

PÚRPURA ORAL NO TROMBOCITOPÉNICA EN PACIENTE DIABÉTICO: REPORTE DE CASO

Non-thrombocytopenic oral purpura in a diabetic patient: About a case

Rodríguez Coyago María de Lourdes ¹, Buele Lanchi Christopher Oswaldo ²

¹ Universidad de Cuenca. Facultad de Odontología. Clínica de Diagnóstico Estomatológico. Cuenca, Ecuador.

² Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0220-8070>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-7155>

Resumen

Introducción: Las púrpuras son lesiones rojas con matices variables según evolución, determinadas por fenómenos de extravasación localizada en piel o mucosa; semiológicamente polimórficas y diferenciadas en trombocitopénicas y no trombocitopénicas según su fisiopatología. **Objetivo:** Presentar un caso clínico de púrpura oral no trombocitopénica y probablemente exacerbada por condición metabólica del paciente. **Reporte de caso:** Mujer de 51 años, edéntula parcial y medicada con metformina por diagnóstico de diabetes mellitus tipo II, quien registró lesiones rojo-violáceas no palpables, vitro-presión negativas, compatibles con petequias y víbices, distribuidas en el piso de boca, cara ventral y superficies laterales de lengua asociadas a trauma crónico. Exámenes de laboratorio apuntaron hacia un escenario de pobre control metabólico. **Conclusión:** Se diagnostica púrpura no trombocitopénica traumática, probablemente exacerbada por condición metabólica. Se requiere un estudio histopatológico para confirmar.

Palabras Clave: púrpura; púrpura no trombocitopénica; diabetes mellitus; reporte de caso.

Abstract

Introduction: Purpuras are red lesions with variable shades depending on evolution, determined by localized extravasation phenomena in the skin or mucosa; semiologically polymorphic and differentiated into thrombocytopenic and non-thrombocytopenic according to their pathophysiology. **Objective:** To present a clinical case of non-thrombocytopenic oral purpura and probably exacerbated by the patient's metabolic condition. **Case report:** A 51-year-old woman, partially edentulous and treated with metformin due to a diagnosis of type II diabetes mellitus, who registered non-palpable red-purple lesions, vitropressure negative, compatible with petechiae and vibices, distributed on the floor of the mouth, ventral face and lateral surfaces of the tongue associated with chronic trauma. Laboratory tests pointed to a scenario of poor metabolic control. **Conclusion:** Traumatic non-thrombocytopenic purpura was diagnosed, probably exacerbated by a metabolic condition. A histopathological study is required to confirm

Key words: purpura; non thrombocytopenic purpura; diabetes mellitus; case report.

Introducción

Desde el punto de vista semiológico, el término púrpura es un signo traducido clínicamente en lesiones planas o elevadas de color violeta, púrpura o rojo marrón vitro-presión negativas, y determinadas por extravasación de sangre en una región localizada de la piel o la mucosa;¹ clasificadas según su semiología en petequia (máculas puntiformes de 1 a 4 mm de diámetro), víbice (mácula lineal), equimosis (máculas extensas >1 cm de diámetro con bordes irregulares) y flictena o ampolla. Según su fisiopatología, las púrpuras pueden ser trombocitopénicas (PT) y no trombocitopénicas (PNT) (2,3).

Las lesiones mucocutáneas purpúricas de origen no trombocitopénico pueden obedecer a mecanismos vasculares y plaquetarios, este último vinculado a disfunción; con expresión local posiblemente asociada a traumatismos, o puede reconocer una causa sistémica (3,4).

De esta última, la enfermedad renal es quizás la más importante, ya que en una insuficiencia renal terminal pueden aparecer petequias, equimosis o sangrado de las mucosas, debido a una disfunción plaquetaria secundaria al síndrome urémico (2,3,5).

La afectación de la pared vascular puede ser de naturaleza inflamatoria (con mecanismo inmunológico tipo vasculitis, o sin él, tipo capilaritis), y no inflamatoria (carencial, constitucional, edad, depósitos de proteínas extracelulares como amiloide, corticoterapia). Existen muchas sustancias capaces de causar daño vascular con o sin cambio en las plaquetas, ya sea por toxicidad directa o por una reacción alérgica, donde, la púrpura varía en grados desde unas pocas petequias hasta una extravasación masiva de sangre; la exposición puede ser industrial, accidental o terapéutica, y mediada por diversidad de sustancias químicas (3,6,7).

El traumatismo como evento ocasional o repetitivo puede ser una causa de púrpura en la piel y en la mucosa bucal, situación que frecuentemente lleva a subestimar este signo clínico.⁴ Hasta el momento, no se han publicado reportes de casos sobre PNT de origen traumático con expresión en cavidad oral, a excepción de la entidad conocida como “angina bullosa hemorrágica” de patogénesis multifactorial, en la cual, el trauma sería un posible desencadenante (4).

Ante estos antecedentes, el objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico de púrpura con localización en mucosa bucal y de origen no trombocitopénico validado por biometría; vinculado a trauma crónico de baja intensidad y, al parecer, exacerbado por condición metabólica del paciente, conclusión a la cual se llegó por técnica de descarte. El reporte asocia una revisión actualizada del tema, y enfoca la importancia de emplear la estrategia de diagnóstico hipotético-deductiva en la resolución de cuadros clínicos con expresión semiológica basada en manchas rojo-violáceas.

Caso clínico

Mujer de 51 años, edéntula parcial, medicada con metformina desde hace 2 años (500 mg/12 horas) por diagnóstico de diabetes mellitus tipo II; acude a la clínica de Diagnóstico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Cuenca por dolor moderado, de 7 en escala de EVA, referido en el sector anterosuperior tras un traumatismo ocurrido hace 2 semanas, el cual aumenta durante la masticación. Durante el examen físico general y regional se obtienen signos vitales estables, biotipo pícnico y facies compuesta. El examen físico intraoral demostró signos compatibles con enfermedad periodontal y lesión endoperiodontal de la pieza 1.1. La paciente fue referida al área de Periodoncia para la confirmación del diagnóstico y tratamiento. Como hallazgo accidental, tras el examen de las mucosas, se registró lesiones rojo-violáceas no palpables, de aspecto puntiforme y lineal, vitro-presión negativas, compatibles con petequias y víbices, distribuidas bilateralmente en el piso de boca, cara ventral y superficies laterales de lengua de evolución incierta (Fig. 1). El interrogatorio dirigido permitió establecer historia familiar y personal negativa para complicaciones hemorrágicas; además, los antecedentes personales relativos a púrpuras extraorales, sintomatología digestiva, articular y enfermedad renal fueron inexistentes.

Figura 1. Lesiones purpúricas comprometiendo simétricamente superficies laterales, parte de dorso y cara ventral de lengua en relación directa con espacios edéntulos bimaxilares laterales.



Nota: Cara lateral derecha de la lengua (A), cara lateral izquierda (B), vitro-presión realizada con un portaobjetos en la derecha (C) e izquierda (D), oclusión estática derecha (E) e izquierda (F).

Ante los hallazgos estomatológicos, la semiología de la púrpura y dada la condición de edentulismo parcial bilateral, se planteó como diagnóstico presuntivo inicial, púrpura oral no trombocitopénica traumática. Con la finalidad de encontrar evidencias que permitan validar tal hipótesis diagnóstica, se indicó inicialmente hemograma simple y se procedió a evaluar en función la oclusión de la paciente, encontrando bilateralmente en borde de lengua efecto traumático de succión tras el acto deglutorio (Fig. 1E-F). Sin embargo, la paciente presentaba púrpuras en sitios expuestos y no expuestos a trauma, como en la cara ventral de la lengua. Ante esto y con la finalidad de descartar púrpura secundaria a plaquetopatías, coagulopatías o reacción a metformina, se indicó en segunda instancia coagulograma, química sanguínea, marcadores de inflamación sistémica dado su antecedente de diabetes, y pruebas de inmunología. Todos los parámetros se encontraron dentro de los rangos de referencia, a excepción de la hemoglobina glicosilada, proteínas totales, marcadores hepáticos, niveles de IgA y proteína C reactiva (PCR) (Tabla I).

Tabla 1. Resultados de exámenes de laboratorio clínico.

	Resultados	Unidades	Rango de Referencia
HEMOGRAMA			
Recuento de leucocitos	5,000.00	mm ³	4,000.00 – 10,000.00
Hemoglobina	13,30	g/dL	12,50 – 15,50
Hematocrito	42,00	%	36,00 – 48,00
Neutrófilos	61,00	%	35,00 – 70,00
Linfocitos	30,00	%	20,00 – 50,00
Eosinófilos	0	%	0 – 5,00
Basófilos	4,00	%	0 – 2,00
Monocitos	5,00	%	0 – 10,00
VSG (Volumen de Sedimentación Globular)	4,00	mm/H	0 – 10,00
PCR	2,80	mg/L	
HEMOSTASIA			
TP (Tiempo de Protrombina)	13,00	Segundos	11,00 – 13,00
TPT (Tiempo de Tromboplastina)	33,00	Segundos	20,00 – 45,00
Tiempo de sangría	1'45"	Minutos	1,00 – 3,00
Recuento de plaquetas	248,000.00	mm ³	150,000.00 – 400,000.00
BIOQUÍMICA SANGUÍNEA			
Glucosa en ayunas	101,99	mg/dL	70,00 – 110,00
Urea	27,23	mg/dL	10,00 – 50,00
Creatinina	0,90	mg/dL	0,40 – 0,90
Hemoglobina glicosilada	9,95	%	4,50 – 7,00
Proteínas totales	8,70	mg/dL	6,40 – 8,30
Albumina	5,22	mg/dL	3,50 – 5,20
Globulina	3,48	mg/dL	2,60 – 3,10
TGO/AST	39,50	U/L	10,00 – 35,00
TGP/ALT	48,50	U/L	10,00 – 35,00
Gamma GT	42,00	U/L	5,00 – 36,00
Fosfatasa alcalina	152,00	U/L	35,00 - 105,00
INMUNOLOGÍA			
C3	148,00	mg/dL	90,00 – 180,00
C4	29,00	mg/dL	10,00 – 40,00
IgA	437,00	mg/dL	70,00 – 400,00
ANA - anticuerpos antinucleares	0,43	U/mL	Positivo: >1,2 Límite: 1,0 – 1,2 Negativo: <1,0
Anti MPO (p ANCA) - mieloperoxidasa	0,60	U/mL	Positivo: >5. Negativo: <5.
Factor reumatoide	<1:80		
Crioglobulina cualitativa	Negativo		
OTROS			
Prueba de lazo	Negativo		

Fuente: Autor

Ante los resultados de los estudios hematológicos e inmunológicos, se priorizó la hipótesis de **púrpura oral no trombocitopénica traumática, posiblemente exacerbada por condición metabólica** y se descartan las siguientes condiciones clínicas:

1. Púrpura trombocitopénica, dada la normalidad en el recuento plaquetario (3).
2. PNT por plaquetopatía o disfunción plaquetaria, en virtud de la normalidad en el tiempo de sangría (8).
3. PNT por fragilidad capilar, dada la normalidad de la prueba de Lazo y la ausencia de lesiones semejantes en piel (2,8).
4. Vasculitis medicamentosa inducida por metformina, dado el número normal de plaquetas, la negatividad de los anticuerpos ANA, pANCA, crioglobulinas y fracciones del complemento (1); esta categoría diagnóstica es probable dado el antecedente de metformina, ya que se han comunicado casos de púrpura cutánea en pacientes expuestos a esta molécula, con desaparición de las lesiones tras la suspensión del fármaco (9).
5. Vasculitis IgA, anteriormente conocida como Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), una forma de púrpura sistémica de etiología desconocida; debido a la edad de la paciente y ausencia de los criterios clínicos que caracterizan a la PSH como son: a) púrpura cutánea, b) afectación renal, c) artralgia, y dolor abdominal. Estas manifestaciones pueden presentarse en distinto orden y de forma incompleta, sin embargo, el signo de púrpura cutánea es el criterio obligatorio para el diagnóstico (5).
6. Angina bullosa hemorrágica dada la ausencia de flictenas o ampollas y erosiones secundarias (4).
7. PNT por deficiencia de vitamina C, dada la negatividad para historia de hemorragias, compromiso del estado general y signo de púrpura perifolicular (2,8).
8. PNT por amiloidosis, debido a la ausencia de púrpura cutánea con distribución predominantemente palpebral y signo de macroglosia negativo (2).
9. PNT por colagenopatía, dada la ausencia de historia vinculable y la normalidad en el factor reumatoide y anticuerpos ANA (10).
10. Capilaritis secundaria a toxicidad medicamentosa. Si bien la capilaritis ha sido una entidad clínica reconocida en la piel de pacientes diabéticos,⁸ no hay reportes que la vinculen con metformina, sí con otros fármacos que no se identificaron en la historia médica personal de la paciente (7).
11. Capilaritis congénita (capilaritis de Schamberg), ya que esta entidad es hereditaria con patrón autosómico recesivo, afectando mayormente a hombres y con presentación precoz (2,8).

Discusión

Las púrpuras son lesiones rojas con matices variables (pardas, azuladas o violáceas) dependiendo de su estadio evolutivo, palpables o no y causadas por hemorragias localizadas en la piel o las mucosas, ante lo cual, se comportan negativas a la presión con objeto de vidrio. Desde el punto de

vista semiológico, las púrpuras son lesiones polimórficas, pudiendo presentarse infiltradas o palpables (vesículas/ampollas hemorrágicas) y no infiltradas/no palpables (petequia, equimosis y víbice) (2,11). Según Battesti y Descamps, reconocer el tipo semiológico de púrpura orienta al diagnóstico etiológico.² Las causas que generan este tipo de hemorragia confinada a la piel y/o mucosa son diversas, siendo las afecciones vasculares y los trastornos plaquetarios de número o función las más prevalentes (1,11).

La púrpura de la mucosa bucal es una entidad poco estudiada, hecho evidenciado en la nulidad de publicaciones sobre el tema. Según Scully y colaboradores, en la boca, la púrpura se observa frecuentemente en áreas propensas a traumatismos como la línea oclusal, bordes de lengua o en la unión del paladar duro y blando, vinculadas habitualmente a traumatismos durante la masticación o el hábito de succión. Sin embargo, los defectos plaquetarios, también, pueden mediar este signo en la mucosa bucal, ante lo cual, la indicación de hemograma y pruebas de hemostasia es fundamental en el diagnóstico diferencial (11). Según Charrot, el patrón semiológico de la púrpura (forma, tamaño, distribución y número), la signo-sintomatología asociada y la historia médica personal y familiar, son criterios claves a la hora de proponer hipótesis diagnósticas ante el hallazgo de este signo (1). En efecto, en boca la forma petequial en bajo número y autolimitante se asocia mayormente a trauma oclusal;(11) la forma oral equimótica ha mostrado en reportes de casos mayor asociación con deficiencia plaquetaria idiopática,(12) y con plaquetopatías de origen metabólico, como las vinculadas a insuficiencia renal (5,11). La forma elevada o ampollar de púrpura ha mostrado asociación con una entidad particular denominada angina bullosa hemorrágica (ABH), caracterizada por la aparición repentina de vesículas o ampollas hemorrágicas, principalmente en paladar blando y que al romperse dejan áreas erosivas que cicatrizan espontáneamente. Aunque su etiología se desconoce, su patogénesis se considera multifactorial, vinculada a factores traumáticos locales y condiciones sistémicas predisponentes como diabetes mellitus e hipertensión y uso de esteroides inhalados; además, se ha reportado mayor número de casos de ABH en mujeres de mediana edad(4). Respecto al caso reportado, se descarta la posibilidad de ser una ABH, aun cuando la paciente es diabética y de mediana edad, dada la ausencia de las lesiones elementales que caracterizan a esta entidad y que se corresponden con ampolla o bulla y/o vesícula, más la erosión secundaria.

En función de la semiología (púrpura no infiltrada aislada) y las evidencias obtenidas en el caso clínico propuesto, se descartó púrpura de origen plaquetario y se arribó a un diagnóstico presuntivo de púrpura vascular de naturaleza inflamatoria, probablemente análoga a la entidad conocida como capilaritis crónica o dermatosis purpúrica pigmentada (DPP). Las DPP son un grupo de enfermedades poco frecuentes, benignas, de curso crónico y etiología desconocida; sin embargo, factores como diabetes mellitus, hipertensión venosa e infecciones han sido vinculados con estas dermatosis, que se caracterizan por la aparición de múltiples petequias sobre máculas hiperpigmentadas pardo-amarillentas, caracterizadas histopatológicamente por infiltrado linfo-histiocitario perivascular con edema endotelial y hemosiderina en la dermis superficial (8). Si bien, esta entidad ha sido descrita como lesiones purpúricas maculosas referidas exclusivamente en piel de extremidades inferiores en ausencia de signos funcionales, esta entidad se encuentra frecuentemente en pacientes diabéticos tipo 2, y se ha propuesto como un indicador de microangiopatía en pacientes diabéticos

(13). En efecto, el caso reportado demostró pobre control metabólico sustentado en el valor aumentado de la hemoglobina glicosilada e IgA sérica (14,15). Paralelamente, el nivel de PCR detectado en la paciente es categorizado en la literatura científica como riesgo cardiovascular moderado (16), sugiriendo inflamación sistémica de bajo grado; estado fundamentado, además, en el compromiso periodontal (4,17-19). El origen estaría, probablemente, en la PCR, una proteína de fase aguda sintetizada por hepatocitos y endotelio, cuya expresión está regulada por citoquinas pro-inflamatorias, principalmente IL-6 y en menor medida IL-1 y TNF- α . Se ha vinculado a la PCR con capacidad de activar complemento, opsonizar partículas y activar vía Fc γ R a monocitos, estimulando la inmunidad innata con consecuencias inflamatorias sobre los vasos (16). A nuestro entender, esta inflamación de bajo grado debilita la pared vascular, la cual, ante trauma crónico agregado, lleva a un incremento de la permeabilidad vascular con la fuga o extravasación de eritrocitos. Este último factor puede actuar como estímulo inmunogénico, atrayendo al sitio linfocitos T-CD4 activados y favoreciendo la disfunción vascular vía una reacción de hipersensibilidad mediada por células (8).

La prevalencia de enfermedad vascular en diabéticos varía ampliamente según el tipo de patología; estudios provenientes de Honduras y España han reportado una prevalencia para la enfermedad arterial periférica del 37% al 40% en estos pacientes (20,21). La enfermedad vascular está sustentada en la disfunción endotelial resultante de la hiperglucemia sostenida; traduciéndose en alteraciones de la regulación del flujo sanguíneo, migración anormal de células entre las capas de la pared del vaso, alteraciones en la diapedesis de células inmunológicas y fenómenos trombóticos (22).

Conclusiones

El caso expuesto fue concluido como PNT traumática, probablemente exacerbada por condición metabólica. Ante la revisión desarrollada, no descartamos la posibilidad diagnóstica de capilaritis oral vinculada a diabetes mellitus, como manifestación precoz de microangiopatía diabética. Se requiere un estudio histopatológico para confirmar nuestro planteamiento.

Ante signos de púrpura en mucosa bucal, hay que recordar que la semiología, distribución, número y extensión de las lesiones, junto con edad, sexo, antecedentes personales y familiares, además de signo-sintomatología asociada, son datos claves a la hora de sugerir un diagnóstico etiológico.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

ROLES DE AUTORÍA

María de Lourdes Rodríguez Coyago: realizó propuesta de tema, estructuración y descripción del reporte de caso, edición de introducción y discusión más elaboración de conclusiones.

Cristopher Oswaldo Buele Lanchi: realizó manejo y atención del paciente, elaboración de introducción y discusión.

DECLARACIÓN DE PRINCIPIOS ÉTICOS

Se contó con el consentimiento del paciente para la publicación del presente caso, mismo que fue formalizado mediante la firma de un consentimiento informado, para lo cual, se empleó el formato de consentimiento que utiliza la institución en la cual fue atendida la paciente. Se adjunta a continuación el documento citado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DE FOTOGRAFÍAS Y RESULTADOS DE LABORATORIO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Yo, **ARTEAGA VINTIMILLA SONIA CECILIA** con número de cédula **010276993-2**, declaro que:

1. Consiento que se me tomen fotografías a mí y se me realicen ciertos exámenes de laboratorio clínico que puedan ser requeridos como: hematología, bioquímica sanguínea, inmunología y urología.
2. Entiendo que la información podría ser usada en registros médicos y/o odontológicos para propósitos de enseñanza o para publicación en libros de texto sobre medicina, odontología o revistas científicas, como indico más adelante.
3. Consintiendo a estas imágenes fotográficas y exámenes de laboratorio, entiendo que no recibiré retribución económica y que negarme a las mismas no me afectará de ninguna manera en el tratamiento odontológico que recibiré.
4. Si tengo alguna pregunta o deseo retirar mi consentimiento en el futuro puedo contactar a: **BUELE LANCHI CRISTOPHER OSWALDO**.
5. Consiento que las fotografías sean usadas en publicaciones médicas/odontológicas incluyendo revistas, libros de textos y publicaciones electrónicas y entiendo que la imagen puede ser vista por miembros de público general, además de científicos investigadores, los cuales utilizan regularmente dichas publicaciones en su formación profesional. Si bien estas fotografías serán usadas sin identificar información sobre mí como mi nombre entiendo que es posible que alguien pueda reconocerme.
6. Consiento de igual manera que, los resultados de los exámenes de laboratorio realizados en mi persona, sean usados en publicaciones médicas/odontológicas incluyendo revistas, libros de textos y publicaciones electrónicas.
7. Entiendo que, una vez publicadas las imágenes fotográficas y resultados de laboratorio, éstas no podrán ser retiradas o canceladas.

Mediante la firma de este consentimiento confirmo que todo me ha sido explicado de manera comprensible.

Firma: Sonia Arteaga

Nombre y apellido: Sonia Arteaga

CI: 010276993-2

Referencias bibliográficas

1. Charrot SC, Sellar RS, Manson, JJ. Purpura. *Br J Hosp Med*. 2017;78(10):147-51. <https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/hmed.2017.78.10.C147>
2. Battesti G, Descamps V. Púrpura. *EMC Medicina*. 2020;24(3):1-7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541020440188>
3. Griffiths C, Breathnach J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. *Rook's textbook of dermatology*. 9 ed. Wiley-Blackwell, 2016; vol. 3.
4. Kano Y. Angina bullosa hemorrhagica: reporte de un caso. *JMAJ*. 2023;6(1):92-94. <https://www.jmaj.jp/detail.php?id=10.31662/jmaj.2022-0108>
5. Borlán Fernández S. Vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch). *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2020;2:225-38. https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20_vasculitis_iga.pdf
6. Senet, P. Manifestaciones mucocutáneas de la diabetes. *EMC – Dermatología*. 2019;53(1):1-8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761289619417160>
7. Nishioka K, Katayama I, Masuzawa M, Yokozeki H, Nishiyama S. Drug-induced chronic pigmented purpura. *J Dermatol*. 1989;16(3):220-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2507607/>
8. Martínez Pallás I, Conejero del Mazo R, Lezcano Biosca V. Dermatitis purpúricas pigmentadas. Revisión de la literatura científica. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(3):196-204. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731019301917>
9. Salem CB, Hmouda H, Slim R, Denguezli M, Belajouza C, Bouraoui K. Rare case of metformin-induced leukocytoclastic vasculitis. *Ann Pharmacother*. 2006;40(9):1685-87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16882868/>
10. Hernández López A, Panigua Tapia MU, Cortés Rojo C, Rodríguez Orozco AR. Vasculitis leucocitoclástica (vasculitis por hipersensibilidad). *Med Int Méx*. 2019;35(2):251-67. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0186-48662019000200251&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. Scully C, Bagán JV, Carrozzo M, Flaitz CM, Gandolfo S. *Guía de bolsillo de enfermedades orales*. 1 ed. España: Elsevier, 2014.
12. Alayón C, Morfa F, Rodríguez Y, León R, Nodal N. Manifestaciones bucales y cutáneas de la púrpura trombocitopénica inmunológica: reporte de un caso. *Rev Arch Med Camagüey*. 2018;22(1):85-93. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000100012
13. Ngo BT, Hayes KD, DiMiao DJ, Srinivasan SK, Huerter CJ, Rendell MS. Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(4):225-37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16060710/>
14. Flores K, Quiñonez K, Flores D, Cárdenas C. Utilidad de hemoglobina glicosilada en diabetes tipo 2. *Recimac*. 2020;4(3): 118-26. <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/505>
15. Asare Anane H, Paa Kwesi C, Kwaku E, Boamah I, Crabbe S, Asamoah Kusi K. Altered immunoglobulins (A and G) in Ghanaian patients with type 2 diabetes. *SAGE Open Medicine*. 2018;6:1-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5882035/>
16. Amezcua Guerra LM, Springall V, Bojalil Parra R. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Arch Cardiol Mex*. 2007;77(1):58-66. <https://www>

- medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=11773
17. Torrungruang K, Katudat D, Mahanonda R, Sritara P, Udomsak A. Periodontitis is associated with elevated serum levels of cardiac biomarkers – soluble ST2 and C-reactive protein. *J Clin Periodontol*. 2019;46:809–818. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31125449/>
 18. Meisel P, Pink C, Pitchika V, Nauck M, Völzke H, Kocher T. Competing interplay between systemic and periodontal inflammation: obesity overrides the impact of oral periphery. *Clin Oral Invest*. 2021;25:2045–2053. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32827080/>
 19. Huang YC, Chen CC, Wang TY, Nguyen HTT, Chen YH, Wu CM, Chang YW, Liao WL, Tsai FJ. C-Reactive Protein Gene Variants and Their Serum Levels in Early Adult-onset Type 2 Diabetes Mellitus. *In Vivo*. 2019 Sep-Oct;33(5):1685-1690. <https://iv.iiarjournals.org/content/33/5/1685.long>.
 20. Aguilera Lagos R, Díaz López EJ, Colman Juárez BL, Carranza Pagoada RE, Padilla Meza JC, Cáceres Munguía GI. Enfermedad arterial periférica y diabetes mellitus de tipo 2 en atención primaria. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc*. 2020;21(2):1-16. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=96921>
 21. Lajoie L, Arora S. Atherosclerotic risk factors: diabetes. En: Sidawy A, Perler BA (Eds.). *Rutherford's vascular surgery and endovascular therapy*. Elsevier, 2019;129-37.
 22. Swenty CF, Hall M. Peripheral Vascular Disease. *Home Healthc Now*. 2020;38(6):294-301. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33165098/>

Recibido: 13 octubre 2023

Aceptado: 24 noviembre 2023

