

Educación Médica Continua

Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus

Dr. Virgilio Santamaría G,* Dra. Elizabeth Barrios G**

RESUMEN

El término diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia debido a una acción y/o secreción deficiente de insulina. La hiperglucemia crónica se asocia con daño a largo plazo de casi todos los órganos del cuerpo y la piel no es la excepción. En México se estima que este padecimiento afecta entre el 2 al 8.8% de la población general, de los cuales 90% corresponden al tipo 2. Al menos el 30% de las personas con diabetes presentan algún tipo de manifestación cutánea durante el curso de su enfermedad. En esta revisión se clasifican las manifestaciones cutáneas de la DM en cuatro grupos: (1) dermatosis en las que la diabetes actúa como un factor determinante; (2) infecciones cutáneas; (3) otras asociaciones frecuentes y; (4) complicaciones del tratamiento.

Palabras clave: Diabetes mellitus, manifestaciones cutáneas.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglucemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action or both. The chronic hyperglucemia of diabetes is associated with long-term damage, failure of various organs and the skin is not the exception. It is estimated that 2 to 8.8 percent of the population in Mexico have DM, of whom 90 percent have diabetes type 2. At least 30% of persons with diabetes have some type cutaneous involvement during the course of their chronic disease. This review classifies the cutaneous findings in diabetes mellitus into four categories: (1) dermatosis in which diabetes is a determinant factor; (2) cutaneous infections; (3) other frequent associations and (4) treatment complications.

Key words: Diabetes mellitus, cutaneous manifestations.

El término diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y lípidos debido a una acción y/o secreción deficiente de insulina.¹ En México, este padecimiento tiene una frecuencia que fluctúa entre 2 y 8.8% en la población general.

Se estima que uno de cada cuatro individuos mayores de 54 años presenta DM. Según los cálculos el 90% de los diabéticos corresponden al tipo 2.² La hiperglucemia crónica se asocia con daño a largo plazo de casi todos los órganos del cuerpo. La piel no es la excepción y las manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus son numerosas y variadas; se estima que el 30% de los pacientes diabéticos presentan algún tipo de afectación cutánea. Si se consideran los efectos metabólicos sobre

la microcirculación y los cambios en la colágena de la piel, esta cifra aumentaría al 100%.³

La clasificación actual de la diabetes mellitus se muestra en el *cuadro I*. (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997).

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 ocasiona hipoxia y alteraciones en la calidad de las membranas basales. Se produce un engrosamiento de éstas en los capilares de todo el organismo por mayor cantidad de hidroxilisina y de las unidades de disacáridos y polisacáridos. Relacionado con todo lo anterior, se producen una serie de alteraciones de la microcirculación con aumento de la viscosidad san-

* Jefe de Investigación, Centro Dermatológico Pascua (CDP).

** Residente de 3er. Año Dermatología, CDP.

CUADRO I. CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LA DIABETES MELLITUS

- I. Diabetes tipo 1 (destrucción de las células beta del páncreas ocasionando deficiencia de insulina)
 - a) mediada por mecanismos inmunológicos
 - b) idiopática
- II: Diabetes tipo 2 (resistencia a la insulina)
- III: Otros tipos específicos
 - A) Alteraciones genéticas en la función de las células beta del páncreas.
 - B) Alteraciones genéticas en la función de la insulina
 - C) Alteraciones de la función exócrina del páncreas
 - D) Endocrinopatías (por ejemplo: glucagonoma, acromegalia, etc.).
 - E) Inducida por drogas u otros compuestos (por ej.: diazóxido, tiazidas, glucocorticoides, etc.)
 - F) Infecciones (por ejemplo: citomegalovirus, rubéola)
 - G) Formas infrecuentes de diabetes mediada por mecanismos inmunológicos (por ejemplo: anticuerpos contra receptores de la insulina)
 - H) Otros síndromes genéticos asociados con diabetes (por ejemplo: síndrome de Down, síndrome de Turner, porfirias, etc)
- IV: Diabetes mellitus gestacional

guínea, incremento del tiempo de circulación y de la permeabilidad.

Hay un desequilibrio entre tromboxanos y prostacilinas, aumento del fibrinógeno, del factor inhibidor del activador del fibrinógeno y de otros factores de la coagulación, lo que ocasiona mayor trombogénesis.⁴

En la glucosilación no enzimática (GNE), cuando la glucosa se une a los grupos amino de las proteínas de larga vida (por ejemplo, colágeno) se forman productos terminales como el 2-(2-furoyl)-4(5)-(2-furyl)-1H-imidazole, que es un compuesto de color amarillo fluorescente que da a la piel una tonalidad especial. Esta reacción es irreversible y recibe el nombre de reacción tardía de Maillard. Otro producto terminal, el aminoácido pentosidina, se ha relacionado con la severidad de las complicaciones en pacientes diabéticos.

El entrecruzamiento del colágeno producido por la GNE le da a éste características especiales como: aumento en su dureza, disminución de su solubilidad e incremento de la resistencia a la digestión enzimática.

Muchas de las manifestaciones cutáneas en los diabéticos están relacionadas con estas alteraciones bioquímicas.⁴⁻⁷

Las manifestaciones clínicas pueden dividirse en:

- A. Dermatitis en la que la diabetes actúa como un factor determinante.
- B. Infecciones cutáneas.
- C. Otras asociaciones frecuentes.
- D. Alteraciones producidas por el tratamiento.

A. DERMATOSIS EN LAS QUE LA DIABETES ACTÚA COMO UN FACTOR DETERMINANTE

• Necrobiosis lipóidica

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.⁸

La necrobiosis lipóidica (NL) es el marcador cutáneo de diabetes mellitus más conocido, sin embargo no es el más frecuente, ya que sólo 0.3% de los pacientes con diabetes desarrollan NL. Afecta a diabéticos tipo 1 y 2. La relación mujer/varón es 3.3:1, con mayor porcentaje entre los 20 y 25 años. La NL puede preceder a la aparición de diabetes mellitus en el 15% de los casos en un promedio de 2 años (rango, 0.5 a 14 años). En el 25% de los pacientes ambos procesos aparecen simultáneamente y en el 60% de los casos la NL aparece en pacientes con diabetes mellitus establecida.^{3,8,9}

La presencia de NL no es patognomónica de diabetes mellitus ya que sólo dos terceras partes de los casos se asocian a ésta.

Las lesiones son asintomáticas y se localizan característicamente en regiones pretibiales y caras laterales de ambas piernas de forma individual (16%) o múltiple. Se inician como una pequeña placa o nódulo de coloración eritematosa o marrón, aumentando progresivamente de tamaño de manera centrífuga presentando un borde rojo violáceo bien delimitado; el área central adquiere un color marrón-amarrillento y aspecto atrófico, con múltiples telangiectasias en su superficie (*Figura 1*).

En el 85% de los casos las lesiones se localizan exclusivamente en las piernas, y en el 15% aparecen en otras áreas que incluyen las manos, los antebrazos, el tronco, la piel cabelluda y la cara. Cuando la NL aparece en otros sitios que no sean las piernas, como la cara y piel cabelluda (formas más atípicas) es menos probable que el paciente sea diabético.³

Las lesiones pueden ulcerarse de forma espontánea o por traumatismos en el 35% de los pacientes. Otras veces pueden ser esclerodermiformes por aumento de tejido fibroso o anestésicas debido a la destrucción de nervios cutáneos.¹⁰

La remisión espontánea de las lesiones se presenta en 13 a 19% de los casos después de 6 a 12 años.

Histológicamente se observa una epidermis normal o atrófica y en dermis existe una zona central con desorganización del colágeno, con haces separados y amorfos y una zona periférica con un infiltrado de linfocitos, histiocitos, fibroblastos y algunas células epiteloides y gigantes en forma de empalizada (granuloma en empalizada). Los vasos se encuentran con su pared engrosada y hay proliferación de células endoteliales.⁴

La causa de la NL permanece desconocida, se han propuesto múltiples factores patogénicos entre los cuales destacan la microangiopatía, la endarteritis obliterante, la vasculitis mediada por inmunocomplejos (C3, IgM e IgA), la hipersensibilidad tardía, la glucosilación no enzimática y otras alteraciones del colágeno; traumatismos, alteración en la función leucocitaria, aumento en la agregación plaquetaria e insuficiencia vascular.¹¹

Tratamiento: La NL presenta un curso prolongado y un óptimo control glucémico no se acompaña de mejoría. No existe un tratamiento de elección y la respuesta a las distintas opciones terapéuticas son variables.

Corticoides. Aplicaciones tópicas con o sin oclusión, o intralesionales (en el borde activo) 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. La ticlopidina es un medicamento que presenta una amplia actividad antiagregante, reduce la fijación de plaquetas sobre la placa ateromatosa y normaliza la adhesividad plaquetaria en pacientes diabéticos. En el principal estudio realizado, de 33 pacientes tratados durante 6-9 meses, sólo siete no respondieron. Sin embargo, este medicamento presenta efectos secundarios importantes como leucopenia, trombopenia o pancitopenia, lo que limita su uso.

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.

Otros tratamientos. La pentoxifilina se ha utilizado con resultados variables, debido a la deformabilidad del eritrocito, además posee cierta capacidad antiagregante plaquetaria, así como fibrinolítica al aumentar la liberación de proteína C por la célula endotelial.

Se han ensayado en forma individual tratamientos que han demostrado efectos benéficos pero que deben mantenerse con reservas por falta de estudios controlados, tal es el caso de las heparinas de bajo peso molecular, heparina cálcica y heparina sódica en aplicaciones intralesionales.

La nicotinamida, la clofazimina, el oxígeno hiperbárico y las aplicaciones tópicas de colágeno bovino han demostrado eficacia en casos aislados.⁸

• Dermopatía diabética (manchas pretibiales)

En 1964, Melin fue el primero en describir las lesiones de esta entidad, posteriormente Binkley le dio su denominación actual.¹²

La dermatopatía diabética es la manifestación cutánea más frecuente en pacientes diabéticos, sin embargo no es un marcador específico de DM, ya que el 20% de los pacientes con esta alteración no son diabéticos. Se presenta en diabéticos tipo 1 y 2.

Afecta al 60% de la población diabética. Predomina en varones (70% de los casos) y en los adultos.

Son lesiones hiperpigmentadas (café-marrón), ovales o circulares, atróficas, de límites netos, sin escamas ni costras en su superficie, aisladas o agrupadas. En la mayoría de los casos se localizan en las piernas (zona pretibial), sin embargo pueden encontrarse en los antebrazos, los muslos o por arriba de los maléolos. Las lesiones son asintomáticas, bilaterales y asimétricas⁴ (*Figura 2*).

La incidencia de esta enfermedad se relaciona con la severidad de la DM, se ha demostrado un incremento de la hemoglobina glucosilada y una larga duración de la diabetes en estos pacientes. Las manchas pretibiales pueden ser un marcador cutáneo de afección microvascular en otros tejidos, por lo que los pacientes diabéticos con esta alteración cutánea pueden presentar además nefropatía, retinopatía y neuropatía.

Estas lesiones probablemente se deban a una atrofia postraumática e hiperpigmentación posinflamatoria en una piel pobremente vascularizada.³

Histológicamente, en las lesiones tempranas se observa edema en la dermis papilar, extravasación de eritrocitos y un infiltrado linfocitario moderado. En las lesiones antiguas se observa un engrosamiento de las paredes de los capilares en la dermis papilar y extravasación de eritrocitos.¹³

Los pacientes con dermatopatía diabética no mejoran con el control glucémico y no requieren tratamiento, excepto de protección contra traumatismos.¹¹

• Síndrome de engrosamiento cutáneo

Existen tres formas de engrosamiento cutáneo en los pacientes diabéticos: 1) la piel cérea con movilidad articular limitada, 2) el empedrado digital, y 3) el escleroderma diabetorum.^{3,4}

1. Piel cérea con movilidad articular limitada. Es más frecuente en los pacientes con DM tipo 1 pero también puede afectar a los pacientes con DM tipo 2. Su incidencia es del 8 al 50% y es igual en ambos sexos. 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 (*Figura 3*). La rigidez suele comenzar en las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas del quinto dedo y progresa lateralmente afectando los otros dedos de la mano. La afección es bilateral, simétrica y asintomática. Los pacientes con esta alteración tienen mayor riesgo de presentar complicaciones microvasculares y neuropatía (80%). Las articulaciones no son afectadas directamente, encontrándose únicamente alteración en el colágeno periarticular. Existe una relación entre el aumento de la glucosilación del colágeno y la rigidez articular. La contractura de Dupuytren también es más frecuente en los diabéticos. Los hallazgos histopatológicos consisten en una epidermis normal y aumento del colágeno de la dermis inferior, con un engrosa-

miento e hialinización de las fibras colágenas en dermis papilar y media.^{4,11,14}

2. Empedrado digital. Es un marcador visual de engrosamiento cutáneo en pacientes diabéticos. Se presenta en el 60% de estos pacientes y puede aparecer en no diabéticos (20%). Afecta a ambos tipos de diabetes. Consiste en la aparición de múltiples lesiones de aspecto papular (pápulas de Huntley), diminutas, localizadas en la superficie de extensión y cara lateral de los dedos de las manos, sobre las articulaciones interfalángicas y la zona periungueal.³
3. Escleroderma diabetorum. Existen dos formas de escleroedema: la clásica (escleroderma adultorum de Buschke), precedida generalmente de un proceso infeccioso y con tendencia a resolverse de forma espontánea en 18 meses aproximadamente, y la observada en diabéticos, que clínicamente es idéntica a la clásica, pero generalmente no es precedida de un proceso infeccioso y no tiende a resolución espontánea. Ambas se caracterizan por un engrosamiento e induración de la piel del cuello y la parte superior de la espalda que puede extenderse a otras regiones del cuerpo, sobre todo al tronco y extremidades. Se presenta en el 2.5% de los pacientes con DM tipo 2, con una relación hombre/mujer de 4:1.^{4,15} 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.^{3,4} En el examen histológico se observa una epidermis normal, la dermis se encuentra con incremento de su volumen hasta del triple, las fibras de colágena se encuentran engrosadas y separadas. Con tinciones especiales se demuestra un incremento de los mucopolisacáridos ácidos como el ácido hialurónico.¹¹ No hay tratamiento específico para el escleroderma.¹⁶

• Ampolla diabética (*bullosis diabetorum*)

La aparición espontánea de una o más ampollas en las extremidades, principalmente en el dorso y caras laterales de manos y pies, se presenta en el 1% de la población diabética. Estas ampollas pueden medir escasos milímetros o varios centímetros y son tensas, de contenido claro y estéril, no dolorosas, sin eritema circundan-

te y se resuelven espontáneamente en 2 a 5 semanas sin dejar cicatriz o atrofia. No son el resultado de traumatismos o infecciones y sólo se presentan en pacientes diabéticos. Su frecuencia incrementa con los años y afecta por igual a ambos sexos. Hay una relación frecuente con neuropatía, vasculopatía y retinopatía.^{3,4,9}

Las ampollas generalmente son intraepidérmicas y sin acantólisis. Sin embargo se han descrito otros dos tipos de ampollas menos frecuentes. El segundo tipo se caracteriza por ampollas hemorrágicas localizadas por debajo de la unión dermoepidérmica ocasionando una destrucción de las fibrillas de anclaje. Éstas se resuelven dejando cicatriz o atrofia. El tercer tipo (sólo hay un caso reportado) consiste en la presencia de ampollas dolorosas en áreas fotoexpuestas; la microscopía electrónica muestra que estas lesiones se localizan en la lámina lúcida. Bernstein et al sugieren que un desequilibrio en el magnesio y el calcio, secundario a la propia DM, puede debilitar la unión dermoepidérmica, facilitando su separación ante cualquier estímulo, incluyendo las radiaciones UV.⁹

No requieren de tratamiento, únicamente se debe prevenir la infección secundaria de las lesiones.¹¹

• Granuloma anular

Se ha observado una incidencia mayor de la esperada de diabetes mellitus en pacientes con granulomas anulares generalizados y perforantes. El 15% de todos los casos de granuloma anular son de la forma generalizada y de éstos entre el 30 y 40% están asociados con diabetes mellitus (*Figura 4*). La asociación de DM con el granuloma anular típico no llega al 2% según las estadísticas.^{4,17}

El granuloma anular generalizado en pacientes diabéticos se presenta alrededor de los 50 años de edad y predomina en mujeres con una relación mujer/varón de 2:1.

La causa del granuloma anular se desconoce. El tratamiento es similar al de las formas no ulceradas de la necrobiosis lipóidica y con respuesta similar. La forma generalizada en presencia de diabetes ha mostrado buena respuesta con isotretinoína.

La terapia combinada de psoralenos y UVA (PUVA) es otra opción, aunque requiere de varias semanas a meses de tratamiento.¹¹

En el estudio histológico se encuentra una epidermis normal. En la dermis superior y media hay degeneración focal de la colágena (completa o incompleta) y está rodeada de histiocitos ordenados en empalizada, además hay un infiltrado de células linfoides y fibroblastos, así como presencia de abundante mucina, la cual se observa con hierro coloidal.¹¹

• Acantosis nigricans

La acantosis nigricans (AN) es una enfermedad cutánea con una apariencia especial que facilita su diagnóstico. Esta alteración se asocia con una amplia variedad de alteraciones, benignas o malignas.

La acantosis nigricans es el marcador cutáneo de un grupo heterogéneo de alteraciones endocrinas que se caracterizan por resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina contribuye significativamente a la patogénesis de la DM tipo 2. La incidencia elevada de acantosis nigricans en estos pacientes parece estar relacionada con un incremento en la unión de la insulina a receptores de factores de crecimiento parecidos a la insulina localizados en los queratinocitos y fibroblastos.

El examen histológico de las lesiones de la AN muestra una marcada hiperqueratosis y papilomatosis y sólo moderada acantosis e hiperpigmentación.^{3,4,11}

• Xantosis (piel amarilla)

La piel en los diabéticos frecuentemente tiene un tono amarillo, éste es más evidente en palmas, plantas, pliegues nasolabiales y axilas, y que no afecta a la esclerótica (*Figura 5*). Estos pacientes pueden o no tener incrementados los niveles séricos de carotenos. Anteriormente se había asumido que la piel amarilla en los diabéticos era debido a un aumento en la carotinemia, sin embargo este fenómeno no pudo ser demostrado ya que la mayoría de los pacientes presentaban 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. La tonalidad amarilla de las placas ungueales (con cultivo micológico negativo) también se debe al depósito de estos productos terminales de la GNA.^{4,9,18}

• Xantomas eruptivos

Los xantomas eruptivos asociados con diabetes mellitus (0.1%) se acompañan de hiperlipidemia (hiperlipoproteíнемia tipos I, IV y V), glucosuria e hiperglucemia. La alteración de base es la diabetes mellitus descontrolada. Los xantomas eruptivos son lesiones de aspecto papular, rosado-amarillentas o amarillo-anaranjadas, entre 1-4 mm, firmes, múltiples y cada una con un halo eritematoso (*Figura 6*). Aparecen de forma súbita en las superficies extensoras y en ocasiones son pruriginosas. Se localizan predominantemente en rodillas, codos, regiones glúteas y tronco. Tienden a involucionar cuando se logra un control en el metabolismo de lípidos y carbo-

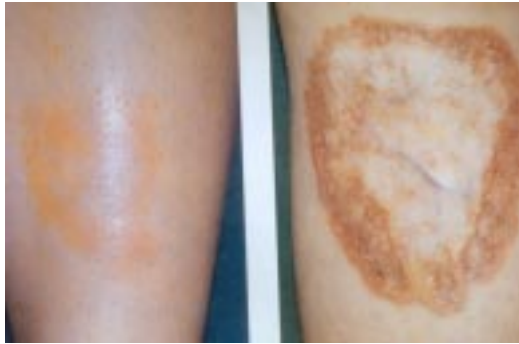


Figura 1. Necrobiosis lipóidica. Cortesía Dra. Angélica Beirana.



Figura 2. Dermopatía diabética. Cortesía Dra. Angélica Beirana.



Figura 3. Piel cérea con movilidad articular limitada. Cortesía Dra. Angélica Beirana.



Figura 4. Granuloma anular generalizado. Cortesía Dra. Angélica Beirana.



Figura 5. Xantosis. Cortesía Dra. Angélica Beirana.



Figura 6. Xantomias eruptivos. Cortesía Dra. Angélica Beirana.



Figura 7. Púrpura pigmentaria de Schamberg. Cortesía Dra. Angélica Beirana.



Figura 8. Mal perforante plantar.



Figura 9. Balanitis por *Candida*.
Cortesía Dra. María Antonieta Domínguez.



Figura 10. Intertrigo por *Candida*. Cortesía Dra. Angélica Beirana.



Figura 11. Eritrasma.
Cortesía Dra. Angélica Beirana.



Figura 13. Lipohipertrofia. Cortesía Dra. Angélica Beirana.



Figura 12. Erisipela.



Figura 14. Lipoatrofia. Cortesía Dra. Angélica Beirana.

hidratos, en ocasiones dejando una hiperpigmentación posinflamatoria y en otras dejando cicatrices. En el examen histopatológico se observan células xantomatosas, que son macrófagos que han fagocitado los lípidos de las lipoproteínas depositadas en la piel, y un infiltrado mixto inflamatorio en la dermis.^{11,17}

MANIFESTACIONES VASCULARES DE LA DIABETES MELLITUS; MACRO Y MICROANGIOPATÍA

• 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. La enfermedad de grandes vasos (aterosclerosis) también se puede presentar en las extremidades inferiores resultando en atrofia de piel, pérdida de vello, pies fríos, claudicación intermitente, dolor nocturno y en reposo, onicodistrofia y piel brillante.

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.²⁰

• Microangiopatía

El papel de la microangiopatía diabética no se comprende por completo. Aunque histológicamente en la microscopía óptica se observa un engrosamiento de la membrana basal y de las paredes capilares con depósito de un material PAS positivo y en la microscopía electrónica una afección de la lámina basal, estos cambios no son suficientes para explicar las lesiones producidas por la oclusión vascular. Algunos pacientes con problemas severos de la microcirculación, incluso con gangrena, presentan capilares normales en biopsias de piel y músculo. 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 (*Figura 7*), la rubeosis de la cara (prototipo de microangiopatía funcional) y el eritema similar a la erisipela.^{4,20}

• Manifestaciones cutáneas de la neuropatía diabética

La neuropatía más frecuente en DM es la polineuropatía distal motora y sensitiva. Las manifestaciones cutáneas de la neuropatía autonómica incluyen intolerancia al calor, acompañada de hiperhidrosis de la mitad superior del cuerpo y una anhidrosis de los miembros inferiores. Se produce sensación de calor, ardor o prurito. 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.

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 la gangrena.³

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 osteomielitis⁴ (*Figura 8*).

La prevención del pie diabético se realiza impidiendo traumatismos, quemaduras y uso de calzado inadecuado. El tratamiento de las úlceras es difícil y puede requerir de un manejo multidisciplinario. El tratamiento de las infecciones con antibióticos sistémicos, la debridación de tejidos desvitalizados y el cuidado local de las heridas son las medidas más efectivas para curación del pie diabético.³

B) INFECCIONES CUTÁNEAS

La incidencia de infecciones cutáneas es mayor en diabéticos no controlados y con complicaciones; también son graves, recidivantes, y en muchas ocasiones resistentes al tratamiento. Numerosos investigadores han establecido que la hiperglucemia afecta las diversas funciones del neutrófilo, como la adhesión, la quimiotaxis, la fagocitosis y la destrucción enzimática del material fagocitado, así como la inmunidad mediada por células. El grado de afectación de la fagocitosis en la diabetes se relaciona directamente con las concentraciones plasmáticas de glucosa. Se sugiere que la función de las opsoninas plasmáticas sufre afectación por las altas concentraciones de glucosa. Otros factores que

predisponen hacia la infección en DM son la cetoadicidosis, la enfermedad vascular periférica, la neuropatía, la anhidrosis y los traumatismos.²

• Infecciones micóticas

Candida. Las infecciones por *Candida* pueden ser marcadores tempranos de diabetes mellitus no diagnosticada. La candidiasis se presenta con más frecuencia en pacientes de edad avanzada con DM y que cursan con descontrol metabólico.

La vulvovaginitis y la balanitis producidas por *Candida* son muchas veces la forma de presentación cutánea de la diabetes. La vulvovaginitis por *Candida* es un problema muy frecuente en las mujeres con diabetes. Es una causa frecuente de prurito vulvar sobre todo durante la glucosuria. Su forma de presentación incluye eritema que se puede acompañar de fisuras con o sin pústulas satélite. La vaginitis suele acompañarse de leucorrea espesa y grumosa. La balanitis, la balanopostitis y la fimosis por *Candida* son menos frecuentes que las infecciones por *Candida* en las mujeres, pero pueden ser la manifestación inicial de la DM (Figura 9).

La queilitis angular es una complicación frecuente en niños con DM y se puede presentar de forma ocasional en adultos. Se debe a la concentración elevada de glucosa en la secreción salival, sin embargo esto no explica porqué se presenta con mayor frecuencia en los pacientes jóvenes. Este tipo de queilitis se manifiesta por eritema y fisuras que forman un triángulo de base externa.

La candidiasis de los pliegues se caracteriza por eritema, descamación, piel macerada, bordes marcados por un collar de escamas, y lesiones satélite papulares, vesiculares o pustulares (Figura 10). La afección de los grandes pliegues (submamaros, axilares e inguinales) es frecuente en las mujeres adultas, obesas y con descontrol metabólico. La afección de los pliegues interdigitales se conoce como intertrigo blastomycético (*erosio interdigitale blastomycetica*).³

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 onicólisis secundaria; b) afección de los pliegues interdigitales, de éstos los que más se afectan en las manos son el tercero y el cuarto, y en los pies el cuarto. Estas zonas tienen una mayor tendencia a mantener humedad. Las características clínicas incluyen la presencia de parches blancos con descamación central y; c) la onicomiosis por *Candida* 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. Aun-

que las uñas distróficas se atribuyen con frecuencia a infección por dermatofitos, los cultivos demuestran que los patógenos pueden ser especies de *Candida* en aproximadamente el 5 por ciento.

La candidiasis oral también es más frecuente en los pacientes diabéticos, sobre todo en los que usan prótesis dentales o en los fumadores. Las lesiones pueden ser difusas o afectar una sola región, como paladar, carrillos, encías o lengua (glositis), son asintomáticas o hay sensación de quemadura.

El tratamiento consiste en la normalización de los niveles séricos de glucosa y la administración local o sistémica de antimicóticos.

Las infecciones por dermatofitos no son más frecuentes en pacientes diabéticos y su importancia radica al localizarse en los pies, pues en estas localizaciones pueden contribuir a complicaciones serias en presencia de alteraciones vasculares y neurológicas. Requieren de un tratamiento precoz y eficaz.^{3,4,11,21}

• Infecciones bacterianas

El eritrasma extenso, causado por *Corynebacterium minutissimum*, es más frecuente en pacientes obesos y con diabetes mellitus (Figura 11). Esta bacteria puede fermentar la glucosa, lo que puede explicar la mayor incidencia de esta infección en los pacientes diabéticos. Otras infecciones bacterianas frecuentes, causadas por *Staphylococcus aureus* y el estreptococo beta-hemolítico, incluyen el impétigo, la foliculitis, la furunculosis, el ectima, la erisipela (Figura 12), la celulitis y el carbunco. En los pacientes con DM y erisipela en las piernas, se presentan frecuentemente ampollas que pueden ocasionar gangrena y fascitis necrotizante. Además de un control glucémico, se deben administrar antibióticos sistémicos y realizar debridación de los tejidos desvitalizados.

La otitis externa maligna es causada por *Pseudomonas aeruginosa* y es una infección rara pero grave del conducto auditivo externo. Puede presentarse en pacientes diabéticos de edad avanzada; inicialmente hay exudado purulento y dolor importante en el conducto auditivo externo y posteriormente puede presentarse una celulitis de la zona que afecta al cartílago, al hueso y finalmente a los nervios craneales, principalmente el facial. La mortalidad es del 50%. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos anti-pseudomonas y la debridación de los tejidos desvitalizados.^{3,4,11}

Las infecciones ungueales por bacterias son frecuentes en pacientes con DM. Las bacterias incluyen *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*.³

• Infecciones por ficomicetos

La hiperglucemia puede permitir que microorganismos que usualmente no son patógenos, causen infección en la piel traumatizada pudiendo ocasionar gangrena y pérdida de la extremidad. Los pacientes diabéticos con úlceras o heridas quirúrgicas que no curan pueden tener una infección por ficomicetos agregada.

Los pacientes con hiperglucemia y cetoacidosis tienen mayor predisposición de presentar infecciones micóticas profundas o mucormicosis rinocerebral, que comienza en la nariz afectando a los senos paranasales y el paladar, se extiende a la órbita y finalmente afecta al sistema nervioso central. La afección cerebral se presenta en dos tercios de estos pacientes. El tratamiento consiste en el manejo del desequilibrio ácido-base, debridación del tejido necrótico y anfotericina intravenosa.^{3,4}

C) OTRAS ASOCIACIONES FRECUENTES

Existen una serie de enfermedades que se han informado como más frecuentes en la 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 las dermatosis perforantes adquiridas, como la enfermedad de Kyrle, la foliculitis perforante y la colagenosis perforante reactiva; el vitíligo, el liquen plano, el sarcoma de Kaposi, el penfigoide ampolloso, la dermatitis herpetiforme, los acrocordones y el siringoma de células claras.⁴

• 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.^{11,12}

• Dermatitis perforantes adquiridas

En este grupo se incluyen la enfermedad de Kyrle, la foliculitis perforante y la colagenosis reactiva perforante, las cuales tienen una característica histológica en común: es la eliminación transepidérmica de material degenerado, principalmente colágeno y fibras elásticas.

Los pacientes con falla renal y/o diabetes mellitus pueden presentar una dermatosis perforante adquirida (DPA), que se caracteriza por múltiples pápulas hiperqueratósicas umbilicadas, entre 2 a 10 mm de diámetro, generalmente pruriginosas. Aparecen principalmente en las extremidades inferiores, pero también pueden aparecer en el tronco o la cara. Hay poca tendencia a la resolución espontánea.

En el examen histopatológico se observa una epidermis hiperplásica con una marcada espongirosis exactamente por arriba del tapón queratósico, el cual consiste de material granular que contiene colágeno, fibras elásticas, polimorfonucleares y restos nucleares. Se han utilizado el ácido retinoico y la terapia con luz ultravioleta con buena respuesta.^{3,11,23}

• Liquen plano

Se ha observado una frecuencia mayor de liquen plano en los pacientes diabéticos, especialmente en adultos y aquéllos con la forma erosiva oral. En la población con DM, la incidencia de liquen plano es del 1.6%.¹¹

• Vitíligo

Los estudios de Dawber sugieren que la incidencia del vitíligo está incrementada en la diabetes mellitus. Este autor encontró que 4.8% de 520 pacientes con diabetes presentaban vitíligo, comparativamente con 0.7% de 443 sujetos control. El vitíligo es dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres con DM. El vitíligo se presenta después de los 40 años de edad en el 76% de todos los pacientes con DM y frecuentemente precede a la aparición de la diabetes. Macaron et al reportó que la prevalencia del vitíligo se encuentra incrementada en pacientes con DM tipo 1. El síndrome de Alezzandrini's que incluye retinopatía unilateral con vitíligo ipsilateral y poliosis, se ha asociado con diabetes mellitus tipo 1.⁹

• Sarcoma de Kaposi

Se ha reportado una frecuencia mayor de 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. Los autores relacionan la patogénesis del

sarcoma con la falla cardiaca y edema en los adultos como el factor más importante. El sarcoma de Kaposi que se observa en pacientes con SIDA no se relaciona con DM.¹

• Penfigoide ampoloso

Hay dos estudios en los que se ha encontrado una frecuencia mayor de diabetes en asociación con el penfigoide ampoloso. En un estudio, se encontró una incidencia del 41% y en el otro una del 20%. La relación entre estas dos alteraciones requiere de una confirmación posterior. Teóricamente la asociación mayor de lo esperado se debe a los cambios antigénicos a nivel de la lámina lúcida por la glucosilación no enzimática.¹¹

• Dermatitis herpetiforme

La asociación de HLA en la dermatitis herpetiforme y la diabetes tipo 2 puede ser la explicación de que estas dos enfermedades aparezcan juntas con mayor frecuencia de lo esperado. En 18 pacientes de Finlandia, que tenían las dos alteraciones, el HLA DR3 DRW2 fue suficiente para explicar el desarrollo de las dos entidades en 9 pacientes.²⁴

• 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. En un estudio con 21 pacientes japoneses con siringomas de células claras, se encontró que 16 eran diabéticos. 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.¹¹

• 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.¹²

• 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 a la piel hiperpigmentada en las áreas expuestas al sol, además de las axilas, los genitales, las 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%.¹²

• Prurito

El prurito generalizado no es una característica de la diabetes mellitus. Sin embargo 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.⁹

D.- ALTERACIONES PRODUCIDAS POR EL TRATAMIENTO

• Hipoglucemiantes orales

Entre el 1-5% de los pacientes que reciben sulfonilureas presentan reacciones alérgicas. La forma más frecuente es un exantema maculopapular que se da en el primer mes de tratamiento y desaparece de forma espontánea. También se pueden presentar erupciones morbiliformes, eritema generalizado o erupciones urticarianas. También pueden observarse reacciones por fotosensibilidad, tanto fototóxicas como fotoalérgicas, así como erupciones liquenoides y semejantes a la rosácea (rosácea-like). La clorpropamida y el alcohol producen el síndrome vasomotor agudo con náuseas y vómitos, dolor abdominal, cefaleas y palpitaciones en el 10 a 30% de los casos. Se han observado también eritema fijo, eritema polimorfo y necrólisis epidérmica tóxica.^{3,4}

• Insulina

Las reacciones alérgicas a la insulina ocurren en el 10 al 50% de los pacientes. Pueden ser locales o sistémicas. Las insulinas purificadas o recombinantes producen con menos frecuencia reacciones sistémicas. Las reacciones alérgicas locales tardías ocurren en el 1% de los pacientes durante el primer mes de tratamiento y en la mayoría de los casos se resuelve con las aplicaciones continuas en semanas a un mes. Estas reacciones son más intensas a las 24 a 48 horas y consisten en prurito y eritema, posteriormente aparece una lesión de aspecto papular o nodular. La patogénesis de estas lesiones se relaciona con inmunidad mediada por células.

Las reacciones sistémicas se presentan como urticaria o angioedema y la anafilaxis es más rara (menos del 1%).

La aplicación local de insulina produce alteraciones del tejido celular subcutáneo, con lipoatrofia o lipohipertrófia, observándose más en niños y en mujeres obesas.

Estas alteraciones se observan a los 6 a 24 meses de haber comenzado con el tratamiento^{3,25} (*Figuras 13 y 14*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gavin JR, Alberti KG, Davidson MB et al. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
2. Aristimuño M, Arenas R, Rubalcaba J et al. Onicomiosis en pacientes diabéticos tipo 2 ambulatorios. *Dermatología Rev Mex* 2000; 44: 60-68.
3. Pérez MI, Kohn SR. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 519-531.
4. Cabo H. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. *Piel* 1996; 11: 135-141
5. Brownlee M, Vlassara H, Kooney A et al. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein crosslinking. *Science* 1986; 232: 1629-1632.
6. Delbridge L, Ellis CS, Robertson K et al. Non-enzymatic glycosylation of keratin from stratum corneum of the diabetic foot. *Br J Dermatol* 1985; 112: 547-554.
7. Sell DR, Lapolla A, Odetti P et al. Pentosidine formation in skin correlates with severity of complications in individuals with long-standing IDDM. *Diabetes* 1992; 41: 1286-1292.
8. Feal C, Aragües M. Necrobiosis lipoidea. *Piel* 1999; 14: 295-302.
9. Braverman I. *Skin signs of systemic disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 457-466.
10. Boulton AJ, Cutfield MB, Abouganem D et al. Necrobiosis lipoidica diabetorum: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 530-537.
11. Jelinek JE. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 1994; 34: 605-617.
12. Sibbald RG, Schachter RK. The skin and diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 1984; 23: 567-584.
13. Binkley GW, Giraldo B, Stoughton RB. Diabetic dermopathy. A clinical study. *Cutis* 1967; 3: 955-958.
14. Brik R, Berant M, Vardi P. The scleroderma-like syndrome of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Metab Rev* 1991; 7: 121-128.
15. Cole GW, Headley J, Skowsky. Scleroderma diabetorum. A common and distinct cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1983; 6: 189-192.
16. Feingold KR, Elias PM. Endocrine-skin interactions. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 921-936.
17. Cordero A, Cobreros M, Allevato M et al. *Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas*. Buenos Aires: Panamericana 1997: 100-106.
18. Huntley AC. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 427-455.
19. Cruz PO, East C, Bertresser PR. Dermal subcutaneous and tendin xanthomas: diagnostic markers for specific lipoprotein disorders. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 95-111.
20. Feingold KR, Siperstein MD. Diabetic vascular disease. *Adv Intern Med* 1986; 31: 309-340.
21. Lugo-Somolinos A, Sánchez JL. Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 408-410.
22. Tomford JW, Whittlesey D, Ellner JJ et al. Invasive primary cutaneous phycomycosis in diabetic leg ulcers. *Arch Surg* 1980; 115: 770-771.
23. Rapini RP, Herbert AA, Drucker CR. Acquired perforating dermatosis: evidence for combines transepidermal elimination of both collagen and elastic fibers. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1074-1078.
24. Reijonen H, Ilojen J, Knip M et al. Insulin dependent diabetes mellitus associated with dermatitis herpetiformis: evidence for heterogeneity of HLA associated antigens. *Tissue Antigens* 1991; 37: 94-96.
25. Jegasothy BV. Allergic reactions to insulin. *Int J Dermatol* 1980; 19: 139-141.