

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN DIABETES MELLITUS: UNA
MANERA CLÍNICA DE IDENTIFICAR LA ENFERMEDAD
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICA CIRUJANA

PRESENTA:

M.P.S.S. ANA GABRIELA FUENTES NAVA

DIRECTOR:

E. EN C.G. MARCO ANTONIO MONDRAGÓN CHIMAL

REVISORES:

M. EN I.C. CATALINA MIRANDA SUCEDO

M.C. ABRAHAM DIEGO REYES

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2014

ÍNDICE

I. Antecedentes	1
I.1 Introducción	1
I.2 Definición de diabetes mellitus (DM)	1
I.3 Etiología	1
I.4 Clasificación	2
I.4.1 Prediabetes	2
I.5 Criterios diagnósticos	3
I.6 Epidemiología de la diabetes mellitus	4
I.7 Importancia de detectar la DM no diagnosticada	6
I.8 Manifestaciones dermatológicas de la diabetes mellitus	7
I.9 Consideraciones bioquímicas	8
I.10 Clasificación de las manifestaciones cutáneas de la DM	9
I.11 Marcadores cutáneos específicos de DM	10
I.12 Manifestaciones cutáneas asociadas con DM	25
I.13 Manifestaciones cutáneas de las complicaciones de la DM	39
I.14 Infecciones cutáneas	42
I.15 Manifestaciones cutáneas del tratamiento de la DM	48
II. Planteamiento del problema	55
II.1 Pregunta de investigación	56
III. Justificaciones	57
IV. Objetivos	58
IV.1 Objetivo general	58
IV.2 Objetivos específicos	58
V. Material y método	59
V.1 Identificación de la literatura	59
V.2 Selección de los estudios	60
V.3 Evaluación de la calidad de los estudios	61
V.4 Recolección de los datos y control de los procesos	63
V.5 Síntesis de los datos	64

V.6 Esquema de trabajo	64
VI. Límite de espacio	65
VII. Desarrollo del esquema de trabajo	66
VIII. Resultados	68
IX. Conclusiones	83
X. Sugerencias	84
XI. Implicaciones éticas	85
XII. Organización	85
XIII. Bibliografía	86

Dedicatoria

“Has de tu vida un sueño, y de tu sueño una realidad”

Antoine de Saint-Exupéry

A Dios.

Por regalarme la vida, permitirme llegar hasta aquí y llenarme de fuerza para cumplir cada sueño.

A mis padres, quienes me han dado todo, por su apoyo incondicional, sus consejos, sus valores, pero sobre todo su amor que me ha convertido en la mujer que soy.

A ustedes siempre mi corazón y agradecimiento.

A mi hermano, gracias por ser el mejor hermano, por tu amor, apoyo y compañía en cada paso que doy,

A mis abuelos, por su sabiduría que ha influido para cumplir cada meta, este escalón es para ustedes, gracias por todo su amor.

A mis maestros y pacientes, de los que he aprendido más de lo que imaginan

A mi familia, y a todas las personas que directa o indirectamente participaron en la elaboración de este trabajo.

Alejandro, gracias por inspirarme a cumplir cada objetivo, por tu amor y tu paciencia, este trabajo lleva mucho de ti. Hoy puedo decir que hemos avanzado un paso más de la mano, nunca me sueltes.

Y a mi Leo, por supuesto, ya te has convertido en el motor de mi vida. Te amo.

I. ANTECEDENTES

I.1 INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es uno de los problemas de salud pública más importantes en México y en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la epidemia de diabetes como una amenaza mundial. La diabetes es la principal causa de muerte en México, además de ser una causa común de discapacidad, muerte prematura y gastos importantes para su prevención, control y en especial sus complicaciones.¹

I.2 DEFINICION DE DIABETES MELLITUS

Existen diferentes formas de definir a la diabetes, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) la define como un “grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultado de defectos en la secreción o acción de la insulina o ambas”.²

En México, de acuerdo a la guía de práctica clínica para el diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de prediabetes y diabetes mellitus 2 en Adultos en el Primer Nivel de Atención se define como “un conjunto de enfermedades sistémicas, crónico degenerativas, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales.”³

I.3 ETIOLOGÍA

Varios procesos están involucrados en el desarrollo de la diabetes. Estos varían desde destrucción autoinmune de las células β pancreáticas con deficiencia de insulina como consecuencia, hasta anomalías que resultan en resistencia a la acción de la insulina. En la diabetes mellitus tipo 2, la deficiencia en la secreción y acción de la insulina frecuentemente coexisten.^{2,4}

I.4 CLASIFICACIÓN

La diabetes se clasifica de acuerdo a su etiología en cuatro grandes grupos: ²

- Tipo 1. Existe destrucción de las células β -pancreáticas que habitualmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina.
- Tipo 2. Abarca desde una resistencia a la insulina con deficiencia relativa de la hormona, hasta un defecto en su secreción con resistencia a la misma.
- Otros tipos. Incluyen defectos genéticos de las células β -pancreáticas, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exócrino, endocrinopatías, inducida por medicamentos, infecciosa, formas no comunes de diabetes inmunogénica y otros síndromes genéticos asociados con diabetes.
- Diabetes gestacional. Tiene su inicio o reconocimiento durante el embarazo.

I.4.1 PREDIABETES (PACIENTES CON RIESGO INCREMENTADO)

En 1997 y 2002 el Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus reconocieron un grupo intermedio de individuos quienes no reúnen los criterios para realizar el diagnóstico de DM, pero presentan niveles de glucosa más altos de los considerados como normales. Para estos pacientes se incluyeron los términos de glucemia alterada en ayuno (GGA) (niveles de glucemia en ayuno entre 100 y 125mg/dl) y tolerancia alterada a la glucosa (TAG) [Intolerancia a la glucosa] (niveles de glucemia de 140 a 199mg/dl al transcurrir dos horas posterior a un test de tolerancia oral a la glucosa).

Los pacientes que presentan GGA o TAG se encuentran en el grupo de prediabetes, indicando que tienen un riesgo relativamente alto de desarrollar diabetes en un futuro.

Es importante mencionar que el reporte del Comité de Expertos de la ADA en el 2003 reportó una disminución en los niveles de referencia de la glucemia alterada en ayuno de 110mg/dl a 100mg/dl, en parte para asegurar que la prevalencia de la GAE fuera similar a la de la tolerancia alterada a la glucosa. Sin embargo la Organización Mundial de la Salud y muchas otras organizaciones de diabetes no han adoptado este cambio en los niveles de la GAE.

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) se utiliza más comúnmente para identificar diabetes en pacientes con factores de riesgo, sin embargo se ha notado que es muy útil

para identificar a aquéllos que están en alto riesgo de desarrollar la enfermedad en un futuro. Según la ADA niveles de HbA1c entre 5.7 y 6.4% incluyen a los pacientes con prediabetes. Por estas razones el nivel más apropiado para iniciar medidas preventivas es entre 5.5 y 6%.⁵

I.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En la siguiente tabla se presentan los criterios diagnósticos para diabetes mellitus según la Sociedad Americana de Diabetes (ADA).

Tabla 1: Criterios diagnósticos para DM según la ADA:

Hemoglobina glucosilada (HbA1c) \geq 6.5** O
Glucosa plasmática en ayuno \geq 126 mg/dl (Ayuno definido como no ingesta calórica en por lo menos 8 horas) ** O
En una prueba de tolerancia oral a la glucosa (75g de glucosa anhídrica disuelta en agua) un resultado de glucemia plasmática a las 2 horas \geq 200mg/dl ** O
Glucemia plasmática al azar \geq 200mg/dl en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica
** Los criterios 1-3 deben confirmarse con una segunda prueba

Tomado de: Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus: American Diabetes Association: Diabetes Care 2014

I.6 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

De acuerdo a los datos de la Federación Internacional de Diabetes, en el año 2013, 382 millones de personas se reportaron afectados por ésta condición, la mayoría entre 40 y 59 años de edad; y se espera que aumente a 592 millones para el año 2035. El 80% de los afectados viven en países de ingresos medios y bajos.⁶

En 2013 la diabetes causó 5.1 millones de muertes: cada 6 segundos muere una persona por ésta causa; la mitad de las cuales ocurren en personas menores de 60 años.⁶

En nuestro país, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, reporta que del total de la población de adultos en México, 9.17% reportó tener un diagnóstico previo de diabetes, lo que equivale a 6.4 millones de personas, de los que únicamente el 83.75% atiende esta condición de salud y sólo el 25% se encuentra en control metabólico.

Los estados con prevalencias más altas son: Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí.^{7,8,9,10}

Por lo que se refiere a la población de adolescentes, el diagnóstico previo de diabetes se reportó para 0.68%, lo que representa alrededor de 155 000 individuos entre 10 y 19 años de edad que ya han sido diagnosticados con diabetes.⁸

IMPACTO DE LA DIABETES MELLITUS EN EL MUNDO

La diabetes se está convirtiendo rápidamente en la epidemia del siglo XXI y en un reto de salud global, estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que a nivel mundial, de 1995 a la fecha casi se ha triplicado el número de personas que viven con diabetes.⁹

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México, son (en ese orden) los países con mayor número de diabéticos.^{8,9,10}

El gasto sanitario mundial por la diabetes ha originado al menos 471,000 millones de dólares de gasto sanitario en 2012; el 11% de los gastos totales en sanidad en adultos (20-79 años).

La diabetes aumenta el riesgo de cardiopatía y accidente vascular cerebral. Un 50% de los pacientes con diabetes mueren de enfermedad cardiovascular.

La neuropatía diabética combinada con la reducción del flujo sanguíneo incrementa el riesgo de úlceras de los pies y, en última instancia, amputación. Aunque puede ocasionar problemas muy diversos, los síntomas frecuentes consisten en hormigueo, dolor, entumecimiento o debilidad en los pies y las manos.

La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera. Al cabo de 15 años con diabetes, aproximadamente un 2% de los pacientes pierden por completo la vista y un 10% sufren un deterioro grave de la visión.

La diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal, de un 10 a 20% de los pacientes con diabetes mueren por esta causa.¹⁰

IMPACTO DE LA DIABETES MELLITUS EN MÉXICO

En México, en 1993 la prevalencia de diabéticos con diagnóstico conocido en población mayor de 20 años fue de 4.0%, mientras que en 2000 y 2007 se describió una prevalencia del 5.8 y 7% respectivamente. Por otro lado, de acuerdo con las encuestas nacionales de esos mismos años, se ha demostrado la alta prevalencia de condiciones comórbidas en la población diabética, lo cual contribuye de manera importante a la mayor incidencia de complicaciones macro y microvasculares.⁸

Constituye uno de los problemas de salud pública más importantes en el país, aumenta los gastos en los servicios médicos, representando un gasto de 3,430 millones de dólares al año en su atención y complicaciones.¹⁰

En general, del total de individuos que reportan diagnóstico previo, 47.6% reportó que algún médico les había mencionado que padecían visión disminuida, 38% ardor, dolor o pérdida de sensibilidad en los pies, 13.9% daños en la retina, como las tres complicaciones más frecuentes. Por gravedad 2% reportó amputaciones, 1.4% diálisis, 2.8% infartos. Para todas las complicaciones, la proporción se incrementa con el tiempo de diagnóstico.

En los pacientes con diabetes el riesgo de muerte es al menos dos veces mayor que en las personas sin diabetes. Se ha estimado que la esperanza de vida en pacientes con diabetes se reduce entre 5 y 10 años. En México la diabetes mellitus ocupa el primer lugar en mortalidad y la edad promedio de las personas que murieron por diabetes en 2010 fue de 66.7 años, lo que sugiere una reducción de 10 años.^{7,8,9,10}

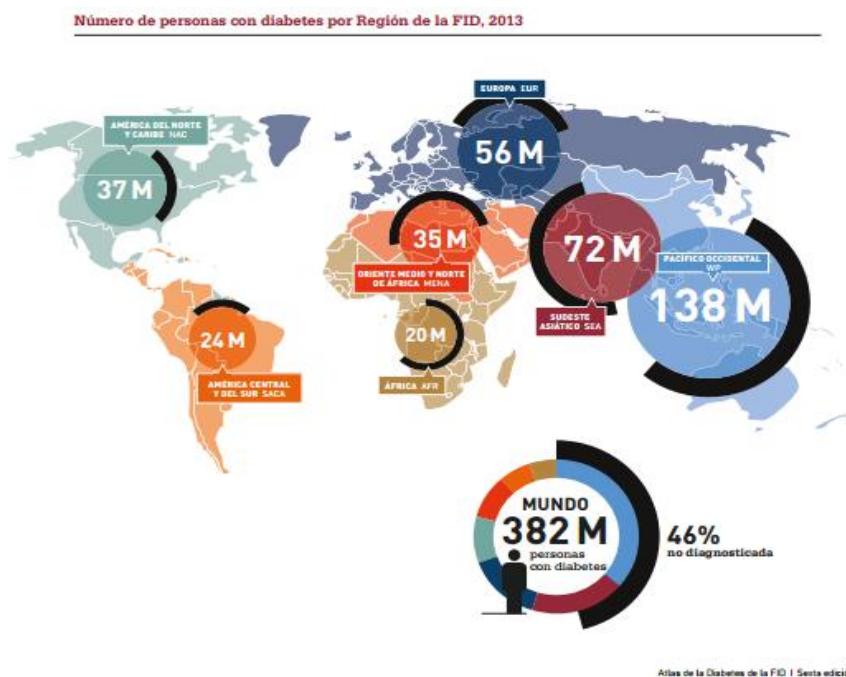
1.7 IMPORTANCIA DE DETECTAR LA DIABETES MELLITUS NO DIAGNOSTICADA

La Federación Internacional de Diabetes (FID) estima que a nivel mundial unos 175 millones de personas, o cerca de la mitad de todas las personas con diabetes, no son conscientes de ello.^{6,7}

Una persona con diabetes puede vivir durante varios años sin mostrar ningún síntoma, pero durante este tiempo, los altos niveles de glucemia están dañando silenciosamente su cuerpo y pueden desarrollarse complicaciones. Las complicaciones asociadas con la diabetes mellitus son tan variadas que incluso mostrando síntomas puede no pensarse en la diabetes como causa.^{6,8,10}

En términos de las diferencias por nivel socioeconómico, se encontraron proporciones menores entre las personas del menor nivel, en tanto que en todos los casos, las personas de mayor nivel presentan proporciones de diagnóstico de diabetes mayores al promedio del grupo de edad y sexo. Es posible que una parte de la diferencia esté relacionada con una menor proporción de diagnóstico y no con menor prevalencia de diabetes.⁸

Figura 1: Número de personas con diabetes por Región



Tomado de: Atlas de la Diabetes de la FID / Sexta edición

I.8 MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DE LA DIABETES MELLITUS

Estimaciones previas de la prevalencia de manifestaciones cutáneas de la diabetes oscilaban en por lo menos una tercera parte de los diabéticos, sobre el 30%,^{4,11} la actual prevalencia de las manifestaciones cutáneas de la diabetes se acerca al 100%.¹² Dentro de las manifestaciones cutáneas de la diabetes se encuentran infecciones, trastornos cutáneos secundarios a complicaciones de la diabetes como úlceras diabéticas y síndrome de pie diabético, marcadores cutáneos específicos de la DM, trastornos cutáneos asociados con diabetes mellitus y complicaciones debidas a la terapia de diabetes.^{4,11,12}

A continuación se muestra la incidencia de una serie de manifestaciones que se consideran marcadores específicos de la enfermedad:

Tabla 3: Incidencia de las manifestaciones cutáneas más comunes en diabetes mellitus

Enfermedad	Incidencia	Patogénesis	Tratamiento
Acantosis nigricans	50-60%	Defectos en los receptores de insulina con hiperinsulinemia	Control de la glucemia y reducción de peso
Dermopatía diabética	30-60%	Microangiopatía	Ninguno
Pie diabético	15-25%	Microangiopatía Neuropatía	Control metabólico Quirurgico
Escleroderma diabeticorum	2.5-14%	Degradación lenta del colágeno	PUVA
Necrobiosis lipóidica diabeticorum	0.3%	Microangiopatía Neuropatía	Esteroides intralesionales
Bulas diabéticas	<5%	Reducción en el umbral de la formación de ámpulas	Ninguno
Granuloma anular	0.3%	Inmunológica	PUVA
Xantomatosis eruptiva	<0.1%	Dislipidemia	Control metabólico

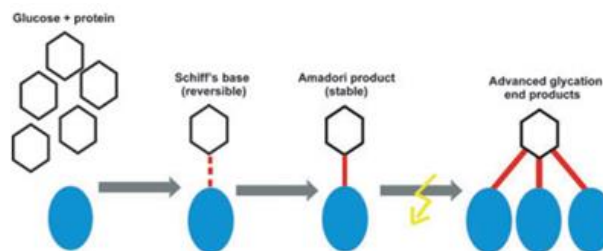
I.9 CONSIDERACIONES BIOQUÍMICAS

En presencia de hiperglucemia, con déficit de insulina, la glucosa seguirá vías no insulino-dependientes: a) vía de los polioles, b) autooxidación de los azúcares con producción exagerada de los radicales libres y c) glucosilación no enzimática de las proteínas. Todo esto ocasionando hipoxia y alteraciones en la calidad de las membranas basales.¹³

La glucosa tiene una predilección para unirse a proteínas por un proceso denominado glucosilación no enzimática, la cual consiste en la unión covalente del oxígeno con un átomo de nitrógeno, ya sea en el grupo amino-alfa del aminoácido terminal, o en el grupo amino-epsilon de la lisina (reacción de Maillard). Este paso de condensación resulta en la formación de una base Schiff, que es una reacción reversible; sin embargo después existe una reconfiguración interna de la molécula, llamada reorganización Amadori, que resulta en la formación de una cetamina, que tiende a no revertir la base Schiff. Estos productos finales son los productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs) que se acumulan en los pacientes diabéticos.^{11,13}

Los procesos de glucosilación no enzimática ocurren también en pacientes sin diabetes, pero en menor grado, esta glucosilación gradual de las proteínas puede ser responsable de algunos de los cambios asociados al envejecimiento; la glucosilación de la membrana de los glóbulos rojos es aparentemente responsable de la rigidez del eritrocito diabético. La glucosilación del colágeno da como resultado cambios biomecánicos, así como aumento en la rigidez, disminución en su solubilidad y resistencia a la degradación enzimática.^{4,13} (Figura 2)

Figura 2: Glucosilación no enzimática



I.10 CLASIFICACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE DIABETES MELLITUS

Existen en la literatura diversas clasificaciones de las manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus: Fitzpatrick y cols.¹⁴ las dividieron en aquellas que acompañan a las alteraciones metabólicas agudas, las que se relacionan con las alteraciones crónico-degenerativas, y por último alteraciones dermatológicas que ocurren más frecuentemente en el paciente diabético pero no se correlacionan con las complicaciones de ésta. Miracle-López S y de la Barreda-Becerril F.⁴ las clasifican en: infecciones cutáneas y enfermedades cutáneas no infecciosas asociadas a diabetes mellitus. Murphy-Chutorian B et al.¹³ las clasificaron en 3 grupos: Marcadores cutáneos específicos de diabetes mellitus, manifestaciones cutáneas no específicas asociadas con diabetes mellitus y otros trastornos dermatológicos a considerar en el paciente con diabetes mellitus.

En la presente revisión se clasificarán en: (1) Marcadores cutáneos específicos de DM, (2) Manifestaciones cutáneas asociadas con DM (3) Manifestaciones cutáneas de las complicaciones de la DM (4) Infecciones y (5) Manifestaciones cutáneas del tratamiento de la DM; como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 4: Clasificación de las manifestaciones cutáneas de la DM

1. Marcadores cutáneos específicos de DM	2. Manifestaciones cutáneas asociadas con DM	
Acantosis nigricas Dermopatía diabética Esclerodermia diabetorum Necrobiosis lipoidica diabetorum Bulas diabéticas Granuloma anular Xantomatosis eruptiva Dermatitis perforantes adquiridas	Síndrome de engrosamiento cutáneo Acrocordones Xantosis Rubeosis faciei Telangectasia periungueal Prurito generalizado Eritema palmar Calcifilaxis	Liquen plano Púrpura pigmentada Vitiligo Psoriasis Hemocromatosis Glucagonoma Eritema erisipeliforme Sarcoma de Kaposi Siringoma de células claras

3. Manifestaciones de las complicaciones de la DM	4. Infecciones	5. Manifestaciones cutáneas del tratamiento
Macroangiopatía Microangiopatía Neuropatía diabética Síndrome de pie diabético	Infecciones micóticas Infecciones bacterianas	Insulina Hipoglucemiantes orales

En el capítulo siguiente se describirán las manifestaciones cutáneas asociadas con la diabetes mellitus, indicando sus principales características, incidencia, prevalencia y tratamiento.

I.11 MARCADORES CUTÁNEOS ESPECIFICOS DE DIABETES MELLITUS

ACANTOSIS NIGRICANS (AN)

Esta patología tiene una prevalencia mundial del 1 al 13.3%,⁴ con predominio en nativos americanos, africanos americanos e hispanos de raza negra.¹² La prevalencia de la AN en pacientes con DM es del 50 al 60% y parece estar en aumento debido al número creciente de pacientes con DM tipo 2, obesidad y síndrome metabólico.¹¹

La acantosis nigricans es el marcador cutáneo de un grupo heterogéneo de alteraciones endócrinas que se caracterizan por resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina contribuye significativamente a la patogénesis de la DM tipo 2.¹³

Existen 2 formas: benigna y maligna, las dos son similares clínica e histológicamente. La variante maligna no se asocia con DM, se trata de un síndrome paraneoplásico raro que se asocia principalmente con adenocarcinoma de estómago.^{11,12,15}

La forma benigna se considera un marcador de resistencia a la insulina, ocurre de manera característica en pacientes con DM tipo 2 y obesidad. La forma benigna también se asocia con otras alteraciones endocrinológicas que involucran resistencia a la insulina como: síndrome de ovario poliquístico, lipodistrofia, acromegalia, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, patología tiroidea y leprechaunismo.

La AN se caracteriza por la presencia de hiperplasia papilomatosa aterciopelada de la epidermis, con hiperpigmentación intensa, predomina en áreas de flexión, en la región axilar, inguinal y los pliegues del cuello.^{4,12,15} Por lo general es asintomática, pero puede existir dolor, mal olor o maceración en algunos casos.^{12,15} Puede llegar a existir la presencia de parches verrugosos en nudillos y otras superficies extensoras, con hiperqueratosis de las palmas y plantas.⁴

La AN se ha reportado también como efecto local adverso de la inyección repetida de insulina por la hiperinsulinemia local, rotar los sitios de inyección puede prevenir o revertir esta reacción.¹²

Histológicamente se observa hiperqueratosis, papilomatosis epidérmica y moderada acantosis. No hay cambios en el número de melanocitos ni en el contenido de melanina, la hiperpigmentación resulta principalmente de un epitelio engrosado con queratina.^{11,12,15}

Se cree que se origina por los altos niveles de insulina que se une a los receptores de factores de crecimiento similares a la insulina que estimulan la proliferación de queratinocitos y fibroblastos.^{4,13,15}

El diagnóstico de AN es clínico y su presencia debe apresurar la búsqueda de resistencia a la insulina y diabetes.^{11,12}

El tratamiento se enfoca en la causa subyacente. En el paciente diabético el control de peso, restricción dietética y actividad física son de gran importancia pues han probado ser el tratamiento más efectivo, la reducción en el peso y ejercicio mejoran la resistencia a la insulina. El tratamiento puramente dermatológico que no ataca la hiperinsulinemia sólo muestra beneficio temporal, no obstante queratolíticos tópicos (ácido salicílico, ácido retinoico y lactato de amonio) e isotretinoína oral pueden reducir el engrosamiento, disminuir el mal olor y el malestar. La isotretinoína oral mejora la AN, pero esta regresa al discontinuar el medicamento.^{12,15}

Figura 3: Acantosis Nigricans en cuello



Tomado de: Murphy-Chutorian B, et al. Dermatologic manifestations of Diabetes Mellitus: a Review. *Endocrinol Metab Clin* 2013; N Am 42,869-898.

DERMOPATÍA DIABÉTICA

En 1964, Melin fue el primero en describir las lesiones de esta entidad, posteriormente Binkley le dio su denominación actual.¹³

La dermatopatía diabética es una de las manifestación cutáneas más comunes de la DM, se observa en 30 al 60% de los pacientes diabéticos^{4,12} sin embargo no es específico, pues 20% de las personas sin DM, muestran éstas lesiones, predomina en varones adultos. (70%).^{4,13,15} Es generalmente aceptado que 4 o más manchas en las piernas aumenta la probabilidad de que presente DM, por lo que todos los casos deben de ser estudiados.¹² Se presenta en la DM tipo 1 y 2.¹³

La dermatopatía diabética se caracteriza por manchas usualmente atróficas, hiperpigmentadas, ovals o redondeadas distribuidas bilateralmente más no simétricamente, sin escamas ni costras en su superficie, que parecen consistentes con atrofia postraumática e hiperpigmentación postinflamatoria en piel pobremente vascularizada. Usualmente aparecen en piernas, predominantemente en la región pretibial, pero también pueden aparecer en antebrazos, muslos y maléolos laterales.^{4,12,13,15} Las lesiones pueden preceder el inicio del metabolismo alterado de la glucosa.¹⁵

Histológicamente las lesiones tempranas muestran edema de la dermis papilar, extravasación de eritrocitos e infiltración linfocitaria leve. Las lesiones tardías muestran atrofia de la epidermis, capilares de pared engrosada en la dermis papilar y extravasación de eritrocitos.^{4,12,13}

La causa no se ha entendido por completo, posiblemente se deba a una atrofia postraumática e hiperpigmentación postinflamatoria. Se asocia con microangiopatía, más cambios capilares.^{12,13}

Algunos de los factores que influyen para el desarrollo de complicaciones tardías pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la dermatopatía diabética. La dermatopatía diabética puede fungir como un signo clínico de afección microvascular en otros tejidos, por lo que los pacientes diabéticos con esta alteración pueden presentar además nefropatía, retinopatía, neuropatía.^{4,11,13}

El tratamiento es complicado, aunque alguna lesiones se resuelven espontáneamente.¹⁵ Los pacientes con dermatopatía diabética no mejoran con el control glucémico y el tratamiento más importante es la protección contra traumatismos.¹³

Por la asociación entre la dermatopatía diabética con enfermedad coronaria, neuropatía, retinopatía y nefropatía, el tratamiento se debe direccionar hacia estas complicaciones.^{4,11}

Figura 4: Dermopatía diabética



Tomado de: Chakrabarty A, et al. Cutaneous Manifestations of Diabetes. In: Robert A. Norman DO. Diagnosis of Aging Skin Diseases. 1ª ed. 2008. p. 256.

ESCLEREDERMA DIABETICORUM (ED)

Es un desorden del tejido conectivo primariamente asociado con la DM tipo 2. La forma asociada a DM generalmente muestra un curso lento y no resolutivo.^{11,12} Afecta del 2.5 al 14% de los pacientes con diabetes, con una relación hombre/mujer de 4:1.^{12,13,15} Los pacientes generalmente son diabéticos tipo 2 de larga evolución, obesos y mal controlados. El escleroderma diabético se relaciona con insulinoresistencia, retinopatía, hipertensión y enfermedad isquémica.¹³

Se caracteriza por un engrosamiento de la dermis reticular que afecta a la nuca, hombros y espalda con extensión ocasional a la cara, pecho, brazos y abdomen. La piel afectada se vuelve dura, gruesa, puede ser eritematosa y tener apariencia de piel de naranja. Usualmente es asintomática pero puede haber dolor y disminución de la movilidad y sensibilidad.^{12,15}

El diagnóstico histopatológico requiere una biopsia excisional del engrosamiento, los hallazgos microscópicos revelan un marcado engrosamiento de la dermis reticular con fibras de colágeno engrosado y separadas por depósitos de mucina. La epidermis permanece sin alteraciones.^{11,12,13} Con tinciones especiales se demuestra un incremento de los mucopolisacáridos ácidos como el ácido hialurónico.¹³

Los factores patogénicos se cree que son degradación lenta del colágeno aunado a una sobre-estimulación de síntesis de colágeno y fibroblastos debidos a la hiperinsulinemia.¹¹

Escleroderma diabeticorum no debe confundirse con escleroderma de Buschke ni con escleroderma sistémica. Escleroderma de Buschke y escleroderma diabeticorum se usan frecuentemente de manera intercambiable en la literatura, sin embargo aunque la presentación clínica es indistinguible, el escleroderma de Buschke aparece en niños después de una infección viral o bacteriana del tracto respiratorio superior y se resuelve sin intervención en 18 meses aproximadamente.^{12,13} Existe una rara complicación con afectación de todo el cuerpo y órganos (los pacientes se encuentran con disfunción respiratoria).¹¹

El tratamiento es difícil, la terapia PUVA ha mostrado ser la más efectiva, también se obtienen buenos resultados con dosis altas de penicilina. Otras terapias que se han recomendado incluyen: control glucémico estricto con bomba de insulina, esteroides

potentes tópicos e intralesionales, penicilamina, insulina intralesional, dosis bajas de metrotexate, prostaglandina E1 y pentoxifilina.^{11,12}

Figura 5: Escleroderma diabeticorum de la nuca



Tomado de: Murphy-Chutorian B, et al. Dermatologic manifestations of Diabetes Mellitus: a Review. Endocrinol Metab Clin 2013; N Am 42,869-898.

Figura 6: Hombre de 41 años con DM2 con piel gruesa e inflexible del hombro



Tomado de: Murphy-Chutorian B, et al. Dermatologic manifestations of Diabetes Mellitus: a Review. Endocrinol Metab Clin 2013; N Am 42,869-898.

NECROBIOSIS LIPOÍDICA DIABETICORUM (NLD)

En 1929, Oppenheim fue el primer autor en describir esta entidad que se presentaba como una reacción cutánea relacionada con la diabetes, a la que denominó dermatitis atrophicans lipoides diabética. En 1932, Urbach le dio su denominación actual.¹³

La NL es el marcador cutáneo de DM más conocido, más no el más frecuente, sólo del 0.3% a 1.6% de los pacientes la presentan,^{4,13,15} 60% de los pacientes con NLD tienen DM asociada y 20% intolerancia a la glucosa e historia familiar de DM. La NDL es más frecuente en mujeres (75-80%)^{12,13,15} que en hombres y se asocia tanto con la DM tipo 1 como con la tipo 2, aunque en la DM tipo 1 tiende a aparecer en edades más jóvenes. La NLD precede la DM en el 15% de los pacientes en un promedio de 2 años (rango de 0.5 a 14 años), en el 25% ocurren simultáneamente y en el 60% la NL aparece en pacientes con DM.^{12,13} Generalmente ocurre en la 3ª a 4ª décadas de la vida.^{4,15}

Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica granulomatosa de la piel,¹¹ caracterizada inicialmente por pápulas eritematosas pequeñas, firmes que gradualmente evolucionan y crecen. Las lesiones típicas son placas eritematosas bien definidas, induradas, anulares, que contienen un centro atrófico, ceroso, café-amarillento, telangiectásico y delimitadas por un borde granulomatoso, estrecho de color violáceo o café-rojizo. El color amarillento en la región central se cree que es debido a un adelgazamiento de la dermis que hace más visible al tejido subcutáneo.¹⁵ Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples y de 85 a 90% ocurren en las extremidades inferiores, especialmente en la región pretibial en algunas ocasiones cubriéndola por completo. En el 15% aparecen lesiones en otras áreas que incluyen manos, antebrazos, tronco, piel cabelluda y cara. Cuando la NL aparece en sitios menos comunes como piel cabelluda y cara es menos probable que el paciente sea diabético.¹³

Aparecen ulceraciones en aproximadamente 35% de los casos, de manera espontánea o secundarias a trauma.^{4,11-13} Otras veces pueden ser esclerodermiformes por aumento de tejido fibroso o anestésicas debido a destrucción de nervios cutáneos.¹³

La característica histopatológica de las lesiones tempranas es una vasculitis necrotizante neutrofílica, que progresa a endarteritis obliterante y a degeneración

secundaria de la colágena y destrucción de las estructuras anexas.⁴ En la dermis se observa una zona central con desorganización del colágeno, con haces separados y amorfos y una zona periférica con infiltrado de linfocitos, histiocitos, fibroblastos y algunas células epitelioides y gigantes en forma empalizada. La epidermis puede ser normal o con atrofia e infiltrado inflamatorio.^{11,13}

La fisiopatología no está comprendida del todo, se han implicado: vasculopatía, necrobiosis (degeneración del colágeno), inflamación, hipersensibilidad tardía, glucosilación no enzimática, traumatismo, alteración en la función leucocitaria, aumento en la agregación plaquetaria, insuficiencia vascular y vasculitis por deposición de complejos inmunes.^{4,11,12,13}

Ngo and colleagues.¹⁶ cambiaron la teoría de que la enfermedad vascular en el diabético con la isquemia resultante era el factor causal más importante, demostrando que de hecho, el flujo sanguíneo estaba aumentado en la NLD, incluso en las lesiones crónicas; y sugirieron que un proceso inflamatorio, como la vasculitis mediada por anticuerpos, es el factor central en la NLD.

El tratamiento de la NLD es problemático y desafiante, las modalidades terapéuticas más utilizadas incluyen:

Corticoides. Aplicaciones tópicas con o sin oclusión, o intralesionales (en el borde activo pueden detener la expansión) son efectivas. En la bibliografía se han descrito series de pacientes tratados con terapias cortas de corticoides sistémicos, con regresión total o parcial de las lesiones y con escasos efectos secundarios, aún en pacientes diabéticos.

Antiagregantes plaquetarios. Se han utilizado ácido acetilsalicílico y dipiridamol encontrándose beneficio en casos aislados o en estudios no controlados.

Cirugía. Se restringe a casos de lesiones ulceradas que no responden a otros tratamientos; consiste en la extirpación total de las lesiones, incluyendo la fascia muscular subyacente y la colocación de auto o heteroinjertos.

Otras modalidades de tratamiento incluyen inhibidores de la calcineurina, terapia de compresión, psoralenos + radiación ultravioleta A (PUVA), pentoxifilina, heparina, tretinoína tópica, anti TNF α , tacrolimus, ciclosporina, cloroquina, micofenolato de

mofetil, antimaláricos, excisión local con injerto de piel, terapia fotodinámica y terapia con láser de CO₂.^{4,11-13,15,17}

Sin intervención, la resolución espontánea se observa en el 13 al 19% de los casos de NLD después de 6 a 12 años,^{12,13} habitualmente dejando cicatriz o atrofia.¹² Se ha descrito que existe el riesgo de transformación maligna a carcinoma de células escamosas en algunos casos.¹¹

Figura 7: Necrobiosis lipoídica diabeticorum



Tomado de: Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Review article. Skin signs in diabetes mellitus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26,1203-1211.

BULLOSIS DIABETICORUM (BD)

Afecta al 0.5% de los pacientes con DM, muestra predisposición por el sexo masculino (2:1), especialmente en diabetes mellitus de larga evolución con neuropatía periférica.^{11,15} La edad de aparición tiene un promedio de 50 a 70 años, aunque se ha documentado en adolescentes y mayores de 80 años,¹² y afecta por igual a ambos sexos.¹³

Se trata de una enfermedad ampollosa, rara, no inflamatoria, específica de la DM. Se caracteriza por flictenas tensas, no dolorosas, sin eritema circundante, que aparecen de manera abrupta en una piel aparentemente normal, principalmente en el dorso y caras laterales de manos y pies, el tronco raramente se afecta. Los episodios agudos tienden a ocurrir durante el sueño, sin el antecedente de trauma. Por definición todas las personas con BD tienen diabetes mellitus, por lo general en el entorno de DM tipo1 con complicaciones tardías, pero también se ha encontrado en la DM tipo 2.^{11,13}

Las ampollas son claras, de contenido líquido, seroso, estéril, a menos que se compliquen con hemorragia o infección,⁴ usualmente en piernas y dorso de los pies, ocasionalmente en manos y brazos.¹⁵ Evolucionan de manera rápida, se ha reportado tan rápido como 15 minutos, y se pueden volver flácidas e incómodas a medida que crecen. Sorprendentemente los pacientes se reportan con buena circulación en la extremidad afectada, a pesar de que muestren también signos de complicaciones crónicas como neuropatía, retinopatía y nefropatía.^{4,12}

Las bulas diabéticas son un fenómeno heterogéneo, según los hallazgos microscópicos el tipo más común muestra la escisión intraepidérmica o subepidérmica a nivel de la lámina lucida, sin acantolisis. Esas lesiones generalmente se resuelven espontáneamente sin dejar cicatriz. Por el contrario, el segundo grupo muestra la escisión debajo de la unión dermoepidérmica con destrucción de las fibrillas de anclaje. Este tipo cura dejando cicatriz y atrofia.^{12,13} Existe un tercer tipo, del cual solo hay un caso reportado que consiste en la presencia de ampollas dolorosas en áreas fotoexpuestas; la microscopia electrónica muestra que estas lesiones se localizan en la lámina lúcida.¹³

Es imprescindible realizar diagnóstico diferencial de otros trastornos bulosos como erupción por drogas, pénfigo, penfigoide y porfiria cutánea tarda.^{11,12}

La patogénesis es aún incomprendida, se propone que la angiopatía diabética genera fragilidad de la piel y como consecuencia un umbral menor para la formación de ampollas.^{4,11,12} También la hipoglucemia, niveles de glucemia muy fluctuantes, microangiopatía, neuropatía, alteraciones en el metabolismo del calcio o magnesio, exposición a rayos UV, insuficiencia vascular y etiología autoinmune.^{4,12}

La presentación espontánea de ampollas, particularmente de distribución acral debe alertarnos para la búsqueda de diabetes mellitus.¹¹

Sin tratamiento la mayoría de las lesiones curan espontáneamente en 2 a 6 semanas sin dejar cicatriz, pero se ha reportado una duración de hasta 2 años. El tratamiento se basa en proteger la piel y prevenir infecciones. En caso de molestia se sugiere aspirar el contenido o se pueden utilizar compresas, se puede requerir el uso de antibióticos tópicos para prevenir infecciones. Las ampollas no complicadas se deben mantener intactas, en algunos casos la aspiración estéril puede prevenir la ruptura. Se

recomienda la regulación inmediata de la glucemia pues se ha encontrado que episodios de hipoglucemia preceden las erupciones.^{12,15}

Figura 8: Bullosis diabeticorum en tobillo



Tomado de: Tomado de: Chakrabarty A, et al. Cutaneous Manifestations of Diabetes. In: Robert A. Norman DO. Diagnosis of Aging Skin Diseases. 1ª ed. 2008. p. 256

Figura 9: Bullosis diabeticorum en región pretibial



Tomado de: Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Review article. Skin signs in diabetes mellitus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26,1203-1211

GRANULOMA ANULAR (GA)

Existen cinco variantes clínicas del GA que incluyen: localizado, subcutáneo, perforante, maculoso y generalizado. La asociación entre GA y diabetes ha sido controversial debido a que muchos estudios combinan datos de todas las variantes clínicas.¹² Aunque muchos estudios han tratado de probar una asociación entre el GA localizado y la diabetes mellitus, ninguna asociación ha sido claramente establecida, y la asociación entre el GA generalizado y la DM sigue siendo controversial.¹⁵ Murphy-Chutorian et al.¹² encontraron que sólo la forma generalizada tiene correlación consistente con diabetes. La asociación de DM con el granuloma anular típico no llega al 2% según las estadísticas.¹³

La prevalencia de GA entre los pacientes con diabetes es del 0.3%, sin embargo del 21 al 77% de los pacientes con GA tienen diabetes mellitus, predominantemente tipo 2. El GA es 2 veces más frecuente en las mujeres y puede ocurrir a cualquier edad, con un pico a los 50 años. Es de notar que hasta el 33% de los casos de GA generalizado se presentan de manera atípica en formas no anulares sino más bien coalescentes.¹²

Clínicamente el GA se caracteriza por múltiples pápulas que miden de 0.5 a 7cm, de color rosado o rojas que generalmente se distribuyen de manera simétrica en las extremidades inferiores, dorso de manos y pies y zonas del tronco expuestas al sol. Las lesiones se expanden gradualmente, formando anillos de bordes elevados con centro involucionado, por lo general son asintomáticas y no dejan cicatriz.^{4,11,12}

Se ha postulado que el GA es una reacción de hipersensibilidad de tipo IV.¹²

El examen histopatológico muestra la epidermis generalmente sin alteraciones. La dermis se observa con inflamación granulomatosa linfohistiocítica con un área central de degeneración de la colágena, múltiples células gigantes en la dermis y abundante mucina.^{11,12,13,15}

Las lesiones localizadas suelen resolverse sin intervención^{11,15} mientras que la forma generalizada muestra un curso prolongado que en algunas raras ocasiones se resuelve espontáneamente.¹⁵

Las opciones terapéuticas de primera línea para el tratamiento comprenden psoralenos + radiación ultravioleta A – 1 (PUVA), retinoides sistémicos y dapsona.

La forma generalizada en presencia de diabetes ha mostrado buena respuesta con isotretinoína.¹³

Las terapias de segunda línea, que han mostrado resultados favorables en casos aislados o pequeñas series de casos incluyen: terapia fotodinámica, crioterapia, corticoides orales, tópicos e intralesionales, clorambucil, clorpropamida, pentoxifilina, antimaláricos, ciclosporina, yoduro de potasio, inhibidores tópicos de la calcineurina, niacinamida, etanercept, infliximab, adalimumab y efalizumab.^{12,15}

Todos los casos de GA generalizado deben investigarse para diabetes.¹² También se ha asociado con malignidad, enfermedades de la glándula tiroides, infección por virus de la hepatitis B/C y VIH.¹¹

Figura 10: Granuloma anular en extremidad torácica



Tomado de: Murphy-Chutorian B, et al. Dermatologic manifestations of Diabetes Mellitus: a Review. Endocrinol Metab Clin 2013; N Am 42,869-898

XANTOMATOSIS ERUPTIVA

La xantomatosis eruptiva asociada a DM se acompaña de hiperlipidemia, glucosuria e hiperglucemia y es virtualmente patognomónica de hipertrigliceridemia. Ocurre en menos del 0.1% de los pacientes diabéticos.^{4,12,13,15}

Su manifestación clásica es la aparición súbita de sembradíos de pápulas amarillas, de 1 a 4 mm de diámetro con un halo eritematoso, que se localizan principalmente en las

superficies extensoras y nalgas, pueden ser pruriginosas. Suelen aparecer con fenómeno de Koebner en zonas de presión.^{4,11-13,15}

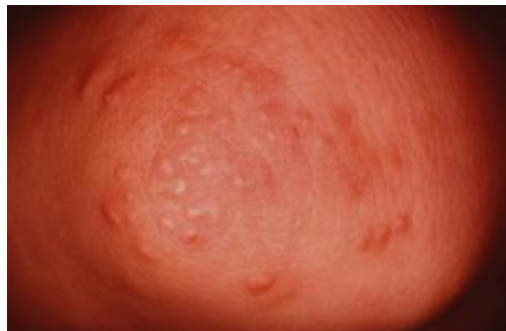
La fisiopatología está bien comprendida, los pacientes no controlados se encuentran en un estado deficiente de insulina lo que resulta en ausencia de actividad de la lipoproteína lipasa, consecuentemente hay un aclaramiento inadecuado de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLs) y de quilomicrones, lo cual conduce a un síndrome hiperlipémico, el cual de ser lo suficientemente grave puede llevar a la precipitación de xantomas eruptivos.^{12,15}

El hallazgo histológico clave consiste en acumulación de células espumosas e infiltrado de linfocitos y neutrófilos en la dermis.^{4,11-13,15}

El hecho de reconocer esta manifestación es de gran importancia pues apresura el estudio y tratamiento de la hiperglucemia e hiperlipidemia y puede evitar el deterioro del estado metabólico y manifestaciones más graves de la hiperlipidemia como complicaciones aterosclerosas y pancreatitis.¹²

La xantomatosis eruptiva suele resolverse con el control metabólico de carbohidratos y lípidos, en ocasiones dejando una hiperpigmentación postinflamatoria y en otras dejando cicatrices. Las estatinas y fibratos pueden optimizar el tratamiento.¹² Como tratamientos de corto plazo se han mencionado excisión, curetaje y terapia con láser (CO₂ y Erb: YAG láser).^{11,13,15}

Figura 11: Xantomas eruptivos en el codo



Tomado de: Murphy-Chutorian B, et al. Dermatologic manifestations of Diabetes Mellitus: a Review. *Endocrinol Metab Clin* 2013; N Am 42,869-898.

DERMATOSIS PERFORANTES ADQUIRIDAS

Comprenden un grupo de trastornos crónicos de la piel definidos histológicamente por perforación transepidérmica y eliminación de tejido conectivo de la dermis. Este grupo de trastornos se relaciona casi exclusivamente con insuficiencia renal crónica, suele aparecer en pacientes diabéticos con falla renal aguda, pero puede aparecer también en pacientes con falla renal sin diabetes.^{4,12} Se ha reportado una prevalencia mayor al 10% en pacientes con diálisis, pero ésta no mejora el curso de esta dermatosis.^{12,15} En este grupo se incluyen la enfermedad de Kyrle, la foliculitis perforante y la colagenosis reactiva perforante.¹³

Se caracteriza por pápulas y nódulos hiperqueratóticos, perifoliculares, muy pruriginosos, con un tapón central de queratina, pueden estar umbilicados. Aparecen en extremidades, tronco, región dorsal de las manos y menos frecuentemente en la cabeza. Las lesiones presentan el fenómeno de Koebner (aparición de lesiones propias de la dermatosis en zonas de presión o traumatismo), frecuentemente se exagera por excoiación.^{11-13,15}

Histopatológicamente se observa la epidermis hiperplásica con espongiosis marcada exactamente por arriba del tapón queratocico, el cual se compone principalmente de colágeno, fibras elásticas, restos nucleares y leucocitos polimorfonucleares.^{11,13,15}

La patogénesis no es comprendida aún, las teorías propuestas incluyen: 1) trastornos metabólicos que ocasionan alteraciones dérmicas o epidérmicas, 2) deposición de alguna sustancia no removida por la diálisis, que es reconocida como extraña y 3) microtrauma secundario al rascado o una manifestación de microangiopatía.¹² Se asume que existe eliminación transepidérmica de colágeno que conlleva a la colagenosis perforante reactiva adquirida.^{4,11}

Este grupo de dermatosis es relativamente refractaria al tratamiento, el evitar traumatizar las lesiones puede ayudar a resolverlas, por lo tanto el tratamiento sintomático mejorando el prurito es una estrategia central. Se han observado efectos benéficos con terapias como: queratolíticos tópicos, retinoides tópicos y sistémicos, alopurinol, PUVA, fototerapia UVB, corticoides tópicos e intralesionales, doxiciclina, antihistamínicos, crioterapia, y trasplante renal. El tratamiento de la enfermedad subyacente (diabetes mellitus, insuficiencia renal) es de vital importancia.^{11-13,15}

Figura 12: Colagenosis reactiva adquirida perforante



Tomado de: Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Review article. Skin signs in diabetes mellitus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26,1203-1211.

I.12 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS CON DM

Existen una serie de enfermedades que se han informado como más frecuentes en pacientes con DM. A excepción del glucagonoma, las demás pueden aparecer en pacientes no diabéticos y no tienen un mecanismo fisiopatológico común.

Entre las enfermedades metabólicas destacan la hemocromatosis, la porfiria cutánea tarda y el glucagonoma.

Otras son el síndrome de engrosamiento cutáneo, manifestaciones en las manos, acrocordones, xantosis, prurito, rubeosis faciei, psoriasis, vitíligo, el liquen plano, el sarcoma de Kaposi, los acrocordones, telangiectasia periungueal, eritema palmar, purpura pigmentada, calcifilaxis, siringoma de células claras y sarcoma de Kaposi.^{12,15}

SÍNDROME DE ENGROSAMIENTO CUTÁNEO

Se han identificado 3 formas de piel gruesa del diabético.^{4,12,15} (1) Escleroderma diabeticorum; (2) engrosamiento subclínico generalizado de la piel, y (3) Piel cérea con movilidad articular limitada. El primero ya fue descrito, los dos siguientes se describen a continuación:

El engrosamiento subclínico generalizado de la piel es una condición común y benigna, asintomática y generalmente pasa desapercibida, pero es mensurable comparada con sujetos control. Este engrosamiento puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, pero se ven más afectados manos y pies.

No está claro si las 3 formas de engrosamiento dérmico comparten una misma patogénesis. Explicaciones potenciales incluyen la glucosilación no enzimática de la colágena, haciéndola menos soluble; y la glucosilación no enzimática de la albúmina resultando en extravasación celular endotelial. Si cualquiera de estas explicaciones es correcta entonces un control de la glucemia más estrecho debería ser el tratamiento más efectivo de estas condiciones.^{4,12}

CONDICIONES CUTÁNEAS DE LAS MANOS:

a) Piel cérea con movilidad articular limitada

La movilidad articular limitada, también llamada queiroartropatía diabética, tiene una prevalencia entre el 30 y 40% de los pacientes, especialmente DM tipo 1 y se relaciona a complicaciones microvasculares como retinopatía, nefropatía y neuropatía (80%).

Se presenta clásicamente con restricción moderada a la extensión de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas que generalmente comienzan en el quinto dedo y con propagación radial.^{4,12,13,18,19} La afección es bilateral, simétrica y asintomática.^{13,18} Sin embargo su presentación no es exclusiva de la mano, pudiendo aparecer también en: muñecas, hombros, rodillas, tobillos, dedos de los pies y columna vertebral.¹⁸

El encontrar movilidad articular limitada junto con piel gruesa y cerosa en el dorso de las manos se conoce como esclerosis digital¹² y su incidencia es del 8 al 50% y es igual en ambos sexos.¹³

El engrosamiento de la piel del dorso de las manos puede ocurrir hasta en el 20 a 30% de los pacientes con DM,^{4,15} sin importar el tipo de diabetes.^{13,15}

Se caracteriza por presentar engrosamiento cutáneo similar a la esclerodermia en el dorso de las manos y dedos además de disminución en la movilidad articular, con contractura en flexión de los dedos.

Los hallazgos histopatológicos consisten en una epidermis normal y aumento del colágeno de la dermis inferior, con un engrosamiento e hialinización de las fibras colágenas en la dermis papilar y media.^{13,18,19}

La causa del engrosamiento cutáneo y la movilidad limitada se explican debido a que el estado hiperglucémico genera glucosilación avanzada del colágeno haciéndolo

resistente a la degradación y por tanto generando acumulación de éste el tejido. Existe una relación entre el aumento de la glucosilación del colágeno y la rigidez articular. Se ha propuesto también que la hiperinsulinemia provoca proliferación del colágeno.^{12,13,18,}

No existe un tratamiento definido para la queiroartropatía diabética, se recomienda la cinesiterapia activa y pasiva, consistente en tracciones pasivas en extensión de los dedos flexionados para frenar la evolución de la deformidad, así como el uso temprano y prolongado de ortesis correctoras en extensión para favorecer la ganancia articular. Entre otras opciones de tratamiento, se describen la tenolisis y la inyección de corticosteroides ante síntomas severos y en adultos.¹⁸

Figura 13: Piel cérea con movilidad articular limitada (signo del predicador)



Tomado de: Santamaría GV, Barrios GE. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. Revista del Centro Dermatológico Pascua 2001; Vol 10 (1).

b) Empedrado digital

En 1986 Huntley et al. reportaron una incidencia del empedrado digital del 75% en pacientes diabéticos y de aproximadamente el 21% en pacientes no diabéticos. Son más prevalentes en la DM2.

Se trata de una variante del engrosamiento de la piel, también conocido como (pápulas de Huntley), que se caracteriza por la aparición de múltiples micropápulas no inflamatorias, induradas, agrupadas en las superficies extensoras y región periungueal

de los dedos de las manos. Son típicamente asintomáticas, pero se pueden asociar con xerosis severa y prurito.^{11-13,19}

Los hallazgos histopatológicos muestran una epidermis hiperqueratósica e hipertrofia de la dermis papilar. El estrato córneo por general no se afecta.¹¹

El tratamiento del engrosamiento cutáneo se basa en el control glicémico estricto que revierte y previene esta condición. El empedrado digital ha mostrado mejoría con lactato de amonio al 12%, y no se ha visto mejoría con esteroides ni cremas hidratantes.¹²

Figura 14: Pápulas de Huntley en región dorsal de articulación interfalángica.



Tomado de: Fitzgibbons PG, et al. Hand Manifestations of Diabetes Mellitus. J Hand Surg Am 2008; 33(5):771-775.

c) Contractura de Dupuytren (CD)

Es un desorden fibroproliferativo crónico progresivo de la fascia palmar caracterizada por nódulos en la palma que evolucionan a nudos y contracturas de flexión, así como induración de la piel palmar causada por acortamiento de los ligamentos de anclaje de la piel.

La CD afecta aproximadamente al 20% de los pacientes diabéticos y la prevalencia aumenta con la edad. Entre los pacientes con CD del 13 al 39% tienen diabetes.¹² Se puede presentar como complicación del síndrome de piel gruesa.¹⁵

La patogénesis no es bien comprendida y parece ser independiente del control glucémico.^{12,19}

Figura 15: Contractura de Dupuytren



Tomado de: Murphy-Chutorian B, et al. Dermatologic manifestations of Diabetes Mellitus: a Review. *Endocrinol Metab Clin* 2013; N Am 42,869-898.

ACROCORDONES

Son fibromas suaves que se encuentran particularmente en pacientes con diabetes. La prevalencia aumenta con la edad y muestran una ligera predilección por el sexo femenino. Del 65 al 75% de los pacientes con acrocordones tienen diabetes franca y más del 80% tiene alteración en el metabolismo de los carbohidratos.¹²

Se caracterizan por ser crecimientos exofíticos, desde pápulas hasta pólipos pedunculados, de 1 a 6 mm de diámetro, asintomáticos, benignos, de color carne o menos frecuentemente hiperpigmentados, de superficie lisa o irregular. Suelen aparecer en párpados, cuello, axilas y otros pliegues cutáneos.^{12,15} Aunque asintomáticos, contienen fibras nerviosas por lo que pueden causar dolor si se irritan.¹²

Los hallazgos histopatológicos son disminución de las fibras de colágeno y de la vasculatura de soporte. Se afectan tanto la epidermis como la dermis en varios grados. La asociación de los acrocordones con la DM probablemente esté relacionada con el efecto proliferativo de la hiperinsulinemia sobre los queratinocitos,^{11,12} éstos también se asocian con poliposis colonica y virus del papiloma humano.¹²

Sudy et al.²⁰ demostraron recientemente que la presencia de múltiples acrocordones representa un marcador más sensible de un metabolismo de la glucosa alterado que la acantosis nigricans.

Se ha encontrado una correlación con la localización anatómica y la intolerancia a los carbohidratos, las mujeres con acrocordones en los pliegues inframamarios tienen mayor riesgo de DM.¹²

El tratamiento es necesario solamente por motivos estéticos, se pueden eliminar mediante biopsia, excisión por láser, crioterapia o electrodisecación.^{12,15,20} Los acrocordones se deben considerar como un signo de intolerancia a la glucosa, diabetes y riesgo cardiovascular elevado.¹⁵

Figura 16: Acrocordones



Tomado de: Fundación escuela para la formación y actualización de DM y nutrición

XANTOSIS

La frecuencia de la piel y uñas amarillas se encuentra aumentada entre las personas con DM. Este hallazgo es asintomático y se considera benigno.¹² Se ha reportado una prevalencia del 40 al 50% en pacientes con DM tipo 2.¹⁵

El tono amarillo de la piel de los diabéticos es más evidente en palmas, plantas, pliegues nasolabiales y axilas, no afecta a la esclerótica.¹³

La causa exacta no se ha dilucidado, la carotenodermia se ha propuesto como posible causa, sin embargo la mayoría de los pacientes presentan un nivel sérico normal de carotenos.

En la actualidad se piensa que la tonalidad amarilla que presentan estos pacientes se debe a la acumulación en el colágeno de productos amarillo fluorescentes (2-(2-furoyl)-4(5)-(2-furanyl)-1H-imidazol) formados en el proceso de glucosilación no enzimática.^{12,13} También se puede explicar la coloración amarilla de las uñas en los pacientes con DM, al menos parcialmente por una prevalencia aumentada de onicomycosis.^{11,12,15}

Figura 17: Uñas amarillas



Tomado de: Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Review article. Skin signs in diabetes mellitus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26,1203-1211

Figura 18: Xantosis



Tomado de: Santamaría GV, Barrios GE. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. Revista del Centro Dermatológico Pascua 2001; Vol 10 (1).

RUBEOSIS FACIEI

Se caracteriza por un enrojecimiento crónico de la cara y cuello, se considera como un marcador del buen control de la enfermedad ya que la ingurgitación venosa puede desaparecer cuando el nivel de glucosa está controlado.

Los únicos datos sobre la prevalencia de la rubeosis se basan en estudios sobre la prevalencia de todas las manifestaciones dermatológicas en la diabetes mellitus, los cuales arrojan que es mayor al 59%.

Se cree que la rubeosis faciei es el resultado de alteraciones microangiopáticas e ingurgitación del plexo venoso superficial facial.^{4,12}

A pesar de que la rubeosis es un trastorno benigno puede servir como una pista de que hay un proceso interno de microangiopatía secundario a un mal control glucémico, por lo que debe apresurarse el estudio para complicaciones crónicas como retinopatía.

El tratamiento se basa en el control glucémico y evitar alcohol, cafeína y otros vasodilatadores.¹²

TELANGIECTASIA PERIUNGUEAL

Se presenta como venas capilares rojas, dilatadas que se pueden ver a simple vista o valorando la microcirculación de la dermis superficial mediante capilaroscopia.^{4,12,15}

Aunque de manera clásica se ha asociado a escleroderma y dermatomiositis, se encuentran de manera frecuente entre pacientes con DM, se ha descrito una prevalencia del 49% en los pacientes con DM. Enfermedades del tejido conectivo pueden presentar también telangiectasias periungueales aunque son morfológicamente diferentes, en diabetes se asocia con eritema del lecho ungueal,¹⁵ aunque por lo general asintomático, se pueden encontrar cambios en la cutícula y dolor en la punta del dedo.^{12,15}

La causa se atribuye a dilatación del plexo vascular superficial y su presencia debe alertar hacia microangiopatía diabética.¹²

PRURITO

Es ampliamente aceptado que el prurito ocurre con una frecuencia mucho mayor entre los pacientes con DM.¹² Se observa en el 25% de los pacientes con diabetes.¹¹

Los pacientes frecuentemente presentan prurito anal o vulvar, generalmente asociado con candidiasis. La glucosuria también es un factor importante en la génesis de este síntoma ya que al remitir ésta el prurito desaparece. El prurito asociado a alguna otra causa, especialmente a xerosis, debe ser tratado rápidamente ya que se pueden producir excoriaciones que sirven como vía de entrada a bacterias.¹³

La mala microcirculación y la hipohidrosis que causan xerosis se han propuesto como causa.¹²

Ya que el prurito ocurre generalmente en piel seca, el uso regular de emolientes puede prevenir esta complicación.¹¹

ERITEMA PALMAR

No hay estudios sobre la prevalencia en Norte América, pero existen 2 estudios observacionales en Pakistán que reportan una prevalencia del 4%.

Se cree que es una complicación microvascular de la diabetes mellitus tipo 1 y 2. Se trata de un eritema asintomático ligeramente caliente, simétrico que frecuentemente se limita a las regiones tenar e hipotenar.

Se diferencia del eritema fisiológico que involucra toda la palma, causado por temperatura, estado emocional, elevación de la mano, y presión.

Es también una condición benigna que debe alertar sobre la presencia de un proceso interno que requiere tratamiento.¹²

CALCIFILAXIS

Es una vasculopatía de pequeños vasos acompañada de calcificación mural, fibrosis y trombosis. Ocurre principalmente en pacientes con falla renal y causa un espectro de daños a órganos por isquemia. Se ha reportado una prevalencia del 1 al 4% en pacientes en diálisis.

Se deben considerar como grupo de alto riesgo las mujeres en falla renal con obesidad o diabetes (especialmente DM tipo 2) y de raza blanca.

Inicialmente ocurre eritema y dolor a la palpación en un área pequeña que puede estar rodeada por equimosis o palidez y eventualmente ocurre isquemia que conduce al desarrollo de nódulos subcutáneos y úlceras necrotizantes con mala cicatrización, que pueden servir como portal de entrada a agentes infecciosos. La calcifilaxis tiene predilección por regiones vasculares con tejido subcutáneo grueso como pechos, abdomen y muslos.

En la piel se observa daño en la epidermis y el tejido subcutáneo. Los hallazgos histológicos incluyen calcificación de la túnica media y fibrosis en capilares, vénulas, arteriolas y pequeñas arterias en la dermis y tejido subcutáneo.

La calcifilaxis no debe confundirse con la variante de pequeños vasos de la calcificación de Mönckeberg, la cual es una calcificación de la túnica media en vasos de mediano y grande calibre.

El pronóstico es malo debido a la mala cicatrización e infecciones que pueden incluso progresar a sepsis. Se requiere tratamiento con analgésicos potentes debido al dolor por isquemia.

La reducción de peso y el control estricto de la glucemia son muy convenientes.¹⁵

PÚRPURA PIGMENTADA

La púrpura pigmentada también llamada dermatosis purpúrica pigmentada, coexiste en aproximadamente el 50% de los casos de dermatopatía diabética. En ausencia de dermatopatía diabética, la púrpura pigmentada no se considera marcador de diabetes.

Se trata de un grupo idiopático, heterogéneo, progresivo de trastornos cutáneos que ocasionan parches de color naranja o café, de 0.3 a 1cm de diámetro, que se presentan generalmente en adultos mayores con diabetes, apareciendo como marcador de microangiopatía estructural. Se conocen 6 variantes clínicas, la más común es la forma pigmentada progresiva o enfermedad de Schamberg.

Estas lesiones asintomáticas se presentan especialmente en las piernas en la región pretibial, ocasionalmente también en codos y el dorso del pie.¹²

Es causada por extravasación de eritrocitos del plexo venoso superficial y se ha determinado que la insuficiencia cardiaca con edema de miembros inferiores es el factor precipitante. El color se debe a depósitos de hemosiderina liberada de los eritrocitos.^{4,12}

Figura 19: Púrpura pigmentada



Tomado de: Murphy-Chutorian B, et al. Dermatologic manifestations of Diabetes Mellitus: a Review. Endocrinol Metab Clin 2013; N Am 42,869-898.

LIQUEN PLANO

Seyhan et al.²¹ demostraron que la mitad de los pacientes con liquen plano presentan alteraciones en el metabolismo de la glucosa. En la población con DM, la incidencia de liquen plano es del 1.6 %.¹²

Clínicamente se presenta como lesiones eritematosas, poligonales, pruriginosas, pigmentadas y estrías de Wickham (líneas blanquecinas finas). Típicamente afecta muñecas, codos, piernas y dorso de los pies.^{11,15}

Figura 20: Liquen plano



Tomado de: Van Hattem S, Bootsma H, Bing Thio H. Skin manifestations of diabetes. Cleve Clin J Med 2008; Volume 75 Number 11.

LIQUEN PLANO ORAL

Se presenta en 30 a 70% de los pacientes con liquen plano como placas blanquecinas, asintomáticas con patrón reticular. Se debe de considerar el riesgo de transformación maligna en estos casos.

En el tratamiento del liquen plano como primera línea se encuentran los corticosteroides tópicos, ciclosporina tópica o ambos. Otra posibilidades terapéuticas incluyen corticoides sistémicos, retinoides orales y fototerapia.^{11,15}

HEMOCROMATOSIS

La hemocromatosis es una alteración que se conoce también como diabetes bronceada. Su tríada clásica es de diabetes, cirrosis hepática e hiperpigmentación. Clínicamente se encuentra la piel hiperpigmentada en las áreas expuestas al sol,

además de axilas, genitales, areolas y en sitios con presencia de cicatrices. La piel se encuentra atrófica, brillante y con xerosis. Se ha encontrado una asociación variable de hemocromatosis con diabetes mellitus, en algunas series se ha encontrado del 6% y en otras del 58 al 72%.¹³

GLUCAGONOMA

En 1966, McGovern describió un síndrome raro de diabetes mellitus y eritema migratorio necrolítico asociado con un tumor de las células alfa de la porción secretoria del páncreas. Este síndrome presenta cuatro componentes principales: 1) hipersecreción de glucagón; 2) diabetes mellitus leve (estos pacientes no hacen cetoacidosis) 3) pérdida de peso y 4) eritema migratorio necrolítico.

Esta dermatosis se caracteriza por un eritema anular o figurado, ampollas y erosiones. La periferia de la lesión se extiende con vesiculopústulas. Las lesiones tienden a confluir. Esta alteración se observa predominantemente en áreas periorificiales, intertriginosas y extremidades.

Más del 75% presenta metástasis en el momento del diagnóstico, sobre todo en el hígado y el sistema nervioso. El tratamiento quirúrgico es curativo en el 30% de los casos.¹³

PSORIASIS

Es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel con manifestaciones sistémicas, con prevalencia mundial estimada del 1 al 3%.

Se han asociado diversos factores de riesgo como tabaquismo, hipertensión, obesidad y resistencia a la insulina, en pacientes obesos tiende a ser más frecuente y grave.

Los pacientes con psoriasis tienen 1.5 veces mayor riesgo de desarrollar diabetes, incluso 2 veces más si presentan psoriasis severa.

Existen estudios que proveen evidencia de posibles enlaces entre psoriasis y DM tipo 2: procesos inflamatorios mediados inmunológicamente comunes (citocinas inflamatorias IL 6 y TNF), participación de leptina y adiponectina y factores ambientales como tabaquismo.

Los mecanismos patológicos se centran en vías inflamatorias y susceptibilidad genética.¹²

VITILIGO

Es un desorden cutáneo adquirido, crónico, despigmentante caracterizado por manchas hipocrómicas y acrómicas bien delimitadas, por lo general sin alteraciones sistémicas. Su localización tiende a ser simétrica, predominando en el dorso de las manos, muñecas, antebrazos, contorno de ojos, boca, zonas genitales y pliegues de flexión.

Se estima una prevalencia mundial del 0.1 al 2%,^{11,13} y del 1 hasta el 7% de los pacientes con DM tipo 1 presentan esta enfermedad, puede preceder el inicio de diabetes clínicamente evidente.^{4,12,15}

La causa exacta se discute aún, se cree que se debe a la pérdida de melanocitos cutáneos o bien pérdida de su función, mediado por un proceso autoinmune, también intervienen factores genéticos, neurológicos y psicológicos. La teoría inmunitaria ha tomado mucho auge dada la importante relación entre el vitiligo y los padecimientos autoinmunes como diabetes mellitus tipo 1, síndrome poliglandular autoinmune, anemia perniciosa, enfermedad de Addison y trastornos tiroideos.^{4, 11, 12,15}

Se ha reportado la existencia de autoanticuerpos contra la melanina; existe destrucción de melanocitos por las células T citotóxicas con la subsecuente liberación de antígenos y autoinmunización.¹²

El tratamiento es complicado, evitar el sol y el uso de bloqueador solar es muy importante, en las formas locales pueden ayudar los corticosteroides tópicos, en el vitiligo generalizado los rayos UV B han mostrado beneficio.^{11,15}

ERITEMA ERISIPELIFORME

Eritema que se presenta en el dorso de los miembros inferiores y el pie, parece correlacionar con la evidencia radiológica de destrucción ósea y predice la aparición de gangrena incipiente.

Puede ser confundido con erisipela, pero no se asocia con fiebre, velocidad de sedimentación globular aumentada o leucocitosis. La presencia de esta manifestación es un signo importante de microangiopatía funcional localizada.^{4,13}

PORFIRIA CUTÁNEA TARDA

Se ha encontrado que la diabetes mellitus está asociada a este tipo de porfiria en 8 al 22% de los casos, con una mayor frecuencia en los hombres. La razón de esa asociación se desconoce.¹³

SIRINGOMA DE CÉLULAS CLARAS

El siringoma de células claras es una variante poco frecuente de los siringomas. Se ha observado una mayor asociación de diabetes mellitus y este tipo de siringomas.

Esta asociación puede existir ya que en los pacientes diabéticos hay una deficiencia de fosforilasa secundaria a los niveles elevados de glucosa sérica que resulta en la formación de células claras.

La aparición de células neoplásicas es causada por la acumulación de glucógeno en el citoplasma celular.^{4,13}

SARCOMA DE KAPOSÍ

Se ha reportado una frecuencia mayor del sarcoma de Kaposi clásico en pacientes diabéticos, sin embargo se requiere de estudios estadísticamente significativos para confirmar esta asociación. En un estudio reciente, realizado en Suecia, se encontró que 27% de 63 pacientes con sarcoma de Kaposi clásico presentaban además diabetes mellitus. El sarcoma de Kaposi que se observa en pacientes con SIDA no se relaciona con DM.¹³

I.13 MANIFESTACIONES CUTANEAS DE LAS COMPLICACIONES DE LA DM

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE ENFERMEDAD VASCULAR

La vasculopatía es una de las complicaciones más comunes de la diabetes que afecta tanto a los grandes como a los pequeños vasos sanguíneos dando lugar a las complicaciones crónicas como son retinopatía, nefropatía y neuropatía.

La fisiopatología no es comprendida completamente, se ha propuesto que la formación de productos finales de la glucosilación avanzada contribuye a la macro y microangiopatía diabética.^{11,12}

MACROANGIOPATÍA

Los pacientes diabéticos tienen una mayor incidencia de enfermedad de grandes vasos, desarrollando infartos miocárdicos y accidentes vasculares cerebrales a más temprana edad que las personas sin diabetes.

Los cambios ateroscleróticos también se pueden presentar en las extremidades inferiores con cambios en la piel como, pérdida del vello, atrofia, pies fríos, claudicación intermitente, piel brillante, oncodistrofia y palidez con la elevación. La enfermedad vascular periférica rara vez limita el flujo sanguíneo hasta el punto de ser incompatible con la vida del tejido, pero mínimas inflamaciones o traumas de la piel producen demandas metabólicas que no pueden ser cubiertas y llevan a la ulceración y gangrena.^{12,13}

MICROANGIOPATÍA

Actualmente se aplica el concepto de microangiopatía funcional caracterizada por dos alteraciones: incremento de la viscosidad sanguínea y microcirculación poco activa con hipertensión capilar. La microangiopatía funcional resulta de la glucosilación no enzimática que afecta a varios elementos sanguíneos incluyendo la hemoglobina, la membrana celular del eritrocito, la fibronectina, el fibrinógeno y las plaquetas.

Entre las manifestaciones cutáneas de la microangiopatía se encuentran: la dermatopatía diabética, la púrpura pigmentaria, la rubeosis faciei (prototipo de microangiopatía funcional) y el eritema similar a la erisipela.¹³

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía más frecuente en DM es la polineuropatía distal motora y sensitiva.¹³

Las manifestaciones cutáneas de la neuropatía autonómica incluyen intolerancia al calor, acompañada de hiperhidrosis de la mitad superior del cuerpo y anhidrosis de los miembros inferiores, estos cambios pueden llevar a xerosis severa y fisuración de la piel que sirve como portal de entrada para agentes infecciosos.

La dilatación vascular, también resultado de la neuropatía autonómica se manifiesta con aumento de la temperatura y eritema.

La neuropatía motora de los pies conlleva a un desequilibrio entre los músculos flexores y extensores, desplazamiento de los cojinetes del tejido graso y subluxación de los huesos del pie. Las manifestaciones típicas de la neuropatía sensitiva en pacientes con DM incluyen parestesias con disminución de la sensibilidad para el dolor y temperatura, así como ardor en las piernas sobre todo por la noche. Éste déficit sensorial predispone a sufrir lesiones que son especialmente peligrosas en el pacientes diabético por los problemas de cicatrización.^{12,13}

SÍNDROME DE PIE DIABÉTICO

Una manifestación muy importante en el paciente con diabetes es el síndrome de pie diabético que ocurre en el 15 a 25% de los pacientes y aproximadamente una cuarta parte de estos requerirán amputación.¹¹

La combinación de la neuropatía motora y sensitiva con factores mecánicos y microangiopatía juega un papel muy importante en el desarrollo del pie diabético. Esta alteración se caracteriza por el mal perforante plantar, la articulación de Charcot, pies en garra y gangrena.^{12,13}

El mal perforante constituye uno de los hallazgos más frecuentes. Se localiza por lo general en los puntos de mayor presión (talón y cabeza del primer metatarsiano). Comienza como una hiperqueratosis que se va acentuando y posteriormente una ulceración indolora, casi siempre circular y en sacabocado, que puede infectarse y formar abscesos profundos u osteomielitis.

Las úlceras diabéticas debido a la vasculopatía progresan con lentitud por las fases de cicatrización resultando en úlceras crónicas.

El tratamiento de las úlceras es difícil y puede requerir de un manejo multidisciplinario. La prevención del pie diabético consiste en eliminar la presión plantar mediante zapatos protectores, prevenir traumas y quemaduras. El tratamiento de las infecciones con antibióticos sistémicos, debridación de tejidos desvitalizados y el cuidado local de las heridas son las medidas más efectivas para curación del pie diabético.^{11,13}

Figura 21: Síndrome de pie diabético (mal perforante plantar)



Tomado de: Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Review article. Skin signs in diabetes mellitus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26,1203-1211

Figura 22: Gangrena diabética y onicomiasis



Tomado de: Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Review article. Skin signs in diabetes mellitus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26,1203-1211

I.14 INFECCIONES CUTANEAS

Las infecciones cutáneas ocurren en el 20 al 50% de los pacientes con diabetes mellitus (especialmente DM tipo 2).

La microcirculación alterada, la neuropatía periférica, la vasculopatía, la alteración de la función de barrera de la piel, los trastornos ácido-base y la respuesta inmune alterada son factores que vuelven a los pacientes diabéticos vulnerables a infecciones, generalmente con un curso prolongado, recurrente y resistentes al tratamiento; éstas pueden incluso ser la forma de presentación de la diabetes. La incidencia de las infecciones correlaciona con el grado de control glucémico por lo tanto la mejor medida preventiva es el óptimo control de la glucemia.^{11-13,15}

INFECCIONES MICOTICAS

CANDIDIASIS (MONILIASIS)

Las infecciones candidiásicas recurrentes son frecuentemente una manifestación temprana de diabetes mellitus, por lo que éstas infecciones pueden funcionar como indicadores tempranos de DM no diagnosticada.^{4,11-13,15} Las infecciones por *Cándida* se han encontrado en el 15 al 28% de los pacientes con diabetes.¹¹

Las cepas más frecuentemente encontradas son *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*.¹²

En el entorno del paciente con DM, las infecciones más frecuentes son queilitis angular, signo clásico de diabetes en niños (este tipo de queilits se manifiesta por eritema y fisuras que forman un triángulo de base externa).

Cuando la infección se presenta en manos o pies afecta a tres áreas principalmente ocasionando: a) paroniquia, con eritema, aumento de volumen, dolor, pérdida de la cutícula y onicolisis secundaria; b) afección de los pliegues interdigitales (erosión interdigital blastomicética), de éstos los sitios que más se afectan en las manos son el tercero y el cuarto espacios, y en los pies el cuarto. Las características clínicas incluyen la presencia de parches blancos con descamación central y; c) onicomycosis por *Cándida* caracterizada por onicopaquia, más acentuada en la base y con estrías

transversales; la placa ungueal muestra despigmentación o adquiere una coloración amarillenta, verde o negra.^{4,12,13}

La candidiasis de los pliegues se caracteriza por eritema, descamación, piel macerada, bordes marcados por un collarite de escamas, y lesiones satélite papulares, vesiculares o pustulares.^{13,15}

La vulvovaginitis y la balanitis producidas por *Cándida* son muchas veces la forma de presentación cutánea de la diabetes.¹³

Específicamente en las mujeres el prurito vulvar, infección inframamaria y vulvovaginitis candidiásica recurrente podría ser una señal de la existencia de diabetes mellitus. En los hombres, mucho menos común pero puede aparecer balanitis, balanopostitis y fimosis, y pudieran ser el primer signo en un hombre con diabetes.^{11,12,13}

El tratamiento se basa en el control glucémico y antimicóticos tópicos (nistatina, clotrimazol y econazol) o fluconazol oral para casos más severos o refractarios.^{12,13,15}

DERMATOFITOSIS

Las dermatofitosis son micosis superficiales causadas por hongos parásitos de la queratina, llamados dermatofitos, de los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*, que afectan piel y anexos, y excepcionalmente invaden tejidos profundos. El dermatofito más encontrado es *Trichophyton rubrum*.^{4,11,12} se puede encontrar también *Trichophyton mentagrophytes*.¹⁵

Los signos de infección por *T. rubrum* son piel blanquizca, no inflamada, con descamación y arrugas en palmas y plantas, frecuentemente con afectación de uñas. La infección asociada interdigital e intertrigo por *T. mentagrophytes* se presenta con maceración y descamación superficial con borde activo.¹⁵ La tiña de los pies es la forma más prevalente de este tipo de infecciones tanto en la población general como en los pacientes con DM.

La obesidad es un factor de riesgo adicional para éstas infecciones, especialmente en los pliegues de la piel.

La tiña de la cabeza se observa en niños (98%) y ocasionalmente en mujeres adultas; predomina en el medio socioeconómico bajo. La tiña del cuerpo aparece a cualquier

edad y en ambos sexos, con frecuencia de 15-25%. La tiña inguinal y de los pies predomina en varones, con frecuencia de 17 y 20 a 51% respectivamente.¹²

Las infecciones por dermatofitos probablemente no son más comunes en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, pero sí son de especial interés pues pueden conllevar a inflamación, fisuración, y servir como portal para infecciones bacterianas, complicando la evolución.^{4,13}

El tratamiento incluye secar el área local y antimicóticos tópicos y sistémicos dependiendo de la gravedad, y de haber sobreposición bacteriana debe ser igualmente tratada. La onicomycosis y tiña de los pies debe ser tratada agresivamente en los pacientes diabéticos, especialmente si tienen compromiso neurovascular.^{4,12,15}

ONICOMICOSIS

Es común en pacientes con diabetes, causada por comúnmente por *Cándida* o *Trichophyton*.^{12,13} La onicomycosis ha sido reportada hasta en el 50% de los pacientes diabéticos, el riesgo aumenta con la edad y en el sexo masculino.

Los signos de onicomycosis incluyen decoloración amarilla de la uña, hiperqueratosis subungueal, onicolisis distal y distrofia.

Esta infección es especialmente peligrosa pues representa un portal de entrada a patógenos bacterianos en la parte más distal del cuerpo en pacientes extremadamente susceptibles debido a la mala cicatrización.

Se deben educar a los pacientes sobre la importancia del cuidado de uñas y pies.¹²

MUCORMICOSIS

Se trata de una rara infección micótica oportunista que ocurre más frecuentemente en pacientes con DM. Causada usualmente por la especie *Rhizopus* o menos frecuente por la especie *Mucor* de *Zygomycetes* y *Ficomycetos*.

Los pacientes con hiperglucemia y cetoacidosis tienen mayor predisposición de presentar infecciones micóticas profundas o mucormycosis rinocerebral.^{12,13,15}

La etiología se basa en la disponibilidad incrementada de la glucosa, pH bajo e incremento de receptores en el hospedero que median la invasión epitelial de *Rhizopus*, todo esto permitiendo la proliferación del patógeno.¹²

La forma típica de presentación es con dolor ocular o facial y congestión nasal, en ocasiones también hay malestar y fiebre, posteriormente aparecen costras negras o pus en el septum nasal o paladar; sin tratamiento se puede extender a los senos maxilar o etmoidal, paladar y órbita. La afectación cerebral ocurre en dos tercios de los pacientes.^{4,13} La mucormicosis cutánea inicia como celulitis que progresa a necrosis, trombosis e invasión de los vasos sanguíneos y es inevitablemente fatal sin intervención.¹²

Pacientes diabéticos con úlceras en piernas o heridas quirúrgicas que no resuelven pueden tener una infección por *Ficomicetes*. Se debe sospechar cuando las úlceras o heridas no responden al tratamiento. El diagnóstico se puede confirmar por cultivo y por demostración histológica de elementos fúngicos invadiendo los canales vasculares.^{4,13}

El tratamiento consiste en el manejo del desequilibrio ácido-base, debridación del tejido necrótico y anfotericina intravenosa.¹³

BLASTOMICOSIS

Causada por *Blastomyces dermatitidis*, es otra infección micótica oportunista no contagiosa que afecta desproporcionadamente a pacientes con DM. Los órganos más afectados son pulmones y piel. La infección usualmente ocurre por inhalación de esporas, o con menos frecuencia por contacto cutáneo.

Los síntomas iniciales incluyen tos seca, fiebre, fatiga y malestar general, las manifestaciones cutáneas son variables, pero típicamente son pequeñas pústulas que se rompen y ulceran o forman abscesos.

El diagnóstico se obtiene mediante la identificación del organismo por microscopia directa, cultivo, histopatología o pruebas serológicas.

El tratamiento de primera línea es a base de itraconazol o ketoconazol oral y anfotericina B intravenosa dependiendo de la severidad. Sin tratamiento eventualmente ocasiona la muerte.

En estos casos en particular es necesario enfatizar la importancia de incrementar nuestras sospechas de éstas raras pero mortales infecciones cutáneas en los pacientes con diabetes.¹²

INFECCIONES BACTERIANAS

INFECCIONES POR ESTAFILOCOCOS Y ESTREPTOCOCOS β HEMOLÍTICOS

Son las infecciones bacterianas más comunes en los pacientes diabéticos, que causan impétigo, erisipelas, foliculitis, carbunco, furunculosis, orzuelos y ectima. Las infecciones bacterianas en estos pacientes pueden progresar a gangrena y hasta fascitis necrotizante, una emergencia dermatológica.⁴

ERITRASMA

Corynebacterium minutissimum es una bacteria que se encuentra en la flora normal de la piel. En los pacientes diabéticos se encuentra una mayor prevalencia de eritrasma que es una infección superficial crónica por ésta bacteria, se caracteriza por placas ligeramente escamosas, con bordes activos, de color café rojizo, distribuidas típicamente en el área interna de los muslos, escroto, área crural y en el cuarto espacio de los dedos de los pies, generalmente es asintomático pero puede ser pruriginoso. Sudor, fricción y maceración juegan un papel importante en su desarrollo.

Al observarse con la lámpara de Wood se nota una fluorescencia de color rojizo coral debida a la producción de porfirinas, éste hallazgo ayuda a hacer el diagnóstico diferencial con el intertrigo causado por estafilococo, que aparece idéntico con la luz normal.^{12,15}

El cultivo para el diagnóstico de eritrasma es difícil e innecesario.¹²

El tratamiento consiste en eritromicina tópica, sistémica o ambas y evitar fricción y maceración.¹⁵

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

La infección por *P. aeruginosa* en los espacios de los dedos de los pies y de las uñas es más común entre los pacientes diabéticos.

Se observa una decoloración verdosa en las uñas de los pies y se puede observar fluorescencia verde bajo la lámpara de Wood.

El tratamiento se basa en antibióticos tópicos o ciprofloxacina oral en casos más graves.¹²

OTITIS EXTERNA MALIGNA

Se trata de una rara infección de la piel del conducto auditivo externo (CAE) causada por *P. aeruginosa* que puede poner en peligro la vida del paciente y ocurre con mayor frecuencia entre los adultos mayores con diabetes. Un poco más del 50% de los pacientes afectados fallecen.

La infección inicia como celulitis con dolor severo del CAE que puede progresar a través de la unión cartilaginosa-ósea a condritis, osteomielitis y cerebritis. Puede existir afectación de los nervios craneanos, especialmente el facial.^{4,12,13,15}

El tratamiento es a base de antibióticos antipseudomonas y desbridamiento del tejido necrótico lo más pronto posible.^{12,13} Tasas de curación tan altas como del 90% se han descrito con quinolonas orales o parenterales.¹⁵

Figura 23: Balanitis por Cándida



Tomado de: Santamaría GV, Barrios GE. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. Revista del Centro Dermatológico Pascua 2001; Vol 10 (1).

Figura 24: Intertrigo por Cándida



Tomado de: Santamaría GV, Barrios GE. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. Revista del Centro Dermatológico Pascua 2001; Vol 10 (1).

Figura 25: Eritrasma



Tomado de: Santamaría GV, Barrios GE. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. Revista del Centro Dermatológico Pascua 2001; Vol 10 (1).

Figura 26: Paroniquia



Tomado de: Santamaría GV, Barrios GE. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. Revista del Centro Dermatológico Pascua 2001; Vol 10 (1).

I.15 MANIFESTACIONES CUTANEAS DEL TRATAMIENTO DE LA DM

INSULINA

REACCIONES ALÉRGICAS

Las impurezas en las preparaciones de insulina, proteínas de vaca o de cerdo, la propia molécula de insulina o conservadores, todo puede causar reacciones alérgicas.

Con el advenimiento de la insulina humana recombinante la alergia asociada a la insulina ha disminuido a menos del 1%.

Las reacciones alérgicas se clasifican en locales inmediatas, generalizadas, retardadas y bifásicas.^{12,15}

REACCIONES LOCALES INMEDIATAS

Alcanzan su máxima intensidad en 15 a 30 minutos y usualmente disminuyen en 1 hora. Clínicamente se encuentra eritema y puede haber urticaria. Esta reacción es probablemente mediada por inmunoglobulina E (IgE).¹⁵ Se han reportado casos raros de reacciones cutáneas al metacresol (m-metil fenol), un conservador contenido en casi todos los tipos de insulinas disponibles.¹¹

REACCIONES GENERALIZADAS

Las reacciones alérgicas inmediatas pueden progresar a eritema generalizado y urticaria. La anafilaxis es rara.^{12,13,15}

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

Son las más comunes. Generalmente aparecen aproximadamente 2 semanas después del inicio de la terapia con insulina. Se presentan con un nódulo pruriginoso en el sitio de inyección de 4 a 24 horas después de la aplicación.¹⁵

BIFÁSICAS (DUALES)

Son eventos raros que consisten es una respuesta inmediata acompañada posteriormente de una reacción local retardada, frecuentemente con un componente

generalizado que se asemeja con la enfermedad de suero. Se consideran reacciones de Arthus (enfermedad local por inmunocomplejos).

El tratamiento de elección para las reacciones locales inmediatas es el cambio de insulina por una más purificada. Otras estrategias incluyen antihistamínicos, agregar glucocorticoides a la insulina, discontinuar la terapia, terapia de desensibilización y cambiar el sistema de aplicación de la insulina. La anafilaxis mediada por IgE es rara, pero de ocurrir es el problema inmunológico más importante, puede tratarse con reducción temporal de la dosis o terapia de desensibilización.¹⁵

OTRAS COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON INSULINA

En el sitio de inyección pueden ocurrir lipoatrofia, lipohipertrofia o una combinación de ambas. También se han observado eritema, prurito, induración y calcificación en menos del 1% de los pacientes.^{11,15}

La lipohipertrofia se caracteriza por un aumento de la grasa subcutánea, se asemeja a un lipoma, se presenta como nódulos suaves en el sitio de inyección y es el efecto adverso más común de la terapia con insulina, afecta aproximadamente al 27% de los pacientes. Tiene importancia clínica ya que puede existir una absorción deficiente de insulina en estos sitios resultando en dificultades en el control glucémico.¹¹ Se cree que es causada por la acción lipogénica de la insulina.^{11,12,15}

La lipoatrofia se caracteriza por áreas circunscritas de disminución de la grasa subcutánea, que aparecen en el sitio de inyección de 6 a 24 meses después de iniciar la terapia, las mujeres con obesidad y niños son los más afectados, su incidencia ha disminuido gracias a la introducción de insulina purificada.^{13,15} La causa exacta no se conoce, se cree que se puede deber a reacciones lipolíticas de componentes de las preparaciones de insulina, a trauma mecánico debido a la inyección, al alcohol en la superficie de la piel, a hiperproducción local de factor de necrosis tumoral alfa por los macrófagos o a una reacción inmunológica.^{11,15}

También pueden ocurrir cicatrizaciones queloides, pápulas hiperqueratóticas, púrpura y pigmentación localizada.¹⁵

El tratamiento incluye: cambio a insulina Lispro, antihistamínicos, adición de esteroide a la insulina, terapia de desensibilización, uso de bomba de insulina, rotación del sitio de inyección y discontinuación de la terapia.^{11,12}

Figura 27: Lipohipertrofia



Tomado de: Santamaría GV, Barrios GE. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. Revista del Centro Dermatológico Pascua 2001; Vol 10 (1).

Figura 28: Lipoatrofia



Tomado de: Santamaría GV, Barrios GE. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. Revista del Centro Dermatológico Pascua 2001; Vol 10 (1).

REACCIONES CUTÁNEAS DE LOS ANÁLOGOS DE INSULINA

Los efectos adversos de los análogos de insulina no son descritos regularmente, pero existen algunos casos reportados.

Se describió un caso de anafilaxis mediada por IgE²² y un caso de vitiligo²³ relacionados con la insulina lispro. Un caso de alergia a la insulina glargina²⁴ está descrito.

Aunque la insulina detemir es bien tolerada en general, hay varios casos reportados de reacciones locales.^{25,26}

El tratamiento depende de la gravedad de la reacción e incluye terapia de desensibilización, cambio del tipo de insulina, rotación del sitio de inyección o una combinación de éstas.²²⁻²⁶

HIPOGLUCEMIANTES ORALES

SULFONILUREAS DE PRIMERA GENERACIÓN

La mayor parte de reacciones cutáneas debido a los hipoglucemiantes orales se deben a las sulfonilureas de primera generación.¹⁵

Se estima que del 1 al 5% de los pacientes tratados con sulfonilureas de primera generación como clorpropamida o tolbutamida presentan reacciones cutáneas, generalmente una erupción maculopapular durante los 2 primeros meses de tratamiento que se resuelve por lo general de manera espontánea.^{4,12,13}

Otras reacciones cutáneas incluyen eritema generalizado, urticaria, erupciones liquenoides, eritema exudativo multiforme, dermatitis exfoliativa, eritema nudoso y fotosensibilidad (debemos tener en mente que la mayoría de las sulfonilureas causan fotosensibilidad).¹³

En el 10 al 30% de los pacientes medicados con clorpropamida ocurre una reacción cruzada con el alcohol caracterizada por aumento de la temperatura, enrojecimiento, cefalea y taquicardia, iniciando 15 minutos después del consumo de alcohol y con duración de aproximadamente una hora. Esta reacción parece tener un patrón hereditario autosómico dominante.^{11-13,15}

SULFONILUREAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Las reacciones cutáneas más comunes de las sulfonilureas de segunda generación como glipizida (Glucotrol) y glibeprida (Amaryl) incluyen fotosensibilidad, rash, urticaria y prurito.^{12,15} Van Hattem S, et al.¹⁵ encontraron que se reportan más con glipizida que con glibeprida.

Se han reportado pénfigo vulgar y erupción psoriasiforme con la glibenclamida.¹¹

OTROS HIPOGLUCEMIANTES ORALES

METFORMINA

Con esta biguanida que de hecho es el hipoglucemiante oral de primera elección en la DM tipo 2,¹⁵ se han reportado erupción psoriasiforme, eritema exudativo multiforme y vasculitis leucocitoclástica.^{11,12,15}

También se han reportado eritema, exantema, prurito y urticaria.¹⁵

ACARBOSA

La acarbosa tiene una absorción mínima desde el intestino, únicamente el 1% de la dosis alcanza el torrente sanguíneo.¹⁵ Se han descrito pustulosis exantemática generalizada y eritema multiforme generalizado.^{11,15}

TIAZOLIDINEDIONAS

Se ha reportado edema como efecto secundario de la rosiglitazona y la pioglitazona.¹⁵

Figura 29: Fotosensibilidad



Tomado de: Miracle-López S, de la Barrera-Becerril F. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus, una manera clínica de identificar la enfermedad. Revista de endocrinología y nutrición 2005; Vol 13 No.2: 75-87

Figura 30: Eritema exudativo multiforme



Tomado de: Miracle-López S, de la Barreda-Becerril F. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus, una manera clínica de identificar la enfermedad. Revista de endocrinología y nutrición 2005; Vol 13 No.2: 75-87.

Figura 31: Eritema nudoso



Tomado de: Miracle-López S, de la Barreda-Becerril F. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus, una manera clínica de identificar la enfermedad. Revista de endocrinología y nutrición 2005; Vol 13 No.2: 75-87.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la diabetes mellitus (DM) se considera como una de las patologías con mayor incidencia a nivel mundial, México ocupa el 6º lugar mundial en diabetes y actualmente es la primera causa de muerte en nuestro país, la diabetes genera una gran variedad de complicaciones a largo plazo, afectando tanto la calidad de vida de los pacientes como su economía. La DM es un grave problema de salud pública, pues impone una gran carga financiera para los individuos y las familias, los sistemas nacionales de salud y los países, en el año 2012 en el mundo 11% de los gastos totales en sanidad se destinaron a esta enfermedad.

Del total de pacientes con la enfermedad solo 85.75% atienden su condición y únicamente el 25% se encuentran en control metabólico; y cerca de la mitad de todas las personas con diabetes no son conscientes de ello, la mayoría de estos casos son de diabetes mellitus tipo 2.

Las personas no diagnosticadas no van a tomar medidas para controlar sus niveles de glucosa en sangre ni su estilo de vida, varios estudios han demostrado que muchas personas con diabetes no diagnosticada ya sufren complicaciones como insuficiencia renal crónica, retinopatía, neuropatía e insuficiencia cardíaca.

Cuando las personas tienen diabetes no diagnosticada por mucho tiempo, pierden las oportunidades y los beneficios potenciales del diagnóstico y tratamiento precoz.

La oportuna identificación de las personas con factores de riesgo por diabetes mellitus no diagnosticada es factible y rentable.

La diabetes mellitus afecta prácticamente a todos los órganos del cuerpo, incluida la piel. Las manifestaciones cutáneas pueden ser el primer signo de diabetes, incluso estudios recientes afirman que cerca del 100% de los pacientes con diabetes presentan alguna manifestación cutánea, por lo cual debemos conocerlas ya que nos pueden conducir a realizar un abordaje diagnóstico enfocado. Además estos signos se pueden considerar marcadores del curso de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

La alta prevalencia de manifestaciones cutáneas de la diabetes es relevante ya que en la práctica clínica de primer nivel una sencilla observación podría identificar una gran cantidad de pacientes potencialmente diabéticos, los cuales podrían ser referidos y en

caso de ser positivos, con la consecuente repercusión en la disminución de complicaciones, mejora del pronóstico, la calidad de vida y gastos en materia de salud.

Ciertas afecciones de la piel, consideradas como marcadores cutáneos de diabetes mellitus, pueden acelerar los estudios en pacientes de alto riesgo, otras no son específicas de diabetes pero sí son más prevalentes entre los pacientes con la enfermedad; y otras manifestaciones podrían ser el primer signo de un trastorno metabólico causado por diabetes no diagnosticada, un tratamiento sub-óptimo o incluso un estado de prediabetes.

El gran rango de condiciones dermatológicas relacionadas con el metabolismo alterado de la glucosa es muy importante ya que múltiples especialidades médicas y la medicina de primer nivel pueden identificar muchos casos de diabetes no diagnosticada de manera temprana mejorando su pronóstico, el tratamiento y control de los pacientes con DM ya conocida.

II.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones cutáneas establecidas como marcadores específicos de diabetes mellitus reportadas en la bibliografía actual?

III. JUSTIFICACIONES

ACADEMICA

La diabetes se ha convertido en una pandemia, el 80% de los pacientes habitan en países de ingresos medios y bajos, como lo es México, donde de hecho, ocupa el primer lugar en mortalidad. Por tales motivos surge este estudio, pues se considera que la información que aporta podrá ser de gran ayuda para las generaciones de futuros médicos, al plantear una manera sencilla de detectar el mayor número posible de pacientes potencialmente diabéticos.

EPIDEMIOLOGICA

De acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes, 382 millones de personas se ven afectados por ésta condición, la mayoría entre 40 y 59 años de edad; y se espera que aumente a 592 millones para el año 2035, con una mayor incidencia en países de ingresos medios y bajos.

Según las estadísticas nacionales la diabetes ocupa el primer lugar en mortalidad, el promedio de edad de las personas que murieron por diabetes en 2010 fue de 66.7 años, lo que sugiere una reducción en la esperanza de vida de 10 años.

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, reporta que el 9.17% de la población adulta en el país tiene un diagnóstico previo de diabetes, lo que equivale a 6.4 millones de habitantes.

SOCIAL

El desafío para la sociedad y los sistemas de salud es enorme, debido al costo económico y la pérdida de calidad de vida para quienes padecen diabetes y sus familias, así como por los importantes recursos que se requieren en el sistema público de salud para su atención.

La Organización Mundial de la Salud estima que los gastos médicos de una persona con diabetes representan del 4 al 5% del presupuesto de salud.

En México, las estimaciones existentes van desde 700 hasta 3200 dólares anuales, lo que se traduce en 5 a 14% del gasto en salud destinado a la atención de esta enfermedad y sus complicaciones.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar cuáles son las manifestaciones cutáneas establecidas como marcadores específicos de diabetes mellitus reportadas en la bibliografía actual sobre el tema.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar si se han establecido definiciones nuevas de diabetes mellitus.
2. Esclarecer las variaciones en los criterios de diagnósticos de la diabetes.
3. Definir la existencia de nuevas clasificaciones de la diabetes mellitus.
4. Encontrar referencias respecto a las manifestaciones cutáneas como marcadores en diabetes mellitus no diagnosticada.
5. Precisar si hay nuevos marcadores cutáneos específicos de diabetes mellitus tipo 1.
6. Precisar si hay nuevos marcadores cutáneos específicos de diabetes mellitus tipo 2.
7. Valorar si existen variaciones en la prevalencia de estas manifestaciones cutáneas.
8. Identificar si se han propuesto tratamientos nuevos para la diabetes mellitus.

V. MATERIAL Y MÉTODO

- ❖ Se formuló el problema de forma clara
- ❖ Se realizó la selección de la literatura disponible
- ❖ Se realizó una revisión sistemática de las evidencias

V.1 IDENTIFICACIÓN DE LA LITERATURA

Se realizó una búsqueda intencionada de artículos científicos en las siguientes bases de datos del área de las ciencias médicas: Ebsco, Redalyc, Scielo, Imbiomed, Medigraphic, SpringerLink, MD Consult y PubMed.

Para la búsqueda automatizada se utilizaron los siguientes términos de la lista “Descriptores en Ciencias de Salud” (DeCS), en español y “Encabezados de Temas Médicos” (MeSH), en inglés:

1. Diabetes Mellitus
2. Manifestaciones cutáneas
3. Complicaciones de la diabetes
4. Tratamiento de la diabetes
4. Skin manifestations
5. Complications of diabetes mellitus
6. Treatment of diabetes mellitus

Para discriminar la selección de las fuentes documentales, se utilizaron los siguientes operadores booleanos: AND, NOT, OR, AND/NOT, XOR.

V.2 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

El material bibliográfico incluye tres tipos de artículos: de investigación original, revisiones sistemáticas y reporte de casos.

Los estudios seleccionados cumplieron con los siguientes criterios:

- ❖ Publicados en el periodo comprendido entre Enero de 2005 hasta julio del 2014.
- ❖ Estudios primarios: Diagnóstico, tratamiento, epidemiología, complicaciones, manifestaciones cutáneas.
- ❖ Estudios integrativos: Revisiones, análisis epidemiológico, análisis económico, actualizaciones.

Se aplicaron los criterios indicados en las “Guías para el usuario de la literatura médica” elaborada por la Evidence Based Medicine Working Group y los niveles de evidencia científica de acuerdo a la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), EPC Evidence Reports para analizar los estudios publicados y comprobar si cumplen con los criterios de calidad.

Estas guías realizan esta valoración mediante una serie de preguntas que se indican a continuación:

1. ¿Son válidos los resultados del estudio?

1.1 Criterios primarios

1.1.1 ¿Abordó la revisión en conjunto un problema clínico focalizado?

1.1.2 ¿Fueron apropiados los criterios para la inclusión de los artículos a seleccionar?

1.2 Criterios secundarios

1.2.1 ¿Es poco probable que se pasaran por alto estudios relevantes importantes?

- 1.2.2 ¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos?
- 1.2.3 ¿Fueron reproducibles las evaluaciones de los estudios?
- 1.2.4 ¿Fueron similares los resultados de estudio a estudio?

2. ¿Cuáles son los resultados?

2.1 ¿Cuáles son los resultados globales de la revisión en conjunto?

2.2 ¿Hasta qué punto fueron precisos los resultados?

3. ¿Pueden aplicarse los resultados en la asistencia a los pacientes?

3.1 ¿Se consideran todos los resultados clínicamente importantes?

3.2 ¿Los beneficios compensan los inconvenientes y costes?

V.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Para analizar y evaluar la calidad de cada uno de los artículos seleccionados se utilizaron los niveles de evidencia científica que se presentan en las tablas siguientes:

TABLA 5. Niveles de calidad de la evidencia científica

Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados.
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado.
Ila	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
Ilb	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado.
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles.
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). EPC Evidence Reports

TABLA 6. Grados de recomendación

Grado de las recomendaciones
A: Existe BUENA evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación.
B: Existe MODERADA evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación.
C: La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso.
X: Existe evidencia de riesgo para esta intervención.

Fuente: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). EPC Evidence Reports

TABLA 7. Relación entre los niveles de la calidad de la evidencia científica y el grado de recomendación

Nivel de calidad de evidencia científica	Grado de recomendación
Ia, Ib	A
IIa, IIb, III	B
IV	C

Fuente: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). EPC Evidence Reports

Tabla 8. Relación de las recomendaciones según la calidad de la evidencia científica

Grado de las recomendaciones	Niveles de calidad
A: Basada en estudios de buena calidad y consistencia que se refieren específicamente a la recomendación e incluye al menos un estudio clínico, aleatorizado y controlado.	Ia y Ib
B: Basada en estudios clínicos bien ejecutados, pero sin que existan ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema específico de la recomendación.	IIa, IIb y III
C: Opinión de Comités de expertos y/o experiencia clínica de autoridades de prestigio. Recomendación que se hace a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables.	IV

Fuente: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). EPC Evidence Reports

V.4 RECOLECCIÓN DE LOS DATOS Y CONTROL DE LOS PROCESOS

Para la recolección de los datos se procedió de la siguiente manera:

- ❖ Búsqueda intencionada en las bases de datos ya señaladas.
- ❖ Descarga de los archivos en formato PDF, de los artículos
- ❖ Revisión de los artículos, aplicando los criterios de selección

V.5 SÍNTESIS DE LOS DATOS

La información obtenida se procesó mediante la elaboración de matrices de resumen de doble entrada en la que se consignó la siguiente información:

1. Clave del artículo
2. Autores
3. Título del artículo
4. Prueba estadística utilizada
6. Resultados obtenidos

Posteriormente, se determinó el nivel de evidencia de los estudios para agruparlos de acuerdo a este criterio.

V.6 ESQUEMA DE TRABAJO

Se realizó el análisis de los artículos seleccionados, con los criterios mencionados anteriormente, con el fin de encontrar conclusiones sobre cuáles son las manifestaciones cutáneas establecidas como marcadores específicos de diabetes mellitus.

1) DIABETES MELLITUS

- 1.1 Definición, etiología, clasificación
- 1.2 Criterios diagnósticos
- 1.3 Epidemiología mundial y nacional

2) MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA DIABETES MELLITUS

- 2.1 Marcadores cutáneos específicos de la DM
- 2.2 Manifestaciones cutáneas asociadas con la DM
- 2.3 Manifestaciones cutáneas de las complicaciones de la DM
- 2.4 Infecciones
- 2.5 Manifestaciones cutáneas del tratamiento de diabetes mellitus

VI. LIMITE DE ESPACIO

- ❖ Biblioteca de Área “Dr. Rafael López Castañares” de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México. Av. Jesús Carranza esq. Av. Paseo Tollocan S/N Col. Moderna de la Cruz Residencial Colón. Toluca de Lerdo, Estado de México.
- ❖ Bases de datos electrónicas para las que se encuentre acceso para obtener la información documental.

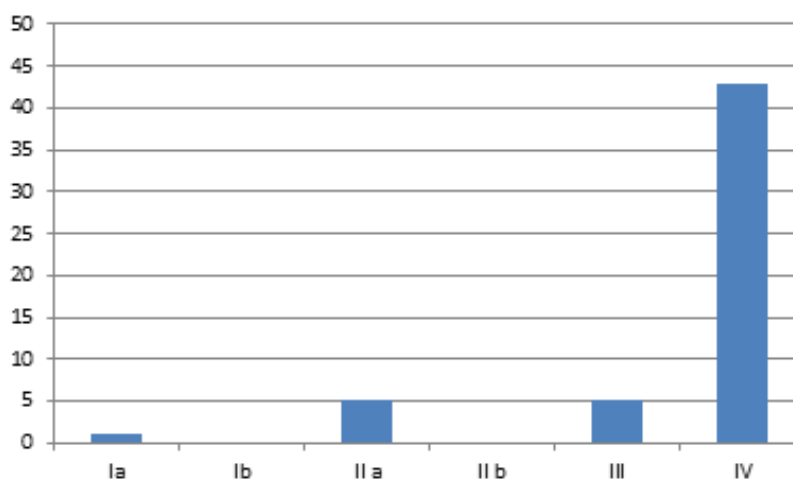
VII. DESARROLLO DEL ESQUEMA DE TRABAJO

En base a los niveles de evidencia científica, se realizó una selección de artículos, obteniendo los siguientes resultados:

Cuadro 1. Clasificación de los estudios según el nivel de evidencia

Nivel	Número	%
Ia	1	1.8
Ib	0	0
IIa	5	9.2
IIb	0	0
III	5	9.2
IV	43	79.6
Total	54	100

Gráfica 1. Clasificación de los artículos según el nivel de evidencia

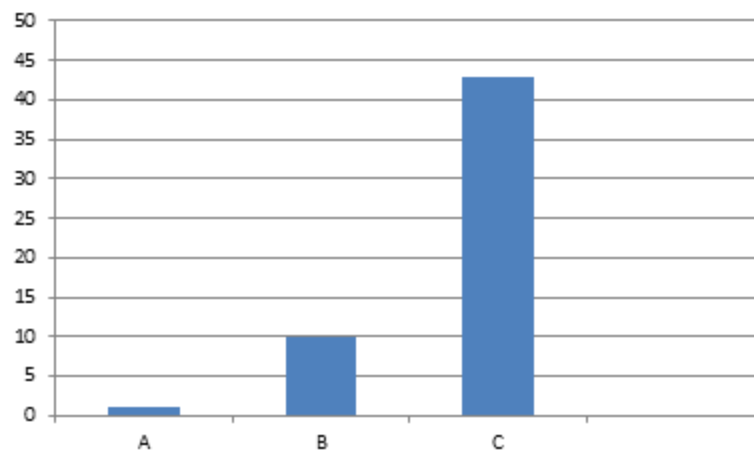


Fuente: Cuadro 1

Cuadro 2. Relación entre los niveles de calidad de la evidencia científica y el grado de recomendación.

Grado	Número	%
A	1	1.8
B	10	18.5
C	43	79.6
TOTAL	54	100

Gráfica 2. Relación entre los niveles de calidad de la evidencia científica y el grado de recomendación



Fuente: Cuadro 2

VIII. RESULTADOS

Según la clasificación de los artículos por nivel de evidencia científica, del total de la bibliografía revisada, con un total de 54 artículos, el 79.6% se encuentra dentro del nivel IV, con el 9.2% se encuentran los niveles IIa y III y con el 1.8 % el nivel I. Indicando que la mayor parte de la evidencia científica revisada procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.

De acuerdo al grado de recomendación según los niveles de calidad de evidencia, el primer lugar lo ocupa el nivel C con el 79.6%, seguido por el nivel B con el 18.5% y el tercer lugar el nivel A con el 1.8%.

Con estos datos se concluye que el 79.6% de los artículos cuenta con un nivel C de recomendación, lo que significa que se basa en opiniones de Comités de expertos y/o experiencia clínica de autoridades de prestigio, y a este grado se le hace la recomendación a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables.

Con el 18.5% se encuentra el grado B de recomendación, en la que existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación, y por último con el 1.8% se encuentra el nivel A, que muestra buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación.

Según la bibliografía revisada, la definición de la diabetes mellitus varía muy poco según la organización, todas las definiciones coinciden en que se trata de un síndrome caracterizado por hiperglucemia, que resulta de defectos en la producción o acción de la insulina, o ambas.

En cuanto a la clasificación los cambios más importantes fueron en 1997, en el informe final de Clasificación y Criterios Diagnósticos de la DM, que preparó en Comité Internacional de Expertos en Diabetes; y se basan en la eliminación de la denominación basada en la terapéutica: Insulinodependiente (Tipo I) y No

Insulinodependiente (Tipo II) y los sustituye por Diabetes Tipo 1 y Tipo 2, con números arábigos y no romanos para evitar confusiones.²⁸

La clasificación actual de la DM de acuerdo a la ADA es la siguiente:⁵

- Tipo 1
- Tipo 2
- Otros tipos
- Diabetes gestacional

Existen propuestas para una desclasificación de la diabetes, argumentando que los conceptos, más que ser una ayuda pueden ser un obstáculo para la comprensión de la enfermedad. También consideran que el clasificar una enfermedad debe funcionar como guía para tomar ciertas decisiones, más no todas.

Por último, que las clasificaciones no deben sustituir al propio pensamiento. Y que debemos estar abiertos a la evidencia de que en la DM tipo 2 los procesos inmunes son relevantes para su patogénesis, y que procesos no inmunes juegan también un papel importante en la DM tipo 1, sin asumir que las 2 condiciones son una misma.²⁹

El diagnóstico de DM se ha basado en las cifras de glucosa por décadas, en 1997 el primer Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes redujo la cifra de glucosa plasmática en ayuno de 140 mg/dl a 126 mg/dl, pues se identificaba un número mayor de pacientes con la enfermedad.

De la revisión actual, los criterios diagnósticos según la ADA, siguen vigentes y son los siguientes:⁵

- Hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$
- Glucosa plasmática en ayuno $\geq 126\text{mg/dl}$
- Prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 2h $\geq 200\text{mg/dl}$
- Glucemia plasmática al azar $\geq 200\text{mg/dl}$ en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica

Después de una amplia revisión, en su último reporte, el Comité Internacional de Expertos, conformado por miembros de la Sociedad Americana de Diabetes, de la Asociación Europea para el estudio de Diabetes y de la Federación Internacional de Diabetes, reportó en 2008 la recomendación para considerar el uso de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) para realizar el diagnóstico de diabetes con un umbral $\geq 6.5\%$, y la ADA afirmó esta decisión. La HbA1c refleja el promedio de glucemia durante los últimos 2 a 3 meses.^{5,30}

Se ha estimado que más del 30% de los pacientes con DM presentan manifestaciones cutáneas al inicio de la enfermedad y hasta un 100% durante el curso de la misma. Este porcentaje significativo de pacientes diabéticos con afecciones cutáneas determina la importancia de un examen cutáneo exhaustivo en cada consulta.^{4,11,31,32,33,34,35}

Aunque generalmente éstas condiciones de la piel se presentan en pacientes ya conocidos con DM, pueden ser también el primer signo de una DM no diagnosticada e incluso preceder el diagnóstico por varios años.^{31,32}

Las manifestaciones cutáneas de la diabetes tienen un espectro muy amplio, desde piel seca, a prurito, infecciones y condiciones específicas de la piel relacionadas con la diabetes, hasta manifestaciones cutáneas derivadas del tratamiento.³³

Las manifestaciones cutáneas más comunes en DM reportadas por la literatura fueron acantosis nigricans (50-60%), dermatopatía diabética (30-60%), escleroderma diabetorum (2.5-50%) e infecciones (20-50%).^{12,13,15,31} Y, por su importancia patológica, se resaltan la dermatopatía diabética y el síndrome de pie diabético.³⁵

Las condiciones consideradas marcadores cutáneos específicos de DM fueron acantosis nigricans, dermatopatía diabética, escleroderma diabetorum, necrobiosis lipoidica diabetorum, bulas diabéticas y granuloma anular (variedad generalizada).^{12,13,31}

Galdeano F, et al.³⁵ en su estudio con 125 pacientes, de los cuales el 88% fueron DM 2 y el 12% DM1, reportaron que el 90.4% tuvieron alguna manifestación dermatológica

y las más frecuentes fueron xerodermia, (69%), dermatofitosis (52.8%), hipotriquia (39%) y dermatopatía diabética (35%), por último el 70% presentó evidencia de infección. A diferencia de lo que la literatura sugiere, sus datos mostraron pocos casos de acantosis nigricans.

En este mismo estudio realizaron un estudio comparativo de la dermatopatía diabéticas, debido a que de acuerdo a la literatura se considera una de las manifestaciones más frecuentes. Se encontró un predominio por el sexo masculino, mayores de 50 años y con presencia de complicaciones crónicas.

La fisiopatología de las manifestaciones cutáneas se explica fundamentalmente por los daños derivados de la microangiopatía diabética.^{33,34,35}

En la serie de Romano et al.³⁶ sobre un total de 457 pacientes, se observó que las lesiones cutáneas fueron claramente diferentes según el tipo de DM. En los DM tipo 1 las lesiones más frecuentes fueron vitiligo y psoriasis, mientras que en los DM tipo 2 fueron las infecciones y la dermatopatía diabética.

De acuerdo a la literatura, por tipo de diabetes, en la DM tipo 1 predominan las manifestación cutáneas con fisiopatología autoinmune, mientras que en la tipo 2 son más prevalentes las de tipo infeccioso.^{12,31,37}

Tabla 9: Manifestaciones cutáneas de acuerdo a su prevalencia en DM1 y 2

Manifestaciones cutáneas de acuerdo de su prevalencia en DM1 y DM2	
Diabetes mellitus tipo 1	Diabetes mellitus tipo 2
Necrobiosis lipoídica diabetorum	Granuloma anular generalizado
Bulas diabéticas	Esclerodermia diabetorum
Vitiligo	Dermopatía diabética
Telangiectasia periungual	Acantosis nigricans
Alopecia areata	Acrocordones
	Psoriasis
	Piel amarilla

CONDICIONES CONSIDERADAS MARCADORES CUTÁNEOS ESPECIFICOS

DERMOPATIA DIABETICA (DD)

La DD es una de las manifestaciones cutáneas más comunes de la DM, muchos autores la consideran incluso como la más común.^{31,32,34,38}

Es aceptado que 4 o más manchas en las piernas aumenta la probabilidad de que exista DM.^{12,32,38}

De acuerdo con la literatura, la DD debe considerarse como marcador de la existencia de complicaciones microvasculares, y su presencia debe alertar y direccionar el tratamiento hacia éstas.^{4,11,13,31,32,35,38}

Kiziltan ME, et al.³⁹ demostraron que efectivamente la dermatopatía diabética tiende a preceder o aparecer simultáneamente con la neuropatía diabética y observaron que los pacientes con DD se pueden considerar en una fase intermedia entre la neuropatía diabética y el desarrollo de pie diabético.

Se ha demostrado también una relación importante de la DD con enfermedad coronaria.³⁸

El tratamiento de las lesiones no es efecto ni se recomienda, las lesiones son asintomáticas y pueden persistir o resolverse espontáneamente. El efecto del control glucémico sobre la evolución no ha sido bien establecido aún.³⁸

ACANTOSIS NIGRICANS

Existen 2 formas: benigna y maligna, la maligna no se asocia con diabetes mellitus, la forma benigna es considerada marcador de resistencia a la insulina, también se asocia con otras alteraciones que involucran resistencia a la insulina.^{12,31,32,34}

ESCLEREDERMA DIABETICORUM (ED)

Los pacientes afectados generalmente son hombres, diabéticos tipo 2 de larga evolución, con obesidad y sin control metabólico.^{13,32}

BULLOSIS DIBAETICORUM (BD)

Complicación rara pero muy importante clínicamente debido a la fuerte asociación con retinopatía diabética.³⁴

CONDICIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS CON DIABETES MELLITUS

PRURITO

El prurito es un síntoma común que puede ser la guía para diversos padecimientos internos. Se considera que de los pacientes referidos a dermatología por prurito del 14 al 24% cursan con etiología sistémica.⁴⁰

En diabetes mellitus el prurito se considera uno de los datos subjetivos más comunes, aunque no específico. Este puede ser exacerbado por diferentes factores como el tipo de ropa, calor y estrés.^{31,34}

PIEL SECA

A pesar de no ser una condición específica de la diabetes es una molestia muy común entre la población con diabetes, pues estos pacientes menor hidratación y producción de grasa. Lo cual aunado a la neuropatía diabética provoca alteraciones en la microcirculación y en la actividad de las glándulas sudoríparas.

La pérdida de función de las glándulas sudoríparas, con la consecuente anhidrosis, hace que se pierda el efecto del sudor de mantener la temperatura del cuerpo, por lo que existe un sobrecalentamiento de la piel en estos pacientes.³³

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS COMPLICACIONES DE LA DM

MACROANGIOPATÍA

La incidencia más alta de cambios ateroscleróticos es en la población diabética. Los cambios típicos por enfermedad de grandes vasos incluyen: atrofia (en especial en la planta de los pies), sequedad, hipotermia, onicodistrofia y pérdida de cabello.³⁴

MICROANGIOPATÍA

El marcador histopatológico de microangiopatía diabética es el engrosamiento de las paredes vasculares con depósitos de material PAS-positivo y aglutinación de las fibras elásticas en la dermis superior.³⁴

Los mecanismos propuestos para explicar la microangiopatía diabética incluyen cambios en la vía de la aldosa reductasa, incremento en la glicación de proteínas, oxidación excesiva y activación de la proteína cinasa C.⁴¹

Dentro de estas manifestaciones cutáneas de la DM, muchas se relacionan con la microangiopatía diabética, como: la dermatopatía diabética, púrpura pigmentada, rubeosis faciei (microangiopatía funcional), eritema erisipeliforme, escleroderma diabeticorum, necrobiosis lipoidica diabeticorum, bulas diabéticas, úlceras en miembros inferiores.^{13,41}

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía más frecuente en DM es la polineuropatía distal motora y sensitiva con desmielinización segmentaria de fibras nerviosas.^{13,34}

Las manifestaciones cutáneas por neuropatía incluyen: hiperhidrosis o anhidrosis que conducen a xerosis severa y fisuras. La neuropatía diabética más la enfermedad vascular son factores de riesgo para desarrollar síndrome de pie diabético.³⁴

SÍNDROME DE PIE DIABÉTICO

La literatura no lo incluye en los marcadores específicos, sino como manifestación de las complicaciones. Es una condición de suma importancia pues es una causa común de hospitalización en pacientes con diabetes, ocurre en el 15 al 25% de los pacientes y aproximadamente una cuarta parte requerirán amputación.^{13,32,42}

Los patofisiología para el desarrollo de úlceras en los pies requiere la presencia de enfermedad arterial periférica, neuropatía, deformidad, amputación previa e infección.^{13,42}

Las úlceras en miembros inferiores preceden en el 85% de los casos a las amputaciones, según la literatura el pie diabético es la complicación más cara y prevenible de la DM.⁴²

Tabla 10. Clasificación de Wagner del pie diabético

Grado	Lesión	Características
0	Ninguna, pie de riesgo	Callos gruesos, cabezas de metatarsianos prominentes, dedos en garra, deformidades.
1	Úlceras superficiales	Destrucción de espesor total de la piel
2	Úlceras profundas	Afectación de piel,grasa y ligamentos.
3	Úlceras profundas con absceso	Osteomielitis
4	Gangrena limitada	Necrosis de parte del pie
5	Gangrena extensa	Todo el pie afectado, efectos sistémicos

Tomado de: Alavi et al. Diabetic foot ulcers. Part I. Pathophysiology and prevention. J Am Acad Dermatol 2014; 70 1.e1-18.

La identificación del pie de alto riesgo y el tratamiento a tiempo puede salvar piernas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Puntos importantes para la prevención:

- A todos los pacientes con DM se les deben revisar ambos pies en cada consulta.
- La presencia de callosidades se asocia con un incremento en la presión local y neuropatía. Es de máxima importancia la remoción de estas.
- Una úlcera puede ser el resultado de fricción y cizallamiento.
- Las deformidades y limitación en la movilidad en el pie y tobillo alteran la mecánica del pie y pueden causar úlceras por presión.
- Una vez que se desarrolla una úlcera se deben tomar medidas para disminuir la presión plantar (ortesis, calzado).^{32,42}

El tratamiento del pie diabético incluye optimización del flujo sanguíneo, detección y tratamiento temprano de infecciones y redistribución de la presión plantar.

Es muy importante la educación de los pacientes sobre el cuidado de los pies para prevenir el síndrome de pie diabético.^{13,42,43}

INFECCIONES CUTÁNEAS

Los pacientes con diabetes mellitus son más susceptibles de padecer infecciones, especialmente en DM tipo 2 mal controlada. La incidencia de las infecciones en pacientes diabéticos, correlaciona con los niveles de glucosa en sangre, pues los pacientes bien controlados no muestran este incremento en la incidencia en comparación con la población normal.^{33,34,35} Esto se explica por la alteración de la irrigación tisular y la disminución de la quimiotaxis de neutrófilos y de la fagocitosis.³⁵

Las infecciones más frecuentes en DM reportadas incluyen infecciones de tejidos blandos como impétigo, eritrasma, celulitis, furunculosis y abscesos.^{32,31}

INFECCIONES POR CÁNDIDA

Se debe enfatizar la alta incidencia de infecciones por Cándida en los pacientes con diabetes mellitus.

La candidiasis se presenta con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada y/o con un mal control metabólico, y pueden ser marcadores tempranos de DM no diagnosticada.^{32,33,34,35}

Se pueden presentar en diferentes sitios, ocasionando candidiasis oral, intertrigo, paroniquia; muy frecuente en mujeres como vulvovaginitis y con relativa menor frecuencia como balanitis en hombres.^{12,32,34}

Un paciente con una infección candidiásica debe hacer pensar inmediatamente en la posibilidad de Diabetes Mellitus.³⁴

Las dermatofitosis no se consideran más comunes en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, sin embargo se deben tratar agresivamente, pues fungen como portal de entrada para microorganismos patógenos, especialmente la onicomycosis y la tiña de los pies.^{12,15,32,33}

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL TRATAMIENTO DE LA DM

Las manifestaciones cutáneas más comunes de los hipoglucemiantes orales son reacciones alérgicas y fotosensibilidad.

Para la insulina, las más frecuentes son reacciones alérgicas (5-10%), pero con el advenimiento de la insulina humana recombinante la alergia asociada ha disminuido a menos del 1%; lipoatrofia y lipohipertrofia son las otras condiciones más frecuentemente asociadas.^{34,44}

La lipodistrofia adquiere una importancia particular debido a que se han notificado casos de absorción irregular de la insulina en sitios con lipoatrofia, y por tanto pueden verse fluctuantes los niveles de glucemia.^{44,45}

Aunque la mayoría de las manifestaciones cutáneas de la DM no ponen en riesgo la vida, éstas sirven como marcadores importantes de complicaciones internas, ya que la mayoría de los mecanismos fisiopatológicos propuestos correlacionan con macro, microangiopatía, neuropatía y un control glucémico alterado.^{32,33}

Además de ser marcadores de enfermedad no diagnosticada, de complicaciones de la enfermedad o de pacientes con riesgo incrementado de diabetes, las manifestaciones cutáneas de la diabetes afectan psicológicamente a quien las padece, por lo que su tratamiento además de mejorar el pronóstico al diagnosticar tempranamente y llevar hacia un mejor control metabólico a los pacientes, les mejora su autopercepción y su calidad de vida.³⁷

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus se considera un factor de riesgo mayor para complicaciones cardiovasculares, además los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 frecuentemente tienen otras enfermedades que aumentan este riesgo, como hipertensión, obesidad y dislipidemias; y los padecimientos cardiovasculares son la causa más común de muerte en los pacientes con DM tipo 2.

Por estas razones es de vital importancia minimizar los riesgos de complicaciones macrovasculares mediante estrategias farmacológicas en cambios en el estilo de vida.⁴⁶

CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

Los cambios que mejoran de manera importante el pronóstico y disminuyen el riesgo cardiovascular incluyen dieta saludable, actividad física, disminución en el peso en pacientes con sobrepeso y obesidad y dejar de fumar.^{46,47}

DISMINUCIÓN EN EL PESO

En el tema relacionado con la disminución de peso en pacientes obesos es importante mencionar que las guías más importantes de diabetes refieren la cirugía bariátrica. La Sociedad Americana de Diabetes (ADA) y la Sociedad Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) recomiendan la cirugía bariátrica para pacientes con IMC ≥ 35 kg/m². Por otra parte, las Guías Europeas de Diabetes mencionan que en pacientes obesos la cirugía bariátrica proporciona disminución de peso a largo plazo, reduce la incidencia de DM tipo 2 y la mortalidad.⁴⁶

ACTIVIDAD FISICA

La mayoría de los estudios demuestran una reducción significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes activos físicamente.

La recomendación es realizar al menos 150 minutos a la semana de moderada a vigorosa actividad aeróbica, y entrenamiento de resistencia por lo menos 2 veces a la semana.⁴⁶

CONTROL GLUCÉMICO

La evidencia respecto al control glucémico es controversial. En el estudio UKPDS⁴⁸ (United Kingdom Prospective Diabetes Study), hubo evidencia, aunque no concluyente, de beneficio cardiovascular con un control intensivo de la glucosa, en este estudio la meta del control estricto de la glucosa fue con glucemia plasmática en ayuno <108 mg/dl.

Por otro lado, 2 grandes ensayos fueron el ADVANCE⁴⁹ (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and Diamicron –MR Controlled Evaluation) y el VADT⁵⁰ (Veterans Affairs and Diabetes Mellitus), examinaron los efectos del control glucémico estricto y eventos macrovasculares, sin mostrar ninguna reducción significativa.

Por último, el ensayo ACCORD^r (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) tuvo que ser terminado prematuramente, debido a un aumento en la mortalidad en los pacientes con control glucémico estricto.

Basándose en los ensayos ADVANCE, VADT y ACCORD, se sugiere que el control glucémico juega en papel esencial antes del desarrollo de enfermedad macrovascular, y que el beneficio realmente significativo se observa en pacientes con DM tipo 2 de corta evolución, con HhA1c baja y sin evidencia de enfermedad cardiovascular.^{46,47,49,50,51}

Las guías de la AACE recomiendan una meta de la HbA1c $\leq 6.5\%$, y la ADA $\leq 7\%$ sólo en pacientes con diabetes mellitus de corta evolución, con buena esperanza de vida, sin enfermedad cardiovascular y con riesgo bajo de hipoglucemias.^{46,47}

Los tratamientos más nuevos en la actualidad se basan en el efecto incretina con los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP 4) y los análogos del péptido similar al glucagón-1; y los inhibidores del SGLT-2 (cotransportador sodio-glucosa).^{46,47}

Existe cierto optimismo con el tratamiento basado en el efecto incretina, y a los inhibidores del SGLT-2, respecto a cierto beneficio cardiovascular y preservación de las células β pancreáticas, además del efecto hipoglucemiante, sin embargo son esenciales más ensayos al respecto para tener mejor evidencia.^{46,52}

Esposito K, et al.⁵² reportaron en su estudio que de acuerdo a la evidencia el efecto hipoglucemiante de los inhibidores de la DPP-4 decrece durante el segundo año de tratamiento.

Scirica BM, et al.⁵³ en su estudio sobre la saxagliptina, mostraron una mejora significativa sobre el control glucémico y una reducción en el desarrollo y progreso de la microalbuminuria. Pero sin disminución en la tasa de eventos isquémicos; y sí un aumento en la tasa de hospitalizaciones por falla cardiaca, por lo que sugieren más estudios al respecto y otras maniobras para disminuir el riesgo cardiovascular en los pacientes con DM.

CONTROL DE LA TENSION ARTERIAL

En la tabla 9 se muestran las diferentes recomendaciones sobre la meta de la tensión arterial.

Tabla 9: Metas recomendadas para la tensión arterial

Organización	Meta de TA (mm/Hg)
Sociedad Americana de Diabetes	<140/80 <130/80 en pacientes jóvenes
Sociedad Americana de Endocrinólogos Clínicos	130/80
Sociedad Europea de Cardiología / Asociación Europea para el estudio de Diabetes	<140/85
Sociedad Europea de Hipertensión / Sociedad Europea de Cardiología	<140/85
Federación Internacional de Diabetes	≤130/80

Tomado de: Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy 2014; 7:169-183.

De acuerdo al 8° reporte del Comité Nacional para la Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC 8) la meta de TA en pacientes con DM o enfermedad renal crónica es <140/90.⁵⁴

DISLIPIDEMIA

Las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología (ACC) y de la Sociedad Americana de Corazón (AHA) en el 2014, para disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes con DM.⁵⁴

- Pacientes con DM de 40 a 75 años y colesterol LDL de 70 a 189mg/dl sin enfermedad cardiovascular: por lo menos terapia moderada con estatinas, y terapia intensiva si tienen enfermedad cardiovascular.*

*Terapia intensiva con estatinas: Atorvastatina 40-80mg, rosuvastatina 20-40mg.
Terapia moderada con estatinas: Atorvastatina 10-20mg, rosuvastatina 5-10mg, simvastatina 20-40mg, pravastatina 40-80mg.

TERAPIA ANTITROMBÓTICA

Las guías actuales recomiendan el uso de dosis bajas de aspirina (75-162mg/día) debido a su potencial efecto como estrategia para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con DM tipo 2 sin riesgo de sangrado.⁴⁶

IX. CONCLUSIONES

Las manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus son frecuentemente ignoradas tanto por los pacientes como los médicos, cuando debiera realizarse una exploración exhaustiva de la piel en los pacientes, pues las alteraciones cutáneas pueden sugerir el diagnóstico o alertar y prevenir diversas complicaciones.

Se ha estimado que más del 30% de los pacientes con DM presentan manifestaciones cutáneas al inicio de la enfermedad y hasta un 100% durante el curso de la misma.

Dentro de las manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus, son consideradas como marcadores cutáneos específicos: acantosis nigricans, dermatopatía diabética, escleroderma diabetorum, necrobiosis lipoidica diabetorum y bulas diabéticas.

La dermatopatía diabética se considera marcador de complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Existen manifestaciones cutáneas que muestran mayor incidencia por tipo de diabetes mellitus.

La intervención temprana tiene el impacto más grande para la prevención de complicaciones macro y microvasculares en la diabetes mellitus tipo 2.

El control glucémico debe iniciar lo más pronto posible, junto con el control de la tensión arterial y de lípidos. Los nuevos tratamientos farmacológicos incluyen a los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4, análogos del péptido similar al glucagón-1 y los inhibidores del SGLT-1. Además de la terapia farmacológica, los cambios en el estilo de vida son esenciales.

En la literatura actual se pueden encontrar diversas manifestaciones cutáneas relacionadas con la diabetes mellitus, algunas de ellas son consideradas ya marcadores específicos de la enfermedad, otras se han observado con mayor frecuencia en pacientes diabéticos y otras se deben al tratamiento. De mucha importancia es conocer los marcadores específicos pues en muchas ocasiones pueden ayudar a realizar el diagnóstico en pacientes no conocidos como diabéticos y en otras alertar para prevenir futuras complicaciones.

X. SUGERENCIAS

Aunque en la literatura actual existe basta información sobre las manifestaciones cutáneas en la diabetes mellitus, y la evidencia sugiere la importancia de éstas como predictores del diagnóstico y de la evolución de la enfermedad, la mayor parte de los artículos encontrados fueron artículos de revisión. Se sugiere demostrar la evidencia en más estudios prospectivos con cantidades importantes de pacientes.

Es de suma importancia la capacitación del personal de salud de primer contacto respecto a esta forma clínica de identificar pacientes diabéticos y potencialmente diabéticos, ya que de ello puede depender el mejor pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

XI. IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente estudio se llevó a cabo mediante una revisión de la literatura actual sobre la importancia de las manifestaciones dermatológicas como una manera de identificar la enfermedad, esta revisión se basó en estudios y revisiones realizadas por diversos autores expertos en el tema, más queda a criterio del lector hacer uso de la información documentada.

Se trata de un estudio de investigación que no involucró ningún método invasivo con humanos ni animales.

Todas las aportaciones extraídas de bibliografías reservan derechos de autor.

XII. ORGANIZACIÓN

La investigación se realizó por:

1. Ana Gabriela Fuentes Nava

Médico Pasante en Servicio Social

Quien realizó la recolección y procesamiento de la información

2. E. en C.G. Marco Antonio Mondragón Chimal

Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México

Quien realizó la revisión y supervisión del estudio.

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico 2007-2012 Diabetes Mellitus 2008;1ª ed.
2. American Diabetes Association: Standars of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014.
3. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de prediabetes y diabetes mellitus 2 en Adultos en el Primer Nivel de Atención. Actualización 2012. SS-093-08.
4. Miracle-López S, de la Barreda-Becerril F. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus, una manera clínica de identificar la enfermedad. Revista de endocrinología y nutrición 2005; Vol 13 No.2: 75-87.
5. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2014.
6. International Diabetes Federation, Epidemiología de la Diabetes Mellitus. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
7. Federación Mexicana de Diabetes, Estadísticas. Disponible en: <http://www.fmdiabetes.org>.
8. Hernández-Ávila M, Gutiérrez, JP, Reynoso-Noveron N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. Salud pública Méx 2013;55 S2:S129-S136.
9. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012
10. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de diabetes de la FID. 6ª ed, 2013.
11. Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Review article. Skin signs in diabetes mellitus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26,1203-1211.
12. Murphy-Chutorian B, et al. Dermatologic manifestations of Diabetes Mellitus: a Review. Endocrinol Metab Clin 2013; N Am 42,869-898.
13. Santamaría GV, Barrios GE. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. Revista del Centro Dermatológico Pascua 2001; Vol 10 (1).
14. Fitzpatrick. Dermatology for the general practitioner. Ed. McGraw-Hill 1996
15. Van Hattem S, Bootsma H, Bing Thio H. Skin manifestations of diabetes. Cleve Clin J Med 2008: Volume 75 Number 11.

16. Ngo B, et al. Skin blood flow in necrobiosis lipoidica diabetorum Report. *Int J Dermatology* 2008;47:354-8.
17. Reid SD, et al. Update on necrobiosis lipoidica: A review of etiology, diagnosis and treatment options. *American Academy of Dermatology* 2013;69:783-91.
18. Ramos-Moreno R, et al. Síndrome de movilidad articular limitada (queiroartropatía diabética) en niña diabética. *Rehabilitacion* 2011;45(4):352:355.
19. Fitzgibbons PG, et al. Hand Manifestations of Diabetes Mellitus. *J Hand Surg Am* 2008; 33(5):771-775.
20. Sudy E, et al. Screening of glucose/insuline metabolic alterations in men with multiple skin tags on the neck. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;Oct;6(10):852-5, 852-6.
21. Seyhan M, et al. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with liquen planus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77 198-202.
22. Barranco R, Herrero T, Tornero P, et all. Systemic allergic reaction by a human insulin analog. *Allergy* 2003; 58:536-537.
23. Burge MR, Carey JD. Vitiligo associated with subcutaneous insulin lisproo infusión in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:275-276
24. Durand-Gonzalez KN, Guilausseau N, Pecquet C, Gayno JP. Glargine insulin is not an alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 2003; 26:2216.
25. Blumer IR. Severe injection site reaction to insulin detemir. *Diabetes Care* 2006; 29:946.
26. Darmon P, Castera V, Koeppel MC, Petijean C, Dutour A. Type III allergy to insulin detemir. *Diabetes Care* 2005; 28:2980.
27. Chakrabarty A, et al. Cuateneous Manifestations of Diabetes. In: Robert A. Norman DO. *Diagnosis of Aging Skin Diseases*. 1ª ed. 2008. p. 253-263.
28. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
29. Gale EAM. Declassyfing diabetes. *Diabetologia* 2009; 49:1989-1995.

30. Comité Internacional de Expertos. Report on the role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; Vol 32 (7).
31. Intekhab A, Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clin Dermatol* 2006; (24):237-246.
32. Levy L, Zeichner JA. Dermatologic manifestation of diabetes. *Journal of diabetes* 2012; (4):68-76.
33. Stiefelhagen P. Wie Diabetes der Haut zusetzt. *Kirchheim-Forum Diabetes* 2012.
34. Röcken M, Strölin A. Hautkrankheiten und Diabetes Mellitus. *Diabetologie in Klinik und Praxis* 2011
35. Galdeano F, Zaccaria S, Parra V, Giannini ME, Salomón S. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus y su importancia clínica. 2009.
36. Romano et al. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; 39:101-106.
37. Piérard GE, et al. The skin landscape in diabetes mellitus. Focus on dermocosmetic management. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2013; 6:127-135.
38. Morgan AJ, Schwartz RA. Diabetic dermopathy: A subtle sign with grave implications. *American Academy of Dermatology* 2008; 58:447-51.
39. Kiziltan ME, Benbir G, Akalin MA. Is diabetic dermopathy a sign for severe neuropathy in patients with diabetes mellitus? Nerve conduction studies and symptom analysis. *Clinical neurophysiology* 2006; 117:1862-1869.
40. Reamy BV, Bunt CW, Fletcher S. A Diagnostic Approach to Pruritus. *Am Fam Physician* 2011;84(2):195-202.
41. Ngo BT, et al. Manifestations of Cutaneous Diabetic Microangiopathy. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6 (4):225-237.
42. Alavi et al. Diabetic foot ulcers. Part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:1.e1-18.
43. Alavi et al. Diabetic foot ulcers. Part II. Management. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:21.e1-24.

44. Meurer M, Stumvoll M, Szeimies RM. Hautveränderungen bei Diabetes Mellitus. *Hautarzt* 2004; (55):438-435.
45. Heinemann L. Insuline Absorption from Lipodystrophic Areas: A (Neglected) Source of Trouble for Insuline Therapy?. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4(3):750-753.
46. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy* 2014; 7:169-183.
47. Sattar N. Advances in managing type 2 diabetes: challenging old paradigms and developing new ones. *F1000 Prime Reports* 2014; 6:42.
48. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type2 diabetes (UKPDS33). *Lancet*.1998; 352(9131):837–853.
49. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type2diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572
50. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type2diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–139.
51. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type2diabetes. *N Engl J Med*.2008;358(24):2545–2559
52. Esposito K, et al. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase 4-inhibitors in type 2 diabetes a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *British Medical Journal* 2014; 4:e005442.
53. Scirica BM, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Eng J Med* 2013; 1316-1326.
54. Adler JN. Guideline Watch Update The most important new clinical guidelines. *New England Journal of Medicine* 2014.