas de neuropatía autonómica y evaluar su asociación con la duración de la diabetes y variables socioeconómicas y de tratamiento.

Metodología: mediante un estudio de corte transversal, se estudió un grupo de 103 pacientes diabéticos tipo 1 y 2 con edades entre los 15 y 65 años, residentes del área metropolitana de Bucaramanga (mediana de edad 57 años, 38% hombres, 69% diabéticos tipo 2). Se estimó la frecuencia de síntomas de neuropatía autonómica utilizando un cuestionario estandarizado. Adicionalmente, se interrogó acerca de variables como el tiempo de evolución de la enfermedad, el estrato socioeconómico, el tipo de tratamiento recibido y la glucemia en ayunas. Se comparó las medias del puntaje obtenido en el cuestionario utilizando el test de la t.

Resultados: se encontró que los síntomas más frecuentes fueron los de vaciamiento vesical retardado 59,4% (IC 95% 49-61), seguidos de los síntomas de hipotensión ortostática 38,8% (IC 95% 29-50) y los pupilomotores 37,9% (IC 95% 28-48). Los diabéticos residentes en estrato social bajo/medio tuvieron un puntaje mayor comparado con el estrato alto [26,1 (DE 17) vs. 16,9 (DE 19), valor $p < 0,05$]. Y los que usan insulina, a diferencia de los que toman hipoglucemiantes orales, también refieren más síntomas [33,2 (DE 17,1) vs. 25,0 (DE 16,8), $p < 0,05$].

Conclusiones: los síntomas autonómicos son frecuentes en esta población, especialmente en aquellos con larga duración de su enfermedad, residentes en estrato socioeconómico bajo/medio y que usan insulina como tratamiento principal (**Acta Med Colomb 2009; 34: 111-121**).

Palabras clave: neuropatía autonómica, diabetes mellitus, neuropatía diabética, socioeconómica.

Abstract

Introduction: diabetic autonomic neuropathy is a serious and common complication of patients with diabetes mellitus of long evolution. It affects several systems and produces a large variety of clinical manifestations and symptoms. Information concerning the frequency of the symptoms, the socioeconomic status of the patients and the time of the diagnosis is scarce.

Objective: to establish the frequency of symptoms of autonomic neuropathy, and to evaluate their association with the duration of diabetes and socioeconomic and therapeutic variables.

Methods: using a cross sectional study, we studied 103 type 1 and type 2 diabetic patients, aged 15 to 65 years, residing in the metropolitan area of Bucaramanga (mean age 57 years, 38% men, 69% with type 2 diabetes). We estimated the frequency of symptoms of autonomic neuropathy using a standardized questionnaire. Additionally, we asked about variables such as time of diagnosis,

Dr. César Augusto Ortiz Gualdrón: Médico, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia; Dra. María Eugenia Niño Mantilla: MSc: Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga; Magíster en Epidemiología, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia; Catalina Gómez Peñaloza: Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.
Correspondencia: Dr. Ortiz, Calle 157 No. 19-55, Cañaveral Parque, Facultad de Medicina, Campus El Bosque, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia. Teléfono: 6798278 - 6436111 ext. 556.
E-mail: cortiz2@unab.edu.co.
Recibido: 19/III/09 Aceptado: 28/VIII/09

socioeconomic status, type of treatment received and fasting glucose. We compared the average scores obtained from the questionnaire by using the t test.

Results: we found that the most frequent symptom was impaired bladder emptying 59,4% (IC 95% 49-61), followed by symptoms of orthostatic hypotension 38,8% (IC 95% 29-50) and pupillomotor symptoms 37,9% (IC 95% 28-48). Those diabetics belonging to a low/medium social status had a greater score compared with those with a higher social status [26,1 (SD 17) vs. 16,9 (SD 19), value $p < 0,05$]. Those who used insulin, regardless of whether they used oral hypoglycemic agents, referred more symptoms [33,2 (SD 17,1) vs. 25,0 (SD 16,8), $p < 0,05$].

Conclusions: autonomic symptoms are frequent in this population, especially in those with long duration of disease, belonging to a low/medium socioeconomic status, and using insulin as main treatment (*Acta Med Colomb* 2009; 34: 111-121).

Key words: *autonomic neuropathy, diabetes mellitus, diabetic neuropathy, socioeconomic status.*

Introducción

La diabetes mellitus es la alteración metabólica de más alta prevalencia y una de las enfermedades que por su carácter crónico e invalidante impone más carga de enfermedad a los sistemas de salud (1). De acuerdo con el *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, se estima que la prevalencia de la diabetes mellitus diagnosticada en personas de 20 años o más es de 5,1%. Una importante proporción de la población padece diabetes mellitus no diagnosticada y alteración de la glucemia en ayunas que representan 2,7% y el 6,9% de la población, respectivamente (2). La prevalencia de la enfermedad sigue en aumento, debido principalmente al rápido crecimiento del problema de la obesidad (3).

El estado de hiperglucemia crónica en la diabetes contribuye con el desarrollo de complicaciones a largo plazo (4), que incluyen retinopatía con potencial pérdida total de la visión (5), nefropatía que lleva a falla renal (6), neuropatía periférica con riesgo en el desarrollo de úlceras, amputaciones y deformaciones del pie (7), y neuropatía autonómica causante de síntomas gastrointestinales, cardiovasculares, genitourinarios y de disfunción sexual (8). La neuropatía autonómica diabética es una complicación grave y común en los pacientes diabéticos de larga evolución, resultado de la interacción de múltiples procesos metabólicos, isquémicos, inmunológicos y déficit de factores neurohormonales a causa de la hiperglucemia crónica (9), causando un daño selectivo a nivel de las fibras nerviosas del sistema nervioso autónomo que inervan el corazón, los vasos sanguíneos, el tracto gastrointestinal, el sistema urogenital, secretomotor y pupilar. La prevalencia de neuropatía autonómica diabética se encuentra entre 7,7% y 90% (8); esta variación tan amplia está sujeta a los diferentes criterios usados para definirla en las cohortes estudiadas, como también a los distintos instrumentos utilizados en los estudios para evaluar la función autonómica. Además, los estudios no se encuentran basados en la población, o los cuestionarios aplicados están enfocados a un limitado sistema (10, 11), mientras otros estudios (12-19) se han enfocado en definir neuropatía diabética mediante la alteración en la variabilidad de la frecuencia cardíaca con el ortostatismo, la maniobra de Valsalva y la respiración profunda, que cuantifican la respuesta autonómi-

ca cardiovascular (20). La medida de esta última ha atraído la atención, porque la neuropatía autonómica cardiovascular puede ser detectada incluso en estadios subclínicos mediante el uso de estas pruebas no invasivas (21).

Para una evaluación más comprensiva y general de la neuropatía autonómica, Suárez et al (22) diseñaron el *Autonomic Symptom Profile*, cuestionario que consta de 169 preguntas, de las cuales 73 están designadas a proporcionar un índice de la severidad de los síntomas autonómicos, que se aseguran de seguir 11 dominios de dichos síntomas: intolerancia ortostática, síntomas secretomotores, disfunción sexual masculina, síntomas vesicales, síntomas del tracto gastrointestinal superior, constipación, diarrea, síntomas pupilomotores y visuales, síntomas vasomotores, de síncope reflejo y función del sueño. El puntaje del *Autonomic Symptom Profile* ha demostrado correlacionarse con índices objetivos de la función autonómica.

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de síntomas de neuropatía autonómica y evaluar su asociación con la duración en años de la diabetes y variables socioeconómicas y de tratamiento. No se conoce esta información en la población colombiana y latinoamericana, ya que el tema no ha sido explorado hasta el momento.

Metodología

Se realizó un estudio de corte transversal analítico para identificar la prevalencia de síntomas de disfunción autonómica en pacientes diabéticos. El trabajo fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Autónoma de Bucaramanga. Todos los participantes dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Población y muestra

Durante el segundo semestre del año 2005 se incluyeron personas entre los 15 y 65 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o 2, residentes en Bucaramanga y su área metropolitana (Floridablanca, Piedecuesta, Girón). Fueron excluidos aquellos participantes con limitación física o mental para responder el cuestionario, con complicaciones agudas de su enfermedad y que no deseaban participar. Cada participante, mediante entrevista con un profesional de la

salud previamente entrenado, respondió el cuestionario de síntomas autonómicos en su versión en español, incluyendo el tiempo en años del diagnóstico y el tipo de diabetes. Los datos de las variables clínicas y de tratamiento fueron recogidos de la historia diligenciada en su última visita a la institución de salud.

Se calculó un tamaño de muestra de 103 participantes para detectar una prevalencia de síntomas de neuropatía autonómica entre 22% y 34% con un poder de 80% y un error alfa de 5%.

Procedimiento de recolección de la información

Los participantes fueron seleccionados de un listado consecutivo de pacientes diabéticos que asistían regularmente a un programa de control de pacientes con esta enfermedad. Cada participante debía responder un cuestionario que consta de 73 preguntas concernientes a diferentes aspectos de los desordenes autonómicos, estableciendo puntajes para estimar la magnitud del compromiso autonómico (Anexo 1). Además, se incluyeron 12 preguntas, las cuales fueron mezcladas con los ítems autonómicos para calcular índices psicosomáticos y de entendimiento. Este cuestionario en su versión española fue validado previamente en esta población (alfa de cronbach 0,85) (22).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la población a estudio, las variables nominales y ordinales se describieron mediante porcentajes, las continuas con distribución normal por su promedio y desviación estándar, y las no paramétricas con su percentil 50 y rango intercuartil. La variable estrato socioeconómico se analizó considerando dos niveles (bajo/medio vs. alto), la variable tiempo de evolución de la diabetes fue descrita de 0-10 años y >10 años, y la variable glucemia en ayunas se dicotomizó (≤ 110 mg/dL vs. >110 mg/dL) debido a que 110 mg/dL se ha establecido como cifra meta de control glucémico normal en ayunas para diabéticos (23). La prevalencia de síntomas por dominio se estableció de acuerdo con el porcentaje de participantes que aceptan tener el síntoma y se estimó el intervalo de confianza de 95%.

Se describió la prevalencia de síntomas de neuropatía autonómica de acuerdo con las preguntas que corresponden a cada uno de los sistemas autonómicos evaluados en el cuestionario. Para comparar el puntaje obtenido en cada dominio del cuestionario con el género, el tiempo del diagnóstico de la diabetes (categorizado) y otras variables clínicas y socioeconómicas, se realizó la prueba de t de student y las pruebas de hipótesis se hicieron a dos colas y con error alfa de 5%.

Resultados

Entre julio y diciembre del 2005 se contactaron 108 pacientes diabéticos, de los cuales cinco no dieron su consentimiento para participar en el estudio. La muestra correspondió

a 103 pacientes, con una mediana de edad de 57 años (rango intercuartilico [RI]: 10 años); 38% eran hombres y 64% de los participantes eran casados. 71 participantes (69%) presentaban diabetes mellitus tipo 2; la mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue de 6 años (RI: 7 años). La mediana del valor de glucemia en ayunas fue de 141 mg/dL (RI: 67 mg/dL) valor mínimo 72 mg/dL y máximo 445 mg/dL. 23 pacientes (22,6%) utilizaban insulina y 76 pacientes (74,5%) tomaban antidiabéticos orales. La Tabla 1 muestra las características de la población del estudio.

En esta población el síntoma más frecuente fue el de vaciamiento vesical retardado, 59,4% de los encuestados (IC95%49-69), seguido por los síntomas de hipotensión ortostática en 38,8% (IC95%29-50) y los síntomas pupilomotores en 37,9% (IC95%28-48). Con respecto a los síntomas únicamente evaluados en hombres, la disfunción eréctil fue informada por 73% (IC95%58-88), siendo afectados 27 hombres (Tabla 2).

El estrato social, el tiempo de evolución de la diabetes y el uso de insulina se asociaron con la presencia de síntomas de disfunción autonómica, al identificar mayor puntaje en el cuestionario de síntomas en el grupo de estrato social bajo/medio comparado con el estrato alto [26,1 (DE 17) vs. 16,9 (DE 19), p 0,039], tener una duración de la diabetes mayor a 10 años [31 (DE 18,3) vs. 24,3 (DE 16,3), p 0,049] y el uso de

Tabla 1. Características de la población del estudio.*

Variable	N	%	media	DE	p50	RI
Demográficas						
Edad en años			57	52-62		
Género (masculino)	39	38				
Estado civil:						
Soltero	12	12				
Casado	66	64				
Otro	25	24				
Estrato social °					2.5	0.72
Clínicas						
Peso (kg)			69	13		
Talla (m)			1.6	0.09		
Frecuencia cardíaca			73	10		
TAS (mmHg)			120	15		
TAD (mmHg)			74	9		
Glucemia en ayunas (mg/dL)					141	113-180
Tiempo de diagnóstico (años)					6	6-10
Tipo de diabetes mellitus:						
1	20	19				
2	71	69				
No sabe/ no clasificado	12	12				
Tratamiento						
Insulina	23	23				
Antidiabéticos orales	76	75				
Dieta	21	21				
Antecedentes						
Hipertensión	40	40				
Dislipidemia	31	31				
Hipotiroidismo	4	4				
Enfermedad cerebrovascular	1	1				
Infarto agudo del miocardio	1	1				

* En 103 participantes incluidos.

° Estrato social definido de 1 al 6 de acuerdo con el auto reportado por el paciente.

p50: mediana, RI: rango intercuartilico, DE: desviación estándar, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica.

Tabla 2. Prevalencia de los síntomas de disfunción autonómica agrupados en dominios.

	P50 (RI)	N (%)	IC 95%	Frecuencia*
Ortostatismo	1,3 (0,0-20)	38 (38,8)	29-50	50
Síncope reflejo	0 (0,0-0,0)	8 (8,1)	15-mar	6
Vasomotor	0 (0,0-0,0)	15 (15,4)	24-sep	16
Secretomotor	3 (1,5-6,0)	21 (21,5)	14-31	99
Gástrico	0 (0,0-1,7)	2 (2,1)	0,2-7	28
Diarrea	0 (0,0-0,0)	18 (18,3)	26-nov	17
Estreñimiento	0 (0,0-1,5)	33 (34,1)	24-44	35
Urinarios	0 (0,0-2,0)	58 (59,4)	49-69	35
Disfunción eréctil °	7,5 (1,5-9,0)	27 (73,0)	58-88	28
Eyacuación °	0 (0,0-0,0)	11 (28,2)	16-47	5
Pupilmotor	0,5 (0,0-1,5)	37 (37,9)	28-48	61
Sueño	1,5 (0,0-2,3)	11 (11,3)	19-jun	72
Índice psicósomático	0 (0,0-0,0)	6 (6,1)	13-feb	6
Índice de entendimiento	8,3 (4,9-8,3)	63 (64,8)	54-74	96

* % de puntajes > a 0.
 ° Sólo en hombres.
 p50: media, RI: rango intercuartílico, IC= intervalo de confianza.

insulina comparado con el uso de antidiabéticos orales [33,2 (DE 17,1) vs. 25 (DE 16,8), p=0,008]. No hubo asociación con variables como género, tipo de diabetes mellitus o valor de glucemia en ayunas (Tabla 3).

Discusión

Se aplicó el *Autonomic Symptom Profile* (22), cuestionario validado que explora sistemáticamente un amplio rango de síntomas autonómicos, con preguntas acerca del inicio y evolución de los síntomas, su frecuencia, severidad, factores atenuantes, exacerbantes, y posible relación con las comidas, cambios de posición, ejercicio y otros factores que influyen en la función autonómica. Estos síntomas se agrupan en dominios autonómicos que proveen un sistema de puntajes denominado *Composite Autonomic Symptom Scale* (COMPASS), con un puntaje total y subpuntajes para nueve dominios usados para cuantificar dichos síntomas. Esta prueba es de fácil aplicación y se completa en un tiempo inferior a 20 minutos. La prueba posee una validez interna demostrada por Suárez et al (22) al comparar los resultados del COMPASS con el *Composite Autonomic Symptom Scoring Scale* (CASS) (24), derivado de un grupo de pruebas no invasivas que son sensibles, específicas, reproducibles y estandarizadas que detectan y cuantifican síntomas de disfunción autonómica, observando una buena correlación (p<0.001).

Entre los principales factores estudiados en el desarrollo de la neuropatía autonómica diabética está el tiempo de duración de la diabetes desde el momento del diagnóstico. Aunque es difícil precisar el tiempo de evolución de la diabetes, sobre todo en pacientes diabéticos tipo 2, se ha documentado que al momento del diagnóstico ya han transcurrido entre

Tabla 3. Asociación de los síntomas de disfunción autonómica y variables de importancia.

Variable	Perfil de Síntomas Autonómicos				Valor de P
	Categoría 1		Categoría 2		
Categoría 1 vs. Categoría 2	media*	DE	media*	DE	
Género					
Masculino vs. Femenino	26,1	15,2	26,3	20,5	0,522
Estrato social					
Bajo/medio vs. Alto	26,1	17,4	16,9	18,9	0,039
Tipo de diabetes mellitus					
1 vs. 2	24,4	12	26,9	18,3	0,28
Tiempo de diabetes mellitus (años)					
0 – 10 vs. >10	24,3	16,3	31	18,3	0,049
Glucemia en ayunas (mg/dL)					
<110 vs. >110	27,7	16	24,7	18,1	0,302
Insulina vs. Orales	33,2	17,1	25	16,8	0,008
Hipertensión vs. No hipertensos	26,9	18,7	24,8	15,6	0,892
Dislipidémico vs. No dislipidémicos	21,9	15,1	27,3	17,6	0,927
Hipotiroidismo vs. No hipotiroidismo	37,4	16,1	25,2	16,9	0,079

La categoría 1 y 2 corresponden al intervalo de clase que se obtuvo al dicotomizar cada una de las variables.
 * Puntaje de perfil de síntomas autonómicos.
 DE: desviación estándar

cuatro a siete años de evolución de la diabetes tipo 2 (25). Además, los síntomas clínicos de la neuropatía autonómica diabética no se presentan sino hasta después de un largo tiempo de instauración de la diabetes (8). Los estudios han determinado que la neuropatía autonómica subclínica puede ocurrir dentro del año siguiente al diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 o a los dos años de la diabetes mellitus tipo 1 (26). Incluso, es común que pacientes con reciente diagnóstico de diabetes insulino dependiente presenten neuropatía autonómica (27).

De acuerdo con los trabajos publicados, el tiempo de duración de la diabetes tiene una fuerte asociación con el desarrollo de neuropatía autonómica diabética. El *EURO-DIAB IDDM Complications Study* (28) reportó la presencia de neuropatía autonómica en el 36% de los diabéticos, y se correlaciona con la duración de la diabetes (p<0.0001). Buscemi et al (29) reportaron que el tiempo de duración de la diabetes se correlaciona con el grado de afectación del sistema nervioso autónomo, al observar una relación inversamente proporcional entre la duración de la enfermedad y las variaciones en las pruebas de función autonómica. Del mismo modo, Thi et al (30) evidenciaron el desarrollo de neuropatía autonómica diabética en pacientes diabéticos de larga evolución de una población asiática.

Mustonen et al (31), en un seguimiento a cuatro años de pacientes diabéticos insulino y no insulino dependientes, evaluándolos mediante pruebas de función autonómica, encontraron que la alteración en las pruebas era mayor en pacientes diabéticos no insulino dependientes, concluyendo que la duración de la enfermedad y el pobre control de la

glucemia son determinantes en la progresión de la disfunción autonómica. Similarmente, Quadri et al (32), en un seguimiento a 5 años de 108 pacientes diabéticos no insulino-dependientes, confirmaron un deterioro gradual y progresivo de la función autonómica. También Straub et al (33) y Cahill et al (34) encontraron que la duración de la diabetes tiene un impacto significativo en el desarrollo de alteraciones de la función autonómica pupilar. Por su parte, Karamitsos et al (35) investigaron, en 30 pacientes diabéticos tipo 1 y 2 con reciente diagnóstico de neuropatía autonómica asintomática, la evolución de la neuropatía durante dos años, mediante la aplicación de pruebas de función cardiovascular a intervalo de tres meses. Encontraron que todos los pacientes presentaron deterioro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante el seguimiento y 14 pacientes desarrollaron síntomas de neuropatía en el mismo periodo.

Los reportes anteriormente mencionados se correlacionan con los resultados del presente estudio, donde los pacientes diabéticos con historia de evolución de la enfermedad mayor a 10 años, presentan un mayor número de síntomas de disfunción autonómica y probablemente también una mayor severidad de los mismos.

La mayoría de los pacientes que en esta investigación presentan síntomas francos de neuropatía autonómica se encuentran en tratamiento con insulina. Esto sin duda tiene relación con un mayor tiempo de evolución de la diabetes donde concomitantemente hay la presencia de otras complicaciones macro o microvasculares y por ende un mayor deterioro del paciente, donde sin duda la insulino-terapia es el tratamiento de elección. Al contrario, los pacientes con reciente diagnóstico de diabetes, donde el manejo inicial de su control glucémico se realiza con hipoglucemiantes orales, poseen ningún o un menor número de síntomas de disfunción autonómica.

En esta investigación, un nivel socioeconómico bajo/medio se correlacionó con la presencia de un mayor número de síntomas de neuropatía autonómica diabética. Hallazgo importante, si se analiza que un nivel socioeconómico inferior tendría repercusiones respecto al nivel de conocimiento de la diabetes, el cumplimiento del tratamiento, el estilo de vida, los hábitos nutricionales, las condiciones sanitarias y el acceso a mejores medicamentos, que pueden influir en la velocidad con la que esta complicación evoluciona (36). Bihan et al (37), mediante un estudio transversal, establecieron la asociación existente entre individuos con menores indicadores socioeconómicos (ingresos, educación y ocupación), el control de la glucemia y las complicaciones de la diabetes, demostrando que los pacientes con menores indicadores socioeconómicos poseen un pobre control de la glucemia (altos niveles de HbA1c), que se asocian con un mayor número de complicaciones, siendo en ellos la neuropatía dos veces más frecuente que en el grupo con altos indicadores socioeconómicos (48,1% vs. 22,2% p 0,037). Los pacientes con indicadores socioeconómicos bajos tienen más probabilidad de poseer neuropatía (OR 2,39 [IC95% 1,05–5,43], p

0,037). Por su parte, Ramachandran et al (38) estudiaron el impacto de las condiciones socioeconómicas en la prevalencia de las complicaciones de la diabetes en una población al sur de la India. Encontraron que los individuos de menores ingresos tienen una prevalencia de diabetes menor que los individuos con ingresos más altos, pero el índice de complicaciones de la diabetes, entre ellas la neuropatía, fue mucho más alto en los individuos de menores ingresos (61,9% vs. 42,7 % p<0,0001).

Nuestros resultados no mostraron una diferencia significativa en relación con la presencia de síntomas de neuropatía autonómica y factores demográficos como el género o el tipo de diabetes. Interpretaciones que se correlacionan con los trabajos publicados donde las variables que fuertemente se asocian con la presencia de disfunción autonómica, con respecto a las analizadas en esta investigación, son un tiempo más largo de duración de la diabetes y factores socioeconómicos.

En el análisis de la gama de síntomas de la neuropatía autonómica se observó que los más prevalentes en esta investigación fueron los de retardo del vaciamiento vesical, en segundo lugar la hipotensión ortostática, seguido de las alteraciones visuales y de acomodación, las alteraciones del tránsito intestinal y el déficit en la sudoración. En hombres el segundo síntoma más frecuente fue la disfunción eréctil. Estos síntomas reflejan los dominios clínicamente más relevantes de la prueba.

No obstante, contrario a lo informado en esta investigación, Phillip et al (39) en un estudio de casos y controles basado en una población de 231 diabéticos tipo 1 y 2, con una mediana de tiempo de duración de la diabetes de 24,4±11,1 y 15,3±8,6 respectivamente, utilizando el COMPASS y correlacionado los puntajes con el CASS, reportaron una prevalencia de neuropatía autonómica diabética del 54% y 73% en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 respectivamente. El 40% de esa población presentó síntomas severos de falla autonómica. El puntaje del COMPASS fue mucho más alto en los diabéticos que en los controles sanos, especialmente en los diabéticos tipo 2. Los dominios más frecuentemente afectados fueron los de hipotensión ortostática y secretomotor, que también tuvieron la correlación más cercana con el CASS, seguidos de los síntomas urinarios y gastrointestinales. Concluyeron que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen más probabilidad de tener neuropatía autonómica diabética, y que los más altos puntajes tienen una correlación significativamente alta con el CASS. Quizás éste es el estudio más cercano con el cual podemos comparar nuestros resultados, por la aplicación del *Autonomic Symptom Profile* en la población diabética. No existen estudios similares en América Latina.

Por otro lado, utilizando un método no muy similar a la aplicación del COMPASS, Kennedy et al (40) en una serie de 290 pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente de larga data, empleando un cuestionario específico para elaborar una anamnesis detallada, evidenciaron síntomas de

neuropatía autonómica en 86% de los pacientes. El déficit de sudoración se presentó en 64%, síntomas de hipotensión ortostática en 59%, episodios de hipoglucemia inadvertida en 54% y síntomas gastrointestinales en 52% de los pacientes. La disfunción eréctil se presentó en 62% de los hombres. Esta distribución en la frecuencia de síntomas es contraria a las informadas en esta investigación. Pero existe correlación entre un mayor tiempo de duración de la diabetes y el desarrollo de neuropatía autonómica diabética.

De acuerdo con la historia natural de la neuropatía autonómica diabética (41), poco conocida, pero que al parecer se caracteriza primero por una disfunción termorreguladora, seguida de disfunción eréctil y vesical, luego la aparición de síntomas y signos cardiovasculares, y por último anhidrosis, hipotensión ortostática, hipoglucemia inadvertida y alteraciones gastrointestinales, es preocupante conocer que un gran número de nuestros pacientes padecen de un grado avanzado de la enfermedad.

Desafortunadamente, a pesar de la elevada prevalencia de esta complicación resulta frecuentemente infradiagnóstica. La importancia de detectar y cuantificar los síntomas de disfunción autonómica radica en que éstos pueden asociarse con un incremento de la morbimortalidad cardiovascular. Los pacientes con neuropatía autonómica diabética presentan episodios de isquemia miocárdica silente que puede evolucionar con mayor facilidad hacia un infarto de miocardio (42-44); además presentan inestabilidad de la presión arterial en situaciones de anestesia general incrementando la mortalidad intraoperatoria. Se ha demostrado que los pacientes que presentan síntomas de neuropatía autonómica diabética tienen doble riesgo de morir de causas cardiovasculares en comparación con individuos sin disfunción autonómica (45-46). La asociación entre la mortalidad y la presencia de neuropatía autonómica diabética ha motivado la discusión respecto a lo que implica que pacientes con síntomas autonómicos o con alteraciones en las pruebas de función autonómica se encuentren bajo estrecha vigilancia. Se ha recomendado la determinación de la función autonómica mediante pruebas objetivas, sobre todo la cardiovascular, en el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2, y después de cinco años del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1, seguido por una repetición de las pruebas anualmente (47).

Este es el primer estudio en nuestro contexto que evalúa y reporta la frecuencia de síntomas de neuropatía autonómica diabética y su asociación con las características demográficas y clínicas, utilizando un cuestionario (22) con la habilidad para reconocer los cambios clínicos más importantes, como por ejemplo el mejoramiento o empeoramiento de los síntomas, siendo útil en la práctica clínica para monitorizar la progresión de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento. Es nuestro interés alertar sobre la presencia de esta complicación, para que se busquen los factores de riesgo y se implementen programas para reducirlos, como también, se emprenda un tratamiento agresivo e intensivo en el manejo

de la diabetes, porque el alcance y mantenimiento de cifras cercanas a la normoglucemia es fundamental para prevenir y retrasar el deterioro de la función autonómica (48-50).

En conclusión, la presencia de síntomas de disfunción autonómica es frecuente en nuestra población de diabéticos, especialmente en aquellos con larga duración de su enfermedad, residentes en estrato socioeconómico bajo/medio y que usan insulina como tratamiento principal. Se necesita continuar con el estudio de esta enfermedad en nuestro medio porque todavía hay muchos puntos por evaluar, como ya se han evaluado en Norteamérica y Europa. A su vez, se requieren más estudios para validar este cuestionario en poblaciones de Latinoamérica.

Referencias

1. Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care* 1998; **21**: 3: 11-4.
2. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; **21**: 518-24.
3. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, et al. Diabetes trends in the U.S. 1990-1998. *Diabetes Care* 2000; **23**: 1278-83.
4. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1676-85.
5. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; **26**: 5-20.
6. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2003; **26**: 94-8.
7. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003; **361**: 1545-51.
8. Aaron IV, Raelene EM, Braxton DM, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003; **26**: 1553-79.
9. Cameron NE, Eaton SE. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; **44**: 1973-88.
10. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001; **161**: 1989-96.
11. Maleki D, Locke GR 3rd, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 2808-16.
12. Neil HA, Thompson AV, John S. Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. *Diabet Med* 1989; **6**: 20-4.
13. Ziegler D, Dannehl K, Muhlen H, Spuler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992; **9**: 806-14.
14. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002; **19**: 900-9.
15. Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications: the French multicenter study. *Metabolism* 2003; **52**: 815-20.
16. Lluch I, Hernandez A, Real JT, Morillas C, Tenes S, Sanchez C, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients with and without peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; **42**: 35-40.
17. Veglio M, Carpano-Maglioli P, Tonda L, Quadri R, Giannella R, Rosa C, et al. Autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetic patients: correlation with age, sex, duration and metabolic control of diabetes. *Diabetes Metab* 1990; **16**: 200-6.
18. Ratzmann KP, Raschke M, Gander I, Schimke E. Prevalence of peripheral and autonomic neuropathy in newly diagnosed type II (noninsulin-dependent) diabetes. *J Diabet Complications* 1991; **5**: 1-5.
19. Thi NN, Paries J, Attali JR, Valensi P. High prevalence and severity of cardiac autonomic neuropathy in Vietnamese diabetic patients. *Diabet Med* 2005; **22**: 1072-8.
20. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F, et al.

- Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. *Diabetes Metab* 1993; **19**: 143-51.
21. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabetes Complications* 1992; **6**: 49-57.
22. Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, Atkinson EJ, O'Brien PC, Low PA. The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* 1999; **52**: 523-8.
23. GUIAS ALAD 2000 Para el diagnostico y manejo de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Capítulo 4. Disponible en: http://es.geocities.com/guiasalad/GUIAS_ALAD_2000
24. Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc* 1993; **68**: 748-52.
25. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; **15**: 815-9.
26. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensinnck JW, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984; **7**: 447-53.
27. Ziegler D, Dannehl K, Volksw D, Muhlen H, Spuler M, Gries FA. javascript:PopUpMenu2_Set(Menu1562759);Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 1992; **15**: 908-11.
28. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002; **19**: 900-9.
29. Buscemi S, Blunda G, Maneri R, Di Maggio O, Cataldo MG, Brancato D, et al. Factors associated with autonomic nervous function in type 1 and type 2 diabetic subjects free of clinical manifestations of autonomic neuropathy. *Ann Ital Med Int* 1998; **13**: 200-4.
30. Thi NN, Paries J, Attali JR, Valensi P. High prevalence and severity of cardiac autonomic neuropathy in Vietnamese diabetic patients. *Diabet Med* 2005; **22**: 1072-8.
31. Mustonen J, Uusitupa M, Mantysaari M, Lansimies E, Pyorala K, Laakso M. Changes in autonomic nervous function during the 4-year follow-up in middle-aged diabetic and nondiabetic subjects initially free of coronary heart disease. *J Intern Med* 1997; **241**: 227-35.
32. Quadri R, Ponzani P, Zanone M, Maule S, La Grotta A, Papotti G, et al. Changes in autonomic nervous function over a 5-year period in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabet Med* 1993; **10**: 916-9.
33. Straub RH, Zietz B, Palitzsch KD, Scholmerich J. Impact of disease duration on cardiovascular and pupillary autonomic nervous function in IDDM and NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; **19**: 960-7.
34. Cahill M, Eustace P, de Jesus V. Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 2001; **85**: 1225-30.
35. Karamitsos DT, Didangelos TP, Athyros VG, Kontopoulos AG. The natural history of recently diagnosed autonomic neuropathy over a period of 2 years. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; **42**: 55-63.
36. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; **28**: 103-17.
37. Bihan H, Laurent S, Sass C, Nguyen G, Huot C, Moulin JJ, et al. Association among individual deprivation, glycemic control, and diabetes complications: the EPICES score. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2680-5.
38. Ramachandran A, Snehalatha C, Vijay V, King H. Impact of poverty on the prevalence of diabetes and its complications in urban southern India. *Diabet Med* 2002; **19**: 130-5.
39. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004; **27**: 2942-7.
40. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DE. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology* 1995; **45**: 773-80.
41. Bruna J, Navarro X. Neuropatía autonómica en la diabetes mellitus. *Rev Neurol* 2005; **40**: 102-10.
42. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1954-61.
43. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001; **24**: 339-43.
44. Shakespeare CF, Katritsis D, Crowther A, Cooper IC, Coltart JD, Webb-Peploe MW. Differences in autonomic nerve function in patients with silent and symptomatic myocardial ischaemia. *Br Heart J* 1994; **71**: 22-9.
45. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; **26**: 1895-901.
46. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001; **24**: 1793-8.
47. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001; **68**: 928-30.
48. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; **41**: 416-23.
49. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; **28**: 103-17.
50. Larsen JR, Sjöholm H, Berg TJ, Sandvik L, Brekke M, Hanssen KF, et al. Eighteen years of fair glycemic control preserves cardiac autonomic function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**: 963-6. javascript:PopUpMenu2_Set(Menu7723969);

Anexo 1

Preguntas del perfil de síntomas autonómicos agrupadas en dominios con su respectivo sistema de calificación.

n°	Pregunta	DEFINICIÓN OPERACIONAL*							
		0	1	2	3	4	5	6	7
ORTOSTATISMO									
1	¿En el último año, alguna vez usted se ha sentido débil, mareado, o “atontado” o tenía dificultad para pensar poco después de ponerse de pie desde una posición sentada o acostada? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		2	0					
2	¿Cuándo se pone de pie, qué tan a menudo se presentan estas sensaciones o síntomas? (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente, 4 = casi siempre)		0	1	3	3			
3	¿Cómo calificaría la severidad de estas sensaciones o síntomas? (Rta: 1 = leves, 2 = moderadas, 3 = severas)		1	2	3				
4	¿En el último año, qué tan a menudo se ha desmayado, al ponerse de pie después de estar sentado o acostado? (Rta: 1 = nunca, 2 = una sola vez, 3 = dos veces, 4 = tres veces, 5 = cuatro veces, 6 = cinco o más veces)		0	2	3	3	3	3	
5	¿En el último año, estas sensaciones o síntomas que ha experimentado han: (Rta: 1 = empeorado mucho, 2 = empeorado un poco, 3 = quedado igual, 4 = mejorado un poco, 5 = mejorado mucho, 6 = desaparecido)		1	1	1	1	0	0	
6	En el último año ¿alguna vez usted se ha sentido débil, mareado, o “atontado” o tenía dificultad para pensar poco después de comer? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0					
7	En el último año ¿alguna vez usted se ha sentido débil, mareado, o “atontado” o tenía dificultad para pensar poco después de estar de pie por un largo tiempo? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0					
8	En el último año ¿alguna vez usted se ha sentido débil, mareado, o “atontado” o tenía dificultad para pensar poco después de de una actividad física o ejercicio? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0					
9	En el último año ¿alguna vez usted se ha sentido débil, mareado, o “atontado” o tenía dificultad para pensar poco después de estar en un baño caliente, ducha, tina o sauna? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0					
SÍNCOPE REFLEJO									
10	En el último año ¿ha tenido desmayos mientras orina? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		2	0					
11	En el último año ¿ha tenido desmayos mientras tose? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		2	0					
12	En el último año ¿ha tenido desmayos mientras presiona en un lado del cuello? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		2	0					
13	En el último año ¿ha tenido desmayos antes de una presentación en público? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		2	0					
14	En el último año ¿ha tenido desmayos en algún otro momento? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		2	0					
PSICOSOMÁTICOS									
15	¿En los últimos cinco años ha presentado parálisis en zonas de la cara, y si ha existido cómo cuantifica la magnitud del problema? (Rta: 1 = sin problemas, 2 = algún problema, 3 = muchos problemas, 4 = problema constante)		0	0	2	2			
16	¿En los últimos cinco años ha presentado ataques de movimientos de brazos o piernas, y si ha existido cómo cuantifica la magnitud del problema? (Rta: 1 = sin problemas, 2 = algún problema, 3 = muchos problemas, 4 = problema constante)		0	0	1	1			
17	¿En los últimos cinco años ha presentado ataques en la cual no podía controlar el habla, y si ha existido cómo cuantifica la magnitud del problema? (Rta: 1 = sin problemas, 2 = algún problema, 3 = muchos problemas, 4 = problema constante)		0	0	2	2			
52	¿En los últimos cinco años ha tenido dificultad para tragar los alimentos, y si ha existido cómo califica el problema? (Rta: 1 = sin problemas, 2 = algún problema, 3 = muchos problemas, 4 = problema constante)		0	0	2	2			
53	¿En los últimos cinco años ha tenido todo lo que come tiene el mismo sabor, y si ha existido cómo califica el problema? (Rta: 1 = sin problemas, 2 = algún problema, 3 = muchos problemas, 4 = problema constante)		0	0	2	2			
86	¿En los últimos cinco años ha percibido que le aturden los sonidos fuertes, como valoraría el problema si existe? (Rta: 1 = sin problemas, 2 = algún problema, 3 = muchos problemas, 4 = problema constante)		0	0	2	2			
VASOMOTOR									
18	¿En el último año, ha notado algún cambio en el color de su piel, como rojo, blanco o morado? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		4	0					
19	¿Qué cambios de color han ocurrido en la piel? (Rta: 1 = se ha puesto roja)		1						

Anexo 1 (Continuación)

Preguntas del perfil de síntomas autonómicos agrupadas en dominios con su respectivo sistema de calificación.

n°	Pregunta	DEFINICIÓN OPERACIONAL*							
		0	1	2	3	4	5	6	7
VASOMOTOR (Contiaucción)									
20	¿Qué cambios de color han ocurrido en la piel? (Rta: 1 = se ha puesto blanca)		1						
21	¿Qué cambios de color han ocurrido en la piel? (Rta: 1 = se ha puesto púrpura)		1						
22	¿Qué cambios de color han ocurrido en la piel? (Rta: 1 = se ha puesto de otro color)		1						
23	¿Qué partes de su cuerpo están afectadas por estos cambios de color? (Rta: 1 = mis manos)		1						
24	¿Qué partes de su cuerpo están afectadas por estos cambios de color? (Rta: 1 = mis pies)		1						
25	¿Qué partes de su cuerpo están afectadas por estos cambios de color? (Rta: 1 = otras partes del cuerpo)		1						
26	¿Qué partes de su cuerpo están afectadas por estos cambios de color? (Rta: 1 = el cuerpo entero)		1						
27	¿Por cuánto tiempo usted ha experimentado estos cambios en el color de la piel? (Rta: 1 = menos de 2 meses, 2 = 3 a 6 meses; 3 = 7 a 12 meses, 4 = 13 meses a 5 años, 5 = más de 5 años, 6 = más tiempo del recordado)		2	2	2	2	1	0	
28	¿Estos cambios en el color de su piel han? (Rta: 1 = empeorado mucho, 2 = empeorado un poco, 3 = quedado igual, 4 = mejorado un poco, 5 = mejorado mucho, 6 = desaparecido)		2	2	0	-1	-2	-2	
SECRETOMOTOR									
29	¿En los últimos cinco años, qué cambios, si han habido, han ocurrido cuando usted suda? (Rta: 1 = sudo más que antes, 2 = sudo un poco más que antes, 3 = no he notado cambio, 4 = sudo un poco menos que antes, 5 = sudo mucho menos que antes)		1	0	0	1	2		
30	¿En los últimos cinco años, qué cambios, si han habido, han ocurrido con la sudoración de sus pies? (1 = sudan mucho más que antes, 2 = sudan un poco más que antes, 3 = no he notado cambio, 4 = sudan un poco menos que antes, 5 = sudan mucho más que antes)		1	0	0	1	2		
31	¿En los últimos cinco años, qué cambios, si ha habido, han ocurrido con la sudoración de su cara después de comer alimentos picantes? (Rta: 1 = sudo mucho más que antes, 2 = sudo un poco más que antes, 3 = no he notado cambio, 4 = sudo un poco menos que antes, 5 = sudo mucho menos que antes, 6 = evito comer comidas picantes porque sudo demasiado, 7 = evito comer comidas picantes por otras razones)		2	0	0	0	0	0	0
32	¿En los últimos cinco años, qué cambios, si han habido, han ocurrido en su capacidad para soportar el calor durante un día caliente, en el trabajo activo o ejercicio, en un baño o en una ducha caliente, en una tina caliente o en un sauna? (Rta: 1 = ahora me acaloro más)		1						
33	La misma pregunta n°32 (Rta: 1 = ahora me pongo más mareado)		1						
34	La misma pregunta n°32 (Rta: 1 = ahora me quedo corto de reparación)		1						
35	La misma pregunta n°32 (Rta: 1 = otros cambios)		0						
36	La misma pregunta n°32 (Rta: 1 = no hay cambios)		0						
37	¿Siente sus ojos mucho más secos? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0					
38	¿Siente su boca mucho más seca? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0					
GASTROINTESTINAL**									
39	¿En el último año, ha notado algún cambio en la rapidez con la cual queda lleno después comer algo? (Rta: 1 = me lleno con mucha más rapidez ahora, 2 = me lleno más rápido, 3 = no he notado cambio, 4 = me lleno más lento ahora, 5 = me lleno con mucha más lentitud)		1	0	0	0	0		

Anexo 1 (Continuación)

Preguntas del perfil de síntomas autonómicos agrupadas en dominios con su respectivo sistema de calificación.

n°	Pregunta	DEFINICIÓN OPERACIONAL*								
		0	1	2	3	4	5	6	7	
40	¿En el último año, se ha sentido lleno en exceso o continuamente lleno (sensación de llenura) después de comer? (Rta: 1 = nunca, 2 = algunas veces, 3 = la mayor parte del tiempo)		0	0	1					
41	¿En el último año, ha tenido una persistente sensación de malestar estomacal (náuseas)? (Rta: 1 = nunca, 2 = algunas veces, 3 = la mayor parte del tiempo)		0	0	1					
42	¿En el último año, a vomitado después de una comida? (Rta: 1 = nunca, 2 = algunas veces, 3 = la mayor parte del tiempo)		0	1	2					
43	¿En el último año, ha tenido un calambre o un dolor abdominal tipo cólico? (Rta: 1 = nunca, 2 = algunas veces, 3 = la mayor parte del tiempo)		0	0	1					
44	¿En el último año, ha tenido usted algún episodio de diarrea? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0						
45	¿Qué tan a menudo ocurren estos episodios de diarrea? (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente X veces por mes, 4 = constantemente)		0	0	1	2				
46	¿Qué tan severos son estos episodios de diarrea? (Rta: 1 = leves, 2 = moderados, 3 = severos)		0	1	1					
47	¿Estos episodios de diarrea han? (Rta: 1 = empeorado mucho, 2 = empeorado un poco, 3 = quedado igual, 4 = mejorado un poco, 5 = mejorado mucho, 6 = desaparecido)		1	1	0	-1	-2	3		
48	¿En el último año, ha estado con estreñimiento? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0						
49	¿Qué tan frecuente es el estreñimiento? (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente X veces por mes, 4 = constantemente)		0	0	0	2				
50	¿Qué tan severos son estos episodios de estreñimiento? (Rta: 1 = leves, 2 = moderados, 3 = severos)		0	1	2					
51	¿Estos episodios de estreñimiento han? (Rta: 1 = empeorado mucho, 2 = empeorado un poco, 3 = quedado igual, 4 = mejorado un poco, 5 = mejorado mucho, 6 = desaparecido)		2	1	0	-1	-3	-4		
54	¿Ha tenido siempre durante su vida adulta náuseas o vómitos? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0						
55	¿Ha tenido siempre durante su vida adulta episodios de diarrea? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0						
56	¿Ha tenido siempre durante su vida adulta pérdida del apetito en algunas horas del día? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0						
57	¿Ha tenido siempre durante su vida adulta sensación de malestar o de dolor en la boca del estómago? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0						
URINARIO										
58	¿En el último año, ha tenido goteo de orina o problemas para controlar su vejiga? (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente X veces por mes, 4 = constantemente)		0	1	3	4				
59	¿En el último año, ha tenido dificultades con el paso del orín mientras orina? (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente X veces por mes, 4 = constantemente)		0	1	2	3				
60	¿En el último año, después de orinar aún sentía ganas de orinar? (vaciado incompleto de la vejiga) (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente X veces por mes, 4 = constantemente) Disfunción eréctil °		0	1	2	3				
61	¿Es usted capaz de mantener una erección completa? (Rta: 1 = nunca, bajo ninguna circunstancia, 2 = sí, pero con mucho menos frecuencia que antes, 3 = sí, pero algo menos frecuente que antes, 4 = igual o más frecuente que antes)		3	2	1	0				
62	¿Cuál de las siguientes condiciones se aplican a su situación? (Rta: 1 = mi habilidad para tener relaciones sexuales no ha cambiado)		0							
63	¿Cuál de las siguientes condiciones se aplican a su situación? (Rta: 1 = tengo erecciones pero no puedo tener o continuar con una relación sexual)		2							
64	¿Cuál de las siguientes condiciones se aplican a su situación? (Rta: 1 = puedo tener relaciones sexuales pero sólo por algún tiempo o en algunas ocasiones)		3							
65	¿Cuál de las siguientes condiciones se aplican a su situación? (Rta: 1 = mis erecciones son definitivamente irregulares y malogradas)		3							

Anexo 1 (Continuación)

Preguntas del perfil de síntomas autonómicos agrupadas en dominios con su respectivo sistema de calificación.

n°	Pregunta	DEFINICIÓN OPERACIONAL*							
		0	1	2	3	4	5	6	7
68	¿Desde hace cuánto tiempo ha presentado usted dificultad con las erecciones? (Rta: 0 = no he presentado dificultades, 1 = menos de 3 meses, 2 = 3 a 6 meses, 3 = 7 a 12 meses, 4 = 13 meses a 5 años, 5 = más de 5 años, 6 = más tiempo del recordado)	0	2	2	2	2	1	0	
69	¿Esta dificultad con las erecciones? (Rta: 0 = no he presentado ningún síntoma, 1 = ha empeorado mucho, 2 = empeorado un poco, 3 = mantenido igual, 4 = mejorado un poco, 5 = mejorado mucho, 6 = desaparecido)	0	1	1	1	-2	-4	-8	
EYACULACIÓN °									
66	¿Cuál de las siguientes condiciones se aplican a su situación? (Rta: 1 = soy capaz de tener relaciones sexuales pero soy incapaz de eyacular)		3						
67	¿Cuál de las siguientes condiciones se aplican a su situación? (Rta: 1 = tengo "orgasmos secos" y mi orina después parece lechosa o turbia)		5						
PUPILOMOTOR									
70	¿En el último año, cuando no usa gafas oscuras o de colores, la luz brillante le ha molestado los ojos? (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente, 4 = constantemente)		0	0	2	2			
71	¿Qué tan severa es esta sensibilidad o molestia a la luz brillante? (Rta: 1 = leve, 2 = moderada, 3 = severa)		0	1	2				
72	¿En el último año, tuvo problemas para enfocar su mirada? (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente, 4 = constantemente)		0	0	2	2			
73	¿Qué tan severo es el problema para enfocar su mirada? (Rta: 1 = leve, 2 = moderada, 3 = severa)		0	1	2				
74	¿En el último año, el grado de luz que ve parece haberse vuelto? (Rta: 1 = muchísimo más oscura, 2 = más oscura, 3 = sigue igual, 4 = más brillante, 5 = muchísimo más brillante)		0	0	0	1	1		
75	¿Por cuánto tiempo ha estado presentando alguno de estos síntomas: problemas para enfocar la mirada, visión borrosa o dificultad para ver de noche? (Rta: 0 = no he presentado síntomas, 1 = menos de 3 meses, 2 = 3 a 6 meses, 3 = 7 a 12 meses, 4 = 13 meses a 5 años, 5 = más de 5 años, 6 = más tiempo del recordado)	0	1	1	1	1	0	0	
76	¿Si presenta problemas para enfocar la mirada, visión borrosa o dificultad para ver de noche, puede decir que este síntoma ha? (Rta: 0 = no he presentado ningún síntoma, 1 = ha empeorado mucho, 2 = empeorado un poco, 3 = mantenido igual, 4 = mejorado un poco, 5 = mejorado mucho, 6 = desaparecido)	0	1	1	0	-1	-2	-2	
SUEÑO									
77	¿En el último año, ha notado o le han dicho que deja de respirar mientras duerme? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		3	0					
78	¿En el último año, usted ha notado o le han dicho que ronca mientras duerme? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0					
79	¿Alguna vez le diagnosticaron o le han comentado que usted tiene o padece de narcolepsia? (Rta: 1 = sí, 2 = no, 3 = no sabe)		3	0	0				
80	¿Alguna vez le diagnosticaron o le han comentado que usted tiene o padece de apnea obstructiva del sueño? (Rta: 1 = sí, 2 = no, 3 = no sabe)		3	0	0				
81	¿Alguna vez le diagnosticaron o le han comentado que usted tiene o padece de patrones anormales o trastornos del sueño? (Rta: 1 = sí, 2 = no, 3 = no sabe)		3	0	0				
82	¿Actualmente, para usted qué tan restaurador y reconfortante es el sueño? (Rta: 1 = no es restaurador, 2 = poco valor restaurativo, 3 = restaurador, pero no adecuado, 4 = relativamente satisfactorio, 5 = satisfactorio y completamente restaurador)		2	1	0	0	0		
83	Comparado con el año anterior ¿cómo valora su propio sueño durante el último mes? (Rta: 1 = fue peor que el año pasado, 2 = un poco menos peor, 3 = similar, 4 = un poco mejor, 5 = mucho mejor)		1	0	0	0	-3		
84	¿Alguna vez en su vida adulta ha tenido dificultad para conciliar el sueño, o mantenerse dormido una vez estando dormido? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		0	2					
85	En el último año ¿Lle han dicho a usted que durante el día algunas veces respira muy fuerte? (Rta: 1 = sí, 2 = no) Entendimiento		3	0					
87	¿Ha tenido problemas en su vida adulta para mantenerse concentrado en un trabajo o tarea? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		0	2					

*Valores de cada respuesta, el puntaje del dominio es la sumatoria de cada una de las preguntas / **El dominio gastrointestinal posee las subclases: gastroparesia, diarrea y estreñimiento
° Preguntas exclusivamente del género masculino. / Rta: respuestas.