

Panorama de las infecciones micóticas cutáneas en pacientes diabéticos

Overview of cutaneous fungal infections in diabetic patients

Steffy Maryann Ibáñez-Mejía,¹ Eder Rodrigo Juárez-Durán,² Paulina Nundehui Cortés López² y Roberto Arenas²

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 8, IMSS, Ciudad de México

² Sección de Micología, Dirección de Investigación, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

RESUMEN

La diabetes es un problema de salud en todo el mundo, vigente hasta el día de hoy. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, a nivel global, 537 millones de adultos entre 20 y 79 años de edad viven con diabetes (uno de cada 10), y se prevee que este número aumente a 643 millones para el año 2030 y a 783 millones para 2045. Se menciona que en América Central y del Sur uno de cada 11 adultos (32 millones) vive con diabetes, sin embargo, uno de cada tres pacientes que viven con diabetes no son diagnosticados. Se ha estimado que más de 30% de estos enfermos tienen manifestaciones cutáneas al inicio de la enfermedad y hasta el 100% durante el curso de la misma. En este trabajo se analiza una de las manifestaciones cutáneas más frecuentes de la diabetes: las infecciones cutáneas, principalmente micóticas.

PALABRAS CLAVE: diabetes, infecciones, micosis.

ABSTRACT

Recently, diabetes has been a global health problem. According to the International Diabetes Federation, globally, 537 million adults between the ages of 20 and 79 are living with diabetes (one in ten), this number is expected to rise to 643 million by 2030 and 783 million by 2045. In Central and South America, it is mentioned that one in 11 adults (32 million) lives with diabetes, however, one in three patients living with diabetes are not diagnosed. It has been estimated that more than 30% of patient's presented skin manifestations at the beginning of the disease and, up to 100% during its course. In our study, skin infections, mainly mycosis were one of the most common skin manifestations of diabetes.

KEYWORDS: diabetes, infections, mycosis.

Introducción

La diabetes comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultado de defectos en la secreción o acción de la insulina o ambas. En el mundo se estima que existen 382 millones de personas con esta enfermedad, la mayoría entre 40 y 59 años de edad, de las cuales el 46% no está consciente de padecerla. En México la diabetes ocupa el primer lugar en mortalidad.¹

Se considera que por lo menos un tercio de los diabéticos tendrán alguna manifestación dermatológica durante el curso de su enfermedad.^{2,3} En los diabéticos se distinguen tres tipos de dermatosis: las que requieren sistemáticamente un estudio en busca de diabetes, las que pueden asociarse a la diabetes y las que constituyen una complica-

ción de una diabetes ya conocida.⁴ Algunas de las complicaciones de la diabetes son las infecciones, las cuales ocurren hasta en 20% de todos los pacientes diabéticos, con un predominio de la micosis en los diabéticos tipo 2.⁵ Sin embargo, existen manifestaciones cutáneas más comunes como la acantosis nigricans (50 a 60%), la dermatopatía diabética (30 a 60%), el escleredema *diabeticorum* (2.5 a 14%) y las complicaciones secundarias a los cambios en la microvasculatura cutánea.⁶ Por otro lado, existen otras dermatosis más infrecuentes, como las ampollas (*bullous diabeticorum*), cuya prevalencia se encuentra en entre 0.16 y 0.5%.⁷

La hiperglucemia aumenta la expresión del inhibidor de cinasas dependientes de ciclina (CDK), lo cual inhibe la proliferación, diferenciación y migración de los quera-

CORRESPONDENCIA

Dr. Roberto Arenas ■ rarenas98@hotmail.com ■ Teléfono: 55 4000 3000

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México

tinocitos por interrupción del ciclo celular. El bloqueo de la vía de señalización de la insulina reduce la expresión de queratinas, con esto se modifica la estructura del queratinocito y se altera la función de barrera de la piel.⁸ Además, las alteraciones en la temperatura y sensibilidad, así como las deformidades anatómicas de los dedos de los pies, secundarias a la neuropatía motora, incrementan la presión plantar con la consecuente formación de úlceras que evolucionan debido a la disfunción que sufren los diabéticos en todas las fases del proceso de cicatrización.⁹

La inmunidad celular suprime la producción de citocinas como IL-1 β , IL-1, IL-6, IFN γ y TNF- α necesarias para el reconocimiento de patógenos.^{5,6} Aunado a esto, los niveles altos de glucosa provocan inhibición en el reclutamiento de leucocitos y la penetración de microorganismos.^{10,11}

Como factores de riesgo para el desarrollo de micosis se han descrito: diabetes, virus de inmunodeficiencia humana, inmunodepresión, obesidad, tabaquismo y edad avanzada.¹²

Objetivo

El objetivo de esta investigación es brindar información acerca de las infecciones micóticas cutáneas.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda en PubMed y Google Académico con los términos “diabetes” y “micosis”, posterior a la selección de artículos, se incluyeron 24 en esta revisión.

Resultados

Infecciones cutáneas

Las infecciones cutáneas aparecen en 20 a 50% de las personas con diabetes, especialmente en pacientes con diabetes tipo 1 (figura 1).¹³

Infecciones micóticas

Las micosis son el grupo de infecciones cutáneas más frecuentes en los diabéticos.^{13,14} La más común es la candidiasis,¹⁵ que puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Las candidiasis orofaríngeas se asocian significativamente a la diabetes debido a la colonización más frecuente por *Candida* spp. de la boca de los pacientes diabéticos: hasta 80% de éstos son portadores (figuras 2 y 3). Los demás puntos de localización de infecciones candidiásicas que se encuentran con frecuencia en los pacientes diabéticos (intertrigos, queilitis angular, vulvovaginitis, balanitis, onicomicosis, paroniquia) se asocian a la diabetes no tratada o mal controlada. El manejo implica un estricto control glucémico, además del tratamiento

antimicótico, tópico o sistémico, según la localización y extensión de las lesiones.^{16,17}

Las onicomicosis tienen una prevalencia de 26 a 35% en los pacientes diabéticos, mayor que en la población general. Suelen relacionarse con un intertrigo micótico interdigital en los pies, cuya frecuencia se estima en 32% de la población diabética frente al 7% en la no diabética. El



Figura 1. Infección cutánea en diabético.



Figura 2. Candidiasis oral grave.



Figura 3. Cultivo de *Candida* spp.

riesgo relativo de onicomicosis en pacientes diabéticos en relación con la población general se estima, según los estudios, entre 1.5 a 2.8, y el riesgo de intertrigo interdigital en los pies, en 2.1. Los dermatofitos usuales, *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes* son los gérmenes más a menudo responsables, al igual que en los pacientes no diabéticos, pero las infecciones por *C. albicans* parecen ser mucho más frecuentes que en la población no diabética: pueden alcanzar hasta 30% de las onicomicosis. Las onicomicosis de los pacientes diabéticos contribuyen a la morbilidad elevada del pie diabético, ya que son la causa de heridas por abrasión o por ulceración traumática (figura 4). Los intertrigos interdigitales en los pies constituyen una puerta de entrada para las dermohipodermatitis bacterianas (figura 5).¹⁸

El tratamiento de las micosis en los pacientes diabéticos es el mismo que en los no diabéticos, pero las indicaciones de tratamiento son más sistemáticas que en las personas sanas, particularmente en casos de afectación ungueal. Los imidazólicos tópicos suelen ser suficientes para tratar las micosis de la piel lampiña. La terbinafina y el itraconazol son el tratamiento de elección de las lesiones ungueales, en particular matriciales, por dermatofitos, y el fluconazol para el de las candidiasis mucosas (tabla 1).¹⁸

Finalmente, la diabetes es un contexto predisponente para las micosis oportunistas como la mucormicosis.¹⁹ La mucormicosis es una infección oportunista invasiva que ingresa como inhalación de esporas fúngicas a través de la nariz o los senos paranasales, o en la piel a través de cortes, raspaduras, quemaduras u otras heridas abiertas en pacientes diabéticos e inmunocomprometidos. El mucoral de la clase Zygomycetes más común que causa mucormicosis por infección fúngica mortal es *Rhizopus oryzae*, perteneciente a la familia Mucoraceae, que se puede encontrar en el suelo y la materia orgánica en descomposición, como alimentos en mal estado, hojas, pilas de composta o madera podrida.^{19,20} Afecta sobre todo a personas que tienen comorbilidades o están tomando medicamentos que causan inmunosupresión. Recientemente, tras la pandemia de COVID-19, se encontró que el COVID-19 está relacionado con una alta tasa de infecciones secundarias, entre ellas las infecciones fúngicas, muy probablemente debido a la desregulación inmunológica (número reducido de linfocitos T).²¹ La mucormicosis rino-órbito-cerebral y la mucormicosis pulmonar son las dos formas más comunes de mucormicosis asociada a COVID-19 (figura 6).²² Se necesita un alto índice de sospecha clínica y tomografía o resonancia magnética para diagnosticarla, aunque el diagnóstico definitivo necesita un examen histopatológico.²³ Desafortunadamente, el diagnóstico tardío



Figura 4. Onicomicosis en pie diabético.



Figura 5. Tiña de los pies en paciente diabético.

en la mucormicosis se asocia con desenlaces fatales. El tratamiento incluye desbridamiento quirúrgico de emergencia, corrección de factores predisponentes subyacentes y agentes antimicóticos. Entre los agentes antimicóticos se recomienda anfotericina-B liposomal intravenosa como terapia de primera línea, isavuconazol intravenoso y posaconazol oral o intravenoso si la terapia de primera línea está contraindicada o no responde.²⁴

Conclusiones

La alta frecuencia de micosis reportadas en pacientes con diabetes destaca la importancia de su identificación clíni-

Tabla 1.

| AZOLES | | | REFERENCIAS | | |
|--|---|---|---|--|------------|
| Tiñas de piel lampiña | | Onicomycosis | | 25, 26, 27 | |
| Miconazol crema al 2% administración local una vez al día durante uno a dos meses | Clotrimazol crema al 1% administración local una vez al día durante uno a dos meses | Itraconazol cápsulas 200 mg vía oral una vez al día durante tres a cuatro meses | Ketoconazol tabletas 250 mg vía oral una vez al día durante tres a cuatro meses | Fluconazol 150 mg dosis única semanal durante ocho meses | |
| EQUINOCANDINAS | | | | | |
| Candidiasis invasiva | | Candidiasis invasiva, infecciones por <i>Aspergillus</i> spp. | | Candidiasis invasiva | 25, 26, 27 |
| Micafungina 50 a 150 mg vía oral al día. No disponible en México | | Caspofungina solución 50 mg vía intravenosa | | Anidulafungina solución 100 mg vía intravenosa | |
| POLIENOS | | | | | |
| Candidiasis oral, vaginal, intestinal | | Micosis sistémicas graves | | 25, 26, 27 | |
| Nistatina crema 100 mil U o cápsulas 500 mil U vía oral | | Anfotericina B 1 mg/kg/día, máximo de 50 mg/dosis, administrada en días alternos con una dosis total de 1 a 1.5 g Anfotericina liposomal dosis de 2 a 3 mg/kg/ dosis durante 20 días | 5-fluorocitosina 150 mg/kg/día, no disponible en México | | |
| OTROS | | | | | |
| Onicomycosis, tiñas de la piel lampiña | | | 25, 26, 27 | | |
| Terbinafina tabletas de 250 mg vía oral una vez al día durante tres a cuatro meses | | | | | |
| Griseofulvina tabletas 500 a 1000 mg una vez al día durante dos a tres meses | | | | | |

ca de forma oportuna, debido a que un retraso en el diagnóstico y tratamiento lleva a consecuencias fatales en este tipo de pacientes en quienes se ha demostrado una mayor susceptibilidad a las micosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuentes A y Mondragón M, La importancia de la piel en la diabetes mellitus, *Medicina e Investigación* 2015; 3:61-73.



Figura 6. Mucormycosis en hiperglucemia superior a 300 mg/dL.

2. Behm B, Schreml S, Landthaler M y Babilas P, Skin signs in diabetes mellitus, *JEADV* 2012; 26:1203-11.

3. Murphy B, Han G y Cohen S, Dermatologic manifestations of diabetes mellitus: a review, *Endocrinol Metab Clin N Am* 2013; 42:869-98.

4. Senet P, Manifestaciones mucocutáneas de la diabetes, *EMC Dermatología* 2019; 53:1-8.

5. De Macedo G, Nunes S y Barreto T, Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review, *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8:63.

6. Sakai S, Kikuchi K, Satoh J, Tagami H e Inoue S, Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis, *Br J Dermatol* 2005; 153:319-23.

7. Bustan R, Wasim D, Yderstræde K y Bygum A, Specific skin signs as a cutaneous marker of diabetes mellitus and the pre-diabetic state: a systematic review, *Dan Med J* 2017; 64:A5316.

8. Aoki M y Murase T, Obesity-associated insulin resistance adversely affects skin function, *PLOS One* 2019; 14:e0223528.

9. Blakytyn R y Jude E, Altered molecular mechanisms of diabetic foot ulcers, *Int J Low Extrem Wounds* 2009; 2:95-104.

10. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi A y Ruslami R, Type 2 diabetes and its impact on the immune system, *Curr Diabetes Rev* 2020; 16(5):442-9.

11. Martínez N, Ketheesan N, Martens G, West K, Lien E y Kornfeld H, Defects in early cell recruitment contribute to the increased susceptibility to respiratory *Klebsiella pneumoniae* infection in diabetic mice, *Microbes Infect* 2016; 18(10):649-55.

12. Gupta AK, Versteeg SG y Shear NH, Onychomycosis in the 21st Century: an update on diagnosis, epidemiology, and treatment, *J Cutan Med Surg* 2017; 21(6):525-39. DOI: 10.1177/1203475417716362.

13. Cohen E, La glicosilación no enzimática: una vía común en la diabetes y el envejecimiento, *Med Cutan Iber Lat Am* 2011; 39:243-6.
14. Goyal A, Raina S, Kaushal S, Mahajan V y Sharma NL, Pattern of cutaneous manifestations in diabetes mellitus, *Indian J Dermatol* 2010; 55:39-41.
15. Kataria U, Chhillar D, Kumar H y Chhikara P, Cutaneous manifestations of diabetes mellitus in controlled and uncontrolled state, *IAIM* 2015; 2:90-3.
16. Gupta S y Parminder M, Pattern of dermatological diseases in patients of diabetes mellitus, *JPAD* 2016; 26:214-8.
17. Crizón D y Morales C, Manifestaciones dermatológicas de la diabetes: clasificación y diagnóstico, *latreia* 2020; 33:239-50.
18. Gupta A y Humke S, The prevalence and management of onychomycosis in diabetic patients, *Eur J Dermatol* 2000; 10:379-84.
19. Bouza E, Muñoz P y Guinea J, Mucormycosis: an emerging disease?, *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:7-23.
20. Garg D, Muthu V, Sehgal I, Ramachandran R, Kaur H, Bhalla A *et al.*, Coronavirus disease (COVID-19) associated mucormycosis (CAM): case report and systematic review of literature, *Mycopathologia* 2021; 186(2):289-98.
21. Gangneux J, Bougnoux M, Dannaoui E, Cornet M y Zahar J, Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared, *J Mycol Med* 2020; 30(2):100971.
22. Mehta S y Pandey A, Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19, *Cureus* 2020; 12:e10726.
23. Sarkar S, Gokhale T, Choudhury S y Deb A, COVID-19 and orbital mucormycosis, *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(4):1002-4.
24. Cornely O, Izquierdo A, Arenz D, Chen S, Dannaoui E, Hochhegger B *et al.*, Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium, *Lancet Infect Dis* 2019; 19(12):e405-21.
25. Arenas, R, *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*, 7ª ed., México, McGraw Hill, 2019.
26. DiPiro JT, *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 11ª ed., Nueva York, McGraw Hill, 2020.
27. Rodríguez, *Vademécum académico de medicamentos*, 6ª ed., México, McGraw Hill, 2013.