



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Significancia Clínica de Acantosis Nigricans en el Paciente Obeso
en la Consulta de CONHIES”**

TESIS
QUE PARA OBTENER DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA

PRESENTA:
DR. PEDRO HUMBERTO PEÑA IBARRA

HERMOSILLO, SONORA

JULIO, 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Significancia Clínica de Acantosis Nigricans en el Paciente Obeso en la
Consulta de CONHIES”**

TESIS

QUE PARA OBTENER DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. PEDRO HUMBERTO PEÑA IBARRA

Dra.Elba Vazquez Pizaña

Jefe del Departamento de Enseñanza,
Investigación y Capacitación del
Hospital Infantil del Estado de Sonora
Profesor Titular del curso universitario de
pediatría.

Dr. Luis Antonio González Ramos

Director General del Hospital Infantil
del estado de Sonora Profesor
Adjunto del curso universitario de
pediatría.

Dr. Jaime Gabriel Hurtado Valenzuela

Director de Tesis
Jefe del Servicio de Nutrición

Hermsillo, Sonora

Julio, 2015.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque nunca me dejó solo y siempre escucho mis suplicas, me dio la fuerza necesaria para concluir este camino.

A mis Padres, que siempre estuvieron conmigo desde que inicié mi carrera de medicina y siempre me animaron a no conformarme con lo mínimo, quienes me dieron todo lo que siempre estuvo a su alcance para poder salir adelante, tanto su amor y sus consejos siempre fueron recibidos de la mejor manera y a pesar de que han pasado varios años y no hemos estado juntos la mayoría de ese tiempo, siempre he tenido su apoyo incondicional nada de esto sería posible.

A Analy Durán, quien estos años que hemos convivido siempre me dio ánimos y su cariño, me supo comprender y nunca juzgar, a pesar de las largas noches que no pude acompañarla por el trabajo, ella siempre estuvo conmigo apoyándome.

A mis compañeros quienes estuvieron conmigo en este camino, que me apoyaron y con quienes transcurrimos estos 3 años de lucha.

A mi asesor de tesis, Dr. Hurtado Valenzuela que me ayudó y orientó en este tiempo para desarrollar con éxito mi trabajo. Gracias.

RESUMEN

Antecedentes: La Acantosis nigricans es una hiperpigmentación e hipertrofia papilar, las regiones afectadas son cuello y axilas, muy común en obesos y se propone como marcador de insulinoresistencia, sin embargo en nuestro medio existen pocos estudios sobre estas alteraciones.

Objetivos: Describir y analizar factores asociados a la presencia de AN en pacientes pediátricos con obesidad.

Métodos: Realizamos un Estudio Transversal, descriptivo, analítico con toma de muestra aleatoria de 200 pacientes obesos, se dividieron en dos grupos de 100 pacientes con y sin AN respectivamente, en los cuales se investigó el sexo, edad, IMC, glucemia, nivel de insulina y se realizó el índice HOMA.

Resultados: 94% de los 100 pacientes que presentaron RI por el índice HOMA tuvieron AN. Mientras que del grupo sin AN solo un 62 % de RI. Los resultados anteriores se basaron en una prueba de Chi-cuadrada.

Conclusión: La Acantosis nigricans es un indicador clínico de RI.

Palabras Clave: Acantosis nigricans, resistencia a la insulina, obesidad.

INDICE

I.	INTRODUCCION.	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	5
III.	PREGUNTA DE INVESTIGACION	7
IV.	MARCO TEORICO	8
V.	OBJETIVOS	14
	<i>Objetivo General</i>	14
	<i>Objetivo Especifico</i>	14
VI.	HIPOTESIS	15
	<i>H1</i>	15
	<i>H0</i>	15
VII.	JUSTIFICACIÓN.	16
VIII.	METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN.	17
IX.	CRITERIOS	18
	<i>Criterios de Inclusión</i>	18
	<i>Criterios de Exclusión.</i>	18
X.	CONSIDERACIONES ETICAS	19
XI.	RESULTADOS.	20
XII.	DISCUSION.	24
XIII.	CONCLUSION.	26
XIV.	ANEXOS.	27
XV.	BIBLIOGRAFIA.	28

I. INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública en países desarrollados y en vías de desarrollo. En México, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de 6 a 12 años en la encuesta nacional realizada en 2012 fue de 27%. En el estado de sonora en el 2012 encuesta ENSANUT Los resultados de las mediciones de peso y talla mostraron que 36.9% de los escolares presentó exceso de peso, cifra inaceptablemente alta dadas las graves consecuencias para la salud que acarrea el exceso de peso. (1)

Durante los últimos años se ha visto que la obesidad acarrea patologías crónicas entre ellas diabetes mellitus, hipertensión arterial, infartos al miocardio, problemas graves para la salud.

Las alteraciones genéticas o endocrinas determinan cerca del 5 % de las causas de obesidad, y el 95 % restante ocurre como consecuencia de factores exógenos o nutricionales, de manera que la población pediátrica tiene un riesgo aproximado del 9 % de desarrollar obesidad,

pero si uno de los padres es obeso, el riesgo se incrementa entre 41 y 50 %, y si ambos lo son, aumenta entonces hasta un 69-80 %. Existe un número no despreciable de condiciones patológicas que se asocian a la obesidad, pero de todas ellas, la resistencia a la insulina es la más importante, ya que da inicio, no solo a la diabetes mellitus tipo 2, sino a otros procesos, como el síndrome metabólico, que constituye el mayor riesgo para la mortalidad futura por eventos cardiovasculares prematuros (2)

Un signo clínico frecuente en adolescentes con obesidad en nuestra región es la presencia de acantosis nigricans, la cual se basa por ser una dermatosis caracterizada por placas verrugosas con hiperqueratosis, papilomatosis e hiperpigmentación, que se presenta principalmente en cuello, axilas y región inguinal. Se ha demostrado que tiene relación con obesidad y resistencia a la insulina (RI) en la población juvenil y adulta, además se ha considerado como un signo predictor de RI, ya que al aumentar la insulina se incrementa la afinidad por los receptores del factor de crecimiento insulínico de la piel, ejerciendo efectos sobre la proliferación celular de fibroblastos,

melanocitos y queratinocitos dérmicos. La AN es ahora más común en gente joven, especialmente en poblaciones con altas tasas de RI, *Diabetes mellitus* (DM) y obesidad. (3)

La incidencia y la prevalencia de AN en la población en general se desconocen, se ha estudiado en poblaciones seleccionadas y en diferentes razas. Varios estudios han demostrado que niños negros e hispanos son hiperinsulinémicos y presentan resistentes a la insulina cuando se los compara con sus similares blancos. Sin embargo, en nuestra población en la que predominan el sobrepeso y la obesidad, desconocemos su frecuencia así como su significancia clínica. (13)

La presencia de acantosis nigricans se ha propuesto como marcador de hiperinsulinismo e insulinoresistencia. (4)

La acantosis nigricans se clasifica en grados, de los cuales un Grado 1 se refiere a una lesión imperceptible para una persona sin entrenamiento, Grado 2 como una lesión visible pero no llama la atención, un Grado 3 como una lesión muy visible y un Grado 4 se

refiere a una lesión que llama demasiado la atención, esta clasificación trae consigo varios problemas porque es muy subjetiva y debe de llevarse acabo con sujetos con entrenamiento que sepan valorarlo adecuadamente. (13)

Dado la frecuencia elevada de obesidad en nuestra población joven creemos necesario investigar y analizar la presencia de acantosis y obesidad, dado que podría ser un indicador claro de RI y con ello alertar en la prevención de enfermedades cardiovasculares en nuestra región.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según reportes de la organización mundial de salud, se ha observado en las últimas tres décadas un aumento significativo de la obesidad.

Se sabe que el incremento de peso es un factor de riesgo para la aparición de la acantosis nigricans, además de que dicha acantosis según estudios descritos es un predictor de resistencia a la insulina.

La AN es una enfermedad cutánea marcadora de insulino-resistencia que comúnmente se diagnostica en niños y adolescentes con obesidad.

Es importante la intervención precoz en la población pediátrica con modificación dietario y ejercicios físico a fin de disminuir las futuras complicaciones como diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular, hipertensión.

La acantosis nigricans en niños y adolescentes con obesidad es un indicador pronóstico para el desarrollo en un futuro de diabetes mellitus así como otras enfermedades crónicas degenerativas.

Más sin embargo existen pocos estudios que nos ayuden a comparar la presencia de factores asociados a la presencia de acantosis nigricans en pacientes obesos. Por ello la importancia de estudiar, describir y analizar factores asociados a la presencia de acantosis.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué factores están asociados a la presencia de Acantosis nigricans en el paciente obeso de la consulta de Nutrición?

IV. MARCO TEORICO

Son varios los factores que alteran o favorecen el incremento del peso en la infancia, la Obesidad en los padres es uno de ellos de los estudios publicados podría concluirse que existe una asociación significativa entre el IMC de los padres y el de los hijos a partir de los 3 años, y que la correlación es positiva y significativa con los hijos de 7 años en adelante. (10)

Nivel socioeconómico bajo a pesar de las dificultades para la comparación, debido a los diferentes planteamientos de las investigaciones existentes, parece posible concluir que el nivel socioeconómico elevado es un factor de riesgo de obesidad en los países desarrollados.

Habitar en medio rural versus urbano, según los países, la influencia del lugar de residencia sobre el riesgo de obesidad en niños es variable. En los países pobres y en los de transición nutricional el medio rural parece un factor de protección; sin embargo, en estudios realizados en países

desarrollados se ha identificado como de riesgo. En España, tampoco se observó una tendencia definida a este respecto. (10)

La acantosis nigricans (AN) fue descrita por primera vez en 1890 por Polliter y Janiuske como un signo cutáneo de neoplasia interna. Se caracteriza por hiperpigmentación e hipertrofia papilar de distribución simétrica, las regiones afectadas pueden ser la cara, cuello, axilas, genitales externos, ingles, cara interna de los muslos, superficie flexora de los codos y rodillas, ombligo y ano. En casos con afectación extensa pueden observarse lesiones en la areola, región periumbilical, labios y Mucosa oral. En raras ocasiones la afectación puede llegar a ser universal. (5)

Si bien el mecanismo preciso de acantosis nigricans no se conoce con certeza, se cuenta con numerosas pruebas que indican que la insulina podría desempeñar un papel importante en la etiología de esta enfermedad. En concentraciones normales, la insulina se fija preferentemente a los receptores clásicos de la insulina, a través de los cuales ejerce su efecto sobre el metabolismo de la glucosa.

En concentraciones más elevadas, la insulina posee mayor afinidad por los receptores del factor de crecimiento insulínico (IGF), a través de los cuales ejerce efectos sobre la proliferación celular. La insulina puede llegar a la piel donde actúa sobre fibroblastos y queratinocitos, células que expresan receptores de insulina y receptores de IGF. La resistencia a la insulina a nivel tisular conduce a hiperinsulinemia, lo que favorece la fijación aumentada de la insulina a los receptores de IGF, con la consiguiente estimulación de la proliferación de queratinocitos, fibroblastos dérmicos y producción de acantosis nigricans. Por tanto, cuando hay resistencia a la insulina ésta ejerce acción biológica por medio de una glicoproteína, su receptor clásico u otros receptores parecidos a la insulina que activan factores de crecimiento, ha sido reportada por algunos como resultado de un incremento de melanocitos y melanina (6)

El concepto de resistencia a la insulina fue descrito por Himsworth (como se hace mención en el artículo *Excess Insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans.*) citado por desde hace más de 60 años; ya desde esa época se

consideró su posible participación etiopatogénica en el curso clínico de las enfermedades metabólicas. (7)

En la actualidad, la resistencia a la insulina se considera como un tronco común fisiopatológico de algunas enfermedades como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la obesidad central, además de estar presente en individuos intolerantes a la glucosa o incluso en el 25% de sujetos delgados, aparentemente sanos con tolerancia normal a la glucosa. La resistencia a la insulina es una condición en la cual, por diferentes factores, la insulina produce una respuesta tisular menor a la esperada y, por consiguiente, condiciona aumento de la insulina sérica “hiperinsulinemia” para compensar la ineficiencia de la hormona.(7)

El índice de determinación de homeostasis (HOMA-IR) desarrollado por Matthews en 1985 estima la homeostasis basal mediante las concentraciones en ayunas de la glucosa y la insulina y ha demostrado ser un buen equivalente de las mediciones de RI frente a pruebas como el clamp euglicémico. (8)

De todos estos métodos, solo el HOMA ofrece la ventaja de ser una prueba sencilla y rápida de realizar. (Incluso contra el clamp euglicémico-hiperinsulinémico. El cual es el estándar de oro para el diagnóstico de la resistencia a la insulina es la técnica del clamp, propuesta por DeFronzo y colaboradores en 1979). (13)

El Clamp auglicemico se trata de una técnica muy compleja e invasiva que prácticamente no tiene aplicación clínica. Sin embargo, como permite conocer tanto la sensibilidad tisular a la insulina (hepática y muscular) como la respuesta de la célula β a la glucosa, es frecuentemente utilizada en investigación) una ventaja del índice de HOMA sobre el clamp euglicemico es el hecho de requerir solo una muestra de sangre en ayunas para la determinación de glicemia (en $\mu\text{mol/l}$) e insulina (en $\mu\text{UI/ml}$), para luego aplicar dos fórmulas matemáticas. Otro punto a favor del HOMA es que su aplicación no se limita sólo a pacientes diabéticos, sino que es posible también aplicarlo a pacientes obesos e intolerantes a la glucosa y en general, a individuos con cualquier otra patología en la cual esté comprometido el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad de los tejidos a la insulina; todo esto con miras a predecir la posible evolución de estos pacientes

hacia la diabetes pudiendo así intervenir de manera temprana para evitar la aparición de la enfermedad (8)

- Fórmula HOMA :

Glucosa en Ayuno (mg/dl) x Insulina en ayuno (Ui/ml) x 405.

Valores de 3.2 > RI

La RI se manifiesta principalmente en tres órganos blanco, hígado, músculo y tejido adiposo. La disminución en la respuesta a la insulina de estos tejidos induce mayor actividad secretora en las células beta del páncreas llevando a un hiperinsulinismo compensatorio, necesario para mantener la homeostasis de la glucosa. (9)

V. OBJETIVOS

General:

- Describir y analizar los factores asociados a la presencia de acantosis nigricans en el paciente pediátrico con obesidad infantil

Específicos:

- Identificar los factores asociados a la presencia de AN en pacientes con obesidad
- Comparar los factores asociados, en un grupo de adolescentes obesos con AN y un grupo de adolescentes obesos sin AN
- Estimar la prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con obesidad con y sin AN

VI. HIPOTESIS

- **H1.-** Los niños con Obesidad y con presencia de acantosis nigricans tienen una tendencia mayor a presentar resistencia a la insulina.

- **Ho.-** Los niños con Obesidad y con presencia de acantosis nigricans no tienen una tendencia mayor a presentar resistencia a la insulina.

VII. JUSTIFICACIÓN

La incidencia y la prevalencia de AN en la población en general se desconocen, se ha estudiado en poblaciones seleccionadas y en diferentes razas. Sin embargo, en nuestra población en la que predominan el sobrepeso y la obesidad, desconocemos su frecuencia o si tiene alguna relación con la resistencia a la insulina, lo que a su vez nos daría un punto de vista objetivo a los médicos clínicos quienes lo tomaran como un signo cardinal de importancia para realizar una intervención medico nutricia.

Dado la alta incidencia de obesidad en la población Mexicana y aun mayor en el estado de sonora, donde se encuentra un porcentaje de 39% de obesidad infantil debemos de dar un valor ala acantosis nigricans por ser un signo patognomónico importante , el cual debe ser de mayor atención para los médicos clínicos los cuales estamos obligados a tener un mayor hincapié en los pacientes que lo padezcan, mas sin embargo en nuestra comunidad se desconoce su frecuencia y los factores asociados a ella.

VIII. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

Diseño de estudio.

- ✓ Transversal, descriptivo y analítico.

La información se obtiene de una base de datos recabada de la Clínica de Obesidad y Nutrición del Hospital Infantil del Estado de Sonora (CONHIES) en un periodo de tiempo de 21 de enero del 2008 a 16 de febrero del 2015.

La muestra fue aleatoria de 200 pacientes con obesidad los cuales se dividieron en dos grupos de 100. Un grupo con acantosis y el otro sin acantosis, en los cuales se investigó el sexo, edad, peso, talla, IMC, glucemia en ayuno, nivel de insulina en ayuno, Valoramos el grado de resistencia a la insulina en base al estudio HOMA- IR.

IX. CRITERIOS

Inclusión:

- Pacientes obesos de 5 años a 17 años con 11 meses
- Con expediente completo

Exclusión:

- Paciente con obesidad de causa endócrina, neurológica y genética.

X. CONSIDERACIONES ETICAS

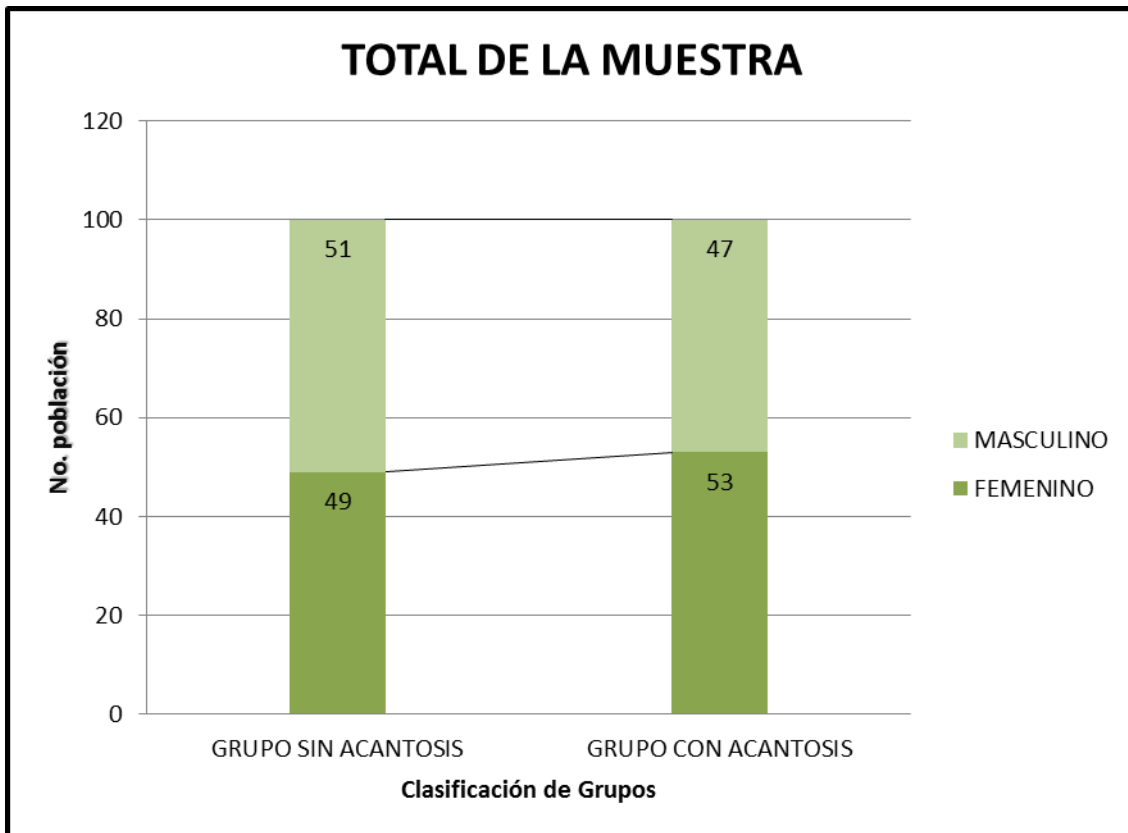
De acuerdo con los principios establecidos en el Reporte Belmont: Respeto por las Personas, Beneficencia, y Justicia. Este estudio no acarreo ningún riesgo al paciente, además de costo y no se infringió ninguno de sus derechos, debido a que nunca se violó su integridad.

Este trabajo de investigación está aprobado por el comité de Bioética del Hospital Infantil del Estado de Sonora, de acuerdo con las normas éticas.

XI. RESULTADOS

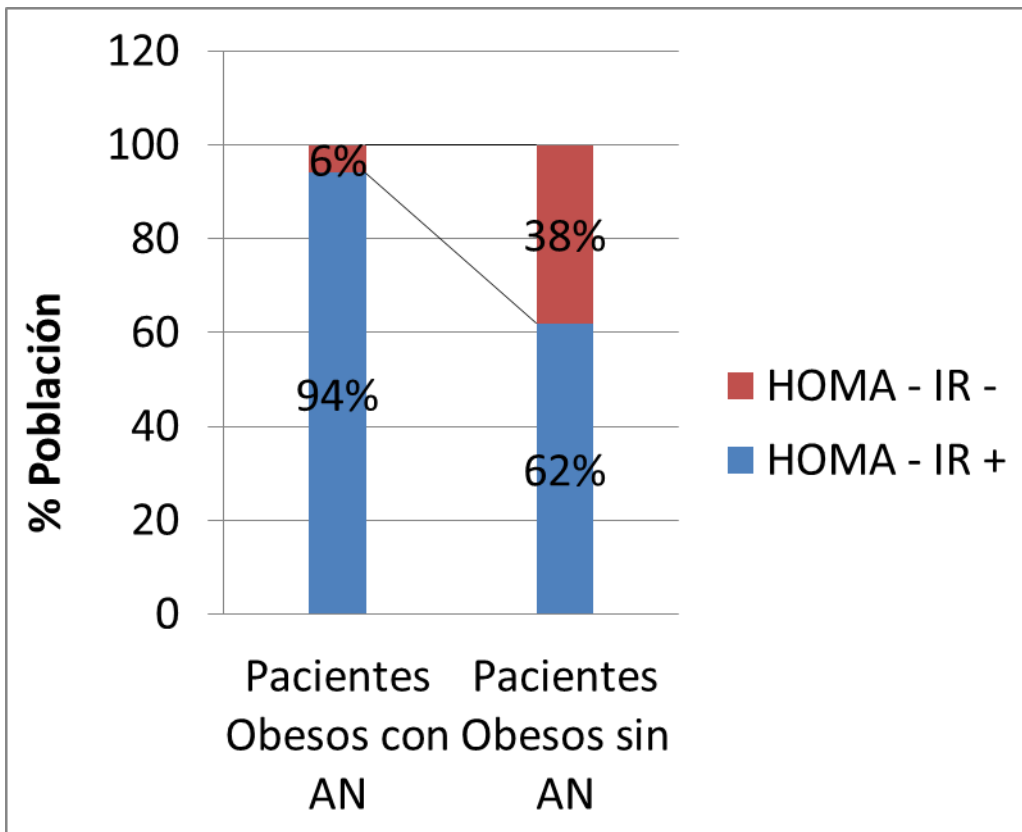
Se reportó un total de 200 pacientes los cuales se dividieron en 2 grupos sin significancia en relación con el sexo. (Tabla 1)

Tabla 1. Comparación del número de población y sexo con acantosis nigricans y sin acantosis nigricans.



A los 200 pacientes que se les realizó el índice HOMA y se encontró que del grupo que presentaban AN el 94 % de ellos presentaban resistencia a la insulina, hubo un predominio del 51% en el sexo femenino no significativo. Del grupo que no presentaba AN se encontró un 62% de ellos presentaban resistencia a la insulina, con un predominio no significativo de sexo masculino. (Tabla 2)

Tabla 2. Resultados de HOMA IR.



Se aprecia una diferencia en la presencia de RI en los dos grupos a favor del grupo con AN. (Imágenes 1 y 2)

Imagen 1. Pacientes Obesos sin Acantosis Nigricans con índice HOMA-IR +.

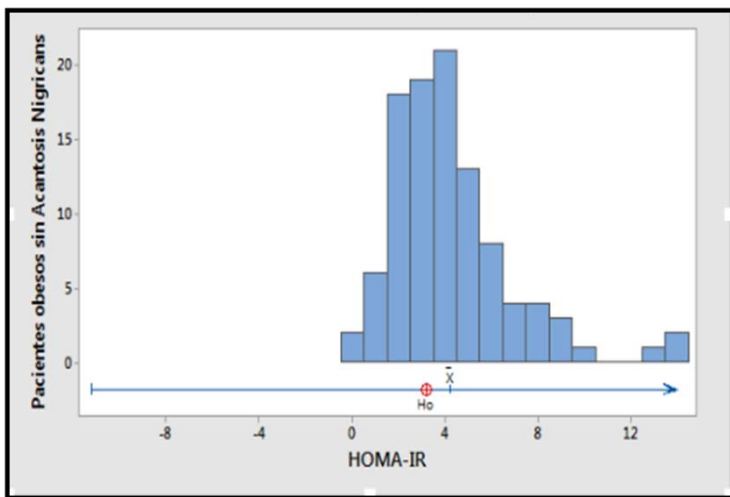
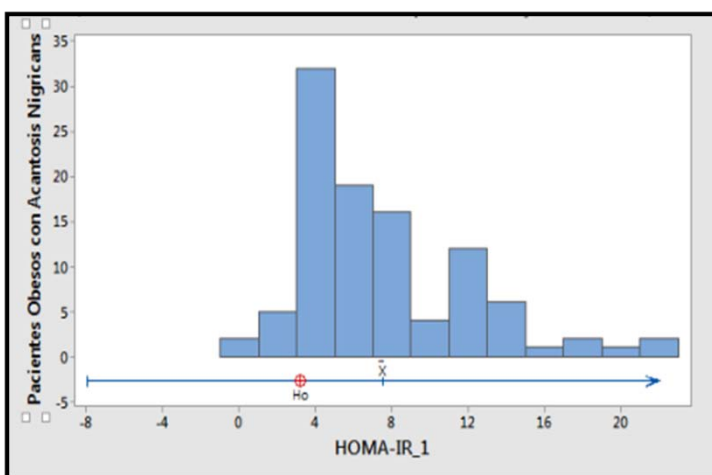


Imagen 2. Pacientes Obesos con Acantosis Nigricans con índice HOMA-IR +.



Se obtuvo un resultado de Chi-cuadrada de 29.837 Con un Grado de Libertad de 1.

HOMA-RI	CON ACANTOSIS NIGRICANS	SIN ACANTOSIS NIGRICANS	Total General
RI-SI	94	62	156
RI-NO	6	38	44
Total General	100	100	200

El cual nos aportó un Valor P = 0.000, significativo para nuestro estudio, por lo que podemos confirmar que nuestra hipótesis es verdadera y la Acantosis Nigricans es un signo clínico determinante para detectar resistencia a la insulina.

XII. DISCUSION

La acantosis nigricans es de vital importancia para el estudio del paciente pediátrico con obesidad, debido a que su hallazgo es un factor trascendental de resistencia a la insulina, lo cual puede a su vez poner en alerta al médico clínico sobre patologías crónicas prevenibles.

El resultado de este estudio reafirma lo descrito en la literatura internacional y lo que buscamos analizar sobre los factores asociados a la presencia de acantosis nigricans en especial resistencia a la insulina en el paciente con Acantosis Nigricans.

Loya Y. (2010) “Reporta en su estudio un índice de resistencia a la insulina elevado en pacientes escolares con sobrepeso y obesidad. En un estudio de escolares a lo que se les realizo el índice HOMA – IR.

Se valoraron 147 escolares, 74 varones y 73 mujeres con edades de 9-12 años, de escuelas primarias. Se determinaron concentraciones de glucosa e insulina por métodos estandarizados. Se tomaron peso y talla y se calculó el índice de masa corporal. Se determinó resistencia a la insulina por el modelo HOMA. La prevalencia de RI fue de 40.1% similar a lo encontrado en nuestro estudio”.

Mas sin embargo los resultados de este estudio abre la puerta hacia nuevos estudios, uno de ellos sería evaluar y analizar el porque la topografía típica de la Acantosis nigricans ó porque los niños obesos sin Acantosis nigricans presentan resistencia a la insulina, lo cual nos puede ayudar a nuevas conclusiones y discusiones.

El resultado de este estudio es importante debido a que con ello tenemos bases que nos sustentan la importancia de la Acantosis Nigricans en los pacientes obesos Pediátricos y con ello darle la importancia clínica debida para ayudarlos, haciendo énfasis oportunamente en alimentación.

La acantosis nigricans tal parece que es un indicador de cambios metabólicos específicamente resistencia ala insulina y que su observación temprana nos podría ayudar como una medida preventiva para los riesgos ya mencionados.

XIII. CONCLUSION

La Acantosis nigricans es un signo clínico significativo para el manejo de la obesidad en el paciente pediátrico, ya que con el manejo a tiempo al encontrarla podemos prevenir patologías crónico degenerativas importantes.

Los resultados de esta investigación fueron estadísticamente significativos y se comprueba que los pacientes o obesos con acantosis nigricans tienen una mayor tendencia a presentar resistencia a la insulina.

No se comprobó que la acantosis nigricans ni la resistencia a la insulina tuvieran alguna relación con el sexo.

XIV. ANEXOS

Clasificación de acantosis nigricans (Tabla 1)

CLASIFICACION DE ACANTOSIS NIGRICANS	
GRADO 1	Imperceptible para una persona sin entrenamiento
GRADO 2	Visible pero no llama la atención
GRADO 3	Muy visible
GRADO 4	Llama la atención

XV. BIBLIOGRAFIA

1. Gutiérrez J, Rivera J, Shamah T, Villalpando S, Franco A, Cuevas L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Ago 2012; 140-156.
2. Velasco R, Jimenes A, Higuera Dominguez F, Dominguez de la Piedra E, Bacardi M. Obesidad y resistencia a la insulina en adolescentes de Chiapas. *Nutrición Hospitalaria*. 2009;(2):187-192.
3. González P, Cabrera E, Oti M. Resistencia a la insulina e historia familiar de diabetes en niños y adolescentes obesos con acantosis nigricans y sin ella. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2011;(3):210-224.
4. Portillo A, Nuñez M, Figueroa E, Carlos A, Mejia O. Identificación de Acantosis nigricans y su relación con obesidad y resistencia a la insulina en niños y adolescentes en una Unidad de Medicina Familiar en Michoacán, México. *Atención Familiar*. 2011;(2):31-34.
5. Rivero M, Cabrera R, Luis M, Pantoja O. Alteraciones metabólicas en pacientes obesos y su asociación con la acantosis nigricans. *Revista Cubana de Pediatría*. 2012;(1): 1-10.

6. Rojas E, Gonzalez C. Acanthosis nigricans asociado a malignidad. *Revista Médica Vallejana*. 2007 ;(4):155-158.
7. Ponciano D, Cruz J, Joseph A. Excess Insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *The society for investigative Dermatology*. 2002 June;(98): 82-85.
8. Chavez A. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Revista Mexicana de Cardiología*. 2000;(10):3–19.
9. Bermúdez V, Cano P, Souki R, Medina R, Lemus A, Leal G, et al. Homeostasis Model Assessment (HOMA) en Pacientes Diabéticos Tipo 2. *Asociación Venezolana Medicina*. 2000;(19):20-35.
10. Loya Y, Carrasco K, Reyes G. Determinación de Resistencia a la Insulina mediante HOMA en una población escolar de ciudad Juárez. *Laboratorio de Genética Aplicada*. 2006;(4):20-26.
11. Colomer Revuelta J. Prevención de la Obesidad infantil. *Revista Pediátrica de Atención Primaria*. 2005;(7):255-275.
12. Hernández M. Prevalencia de resistencia a la insulina en adolescentes con Obesidad. [Tesis]. Hospital Infantil del Estado de Sonora: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina; 2012.

13. Libman M. Epidemiología de la diabetes mellitus en la Infancia y Adolescencia: tipo 1, tipo 2 y ¿Diabetes “doble”? Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2009;(46):22-36.
14. Simone D, Garay I, Ruiz A, Marin E. Acantosis Nigricans: manifestación frecuente de insulinoresistencia. Dermatología Argentina. 2012 Mar 30;(3):198-203.