



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“EVALUACIÓN DE LA ACANTOSIS NIGRICANS
CON UNA ESCALA CLÍNICA ANTES Y DESPUÉS
DE LA TERAPIA CON METFORMINA EN
PACIENTES MEXICANOS CON OBESIDAD
SEVERA”

T E S I S Q U E P R E S E N T A

DRA. BERTHA ALVAREZ JUÁREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

D E R M A T O L O G Í A

ASESOR PRINCIPAL

DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

CO-ASESOR Y ASESOR METODOLÓGICO

DRA. CLAUDIA RAMIREZ RENTERIA

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018





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.



DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"
14 NOV 2017
DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD



DOCTORA

ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

ASESOR DE TESIS

MÉDICO JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

HE "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA". CMN SXXI



DOCTORA

ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA

HE "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA". CMN SXXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"
IMSS
DERMATOLOGIA
Y
MICOLOGIA MEDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante
COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA **03/07/2017**

DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Evaluación de la acantosis nigricans con una escala clínica antes y después de la terapia con metformina en pacientes Mexicanos con obesidad severa

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3601-177

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos:

Por brindarme todo el apoyo y acompañarme en cada paso a pesar de la distancia.

De forma especial a mi madre:

Porque te esforzaste día a día junto a mí.

A mis maestros

Por compartir conmigo su sabiduría y experiencia.

A mi asesora metodológica y co-asesora:

Dra. Claudia Ramirez Renteria, por su invaluable ayuda para la realización de esta tesis.

A mis amigos:

Por creer incansablemente en mí.

Por sobre todas las cosas gracias a Dios:

Por llevarme a lugares que jamás imagine y poner en mí camino a personas extraordinarias. Gracias Dios porque nunca soltaste mi mano.

Bertha Alvarez Juárez

CD. DE MÉXICO, OCTUBRE 2017

Abreviaturas

AN: acantosis nigricans

CEH: clamp euglucémico-hiperinsulinémico

CIGMA: Evaluación de Modelos con Infusión Continua de Glucosa (*por sus siglas en ingles*)

CSF-1: factor estimulante de colonias tipo 1 (*colony-stimulating factor 1*)

CT: colesterol total

DM: diabetes mellitus

DM1: diabetes mellitus tipo 1

DM2: diabetes mellitus tipo 2

ECV: enfermedad cardiovascular

EGF: factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*)

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*)

FCDP: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

FGF: factor de crecimiento de fibroblastos (*fibroblast growth factor*)

FGFR: receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (*fibroblast growth factor receptor*)

GLP-1: análogos del péptido similar al glucagón de tipo 1

HAS: hipertensión arterial sistémica

EHNA: esteatosis hepática no alcohólica

HDL-c: Colesterol de alta densidad

HI: hiperinsulinemia

HOMA: evaluación del modelo de homeostasis (*homeostasis model assessment*)

HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina (*insulin resistance index*)

IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*insulin like growth factor-1*)

IGFBP-3: proteína fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor-binding protein 3*)

IL- interleucina

IMC: Índice de masa corporal

ISI = índice de sensibilidad a la insulina (*insulin sensitivity index*)

ITG: Intolerancia a la glucosa

LDL-c: Colesterol de baja densidad

QUICKI = índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (quantitative insulin sensitivity check index)

PAI-1: inhibidor de activador de plasminogeno (*plasminogen activator inhibitor*)

PPARs: Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*)

RCV: riesgo cardiovascular

PTGO: Prueba de tolerancia a la glucosa oral

RI: Resistencia a la insulina

SHBG: globulina fijadoras de hormas sexuales (*sex hormone-binding globulin*)

SM. Síndrome metabólico

SOP: Síndrome de ovario poliquístico

TCA: trastornos del comportamiento alimentario

TG: Triglicéridos

TGF- α : factor de crecimiento transformante α . (*Transforming Growth Factor alpha*)

VLDL-c: Colesterol de muy baja densidad

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

ÍNDICE

TEMA		PÁGINAS
1	Resumen	8
2	Introducción	11
3	Planteamiento del problema	44
4	Justificación	45
5	Pregunta de investigación	46
6	Hipótesis	46
7	Objetivos	46
8	Material y métodos	53
9	Consideraciones éticas	57
10	Recursos humanos y financieros	57
16	Resultados	58
17	Discusión	69
18	Conclusiones	72
19	Bibliografía	75
20	Anexos	79

RESUMEN

Introducción: la acantosis nigricans relacionada a la obesidad se ha reportado como un signo clínico de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina además de un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes mellitus 2 y enfermedad cardiovascular. La RI se ha determinado como un mecanismo en común temprano de los componentes del síndrome metabólico. La importancia de la identificación e interpretación de esta dermatosis esta dada por la oportunidad que ofrece para la detección temprana de sujetos de alto riesgo y la realización de medidas para prevenir la comorbilidad relacionada.

Objetivo: determinar con una escala clínica validada la presencia y severidad de AN en pacientes con obesidad severa y comparar si esta cambia después de tres meses con la administración de metformina a dosis de 1500 mg/día. Determinar si el valor numérico de la calificación en la escala de acantosis nigricans se asocia con los valores de laboratorio que reflejan la función metabólica de los pacientes.

Material y métodos: se evaluarón pacientes mayores de 18 años con obesidad severa (IMC >40 kg/m²) candidatos a cirugía bariátrica. Los pacientes seleccionados iniciaron tratamiento con metformina a dosis de 1500 mg/día o más y fueron valorados en el servicio de Dermatología para evaluar si presentaban AN y otorgar una calificación de acuerdo a la severidad observada respecto a una escala validada. Posteriormente fueron reevaluados a los 3 meses de haber iniciado el tratamiento con la misma escala y se compararon los valores obtenidos para determinar si presentaban mejoría. En forma paralela se determinaron parámetros bioquímicos al inicio del tratamiento y 3 meses después. El paciente fue su propio control antes y después del proceso.

Resultados: el número de pacientes evaluados inicialmente fue 37 y 27 de ellos acudieron a la segunda valoración 3 meses después. En la primera valoración se encontró que 81.1% tuvo antecedentes familiares de diabetes y el 86.5% de hipertensión arterial sistémica. El 37.8% y 2.7% de los sujetos tuvo valores de glucemia en ayuno en el rango de prediabetes y diabetes, respectivamente. El 43.2% refirió tener diagnóstico de HAS, pero solo el 37.8% tomaba tratamiento antihipertensivo. La mediana del IMC fue de 44.8. El 24.3% de los pacientes fue clasificado en súper obesidad (IMC de 50-59.9 kg/m²), el predominio fue francamente de las mujeres. La mediana de la glucosa basal en ayuno fue de 98, la Hb glucosilada 5.5%, HOMA de 6.67 (normal <2). Todos los pacientes tuvieron un HOMA basal elevado. En cuanto a la evaluación de la AN basal, el 100% de los pacientes presentaron la dermatosis en por lo menos uno de los sitios evaluados. El sitio más frecuente fue el cuello (100%) seguido por la axila (94.6%) y posteriormente codos (86.5%). Más de la mitad de los pacientes tuvo acantosis en los nudillos y solamente el 13.5% en las rodillas. No se encontró una correlación significativa entre IMC, parámetros bioquímicos o severidad en la escala para AN. Pasados 3 meses de iniciar tratamiento con metformina se determinó que antes del tratamiento la mayor parte de los pacientes tuvo calificaciones altas (≥ 9) mientras que después del tratamiento la calificación que predominó en los

pacientes disminuyó a 7. Hubo una correlación moderada de la calificación basal en la escala de AN con el exceso de peso inicial en los pacientes, es decir entre más kilos de peso tenían en exceso mayor fue la severidad evaluada de AN que presentaron. Los pacientes con menor circunferencia de cintura tuvieron menor calificación basal (no significativa, $p=0.089$) y más cambio en la calificación de AN ($R -0.507$, $p= 0.007$), a pesar de que el peso total que perdieron fue similar a los demás pacientes. El cambio observado en la calificación de la AN no tuvo correlación significativa con la edad, el IMC, la calificación basal, los cambios en IMC ni con el HOMA. Solo en el perímetro de cintura los pacientes con menor circunferencia tuvieron calificaciones basales más bajas para la dermatosis (no significativa, $p=0.089$) y mayor cambio en la calificación para AN 3 meses después ($R -0.507$, $p= 0.007$).

Discusión: el estudio se realizó en pacientes con obesidad severa. La AN se observó en el 100% y la mayoría obtuvo calificaciones altas de acuerdo a escala realizada por *Burke* en 1999 que fue consistente con que todos tuvieron HI y RI también en la primera evaluación. La severidad de la dermatosis mostró una tendencia a disminuir tras el uso de metformina durante 3 meses, estos cambios en los valores asignados antes y después se registraron básicamente en la textura del cuello, seguido por la afección de axilas, en el resto de los sitios anatómicos valorados el valor asignado permaneció sin cambios significativos. La media del HOMA a los 3 meses también disminuyó respecto al HOMA basal, sin embargo tampoco pudo correlacionarse con otros parámetros. Aunque la homogeneidad de nuestra muestra y su tamaño relativamente pequeño fueron una limitante para buscar más correlaciones, la disminución de la severidad de la AN medida por una escala validada y la disminución en el promedio del índice de HOMA, ambos después de 3 meses de tratamiento con metformina ofrecen un dato clínico y bioquímico respectivamente de disminución en la RI. El tratamiento con metformina fue bien tolerado por todos los pacientes, ninguno reportó efectos secundarios que ameritaran la suspensión del fármaco siendo los más frecuentes gastrointestinales cursando de forma transitoria como se ha descrito previamente en este medicamento, por lo que todos refirieron adherencia al tratamiento.

Conclusión: La AN es un signo clínico confiable de RI. Su búsqueda como parte de la detección de sujetos con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular aun es poco frecuente en la práctica clínica. Los pacientes en este estudio tuvieron obesidad grado III o severa, en la mayoría de ellos se documentó hiperinsulinemia y en el 100% se obtuvo un índice de HOMA elevado que indicó que cursaban con un estado de RI. Clínicamente estuvo concordante con la presencia de AN en todos ellos. El uso de metformina es útil para el tratamiento de AN asociada a la obesidad y la mejoría refleja su beneficio en la RI. Metformina puede considerarse en la primera línea de tratamiento para la AN en un paciente con obesidad severa. El médico dermatólogo puede ser el primero en indicar metformina como parte del tratamiento de AN conociendo los beneficios adicionales que proporcionara ya que es un fármaco seguro, bien tolerado y con escasas reacciones adversas o contraindicaciones.

HOJA DE DATOS

Datos del alumno	Dra. Bertha Alvarez Juárez Residente del 5to año de Dermatología Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI Teléfono: 2222154523 e-mail: Hermione_g_h_p@hotmail.com
Datos de los asesores	Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca Especialista en dermatología, dermatoncología y dermatopatología. Medico Jefe de Servicio de Dermatologia, HE CMN siglo XXI Tel: 56276900 ext 21539 Dra. Claudia Ramirez Renteria Especialista en endocrinología Medico Adscrito al Servicio de Endocrinologia, HE CMN siglo XXI Tel: 56276900 ext 22563
Datos de la tesis	Titulo: "Evaluación de la acantosis nigricans con una escala clínica antes y después de la terapia con metformina en pacientes Mexicanos con obesidad severa". No. Paginas: 90 Año: 2017 Registro: R-2017-3601-177

Evaluación de la acantosis nigricans con una escala clínica antes y después de la terapia con metformina en pacientes Mexicanos con obesidad severa

INTRODUCCIÓN

La piel es un órgano complejo con múltiples funciones fundamentales para mantener la homeostasis de nuestro organismo. Desempeña múltiples funciones, desde ser una barrera protectora, pasando por sus propiedades inmunológicas, endocrinas, sensitivas, metabólicas y termorreguladoras; sin soslayar que puede ser el asiento de enfermedades locales o expresar una condición sistémica subyacente. Además es muy importante porque tiene que ver con la presentación personal y su disrupción puede interferir con el correcto desarrollo psicosocial.

Una persona de peso y estatura medios está cubierta por 1.85 m² de piel con un peso aproximado de 4 kgs (6% de su peso corporal), un volumen de 4000 cm³ y 2.2 mm espesor

Su composición química incluye preponderadamente: agua (70%); minerales, carbohidratos como glucosa, lípidos, en especial colesterol, y proteínas como colágeno y queratina. Está formada por 3 capas distintas: epidermis, dermis e hipodermis con variados grados de especialización dentro de cada capa.

La piel mantiene comunicación entre el ambiente interno y externo mediante 3 mecanismos: conducción nerviosa a través de fibras, señalización intercelular mediada por citocinas y hormonas, así como el movimiento celular de un sitio a otro.

Se considera que la piel es un reflejo del estado de salud. Un aspecto a considerar es la modificación de la fisiología de la piel en personas con alteraciones metabólicas como la obesidad, una enfermedad común en nuestros días y en aumento progresivo. Esta enfermedad se considera con un gran número de efectos en la fisiología de la piel como aumento significativo de la pérdida transepidermica de agua, tendencia a la xerosis y alteraciones en la reparación de la piel con defectos en la micro y macrocirculación.

La obesidad origina cambios metabólicos que favorecen el desarrollo o exacerban ciertas patologías de la piel como acantosis nigricans, acrocordones o fibromas blandos, queratosis pilar, hiperandrogenismo e hirsutismo, estrias de distensión, adiposis dolorosa (enfermedad de Dercum), linfedema, insuficiencia venosa crónica, hiperqueratosis plantar, celulitis, intertrigo, erisipela y fascitis necrotizante, hidradenitis supurativa y psoriasis.

Es de resaltar que la piel al tener un origen embriológico ectomesodérmico se relaciona con todos los órganos y sistemas del organismo, por lo que puede reflejar alteraciones sistémicas de todo tipo, existiendo algunos marcadores dermatológicos bien reconocidos que pueden preceder, acompañar o seguir al diagnóstico de una enfermedad sistémica. La accesibilidad de la piel para toma de muestra (cultivos, biopsia) facilita su estudio.

Se puede concluir que la piel es un órgano fundamental para el correcto funcionamiento del cuerpo humano y es nuestra carta de presentación, por lo que su abordaje debe ser integral y requiere un correcto entendimiento de sus funciones y relación con otros órganos. La piel es un órgano dinámico y refleja la existencia de un equilibrio interno por lo que mantenerla saludable contribuye no solo al bienestar sino también a un correcto desarrollo interpersonal. (1)

ACANTOSIS NIGRICANS

La AN ha sido reconocida desde hace más de 100 años. Inicialmente el término fue propuesto por Unna y luego publicado por Pollitzer y Janovsky en 1890 a través de reportes de casos. (2, 3)

La asociación entre AN y obesidad fue notada al principio por Robinson et al. en 1947 que reportaron un caso de AN juvenil en un varón con obesidad de 17 años. (4)

Es una dermatosis caracterizada por placas engrosadas hiperpigmentadas que van de una coloración marrón claro a oscura, de superficie verrugosa con acentuación de los pliegues de la piel y textura aterciopelada que tiende a la simetría. Las lesiones más tempranas pueden observarse eritematosas y causar prurito simulando una dermatitis psoriasiforme. Entre las más crónicas son estas placas se tornan más verrugosas o papilomatosas. (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22)

Aunque pueden observarse en cualquier sitio, tienen predilección por áreas flexurales, siendo el cuello el sitio más frecuente donde se encuentra (93-99% de los casos) seguido de las axilas, ingles y región anogenital (aproximadamente en 30% de los casos). Rara vez se afecta la cara, la porción interna muslos, los pliegues antecubitales, las fosas poplíteas, la región umbilical, los párpados, los nudillos, los codos, las rodillas, las palmas, las plantas, los pezones y las areolas. Los labios y la mucosa de, boca, vagina y tracto respiratorio superior se ven afectados en casos muy poco frecuentes y suele asociarse a malignidad. (3, 8, 23, 24, 25)

En estas mismas zonas se aprecian, a menudo fibromas blandos (acrocordón). La afectación de la mucosa oral, conjuntival y genital puede observarse con desarrollo de lesiones prominentes papilomatosas. Puede coexistir queratodermia palmoplantar. (3, 14, 24)

La localización en cuello es importante porque es fácil observarla y este es el sitio donde la dermatosis tiene la mayor sensibilidad, especificidad, VPP (valor predictivo positivo) y VPN reportada por Pinheiro et. al. de 84%, 100%, 100% y 89% respectivamente. (8)

Aunque la dermatosis se encuentre localizada a uno o varios sitios determinados, los bordes suelen ser difusos sobre todo al inicio aunque también pueden observarse bien

delimitados. En casos severos puede causar incluso pérdida de pelo y distrofia ungueal. (3, 5, 8, 12, 23, 25, 26)

Histologicamente, las claves diagnósticas son: (26,27)

- Papilomatosis
- Hiperqueratosis
- Acantosis (paradójicamente, suele ser leve)

La papilomatosis consiste en una proyección de la dermis, a modo de dedo de guante, recubierta por una delgada capa epidérmica; en los valles, entre las proyecciones papilares, se observa una marcada hiperqueratosis, con cúmulo de material queratósico, así como una discreta acantosis. Además, puede existir hiperpigmentación de la membrana basal (que se debe a la hiperqueratosis de largo tiempo de evolución y no a una alteración melanocítica). (27)

En ocasiones se encuentran focos de espingiosis en la epidermis y un discreto infiltrado linfocítico en la dermis superficial. (5) En raras ocasiones se ha referido que puede encontrarse pequeñas áreas con melanina en el estrato corneo. (3)

Es importante señalar que clínicamente la hiperpigmentación observada se debe principalmente a la hiperqueratosis y no por el pigmento de los melanocitos. (27)

En general no hay predilección de sexo³; algunos autores han reportado discreto predominio en mujeres. La prevalencia de AN varía desde 7% en la población general hasta 74% en obesos, también varía de acuerdo a la edad, la raza o enfermedades endocrinológicas concomitantes en obesos. Un estudio en Estados Unidos reportó una prevalencia de 3% en caucásicos, 19% en hispanos y 28% en indios americanos. (12, 13, 16, 17, 18)

La prevalencia de AN en niños y adolescentes ha sido estimada en 18.6 % de forma general. Sin embargo, el incremento del índice de masa corporal (IMC) se relaciona directamente a un aumento del número de casos de AN. Según estudios internacionales en niños y adolescentes obesos la prevalencia de la dermatosis oscila entre 49.2 y 58%. Los adolescentes presentan AN con mayor frecuencia que los niños, esto se atribuye a una obesidad de mayor tiempo de evolución y a los cambios fisiológicos propios de la pubertad que favorecen resistencia a la insulina. (5, 11)

Clasificación de Acantosis nigricans

Clásicamente la AN se ha dividido de acuerdo a su naturaleza de origen benigno y maligno, sin embargo también se han clasificado en base a su etiología o asociaciones (ver tablas 1, 2 y 3). (5, 13)

Tabla 1. Clasificación de acantosis nigricans (AN) en acuerdo con Curth:
Tipo I –AN maligna (síndrome paraneoplásico cutáneo)
Tipo II –AN benigna / AN verdadera (presente al nacimiento o durante la infancia)
Tipo III – Pseudo AN (asociación con endocrinopatías)
Tipo IV –AN inducida por drogas (hormonales, ácido nicotínico, corticosteroides sistémicos, estrógenos, insulina, niacina, triazinato, metilt testosterona, ácido fusídico, inhibidores de proteasa, hormona estimulante de melanocitos)

Tabla 2. Clasificación de acantosis nigricans (AN) en acuerdo con Sinha y Schwartz:
AN asociada a obesidad (también llamada pseudo AN)
AN benigna
AN sindromática: tipo A (hiperandrogenemia) y B. (mujeres con DM descontrolada o enfermedades autoinmunes)
AN maligna
AN unilateral
AN acral
AN inducida por drogas
AN mixta

Tabla 3. Condiciones que se manifiestan con AN	
ENFERMEDADES METABOLICAS Enfermedad de Addison Hipotiroidismo Cirrosis biliar primaria Hirsutismo Acromegalia Gigantismo Pseudoacromegalia Leprechaunismo	SINDROMES ovarios poliquísticos Cushing Down Bloom Costello Marfan Hirschowitz Capozucca Hermansky-Pudlack Kabuki Rud Alstrom Rabson-Mendenhall Hipertropia acral Ataxia telangiectasia Crouzon

Etiopatogenia de la acantosis nigricans

Su etiopatogenia aun no esta completamente definida pero a la fecha el principal mecanismo descrito es el dado por la RI que se presenta en la AN relacionada a obesidad (tipo mas frecuente). El incremento de las concentraciones plasmáticas, característico del síndrome de RI resulta en una sobreestimulacion de los receptores a los que pertenece el IGF (insulin growth factor), principalmente el IGF-1, que es similar al receptor de insulina. El IGF-1 tiene su mayor expocision en la dermis, fibroblastos y queratinocitos estimulando su proliferación causando clínicamente AN. (8, 11,13)

La AN se observa frecuentemente en algunos sitios de fricción (codos, nudillos), lo que sugiere una asociación probablemente inflamatoria por la inhibición de los efectos antiinflamatorios en algunos PPARs (Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales) que regulan el metabolismo de los lípidos y glucosa. En algunos pacientes obesos se ha documentado una mutacion en el gen que codifica el PPAR- γ y que parece tener también una participación en el desarrollo de RI en los pacientes con AN. Este receptor nuclear tiene un importante papel e el rol de la adipogenesis, actuando también como un receptor para componentes de fármacos que mejoran la RI como la tiazolidinedionas. (8,13, 22, 28)

Ramirez-Amador et al. encontraron ADN del VPH-35 en la cavidad oral de pacientes con AN maligna, pero finalmente lo reportaron como un hallazgo probablemente incidental. No obstante, la capacidad del VPH para promover factores de crecimiento puede ser tomada en cuenta como un factor contribuyente. (22, 29)

La acantosis nigricans paraneoplásica es similar clínicamente a la acantosis nigricans por otras causas; su aparición es usualmente brusca y se disemina rápidamente, las lesiones tienden a ser más severas y extensas, y suelen ser sintomáticas, siendo común el compromiso de las mucosas. La cavidad oral está comprometida en 25% a 50% de los casos, especialmente en los labios y las comisuras. El factor de crecimiento transformante α (*Transforming Growth Factor alpha*, TGF- α), estructuralmente relacionado con el factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor*, EGF), se ha considerado como la posible causa en este caso. (13)

Erickson et al. fue el primero en describir AN en el sitio de inyección de insulina en un paciente como efecto adverso por hiperinsulinemia local. (20)

Diagnósticos diferenciales (3, 5, 12, 21, 26)

A pesar de que la AN es una dermatosis de características definidas y es fácil de observar, el diagnóstico diferencial en ciertas ocasiones puede no ser fácil. Por ejemplo, el uso crónico de muletas puede causar cambios en la piel de las axilas que semejan a la AN. Incluso la suciedad en regiones intertriginosas puede ser confundida con la dermatosis pero esta se resuelve fácilmente con el aseo. El llamado “cuello sucio atópico” fue descrito en 1987 por Colver et. al y se refiere a la hiperpigmentación adquirida por la inflamación croniva en algunos pacientes con dermatitis atópica y confundirse con AN.

Algunos de los trastornos cutáneos deben ser considerados en pacientes con lesiones que no tienen el comportamiento clásico de AN como son (27):

- **Papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot y Carteaud:** trastorno raro de la queratinización que afecta adultos jóvenes principalmente en cuello y tronco constituido por pápulas confluentes de color marrón que confluyen formando placas ligeramente escamosas adquiriendo un patrón reticulado en el cuello, el pecho y espalda.
- **Enfermedad de Hailey-Hailey o pénfigo benigno familiar:** dermatosis rara de afección intertriginosa. Es un desorden ampolloso que se presenta con erosiones dolorosas y costras sobre sitios flexurales. La edad típica de inicio es entre los 20 y 40 años.
- **Dermatosis Neglecta o Terra Firma-Forme:** es un trastorno de la queratinización por retención más común en niños y adolescentes. Se presenta como un parche de hiperpigmentación asintomático que es indistinguible de una mancha por suciedad. Puede ser removido en 70% de los casos tan solo con alcohol isopropílico. Esta medida sirve como diagnóstico y tratamiento.
- **Paraqueratosis granular:** pápulas hiperqueratóticas rojo-marrón que forman placas. Se presenta en axila y zonas intertriginosas y se asocia con prurito.
- **Nevo verrugoso lineal epidérmico:** neoformaciones tipo placa papilomatosas, benignas y hamartomatosas. Están presentes al nacimiento o en el primer año de vida. Las lesiones son bien definidas y de configuración lineal.
- **Enfermedad de Dowling-Degos:** Raro trastorno autosómico dominante caracterizado por hiperpigmentación reticulada en áreas de flexión en adultos jóvenes, asociado a comedones y cicatrices faciales.
- **Síndrome de Haber:** caracterizada por una dermatosis facial similar a la rosácea y múltiples lesiones verrugosas en sitios no fotoexpuestos.

Otras consideraciones de diagnóstico incluyen hiperqueratosis asociada al embarazo, la, pelagra y la enfermedad de Addison.

SOBREPESO Y OBESIDAD

La obesidad es un problema de salud pública global y esta directamente relacionado con el desarrollo de desordenenes metabólicos. Desde 1985 la OMS declaró que la obesidad se encontraba en aumento cuando se calculaban unos 30 millones de humanos con obesidad y fue etiquetada como “*epidemia*” por la misma organización en 1998 cuando a nivel mundial había más de 1.000 millones de adultos con sobrepeso y por lo menos 300 millones de ellos eran obesos. (30, 31, 32)

En junio de 2013 la *American Medical Association* declaró la obesidad “*una enfermedad*” causando una gran controversia acerca de si declararla formalmente

como una enfermedad ayudaría a disminuir la discriminación o bien, haría posible su cobertura por las aseguradoras y obtener mayor apoyo para investigación medica. Por otro lado preocupo que las personas perdieran el concepto del control personal en la obesidad y se relegara a las medidas farmacológicas y quirúrgicas. (21, 33, 34)

En la salud de los adolescentes la obesidad es una prioridad ya que probablemente continúe en la edad adulta. Estos adultos tienen 5 veces más riesgo de padecer obesidad que el resto de los individuos. Este riesgo además se incrementa conforme más severo es el grado de obesidad. Por otra parte, la obesidad en la adolescencia no debe tomarse como un fenómeno transitorio del desarrollo, ya que puede tener efectos adversos para el resto de la vida. Afortunadamente si la obesidad se corrige durante la adolescencia el individuo en la adultez puede tener un (RCV) riesgo cardiovascular equiparable al de un individuo sano. Algunos autores piensan que el tratamiento no quirúrgico para la obesidad en estos adolescentes es virtualmente ineficaz. (3, 35, 36)

La obesidad se trata de una enfermedad sistémica, crónica, progresiva y multifactorial que se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa. Generalmente es consecuencia de un desbalance entre la energía utilizada por nuestro organismo y el exceso de la ingesta de alimentos pero esta es una explicación simplista para una condición que resulta de tantos factores complejos. (3, 30, 31, 32, 34)

En su etiología están involucrados una serie de factores que incluyen el consumo excesivo de energía (alimentos), el gasto energético insuficiente (poco ejercicio, una tasa metabólica baja en reposo), la predisposición genética, la baja tasa de oxidación de grasa, las enfermedades metabólicas, la actividad simpática baja, los niveles bajos de leptina, el aumento de peso proporcionado por el ambiente, los factores psicológicos estresantes o los niveles socioeconómicos bajos. (30)

¿Cómo se clasifica la obesidad?

El peso de un individuo se clasifica de acuerdo al índice de masa corporal (ver tabla 4) el cual describe el peso para la estatura en kg/m^2 ($\frac{P}{T^2}$). De acuerdo a este cálculo el peso se considera como: (30, 31, 32, 37)

Tabla 4. Clasificación de la obesidad según la OMS
Normal con IMC 18.5-24.99 kg/m^2 .
Sobrepeso IMC 25.00-29.99 kg/m^2
Obesidad Grado I IMC 30.00-34.99 kg/m^2 .
Obesidad Grado II con IMC de 35.00-39.00 kg/m^2 .
Obesidad Grado III o severa (antes mórbida) con IMC mayores de 40.00.

Por lo que para fines prácticos, cualquier persona con un IMC mayor de 30 se considera obesa. Sin embargo el grupo de interés actual es el de obesidad grado III ya que es el candidato a manejo quirúrgico y en el que se encuentra mayor cantidad de pacientes con alteraciones metabólicas con gran importancia a nivel mundial. (30, 31)

Desde 1980 la obesidad se ha más que duplicado en todo el mundo, para el 2014 el 39% de la población de 18 años o más tenían sobrepeso y el 13% eran obesas y se calcula que un 3% tiene obesidad severa. Actualmente la obesidad cobra más vidas que la desnutrición a nivel mundial debido a la asociación con enfermedades metabólicas, cardiovasculares y neoplásicas. (30, 32)

El sobrepeso y la obesidad son el quinto factor de riesgo de muerte en el mundo; a causa de este padecimiento cada año fallecen por lo menos 2,8 millones de personas adultas. La obesidad constituye el 44% de la carga de la diabetes, el 23% de la carga de las cardiopatías isquémicas, y entre el 7% y el 41% de la carga de algunos cánceres. (30, 31, 32, 33, 34)

En los adultos mexicanos, la obesidad se ha ido incrementando con el tiempo, pasando de 21,5% en 1993 al 30% en 2006. La Encuesta Nacional de Salud 2012 comunicó una prevalencia de obesidad en los adultos de 32,4% y de sobrepeso de 38,8%, siendo de 37,5% en el sexo femenino y 26,8% en el masculino. La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en las mujeres fue de 73,0% mientras que en los hombres correspondió a 69,4%, solamente 3,6% mayor en mujeres. Las adolescentes tuvieron una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 35,8% y los hombres adolescentes del 34,1%. (5, 30, 32)

La DM y las enfermedades cardiovasculares (ECV) concentran el 24% de las muertes ocurridas en México. En 2000 se observó que la mortalidad por DM en los varones y en las mujeres fue del 43% y 57%, respectivamente. (30)

Patogenia de la obesidad (30, 38)

Como hemos dicho, la obesidad se caracteriza por una evolución crónica en diferentes fases: constitución y posterior mantenimiento del exceso de peso y fluctuaciones ponderales.

Existe una fase preclínica desde el período intrauterino hasta los primeros cambios corporales. Los factores biológicos (epigenéticos, genéticos, desarrollo de la masa grasa) son importantes. El estadio inicial de constitución, más o menos precoz en función de las personas, se caracteriza por un desequilibrio energético, muy dependiente de la conducta alimentaria y de la actividad física. Clínicamente, existe un aumento del almacenamiento adiposo y un aumento adaptativo de la masa magra. Resulta común pensar que el desarrollo de la masa grasa es secundario a un desequilibrio del balance energético. En algunos casos, podría existir una anomalía primaria del tejido adiposo con mayores capacidades de almacenamiento.

La fase de mantenimiento es el resultado de un nuevo equilibrio energético y de cambios de las capacidades de almacenamiento.

Una fase de empeoramiento de la enfermedad conduce al estadio de la obesidad establecida caracterizada por la aparición de comorbilidades. Esta fase muestra también fluctuaciones ponderales ligadas a los intentos de pérdida de peso que suelen ir seguidos de fases de rebote, llamados también “efecto yo-yo” ponderal, casi siempre ascendente, con consecuencias psicológicas (trastornos de la autoestima y de la conducta alimentaria) y físicas (disminución de la masa magra, cambios del metabolismo energético) que pueden provocar mayor aumento de peso.

El proceso de incremento adiposo se hace crónico y aparece una resistencia al adelgazamiento (obesidad “refractaria”). Con el tiempo, se constituye una patología orgánica con profundos cambios anatómicos, biológicos y funcionales: aumento del almacenamiento adiposo por hiperplasia e hipertrofia adipocítica y alteración de la adipogénesis, aparición de depósitos grasos ectópicos (grasa visceral, hígado, músculo, páncreas, corazón, vasos), aumento de la inflamación y aparición de fibrosis en el tejido adiposo. Estos cambios pueden causar hipoxia, y la activación de distintas respuestas celulares entre las que se incluyen el estrés oxidativo, el estrés de retículo endoplasmático y la inflamación.

Como resultado se observan profundas alteraciones de la relación fisiológica entre el tejido adiposo y el resto del organismo, a través de la secreción de adipocinas (leptina, adiponectina, visfatina, resistina, IL-6, etc.).

En relación a la inflamación se ha descrito que la expansión del tejido adiposo no solo aumenta el grado de infiltración de macrófagos o el tejido adiposo, sino que además provoca un cambio en la polarización de los macrófagos que pasarían de ser de tipo M2, con un perfil secretor antiinflamatorio, a tipo M1, con un perfil secretor proinflamatorio.

Los factores etiológicos y patogénicos implicados en la obesidad sólo están parcialmente identificados. Existe un desequilibrio del balance energético, una herencia plurifactorial (70% de los pacientes tienen un familiar obeso) asociada a un tipo de alimentación, un contexto sociocultural y un estilo de vida común a la familia, pero también una predisposición genética por la impronta establecida por las condiciones intrauterinas o posnatales (cambios “epigenéticos”).

Se han identificado *locus* involucrados en la obesidad y la diabetes. Más de 35 *locus* susceptibles se han identificado para DM2 y 32 para obesidad. En 2006, el factor de transcripción *Transcription factor 7-like 2* fue implicado en la DM2. Posteriormente se han identificado nuevos *locus* de los que se ha confirmado su implicación en secreción y acción de la insulina. Para la obesidad: 18 *locus* identificados relacionados con el IMC y 13 *locus* para la distribución de la grasa corporal en el 2010. La mayoría de estos *locus* contienen genes que apuntan hacia el papel desarrollado por las neuronas y el cerebro en la enfermedad (hipotálamo) y menor influencia en la biología del adipocito.

Algunas obesidades llamadas “genéticas” (menos del 5%), mórbidas y precoces, están ligadas a la mutación de un gen o una región cromosómica y pueden formar parte de síndromes complejos como el síndrome de Prader-Willi y de las mutaciones del gen de la leptina (ver tabla 3).

Los demás determinantes identificados en la actualidad son alteraciones primarias del tejido adiposo como la adipogénesis favorecida por los corticoides o cambios de las capacidades de almacenamiento del tejido adiposo y de la inflamación en respuesta al estrés, a algunos virus o a modificadores endocrinológicos y contaminantes; fármacos (ver tabla 5); cambios de la flora intestinal (microbiota); trastornos del sueño (duración, calidad); determinantes psicológicos (ingesta alimentaria favorecida por emociones, estrés, trastornos del comportamiento alimentario); determinantes socioculturales y económicos.

Tabla 5. Fármacos asociados a una ganancia de peso

Tipos de tratamientos	Posibles mecanismos
Psicótopos Antidepresivos: tricíclicos, amitriptilina Antipsicóticos atípicos (clozapina) Reguladores del estado de ánimo y antiepilépticos: valproato de sodio, litio, gabapentina	Mecanismos múltiples ligados a las moléculas (aumento del apetito, cambio en la distribución de las grasas, etc.) y también en relación con el contexto médico (reducción de la actividad física, etc.)
Glucocorticoides	En función de la dosis y duración del tratamiento
Antidiabéticos: Insulina y sulfamidas (cierto grado de hiperinsulinismo)	Aumento del apetito, retención hidrosalina, sarcopenia/lipogénesis, etc.
Glitazona (papel directo en la lipogénesis)	Diferenciar la ganancia de peso ligada a la mejoría del control glucémico y el efecto iatrogénico del fármaco
Estroprogestágenos Anticonceptivos progestágenos Quimioterapia anticancerosa y hormonoterapia empleada en los tumores hormonodependientes Estímulo hormonal en el contexto de la fertilidad médicamente asistida	
Antirretrovirales (VIH) Afecta sobre todo a la distribución de las grasas	Modificación en la composición corporal, menopausia secundaria, etc., pero también cambio en el apetito y disminución de la actividad física en el contexto del cáncer
Antihistamínicos	

No solamente el peso y la presencia de obesidad son importantes, también la distribución de la grasa genera información importante, especialmente cuando se acumula de manera central o abdominal (androide) y no hacia las extremidades y glúteos (ginecoide). Al medir la circunferencia de la cintura y la proporción índice cintura-cadera mayor a 84 centímetros en mujeres y mayor a 93 en hombres, se incrementa el riesgo de enfermedades metabólicas.

La distribución de la grasa corporal parece estar determinada genéticamente. En su fisiopatología intervienen un aumento relativo de la secreción de diversas hormonas, muchas de ellas producidas en el mismo tejido adiposo, La grasa intraabdominal tiene una tasa de recambio mayor, por lo que su actividad lipolítica es alta y expone al hígado a concentraciones elevadas de ácidos grasos los cuales como se comentó previamente, contribuyen a una mayor resistencia a la insulina, favorecen la secreción de lipoproteínas y la gluconeogénesis.

Existen patologías asociadas a la obesidad que constituyen un riesgo cardiometabólico y para múltiples enfermedades. Entre ellos la hipertensión, trastornos en el metabolismo de la glucosa (prediabetes y diabetes), hipercolesterolemia, hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia. (34, 48)

La presencia de dos de los factores anteriores además de un incremento en el perímetro abdominal se constituyen en el diagnóstico de síndrome metabólico, el cual se asocia también a un incremento en la morbilidad y mortalidad de las poblaciones, ya que la combinación de estos factores tiene un efecto mayor que el de cada una de estas alteraciones por separado. (34, 48)

Así mismo, la presencia de varios de estos factores puede asociarse a la aparición de los componentes faltantes, ya que el fondo común de todos estos trastornos parece ser la resistencia a la insulina. El incremento en la severidad de la obesidad va de la mano con el diagnóstico de otros componentes del síndrome metabólico y otras alteraciones asociadas a la obesidad. (34, 48)

En el caso de la hipertensión se debe considerar que en la mayor parte de los estudios, los pacientes que tienen aún grados leves de sobrepeso, ya presentan un riesgo de dos a seis veces mayor de llegar a sufrir hipertensión. Se ha estimado que, del 20 al 30% de la prevalencia de hipertensión, se debe a este factor modificable. (30)

Por otro lado, la asociación de la obesidad y la diabetes es innegable. Al igual que la obesidad, se considera que la diabetes es una epidemia que afecta a países desarrollados y en vías de desarrollo, sin distinción real entre etnias ni clases sociales. La obesidad se encuentra presente en el 80% de los pacientes con diabetes. (30)

En nuestro país se estima que el 10.9% de la población padece diabetes, el 10% de estos pacientes son menores de 40 años de edad al momento del diagnóstico y se ha encontrado que una de cada cuatro personas desconoce que sufre la enfermedad,

mientras que en el mundo entre el 20 y 50% de los pacientes no están diagnosticados. (30)

En 2006 México gastó en total por atender a estos pacientes 2.360 millones de euros, lo cual equivale a casi el 7% del gasto total en salud y a un 0,4% del producto interior bruto (PIB), con una distribución del 40,6% para el tratamiento de la DM, el 55,2% para las ECV y el 4,2% para la obesidad. (30)

Dentro de los agentes financiadores, la participación del sector público fue de 73%, con una distribución de la que correspondía al **Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) el 43,6%**, seguido del pago directo de los hogares (25,8%) y el del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado ISSSTE (18,6%). (30)

El coste directo estimado que representa la atención médica de las enfermedades atribuibles al sobrepeso y la obesidad (DM2, ECV, algunos tipos de cáncer y artrosis) se incrementó en un 61% en el periodo 2000–2008, al pasar de 1.554 millones de euros a más de 2.400 millones de euros, lo que representa un 13% del gasto total en salud y un 0,3% del PIB de ese año. El coste indirecto por la pérdida de productividad por muerte prematura atribuible al sobrepeso y la obesidad ha aumentado de 549 millones de euros en el 2000 a 1.484 millones de euros en el 2008. Para este 2017 se estimó el coste médico directo total entre 4.600 y 5.900 millones de euros y el coste indirecto por pérdida de productividad generada por muerte prematura entre 4.300 y 5.900 millones de euros. (38)

Además de las asociaciones mencionadas y si no fuera suficiente la obesidad se asocia con litiasis vesicular, dislipidemia, apnea del sueño y a enfermedades malignas (cáncer de mama, colon, próstata) y depresión (padecer obesidad aumenta el riesgo de depresión, mientras que tener depresión aumenta a su vez el riesgo de obesidad). (38)

La obesidad se ha asociado durante mucho tiempo con estereotipos, como considerar a estos individuos perezosos, incumplidos, incompetentes, ininteligentes, deshonestos, de voluntad débil, molestos o descuidados. La estigmatización y discriminación es una realidad en muchos contextos sociales como la educación, las oportunidades de empleo, la publicidad de los medios de comunicación e incluso de la atención médica. Esto tiene graves repercusiones en la salud física y mental de la persona. El “ideal de delgadez” puede participar en el desarrollo de un trastorno compulsivo (restricción alimentaria, compulsiones posteriores) que favorece la ganancia de peso. La depresión puede ser determinante en la ganancia de peso, pero también secundaria. La valoración de la repercusión de la obesidad en la calidad de vida forma parte del estudio sistemático, así como la valoración del dolor, que constituye una causa importante de alteración de esta calidad de vida. (3, 48)

El índice de depresión en la población general es menor del 5 por ciento pero en individuos obesos esta es 1.5 a 2 veces mayor que en los individuos de peso normal. Un estudio demostró una alta prevalencia de síntomas depresivos en pacientes obesos que incrementaba con la presencia de AN. Estos pacientes requirieron recibir

tratamiento médico de un profesional. No se encontraron diferencias en la discriminación que recibía el grupo de pacientes obesos con AN y aquellos sin AN, indicando que son otros los factores que causan los síntomas depresivos. Otros estudios han mostrado en contrar niveles altos de citocinas proinflamatorias en pacientes con depresión y que esas citocinas pueden inducir los síntomas comunes de la misma como la fatiga y las alteraciones del apetito que en parte contribuyen a la obesidad. En el mismo estudio observaron diferencias en los niveles séricos de insulina, ácidos grasos libres y ácido úrico siendo más altos en los pacientes con obesidad y AN. Propusieron que el alto riesgo de presentar síntomas depresivos en pacientes con AN puede estar asociado a una disfunción metabólica más severa en comparación con aquellos sin AN. (23, 24)

El escrutinio sistemático de todas las personas no resulta ser beneficioso en relación con el costo, por lo que se deben seleccionar poblaciones con alto riesgo de padecer diabetes para hacer estudios e iniciar medidas preventivas. Uno de los grupos de riesgo en los que se debe buscar sistemáticamente diabetes, es aquellos que presentan datos indirectos de resistencia a la insulina, como la **acantosis nigricans**. (7, 24)

Un estudio informó que 91% de los pacientes con diabetes tienen al menos una manifestación dermatológica. Específicamente en pacientes con diabetes, al menos un tercio presentará algún tipo de manifestación en la piel durante el curso de su enfermedad. (7, 23, 39, 41)

Las **manifestaciones dermatológicas** relacionadas con la obesidad son frecuentes y han sido clasificadas de acuerdo a su origen fisiopatogénico en aquellas relacionadas con: **resistencia a la insulina**, hiperandrogenismo, con afección de pliegues cutáneos, causas mecánicas y hospitalización. Son varias las publicaciones que han mostrado la **asociación de acantosis nigricans y de fibromas** con RI. (6, 7, 8, 23)

También es importante mencionar que otras enfermedades de la piel tales como psoriasis, hidradenitis supurativa, y vitiligo han sido fuertemente asociadas con resistencia a la insulina y síndrome metabólico. (7, 23)

RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina es considerada como un factor común en el desarrollo de varias condiciones de RCV y otras entidades patológicas como el síndrome metabólico (SM), síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), hipertensión arterial sistémica (HAS), prediabetes, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Suele preceder a estas situaciones claramente patológicas o estar asociada a ellas. (5, 8, 22)

La RI se define como una respuesta disminuida de una célula o un órgano diana a una concentración determinada de insulina a la que se expone. En la práctica, se refiere a un estado en el que la concentración de insulina se asocia a una respuesta anormal de la glucosa, se han descrito cuatro tipos (ver tabla 6). (22, 39)

Tabla 6. Tipos de resistencia a la insulina (5, 6, 22, 39)
Tipo A. Causados por el número reducido y la disfunción de los receptores de insulina.
Tipo B. causada por la formación de anticuerpos contra los receptores de insulina (ej. leprechaunismo con mutaciones en el receptor de insulina)
Tipo C. corresponde a un defecto post-receptor (ej. lipodistrofias)
Secundaria a diferentes causas

La gran mayoría de los pacientes sin embargo, tiene resistencia a la insulina secundaria (intolerancia a la glucosa, obesidad, estrés, infección, uremia, exceso de glucocorticoides, acromegalia y embarazo). Cerca del 50% de los pacientes con RI, responde con hiperinsulinemia compensatoria que se presenta con cierto nivel de hiperglucemia (>100 mg/dL). Virtualmente todo paciente con DM tipo 2 tendrá varios años o meses cursando con resistencia a la insulina antes del diagnóstico de diabetes. (5, 6)

Algunos de los efectos glucorreguladores de la insulina son: (39)

- Inhibición de la glucogenolisis y gluconeogénesis
- Incrementa el transporte de glucosa al interior de las células del tejido adiposo y muscular
- Estimulación de la síntesis de glucógeno
- Regulación en el metabolismo de lípidos y proteínas.

Este estado se ha encontrado en individuos con DM2, DM tipo 1 descompensada, cetoacidosis diabética y obesidad. En poblaciones normales la RI se encuentra hasta en 20 a 25% de los individuos. Durante la pubertad parece estar relacionada con la acumulación y distribución de grasa. (5, 24)

La obesidad es una importante causa de RI porque, estimula la secreción de insulina compensatoria para mantener la glucemia dentro de límites. La RI puede iniciar en el tejido adiposo y secundariamente abarcar otros tejidos diana de la insulina incluyendo así anomalías en el transporte de glucosa al tejido muscular. (5, 6, 8)

La obesidad es inherentemente poligenica, pero el mayor factor es ambiental, lo que significa que la RI asociada a obesidad en su mayoría es una condición adquirida y reversible. La importancia de la detección temprana se basa en que puede permitir minimizar el riesgo asociado. (5, 6)

Patogenia de la resistencia a la insulina

El receptor de insulina pertenece a la familia de receptores de tirosin cinasa que incluye los receptores para factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento estimulante de colonias tipo 1, factor de crecimiento derivado de plaquetas y otros varios receptores de citoquinas. (6, 13)

Los factores de crecimiento son primeros mensajeros que se unen a receptores glicoproteicos de membrana para iniciar la transducción de una señal. Estos alcanzan acciones fisiológicas a menor concentración que otros mensajeros como las hormonas, además poseen una variedad mayor de células blanco. (6, 11)

El mecanismo propuesto para la activación del IGF-1 implica una dimerización del receptor por activación del ligando y su fosforilación de los residuos tirosina en el dominio citoplasma. Estas generan cambios conformacionales en los dominios y es consecuencia de activación de vías de señalización como ras/MAPK/ERK/PI3K y AKT y la vía de la fosfolipasa C-g. (11, 13)

En el desarrollo de la RI el metabolismo del tejido adiposo está intrínsecamente involucrado y los factores principales que influyen en esta relación son la producción de enzimas proinflamatorias, presencia de ácidos grasos libres no esterificados, entre otros. (13)

La RI puede encontrarse con un amplio espectro de manifestaciones clínicas como AN, acrocordones, hirsutismo, SOP o alopecia androgenética. La plausibilidad biológica de estas asociaciones depende de la activación del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1 por sus siglas en inglés *insulin like grown factor type 1*) y la estimulación de la producción de esteroides sexuales también por hiperinsulinemia. El IGF-1 puede incrementar los andrógenos ováricos por estimulación de estos órganos a través de la vía de la 17-hidroxilasa e inhibición de la síntesis hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG por sus siglas en inglés sex hormone-binding globulin). (6, 13)

ACANTOSIS NIGRICANS Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Aunque inicialmente la AN se describió ligada a procesos malignos (neoplásicos) actualmente la mayor importancia de esta se debe a su relación con RI. (3, 5, 11)

Numerosos estudios han mostrado la relación entre AN y resistencia a la insulina (RI) y el reciente incremento de AN es un buen reflejo del aumento del sobrepeso y obesidad en el mundo. (3, 13)

En la actualidad la AN se considera un marcador cutáneo de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensatorio. (13)

Los mecanismos por los que la RI causa AN son complejos y aun deben ser completamente dilucidados. Hasta el momento el mecanismo más conocido es por la activación del receptor del IGF-1. La insulina es una hormona peptídica sintetizada y secretada por las células β del páncreas y la glucosa el principal regulador de la secreción de insulina; si las concentraciones de glucosa aumentan, se estimula la secreción de insulina. (13)

La alta concentración de insulina resulta en activación tanto directa como indirecta de receptores de IGF-1 en queratinocitos, fibroblastos e incluso melanocitos induciendo su proliferación. La activación de otros receptores de tirosin cinasa también puede contribuir como los del factor de crecimiento epitelial y el factor de crecimiento de fibroblastos. (13)

La topografía preferente de la dermatosis sugiere que la fricción y la transpiración pueden jugar un papel importante. (45)

Se han reportado casos raros de AN en sitios de aplicación de insulina exógena.

Determinación bioquímica de resistencia a la insulina

La RI es un factor independiente para enfermedad cardiovascular (ECV) y DM2. La hipertensión, dislipidemia y obesidad son entidades en asociación frecuente con RI. Sin embargo, la presencia de ellas no siempre es evidencia de la coexistencia con RI, la cual de acuerdo al contexto, puede ser cuantificada por modelos matemáticos. (22)

De los métodos que se han publicado hasta el momento para cuantificar la sensibilidad a la insulina in vivo, dirigidos a la investigación fisiopatológica, el *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico (CEH) es, sin duda, el “estándar oro”. Deben conocerse 2 parámetros: los niveles de glucosa y los niveles de insulina en condiciones controladas. La glucosa se necesita administrar por vía intravenosa. el método es costoso y requiere un gran número de instrumental, equipo y personal por lo que no es accesible para la práctica médica diaria. (8, 13, 46, 47)

En contraparte se cuenta con un modelo matemático llamado **HOMA-IR** (*homeostasis model assessment*) con la que es posible estimar la RI. Constituye una ecuación útil en estudios epidemiológicos y estudios prospectivos para evaluar los distintos factores de riesgo para el desarrollo de DM2. Este modelo se basa en la premisa de que los niveles circulantes de glucosa e insulina son determinados por un sistema de retroalimentación entre el hígado y la célula beta del páncreas. Es simple y los resultados están al alcance sin complejos dispositivos además se encuentran fácilmente disponibles las mediciones de niveles de glucosa e insulina. Se estima que los resultados de la RI por HOMA se encuentran bien correlacionados con los del CEH. Existen otros métodos como el índice de QUICKI (Quantitative Insulin Sensitive Check Index) se basa en la transformación logarítmica y recíproca de los valores de insulina y glucosa, entre otros. (6, 8, 13, 46)

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico es un grupo de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular relacionados unos con otros que posteriormente puede llevar al desarrollo de DM2. Aunque la etiología aun no es completamente clara, es evidente el papel que juega la RI, un estado inflamatorio y la obesidad central. (13, 22, 48)

En general, el síndrome metabólico se manifiesta por alteraciones en el metabolismo de los lípidos (particularmente concentraciones bajas de colesterol de HDL y altas de triglicéridos y apoproteína B), hipertensión arterial, intolerancia a carbohidratos/hiperglucemia de ayuno y obesidad central o visceral. Además de lo anterior se han agregado otros componentes que incluyen hiperuricemia, microalbuminuria, hiperferritinemia, elevación de fibrinógeno, PAI-1, del factor de von Willebrand, esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), esteato-hepatitis no alcohólica (NASH) y más recientemente hiperhomocisteinemia. (5, 48, 49)

Criterios actuales para diagnosticar síndrome metabólico de acuerdo a diferentes sociedades médicas (ver tabla 7 y 8). Deben cumplir al menos 3 o más de los siguientes criterios. (31, 32, 48)

Tabla 7. Criterios según el III Panel estadounidense para el Tratamiento de Adultos (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol.	
Factor de riesgo	Definición
Obesidad abdominal (circunferencia de cintura)	≥ 102 cm en hombres ≥ 88 cm en mujeres
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl
Colesterol HDL	< 40 mg/dL hombres < 50 mg/dL en mujeres
Presión arterial	≥ 130/85 mmHg
Glucosa	≥ 110 mg/dl

Tabla 8. Criterios según la Organización Mundial de la Salud	
PARÁMETROS	DEFINICIÓN
Intolerancia a la glucosa o DM2	Glucemia en ayuno \geq 110 mg/dL y/o 2 hrs poscarga \geq 140 mg/dL
Resistencia a la insulina con tolerancia a la glucosa normal	Captación de glucosa por debajo del percentil 25 en clamp euglucémico-hiperinsulinémico
Otros parámetros	
Hipertensión arterial	\geq 140/90 mmHg
Triglicéridos	\geq 150 mg/dl
Colesterol HDL	$<$ 35 mg/dL hombres $<$ 39 mg/dL en mujeres
Obesidad abdominal (circunferencia abdominal)	\geq 102 cm en hombres \geq 88 cm en mujeres O bien, IMC \geq 30 kg/m ²
Microalbuminuria	Excreción urinaria de albumina \geq 20 μ g/min

ACANTOSIS NIGRICANS, RESISTENCIA A LA INSULINA Y OBESIDAD

Alrededor del mundo 1.9 billones de adultos tienen sobrepeso y 600 millones obesidad. Aproximadamente 382 millones de individuos viven con DM2 y 40-50% de la población global se considera de alto riesgo para desarrollo de diabetes (prediabetes). (30)

El impacto de estas dos condiciones crónicas impacta no solo en la carga que conlleva la enfermedad per se (morbi-mortalidad) sino también en los costos que genera su tratamiento y los años de vida perdidos en los pacientes así como menor calidad de vida. (7, 30, 38)

Tanto en la diabetes como en la obesidad, los factores genéticos, epigenéticos y ambientales se superponen y son inclusivos en lugar de exclusivos. El 70-80% de los pacientes con obesidad y casi todos los pacientes con diabetes tipo 2 tienen resistencia a la insulina. (7, 30, 38)

La RI y obesidad están fuertemente relacionadas al desarrollo de DM2. La DM2 fue considerada en años pasados una enfermedad de adultos mayores pero cada vez es más frecuente encontrar esta enfermedad en niños y jóvenes. En la infancia la

enfermedad puede pasar desapercibida por varios años y es asintomática. Se cree que la transición de la etapa de prediabetes a diabetes en la infancia es más rápida que en la edad adulta (12 a 21 meses Vs 5 a 10 años). Esta rápida progresión explica la importancia de la detección temprana al menos en niños ya que se ha demostrado que la pérdida de peso retrasa la transición de prediabetes a diabetes franca. (3, 30, 48)

En las últimas 2 décadas varios autores han fomentado usar la presencia de AN como un signo para identificar un grupo de factores de riesgo, la presencia de AN es un signo evidente y fácil de reconocer, especialmente en sitios como cuello y axilas y que en el contexto correcto, pueden ser altamente sugestivos de AN. La AN puede desarrollarse antes o la junto con la obesidad. (21, 36)

Algunos autores han sugerido que la presencia de AN en nudillo en algunos individuos con peso normal puede ser un signo temprano de RI. (13, 21)

La extensión y severidad de la AN puede ser paralelo a la severidad de la RI. La pérdida de peso y el aumento de la actividad física pueden disminuir la AN. Sin embargo, la dermatosis también podría mejorar al disminuir la producción de insulina con la instauración de la DM2. (8, 15)

La AN se ha encontrado en varios individuos que desconocen tener DM2 y cerca del 36% de pacientes de nuevo diagnóstico de diabetes tienen AN. Un estudio demostró que no solo los individuos con AN tienen mayor riesgo de padecer obesidad sino también los individuos obesos tienen mayor riesgo de desarrollar AN. (15, 21)

Aunque se cuenta con métodos para la medición de RI descritos previamente, estos no siempre se encuentran al alcance ya que al menos se requiere contar con las determinaciones séricas de insulina y glucosa. (13, 21)

En algunas ocasiones la realización de estos cálculos requerirán ser realizados, (principalmente HOMA), sin embargo, las manifestaciones cutáneas de la RI (por ejemplo, acrocordones, AN, alopecia androgenética, acné, hirsutismo) ofrecen una forma confiable, directa y en tiempo real para detectar la resistencia a la insulina de forma confiable. (13, 21, 22)

La probabilidad de tener acantosis nigricans aumenta con el grado de obesidad, hasta más del 50 por ciento en los individuos con un IMC ≥ 30 mg / m². (7, 21)

Entre 2006 y 2008, Pinheiro et al. realizó un estudio en busca de la relación entre RI y AN con una muestra que incluyó pacientes chilenos de entre 18 y 60 años. Los resultados fueron que la mayor proporción de los pacientes que fueron positivos a RI también lo fueron a AN, la sensibilidad que ellos reportaron para el diagnóstico de RI fue de 84% y la especificidad de 100%. Los VPP y VPN fueron de 100% y 89% respectivamente y una asociación positiva entre el IMC y HOMA (8).

El vínculo entre acantosis nigricans y el peso se demostró en un estudio realizado por Kong et. al en 2007 en 1133 pacientes jóvenes de múltiples comunidades en los

Estados Unidos en el que la prevalencia de esta afección tuvo un incremento directamente proporcional con el aumento del IMC. Los sujetos tenían un rango de edad de 7 a 19 años y se clasificaron en 3 grupos de acuerdo a su peso: normal, sobrepeso y obesidad. Se detectó la AN en 3, 11, y 51 por ciento, respectivamente. Se demostró la fuerte asociación de la AN con DM2. Esta última estaba presente en 15% de los pacientes con AN, en comparación con 4% de los pacientes sin la dermatosis. Después de estadificar el análisis por edad, índice de masa corporal, y el número de factores de riesgo para diabetes, los pacientes con AN eran dos veces más propensos a tener DM2 que las personas no afectadas. (18)

Otro estudio realizado entre 2008 y 2009 en 146 niños y adolescentes entre 10-16 años con AN reportó que estos tienden a adquirir mayor peso y menor talla, en tanto los adolescentes sin AN son más altos y con menor peso, esto indica que en adolescentes obesos con AN existen importantes alteraciones metabólicas, las cuales han sido asociadas a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. (44)

Por otra parte, otro estudio de Kong et al. en 2010 que incluyó 1730 pacientes apoya la asociación entre la DM2 y AN. Ellos reportaron que la diabetes estaba presente en 35 frente a 18 por ciento de los pacientes con y sin AN respectivamente. También se detectó niveles significativamente más altos de insulina sérica en los pacientes con acantosis nigricans. (19)

En 2011 Anuradha S. Dassanayake realizó un estudio que incluyó 2974 pacientes entre 35 y 64 años para determinar la asociación de AN y síndrome metabólico usando los criterios de ATP III. Los resultados reportados indican una fuerte asociación entre SM y AN, con alta sensibilidad y VPN para la dermatosis como predictor del síndrome. Recomendando su evaluación para la detección de pacientes de alto riesgo. (12)

Aguilar et. Al en 2012 realizó un estudio analítico transversal en 416 pacientes de entre 12 y 16 años reportando una asociación significativa entre la presencia de AN y dislipidemia (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia). Concluyeron que la AN es un marcador cutáneo que al menos en adolescentes se asocia a dislipidemia y potencial desarrollo de SM futuro, especialmente en la población adolescente con sobrepeso. (49)

Aunque son varias las investigaciones que confirman la asociación de AN con RI y obesidad, en México aun son pocos los estudios que evalúan las dermatosis en la obesidad. (37)

El primero de ellos, realizado por García-Hidalgo et al., incluyó 156 sujetos obesos con IMC entre 27-51 de 1956 a 1957. El 80% mujeres y 48,7% con diabetes. Se encontró una frecuencia de AN del 29.5%, la segunda dermatosis más frecuente en este grupo de pacientes precedida solamente por la hiperqueratosis plantar. Ellos relacionaron la AN con el grado de obesidad así como la presencia de DM2. (15)

El segundo estudio, realizado por García-Solis et al. de 2006-2007 incluyó 3293 pacientes de 15 a 40 años de edad, 64,8% con sobrepeso, 19% con obesidad grado I, 9,6% grado II y solo 6% grado III; el 59,4% fueron mujeres. Se encontrando que 1284 (38,9%) tenían alguna dermatosis asociada a obesidad. En esta ocasión se reporto a la AN como la dermatosis mas frecuente seguida de hiperqueratosis plantar. Se trato solo de un estudio descriptivo que mostro la presencia de AN en el 14% de la muestra total. la presencia de AN. Aun asi comentan según el análisis que realizaron se determino estadísticamente significativo. (50)

En un estudio realizado de enero a abril de 2011 por A. Plascencia Gómez et al en 109 pacientes atendidos en clínica de obesidad del Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Ciudad de México candidatos a cirugía bariátrica. Los pacientes se dividieron de acuerdo a sobrepeso y grado de obesidad, con edad media de 38 ± 14 años y un IMC de $39,6 \pm 8$ kg/m² la dermatosis más frecuente fue la AN en 97%, y su presencia fue directamente proporcional al grado de obesidad, asociándose con niveles altos de insulina en sangre. (37)

Ellos utilizaron la escala de evaluación de acantosis utilizada previamente por Burke et al. identificando que al analizar el grado de AN en el cuello el 40% de los pacientes con sobrepeso no tenía acantosis o era visible solo a la inspección cercana también en 40%, mientras que en los del grupo con obesidad grado III el 61% tuvieron acantosis grado 4. La acantosis estuvo presente en todos los pacientes con obesidad grados II y III. De igual forma, los pacientes con obesidad grado III tuvieron más sitios afectados. (37)

En nuestro hospital se realizó un estudio en 2015 por Rico et. al acerca de la prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes de la clínica de obesidad y su correlación con comorbilidades metabólicas. En este se encontraron manifestaciones dermatológicas en el 100% de los pacientes examinados y al menos una alteración endocrino-metabólica. Las manifestaciones más frecuentes fueron las estrías por distensión (95%), seguidas por AN y fibromas blandos, así como una relación directa entre el grado de obesidad y el número de dermatosis. (51)

En un país como México, en donde la obesidad es frecuente y el acceso a especialistas es escaso, la evaluación y sistematización de marcadores clínicos como la AN puede ser de gran utilidad para determinar que pacientes requieren una evaluación más extensa y de esta manera optimizar recursos en los servicios de salud. (30)

Evaluación de la acantosis nigricans

Los intentos iniciales para clasificar la AN se concentraron principalmente en la etiología subyacente de la afección, es decir, debido a cáncer o no. Stuart et al. en 1986 fueron los primeros en proponer una escala de clasificación de AN de acuerdo con la gravedad con base en el número de las áreas afectadas. (3, 16, 52)

Hud et al. en 1992 fueron los primero en proporcionar descripciones específicas de los niveles de severidad. Sin embargo, esta clasificación se basaba predominantemente en

la textura y presencia o ausencia de hiperpigmentación sin tomar en cuenta la extensión de la enfermedad y además, la escala no fue validada. (17)

En 1999, **Burke et al.** desarrollaron una escala visual con buena reproducibilidad interobservador en una cohorte de México-americanos. La escala propuesta evaluó el grado de gravedad pero solo en la afección del cuello. Se correlacionó bien con el IMC y el nivel de insulina basal. Sin embargo, el fototipo cutáneo puede influir en el valor observado de AN, además otras localizaciones evaluadas (codos, nudillos y rodillas) se evalúan solo en base a su presencia o ausencia. En el caso de axilas se evalúa solo la extensión pero no la textura a diferencia del cuello. La calificación de la escala va del 0 al 4 para el cuello y axilas, mientras que para el resto de los sitios califica solo con 0 ausente y 1 presente, con un resultado final de que va de 0 a 14 puntos (ver anexo 2). El estudio original comenta que el estándar de oro fue un observador experto, quien calificó al 12.5% de los pacientes para definir si los otros observadores tenían una buena sensibilidad, especificidad y correlación entre ellos. (3, 13, 16, 52)

En dicho estudio se describió además mayor frecuencia de pacientes con asociación de AN y obesidad (89% vs 52%, $p=0.001$), así como niveles más altos de insulina en ayuno pero sin diferencias significativas de glucosa de ayuno aunque sí observaron valores más altos en los niveles de glucosa posprandial a las 2 horas. Finalmente evaluaron también las concentraciones de HDL encontrando un valor más bajo en pacientes con AN en comparación con aquellos que no la presentaban (39 vs 44 mg/dL, $p<0.001$). No encontraron otras diferencias de los parámetros metabólicos entre los pacientes con y sin AN. Este estudio no comentó el grado de severidad de obesidad en sus participantes. (16, 52)

Estos estudios aunados a la escala de Burke permitieron que el cuello sea el sitio en donde se evalúe principalmente la AN. La escala tiene la ventaja de que su evaluación es fácil, económica y rápida. La AN evaluada por este método parece tener una buena correlación con insulina en ayuno y el IMC. Se evaluó también la variabilidad interobservador, siendo la menor también la de cuello. Esta escala permite la evaluación longitudinal y transversal. (3, 52)

Kobaissi et al. propusieron usar una forma más simple de evaluación determinando solo la presencia y ausencia de AN ya que la simple categorización mejora el uso clínico al disminuir los sesgos interobservador. (54)

Brickman et al. describieron poca utilidad de utilizar fotografías digitales para la puntuación o clasificación. (55)

Sin embargo, la espectroscopia de reflectancia difusa y la colorimetría es aún experimental en este campo. La tecnología y avances quizás puedan aportar más adelante equipos que ofrezcan mayor sensibilidad y especificidad para evaluar AN para uso clínico. (56)

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA

A pesar de que la obesidad es considerada un problema de salud pública, es relativamente recientemente el concepto del abordaje multidisciplinario de la obesidad y el síndrome metabólico. Se considera que aún se requieren medidas inmediatas para una mejor prevención, diagnóstico oportuno y control. Sin embargo el tratamiento integral de la obesidad y el síndrome metabólico ha probado ser difícil y los logros a largo plazo son limitados para la mayor parte de las personas. (3, 15, 21)

La base de todo el tratamiento es la dieta y el ejercicio. Una dieta dirigida por un nutriólogo con base a las características individuales del paciente y su estilo de vida es esencial para lograr una reducción ponderal. Se busca que las dietas sean balanceadas y suficientes en calidad y cantidad para evitar los efectos nocivos a largo plazo que generan las dietas agresivas. Por otra parte, la actividad física aeróbica que ascienda paulatinamente hasta un mínimo de 150 minutos por semana debe ser evaluada individualmente, para garantizar que el paciente pueda realizar la actividad prescrita, adquiera condición física, sea compatible con la dieta indicada y no se ponga en riesgo su salud. El objetivo final del tratamiento con dieta y ejercicio es lograr un cambio en el estilo de vida que de manera permanente logre efectos benéficos a nivel estético pero principalmente en la salud del paciente. La pérdida de peso permite una mejoría significativa en la RI, glucemia en ayuno y concentración de triglicéridos. (3, 21)

Una reducción de un 5 a 10% del peso puede lograr cambios importantes en la salud del paciente, sin embargo un número importante de pacientes tiene gran dificultad para apegarse a estos cambios en su forma de vida. Por esta razón se han buscado terapias farmacológicas y quirúrgicas que permitan apoyar la pérdida y control de peso. (3, 38)

La mayor parte de las terapias farmacológicas han sido descartadas por sus efectos adversos o la falta de eficacia a largo plazo. También, muchas de ellas han fallado al no demostrar eficacia en estudios bien controlados. A pesar de que se pueden encontrar muchos medicamentos con grado farmacéutico para el control de peso, solamente se encuentran pocas, descritas en las guías actuales de manejo de la obesidad, orlistat está indicado en un IMC superior o igual a 30 kg/m² o un IMC superior o igual a 28 kg/m² asociado a factores de riesgo cardiovascular. El orlistat es un inhibidor de las lipasas intestinales que reduce un 30% la absorción de las grasas. Los principales efectos secundarios son esteatorrea y malestar digestivo. La pérdida promedio documentada en 15 estudios clínicos en los que se administro orlistat 120 mgs 3 veces al día fue de aproximadamente 5.4 kgs en comparación con 2.7 con placebo. (30, 38)

Se reportó en 7 estudios en los que se utilizo sibutramina en comparación a placebo aumento la presión arterial sistólica en 1.7 mm Hg y la diastólica en 2.4 mm Hg. Entre el 20 al 70% de los pacientes presentarn insomnio, nauseas, sequedad de boca y estreñimiento. En octubre de 2010, la FDA recomendó no continuar con su prescripción y el uso de sibutramina debiso a los posibles riesgos cardiovasculares. (30, 38)

Rimonabat en comparación con placebo mejora las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol), la presión arterial y el control de la glucosa en pacientes con diabetes. Sin embargo aumenta el riesgo de trastornos psiquiátricos (depresión, ansiedad, irritabilidad, agresión) y eventos adversos neurológicos. En octubre de 2008 la Agencia Europea de Medicamentos recomendó no continuar su uso por sus efectos adversos. (3, 30, 38)

Otros tratamientos se encuentran todavía en fase de estudio en países como lorcaserín (agonista serotoninérgico hipotalámico anorexígeno), asociación de bupropión prescrito para la deshabituación tabáquica y naltrexona empleada para tratar la dependencia al alcohol y a los opiáceos, asociación de fentermina y topiramato que no se vende combinada en México. Los análogos del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) empleados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 están indicados en el tratamiento de la obesidad en Estados Unidos. Ninguno de estos tratamientos se encuentra en el cuadro básico de los institutos de salud en México. (3, 30, 38)

La cirugía bariátrica ha demostrado su eficacia en la reducción del peso a largo plazo cuando esta indicada (ver tabla 9). La pérdida de peso alcanza en promedio un 13% para el anillo gástrico y un 25% para el bypass en Y de Roux 20 años tras la intervención. Después de la gastrectomía longitudinal, la pérdida de peso está estimada en un 25%, pero solo a 6 años. La cirugía tiene un efecto benéfico de las comorbilidades como la DM 2, el SAOS y la calidad de vida. Se asocia a una disminución importante de nuevos casos de DM 2 y de la incidencia de cánceres (cáncer colorrectal y de endometrio). Se asocia a una reducción de la mortalidad a 10 años de 30% en relación con los pacientes obesos no intervenidos. Estos beneficios no deben hacer pasar por alto la recuperación de peso y el riesgo de recidiva de diabetes a largo plazo. (3, 38)

Tabla 9. Indicaciones y contraindicaciones de cirugía bariátrica

Indicaciones	Contraindicaciones
IMC≥40 kg/m ² o IMC≥35 kg/m ² con comorbilidades	Trastornos psiquiátricos no estabilizados, trastornos graves del comportamiento alimentario
Edad entre 18-60 años	Alcoholismo y toxicomanía
Obesidad estable o que empeora a pesar de un tratamiento especializado previo y fracaso de los tratamientos convencionales asociando terapias complementarias	Patología que comprometa el pronóstico vital a corto plazo (anestesia, cánceres, etc.)
	Obesidad de causa curable
	Imposibilidad de seguimiento médico, falta de cumplimiento

El tratamiento de la obesidad es individualizado en función del contexto médico: edad, patologías asociadas, esperanza de vida, nivel de IMC, y no se reduce sólo al objetivo ponderal. (30)

Uso de Metformina

Metformina es un medicamento histórico, se ha utilizado en Europa desde la época medieval para el tratamiento de la diabetes con potenciales nuevas indicaciones. Desde hace varias décadas se utiliza también en el manejo de otras alteraciones como SOP, RI y síndrome metabólico. La evidencia reciente muestra que puede ser útil en el manejo del cáncer de ovario y prevenir sus metástasis, se ha descrito que puede atenuar la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer y tener efecto sobre la leptina en obesos. (36, 38, 42)

La metformina es una biguanida que usada en México desde hace más de 50 años, es un agente antihiper glucemiante que actúa principalmente en la disminución los niveles de la glucosa a través de la supresión de la producción de glucosa hepática, también mejora la captación de glucosa mediada por la insulina por la los músculos esqueléticos y los adipocitos. (36)

Metformina si no esta contraindicada y es bien tolerada, es el fármaco inicial preferido para el tratamiento de DM2 como monoterapia o dependiendo el caso acompañando al uso de otros antidiabéticos además de los cambios en el estilo de vida. Entre las cualidades que se describen actualmente para este fármaco esta el de tener alta eficacia, riesgo bajo de causar hipoglucemia, no aumento de peso manteniendo este sin cambios o bien incluso ayudando a su disminución, efectos adversos leves principalmente gastrointestinales y solo en ciertos casos puede provocar acidosis láctica además de ser de bajo costo. (36, 42)

La metformina también puede ser útil como monoterapia en el tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico, sobre todo en el paciente obeso aun sin presentar hiperglucemia de ayuno por sus efectos sobre la resistencia a la insulina. Tiene la ventaja de su amplia disponibilidad, bajo costo y esta recomendada como coadyuvante del resto de tratamientos para DM2 en caso de requerirse. (36, 42)

Aunque no es un tratamiento que directamente logre una reducción de peso, sus efectos en el metabolismo y resistencia a la insulina permiten que el paciente que sigue un tratamiento con dieta y ejercicio logre las metas de peso con mayor facilidad. (36, 42)

La metformina es un medicamento bien tolerado en la mayor parte de los pacientes y que tiene características especiales que la hacen útil en el tratamiento de diversas patologías, incluyendo diabetes, síndrome metabólico y obesidad. (36, 42)

- No estimula la secreción de insulina, por ello se le considera un antihiper glucémico.
- Disminuye la absorción de glucosa a nivel intestinal.

- Disminuye la producción hepática de glucosa.
- Tiene una duración de acción de tres a cuatro semanas.
- Aumenta la captación y utilización de la glucosa por el tejido músculo-esquelético y adiposo.
- Potencializa la insulina endógena, lo que conlleva a aumentar la síntesis de glucógeno en el tejido músculo-esquelético, sin modificar la síntesis de glucógeno hepático.

Los niveles terapéuticos después de la ingestión de alimentos son de 1 a 2 mcg/ml. Los niveles plasmáticos máximos no exceden los 5 mcg/ml aún a dosis máximas de 3000 mg. (36, 42)

La baja de la glucosa sanguínea con metformina, sólo se observa en personas diabéticas y con resistencia a la insulina, no tiene efecto alguno sobre las personas sanas, salvo en aquéllas sometidas a ayuno prolongado, por lo cual puede utilizarse incluso en personas sin diabetes. (36, 42)

Con una dosis diaria de 1500 mg se observa un 80% a 85% del efecto máximo reductor de la glucosa. No se recomienda pasar de 3 g al día ya que no se aprecia un mayor efecto benéfico. (11, 42)

Es muy importante aclarar que la metformina debe ser prescrita en dosis divididas, dos y hasta tres veces al día, inmediatamente después de las comidas principales, con el fin de minimizar los efectos secundarios gastrointestinales que se presentan hasta en el 20% de los pacientes. (42)

La diarrea es el efecto más frecuente, seguida de náuseas y, ocasionalmente, vómito, molestia abdominal, flatulencia, sabor metálico y anorexia. Afortunadamente, sólo el 5% es incapaz de tolerar el fármaco. Su uso a largo plazo se ha visto relacionado con una disminución en la absorción de Vitamina B 12 y ácido fólico, por lo que se recomienda la suplementación de ambos, después de un año de tratamiento. (42)

Tiene efectos modestos y favorables en la reducción del IMC, la composición corporal y la homeostasis de la glucosa en población pedatrica resistente a la insulina, que participan en programas de reducción de peso. Ha demostr ser efectiva en reducir la incidencia de DM2 en personas con alto riesgo, asi como mejorar la hiperinsulinemia y la hiperglucemia. En mujeres con SOP la metformina reduce el hiperandrogenismo y el colesterol total, además de mejorar la sintomatología. (11, 36, 39, 42)

La adición de metformina a una intervención de cambio de estilo de vida en comparación con placebo, durante un periodo de 12 meses, en adolescentes con obesidad, produce una pequeña pero significativamente disminución del IMC. (11, 36)

No debe usarse metformina en pacientes con creatinina sérica > 1.4 md/dL en mujeres y >1.5 mg/dL en varones o con falla renal moderada a severa, asi como falla hepática e insuficiencia cardiaca. (36, 42)

Estas contraindicaciones no se consideran absolutas y aún existe debate sobre el riesgo beneficio de utilizar este medicamento a dosis baja en algunos pacientes bajo supervisión del especialista. (42)

Tiene indicaciones precisas en pacientes con diabetes mellitus, resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa, especialmente del obeso, así como ante fallas primarias y secundarias a otros hipoglucemiantes orales. Su empleo en dosis de 500-850 mgs cada 12 hrs, como una estrategia terapéutica en pacientes con obesidad requiere indicación individualizada y supervisada. (36, 42)

Por todo lo anterior, la metformina forma parte del tratamiento integral en la mayor parte de las clínicas y centros de tratamiento de obesidad. (36, 39, 42)

TRATAMIENTO DE LA ACANTOSIS NIGRICANS

El tratamiento de la AN es una condición de la piel de difícil manejo y este debe ir dirigido a la causa si es que se identifica. (3, 5, 7, 10, 11, 13, 42)

El tratamiento de la AN puede parecer simple pero raramente lo es. Si la obesidad y la RI disminuyen la dermatosis puede tener regresión. Por esto, es fundamental para el tratamiento de la dermatosis el manejo de la obesidad. (11, 13, 42)

Los cambios en el estilo de vida siguen siendo la piedra angular del tratamiento para la obesidad y comprenden dieta, ejercicio y mantener un estilo de vida saludable. Sin embargo, estos cambios por sí solos suelen ofrecer solo modesta mejoría y muchos pacientes abandonan el tratamiento, persistiendo con obesidad y la dermatosis. Los cambios en estos hábitos también tiene un efecto beneficioso en la AN directamente al disminuir las concentraciones de glucosa en sangre obtenida en los alimentos como parte de la dieta como al reducirse la RI con el ejercicio; de forma indirecta el beneficio está dado por la pérdida de peso. (11, 13, 39)

Los agentes más estudiados y que han mostrado mejores resultados son los retinoides y metformina. (11, 13)

Varios agentes **tópicos** han sido reportados con resultados cosméticos variables, entre ellos: (11, 13)

- Retinoides tópicos: en forma de ácido retinoico en crema, se ha propuesto para reducir AN ya que causa despigmentación porque incrementa el recambio de la epidermis o deteriora el crecimiento y diferenciación del queratinocito. Varios reportes de caso se han publicado con el uso de ácido retinoico en crema solo o en combinación con otros productos. Se ha publicado información de 4 sujetos entre 4-18 años de edad referente al uso de ácido retinoico, solo uno de los pacientes tuvo mejoría clínica significativa en las lesiones de la piel.

Una mujer de 18 años de edad fue tratada con ácido retinoico 0.1% crema 2 veces al día por 2 semanas con una dramática mejoría, la aplicación fue disminuyendo a 1 sola vez por semana por 6 meses manteniendo la mejoría de la lesiones. El autor comentó que la paciente presentó irritación que mejoró con la aplicación de un esteroide tópico. Lahiri and Malakar reportaron que es necesaria la aplicación intermitente de tretinoína para mantener la mejoría. (60)

- Lactato de amonio: es un alfa hidroxido-ácido que actúa como un peeling y tiene efecto sobre las desmogleínas, provocando la ruptura de los desmosomas.
- Ácido tricloroacético: es un agente exfoliante químico superficial que causa destrucción de la epidermis con su posterior reparación y rejuvenecimiento. Al 15% actúa como un caustico y provoca coagulación de las proteínas de la piel. La precipitación de las proteínas causa necrosis y destrucción de la epidermis seguida de inflamación y activación de los mecanismos de reparación. Esta reepitelización reemplaza la piel por una más suave. Es seguro, fácil de aplicar y preparar y es una modalidad efectiva para el tratamiento de AN en comparación con otros tratamientos tópicos. Los retinoides tópicos requieren aplicación por al menos 2 meses y mejoran la hiperqueratosis pero no la hiperpigmentación mientras que el uso de ATC es suficiente con 2 a 3 aplicaciones. Zayed *et al.* reportaron mejoría en 6 mujeres después de la aplicación de ATC. (61)
- Análogos de vitamina D (Calcipotriol 0.005%): inhibe la proliferación celular e induce la diferenciación hormonal en queratinocitos humanos en cultivos e in vivo por incremento de los niveles de calcio intracelular y GMP cíclico. Reduce el número de queratinocitos y minimiza los efectos del exceso de insulina. Solo un reporte de caso ha reportado una modesta mejoría con la aplicación de calcipotriol, tópico sin embargo la duración y periodicidad del efecto no se mencionó. En adultos se recomienda aplicar 2 veces al día. . Gregoriou *et al.* concluyó que es seguro, bien tolerado y una alternativa de tratamiento. (62)
- Otros tratamientos tópicos que se han utilizado con resultados variables incluyen: ácido salicílico, urea, calcipotriol y podofilina (63) (requieren aplicaciones frecuentes); despigmentantes combinados (retinol, hidroquinona, fluocinolona) y resección quirúrgica.
- La dermoabrasión y láser de Alexandrita son costosos y pueden cursar con hiperpigmentación posinflamatoria. (64)

Lo más importante es tener en cuenta que los productos tópicos no afectan la fisiopatología subyacente de la enfermedad, simplemente proporcionan beneficios cosméticos. (11)

Tratamientos sistemicos

Octreotide es un análogo sintético de la hormona somatostatina hipotalámica. Tiene una alta afinidad por inhibición del glucagón, hormona del crecimiento y RI. (5, 13)

Retinoides (acetretin) pueden ser útiles al normalizar la diferenciación y proliferación epidérmica pero se requieren por periodos largos y a altas dosis. Además la mejoría pueden ser transitoria y lo más importante, no mejoran la hiperinsulinemia ni la RI. Isotretinoína se ha utilizado con éxito en casos de AN extensa. (5, 13, 18)

Rosiglitazona y metformina han sido utilizadas en AN asociada a RI. Paula *et al.* reportó una disminución en los niveles séricos de insulina con rosiglitazona comparada con metformina y con ambas mejoría de la textura de las lesiones de AN. (5, 11, 13)

Rosiglitazona disminuye la resistencia a la insulina en el hígado y músculo esquelético. La duración del tratamiento en ambas para observar la mejoría puede ser de 6 meses o más. Metformina reduce la producción de glucosa e incrementa la respuesta a la insulina reduciendo así la hiperinsulinemia, el peso corporal y masa grasa mejorando así la sensibilidad a la insulina. La combinación de ambos fármacos incrementa la sensibilidad a la insulina en músculos periféricos, también con buen resultado. (5, 11, 13)

La combinación de metformina con glicemipiride (a dosis bajas) es superior en el manejo de la RI estudiada a través del HOMA con reducción en el HOMA- IR. (13)

Se sabe que metformina mejora la función cardiopulmonar en pacientes con altos valores de HOMA-IR posiblemente por tener efectos favorables en la disfunción endotelial. (13)

Metformina en AN

La metformina es el agente farmacológico y más usado para la evaluación del tratamiento de la acantosis nigricans. (5, 13)

Ya que la fisiopatología de la AN relacionada a obesidad y RI implica hiperinsulinemia, el enfoque de tratamiento más lógico es reducir los niveles de insulina o aumentar la sensibilidad a la insulina por métodos farmacológicos y no farmacológicos. Se ha visto mejoría con la disminución del peso en algunos pacientes obesos. Los medicamentos que mejoran la sensibilidad a la insulina, teóricamente podrían tener algún efecto, lo cual incluye a la metformina como parte del tratamiento farmacológico de la AN. (5, 13, 39)

Metformina es la primera droga antidiabética que ha demostrado tener un papel importante en varios desordenes cutáneos. Debido a su capacidad de mejorar la

hiperinsulinemia ha mostrado tener un efecto benéfico en el tratamiento hormonal de la hidradenitis supurativa, acné y AN. Sus propiedades antiandrogénicas son útiles además como un complemento en el manejo convencional del hirsutismo asociado con el SOP. Recientemente, el uso sistémico de metformina en psoriasis y las neoplasias cutáneas ha mostrado buenos resultados. Metformina también se ha utilizado tópicamente en los trastornos hiperpigmentarios con mejoría de las lesiones y resulta ser la más reciente adición a la lista de indicaciones dermatológicas. (5, 13, 39)

Aunque en principio metformina es un agente hipoglucémico oral actualmente ha demostrado ser de gran utilidad para los dermatólogos. (5, 13, 66)

El mecanismo de acción por el cual metformina mejora la AN es interviniendo en la disfunción de los receptores de insulina. Actúa impidiendo la endocitosis del receptor de membrana GLUT-4 permitiendo la traslocación de glucosa al interior de la membrana plasmática y mejorando su utilización periférica; así se reduce la hiperinsulinemia, mejora la sensibilidad a la insulina y promueve la reducción del peso corporal y el tejido adiposo. (5, 39)

Además, se ha observado que la metformina disminuye los niveles intracelulares de adenosin monofosfato cíclico (AMPc). El AMPc es bien conocido como modulador de la síntesis de melanina (melanogénesis). (66)

Lehraiki et al. en 2014 investigaron cómo la metformina puede modular la melanogénesis, por lo cual, sugieren que puede ser usada para el tratamiento de desórdenes pigmentarios, sumándose así un mecanismo de acción para la eficacia en el tratamiento de AN. (66)

Hermanns-Le et al. publicaron en el 2002 el caso de 3 adolescentes con AN relacionada a hiperinsulinemia y RI. Dos de ellos recibieron tratamiento oral con metformina inicialmente 850 mg al día y posterior incremento 850 mg 2 veces al día junto con modificaciones del estilo de vida. Reporto que ellos presentaron normalización de los niveles de insulina y remisión de las lesiones cutáneas, el tercer paciente rehusó tratamiento oral y recibió tratamiento tópico con calcipotriol con lo que presentó una mejoría modesta de la dermatosis sin embargo él persistió con hiperinsulinemia. Con esto los autores concluyeron que la AN es una condición que puede ser reversible cuando se emplean cambios en el estilo de vida y que el uso de metformina concomitante es útil para la regresión de la dermatosis. (10)

Un estudio piloto aleatorizado en 2006 realizado en el Centro Dermatológico Pascua de esta ciudad comparó el uso de metformina 500 mg 3 veces al día Vs rosiglitazona 4 mg al día durante 12 semanas. Ninguno de los tratamientos mostró mejoría significativa en la AN, aunque se reportó disminución de los niveles de insulina en los pacientes tratados con rosiglitazona. Ellos reportaron no encontrar disminución en la extensión de la dermatosis aunque sí refieren mejoría en la textura. Ellos no indicaron además medidas dietéticas o cambios en la actividad física pero aun así reportan una disminución estadísticamente significativa en el grupo de metformina. También señalan

no haber medido directamente la resistencia a la insulina pero sugieren una probable mejoría en ella al identificar reducción en las mediciones de insulina con ambos fármacos. (25)

Un segundo estudio clínico y varios reportes de casos de AN y RI mostraron mejoría con el tratamiento con metformina. (11)

El uso de metformina no exime del cumplimiento de los cambios de estilo de vida (dieta y el ejercicio) y no sustituye a la insulina. Es preferible administrarlas en asociación con los alimentos, sin embargo el horario de esta debe ajustarse si se encuentra en combinación con otros fármacos. (11)

La dosis máxima por día es de 3,000 mg ya que dosis mayores aumentan el riesgo de desencadenar lactoacidosis y normalmente no presentan mayor beneficio metabólico. En niños y jóvenes de 10 a 16 años, la máxima al día es de 2000 mg. Dosis superiores a 850 ó 1,000 mg, se administrarán de manera fraccionada, de preferencia en dos tomas al día. No hay un esquema fijo de dosificación, por lo que ésta se debe individualizar, con base en la respuesta obtenida y la tolerancia, cuidando de no exceder la dosis máxima diaria. La dosis inicial es de 425 a 500 mg cada 12 horas y los incrementos se harán con base en 425 ó 500 mg cada dos semanas. (25)

El ensayo comparativo con metformina y rosiglitazona realizado en 2006 en el Centro Dermatológico Pascua en esta ciudad, fue el primero en utilizar una escala validada para clasificar la gravedad de AN. Con el uso de esta escala, se asegura la uniformidad en la descripción de la AN que todos los otros ensayos clínicos y reportes de casos carecen. Además, la escala se correlaciona con la insulina en ayunas y el IMC. La escala, sin embargo, tiene limitaciones ya que no se ha validado para determinar mejoras clínicas en la clasificación de AN. (25, 52)

Se ha demostrado que el uso de la metformina mejora la AN incluyendo reportes de casos, series de casos y ensayos clínicos pequeños, con dosis que van 1700-2250 mg al día en 2 ó 3 dosis divididas. (25)

Estos resultados sugieren que los medicamentos que incrementan la sensibilidad a la insulina tienen un papel importante en el arsenal terapéutico de la AN. (25)

Otras terapias han demostrado poca utilidad en el tratamiento directo de la acantosis. Se ha publicado sólo un caso clínico con el uso de la octreotida que presentó buenos resultados, sin embargo el costo y la necesidad de administración subcutánea 3 veces al día puede no ser conveniente para los pacientes. (11)

Los retinoides sistémicos también se han usado, pero no están indicados en la mayoría de los pacientes. (11)

OBESIDAD Y ACANTOSIS NIGRICANS EN EL H. DE ESPECIALIDADES CMN. SXXI.

La clínica de obesidad y cirugía bariátrica del Hospital de Especialidades Siglo XXI recibe a los pacientes que cumplen con criterios para cirugía bariátrica. Cada semana se atienden a 3 o 4 pacientes de primera vez de los cuales el 50% no tiene indicada metformina como parte de su tratamiento.

Para realizar este protocolo el servicio de dermatología valoro a los pacientes enviados por clínica de obesidad con datos clínicos sugestivos de AN que fueron candidatos a iniciar tratamiento con metformina. Se otorgo una valoración inicial confirmando en todos ellos la presencia de la dermatosis estudiada y se cito para su segunda valoración 3 meses después.

En la evaluación inicial se buscaron datos clínicos y bioquímicos de síndrome metabólico, RI por medio de estudios de laboratorio entre ellos niveles séricos de glucosa e insulina y se calculo su índice de HOMA basal. Clínicamente además de la exploración física general y toma de medidas antropométricas se buscaron signos sugestivos de RI como AN o fibromas laxos. En el caso de presentar AN, se exploraron intencionadamente las características como son la topografía, la extensión y se asigno una calificación basada en una escala validada que representa la severidad de la dermatosis (ver evaluación de la acantosis nigricans) mencionada previamente. Se buscaron intencionadamente datos atípicos de la dermatosis y se hizo interrogatorio dirigido para descartar datos sugestivos de una etiología distinta a la obesidad como causa de la AN incluyendo el uso de fármacos sin encontrarse en ninguno de los pacientes que se recibieron.

En los casos pacientes candidatos, se inicia metformina a dosis mínima de 1500 mg/día por el servicio de endocrinología, considerada como la dosis mínima efectiva para mejorar resistencia a la insulina. Por parte de dermatología, no se indican tratamientos adicionales tópicos ni sistémicos para no alterar los efectos observados posteriormente, siendo el manejo sistémico con metformina el pilar del manejo. En aquellos pacientes que presentan fibromas laxos, si el paciente lo desea se resecan quirúrgicamente ya que los pacientes comúnmente refieren que la presencia de estas neoformaciones afecta su seguridad y autoestima. Esta intervención no altera la evolución de la AN motivo por el que puede realizarse en la primera valoración. Además los pacientes reciben orientación acerca de la causa por la que presentan la dermatosis y se recomiendan medidas para evitar empeorar el problema como el tallado de la piel que puede causar hiperpigmentación secundaria y mayor engrosamiento de la lesión ya que pacientes suelen ignorar esta información.

Los pacientes se evalúan integralmente, son valorados además por otros servicios además de endocrinología y dermatología como nutrición clínica, psiquiatría, medicina interna y cardiología dependiendo el caso.

Tres meses después de la evaluación inicial y siguiendo el tratamiento indicado, los pacientes acuden a una segunda consulta en endocrinología, se valoran estudios de laboratorio incluyendo niveles séricos de insulina y glucosa subsecuentes y se calcula índice de HOMA para valorar cambios en la RI documentada en la primera valoración.

Por parte de dermatología en la segunda evaluación realiza nuevamente una exploración dermatológica general y posteriormente dirigida a los sitios previamente afectados con placas de AN y se reasigna una calificación que se compara con la inicial con la cual se busca un parámetro clínico que refleje la mejoría esperada en un paciente que recibe metformina, en la cual la disminución de la resistencia a la insulina es ampliamente conocido

Si han perdido un 10% del exceso de peso registrado inicialmente y no cuenta con contraindicación por ninguna especialidad del equipo médico que valora al paciente, son enviados a cirugía.

Cada semana se presentan entre 2 y 3 pacientes de primera vez a la clínica, uno o dos tendrán criterios para iniciar el protocolo y solo uno de ellos acudirá a consultas subsecuentes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad es un problema de salud de proporciones pandémicas, las morbilidades asociadas como la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia y el síndrome metabólico, van en aumento en todos los grupos de edad. El estudio y tratamiento integrales de un paciente con obesidad mórbida requiere de un equipo multidisciplinario y estudios especiales con los que no se cuenta en la mayoría de las unidades de salud de nuestro país, por lo que el retraso diagnóstico de las comorbilidades es un elemento frecuente. La acantosis nigricans es un marcador reconocido de resistencia a la insulina y de posibles alteraciones metabólicas importantes, además de que la severidad de la acantosis puede estar en relación directa con el grado de obesidad y los trastornos metabólicos. Determinar la severidad de la acantosis utilizando una escala validada no consume tiempo excesivo ni recursos significativos para la institución y puede proveer información importante respecto al estado de salud del paciente con obesidad, sin embargo, raramente se busca o evalúa de manera cuantitativa o se le da seguimiento por un especialista en dermatología. El tratamiento para la dermatosis es poco frecuente. Metformina es el agente farmacológico que ha sido más usado evaluación y como parte del tratamiento farmacológico de la AN.

JUSTIFICACIÓN

En el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atiende a más de 200 pacientes nuevos cada año en la clínica de obesidad. Además de la obesidad, entre un 30 y 50% de los pacientes presentan alteraciones endocrinológicas y cardiovasculares asociadas que requieren el uso de instrumentos diagnósticos y manejo farmacológico adicional, lo cual genera retrasos en el manejo de estos pacientes. En el hospital de Especialidades el Servicio de Dermatología utilizara una escala clínica de fácil aplicación que permita clasificar la acantosis nigricans y asociarla con la presencia RI, en especial en sujetos con factores de riesgo, en este caso la obesidad mórbida. La intención demostrar que la AN es un signo que puede ser de utilidad para los médicos que entren en contacto con estos pacientes, ya que permitiría identificar a aquellos pacientes que requieren atención por un especialista y que se beneficiarán del tratamiento con metformina, tanto en el aspecto dermatológico como endocrinológico. El paciente muchas veces no se recibe tratamiento para la dermatosis ya que el conocimiento acerca de las opciones terapéuticas es limitado, aun entre dermatólogos. La dermatosis además del problema metabólico que refleja, causa un impacto en el autoestima del paciente que en ocasiones compromete su calidad de vida y puede llevar a depresión y ansiedad, estos últimos trastornos se han descrito como parte del mecanismo multifactorial que puede estar presente en la obesidad. En algunas ocasiones puede también causar molestias físicas como prurito o dolor por un traumatismo contante, como pacientes que requieren el uso de corbajas, gafetes y otros objetos como parte de su vida diaria. Los medicamentos que mejoran la sensibilidad a la insulina se han reportado beneficios variables sobre la dermatosis. Actualmente el uso de metformina no es una práctica habitual para el dermatólogo. Los estudios para el tratamiento de AN son limitados, en nuestro país solo se cuenta con algunos estudios descriptivos acerca de las dermatosis en los pacientes obesos donde, (en la mayoría se menciona AN como la más frecuente) o la frecuencia de la dermatosis en determinados grupos de pacientes. Solo 1 estudio hasta ahora ha realizado una intervención terapéutica comparando metformina vs pioglitazona. Ningun estudio en Mexico se ha realizado con el enfoque dirigido al tratamiento de la AN con metformina. El motivo por el que se elige este fármaco es, además de su mecanismo de acción, la seguridad reportada y su accesibilidad al ser de bajo costo. Así este trabajo pretende demostrar además de la eficacia del tratamiento, la confianza por parte del dermatólogo y médicos en general pueden prescribir metformina para el tratamiento de AN asociada a RI y obesidad y ofrecer para el paciente una opción terapéutica para su dermatosis.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Con qué frecuencia y severidad medida por una escala se presenta la acantosis nigricans en los pacientes con obesidad severa de la clínica de obesidad sin tratamiento con metformina al ser evaluados por primera vez por el Servicio de Dermatología en del HE UMAE Siglo XXI IMSS?

¿Como se modifica la presencia y severidad medida por una escala de la acantosis nigricans en los pacientes con obesidad severa después de tres meses de tratamiento con metformina 1500 mg por día o más al ser evaluados 3 meses despues?

OBJETIVOS

Generales

- Determinar la frecuencia y severidad medida por una escala de la acantosis nigricans en los pacientes con obesidad severa de la clínica de obesidad sin tratamiento con metformina al ser evaluados por primera vez en el Servicio de Dermatología del HE UMAE Siglo XXI IMSS
- Determinar como se modifica la presencia y severidad medida por una escala de la acantosis nigricans de los pacientes con obesidad severa de la clínica de obesidad después de tres meses de tratamiento con metformina mayor a 1500 mg por día al ser evaluados de manera subsecuente en el Servicio de Dermatología del HE UMAE Siglo XXI IMSS.

Secundarios

Determinar si el valor numérico de la calificación en la escala de acantosis nigricans se asocia con los valores de laboratorio que reflejan la función metabólica de los pacientes con obesidad severa candidatos a cirugía bariátrica en la clínica de obesidad del HE UMAE Siglo XXI IMSS.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

1. Los pacientes con obesidad evaluados por primera vez tendrán una calificación de acantosis nigricans directamente proporcional al grado de obesidad que presenten.
2. Los pacientes con obesidad severa de la clínica de obesidad sin tratamiento con metformina al ser evaluados por primera vez en el Servicio de Dermatología del HE UMAE Siglo XXI IMSS tendrán una mejoría en alguno de los parámetros de acantosis en 57% de los pacientes con acantosis de manera similar a lo descrito para pacientes mexicanos con metformina.

ELEGIBILIDAD DE LOS PACIENTES

Criterios de Inclusión:

- Pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años de edad
- Con obesidad mórbida determinada por un IMC >40 kg/m²
- Enviados a la clínica de obesidad del Hospital de Especialidades Siglo XXI
- Que deseen participar en el presente estudio.
- Que tenga la capacidad mental y autonomía para comprender el consentimiento informado y dar autorización para los procedimientos.

Criterios de Exclusión:

- Casos con expediente clínico incompleto.
- Pacientes que no sean candidatos a cirugía bariátrica o rechacen este tratamiento
- Pacientes que no deseen participar en el estudio.
- Pacientes que no puedan dar consentimiento informado.
- Pacientes con daño hepático severo (Child B o C), elevación de más de dos veces en ALT o AST.

Criterios de Eliminación:

- General
- Pacientes que retiren consentimiento informado
- Pacientes en los que no se cuente con estudios de laboratorio completos
- Pacientes que no acudan a la consulta de seguimiento en endocrinología a los 3 meses desde la primera evaluación.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Tabla 10. Definición de variables.					
Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Uso de metformina	Cualitativa dicotómica	El paciente tiene indicada metformina en la evaluación basal	En la primera evaluación ya tiene indicada metformina a dosis de 1500 mg/día	Si/no	Reportada expediente
Edad	Continua Categorica Independiente Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona desde su fecha de nacimiento.	Edad consignada en el expediente u hoja de datos desde el momento del diagnostico	Años	Reportada en el expediente o identificación oficial
Género	Categorica Independiente Cualitativa Dicotómica	Taxón que agrupa especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado en hoja de datos o expediente clínico.	M o F	Reportada en el expediente o identificación oficial
IMC basal	Cuantitativa discontinua	Peso para la talla reportada para el paciente	Peso para la talla en kg/m ² en el momento previo a la cirugía bariátrica	kg/m ²	Expediente clínico
IMC seguimiento	Cuantitativa discontinua	Peso para la talla reportada para el paciente	Peso para la talla en kg/m ² en el momento previo a los 3 meses de seguimiento	kg/m ²	Expediente clínico
Obesidad mórbida	Cualitativa dicotómica	Paciente con IMC de 40 kg/m ²	Paciente con IMC de 40 kg/m ²	Si/No	Expediente clínico
Prediabetes	Cuantitativa dicotómica	Diagnóstico previo de prediabetes por la glucosa en ayuno o curva de glucosa	Diagnóstico de diabetes mellitus por los criterios de la American Diabetes Association en ayuno 101-125 mg/dL o postprandial 141-199 mg/dL	Si/No	Expediente clínico, estudios de laboratorio
Diabetes mellitus	Cuantitativa dicotómica	Diagnóstico previo de diabetes por la hiperglucemia en ayuno o curva de glucosa	Diagnóstico de diabetes mellitus por los criterios de la American Diabetes Association en ayuno >126 mg/dL o postprandial > 200 mg/dL	Si/No	Expediente clínico, estudios de laboratorio

Hipertensión	Cuantitativa continua	Diagnóstico previo de hipertensión	Diagnóstico de hipertensión por los criterios descritos en la JNC	Si/No	Expediente clínico
Glucosa en ayuno basal	Cuantitativa continua	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Glucosa en ayuno seguimiento	Cuantitativa continua	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa a los 3 meses de tratamiento con metformina	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Insulina en ayuno	Cuantitativa continua	Determinación de insulina en ayuno por punción venosa	Determinación de insulina en ayuno por punción venosa	mU/mL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Resistencia a la insulina basal (índice de HOMA)	Cuantitativa continua	Relación insulina glucosa en ayuno que permite determinar resistencia	Relación insulina glucosa mayor de 4 de acuerdo a la fórmula $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glucosa} \times \text{insulina}}{405}$	No aplica	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Resistencia a la insulina a los 3 meses (índice de HOMA)	Cuantitativa continua	Relación insulina glucosa en ayuno que permite determinar resistencia a la insulina en el seguimiento	Relación insulina glucosa mayor de 4 de acuerdo a la fórmula, determinada a los 3 meses de tratamiento con dieta, ejercicio y metformina $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glucosa} \times \text{insulina}}{405}$	No aplica	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Colesterol total basal	Cuantitativa continua	Determinación de colesterol total central en ayuno	Determinación de colesterol total central en ayuno por muestra venosa en laboratorio al momento del ingreso a la clínica	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Colesterol total seguimiento	Cuantitativa continua	Determinación de colesterol total central en ayuno	Determinación de colesterol total central en ayuno por muestra venosa en laboratorio a los 3 meses de tratamiento con metformina	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Colesterol HDL basal	Cuantitativa continua	Determinación de colesterol HDL central en ayuno	Determinación de colesterol HDL central en ayuno por muestra venosa en laboratorio	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico previo a cirugía

Colesterol HDL seguimiento	Cuantitativa continua	Determinación de colesterol HDL central en ayuno	Determinación de colesterol HDL central en ayuno por muestra venosa en laboratorio a los 3 meses de seguimiento	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico previo a cirugía
Colesterol LDL	Cuantitativa continua	Determinación de colesterol LDL central en ayuno	Determinación de colesterol LDL central en ayuno por muestra venosa en laboratorio	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico previo a cirugía
Colesterol LDL seguimiento	Cuantitativa continua	Determinación de colesterol LDL central en ayuno	Determinación de colesterol LDL central en ayuno por muestra venosa en laboratorio a los 3 meses de seguimiento	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico previo a cirugía
Triglicéridos basal	Cuantitativa continua	Determinación de triglicéridos en ayuno	Determinación de triglicéridos en ayuno por muestra venosa en laboratorio	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico previo a cirugía
Triglicéridos seguimiento	Cuantitativa continua	Determinación de triglicéridos en ayuno	Determinación de triglicéridos en ayuno por muestra venosa en laboratorio a los 3 meses de seguimiento	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico previo a cirugía
Acantosis basal	Cuantitativa discontinua	Severidad de la acantosis nigricans en la cita de primera vez	Calificación obtenida al aplicar la escala del 0-4 en el paciente con obesidad severa	0-14	Evaluación durante consulta
Uso previo de metformina	Cualitativa dicotómica	Paciente que tiene indicada dosis de metformina desde su primera cita en la clínica de obesidad	Paciente que tiene indicada dosis de metformina antes de su primera cita en la clínica de obesidad. El paciente será excluido si no cumple esta característica	Si/no	Expediente clínico
Indicación de metformina por endocrino	Cualitativa dicotómica	Paciente al que se indica dosis de metformina en la primera cita en la clínica de obesidad	Paciente al que se indica metformina durante de su primera cita en la clínica de obesidad a una dosis de 1500 mg/día o más	Si/no	Expediente clínico

Exceso de peso	Cuantitativa discontinua	Exceso de peso del paciente calculado por la fórmula	Exceso de peso del paciente calculado por la fórmula	%	Expediente clínico
Exceso de peso perdido	Cuantitativa discontinua	Porcentaje del exceso de peso perdido por paciente calculado por la fórmula	Porcentaje del exceso de peso perdido por paciente calculado por la fórmula	%	Expediente clínico
Acantosis basal	Cuantitativa discontinua	Severidad de la acantosis nigricans en la cita de primera vez	Calificación obtenida al aplicar la escala del 0-4 en el paciente con obesidad severa	0-14	Evaluación durante consulta
Acantosis tres meses	Cuantitativa discontinua	Severidad de la acantosis nigricans en la cita subsecuente	Calificación obtenida al aplicar la escala del 0-4 en el paciente con obesidad severa a los tres meses de tratamiento con metformina	0-4	Evaluación durante consulta

Número de componentes del síndrome metabólico

Definición conceptual: cantidad de componentes del síndrome metabólico de acuerdo a la definición del NCEP- ATP III (48) que posee un individuo.

Definición operacional: Se otorga un punto por la presencia de cada uno de estos componentes → circunferencia de cintura mayor de 102 cm en hombres y >88 cm en mujeres. Triglicéridos > 150 mg/dl. Colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres. Presión arterial sistólica mayor de 130 mmHg, presión arterial diastólica > 85 mmHg o bajo tratamiento antihipertensivo. Glucosa en ayunas > o igual a 100 mg/dl.

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: discontinua (números enteros)

Síndrome metabólico

Definición conceptual: el diagnóstico de síndrome metabólico se realiza cuando están presentes en un individuo tres o más de los siguientes determinantes de riesgo → circunferencia de cintura mayor de 102 cm en hombres y >88 cm en mujeres. Triglicéridos > 150 mg/dl. Colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en

mujeres. Presión arterial sistólica mayor de 130 mmHg, presión arterial diastólica > 85 mmHg o bajo tratamiento antihipertensivo. Glucosa en ayunas > o igual a 100 mg/dl.

Definición operacional: el diagnóstico de síndrome metabólico se realiza cuando están presentes en un individuo tres o más de los siguientes determinantes de riesgo → circunferencia de cintura mayor de 102 cm en hombres y >88 cm en mujeres. Triglicéridos > 150 mg/dl. Colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres. Presión arterial sistólica mayor de 130 mmHg, presión arterial diastólica > 85 mmHg o bajo tratamiento antihipertensivo. Glucosa en ayunas > o igual a 100 mg/dl (48).

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica → 0: ausente, 1: presente

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio

- Por la maniobra del investigador: Observacional
- Por el número de mediciones: longitudinal
- Por la recolección de datos: Prolectivo
- Por la dirección: prospectivo
- Por el diseño: cuasiexperimental

Universo de trabajo: Pacientes con obesidad mórbida.

- Población de estudio. Todos los pacientes de primera vez enviados a valoración en el servicio de Endocrinología, HE CMN SXXI que tengan índice de masa corporal >40 kg/m² e indicación por parte de ese servicio para inicio de metformina a dosis de 1500 mg/día o más
- Población blanco. Pacientes adultos con obesidad mórbida que son candidatos a tratamiento con metformina de acuerdo a los criterios establecidos por la clínica de obesidad de Endocrinología en el periodo comprendido entre septiembre de 2016 a julio de 2017.

Lugar

- Reclutamiento de pacientes: Clínica de Obesidad del HE CMN Siglo XXI.

Procesamiento de muestras

- Laboratorio central HE CMN Siglo XXI de acuerdo a las indicaciones habituales de la clínica de obesidad. No se tomarán estudios adicionales especiales para el protocolo.

Análisis de manifestaciones cutáneas de Acantosis Nigricans

- Servicio de Dermatología

Tamaño de muestra:

Tomando en consideración una N de 37 pacientes, correspondientes a los pacientes de primera vez que se espera lleguen a clínica de obesidad del HE CMN siglo XXI durante el periodo de captura de pacientes, así como un nivel de confianza ($Z \alpha$) de 95%. Con una diferencia del 57% de los pacientes con una mejoría en la acantosis medida, se calcula una n=33 pacientes. Se tomarán 17 en cada grupo (con y sin metformina)

Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos de todos los pacientes que presenten criterios de elegibilidad serán invitados a participar.

Procedimientos generales

Ya que no es ético tener pacientes con indicación de metformina a los que no se les otorgue el beneficio del medicamento y la alta probabilidad de tener esta indicación en los pacientes, no se puede tener un grupo control sin metformina. Por lo tanto se comparo a los pacientes que inician tratamiento con metformina con aquellos que ya tienen una dosis efectiva, la cual no se modifico durante el periodo de tres meses y por lo tanto, en caso de tener mejoría en la acantosis, esta podría ser atribuible al cambio de peso por dieta y ejercicio indicado para todos los pacientes de la clínica.

Los co-investigadores de endocrinología evaluaron los días de preconsulta en la clínica de obesidad a los pacientes que cumplan criterios de elegibilidad para ser incluidos en el estudio y fueron enviados a la consulta externa de dermatología durante el mismo día de esa cita para la evaluación por la investigadora principal.

En esa misma visita los co-investigadores de endocrinología se encargaron de:

Tomar datos generales de manera habitual de los cuales se obtendrán los datos para la hoja de recolección de datos (ver anexo 3).

Exploración física básica y antropometría para determinación de peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, tensión arterial sistólica y diastólica, de acuerdo con los criterios habituales de la clínica.

Establecer cita para toma de muestra de sangre periférica en laboratorio central para determinar los parámetros bioquímicos evaluados en el estudio, los cuales se solicitaron de manera rutinaria al inicio y a los 3 meses de seguimiento de todos los pacientes.

Los pacientes que aceptaron acudir a dermatología después de los procedimientos de endocrinología, acudieron al 4º piso a consulta externa. Durante esta cita se les explicó el propósito y las generalidades del estudio y firmaron si está de acuerdo la carta de consentimiento informado. Los pacientes que aceptaron participar en el estudio, fueron evaluados de acuerdo a los procedimientos de consulta externa de dermatología de la siguiente manera:

Recibieron una consulta de valoración por la investigadora principal dentro del horario asignado a consulta externa de dermatología del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda de Centro Médico Nacional Siglo XXI, que corresponde de las 09:00 a 14:00 hrs con respectivo formato de interconsulta expedido por la clínica de obesidad de endocrinología. Esta valoración se llevo a cabo en uno de los consultorios asignados al servicio de dermatología.

Se informo al paciente el motivo de la valoración, la forma en que seria valorado y en caso de dudas se resolvieron estas, de contar con el consentimiento del paciente, se otorgo un formato de consentimiento informado para ser firmado por el paciente una vez que lo haya leído y comprendido.

Se inicio la valoración con un interrogatorio acerca de los principales antecedentes de importancia y anamnesis detallada de su enfermedad actual (obesidad), hábitos o costumbres de interés para el estudio, tanto de la obesidad como de la dermatosis investigada y de forma general su estilo de vida en busca de factores de riesgo. Finalmente se investigo intervenciones terapéuticas actuales y previas.

Se procedio a solicitar al paciente descubrir las áreas a valorar dando opción de usar bata o permanecer con su ropa de acuerdo a preferencia.

Se presto especial atención en preservar la confidencialidad médico-paciente y la integridad y pudor del paciente durante toda la duración de su consulta.

Se pidio al paciente tomar asiento en la camilla de exploración y se procedio, previa autorización del mismo, a la revisión de las áreas más características de la dermatosis de interés, iniciando con cuello, posteriormente axilas, codos, nudillos, ingles, pliegues abdominales, rodillas y de acuerdo a la orientación clínica otros sitios sospechosos. No se considero necesaria de forma general, la exploración de genitales internos para fines de este estudio.

Se procedio a la exploración física, usando como herramienta la observación cuidadosa, medición de la dermatosis y la palpación de esta.

Iniciamos con la revisión del cuello, asignando un valor de severidad de acuerdo a la escala utilizada para este estudio, en concordancia con esta escala, solo en cuello se determino tanto la extensión de la dermatosis en pulgadas, como la textura de la lesión.

En el resto de las localizaciones se valoro únicamente la presencia o ausencia de la alteración.

Con base en los datos obtenidos por el interrogatorio y hallazgos observados en la exploración física, se realizo llenado de hoja de recolección de datos.

En caso de que el paciente refiera dudas, estas fueron aclaradas en cualquier momento durante la consulta.

De no haber más inquietudes por parte del paciente ni otros datos a recolectar por el investigador se otorgo cita en 3 meses para su revaloración.

Se proporciono una cita subsecuente al paciente a los 3 meses para el mismo procedimiento, esta cita se programo el mismo día de la consulta de endocrinología para evitar gastos adicionales al paciente y a la institución.

Los resultados de laboratorio se recabaron por los investigadores después de haber sido evaluados por el servicio de endocrinología para determinar si requieren algún otro tratamiento urgente o modificación al protocolo habitual de seguimiento.

Los investigadores principales de dermatología se encargaron de recabar resultados y vaciarlos en hoja de recolección de datos. Se seleccionaron para el análisis final a todos aquellos pacientes con datos completos que cumplan criterios de inclusión.

Plan de Análisis estadístico

Se llevo a cabo una descripción general de los datos obtenidos mediante medidas de tendencia central y dispersión. Se reportaron las calificaciones de la escala de acantosis nigricans de cada paciente al inicio y al seguimiento. Se utilizo estadística no paramétrica debido al número esperado de la muestra. Por el número de pacientes se emplea estadística no paramétrica: porcentajes, medianas (rangos intercuartílicos) y correlaciones de Spearman.

Se consideraron estadísticamente significativo con una $p < 0.05$. Se compararon las calificaciones otorgadas a la severidad y extensión de la acantosis antes y después de 3 meses del inicio de la metformina y se compararon contra aquellos pacientes que ya tenían la dosis establecida y fija de metformina para determinar si hubo diferencias.

ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo se apega a los lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki y en la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos

Riesgo de la investigación: de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, capítulo primario, artículo 17, este estudio se considera con riesgo menor al mínimo.

Posibles beneficios: no se obtendrá ningún beneficio directo para los pacientes que participen en este estudio. Sin embargo, se espera que los resultados obtenidos contribuyan a un mayor entendimiento de las alteraciones dermatológicas de la obesidad y con ello un beneficio para la comunidad científica y para la sociedad.

Balance riesgo/beneficio: el balance se inclina hacia el beneficio, considerando que se obtendrá información relevante sobre la fisiopatología de esta pandemia, aportando datos al conocimiento científico y a que los procedimientos para la obtención de los datos no incrementan el riesgo inicial al que el paciente está sometiendo en caso de que no participara en el estudio; la obtención de sangre por punción venosa y revisión dermatológica se encasillan dentro de riesgo menor al mínimo.

Confidencialidad: Este estudio garantiza la confidencialidad de la información ya que todas determinaciones serán almacenadas con el número de registro al protocolo del paciente. Las bases de datos que identifiquen a los pacientes, sólo serán manejadas por el investigador principal.

Obtención de consentimiento informado: se llevará a cabo por los investigadores, el día en que se invite a los pacientes a participar en el protocolo. Previa información sobre el propósito del protocolo y en qué consiste la participación del paciente en el mismo, se llevará a cabo lectura del consentimiento informado en presencia de un testigo que no pertenezca al equipo de investigación (ver anexo 4).

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:

No se requiero financiamiento específico para este protocolo, se cuenta con los recursos humanos y materiales para realizar el protocolo una vez que se autorizado.

Recursos físicos y técnicos: Para la medición de parámetros metabólicos bioquímicos, se realizarán en el laboratorio central, ya que son parte de la evaluación rutinario de los pacientes de la clínica de Obesidad. En cuanto a la obtención de pacientes, el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI cuenta con un flujo continuo de pacientes que ingresan por primera vez a evaluación por lo que no se requiero apoyo de otras unidades ni servicios.

La evaluación cutánea se realizo en las Instalaciones de la consulta externa del Servicio de Dermatología y Micología Médica, con los recursos propios de los investigadores y de la institución. Los investigadores declaron que no existe ningún conflicto de interés.

RESULTADOS

Se recabaron datos de 37 pacientes.

Por el número de pacientes se emplea estadística no paramétrica: porcentajes, medianas (rangos intercuartílicos) y correlaciones de Spearman.

Los datos basales fueron:

El 83.8% fueron mujeres, la mediana de edad fue de 40 años (rangos 34-44) y todos fueron mestizos (no caucásicos). Un 10.9% de los pacientes eran menores de 30 años. Los pacientes refirieron antecedentes familiares de diabetes en el 81.1%, hipertensión en el 86.5%

El 8.1% de los pacientes tuvo antecedentes personales de hiperuricemia, el 27% de dislipidemia, pero solo 16.7% tenía tratamiento en ese momento, 43.2% de hipertensión, pero solo el 37.8% estaba usando antihipertensivos, el 2.7% tenía esteatosis hepática, solo 2 pacientes tuvieron síndrome de ovario poliquístico diagnosticado.

El 37.8% estaba en el rango de prediabetes (glucosa en ayuno de 101-125 o post carga de glucosa de 141-199 mg/dL) y el 2.7% en diabetes (glucosa en ayuno >126 mg/dL o post carga >200 mg/dL).

Ninguno de los pacientes tenía indicada metformina en los 3 meses previos a la evaluación y a todos se les indicó el tratamiento en la clínica de obesidad en la primera evaluación, pero la evaluación se realizó ese mismo día antes de iniciar con el tratamiento.

Se reportaron dentro de los medicamentos usados: ácido acetil salicílico, inhibidores de ARA2 (losartan y telmisartan), beta bloqueadores (metoprolol) bloqueadores de canales de calcio (nifedipino, verapamil), alopurinol, diuréticos (furosemide e hidroclorotiazida, espironolactona), hemorreológicos (pentoxifilina, diosmina/hesperidina), analgésicos (paracetamol, naproxeno, diclofenaco, sulindaco), hormonales (levotiroxina, prednisona), IECAS (Enalapril), hipolipemiantes (pravastatina, bezafibrato), hierro oral, medicamentos gastroenterológicos (aluminio y magnesio, bromuro de pinaverio, omeprazol, senósidos), antidepresivos y neurológicos (fluoxetina, topiramato, imipramina, valproato de magnesio, risperidona), inmunológicos (montelukast), vitamina D, antihistamínicos y neumológicos (loratadina, norfenilefrina, salbutamol, budesonide, teofilina).

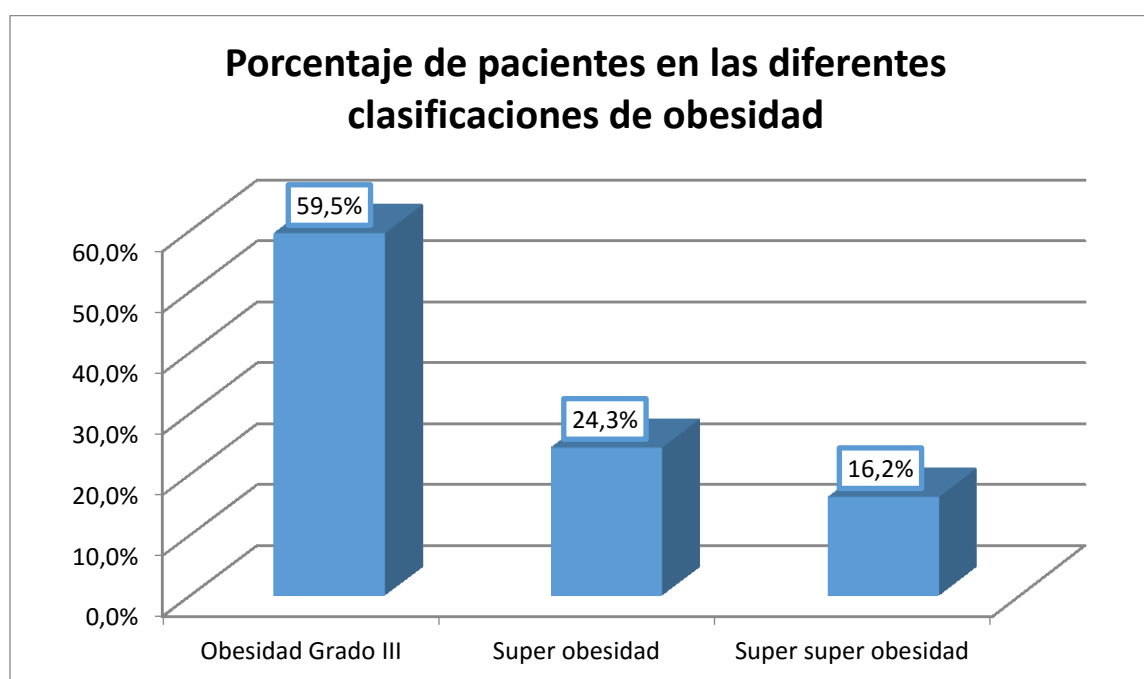
Los medicamentos fueron variados y ninguno predominaba en cuanto a número de prescripciones, el 10.8% de los pacientes tenía un medicamento potencialmente asociado con la presencia de acantosis nigricans.

En cuanto a los parámetros antropométricos, la mediana de IMC fue de 44.8 (41.6-55.0). El 59.5% tuvieron obesidad grado III (IMC de 40-49.9 kg/m²), el 24.3% fue clasificado en super obesidad (IMC de 50-59.9 kg/m²) y el 16.2% como super super

obesidad (IMC > 60 kg/m²). Es importante realizar una diferencia entre hombres y mujeres ya que hay una diferencia en la proporción de pacientes que se encuentran en cada grupo, con un franco predominio de las mujeres. Ver tabla

Parámetro	Mujeres (N=30)	Hombres (N=7)	P
Edad	41 (34-45)	37 (33-41)	0.205
HOMA basal	6.7 (3.8-8.8)	8.1 (5.3-22.5)	1.00
Peso inicial	115 (104.6-131.4)	181 (113-214)	0.604
Estatura	1.58 (1.54-1.63)	1.72 (1.68-1.77)	0.021
IMC inicial	44.1 (41.9-51.3)	59.6 (40.2-68.2)	0.604
Exceso de peso inicial	59 (52-76)	114 (51-142)	0.604

Tabla 11. Tabla que muestra las diferencias entre hombres y mujeres



- *Gráfica No 1. Se representa el porcentaje de pacientes en cada uno de los grados de obesidad: Grado II con IMC de 35.0-39.9 kg/m², obesidad Grado III o IMC de 40-49.9 kg/m², súper obesidad o IMC de 50-59.9 kg/m² y súper súper obesidad (IMC > 60 kg/m²)*

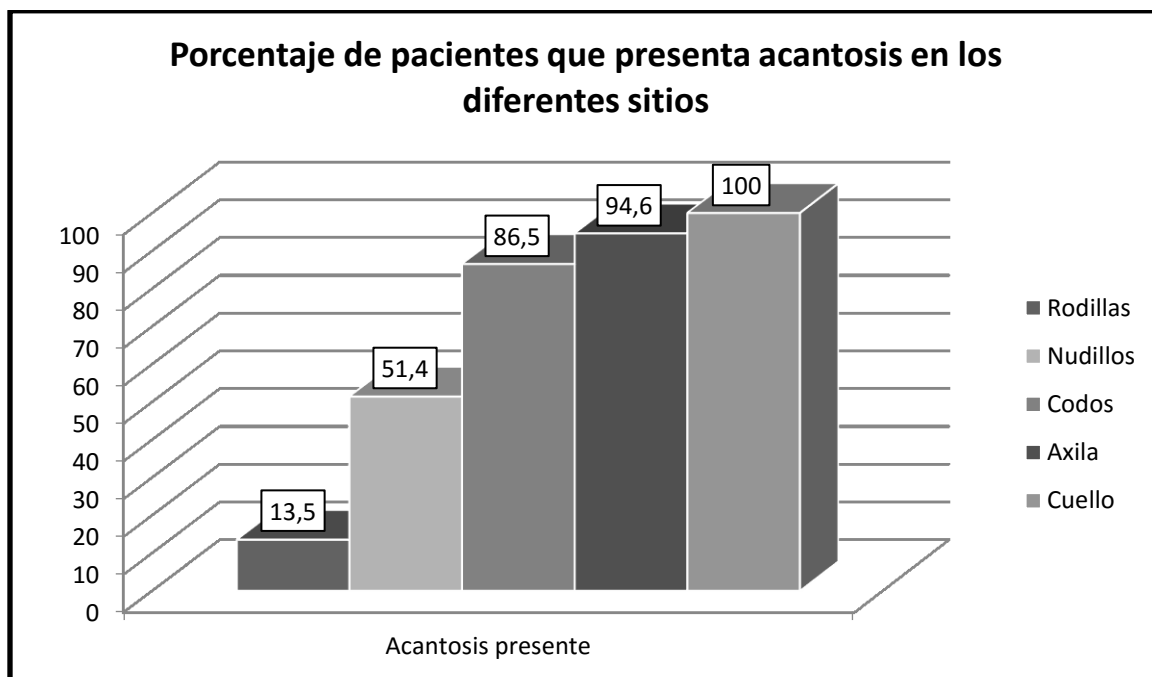
El exceso de peso de acuerdo a la talla fue de 60.6 kg (52.5-80.8), la presión arterial sistólica fue de 120 mmHg (110-130) y la diastólica de 80 (80-90), el perímetro de cadera fue de 141.6 cm (131-153), la cintura fue de 126 cm (120-136), el índice de cintura cadera fue de 0.91 (0.85-0.95, lo normal es menos de 0.50)

La mediana de la glucosa basal en ayuno fue de 98 (90-111), la Hb glucosilada 5.5% (5.3-6.0), los pacientes tenían un HOMA de 6.67 (4.1-10.1, normal <2), los triglicéridos

de 188 mg/dL (139-228, normal menos de 150), el colesterol basal de 166 (158-195), ácido úrico 5.2 (4.7-6.7), LDL 95 (71-111), HDL 42 (36-50)

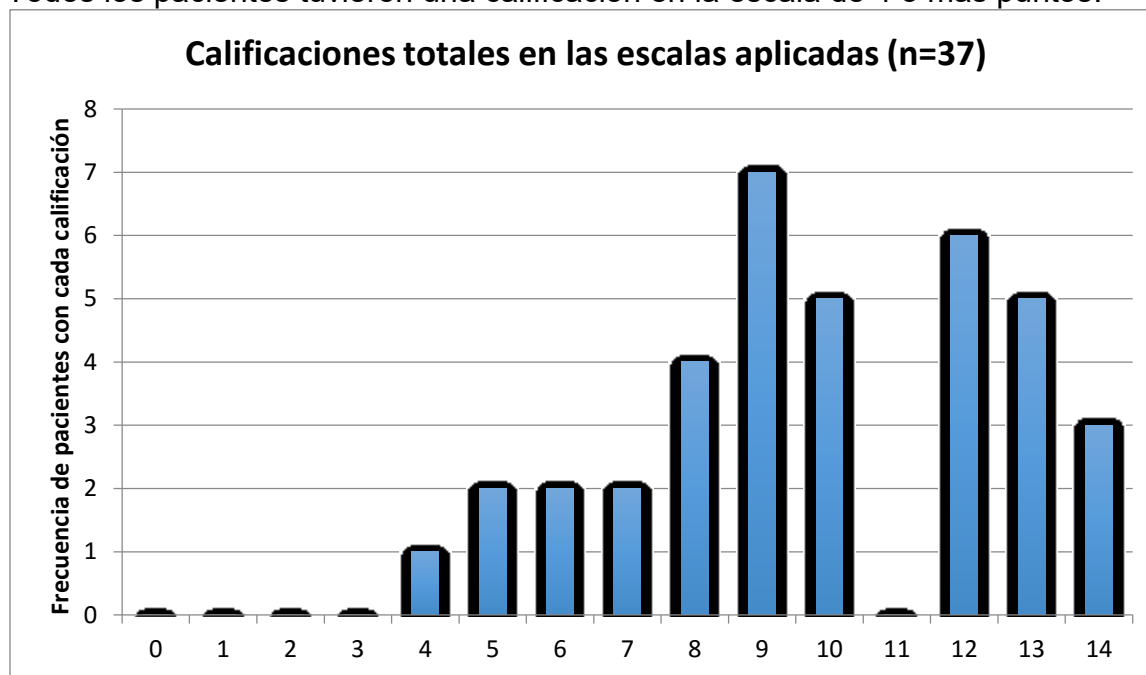
Los pacientes tuvieron una mediana de 3 fibromas (rangos intercuartílicos de de 0 a 10)

En cuanto a la evaluación de la acantosis basal, el 100% de los pacientes presentaron acantosis por lo menos en uno de los sitios evaluados. El sitio más frecuente fue el cuello (100%) seguido por la axila (94.6%) y posteriormente en codos (86.5%). Más de la mitad de los pacientes tuvo acantosis en los nudillos y solamente el 13.5% en las rodillas.



Grafica No 2. Porcentaje de pacientes que presentó acantosis nigricans en los diferentes sitios evaluados.

Todos los pacientes tuvieron una calificación en la escala de 4 o más puntos.



- *Gráfica no. 3. Se expresa el número de pacientes que obtuvo una calificación determinada. Todos los pacientes tuvieron mínimo 4 puntos y la mayoría calificaron en grados altos de la escala.*

Al desglosar los resultados de acuerdo a la escala utilizada, cada sitio tuvo una calificación distinta de acuerdo a la severidad y textura, los resultados se mencionan en las tablas siguientes:

Severidad (calificación)	Cuello %	Axilas %
Ausente (0)	0	5.4
Presente pero no visible (1)	0	5.4
Leve(2)	10.8	32.4
Moderado (3)	43.2	32.4
Severo (4)	45.9	24.3

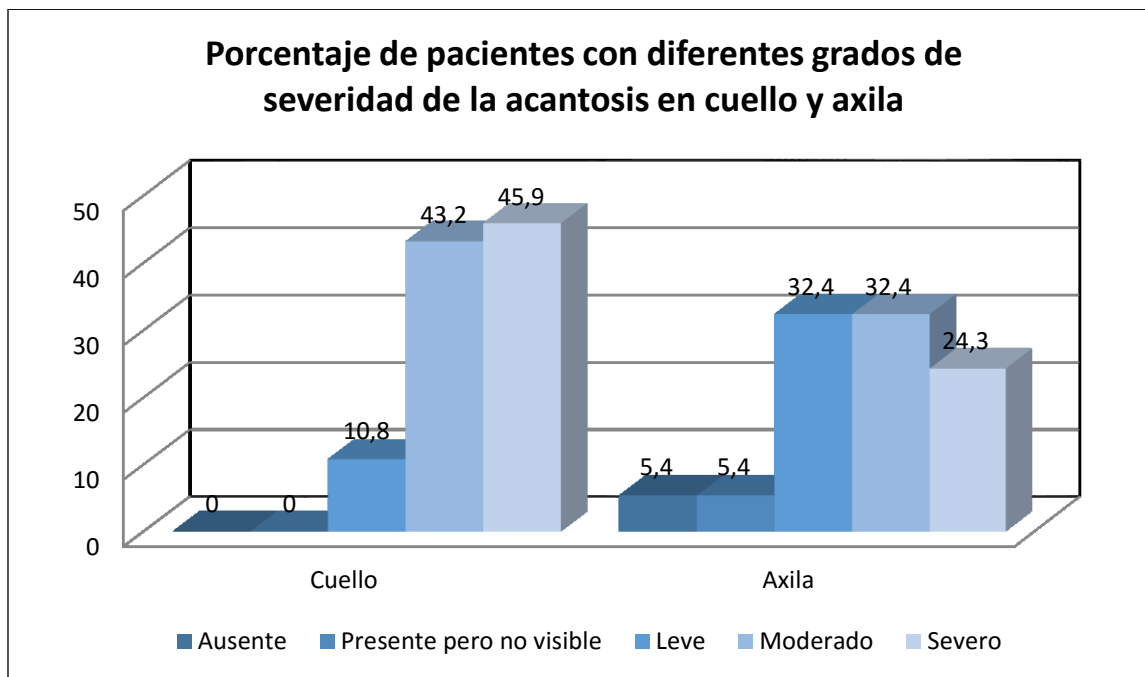
Tabla 12. Severidad de AN en cuello y axilas

Severidad	Nudillos %	Codos %	Rodillas %
Ausente(0)	48.6	13.5%	86.5
Presente(1)	51.4	86.5	13.5

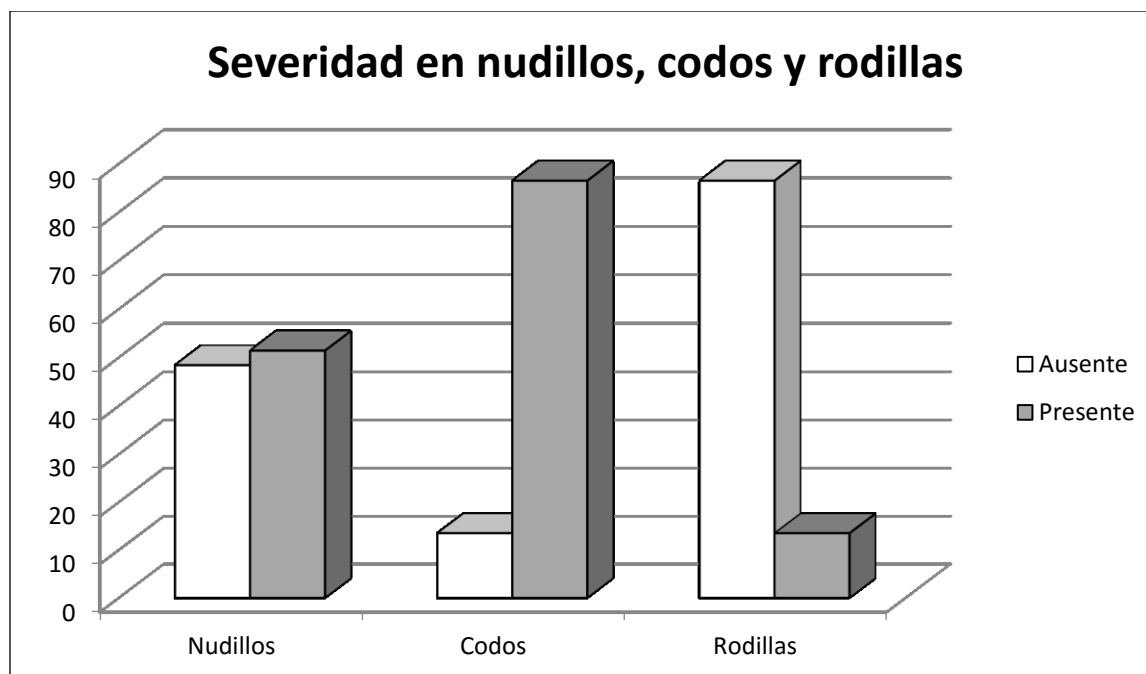
Tabla 13. Severidad de AN en nudillos, codos y rodillas

Textura	Cuello %
Suave (0)	0.0
Áspera (1)	10.8
Engrosada(2)	59.5
Muy engrosada (3)	29.7
Total	100.0

Tabla 14. Severidad encontrada de la textura en cuello



Gráfica no. 4. Porcentaje de pacientes con los diferentes grados de severidad en cuello y axila. Se aprecia que los más frecuentes fueron los grados moderados a severos.

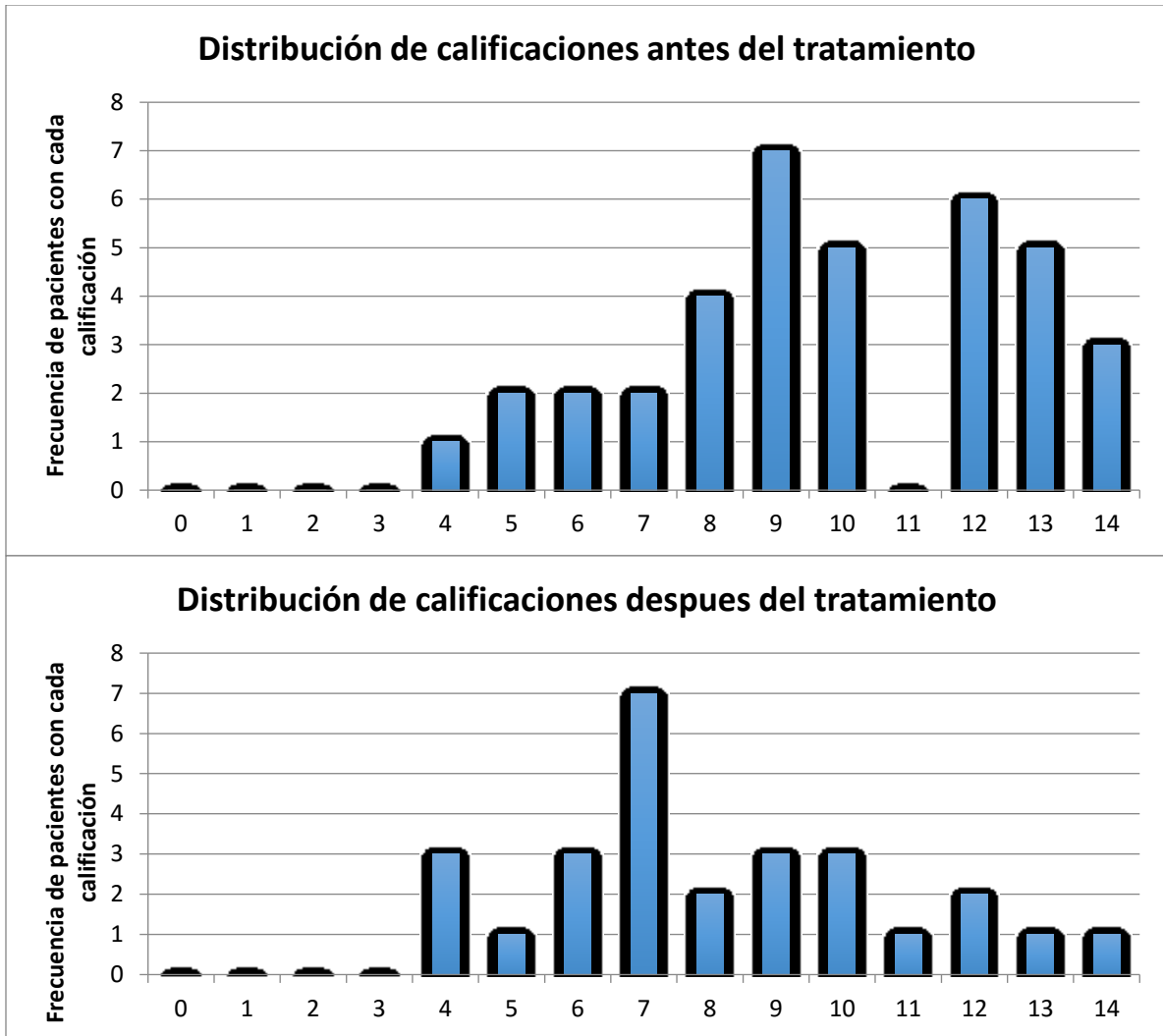


Gráfica no. 5. Porcentaje de pacientes con acantosis en nudillos, codos y rodillas. Se aprecia que el sitio mas frecuente fue en codos.

En la segunda evaluación hubo 27 pacientes.

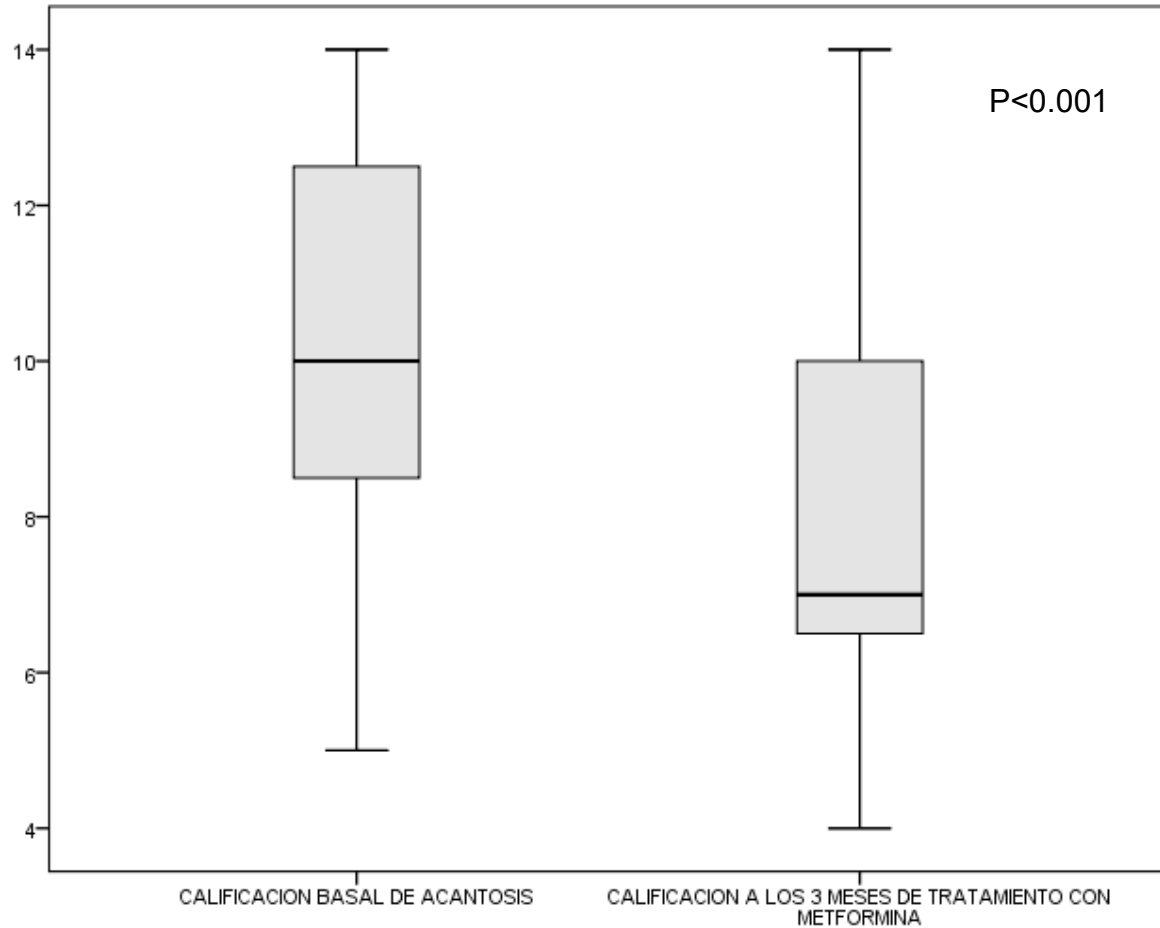
Aspecto calificado	Basal en puntos Mediana(RIC) (n=37)	Seguimiento en puntos Mediana(RIC) (n=27)	P
Peso	116 (107-135)	115 (104-133)	<0.001
IMC	44.8 (41.6-55.0)	45.7 (40-1-54.6)	<0.001
Exceso de peso	60.6 (52.3-80.8)	58.8 (48.7-77.5)	<0.001
HOMA-IR	6.67 (4.07-10.07)	4.67 (1.62-6.91)	0.001
Severidad en cuello	3 (3-4)	3 (3-4)	0.003
Textura cuello	2 (2-2)	1 (1-2)	<0.001
Severidad axila	2 (2-3)	2 (1-3)	<0.001
Nudillos	1 (0-1)	1 (0-1)	0.317
Codos	1 (1-1)	1 (1-1)	1.000
Rodillas	0 (0-0)	0 (0-0)	1.000
Total	9 (7-12)	7.0 (6.0-10)	<0.001

Tabla 15. Comparación entre las calificaciones basales y a los 3 meses. Se observa una reducción significativa en la calificación de la textura de cuello y en el total de la calificación. El valor de HOMA-IR también disminuyo con lo que se observa una mejoría general por datos clínicos y bioquímicos de la RI con el uso de metformina después de 3 meses.



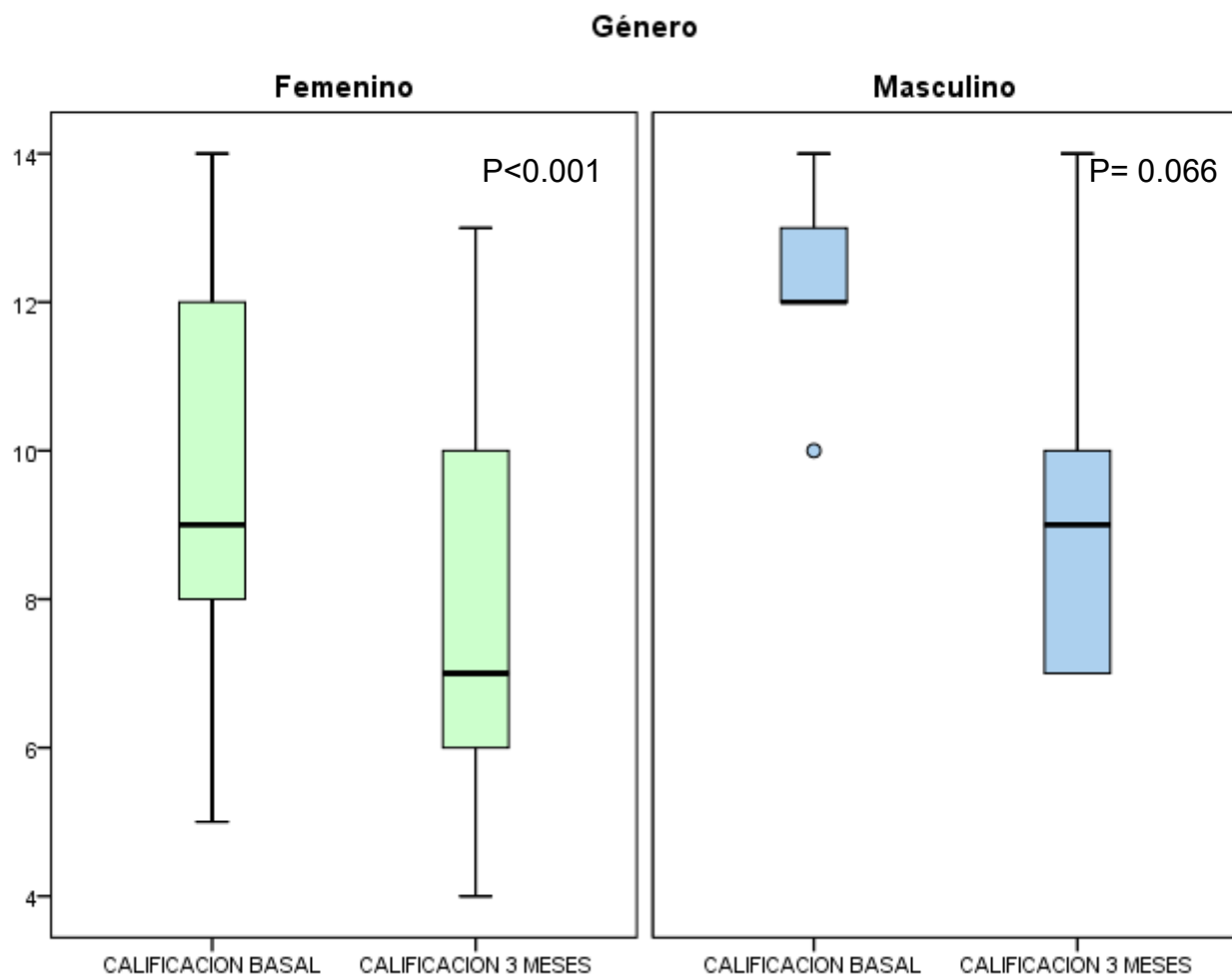
Grafica 6. Comparación de la distribución de calificaciones antes y después del tratamiento. Se aprecia que antes del tratamiento la mayor parte de los pacientes se encuentran en las calificaciones mas altas (9 o más) mientras que después del tratamiento la distribución se modifica para encontrar a los pacientes en 7.

Gráfica 7. Diferencia de calificación basal y a los 3 meses de seguimiento (ver anexo 1)



Gráfica 8. Reducción de calificación basal y a los 3 meses de seguimiento (ver anexo 1).

Al separar a los pacientes en hombres y mujeres se aprecia que la calificación inicial es mayor en los hombres que en las mujeres, sin embargo en ambos grupos hay diferencia significativa entre antes y después del tratamiento. Las mujeres inician en una calificación cercana al 9 y terminan en 7 mientras que los hombres inician más cercanos al 12 y terminan en 9. Debido a la menor cantidad de hombres en la muestra, estas diferencias no son significativas en el género masculino pero si en el femenino.



Grafica 9. Gráfica de caja y bigote que muestra la diferencia de calificaciones entre hombres y mujeres.

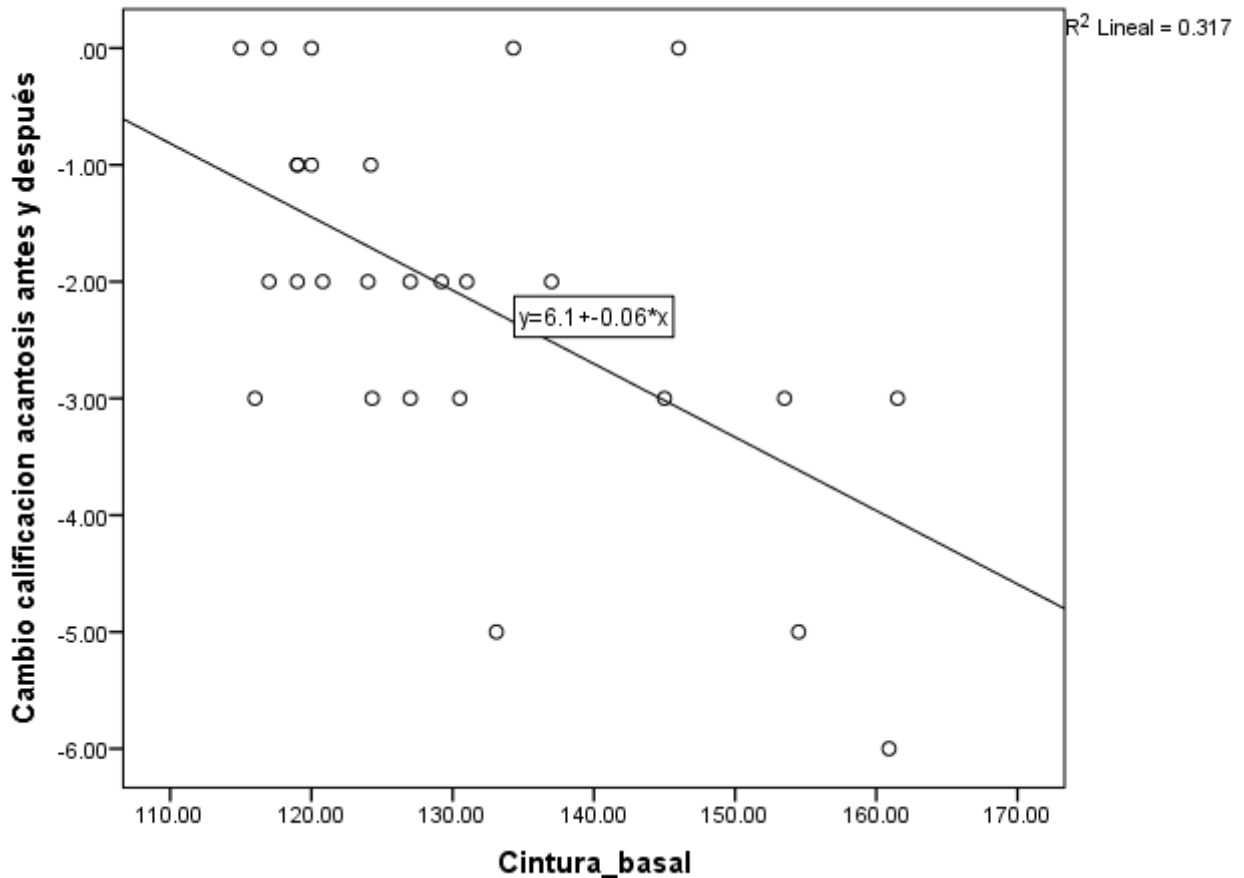
Al hacer correlaciones de spearman, en el grupo total no hay una correlación entre el HOMA basal y la calificación basal de acantosis ($p=0.376$), tampoco correlaciona la calificación con el IMC (0.080). El HOMA y el IMC no correlacionan tampoco ($p=0.517$). Tampoco existe correlación al estratificar por sexo, ni por grado de obesidad, ni por índices antropométricos, ni por edad. Es importante resaltar que solamente dos pacientes tuvieron HOMA normal, mientras que todos los demás estarían en un nivel considerado como elevado.

Existe una correlación moderada de la calificación basal con el exceso de peso inicial, es decir entre más kilos de exceso de peso mayor calificación: ($r = 0.385$, $p=0.019$)

No hubo una correlación significativa entre el cambio de número total de kilos de exceso de peso con el cambio de calificación antes y después ($R=0.359$, $p=0.066$). Es decir, los pacientes que perdieron más kilos de exceso de peso, no cambiaron más de calificación de acantosis. El cambio en la calificación tampoco tuvo que ver con la edad, ni el IMC ni la calificación basal o los cambios en IMC, ni los índices antropométricos basales ni con el HOMA.

En el único parámetro en el que se aprecia una diferencia es en el perímetro de cintura. Los pacientes con menor circunferencia de cintura tuvieron menor calificación basal (no significativa, $p=0.089$) y más cambio en la calificación de acantosis ($R -0.507$, $p=0.007$), a pesar de que el peso total que perdieron fue similar a los demás pacientes.

Correlación entre el cambio de calificación de acantosis antes y después versus el perímetro basal de cintura



Gráfica 10. Los pacientes que de manera inicial tenían mayor perímetro de cintura fueron los que tuvieron mayor reducción de calificación de acantosis a los 3 meses de tratamiento con metformina.

Al hacer una curva de ROC apreciamos que los pacientes que tienen un perímetro de cintura mayor a 120 cm tienen mayores probabilidades de reducir su calificación de acantosis después de 3 meses de tratamiento. Este punto tiene poca sensibilidad y especificidad ya que representa una sensibilidad del 73% con especificidad del 50% y un área bajo la curva de 0.627

Esto podría significar que la distribución de la grasa tiene que ver con el resultado, sin embargo no se observó lo mismo para el perímetro de cadera ni el índice cintura cadera.

Discusión:

Este estudio se realizó en pacientes con obesidad grado III, que corresponde al grado de mayor severidad.

En nuestro estudio la mayoría de los pacientes refirió tener al menos 1 familiar con diabetes mellitus (81%) e hipertensión (86%), esto concuerda con las estadísticas reportadas en la literatura, pudiendo incluso ser discretamente más altos, esto puede asociarse al tipo de pacientes de nuestra muestra, en quienes el grado de obesidad corresponde al de mayor severidad en base a las clasificaciones actuales. Es posible que el peso de la carga genética sea más significativa en un paciente que desarrolla un grado de obesidad III (criterio para la participación de nuestros pacientes) que otro con obesidad grado I o II. Además de la genética propiamente, respecto a la obesidad se habla de una herencia plurifactorial, donde el medio en que se desarrolla un individuo, sus hábitos y el estilo de vida también forma parte de los primeros factores etiológicos que culminan en el desarrollo de la obesidad.

Pudimos observar que as del 10% de los pacientes fueron menores de 30 años lo cual refleja la severidad de la epidemia de obesidad ya que pacientes de 18 a 29 años se encuentran ya con grados severos de obesidad. Las calificaciones basales no tuvieron correlación con los estudios de laboratorio. No hubo asociación entre las glucosas, lípidos, presión arterial, ácido úrico ni otros índices antropométricos de los pacientes y la calificación obtenida

El 10.8 se reportó con uso de medicamentos que potencialmente pueden ser causa de la aparición de AN, sin embargo estos medicamentos específicamente fueron Corticosteroides inhalados, prescritos a los pacientes posteriormente al desarrollo de la obesidad y la dermatosis según refirieron y la indicación fue por apnea del sueño, una de las enfermedades ligadas fuertemente a la obesidad.

Las hormonas sexuales tienen una gran influencia en diversas manifestaciones de enfermedades de todo tipo, incluyendo el síndrome metabólico. En las grandes cohortes de pacientes con obesidad severa se aprecia que existe un predominio leve de mujeres y que los IMC de ellas pueden llegar a ser bastante similares a los de los hombres, lo cual refleja la gran prevalencia de obesidad severa en las mujeres en nuestro país. En este grupo esta predominancia es aparente, sin embargo los hombres parecen tener un peso mayor e IMC sin embargo la cantidad de pacientes hace que no se aprecie una diferencia significativa en estos grupos.

La AN se observó en el 100% y la mayoría obtuvo calificaciones altas de acuerdo a la única escala validada para esta dermatosis realizada por Burke (52). En todos ellos tuvieron HI y RI calculada por índice de HOMA al momento de la primera evaluación.

Los pacientes que recibieron tratamiento con metformina refirieron mejoría variable principalmente en la intensidad de la hiperpigmentación, la textura y/o la extensión de las placas. Sin embargo, todos ellos refirieron también haber realizado cambios

en su estilo de vida para la reducción de su peso, lo que dificulta valorar que tan significativa es la intervención del fármaco por si solo en los cambios cutáneos observados (ver anexo 1).

Ya que los nudillos, codos y rodillas solo se califican como ausente o presente es de esperar que no se detecten diferencias en la calificación absoluta, sin embargo es interesante notar que los pacientes que tuvieron seguimiento no tuvieron mejoría de la acantosis en estas zonas, es decir, no hubo pacientes que pasaran de presente a ausente en estos sitios. Es posible que solamente con una evaluación de severidad como en cuello y en axila pudiera detectarse diferencias en estos sitios (ver anexo 1. fig. 7)

Parece razonable asociar, aunado a los cambios en el estilo de vida, el uso de metformina a dosis terapéuticas con mejoría en los cambios cutáneos presentes en la AN. Vale la pena tener en cuenta que la disminución de la severidad observada en la AN con el uso del tratamiento sistémico con metformina representa mucho más la una mejoría del aspecto de la piel afectada, sino que es consecuencia de una mejor sensibilidad de las células para la utilización de la insulina con los consiguientes beneficios en la salud de las personas.

Con respecto a estudios previos la frecuencia con la que se presentó la AN en nuestros pacientes los datos concuerdan con lo publicado en otros estudios como el realizado en el 2011 en esta ciudad donde su población tuvo cierta similitud con la nuestra ya que también eran pacientes candidatos a cirugía bariátrica. Nosotros determinamos la dermatosis en el 100% de nuestros pacientes, ellos lo reportaron en 97% del total de su muestras (la cual a diferencia de la nuestra, fue heterogénea en rango de edad incluyendo niños, adolescentes y adultos e IMC desde la delgadez hasta la obesidad grado III) pero, en el caso de los individuos con obesidad grado II y III también se reportó la presencia de AN en todos ellos.

En nuestro estudio no pudo evidenciarse relaciones significativas entre el grado de obesidad y otros parámetros bioquímicos o la severidad de la AN, sin embargo esto puede explicarse por lo homogéneo de nuestra muestra, no se incluyó ningún paciente con sobrepeso ni con obesidad grado I o II, solo se incluyó pacientes con obesidad severa grado III, por esto hay un margen muy estrecho que nos de la pauta para comparar parámetros conforme el grado de obesidad aumente ya que todos ellos similares respecto a su IMC

Esta RI como se ha mencionado en múltiples estudios, es de suma importancia ya que se considera un factor de riesgo independiente para riesgo cardiovascular y DM2 y se relaciona directamente con el resto de los componentes que integran el síndrome metabólico. Todos nuestros pacientes evidenciaron un estado de RI clínicamente que concorda con los datos bioquímicos. Ninguno de ellos presentó AN sin confirmarse RI por HOMA ni un HOMA elevado sin AN.

Este signo clínico nos ofrece la oportunidad de ser detectado fácilmente durante la exploración física, lo cual es una ventaja al poder reconocerse no solo por el médico dermatólogo, sino en general por los profesionales de la salud.

La AN es una herramienta valiosa principalmente en la población tanto médica como la población general que no cuenta con fácil acceso a centros hospitalarios donde se realicen pruebas, desde las más comunes como la determinación de glucosa central hasta otras de aun menor disponibilidad como la cuantificación sérica de insulina. Respecto a esto, habiendo sido la demostración de hiperinsulinemia asociada a la obesidad y AN en nuestros pacientes, nos merece especial mención ya que no solo sería importante contar con la disponibilidad de la prueba, sino tener el conocimiento correcto de su traducción y la utilidad de esta para obtener otros parámetros como el índice de HOMA, el cual fue el método que elegimos en nuestro estudio determinar la presencia de resistencia a la insulina y que en es poco conocido y utilizado por los médicos no especialistas en este campo, principalmente médicos endocrinólogos.

Si bien el estándar de oro para determinar esta alteración metabólica es el “clamp de euglucemia”, esta es una técnica cara que no se realiza de forma rutinaria sino solo en casos especiales para investigación, así pues, el índice de HOMA actualmente se considera el mejor método para estimar la resistencia a la insulina basal con resultados muy semejantes a los que se obtienen por el método antes mencionado.

En nuestro estudio se evidencia una franca relación entre la presencia de obesidad extrema, acantosis nigricans y resistencia a la insulina en el 100% de nuestros pacientes

Conclusión: La AN es un signo clínico confiable de RI. Su búsqueda como parte de la detección de sujetos con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular aun es poco frecuente en la práctica clínica. Los pacientes en este estudio tuvieron obesidad grado III o severa, en la mayoría de ellos se documentó hiperinsulinemia y en el 100% se obtuvo un índice de HOMA elevado que indicó que cursaban con un estado de RI. Clínicamente estuvo concordante con la presencia de AN en todos ellos. Si bien las características de la muestra limitó la posibilidad de realizar correlaciones, es importante destacar que la dermatosis mostró disminución de su severidad tras el uso de metformina, aun en ausencia de la disminución de su peso o de los cambios mostrados en otros parámetros, esto a pesar de recibir el tratamiento por un lapso relativamente corto al realizarse la segunda evaluación, por lo que es lógico concluir que el uso de este fármaco es útil para el tratamiento de AN asociada a la obesidad y más allá de la mejoría de las lesiones en la piel, la traducción clínica es aun de mayor importancia al reflejar su acción favorable en la RI (ver anexo 1).

Es prudente sugerir que en un paciente con sospecha de RI, la búsqueda intencionada y la detección de AN es suficiente para apoyar el diagnóstico planteando así las medidas terapéuticas farmacológicas y/o no farmacológicas que beneficien al paciente. A nuestra consideración metformina debe ser la primera línea de tratamiento para la AN en un paciente con obesidad severa.

El uso adicional de otros tratamientos tópicos o sistémicos puede ser beneficioso y debe considerarse individualmente según el caso. La importancia de ofrecer tratamiento a un paciente con características como las estudiadas en este trabajo puede verse desde diferentes perspectivas.

La razón de mayor peso es disminuir los factores de riesgo asociados a RI ampliamente descritos en la literatura médica y que actualmente se presentan como un problema de salud pública, siendo la principal causa de morbimortalidad en países como el nuestro y representando una carga económica considerable para el sistema de salud.

No obstante, como dermatólogos es frecuente observar que algunas de las enfermedades que afectan a la piel tienen su mayor repercusión en el paciente por el impacto que causan sobre su calidad de vida, afectando su autoestima y limitando su interacción social, favoreciendo incluso otros estados patológicos en el ámbito de la salud mental como ansiedad y depresión.

Tanto la ansiedad como la depresión se detectan frecuentemente en pacientes con obesidad como uno de los factores implicados en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad.

Las dermatosis asociadas a obesidad se han descrito en otros estudios y algunas de ellas son causa de gran impacto en la calidad de vida del paciente como la hidrosadenitis supurativa, psoriasis etc.

En el caso de la AN este impacto es menor, sin embargo, pudimos observar a través de nuestro estudio que se encuentra presente. Los pacientes frecuentemente refirieron vergüenza por mostrar las áreas afectadas de su piel y en el caso de las zonas expuestas como el cuello, causaban inseguridad por percibir rechazo de otras personas. La mayoría de los pacientes en este estudio desconocía la causa de las dermatosis que se encontraron, específicamente AN que muchas veces estuvo acompañada de fibromas laxos en cantidades variables. Asociaban las placas engrosadas e hiperpigmentadas características de la AN principalmente a falta de higiene y exposición solar por lo que realizaban medidas como el tallado de la piel durante el baño con materiales diversos, lo cual podía ser contraproducente. En el caso de los fibromas comúnmente se piensa que son “verrugas” de causa infecciosa.

Por todo lo anterior tiene importancia para los dermatólogos al contar con opciones que ofrecer al paciente que busca nuestra atención para el tratamiento de la dermatosis. En un paciente aparentemente sano con el que podemos ser el médico de primer contacto, detectar el problema y canalizar al paciente para su valoración integral es importante. Sin embargo nuestra intervención no debe limitarse a eso, sino que podemos ofrecer una terapia que busque mejorar las condiciones de la piel por la cual el paciente busca nuestra atención. El uso de metformina ha demostrado a través de diversos estudios (tanto relacionados a DM, RI, AN y otras nuevas indicaciones), ser seguro, accesible y efectivo en grados variables. En México el uso de este medicamento en el campo dermatológico no es habitual y se deja muchas veces para otras especialidades como endocrinología o medicina interna, pero puede ser manejado por el médico dermatólogo para el tratamiento de AN e incluso, otras dermatosis en las que actualmente comienza a describirse su uso como parte del arsenal terapéutico como las alteraciones de la pigmentación, acné, psoriasis, entre otras.

Además del uso de metformina debemos conocer, que si bien otros tratamientos, principalmente se uso tópico como los retinoides, análogos de vitamina D, etc. usualmente no son suficientes para la remisión de la AN, son parte del tratamiento con el que se obtienen buenos resultados y mejoría aunque variable por lo que podemos disponer de ellos como tratamiento adyuvante a la metformina en particular, ya sea indicada por nosotros y previamente por otro médico.

Nuestro estudio puede ser una pauta para otros estudios nuevos que busquen valorar la respuesta a terapias como metformina a un mayor lapso de tiempo o seguimiento a través de más de dos valoraciones donde sería interesante observar cuánto más puede continuar mejorando el paciente en cuanto a la dermatosis y RI. También puede ser un parteaguas para estudios donde se indique una terapia combinada tanto sistémica como tópica para determinar los mejores esquemas. Así mismo, nuestro estudio muestra la necesidad de plantear nuevas opciones a la escala actual para la valoración de AN ya que esta se limita en la evaluación de 5 sitios anatómicos, dejando fuera otros que frecuentemente se encuentran afectados como las regiones inguinales y otros más que aun siendo menos frecuentes se encuentran descritos. Consideramos

que de la misma forma e incluso mas detalladamente que la evaluacion que se hace en el cuello de acuerdo a la escala de Burke (52), deben evaluarse el resto de los sitios de afeccion de la dermatosis ya que en nuestro estudio, a pesar de observar que la afeccion en sitios como codo, nudillos y rodillas presentaban mejoría (dada por menor intensidad de la hiperpigmentación, aplanamiento de las placas y disminución del tamaño de la lesión) no pudo evidenciarse con la escala utilizada por valorar solo la presencia o ausencia de la dermatosis (ver anexo 2). Una nueva escala que tenga en consideración estos cambios puede ofrecer mayor información de la severidad de la AN pero como en este caso, puede ser útil para valorar de forma indirecta la evolución de un paciente con RI en quien se están realizando intervenciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFIA

1. Melissa Velilla Contreras y col. The skin: An Integral Approach, Beyond the Barrier Function. *Dermatologia CMQ* 2016;14(4):328-329.
2. Pollitzer S. Acanthosis nigricans: a symptom of a disorder of the abdominal sympathetic. *J Am Med Assoc.* 1909;53(17):1369–1373.
3. Ng HY. Acanthosis nigricans in obese adolescents: prevalence, impact, and management challenges. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics.* 2017;8:1-10.
4. Robinson SS, Tasker S. Acanthosis nigricans juvenilis associated with obesity: report of a case, with observations on endocrine dysfunction in benign acanthosis nigricans. *Arch Dermatol Syphilol.* 1947;55(6):749–760.
5. Hermanns-Le T, Scheen A, Pierard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(3):199–203.
6. Barbato MT, Criado PR, Silva AK, Averbek E, Guerini MB, Sa NB. Association of acanthosis nigricans and skin tags with insulin resistance. *An Bras Dermatol.* 2012;87(1):97-104.
7. González-Saldivar, G., Rodríguez-Gutiérrez, R., Ocampo-Candiani, J. et al. Skin Manifestations of Insulin Resistance: From a Biochemical Stance to a Clinical Diagnosis and Management. *Dermatol Ther (Heidelb)* (2017) 7: 37.
8. Pinheiro A.C., Rojas P., Carrasco F., Gómez P., Mayas N., Morales I.. Acanthosis nigricans as an indicator of insulin resistance in Chilean adult population. *Nutr. Hosp.* 2011; 26(5): 940-944.
9. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(1):1–19.
10. Hermanns-Le T, Hermanns JF, Pierard GE. Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(1):12–14.
11. Romo A, Benavides S. Treatment options in insulin resistance obesity-related acanthosis nigricans. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1090–1094.
12. Dassanayake et al.: Prevalence of Acanthosis Nigricans in an urban population in Sri Lanka and its utility to detect metabolic syndrome. *BMC Research Notes* 2011 4:25.
13. Meghana Madhukar Piske. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatology Online Journal - July-September 2014 - Volume 5 - Issue 3*-239
14. González, Liliana; Peñaranda, Elkin. Acanthosis nigricans: two presentations of the same disease. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2010;18: 248-50.
15. García-Hidalgo L, Orozco-Topete R, González Barranco J, Villa AR, Dalman JJ, Ortiz Pedroza G. Dermatoses in 156 obese adults. *Obes Res.* 1999;7:299-302.
16. Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ: Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med* 1989, 87:269-72.
17. Hud JA, Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol.* 1992;128(7):941–944.
18. Kong AS, Williams RL, Smith M, Sussman AL, Skipper B, Andrew C, Rhyne RL: Acanthosis Nigricans and diabetes Risk factors: Prevalence in Young

- persons seen in South Western US primary care practices. *Ann Fam Med* 2007, 5:202-208.
19. Kong A, Williams RL, Rhyne R, et al. Acanthosis nigricans: high prevalence and association with diabetes in a practice-based research network consortium - a Primary care Multi-Ethnic Network (PRIME Net) study. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*. 2010;23(4):476-485.
 20. Buzási, Katalin et al. Acanthosis nigricans as a local cutaneous side effect of repeated human insulin injections. *Diabetes Research and Clinical Practice* , Volume 94 , Issue 2 , e34 - e36
 21. Huang, Yueye et al. The Clinical Characteristics of Obese Patients with Acanthosis Nigricans and Its Independent Risk Factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017; 125 (03):191-195.
 22. Schilling and Crook. Cutaneous signs and cardiovascular risk. *International Journal of Dermatology* 2014, 53, 1062–1069.
 23. Rivers J. Addressing obesity related skin-disease. *J Cutan Med Surg*. 2012; 16 (6): 381-384.
 24. R. Valdés Rodríguez, et al.: Acrocordones y Acanthosis nigricans. *Gaceta Médica de México*. 2011;147
 25. Bellot-Rojas P, Posadas-Sanchez R, Caracas-Portilla N, et al. Comparison of metformin versus rosiglitazone in patients with acanthosis nigricans: a pilot study. *J Drugs Dermatol* 2006;5:884
 26. Behrang E, Rahmanifar H, Photoclinic. *Arch Iran Med*. 2013; 16(8): 493 – 494.
 27. Herrera Ceballos Enrique, Moreno Carazo Abelardo, Requena Caballero Luis, Rodríguez Peralto Jose Luis. *Dermatopatología. Correlación clínico-patológica. Área Científica Menarini*. 2007. 23-25.
 28. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999; 402: 880–883.
 29. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Caballero-Mendoza E, et al. Oral manifestations as a hallmark of malignant acanthosis nigricans. *J Oral- Pathol Med* 1999; 28: 278–281.
 30. H.S. Molina y cols. Carga económica de la obesidad y sus comorbilidades en pacientes adultos en México. *Pharmacoecoon Span Res Artic* (2015) 12:115–122
 31. Hojas de información de la Organización mundial de la salud revisada de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
 32. Barquera S, Campos Nonato I, Hernández Barrera L, Rivera Dommarco J. ENSANUT 2012 (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012) [Internet]. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/ObesidadAdultos.pdf>
 33. American Diabetes Association Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes—2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S1–S138
 34. AMA House of Delegates. Resolution 420. Recognition of Obesity as a Disease. Available from: <http://www.npr.org/documents/2013/jun/ama-resolution-obesity.pdf>. Accessed September 10, 2016.

35. Rajeev SP, Wilding J. Etiopathogenesis of obesity. In: Obesity, Bariatric and Metabolic Surgery. Springer; 2016:13–20.
36. Puhl RM, Phelan SM, Nadglowski J, Kyle TK. Overcoming weight bias in the management of patients with diabetes and obesity. *Clin Diabetes*. 2016;34(1):44–50.
37. Plascencia Gómez, M.E. Vega Memije, M. Torres Tamayo y A.A. Rodríguez Carreón. Skin Disorders in Overweight and Obese Patients and Their Relationship With Insulin Dermatology (Actas Dermo-Sifiliográficas, English Edition), 2014-03-01, Volúmen 105, Número 2, Pages 178-185.
38. Ciangura et. al. Obesidad del adulto. EMC - Tratado de medicina. Volume 21 > n°2 > junio 2017
39. González-Saldivar G, Rodríguez-Gutiérrez R, Ocampo-Candiani J, González-González JG, Gómez-Flores M. Skin Manifestations of Insulin Resistance—From a Biochemical Stance to a Clinical Diagnosis and Management. *Dermatología y Terapia* . 2017; 7 (1): 37-51.
40. Golay A. Metformin and body weight. *Int J Obes*. 2008;32:61–72.
41. Murphy-Chutorian B, Han G, Cohen SR. Dermatologic manifestations of diabetes mellitus. a review. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2013;42:869–98.
42. Lee PJ, Cranston I, Amiel SA, O’Rahilly S, Green AA. Effect of metformin on glucose disposal and hyperinsulinaemia in a 14-year-old boy with acanthosis nigricans. *Horm Res* 1997;48:88-92.
43. Miura N, Ikezaki A, Iwama S, Matsuoka H, Ito K, Sugihara S. Genetic factors and clinical significancen of acantosis nigricans in obese japonese children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 170 – 175.
44. Portillo Pineda Abraham, Núñez Olivares Ma. Auxilio, Figueroa Núñez Benigno, Carlos Gómez Alonso, Mejía Rodríguez Oliva. Identificación de Acanthosis nigricans y su relación con obesidad y resistencia a la insulina en niños y adolescentes en una Unidad de Medicina Familiar en Michoacán, México. *Aten Fam* 2011; 18(2):31-34
45. T. M. Wallace and D. R. Matthews. The assessment of insulin resistance in man. 2002 *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 19, 527–534
46. Pattamadilok B, Devpura S, Syed ZU, et al. Quantitative skin color measurements in acanthosis nigricans patients: colorimetry and diffuse reflectance spectroscopy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012;28(4):213–215.
47. Stuart CA, Peters EJ, Prince MJ, Richards G, Cavallo A, Meyer WJ. Insulin resistance with acanthosis nigricans: the roles of obesity and androgen excess. *Metabolism*. 1986;35(3):197–205.
48. Israel Lerman Garber y cols. El síndrome metabólico. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004;12(3):109-122
49. Aguilar, Ananí Alejandra, Díaz Lezama, Diana, García Paredes, Fany et al. Prevalencia de manifestaciones cutáneas en adolescentes con síndrome metabólico evaluados en colegios de Tegucigalpa, Honduras.
50. García-Solís O, Medina-Castillo DE, de la Cruz-López J, Huerta-Alvarado S, Díaz Guadarrama I, Velázquez-Canchola F, et al. Obesidad y dermatosis:

- estudio prospectivo y descriptivo en la clínica de consulta externa Alfredo del Mazo Vélez del ISSEMyM Toluca. *Dermatología Rev Mex.* 2010;54:3-9.
51. Rico Rubio G, Anides Fonseca A., Molina Ayala M. Prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes de la clínica de obesidad del CMN SXXI y su correlación con enfermedades metabólicas. 2015.
 52. Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care.* 1999;22(10):1655–1659
 53. Flores Avilés, E. La obesidad y sus alteraciones dermatológicas. *Investigación. en discapacidad.* 2013; 2: 55-61
 54. Kobaissi HA, Weigensberg MJ, Ball GDC, Cruz ML, Shaibi GQ, Goran MI. Relation between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight Hispanic children at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1412–1416.
 55. Brickman WJ, Binns HJ, Jovanovic BD, et al. Acanthosis nigricans: a common finding in overweight youth. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(6):601–606.
 56. Pattamadilok B, Devpura S, Syed ZU, et al. Quantitative skin color measurements in acanthosis nigricans patients: colorimetry and diffuse reflectance spectroscopy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012;28(4):213–215.
 57. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741–52.
 58. Golomb I, Ben David M, Glass A, Kolitz T, Keidar A. Long-term metabolic effects of laparoscopic sleeve gastrectomy. *JAMA Surg* 2015;150:1051–7.
 59. Czernichow S, Moszkowicz D, Szwarcensztein K, Emery C, Lafuma A, Gourmelen J, et al. Impact of bariatric surgery on the medical management and costs of obese patients in France: an analysis of a national representative claims database. *Obes Surg* 2015;25:986–96.
 60. Lahiri K, Malakar S. Topical tretinoin in acanthosis nigricans. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1996;62:159-61.
 61. Zayed A, Sobhi RM, Abdel Halim DM. Using trichloroacetic acid in the treatment of acanthosis nigricans: A pilot study. *J Dermatolog Treat* 2014;25:223-5.
 62. Gregoriou S, Anyfandakis V, Kontoleon P, Christofi dou E, Rigopoulos D, Kontochristopoulos G. Acanthosis nigricans associated with primary hypogonadism: Successful treatment with topical calcipotriol. *J Dermatolog Treat* 2008;19:373-5.
 63. Epstein E. Podophyllin therapy in acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol* 1951;17:7.
 64. Rosenbach A, Ram R. Treatment of Acanthosis nigricans of the axillae using a long-pulsed (5-msec) alexandrite laser. *Dermatol Surg* 2004;30:1158-60
 65. Katz RA. Treatment of acanthosis nigricans with oral isotretinoin. *Arch Dermatol* 1980;116:110
 66. Bubna AK. Metformin - For the dermatologist. *Indian J Pharmacol.* 2016 Jan-Feb; 48(1): 4–10.

ANEXOS

1. Fotos clínicas.



Fig. 1. a: valoración inicial. b: valoración 3 meses después de iniciar tratamiento con metformina. En fases iniciales las placas de la AN pueden adoptar un aspecto psoriasiforme.



Fig. 2. a: valoración inicial. b: valoración 3 meses después de iniciar tratamiento con metformina.



Fig. 3. a: valoración inicial. b: valoración 3 meses después de iniciar tratamiento con metformina.



Fig. 4. a y c: valoración inicial. b y d: valoración 3 meses después de iniciar tratamiento con metformina.



Fig. 5. a y c valoración inicial. b y d valoración 3 meses después de iniciar tratamiento con metformina.



Fig. 6. a: valoración inicial. b: valoración 3 meses después de iniciar tratamiento con metformina.



Fig. 7. a y c: valoración inicial. b y d: valoración 3 meses después de iniciar tratamiento con metformina. Los nudillos pueden ser el sitio de afección inicial en suetos con RI y peso normal



Fig. 8. a: valoración inicial. b: valoración 3 meses después de iniciar tratamiento con metformina. Cambios sutiles en la textura y extensión de la dermatosis, sin embargo la calificación obtenida se mantiene sin cambios con la escala utilizada.



Fig. 9. a y c: valoración inicial. b y d: valoración 3 meses después de iniciar tratamiento con metformina. Cambios sutiles en la textura y extensión de la dermatosis, sin embargo la calificación obtenida se mantiene sin cambios con la escala utilizada.



Fig. 10. a: valoración inicial. b: valoración 3 meses después de iniciar tratamiento con metformina. Aunque se observa una mejoría evidente, la calificación obtenida con la escala utilizada se mantiene en la máxima puntuación, sin reflejar la mejoría clínica.

ANEXO 2.

Escala de Burke et al.

Cuello Severidad	0 Ausente	1 Presente pero no visible al observador casual, no medible	2 Leve: base de cráneo, no extiende a márgenes del cuello (longitud menor a 7.6 cms)	3 Moderado: en márgenes laterales del cuello (longitud de 7.6-15.2cms.)	4 Severo: visible desde la parte anterior del cuello (longitud mayor de 15.2 “imagine en collar”)
Cuello textura	0 Suave, similar a la piel normal	1 Áspera al tacto	2 Engrosada o elevada de otras áreas	3 Extremadamente engrosada, en campos y valles	
Axila	0 Ausente	1 Presente pero no visible al observador casual, no medible	2 Leve: En porción central de la axila, pudo no ser notada por el paciente	3 Moderado: toda la axila pero no se aprecia cuando está de lado con los brazos abajo	4 Severa: Visible por adelante o atrás del brazo con el paciente de lado
Nudillos	0 Ausente	1 Presente			
Codos	0 Ausente	1 Presente			
Rodillas	0 Ausente	1 Presente			

ANEXO 3. Hoja de captura de datos protocolo Evaluación de la acantosis nigricans con una escala clínica antes y después de la terapia con metformina en pacientes Mexicanos con obesidad severa

Fecha de captura inicial:

Nombre		Sexo	M	F
Afiliación		F. Nac.		
# paciente base		Edad		
Teléfono (opcional)	Casa:	Celular:		

Antecedentes familiares de diabetes Sí No

Antecedentes familiares de hipertensión Sí No

Etnicidad Caucásica No caucásica

ESTUDIOS BASALES

Glucosa basal					
Glucosa 2 horas					
HbA1c				Ácido úrico	
HOMA					

ESTUDIOS SEGUIMIENTO

Glucosa basal		Triglicéridos		C-LDL	
Glucosa 2 horas		Colesterol total		C-HDL	
HbA1c		Insulina		Ácido úrico	
HOMA					

Estatura:

Inicial		
Peso	IMC	Exceso de peso

Presión arterial

Perímetro abdominal	Perímetro cintura	Índice cintura cadera	
3 meses			
Peso	IMC	Exceso de peso	EPP%

Presión arterial

Perímetro abdominal Perímetro cintura Índice cintura cadera

Diagnóstico de hiperuricemia Sí No

Diagnóstico de dislipidemia Sí No

Diagnóstico de hipertensión Sí No

Diagnóstico de esteatosis hepática Sí No

Diagnóstico de ovario poliquístico Sí No

Diagnóstico previo de prediabetes Sí No

Diagnóstico previo de diabetes Sí No

Tiene indicada metformina desde antes Si No (De ser así el paciente se excluye)

Se indicó metformina en clínica de obesidad Sí No

Dosis de metformina indicada:

Otros medicamentos que toma: _____

Alguno de los medicamentos puede causar acantosis Sí No

Número de fibromas:

Calificación de la escala de acantosis basal:

Calificación de la escala de acantosis a los 3 meses:

ANEXO 4. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN,
INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio: **Evaluación de la acantosis nigricans con una escala clínica antes y después de la terapia con metformina en pacientes Mexicanos con obesidad severa**

Lugar y fecha: Ciudad de México; Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Número de registro: R-2017-3601-177

Justificación y objetivo del estudio: ¿Por qué se realiza esta investigación?
Usted está siendo invitado a participar en este estudio debido a que tiene una enfermedad llamada obesidad severa y sus médicos han decidido que debe utilizar el medicamento llamado metformina, ya sea que lo esté tomando desde antes o lo va a empezar hoy. La obesidad es un grave problema de salud mundial, las enfermedades asociadas como la diabetes, la presión alta, las alteraciones en las grasas y enfermedades del corazón, van en aumento en todas las edades. La acantosis nigricans (piel gruesa y oscura) es un problema asociada a la obesidad que aumenta con el grado de obesidad y las enfermedades que tiene el paciente. Saber si tiene acantosis y que tan seria es, puede ofrecer información importante respecto su estado de salud. El tratamiento con algunos medicamentos como metformina han demostrado mejorar la acantosis

nigricans.

El objetivo de este estudio es conocer si la acantosis nigricans se encuentra en los pacientes que acuden a la clínica de obesidad de CMN SXXI y si esta alteración de la piel tiene relación con otras alteraciones relacionadas a la obesidad. También queremos saber si cuando usted baje de peso por la dieta y el ejercicio, además de la metformina existe algún cambio notorio en la piel relacionada a la acantosis nigricans.

Procedimientos:

¿Qué procedimientos se realizarán?

Su participación en este estudio consistiría en los siguiente:

1. Al terminar su consulta de Clínica de obesidad, usted subirá al 4to piso, control B, donde la médico residente de dermatología encargada de la revisión de su piel, le ofrecerá una revisión dermatológica.
2. Responder en primer lugar un pequeño cuestionario donde se tomarán datos generales como su teléfono, fecha de nacimiento, enfermedades padecidas en su familia, las enfermedades que usted padece actualmente y como se encuentra en este momento su salud general y en especial su piel, las medicinas que utiliza. Algunos de estos datos nosotros los podremos tomar del cuestionario que le realizaron su consulta en clínica de obesidad, para utilizar menos de su tiempo en esta revisión.
3. Autorizar la revisión de su piel en los siguientes sitios: cuello, axilas, rodillas, codos y nudillos. Si hubiera necesidad de explorar otro lugar de su piel, se hará cuidando en todo momento su intimidad y pudor. En general, no es necesaria la exploración de sus genitales o partes íntimas.
4. Acudir a una cita 3 meses después, que puede ser el mismo día en que acuda a cita de la Clínica de Obesidad, para volver a revisar su piel de la misma forma que en su primera cita.
5. Usted debe seguir las indicaciones de endocrinología y nutrición así como sus otros médicos ya que la valoración de dermatología no cambiará las dosis de las medicinas que está tomando en este momento ni alterará las citas que usted ya tiene programadas.

Posibles riesgos y molestias:

Sin riesgos. No se le tomarán muestras de piel ni sangre, no se le expondrá a radiación ni medicamentos de ningún

tipo. La revisión es solamente visual.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Usted recibe beneficios al poder recibir una consulta dermatológica donde se le revisara si presenta alteraciones en su piel, en caso de encontrar anomalías, usted podrá recibir información acerca del tipo de lesión presenta y si es bueno o malo y si necesita recibir un tratamiento específico para su piel, además se le informara en su segunda consulta cuanta mejoría ha tenido con el tratamiento que inicio con metformina.

No obstante, usted no recibe directamente el mayor beneficio, porque este será para más pacientes que podrán recibir diagnósticos tempranos cuando otros médicos observen alteraciones en su piel como las que usted presente. Esto es de gran utilidad, principalmente para pacientes que reciben atención en instituciones médicas con menos recursos diagnósticos. Usted no recibirá un pago de ningún tipo por participar en este estudio.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Los resultados de su mejoría se le informaran durante sus consultas en los servicios de clínica de obesidad y dermatología. Los resultados del estudio no podrán otorgarse a usted ya que deberán realizarse análisis matemáticos con los datos obtenidos. Tampoco cambiarán el tratamiento hasta el momento establecido. Los resultados no se integrarán a su expediente médico, sin embargo si usted quiere conocer el resultado puede solicitarlo a cualquier miembro del equipo de investigación.

Participación o retiro:

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir en cualquier momento retirarse del estudio sin que esto afecte de ninguna manera la atención médica o quirúrgica dentro del Hospital de Especialidades.

Privacidad y confidencialidad:

Toda su información, incluyendo su identidad, será guardada de forma confidencial y se identificará únicamente por medio de claves en nuestra base de datos. Las únicas personas autorizadas para acceder a la información, son la Dra. Bertha Alvarez Juarez, Dra. Adriana E. Anides Fonseca y Dra. Claudia Ramírez Rentería.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. Bertha Alvarez Juárez , (investigador principal) Tel 556276900 ext 21551

Dra. Adriana E. Anides Fonseca, Dra. Claudia Ramírez, en los mismos teléfonos, en el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI, IMSS con dirección Av. Cuauhtémoc #330, Col. Doctores, Del Cuauhtémoc, México DF, CP 06720, dentro del horario de 8:00-14:00. También puede dirigir un correo a la Dra. Bertha Alvarez Juarez Hermione_g_h_p@hotmail.com.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

