

Neuropatía periférica de miembros inferiores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Peripheral neuropathy of the lower limbs in patients with type 2 diabetes mellitus

Jhojana Vintimilla Molina <https://orcid.org/0000-0002-2607-5698>, Docente de la Universidad Católica de Cuenca-Matriz Cuenca/Carrera Enfermería, Ecuador, Marcelo Vintimilla Márquez <https://orcid.org/0000-0003-0222-9549> Ministerio de Salud Pública, Roberto Ordóñez Chacha <https://orcid.org/0000-0002-0247-0028>, Ministerio de Salud Pública, Carlos Martínez Santander <https://orcid.org/0000-0002-5186-6379> Docente de la Universidad Católica de Cuenca-Matriz Cuenca /Carrera Medicina, Ecuador, Gloria Montero Galarza <https://orcid.org/0000-0002-3182-5478> Ministerio de Salud Pública Ximena Fares Orego <https://orcid.org/0000-0002-4198-1373> Docente de la Universidad de Cuenca/Carrera Enfermería, Ecuador, Ximena Campoverde Pesantez <https://orcid.org/0000-0003-0653-8453>, Docente de la Universidad Católica de Cuenca-Matriz Cuenca/Carrera Psicología Clínica, Ecuador, Nancy Bustamante Soto <https://orcid.org/0000-0002-3182-6978> Ministerio de Salud Pública Carlos José Martínez Santander carlos.martinez03@epn.edu.ec

Recibido: 12/12/2019

Aceptado: 16/02/2020

<https://doi.org/10.5281/zenodo.4065015>

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2, frecuentemente presenta complicaciones entre ellas la neuropatía periférica de miembros inferiores. Esta es una complicación micro vascular, altera la calidad de vida e incrementa la morbilidad y mortalidad de quienes la padecen.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio transversal en una muestra de 323 pacientes. Esta se calculó con el 95% de confianza, 30% de prevalencia de obesidad, 5% de error de inferencia, población infinita, e ingresaron al estudio de manera secuencial. El diagnóstico de neuropatía se realizó con el cuestionario DN4. Los datos se recolectaron de manera directa

Resultados: La prevalencia de neuropatía fue 44,0% (IC 95% 35,8-52,2); en las mujeres 49,3%, en los hombres 34,0%; en los menores de 40 años 0%; entre los 40-64 años, 42,6% y los mayores de 64 años, 48,3%,

Conclusiones: La prevalencia de neuropatía fue superior al 30% planteado en la hipótesis, y estuvo asociado al tiempo de evolución de la diabetes.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Neuropatías Diabéticas, Prevalencia, DN4, Factores de Riesgo.

Abstract

Introduction: Type 2 diabetes mellitus often presents complications including peripheral neuropathy of the lower limbs. This is a micro-vascular complication, altering the quality of life and increasing the morbidity and mortality of those who suffer from it.

Materials and methods: A cross-sectional study was conducted on a sample of 323 patients. This was calculated with 95% confidence, 30% prevalence of obesity, 5% inference error, infinite population, and they entered the study sequentially. The diagnosis of neuropathy was made with the DN4 questionnaire. Data were collected directly.

Results: The prevalence of neuropathy was 44,0% (95% CI 35,8-52,2); in women 49,3%, in men 34,0%; in children under 40 years 0%; between 40-64 years 42,6% and those over 64 years 48,3%,

Conclusions: The prevalence of neuropathy was higher than the 30% stated in the hypothesis, and was associated with the time of evolution of diabetes.

Key words: Diabetes Mellitus, Diabetic Neuropathies, Prevalence, DN4, Risk

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) proyecta que para el año 2030 que la Diabetes Mellitus (DM) será la séptima causa de muerte y afectará a más de 382 millones de personas en todo el mundo¹. La DM² tipo 2 es una condición clínica que corresponde a una pandemia mundial, está constituida por un grupo de enfermedades metabólicas, de curso crónico, caracterizada por hiperglucemia como consecuencia de un defecto de la secreción y/o función de la insulina, en cuya historia natural generalmente ocurren complicaciones agudas y crónicas. La hiperglucemia crónica se asocia con daño a largo plazo de casi todos los órganos del cuerpo

en especial los riñones, corazón, vasos sanguíneos y ojos; la piel no es la excepción existiendo numerosas manifestaciones cutáneas asociadas; se estima que el 30% de los pacientes presentan esta condición. Se considera que las vasculopatías y neuropatía Diabética (ND) tienen una importancia clínica considerable⁴. La neuropatía diabética se define como el daño nervioso periférico, somático o autonómico, atribuible sólo a la diabetes mellitus. La neuropatía periférica es primordialmente de tipo sensorial, que inicialmente se presenta en la región distal de las extremidades inferiores. El aumento de la DMT2 se ha convertido en un problema de salud, sien-

do las complicaciones crónicas de la DMT2 las micro y las macrovasculares. En las primeras se incluye la retinopatía, nefropatía, neuropatía y el pie diabético. Es además, uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad arterial de miembros inferiores que pueden complicarse en la pérdida de extremidades inferiores por amputación. Efectivamente, la tasa de amputación en EE.UU. por causa no traumática en pacientes diabéticos es de 8 por cada 1 000 pacientes-año con una prevalencia de 8%. En aquellos pacientes con isquemia severa de un miembro, el 30% será amputado y 20% fallecerá por cualquier causa en 6 meses.

Los factores que pueden favorecer la aparición del pie diabético son múltiples de todos ellos, la ND⁵ es la principal causa de pie diabético (70 a 100%) de los casos; la pérdida de sensibilidad de la extremidad reduce la percepción de dolor y de la presión asociada al desbalance muscular, con pérdida de la protección del pie, lo que lleva a deformidades anatómicas, riesgo mayor de fisuras o grietas y alteración de la microcirculación. La enfermedad vascular arterial periférica está presente en el 15 a 30% de las personas diabéticas con úlceras de los pies. El 50% de ellos no tendrá ningún síntoma, probablemente por asociar neuropatía, lo que determina que muchas veces se identifique recién cuando el paciente presenta una isquemia aguda crítica⁶.

Según la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), la ND se define como la presencia de signos y síntomas neuróticos, disminución de los umbrales de sensibilidad distal, reducción de los reflejos osteotendinosos distales de manera simétrica, baja fuerza muscular y alteraciones en estudios electrofisiológicos, que son producidas por la diabetes habiendo excluido otras causas⁷. En Cuenca del Ecuador, en el Hospital José Carrasco Arteaga, se realizó un estudio transversal con la participación de 370 pacientes con DMT2, mayores de 40 años de edad; en ellos se aplicó el United Kingdom Screening Test que reveló neuropatía diabética en el 47% de los pacientes (IC 95%: 44,4-49,6%); en hombres, el 46,4% (IC 95% 42,2-50,6%) y en mujeres, el 47,4% (IC 95% 44,1-50,7%). Las personas menores de 45 años presentaron un porcentaje del 7,9 (3 de 38 pacientes) de neuropatía periférica comparado con las personas mayores a 65 años, cuyo valor alcanzó el 62,2% (92 de 148)⁸.

Para esta investigación se utilizó como escala de medición el Dolour Neuropathique 4 (DN4) que es una herramienta usada primordialmente para la detección de dolor neuropático pero, también, ha sido validada la detección de neuropatía en pacientes diabéticos. Este instrumento consta de 10 ítems, agrupados en cuatro preguntas: siete ítems relativos a la descripción del dolor (ardor, frío doloroso, descargas eléctricas) a lo que se asocia sensaciones anormales (cosquilleo, hormigueo, entumecimiento, picazón) y los otros tres ítems relacionados con un breve examen neurológico en el área del dolor (hipoestesia al tacto y alodinia táctil dinámica usando un cepillo suave, e hipoestesia al pinchazo, con pines desechables).

Con los mencionado se planteó la siguiente como hipótesis de investigación: "La prevalencia de neuropatía periférica de

miembros inferiores en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que acuden a consulta externa en la Fundación Donum, es superior al 30% y está asociada a más de 5 años de evolución de la diabetes, hipertensión arterial, IMC \geq 30 Kg/m² y obesidad abdominal".

Materiales y Métodos

Este estudio fue de campo, no experimental de tipo cuantitativo, transversal, prospectivo y correlacional. El universo estuvo formado por pacientes diagnosticados de DMT2 que acudieron a consulta en la Fundación Donum (según la prevalencia de años anteriores, 5000 pacientes acuden aproximadamente por año). Se incluyó en el estudio a las personas diabéticas que firmaron el consentimiento informado. Se excluyó a los pacientes alcohólicos, con enfermedades neurológicas degenerativas, enfermedad cerebro-vascular, amputación de miembros inferiores, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, trastornos cuantitativos y cualitativos del estado de conciencia, y a las mujeres embarazadas.

El tamaño de la muestra se calculó sobre la base a la fórmula de Sierra Bravo para poblaciones infinitas el 95% de confianza, prevalencia de obesidad del 30% (menor frecuencia del factor de exposición) 5% de error de inferencia, se incluyeron 323 personas. El presente estudio recibió la aprobación de la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, Ecuador. Para la recolección de la información se utilizó un formulario estructurado por los autores y debidamente validado. Se entrevistó a todos los pacientes que acudieron a la Fundación entre las 08h00 y 16h00 hasta completar el número establecido. Se solicitaron datos como: la edad, sexo, ocupación, nivel de instrucción y tiempo de evolución de la diabetes. Una vez terminada la primera fase de la entrevista, se procedió a la medición de la talla y peso. Para esto se utilizó una balanza para adultos con tallímetro incorporado, marca Rice Lake, que se utiliza en la Fundación y cumple con los estándares de calidad permitidos.

Para la medición de peso se realizó sin calzado, con la menor cantidad de ropa; en caso de utilizar pantalones, con los bolsillos vacíos, y previa evacuación de orina. La talla se midió de pie, con los talones juntos, cuidando que el mentón esté recogido, de manera que el borde inferior de la cavidad orbitaria se encuentre en línea horizontal con la parte superior del trago de la oreja (Plano de Frankfort). El perímetro abdominal se midió con una cinta métrica flexible, colocada en un punto medio, entre el reborde costal de la décima segunda costilla y las crestas iliacas anterosuperiores. La medición de la presión arterial se realizó siguiendo las recomendaciones de la JNCVII (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) y con esfigmomanómetros aneroides y estetoscopios marca Riester. Para el diagnóstico de neuropatía periférica de miembros inferiores, se aplicó el cuestionario DN4, durante el día de la consulta, por dos ocasiones, con el intervalo de 5 minutos. El valor que se consiguió fue el promedio. En caso de que el resultado contenga un

número decimal, este fue redondeado al inmediato superior. Se diagnosticó la neuropatía cuando el promedio de las dos valoraciones fue igual o mayor a 4.

Los datos fueron analizados utilizando el software estadístico, las variables cuantitativas continuas y discretas (edad, nivel de instrucción, tiempo de evolución de la enfermedad, presión arterial, estado nutricional y obesidad) fueron analizadas con medidas de tendencia central y dispersión; luego, categorizadas y presentadas en tablas de distribución de frecuencias. Las variables categóricas (ocupación, sexo y neuropatía diabética) fueron presentadas en tablas de distribución de frecuencias. La prevalencia de neuropatía periférica de miembros inferiores se presentó puntual y estratificada por sexo y grupo etario, cada una con sus respectivos intervalos de confianza, el 95%. La asociación entre neuropatía diabética con el tiempo por más de 5 años de diabetes, hipertensión arterial, IMC ≥ 30 Kg/m² y obesidad abdominal fue analizada en una tabla tetracórica, en la que se determinó la razón de prevalencia con su respectivo intervalo de confianza, el 95%, y el valor de p (con la prueba del Chi cuadrado). Se consideró significativo cuando el valor de p fue menor a 0,05.

Resultados

Tabla 1. Distribución del grupo de estudio según sexo, grupo etario, instrucción y ocupación.

Variables	Frecuencia (n=323)	Porcentaje
Sexo		
Femenino	207	64,1
Masculino	116	35,9
Grupo etario (años)		
< 40 años	10	3,1
40-64	162	50,2
≥ 65	151	46,7
Instrucción (años)		
< 6 años	190	58,8
6-12	94	29,1
≥ 13	39	12,1
Ocupación		
Quehaceres domésticos	167	51,7
Libre ejercicio	73	22,6
Negocio propio	31	9,6
Jubilado	21	6,5
Empleado privado	13	4,0
Empleado público	12	3,7
Ninguna	6	1,9

Se estudiaron 323 pacientes diagnosticados de DMT2, la mayoría fueron mujeres (207, el 64,1%). La edad mínima fue 32 años, la máxima de 93 y la media de $63 \pm 11,5$ DS, pero más del 90% tenían más de 40 años. Los años de instrucción terminados variaron entre 0 y 22 con una mediana de 6 y el grupo mayoritario tenía menos de 6 años de estudio terminados (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución del grupo de estudio según tiempo de evolución de la diabetes, presión arterial y estado nutricional.

Variables	Frecuencia (n=323)	Porcentaje
Tiempo de evolución de la DM2 (años)		
≤ 5	97	30,0
6-10	73	22,6
> 10	153	47,4
Presión arterial (mm Hg)		
$\geq 140/90$	180	55,7
< 140/90	143	44,3
Índice de masa corporal (Kg/m²)		
≥ 30	125	38,7
< 30	198	61,3
Circunferencia de la cintura (cm)		
≥ 94 en los hombres y ≥ 88 en las mujeres	263	81,4
< 94 en los hombres y < 88 en las mujeres	60	18,6

Tal y como se muestra en la Tabla 2, el tiempo de evolución de la diabetes varió entre 1 y 45 años y la mediana fue 10. La mayoría (153, el 47,4%) tenían más de 10 años de ser diagnosticados de la enfermedad. La presión arterial sistólica mínima fue 93 mm Hg, la máxima 225 y la mediana 139. La presión arterial diastólica mínima, 46 mm Hg, la máxima 121 y la media 81 ± 12 DS. 252 (78,0%) pacientes tenían presión arterial sistólica o diastólica $\geq 130/80$ y 180 (55,7%), presión arterial sistólica o diastólica $\geq 140/90$. El índice de masa corporal fluctuó entre 15,6 y 47,8 Kg/m² y la mediana fue de 28,7. La circunferencia de la cintura abdominal varió entre 69 cm y 141 cm con una mediana de 100. La obesidad a través del IMC (≥ 30 Kg/m²) se diagnosticó a 125 (38,7%) pacientes y con obesidad abdominal (circunferencia de la cintura en los hombres ≥ 94 cm y en las mujeres ≥ 88) a 263 (81,4%).

Tabla 3. Prevalencia de neuropatía de miembros inferiores y su distribución según sexo y grupo etario.

Prevalencia de neuropatía, por sexo y grupo etario	Frecuencia	Porcentaje
Prevalencia de neuropatía	142 (n=323)	44,0
Sexo masculino	40 (n=116)	34,0
Sexo femenino	102 (n=207)	49,3
Grupo etario (años)		
< 40	0 (n=10)	0,0
40-64	69 (n=162)	42,6
≥ 65	73 (151)	48,3

(n): número de personas que integran el subgrupo

Se detectó neuropatía periférica de miembros inferiores en 142 (44,0%) pacientes (IC 95% 35,8-52,2). La frecuencia de neuropatía fue superior en las mujeres (49,3% versus 34,0%). Y esta patología se incrementó con la edad (en los pacientes menores de 40 años no se detectó ningún caso; entre los 40 y 64 años, 69 (42,6%) y los mayores de esta edad, 73 (48,3%) (Tabla 3).

Tabla 4. Factores asociados a neuropatía de miembros inferiores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Fundación Donum, Cuenca.

Variables	Neuropatía de miembros inferiores				RP (IC95%)	Valor p
	Si		No			
	N°	%	N°	%		
Tiempo de evolución de la diabetes (años)						
> 5	123	50,6	120	49,4	2,1 (1,4-3,2)	< 0,001
Presión arterial						
≥ 130/80	110	43,7	142	56,3	1,0 (0,7-1,3)	0,831
≥ 140/90	86	47,8	94	52,2	0,8 (0,6-1,1)	0,121
Estado nutricional						
IMC ≥ 30 kg/ m ²	54	43,2	71	56,8	1,0 (0,8-1,3)	0,826
Circunferencia de la cintura ≥ 94 en los hombres y ≥ 88 cm en las mujeres	119	45,2	144	54,8	1,2 (0,8-1,7)	0,330

Como se observa en la Tabla 4, con más de cinco años de diagnóstico de DMT2 se detectó a 243 pacientes, de ellos 123 (50,6%) tenían neuropatía de miembros inferiores. Esta diferencia es significativa [RP 2,1; IC 95% 1,4-3,2 y valor $p < 0,01$]. En relación a la presión arterial $\geq 130/80$ mmHg se diagnosticó a 252 pacientes, de estos 110 (43,7%) tenían neuropatía y de los 71 pacientes con presión arterial $<$ de 130/80 mmHg 32 (45,1%) tenían aquella patología. Esta diferencia no fue significativa [RP 1,0; IC 95% 0,7-1,3 y valor $p = 0,831$]. Se detectó a 180 pacientes, de estos 86 (47,8%) fueron diagnosticados de neuropatía de miembros inferiores, y de los 143 con presión arterial $<$ de 140/90 se diagnosticó a 56 (39,2%). La diferencia no fue significativa [RP 0,8; IC 95% 0,6-1,1 y valor $p = 0,121$, estableciendo la presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg.

En relación al IMC ≥ 30 Kg /m² se detectó a 125 pacientes, de estos, 54 (43,2%) fueron diagnosticados de neuropatía de miembros inferiores, y de los 198 que tenían IMC menos de 30 Kg/m², 88 (44,4%) tenían neuropatía. Esta diferencia no fue significativa [RP 1,0; IC 95% 0,8-1,3) y valor $p = 0,826$. Existieron 119 (45,2%) de los 263 diagnosticados de obesidad abdominal adolecían de neuropatía de miembros inferiores, y de los 60 considerados como normales se detectó a 23 (38,3%). Esta diferencia no fue significativa [RP 1,2; IC 95% 0,8-1,7 y valor $p = 0,330$].

Discusión

En el presente estudio, la prevalencia de neuropatía de miembros inferiores fue 44,0%. Significativamente superior en las mujeres en comparación con los hombres (49,3% versus 34,0%; $p < 0,010$). Esta diferencia puede deberse a que la obesidad, medida por el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura, son significativamente superiores en las mujeres, y también, el grupo de mujeres fue significativamente mayor que el de los hombres (64,1% versus 35,9% respectivamente).

Determinamos, además, que la frecuencia de neuropatía se incrementó significativamente con la edad. En los menores de 40 años de edad no se detectó esta patología, entre los 40-64 años la prevalencia fue 42,6% y en los mayores de 65, fue de 48,3%. Esto puede atribuirse a la distribución heterogénea del grupo de estudio (los participantes menores de 40 años fueron significativamente menos que los otros grupos), y también por el tiempo de exposición a la diabetes a mayor tiempo de exposición a diabetes, mayor probabilidad de neuropatía), aunque la distribución de neuropatía entre los 40-64 años y en los mayores de 64 años fue similar ($p = 0,307$).

Nuestros resultados discrepan de los reportados por Bansal y col.⁹, quienes demostraron una prevalencia de neuropatía de miembros inferiores de 29,2% siendo la distribución por sexo de 29,1% en hombres y de 29,3% en mujeres, valores todos ellos inferiores a los del presente estudio. Estas diferencias pueden deberse a que en el estudio de Bansal y col. valoraron la neuropatía desde el punto de vista clínico (reflejo aquileo, valoración de la presión con monofilamento y la sensibilidad con alfiler), además, el promedio de edad fue menor (57 años versus 63). Datos similares fueron reportados por Vizcaíno y col.¹⁰ quienes, en un estudio con 667 pacientes colombianos, determinaron la prevalencia de neuropatía en el 29,0% (en los hombres, el 24,3% y en mujeres, el 25,7%). Esta diferencia con nuestros hallazgos puede deberse a la diferencia de instrumentos de valoración de la neuropatía. Ellos utilizaron el Total Symptom Score y el Neuropathy Disability Score, en cambio, en esta investigación se utilizó el DN4, valoran parámetros clínicos diferentes.

Por otra parte, Ibarra y col.¹¹, demostraron una prevalencia de neuropatía de miembros inferiores del 69,0%, significativamente superior a la de este estudio, de manera similar se comportó la prevalencia de acuerdo al sexo (71,7% en los hombres y de 67,1% en las mujeres). Las diferencias pueden deberse a que en el estudio mexicano utilizaron el Michigan Neuropathy Screening Instrument, que tiene otros parámetros de valoración^{11,12}.

En un estudio local realizado con pacientes del Hospital José Carrasco Arteaga, León y Torres⁸ demostraron una prevalencia de neuropatía del 47,0%, (en los hombres de 46,4% y en las mujeres de 47,4%); similares a la del presente estudio. Esta similitud puede deberse a que se trabajó con pacientes de cultura, estilos de vida y edades similares; a pesar que el instrumento de valoración de la neuropatía fue diferente, él utilizó el United Kingdom Screening Test.

La frecuencia de neuropatía periférica de miembros inferiores se incrementa con la edad. En el estudio de Ibarra y col.¹¹, se demostró una prevalencia del 100,0% en personas entre 80-90 años. En el estudio realizado por Bansal, se determinó una prevalencia de 50,0% en los mayores de 70 años⁹, mientras que en el de León y Torres⁸ fue de 62,2% en los mayores de 65 años⁹, y en el presente, del 48,3% en este mismo grupo de edad.

La neuropatía de miembros inferiores está asociada con el tiempo de evolución de la diabetes (mayor a 5 años). Wang

y col.¹⁴ determinaron que el 92,7% de neuropatías se presentaron en los pacientes que tenían cinco o más años de evolución de la diabetes; en el estudio de León y Torres⁸, el 71,4%; en el de Ibarra y col.¹¹, el 58,9%¹⁴, y en el presente estudio el 80,6%. En todos los casos, las diferencias fueron significativas. Probablemente se deba al mayor tiempo de exposición a la enfermedad (diabetes) y a las comorbilidades (HTA, dislipidemias, enfermedades cerebrovasculares, etc.).

La asociación entre neuropatía con la hipertensión arterial produjo resultados diversos, según el lugar de estudio. Bansal no demostró asociación entre estas dos variables ($p=0,12$)⁹. León y Torres⁸ en su estudio demostraron asociación significativa ($p<0,001$), mientras que, en este estudio no se demostró asociación ($p=0,12$). Estas diferencias se pueden deber a las diversas formas de clasificar la hipertensión arterial y a la dificultad de medir el tiempo de exposición a la misma⁸.

En los estudios citados, al igual que en el presente, no se determinó asociación entre neuropatía periférica de miembros inferiores con el índice de masa corporal ≥ 30 Kg/m². Es de anotar que las frecuencias de obesidad superan el 30,0% en todos los estudios, pero esta patología se relaciona más con problemas macrovasculares⁸.

Finalmente, la relación entre obesidad abdominal y neuropatía periférica de miembros inferiores arrojó resultados discrepantes. Wang y col.¹⁴, encontraron asociación estadística ($p=0,001$), en tanto que, en el presente, el valor p fue de 0,33. Las diferencias pueden deberse a la manera distinta de clasificar la obesidad abdominal y a la variación constitucional de las poblaciones estudiadas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas que hicieron posible el desarrollo de esta investigación; participantes del estudio, personal médico y administrativo de la Fundación Donum, y de manera especial al Dr. Jaime Vintimilla Maldonado, quien, con sus conocimientos, fue un apoyo fundamental para la correcta conclusión de la presente.

Referencias

1. Alonso Martín DE, Roldán Martín MB, Álvarez Gómez MÁ, Yelmo Valverde R, Martín-Frías M, Alonso Blanco M, et al. Impacto de la educación diabetológica en el control de la diabetes mellitus tipo 1 en la edad pediátrica. *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2019 Jan 23];63(10):536–42. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092216301346>
2. Vintimilla EC, Vintimilla Molina JR, Del Rocío Parra C, Martínez Santander DA, Martínez Santander CJ, Del Rocío Andrade Coronel N, et al. Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Latinoam Hipertens*. 2018;13(4):356–60.
3. Henke P, Driver VR, Zinszer KM, Murad MH, Marston W, Hingorani A, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* [Internet]. 2016;63(2):3S-21S. Available

from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.003>

4. Bello-Hernández Y, García-Valdés L, Cruz S, Pérez D, Vega D, Torres E, et al. Prevalencia de *Malassezia* spp en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo con el control glucémico Prevalence of *Malassezia* spp in type 2 diabetes mellitus according to glycemic. *Med Interna Mex*. 2017;33(5):612–7.
5. Stott D, Bolten M, Paraschiv D, Papastefanou I, Chambers JB, Kametas NA. Longitudinal hemodynamics in acute phase of treatment with labetalol in hypertensive pregnant women to predict need for vasodilatory therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Apr 26];49(1):85–94. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.17335>
6. Green P, MacLeod CJ. SIMR : an R package for power analysis of generalized linear mixed models by simulation. Nakagawa S, editor. *Methods Ecol Evol* [Internet]. 2016 Apr [cited 2019 Apr 26];7(4):493–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/2041-210X.12504>
7. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Apr 26];63(2):3S-21S. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S074152141502025X>
8. León OC, Torres E. Prevalencia de neuropatía diabética en pacientes diabéticos de consulta externa del Hospital José Carrasco Arteaga. Tesis de postgrado. Cuenca: Universidad de Cuenca, Escuela de Medicina; 2010.
9. Bansal D, Gudala K, Muthyala H, Prasad H, Nayakallu R, Bhansali A. Prevalence and risk factors of development of peripheral diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus in a tertiary care setting. *Journal Of Diabetes Investigation*. 2014;5(6):714-721
10. Vizcaíno Eyc. Polineuropatía diabética: Prevalencia y factores asociados en una población colombiana. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2012;2(2):264-273
11. Ibarra C, De Jesús J, Hernández R, Nieves R, Leyva R. Prevalencia de Neuropatía periférica en diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención. *Revista Médica de Chile*. 2012;140(9):1126-1131.
12. Bastyr EJ, Price KL, Bril V. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther*. 2005;27(8):1278-1294
13. Yang Z, Chen R, Zhang Y, Huang Y, Hong T, Sun F, Ji L, Zhan S. Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010974. DOI: 10.1002/14651858.CD010974.
14. Wang D, Bakhotmah B, Hu F, Alzahrani H. Prevalence and Correlates of Diabetic Peripheral Neuropathy in a Saudi Arabic Population: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e10693