

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
I.S.S.S.T.E.
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

VALOR DE LA ACANTOSIS NIGRICANS COMO MARCADOR
CUTANEO DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES
CON INDICE DE MASA CORPORAL MAYOR DE 25 K/M²
DE SUPERFICIE CORPORAL

TÉSIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA:

DRA. KARLA MARGARITA MARTINEZ GOÑI

TUTOR DE TESIS:

DRA: ALMA VERGARA LOPEZ

MEXICO. D, F.

2004



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 DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
CMN. 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

FIRMA

DR. MIGUEL ANGEL GUILLÉN GONZÁLEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

FIRMA

DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ
TUTOR DE TESIS
CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

FIRMA

DRA. KARLA MARGARITA
MARTÍNEZ GOÑI
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE
ENDOCRINOLOGÍA
CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

FIRMA



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



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

NOMBRE: Karla Margarita
Martínez Goñi
FECHA: 11 Oct 2004
FIRMA: [Signature]

A Carlos, mi esposo:

Porque eres el amor de mi vida, y este momento tan importante para mi, no lo hubiera podido disfrutar más que a tu lado, porque eres la razón de mi ser y porque me has enseñado a vivir la vida plenamente; gracias por todo el apoyo que me brindaste, sin ti no hubiera podido terminar mi trabajo, te amo y siempre te amaré.

A mis padres:

Porque gracias a la educación que me brindaron y a su ejemplo de superación, estoy ahora cumpliendo una más de mis metas en la vida. Los quiero mucho.

A mis hermanos:

*Lalís, Paco y Manuel:
Por su apoyo y cariño.*

A mi tía Isabel:

Porque eres mi tía incondicional, por pensar siempre en mí y quererme como yo a ti.

A Hilda (mama bella) y Don Carfitos:

Porque se han comportado conmigo como unos padres, los admiro, respeto y quiero mucho.

A moque:

Gracias cuñis por aguantarme, por compartir mis buenos y malos momentos. Te quiero mucho.

A Judó:

Porque eres una tía encantadora, por estar siempre conmigo y compartir mis emociones. Te quiero mucho.

A mis amigos:

Gaby, Ofelia, Irene, Araceli, Luis Manuel, Luis Felipe, Federico, Mónica y Alejandro, Pamela, gracias por siempre estar conmigo. Verónica que desde el cielo me ves, siempre los llevo en mi mente y corazón.

A la Dra. Alma Vergara:

Por ser una persona ejemplar, incondicional y ante todo profesional. Amiga y maestra, gracias por todo su apoyo en mi formación y por creer en mi. Gracias por todos sus consejos llenos de sabiduría, por aquellos malos y buenos momentos en los que me tendió su mano y por todo el tiempo que dedicó para asesorarme y ayudarme en este trabajo. Sinceramente, la respeto y admiro mucho y ojalá algún día llegue a ser la milésima parte de buen médico que lo es usted. Con cariño.

Al Dr. Miguel Ángel Guillén:

Por se el mejor jefe que he conocido, porque no solo me enseñó Endocrinología sino también a ser mejor persona, por todo su tiempo en aquellas mañanas de clases y en ocasiones, desayunos. Por su tiempo para escucharme y ayudarme a salir adelante. Es un gran ejemplo para mí. Por todo, muchas gracias.

Al Dr. Irineo Escudero:

Porque a pesar de regaños constantes por no escribir rápido en la computadora, aportó mucho en mi formación. Lo respeto mucho, de verdad, muchas gracias.

A la Dra. Maricela Escarela:

Por su tiempo dedicado para revisar este trabajo y su gran apoyo, gracias.

A mis amigos y compañeros:

María Eugenia, César y Fausto, por todos los buenos momentos que pasamos juntos, nadie mejor que ustedes saben lo que significaron estos dos años de especialidad. Espero que la amistad que sembramos, la cosechemos toda nuestra vida.

A la Q. Luz María Montes de Oca:

Por todo su apoyo y también el de su equipo de trabajo, gracias por su valiosa ayuda para hacer posible este trabajo.

Al Dr. Eduardo Reynoso:

Porque siempre ha sido uno de mis ejemplos a seguir. Gracias como siempre, por todos sus consejos. Lo quiero mucho.

Al Dr. Carlos García Padilla:

Por ser mi gran médico de cabecera. Gracias por darme seguridad para seguir adelante con mis metas y con mis ideales. De verdad, no se imagina lo que significa para mí culminar este ciclo. Gracias por cuidarme, le dedico este triunfo. Lo quiero mucho.

RESUMEN

Introducción: La acantosis nigricans (AN) es una lesión de la piel que se caracteriza por papilomatosis y placas hiperqueratósicas color café, que se encuentran frecuentemente en pliegues, como son cara posterior del cuello, axilas, codos, huecos cubitales, nudillos, ingles y rodillas. La han asociado con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en pacientes con sobrepeso y obesidad, identificándola como un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Debido a la fuerte asociación entre sobrepeso/obesidad y resistencia a la insulina, este estudio se realizó en sujetos con IMC > 25. Existen varios métodos para medir la sensibilidad a la insulina; el clamp de glucosa es el estándar de oro, sin embargo no es fácilmente aplicable debido a lo laborioso y costoso de la técnica. Otros son: el modelo de evaluación de homeostasis (HOMA) y el índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKY). El HOMA es el índice más utilizado, sin embargo el QUICKY nació de una derivación realizada del análisis del clamp de glucosa y muestra una correlación estrecha con el estándar de oro. **Objetivo:** Conocer el valor de la acantosis nigricans como marcador cutáneo de resistencia a la insulina así como conocer la sensibilidad y especificidad del HOMA con respecto al QUICKY para determinar la existencia de resistencia a la insulina. **Material y Métodos:** Este estudio es observacional, transversal, prospectivo, comparativo y abierto. La muestra calculada fue de 38 sujetos, de esta manera, nuestro grupo de estudio lo conformaron 38 pacientes con IMC > 25 kg/m² con acantosis y 38 pacientes sin acantosis, a todos se les tomó en una ocasión una muestra sérica en ayuno para determinar glucosa e insulina. A los resultados de los 76 sujetos se les aplicaron ambos índices. HOMA se calculó: $\text{Glucosa (nmol)} \times \text{insulina (U)} / 22.5$ (normal < 3.5) y QUICKY se calculó: $1 / [\log(I) + \log(G)]$ (normal > 0.33). **Resultados:** Se observó diferencia significativa entre los dos grupos al comparar los niveles de insulina sérica de ayuno ya que fueron mayores en el grupo problema, así mismo el realizar una actividad física ya que en este grupo ninguno de los pacientes realizaba ejercicio a diferencia de cuatro pacientes del grupo control. Se presentó un mayor número de casos con resistencia a la insulina en el grupo problema que en el grupo control y fue con el QUICKY con el que se identificaron más casos de resistencia a la insulina que con el HOMA en ambos grupos. El valor predictivo positivo de la AN fue de 57.8% y el valor predictivo negativo de la misma fue de 42%. Finalmente, la razón de momios mostró un riesgo de 1.55:1 de tener resistencia a la insulina cuando el paciente tiene AN. **Conclusiones:** El presentar AN confiere una probabilidad del 55% de tener resistencia a la insulina. El HOMA es un índice muy sensible para detectar resistencia a la insulina, sin embargo, su sensibilidad es del 75% en relación al QUICKY; en caso de que el HOMA resulte negativo, habrá que aplicar el QUICKY para detectar hasta un 25% más de casos de resistencia a la insulina.

INDICE

INTRODUCCION	2
MATERIAL Y METODOS.....	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFIA	24

INTRODUCCION

La Acantosis Nigricans (AN) es una lesión de la piel que se caracteriza por papilomatosis y placas hiperqueratósicas color café, que se encuentran localizadas frecuentemente en pliegues como son cara posterior del cuello, axilas, codos, huecos cubitales, nudillos, ingles y rodillas. La severidad de esta lesión varía desde una alteración leve del color de la piel en áreas limitadas hasta casos extremos en los cuales la superficie entera puede estar seriamente afectada (1).

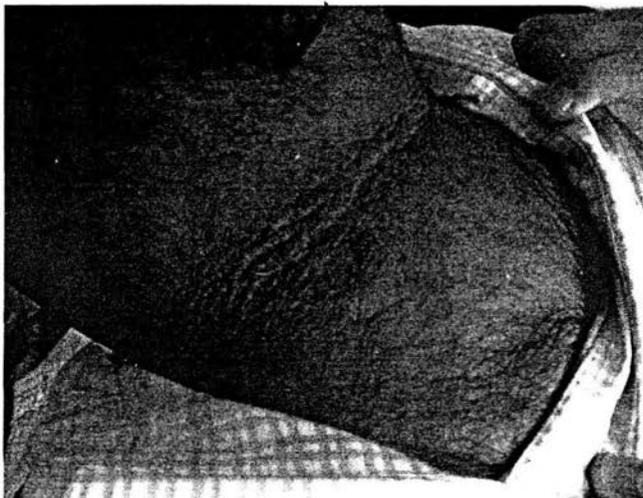
La AN fue descrita por primera vez en 1890. Esta puede resultar por transmisión genética, medicamentos (esteroides, beta bloqueadores), la presencia de cáncer y desórdenes hormonales.(4) Sin embargo, la han asociado principalmente con 2 grupos: en el primer grupo la asocian con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en pacientes con sobrepeso y obesidad, identificándola como un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) aunque existen otras endocrinopatías como el síndrome de Cushing y la acromegalia en las que también se presenta; en el segundo grupo la asocian con neoplasias malignas, de éstas principalmente las de tracto gastrointestinal siendo las más frecuentes el cáncer gástrico y los tumores carcinoides de intestino, vías biliares, páncreas, bronquios y ovarios; en este caso la sospecha debe de existir en pacientes mayores de 35 años, especialmente aquellos no obesos con pérdida de peso inexplicable. El inicio de la AN en este grupo es abrupto y se extiende rápidamente.(3)(15). No existe ninguna diferencia clínica de la AN entre estos 2 grupos.

Curth describió cuatro tipos de AN: benigna, pseudoacantosis, AN como parte de un síndrome y la AN maligna. Por otro lado, Hernández Pérez propuso otra clasificación más simplificada: AN simple no relacionada a malignidad y AN paraneoplásica. Sin embargo la clasificación más utilizada es la de Stuart y colaboradores quienes describieron por primera vez una escala cuantitativa para medir la AN de acuerdo a su severidad y va de 0 a 4 basada en el número y extensión de las áreas afectadas.(2)

LOCALIZACION Y ESCALA	DESCRIPCION
<p>CUELLO</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>	<p>AUSENTE: no se detecta a la exploración.</p> <p>PRESENTE: claramente presente.</p> <p>LEVE: limitada a la base del cráneo, sin extenderse hacia los márgenes laterales del cuello.</p> <p>MODERADA: se extiende hacia los márgenes laterales del cuello (borde posterior del esternocleidomastoideo).</p> <p>SEVERA: se extiende a la cara anterior del cuello.</p>
<p>AXILA</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>	<p>AUSENTE: no se detecta a la exploración.</p> <p>PRESENTE: claramente presente.</p> <p>LEVE: localizada en la porción central de la axila.</p> <p>MODERADA: involucra a toda la fosa axilar, pero no se observa cuando el paciente tiene el brazo en aducción.</p> <p>SEVERA: visible aún cuando el brazo se encuentre en aducción.</p>
<p>TEXTURA DEL CUELLO</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>	<p>Liso a la palpación: no existe diferencia a la palpación con la piel sana.</p> <p>Rugosa a la palpación: existe diferencia a la palpación con la piel sana.</p> <p>Aspereza a la inspección: porciones de la piel claramente elevadas sobre otras áreas.</p> <p>Extremadamente áspera y gruesa: a manera de "montes y valles" a la inspección.</p>
<p>NUDILLOS</p>	<p>Presente</p>

	Ausente
CODOS	Presente Ausente
RODILLAS	Presente Ausente

Esta escala tiene buena reproducibilidad únicamente para la severidad en la localización del cuello y tiene como beneficio el poder realizar una valoración rápida y fácil de la AN. Esta escala puede tener implicaciones importantes en la Salud Pública y puede ayudar a los médicos para identificar un factor de riesgo para desarrollar DM2 ya que esta escala se correlaciona bien con los niveles de insulina sérica de ayuno y el IMC.



En un estudio realizado por la División de Epidemiología Clínica de la Universidad de San Antonio, Texas, incluyeron 406 sujetos con AN, encontrando que la prevalencia de ésta fue de 31.6% en sujetos sin diabetes y 41.1% en sujetos con DM2. La prevalencia de AN leve fue de 11.7% y severa de 19.9%. El sitio más frecuente de AN en este estudio fue la cara posterior del cuello hasta en un 99%.

Los reportes sobre la prevalencia de la AN en estudios previos varía ampliamente, sin embargo dentro de los estudios más grandes se encuentra el de Stuart quien estudió a 1400 sujetos reportando la prevalencia de AN en nativos americanos del 30-40%.

La AN se ha detectado en el 10% de las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, ninguna con DM (1), por otro lado, Flier y colaboradores estudiaron a mujeres obesas con androgenismo y la prevalencia de AN fue del 5%

La AN ha mostrado una correlación positiva con el $IMC >25K/m^2$ y estadísticamente significativa con $IMC >30K/m^2$ y puede indicar niveles altos de insulina sérica, incrementando así el riesgo para desarrollar DM2, sin embargo, esta condición habrá que tomarla con cautela ya que se ha reportado en estudios que solo el 40% de los pacientes que tienen AN tiene hiperinsulinismo.(5). La hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y el androgenismo son los hallazgos endocrinológicos más frecuentes encontrados en adultos con obesidad y AN.

La insulina tiene tanto efectos metabólicos como promotores del crecimiento; ésta ejerce su acción a través de sus receptores clásicos, así como también a través de los receptores del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-I). En hecho la obesidad es la anomalía más común asociada con el desarrollo de la AN en pacientes con resistencia a la insulina. Otros estudios recientes han mostrado que la AN ocurre en pacientes obesos y también sugieren que la obesidad es un factor de riesgo significativo para desarrollar AN. Se ha demostrado que la prevalencia de AN es mayor en mujeres. (7).

En México, la obesidad es un factor de alto riesgo para desarrollar DM2. La prevalencia de sobrepeso y obesidad incrementó de 55 a 62% entre 1989 y 1998 y de 77.8 a 79.9% entre 1993 y 2000 en la población con edades entre 35 a 64 años. Se estima que el 40% de la población mexicana tiene resistencia a la insulina. (8)

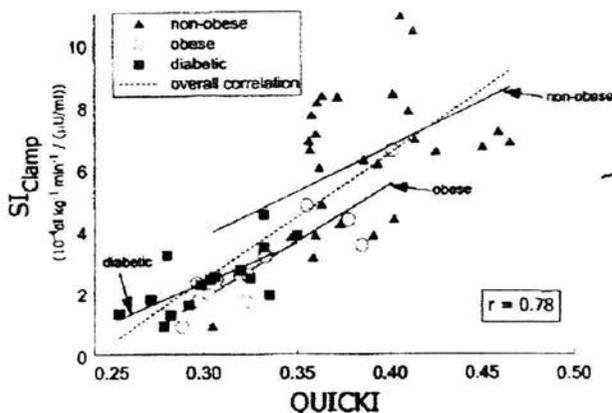
Otro estudio realizado por Stoddart en el año 2000, en el que se enrolaron 2205 sujetos, la prevalencia de AN e hiperinsulinemia fue de 34.2 y 47.2% respectivamente nuevamente asociándolas con sobrepeso/obesidad y con mayor frecuencia en mujeres. Demostraron también

que la prevalencia de AN incrementa con la edad con los siguientes porcentajes por grupo de edad: 20.4, 49.6, 52.5 y 51.1% para sujetos de 5-9, 10-19, 20-29, y 30-40 años respectivamente. La prevalencia de AN en pacientes con DM2 es del 73.3% no así en pacientes con glucosa de ayuno normal en donde la prevalencia es del 32.2%. La AN es casi 3 veces mayor en mujeres con hiperinsulinemia comparada con las que tienen niveles de insulina sérica normal y es casi 2.5 veces mayor en hombres con la misma comparación. En ese mismo estudio se demostró que el 15% de sujetos con peso normal y con niveles de glucosa sérica de ayuno normal tenían AN. Por otra parte, los sujetos con AN tenían dos veces más antecedentes familiares de diabetes que los sujetos sin AN. Los sujetos que tienen AN tienen 1.6 veces más hiperinsulinemia que aquellos que no la tienen y es 1.8 veces más en mujeres que en hombres.(9).

Como se ha comentado anteriormente, existe una fuerte asociación entre la obesidad y la resistencia a la insulina en todos los grupos étnicos, en todas las edades y en ambos sexos. Existen varios estudios epidemiológicos en los que se ha demostrado que el riesgo para padecer DM2 y resistencia a la insulina se incrementa conforme se incrementa la grasa corporal ya que tiene efecto sobre la sensibilidad a la insulina. La adiposidad central (intra-abdominal) está fuertemente ligada con resistencia a la insulina y un número importante de variables metabólicas, incluyendo glucosa e insulina plasmáticas, colesterol total, concentraciones de triglicéridos y disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL). (10). El tejido adiposo es altamente sensible a los efectos de la insulina, en donde promueve la captación de triglicéridos. En pacientes obesos la producción de ácidos grasos libres aumenta; esto lleva a una disminución en la utilización de glucosa como fuente primaria de energía, provocando disminución en su captación periférica, lo que condiciona resistencia a la insulina e hiperinsulinismo secundaria.(11) La prevalencia de obesidad en el mundo se incrementa año con año El reporte del Instituto Nacional de la Salud y de la Organización Mundial de la Salud sobre la prevalencia de obesidad ($IMC \geq 30$) y sobrepeso ($IMC \geq 25$) es del 60% en hombres y 50% en mujeres.(12) Se conoce que aproximadamente el 31.6% de los pacientes con sobrepeso/obesidad tienen AN, sin embargo no existen estudios precisos sobre la frecuencia exacta de resistencia a la insulina en pacientes con sobrepeso/obesidad y AN. Este trabajo de investigación se encamina a conocer cuantos pacientes con AN tienen resistencia a la insulina.

Para medir la sensibilidad a la insulina se han descrito varios métodos, dentro de los cuales se mencionan: clamp de glucosa, niveles de insulina plasmática de ayuno(FIRI), evaluación del modelo de homeostasis (HOMA), índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI), prueba de tolerancia a la insulina, prueba de supresión de insulina, y técnica del modelo mínimo. (13). La técnica del clamp de glucosa es el estándar de oro para cuantificar la sensibilidad a la insulina in vivo debido a que mide directamente los efectos de la insulina para promover la utilización de la glucosa. Sin embargo el clamp de glucosa no es fácilmente aplicable debido a la técnica tan laboriosa que se requiere. Se hospitaliza al paciente para la administración de una infusión de insulina, se toman muestras de sangre frecuentemente por 3 horas y continúa con una infusión de glucosa. Por lo tanto se ha propuesto un método alternativo para estimar la sensibilidad a la insulina y es el análisis del modelo mínimo, el cual consiste en una prueba de tolerancia a la glucosa con toma de muestras de sangre frecuentes (FSIVGTT), sin embargo, aunque este método es menos laborioso que el clamp de glucosa, el FSIVGTT aún no es el ideal para aplicarlo en estudios grandes ya que requiere obtener aproximadamente 30 muestras de sangre por 3H. Por otra parte, el índice del modelo mínimo de sensibilidad a la insulina (SI_{MM}) se correlaciona con las medidas del clamp de glucosa, pero puede ser problemático identificar una alteración en la secreción de insulina. En cuanto al índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI) es un índice que nació de la derivación de un análisis sobre la sensibilidad a la insulina en un estudio llevado a cabo en Indianápolis, Indiana en el año 2000, este índice puede determinarse de una sola muestra de sangre de ayuno. Demostraron la facilidad de aplicar el QUICKI en todos los pacientes del estudio (28 no obesos, 13 obesos y 15 diabéticos) y que existía mejor correlación de este con el clamp de glucosa que entre el SI_{MM} y el clamp de glucosa, como se muestra en la siguiente gráfica:

Correlation Between Glucose Clamp and QUICKI



El clamp de glucosa se efectúa hospitalizando al paciente con 10H de ayuno por lo menos, se le coloca un catéter antecubital para la infusión de insulina, glucosa y fosfato de potasio. Se le coloca otro catéter contralateral para la toma de muestras. La infusión de insulina se prepara con insulina regular con solución salina en una concentración entre 0.8-1.2U/ml. Se infunde la insulina a 120mU/m^2 por minuto por 4 H usando una bomba. Se infunde potasio al mismo tiempo (0.23mEq/K/H) para prevenir hipocalcemia. Se miden las concentraciones de glucosa cada 5-10 minutos y se infunde dextrosa al 20% para mantener la concentración de glucosa en el nivel de ayuno. Se recolectan muestras cada 20-30 minutos para la determinación de concentraciones de insulina plasmática. El índice de sensibilidad a la insulina derivado del clamp de glucosa (*SI clamp*) se define como $M/(G \times \Delta I)$, donde M es la infusión de glucosa en mg/dl y ΔI es la diferencia entre la concentración de insulina basal y la última medición de insulina.

El FSIVGTT y el modelo mínimo también se realizan con el paciente en ayuno comenzando a las 8:00am, se le administra al paciente un bolo de glucosa 0.3g/Kg en 2 minutos y 20 minutos después del bolo de glucosa se administra una infusión de insulina a 4mU/Kg por minuto por 5 minutos y se toman muestras para determinaciones de glucosa e insulina.

El QUICKI se calcula: $1/[\log(I)+\log(G)]$, en donde I es la insulina de ayuno y G la glucosa de ayuno. A menor resultado mayor resistencia a la insulina.

Entre el QUICKI y el SI_{clamp} existe una alta correlación y esta fue mejor que la correlación entre el SI_{MM} y el SI_{clamp} ($p<0.028$). (13).

El HOMA se calcula: glucosa (nmol)de ayuno X insulina de ayuno/22.5, si el resultado es mayor 3.5 significa que existe resistencia a la insulina. En este estudio compararon al QUICKI y HOMA encontrando una alta correlación entre estas. Sin embargo la correlación entre el QUICKI y el SI_{clamp} que es el estándar de oro mostró ser mucho mejor que la correlación entre el SI_{clamp} y el HOMA ($p<0.004$). Una de las conclusiones de este estudio es que el QUICKI y el HOMA se correlacionan bien ya que tanto la glucosa como la insulina de ayuno contienen suficiente información para valorar la sensibilidad a la insulina de forma rápida. El QUICKI es un método nuevo, simple, rápido y reproducible para determinar la sensibilidad a la insulina en humanos y puede ser útil en investigaciones epidemiológicas que estudian resistencia a la insulina.

En la siguiente gráfica se muestra la correlación entre el estándar de oro y el HOMA, parecería que existe una correlación negativa, sin embargo habrá que recordar que mientras más bajos son los resultados del SI_{clamp} mayor es la resistencia y en el HOMA mientras más altos son los resultados existe mayor resistencia. (14)

MATERIAL Y METODOS

Este es un estudio transversal, observacional, comparativo y abierto en el que se estudiaron pacientes que acudieron a la consulta externa de Endocrinología del Centro Médico Nacional ISSSTE "20 de noviembre" y que cumplieran con los siguientes requisitos: IMC mayor de 25K/m², mayores de 18 años con o sin AN y que no tuvieran diagnóstico previo de DM2. Se excluyeron los pacientes que estuvieran consumiendo medicamentos sensibilizadores de insulina como metformina o tiazolidinedionas.

Los pacientes seleccionados fueron enviados al laboratorio del hospital para la toma de muestras venosas en ayuno y la determinación de insulina y glucosa.

El tamaño de la muestra de pacientes se calculó con la siguiente formula:

$$N = \frac{(Z\alpha / 2 + Z\beta)^2 p(1 - p)(r + 1)}{(d)^2 r}$$

con lo que resultó una muestra de 38 pacientes.

A los pacientes se les dividió en 2 grupos: grupo problema: pacientes con AN

grupo control: pacientes sin AN.

A todos los pacientes se les calculó la sensibilidad a la insulina tanto por HOMA como por QUICKI. El HOMA se calculó de la siguiente manera: Glucosa(nmol) X Insulina(U)/22.5 (normal <3.5) y QUICKI= 1/[log (I) + log (G)](normal >0.33) en donde I significa insulina y G significa glucosa.

Para el análisis estadístico, se tomaron en cuenta los siguientes datos: género, edad, antecedentes heredofamiliares para DM2, actividad física, IMC, HOMA y QUICKI.

Se capturaron todos los datos en Excel, a todas las variables se les calculó el promedio, así como su desviación estándar y se sometieron a prueba de T pareada. Se calculó tanto especificidad como sensibilidad del HOMA con respecto al QUIKI.

Se calculó razón de momios para conocer la probabilidad de tener resistencia a la insulina ante la presencia de AN así mismo se calculó el valor predictivo positivo y negativo de la AN.

RESULTADOS

Se estudiaron 76 sujetos en total; de los cuales 38 correspondieron al grupo problema (pacientes con $IMC > 25K/m^2$ y presencia de AN) y 38 correspondieron al grupo control, (pacientes con $IMC > 25K/m^2$ sin AN). Las características generales de los pacientes se muestran en la **Tabla 1**. **Grupo problema:** en cuanto al género, 34 pacientes (89.47%) fueron mujeres y 4(10.5%) fueron hombres. **Figura 1.** La edad promedio fue de 39 años con desviación estándar de ± 10 . El IMC promedio fue de 33.2 con desviación estándar de 5.52. Diez pacientes (26.3%) tenían sobrepeso y 28(73.6%) obesidad. Ninguno de los pacientes de este grupo realizaba algún tipo de actividad física. Veintidos pacientes (57.8%) tenían antecedentes heredofamiliares positivos para DM2. El promedio y la desviación estándar de los niveles séricos de glucosa e insulina de ayuno fueron de 97 ± 9.2 y 21.9 ± 13.35 . **Tabla 2.** Siete pacientes (18%) tuvieron glucosa de ayuno alterada. El promedio y desviación estándar para HOMA y QUICKI fueron: 5.35 ± 3.4 y 0.31 ± 0.04 respectivamente. **Tabla 3.**

El índice HOMA detectó resistencia a la insulina en 22 pacientes (57.8%), el porcentaje de detección se incrementó a 26 pacientes (68.4%) cuando se aplicó el índice QUICKI.

Grupo control: en cuanto al género, 36 pacientes (94.7%) fueron mujeres y 2 (5.3%) hombres. **Figura 2.** La edad promedio fue de 41.55 con desviación estándar de ± 12 . El IMC promedio fue de 34.2 con desviación estándar de ± 5 , solo 7 pacientes (18.4%) tenían sobrepeso y 31 pacientes (81.5%) obesidad. Dieciocho pacientes (47.3%) contaban con antecedentes heredofamiliares positivos para DM2. Cuatro pacientes (10.5%) realizaban ejercicio. El promedio y desviación estándar de los niveles séricos de glucosa e insulina de ayuno fueron de 93.5 ± 11.7 y 14.4 ± 6.18 respectivamente. **Tabla 2.** Trece pacientes (34%) mostraron glucosa de ayuno alterada. El promedio y desviación estándar del HOMA y QUICKI fueron: 3.36 ± 1.59 y 0.33 ± 0.02 respectivamente. **Tabla 3.**

Con el índice de HOMA se detectó resistencia a la insulina en 16 pacientes (42%) y el porcentaje de detección incrementó cuando se aplicó el índice QUICKI, 22 pacientes (57.8%). Con tales resultados, se realizaron pruebas de confiabilidad encontrando que el HOMA tiene una sensibilidad del 75% y especificidad de 100% con respecto al QUICKI. (p 0.00000091) **Tabla 4.**

Al realizar el análisis estadístico para comparar las variables de ambos grupos, se encontró significancia estadística en la realización de algún tipo de actividad física con una $p < 0.04$ ya que en el grupo problema ningún paciente realizaba actividad física y en los niveles de insulina séricos de ayuno, puesto que en el grupo problema, los niveles de insulina se encontraron más altos que en el grupo control con una $p < 0.003$. El resto de las variables no mostraron diferencia. **Tabla 2.**

El valor predictivo positivo de la AN fue de 57.8% y el valor predictivo negativo de la misma fue de 42%.

Finalmente, la razón de momios mostró que la probabilidad que confiere la AN de tener resistencia a la insulina en un sujeto es del 55%, confirmando el valor predictivo positivo de la AN.

En la **gráfica 1**, podemos observar la comparación del HOMA en los 2 grupos. Es evidente que en el grupo problema encontramos valores más altos de HOMA, es decir, mayor resistencia a la insulina. Este mismo resultado, se observa cuando se compara el QUIKI en ambos grupos. **gráfica 2**; es importante recordar que cuando el valor de QUIKI es menor de lo normal, es mayor la resistencia a la insulina, como se observa en nuestro grupo problema.

Como ya se mencionó, con el QUICKI se detectó un mayor número de casos de resistencia a la insulina en ambos grupos. **gráfica 3**; en el grupo problema, tanto el HOMA como con el QUICKI, el número de pacientes con resistencia a la insulina fue mayor que en el grupo control.

Tabla 1. Características basales de los grupos de estudio.

	38 Pacientes con AN	38 Pacientes sin AN	P
Género	34/4	36/2	0.4215
(M/H)			
Edad	39 ±10	41.55 ±12	0.3923
(años)			
(X)			
IMC	33.2 ±5.52	34.2 ±5	0.3904
(K/m² SC)			
AF	0	4	0-04
(No.)			

M= mujer, H= hombre, IMC=índice de masa corporal, AF= actividad física. P= valor de p

Tabla 2. Promedios y desviación estándar de glucosa e insulina de los 2 grupos.

	CAN	SAN	P
Glucosa	97 ± 9.2	93.5 ± 11.7	0.1156
Insulina	21.9 ± 13.35	14.4 ± 6.11	0.003

CAN=grupo problema. SAN= grupo control. P= valor p

Tabla 3. Promedios y desviación estándar de HOMA y QUICKI en los dos grupos.

	CAN	SAN
HOMA	5.35 ± 3.40	3.36 ± 1.59
QUICKY	0.31 ± 0.03	0.32 ± 0.02

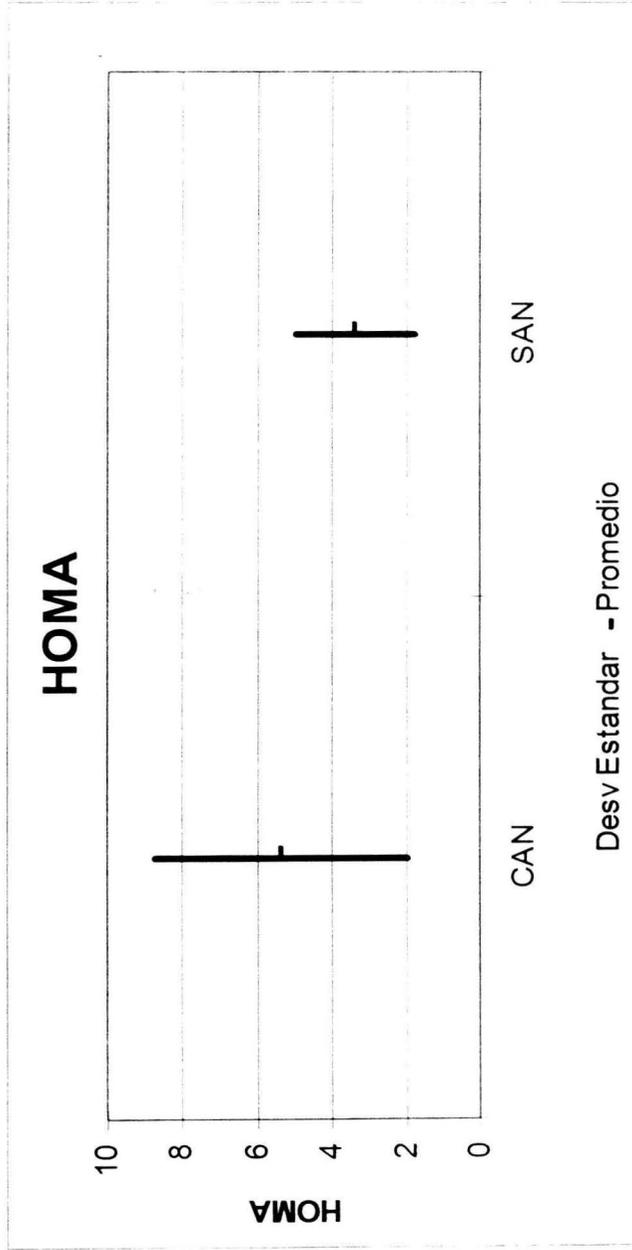
CAN= con acantosis nigricans. SAN= sin acantosis nigricans. HOMA =índice de evolución del modelo de homeostasis,
QUICKI= índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina.

Tabla 4. Prueba de confiabilidad del HOMA con respecto al QUICKI

HOMA en relación QUICKI	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VALOR DE P
Pacientes con AN	75	100	0.00000091
Pacientes sin AN	72.7	100	0.00000735

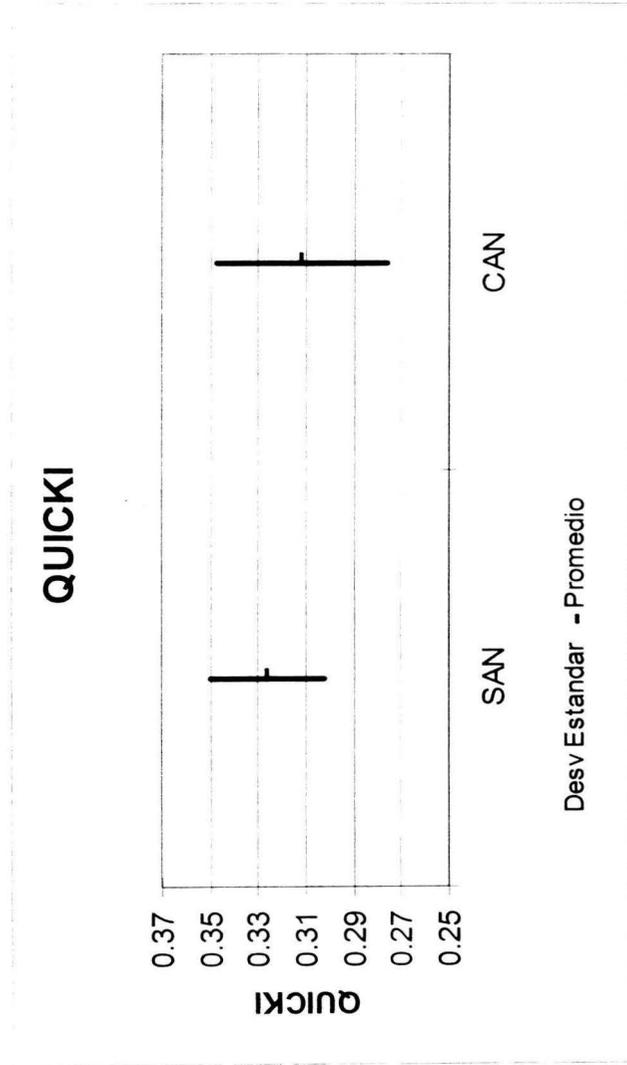
AN = acantosis nigricans. HOMA = índice de evolución del modelo de homeostasis. QUICKI = índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina.

Gráfica 1. Comparación del promedio de HOMA positivo para resistencia a la insulina en ambos grupos.



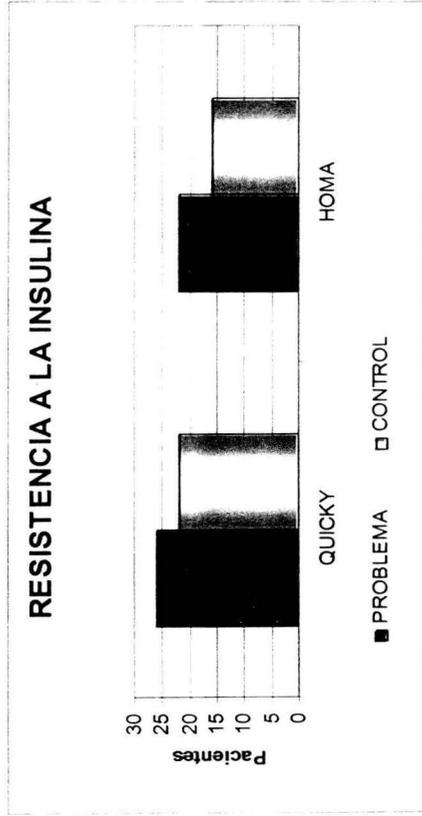
CAN= grupo problema. SAN= grupo control. HOMA =índice de evolución del modelo de homeostasis. QUICKI= índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina.

Gráfica 2. Comparación del promedio de QUICKI positivo para resistencia a la insulina en ambos grupos.



CAN= grupo problema; SAN= grupo control. QUICKI= índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina.

Gráfica 3. Muestra el número de pacientes con resistencia a la insulina en ambos grupos de estudio detectados por HOMA y QUIKI.



HOMA = índice de evolución del modelo de homeostasis, QUIKI = índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina.

Figura 1.

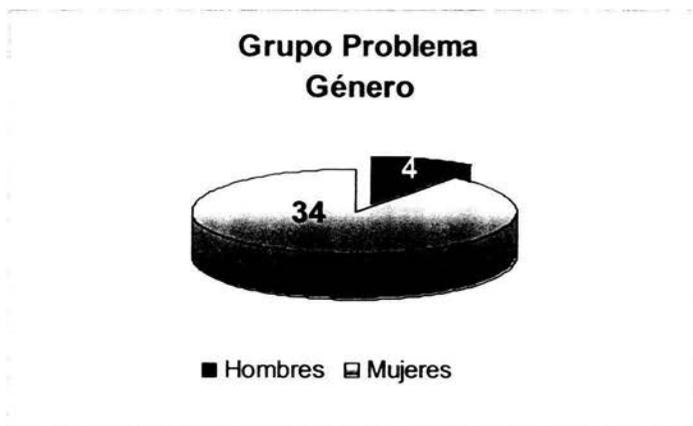
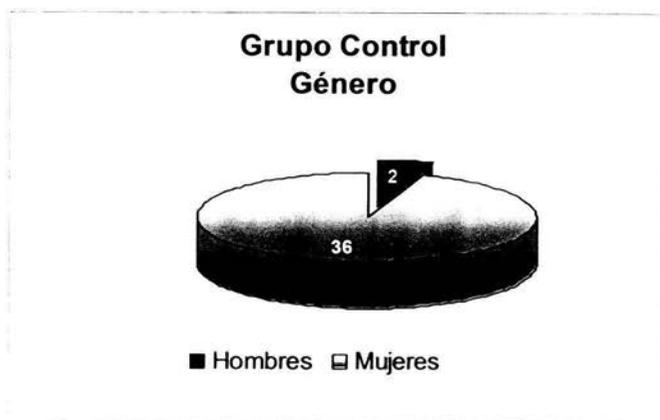


Figura 2.



DISCUSIÓN

La AN se ha relacionado con hiperinsulinismo y resistencia a la insulina, sin embargo, no existen estudios en la literatura en donde se muestre el valor de la AN como marcador cutáneo de resistencia a la insulina, por lo que este fue el objetivo principal de nuestro estudio.

En este trabajo la ubicación más frecuente de AN fue la región posterior del cuello en un 100% de los casos, muy parecido a lo observado por Stuart (99%).

Observamos diferencia significativa en los niveles séricos de insulina entre los dos grupos (p 0.003), siendo más elevados en pacientes con AN como se mostró en el estudio realizado por la División de Epidemiología Clínica en la Universidad de San Antonio, Texas quienes encontraron que el 41.1% de los pacientes con AN contaban con hiperinsulinismo.

Casi todos los estudios sobre AN incluyendo uno de Stuart, solo mencionan la prevalencia de la AN o bien, la relación de la AN con hiperinsulinismo, más no la asocian con resistencia a la insulina. Nuestro estudio, demuestra que un sujeto con presencia de AN tiene el 55% de probabilidad de tener resistencia a la insulina, confirmado con el valor predictivo positivo de la AN que es del 57.8%. Con estos resultados nos podemos dar cuenta, que si bien es importante buscar AN en la historia clínica de nuestros pacientes, su valor predictivo positivo no es tan alto, de tal forma, es probable que le estemos sobrestimando su relación con resistencia a la insulina.

Tanto la presencia de AN como la resistencia a la insulina, se correlacionan estrechamente con el sobrepeso y obesidad. En nuestro país, la obesidad es un factor de alto riesgo para desarrollar DM2 y se estima que el 40% de la población mexicana tiene resistencia a la insulina, por lo que conocer el valor predictivo positivo de tener AN es de gran utilidad. Aunque sabemos que el ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina debido a un incremento de la translocación de los transportadores de glucosa 4 (GLUT4), no fue posible evidenciarlo en nuestro estudio, primero por el tamaño de la muestra y segundo porque ninguno de nuestros pacientes del grupo problema realizaba ejercicio.

En nuestro estudio, el género predominante fue el femenino como lo muestra también en su estudio Bener y colaboradores. Tampoco encontramos significancia estadística en cuanto a la presencia de antecedentes hereditarios de DM2 (p 0.35) a diferencia de lo encontrado en el estudio de Stoddart, quien encontró que los pacientes con AN tenían 2 veces más antecedentes hereditarios de DM2 que aquellos sin AN, esta diferencia quizá este dada por el número de muestra, ya que Stoddart estudió a 2205 sujetos.

Tanto el HOMA como el QUICKI son índices para cuantificar la sensibilidad a la insulina, sin embargo el QUICKI se correlaciona estrechamente con el clamp de glucosa, que es el estándar de oro. Esta situación que vimos reflejada en nuestro estudio ya que el QUICKI detectó más pacientes con resistencia al insulina que el HOMA en ambos grupos. La sensibilidad y especificidad del HOMA con respecto al QUICKI es de 75% y 100% respectivamente (p 0.00000091), por lo tanto, a todo aquel paciente en que el HOMA resulte negativo, habrá que aplicar el QUICKI para detectar hasta un 25% más de casos con resistencia a la insulina.

CONCLUSIONES

1. La probabilidad de que un sujeto con acantosis nigricans tenga resistencia a la insulina es del 55%.
2. El valor predictivo positivo de la acantosis nigricans es del 57.8%.
3. Es importante buscar acantosis nigricans en la historia clínica de nuestros pacientes, pero teniendo en mente que su valor predictivo positivo no es tan alto, por lo que no hay que sobreestimar su relación con resistencia a la insulina.
4. Los sujetos con acantosis nigricans tienen niveles más elevados de insulina sérica de ayuno que aquellos que no la presentan.
5. La actividad física mejora la sensibilidad a la insulina.
6. El clamp de glucosa es el estándar de oro para valorar la sensibilidad a la insulina, sin embargo, debido a lo laborioso y costoso del estudio, se han derivado varios índices más sencillos de realizar y más económicos, dentro de los cuales destacan el QUICKI y el HOMA.
7. La sensibilidad y especificidad del HOMA con respecto al QUICKI es de 75% y 100% respectivamente, por lo tanto, a todo aquel paciente en que el HOMA resulte negativo, habrá que aplicar el QUICKI para detectar hasta un 25% más de casos con resistencia a la insulina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Becker, Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 2001.
- 2.-Burke J, Hale D, Hazuda H, et al., A Quantitative scale of Acanthosis Nigricans. *Diabetes care* 1999;22:1655-59.
- 3.-Schmidt M, Massa S. Acanthosis nigricans and a rectal carcinoid. *Dermatology* 1991;2:361-5.
- 4.-Rendon P, Sontheimer R, et al., Acanthosis nigricans: a cutaneous marker of tissue resistance to insulin. *Dermatology* 1989;3:461-9.
- 5.-Stuart C, Gilkison C, et al., Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clinical Pediatrics* 1998;2:73-7.
- 6.-Hirschler V, Aranda C, et al. Is Acanthosis nigricans a marker of insulin resistance in obese children?. *Diabetes Care* 2002;12:2353-56.
- 7.-Bener A, Lestringant G, et al. Association of acanthosis nigricans with risk of diabetes mellitus, and hormonal disturbances in Arabian females: case-control study. *The European Menopause Journal* 2001;40:53-59.
- 8.-Jiménez Cruz A, et. al. The Fattening Burden of type 2 Diabetes on Mexicans: Projections from early growth to adulthood. *Diabetes Care* 2004;5:1213-15.
- 9.-Stoddart M, Blevins K, et al. Association of acanthosis nigricans with hiperinsulinemia compared with other selected risk factors for type 2 diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25:1009-27.
10. Larsen R, Kronenberg H, et al. *Williams Textbook of Endocrinology* 2003.

11. Alexanderson E, Alvarado R, et al. Consenso Mexicano de Resistencia a la insulina y Síndrome metabólico. *Revista Mexicana de Cardiología* 1999;1:3-19.
12. Wolk R, Shamsuzzaman A, et al. Obesidad, Sleep apnea, and Hipertensión. *The Mayo clinic* 2003;6:1067-74.
13. Masanori E, Yoshiki N, et al. Homeostasis Model Assessment as a Clinical Index of Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients Treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999;5:818-22.
14. Katz A, Nambi S, Mather K, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;7:2402-10.
15. Elmer K, George R. HAIR-AN Syndrome: a Multisystem Challenge. *American Family Physician* 2001;2:2385-97.