

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
ISSSTE

HIPERPIGMENTACIÓN EN NUDILLOS:  
SIGNO CUTÁNEO DE DIABETES MELLITUS Y  
FACTOR ASOCIADO A HIPERGLUCEMIA EN  
FAMILIARES DIRECTOS DE PRIMER GRADO DE  
PACIENTES PORTADORES DE DIABETES  
MELLITUS

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PARA OBTENER EL DIPLOMA  
DE LA ESPECIALIDAD EN:  
DERMATOLOGÍA

QUE PRESENTA  
DRA. MA. DE LOURDES VARGAS CHÁVEZ



MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE DE 2004

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

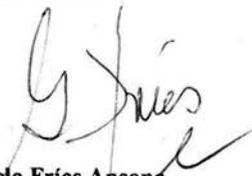
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

  
**Dr. Mauricio Di Silvio López**  
**Subdirector de Enseñanza e Investigación.**

  
**Dra. Sagrario Hierro Orozco**  
**Jefe de Servicio de Dermatología**  
**CMN "20 DE NOVIEMBRE"**  
**Asesor de Tesis**



  
**Dra. Gabriela Frías Ancona**  
**Médico Adjunto de Dermatología**  
**Asesor de Tesis**

  
**Dra. Ma. De Lourdes Vargas Chávez**  
**Residente de Dermatología**



**I. S. S. S. T. E.**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL**  
**"20 DE NOVIEMBRE"**

**JEFATURA DE ENSEÑANZA LA**  
**COORDINACION DE MEDICINA**

## AGRADECIMIENTOS.....

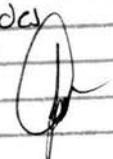
*A Enrique, mi esposo, por entenderme y apoyarme desde el momento que comencé el camino de la Medicina y sobre todo, durante estos 4 años de especialidad.*

*Agradezco a mis padres por haberme enseñado el camino correcto y por apoyarme todas las veces que los he necesitado.*

*A mis maestras, Dra. Sagrario Hierro y a la Dra. Gabriela Frias, porque gracias a ellas conocí lo bello de mi especialidad, por compartir conmigo sus conocimientos y sobre todo por brindarme su amistad, ¡ gracias maestras !*

*Agradezco a Dios por haberme permitido llegar hasta donde estoy y por darme vida y entusiasmo para seguirme superando en la vida.*

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Mra. de Lourdes  
Vargas Chávez  
FECHA: 12.08.04  
FIRMA: 

## *INDICE*

	<i>Página</i>
Título de la Tesis .....	5
Introducción .....	6
Objetivo .....	9
Material y Métodos .....	9
Resultados .....	10
Anexo ( tablas y gráficas ) .....	12
Conclusiones .....	17
Bibliografía .....	18

**HIPERPIGMENTACION EN NUDILLOS: SIGNO CUTANEO DE DIABETES MELLITUS Y FACTOR ASOCIADO A HIPERGLUCEMIA EN FAMILIARES DIRECTOS DE PRIMER GRADO DE PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS.**

## INTRODUCCIÓN

El color normal de la piel está dado por una mezcla de los cromóforos: rojo (oxihemoglobina), azul (hemoglobina reducida), amarillo-naranja (caroteno) y pardo (melanina), siendo ésta última el principal componente del color de la piel; sintetizada a partir de organelas especializadas denominadas melanosomas.

El color normal de la piel se basa en dos tipos de pigmentación melánica normal: 1) el color constitutivo que es el color básico, determinado genéticamente y 2) el color facultativo que es el ocasionado por aumento en la intensidad del color y refleja la capacidad genéticamente determinada de la piel para oscurecerse en respuesta a la radiación ultravioleta. Las modificaciones endócrinas que se observan en el embarazo y en la Enfermedad de Addison pueden ocasionar un oscurecimiento pigmentario facultativo; de ésta manera, la fluctuación del color de la piel resulta de una combinación de influencias genéticas, de irradiación ultravioleta y hormonales.

Los trastornos por hiperpigmentación se pueden denominar melánicos cuando el número de melanocitos es normal, pero la cantidad de melanina está aumentada tal es el caso de la Enfermedad de Addison, ó melanocitóticos cuando el número de melanocitos está aumentado, por ejemplo la melanocitosis oculodérmica. (1)

Las alteraciones de la hiperpigmentación se dividen en dos grupos: localizadas y difusas. Las localizadas se deben a alteraciones epidérmicas, proliferación de melanocitos o aumento de la producción de pigmento; ejemplos de ellas son: queratosis seborreica, acantosis nigricans, léntigo simple, entre otras.

En las formas difusas el oscurecimiento de la piel puede ser de intensidad similar en todo el cuerpo, o acentuarse en las zonas expuestas al sol. Las causas de hiperpigmentación difusa pueden dividirse en cuatro grupos: endócrina, metabólica, autoinmune y medicamentosa. (2)

Las endocrinopatías que suelen producir hiperpigmentación son la Enfermedad de Addison, el síndrome de Nelson y síndrome de ACTH ectópica; en éstas enfermedades, el aumento de pigmentación es difuso, pero se acentúa en pliegues palmares y plantares, zonas de roce, cicatrices y mucosa bucal.

Una hiperproducción de cualquiera de estas hormonas hipofisarias: hormona estimulante de melanocitos, ACTH y B- lipotropina pueden llevar a un aumento de la actividad de estos. Todos estos péptidos son productos del gen de proopiomelanocortina y por tanto, pueden presentar homologías, por ejemplo, la MSH y la ACTH que comparten 13 aminoácidos. Una minoría de los pacientes con enfermedad de Cushing ó hipertiroidismo tienen también hiperpigmentación generalizada. (2)

Recientemente se ha mencionado que las alteraciones de la degradación proteolítica de la tirosinasa influyen en los efectos regulatorios de los ácidos grasos en la melanogénesis. (4)

Así mismo, los niveles del neuropéptido YRNAm de las neuronas del núcleo arcuato están significativamente elevadas en condiciones de hipoglucemia, al mismo tiempo que la síntesis de la hormona concentradora de melanina en las neuronas del hipotálamo lateral está incrementada ante la deficiencia de ácidos grasos. Estos datos indican que la gluco y la lipodeprivación son signos metabólicos diferentes que activan varios sistemas de neuropéptidos responsables del comportamiento alimenticio.(5)

Se entiende como acromelanosis la pigmentación que afecta sólo los dedos, los ejemplos comprenden variantes fisiológicas, acromelanosis difusa y acropigmentación de Dohi. (1)

Existen ciertas dermatopatías asociadas a la Diabetes Mellitus, de las cuales Eisert ha mencionado algunas de ellas:

- Hallazgos séricos anormales: necrobiosis lipoídica, xantoma de los diabéticos, carotinemia.
- Tesaurosmosis: Hemocromatosis, porfiria.
- Síndromes lipodistróficos: Diabetes lipoatrófica, lipodistrofia progresiva, lipodistrofia insulínica.
- Infecciones: Pioderma, paroniquias, candidiasis, dermatofitosis.
- Varios: Psoriasis, sarcoma de Kaposi, retracción de Dupuytrén, proteinosis lipoídica, acantosis nigricans, síndrome de Werner.
- Neurológicos y vasculares: Polineuropatía, articulaciones de Charcot, amiotropía diabética, arterioesclerosis obliterante (gangrena diabética).

Además existen otras dermatosis que se asocian con frecuencia la Diabetes Mellitus:

- *Dermopatía diabética (manchas de las piernas)*: En los pacientes diabéticos jóvenes se ven con frecuencia cicatrices hiperpigmentadas y retraídas en la cara anterior de las piernas.
- *Prurito diabético*: Secundario a la excesiva resequead de la piel (eczema xerótico); el prurito vulvar y anal de los pacientes diabéticos, así como en personas normales puede deberse a candidiasis.
- *Carotenosis*: Coloración amarillenta de la piel, que aparece en especial en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.
- *Gangrena diabética*: Se produce en los diabéticos con arterioesclerosis obliterante.(3)
- No se descartar la posibilidad de que la hiperpigmentación de los nudillos sea un estadio inicial de la acantosis nigricans observada en los pacientes con diabetes mellitus, si así fuera, se comprobaría la existencia de algún trastorno en el metabolismo de la glucosa.

**Falta página**

**N° 8**

## **OBJETIVO**

La finalidad de elaborar este trabajo de investigación fue determinar la incidencia de hiperpigmentación de los nudillos en pacientes portadores de Diabetes Mellitus, y al mismo tiempo determinar si éste es un factor asociado a hiperglucemia en familiares directos no diabéticos de estos pacientes.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se diseñó un estudio prospectivo, comparativo, observacional y transversal, que incluía un grupo de 100 pacientes portadores de Diabetes Mellitus, de los cuales se veía si tenían o no, hiperpigmentación de los nudillos. Así mismo se tomó a un familiar directo de primer grado, de cada uno de estos pacientes y se sometió a una prueba de glicemia en ayunas, al mismo tiempo se detectaba la presencia o ausencia de hiperpigmentación de los nudillos.

El análisis estadístico consistió en prueba independiente de Chi cuadrada para investigar asociación entre dos variables, coeficiente de correlación para determinar el grado de asociación entre dos variables, métodos de estadística inferencial y métodos de estadística descriptiva: tablas de frecuencia, medidas de tendencia central, mediadas de dispersión y gráficas.

Los pacientes fueron obtenidos de la consulta diaria de Dermatología y de hospitalización.

El estudio estuvo apoyado por el servicio de Laboratorio de este Centro Médico, para realizar las pruebas de glicemia en ayunas.

No se puso en riesgo la salud de los participantes y no se contó con ningún apoyo económico.

## RESULTADOS

Se capturaron a 88 pacientes portadores de Diabetes Mellitus un familiar de primer grado de cada uno de ellos, obteniéndose una población universo de 176 participantes, la distribución por sexo fue 98 del sexo femenino ( 40 con Diabetes Mellitus y 58 familiares ) y 78 del sexo masculino ( 48 portadores de Diabetes Mellitus y 30 familiares) ( *ver gráfica 1* ).

El promedio de edad para los pacientes con Diabetes Mellitus fue de 60.63 años ( rango de 8 a 85 años ) y de los familiares fue de 39.34 años ( rango de 18 a 85 años ), con una diferencia entre los dos grupos de 21.29 años.

La mediana calculada para la edad de los pacientes con Diabetes Mellitus fue de 63.5 años y para los familiares de 38 años.

Por lo que respecta al peso de los pacientes con Diabetes Mellitus se obtuvo una media de 68.73 kg ( rango 43.9 a 112 kg ), una mediana de 70 kg y una moda de 70 kg; para el grupo de los familiares la media del peso fue de 73.38 kg ( rango 50 a 110 kg ), una mediana de 74 kg y una moda de 74kg.

Calculando el Índice de Masa Corporal ( IMC ), se obtuvo un promedio de 26.44 para los pacientes con Diabetes Mellitus, una mediana de 26 y una moda de 25, una varianza de 11.72 y 3.42 desviaciones estándar; con lo antes mencionado se establece que la mayoría de los diabéticos cursan con sobrepeso.

En el grupo de los familiares el promedio de IMC fue de 27.70, una mediana de 27 y moda de 27, traduciéndose como sobrepeso; se obtuvo una diferencia entre ambos grupos de -1.26, con un valor de  $p=0.20$ , que no es significativo.

De los pacientes portadores de Diabetes Mellitus el grupo con mayor número de casos de hiperpigmentación de nudillos fue el correspondiente al sobrepeso, así como en el grupo de los familiares. Con un valor de Chi cuadrada de 8.28 y un valor significativo de  $p=0.040$  (*ver gráfica 2* ).

La frecuencia de hiperpigmentación en los pacientes con Diabetes Mellitus, fue del 46.6% y en el grupo de los familiares fue de 58%. Con un valor de la prueba de Mantel Haenszel de 1.84 y con un valor no significativo de  $p=0.17$  (*ver gráfica 3* ).

Por lo que respecta al valor de glucemias en ayunas el valor fue casi directamente proporcional al IMC, es decir, a mayor IMC, mayor valor de glucemia en ayunas, esto no aplicó para el grupo 4 de IMC (obesidad grado III) (*ver gráfica 4*). Se obtuvo con la prueba de Chi cuadrada de Bartlett un valor de 3.29 y un valor no significativo de  $p = 0.348$  y con un análisis de la varianza de Kruskal-Wallis una Chi cuadrada de 5.33 y un valor no significativo de  $p = 0.149$ .

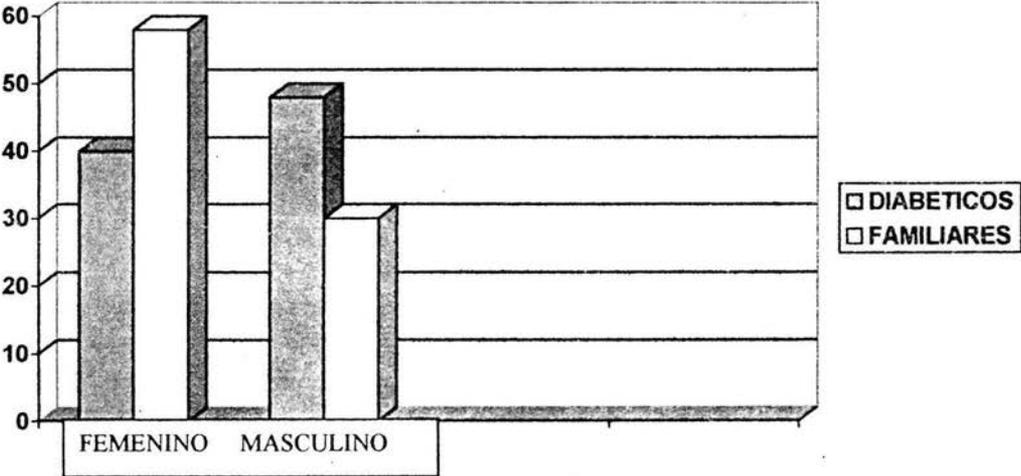
En el grupo de familiares, los que cursaban con hiperpigmentación de nudillos al momento del estudio presentaron un promedio de glucemia en ayunas de 98.39, con respecto a los que no presentaron hiperpigmentación que fue de 90.37, una diferencia entre ambos grupos de  $-8.014$  y un valor significativo de  $p = 0.00018$ .

Para el grupo de los pacientes con Diabetes Mellitus e hiperpigmentación de nudillos se relacionó con el tratamiento que empleaban para la enfermedad, saliendo un mayor número de casos en aquellos que consumían hipoglucemiantes orales, obteniendo un valor significativo de  $p = 0.0501$  (*ver gráfica 5*).

# ANEXO ( Tablas y Gráficas )

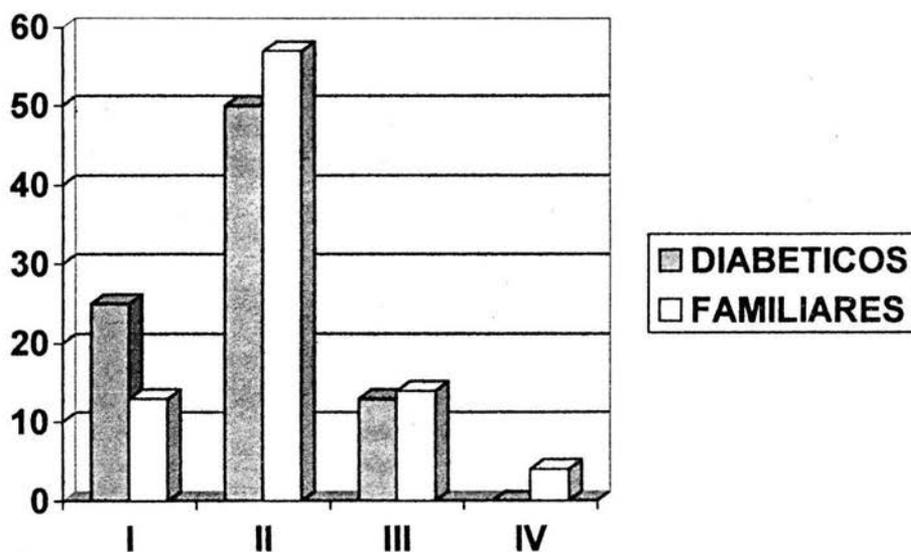
1. Distribución de la población general en estudio por sexo.

SEXO	DIABETICOS	FAMILIARES	TOTAL
FEMENINO	40 (45.5%)	58 (65.9%)	98 (55.7%)
MASCULINO	48 (54.5%)	30 (34.1%)	78 (44.3%)
TOTAL	88 (50%)	88 (50%)	176 (100%)



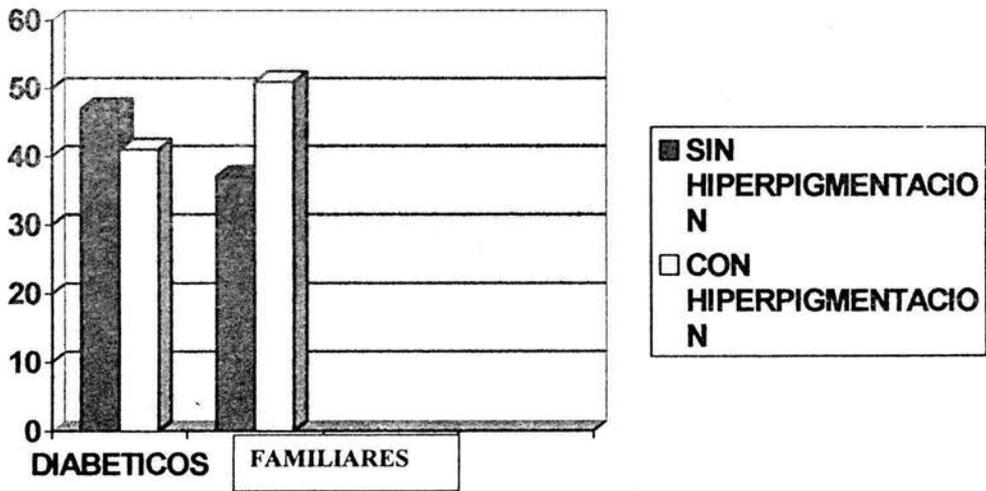
2. Distribución de la población general por IMC

IMC	DIABETICOS	FAMILIARES	TOTAL
PESO IDEAL (I)	25 (28.4%)	13 (14.8%)	38 (21.6%)
SOBREPESO (II)	50 (56.8%)	57 (64.8%)	107 (60.8%)
OBESIDAD G.I (III)	13 (14.8%)	14 (15.9%)	27 (15.3%)
OBESIDAD G. II (IV)	0	4 (4.5%)	4 (2.3%)
TOTAL	88 (50%)	88 (50%)	176 ( 100%)



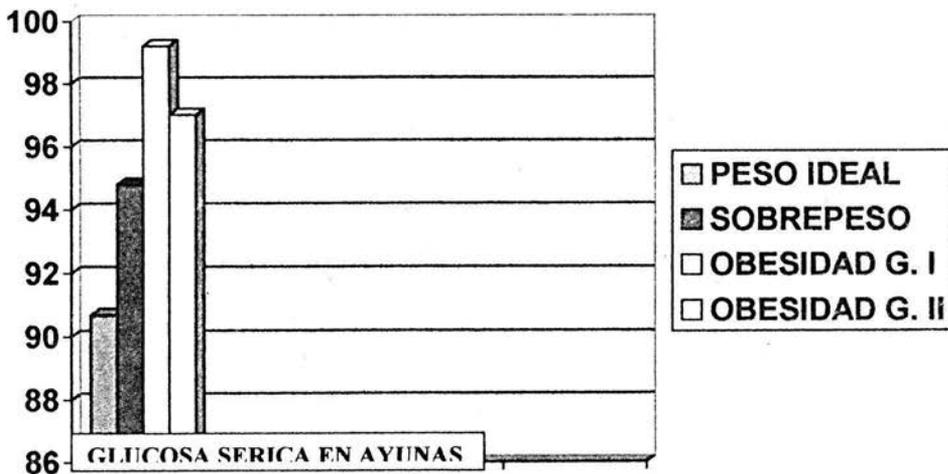
3. Distribución de hiperpigmentación de nudillos en los grupos de estudio.

HIPERPIG.	DIABETICOS	FAMILIARES	TOTAL
NO	47 (53.4%)	37 (42%)	84 (47.7%)
SI	41 (46.6%)	51 (58%)	92 (52.3%)
TOTAL	88 (50%)	88 (50%)	176 (100%)



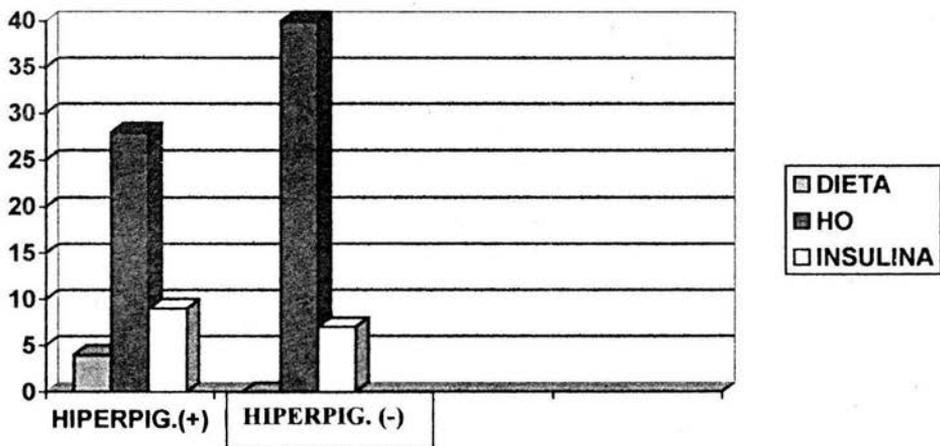
4. Relación de IMC y glucemia en ayunas.

IMC	No. DE INDIVIDUOS	PROMEDIO DE GLUCEMIA
PESO IDEAL	13	90.7 mg/dl
SOBREPESO	57	94.8 mg/dl
OBESIDAD G.I	14	99.2 mg / dl
OBESIDAD G. II	4	97.0 mg / dl
TOTAL	88	



**5. Relación de hiperpigmentación de nudillos y tratamiento para Diabetes Mellitus**

Tx de DM	Sin hiperpig.	Con hiperpig.	Total
Dieta	0	4 (9.8%)	4 (4.5%)
HO	40 (85.1%)	28 (68.3%)	68 (77.3%)
Insulina	7 (14.9%)	9 (22%)	16 (18.2%)
Total	47 (53.4%)	41 (46.6%)	88



## CONCLUSIONES.

La finalidad de este trabajo de investigación tenía por objetivo aprobar o rechazar la hipótesis de que los pacientes con Diabetes Mellitus presentan hiperpigmentación de los nudillos, y a partir de ello tomarlo como un dermatodromo más de la Diabetes Mellitus, al mismo tiempo se trataba de relacionar este signo en los familiares de primer grado de estos pacientes, y determinar su relación con cifras de glucemias en ayunas, sin llegar a ser propiamente Diabetes Mellitus.

Los resultados obtenidos en el desarrollo de este trabajo no apoyó al 100% la hipótesis planteada, lo que sí se logró observar es que en los pacientes con Diabetes Mellitus, la frecuencia de hiperpigmentación casi fue del 50%, siendo esto independiente del IMC y del peso corporal, no así en relación con el tratamiento empleado, ya que en aquellos en tratamiento a base de hipoglucemiantes orales la frecuencia del signo fue mayor, dato que no ha sido descrito hasta el momento en la literatura.

El signo de hiperpigmentación de los nudillos en el grupo de los familiares fue directamente proporcional al peso y al IMC, es decir a mayor peso, mayor riesgo de hiperpigmentación de los nudillos.

Por otro lado, las cifras de glucosa en ayunas de los familiares también fueron mayores en aquellos que cursaban con sobrepeso, en ninguno de ellos se obtuvo una cifra concluyente de Diabetes Mellitus.

La hiperpigmentación de los nudillos es un signo muy frecuente en la población general, este puede corresponder a un factor racial; que predomine más en un fototipo de piel oscura o simplemente que sea un hallazgo únicamente de ciertos individuos, pero, lo que sí es concluyente es que este va muy en relación con el peso corporal. Valdría la pena investigar si se trata de un estadio temprano de acantosis nigricans o si se trata de un signo propiamente racial o genético.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. **Dermatología en Medicina General.** Fitzpatrick, Eisen y Freedlberg , Austen. Cuarta edición Edit. Panamericana, Tomo I pag. 949 – 56
2. **Principios de Medicina Interna.** Harrison. 13ava. Edición, editorial Interamericana- Mc Graw-Hill, Tomo II pag. 2270 – 74
3. **Tratado de Dermatología.** Andrews, Odom James Berger. Segunda edición. Editorial Saunders. Pag. 693 – 94.
4. Finasaka Y. Ando; Ohashi A., OKA M.; et all. “Possible involment of proteolytic degradation of tyrosinase in the regulatory effect of fatty acids on melanogenesis”. *J Lipid Res*, Jul 99. 40(7): 1312 – 6.
5. Sergeev VG.; Akmaev IG. “Effects of blockers of carbohydrate and lipid metabolism on expression of mRNA of some hypotalamic neuropeptides”. *Bull Exp Biol Med*, Aug 2000. 130(8): 766 – 8.