



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOLOGIA

EFICACIA DE LA ROSIGLITAZONA COMPARADA
CON EL METFORMIN EN EL TRATAMIENTO DE
LA ACANTOSIS NIGRICANS EN ADULTOS

TRABAJO DE INVESTIGACION
CLINICO EXPERIMENTAL

PRESENTADO POR: DRA. PAULA BELLOT ROJAS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.

DIRECTORES DE TESIS: DR. CARLOS POSADAS ROMERO
DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

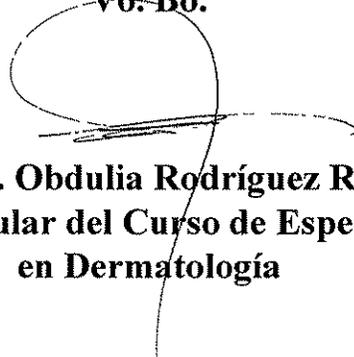
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Eficacia de la rosiglitazona comparada con el metformín
en el tratamiento de la acantosis nigricans en adultos**

Dra. Paula Bellot Rojas

Vo. Bo.

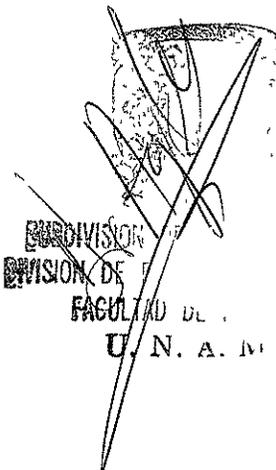


**Dra. Obdulia Rodríguez R.
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

Vo. Bo.



**Dr. Roberto Sánchez Ramírez
Director de Enseñanza e Investigación**

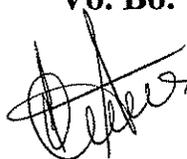


DIVISION DE
FACULTAD DE
U. N. A. M.



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

Vo. Bo.



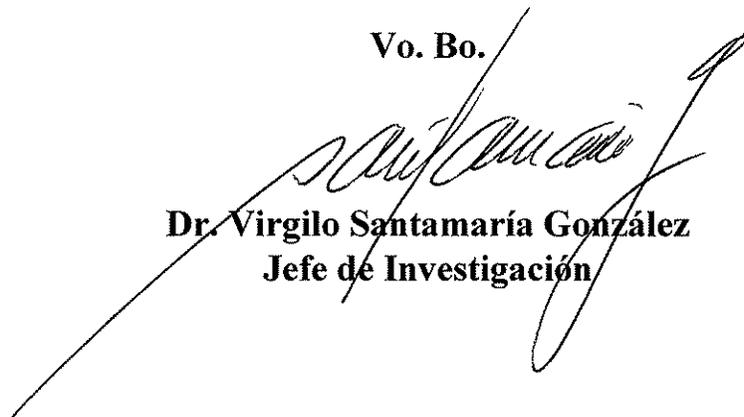
Dr. Carlos Posadas Romero
Asesor y Jefe del Servicio de Endocrinología
“Instituto Nacional de Cardiología Carlos Chavez”

Vo. Bo.



Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

Vo. Bo.



Dr. Virgilio Santamaría González
Jefe de Investigación

DEDICATORIAS

Al Dr. Carlos Posadas y colaboradores.

Del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chavez", por su gran paciencia y dedicación para la realización
de esta tesis.

A mi Abuela con todo mi cariño.

Por haber tenido fe siempre en mí.

A toda mi Familia.

Por su apoyo, comprensión y ayuda.

Y a mis compañeros.

Por la ayuda que me brindaron en todo momento.

Muchas Gracias.....

CONTENIDO

1. Planteamiento del problema.....	3
2. Introducción.....	3
Historia.....	3
Epidemiología.....	4
Manifestaciones clínicas.....	5
Clasificación.....	5
Fisiopatología.....	7
<i>Factores de crecimiento epidérmico.....</i>	<i>8</i>
<i>Síndrome plurimetabólico.....</i>	<i>9</i>
<i>Resistencia a la insulina.....</i>	<i>10</i>
Histopatología.....	11
Diagnóstico.....	12
Tratamiento.....	12
<i>Tópico.....</i>	<i>12</i>
<i>Sistémico.....</i>	<i>12</i>
Metformín.....	13
Rosiglitazona.....	14
Ilustraciones.....	16
3. Pregunta de Investigación.....	21
4. Hipótesis.....	21
5. Objetivos.....	21
6. Material y Métodos.....	22
Diseño y descripción del estudio.....	22
Selección de pacientes.....	22
7. Criterios de inclusión.....	24

8. Criterios de exclusión.....	24
9. Criterios de eliminación.....	25
10. Variables.....	26
11. Análisis Estadístico.....	26
12. Aspectos Éticos.....	29
13. Recursos Humanos, Físicos, Financieros.....	30
14. Resultados.....	31
15. Ilustraciones.....	39
16. Discusión y conclusiones	43
17. Tablas.....	49
18. Anexo 1 Hoja de consentimiento.....	55
19. Anexo 2 Criterios de inclusión.....	56
20. Anexo 3 Criterios de exclusión.....	57
21. Anexo 4 Criterios de eliminación.....	58
22. Anexo 5 Forma de utilización del medicamento.....	59
23. Anexo 6 Ficha de identificación.....	60
24. Anexo 7 Escala Clínica de Acantosis Nigricans.....	64
25. Bibliografía.....	65

Planteamiento del Problema:

La Acantosis Nigricans (AN) es un padecimiento, asociado a obesidad e hiperinsulinemia secundaria a resistencia insulínica. Hasta el momento no se han utilizado tratamientos farmacológicos que modifiquen la fisiopatología de la enfermedad.

Introducción:

La acantosis nigricans (AN) es una dermatosis que se caracteriza por placas de piel hiperpigmentadas café grisáceo, de aspecto verrugoso y aterciopelado, localizadas principalmente en pliegues flexurales como axilas y cuello ^(1,2), sin embargo, puede afectar cualquier área flexural del cuerpo, en orden decreciente de frecuencia: cuello (nuca), genitales externos, región inguinal, cara interna de los muslos, fosas antecubitales y poplíteas y ombligo ^(3,4,5). Se encuentra asociada frecuentemente con obesidad y trastornos endocrinológicos y se considera un marcador para neoplasias malignas así como para resistencia a la insulina e hiperinsulinemia secundaria ^(1,6,7,8,9).

Historia

Pollitzer y Janovksy en 1890, fueron los primeros en describir y reportar los primeros casos de AN, el 1º fue una paciente femenina de la 7ª década de la vida con una neoplasia abdominal.

En 1893 Darier utilizó el término distrofia papilar y pigmentaria para describir dos pacientes, uno de los cuales murió por un carcinoma abdominal.

Existen múltiples estudios por Curth en los que estableció la diferencia entre las formas benignas y las malignas, demostrando que la AN per se no es maligna y que se asocia a neoplasias malignas agresivas. Dividió a la AN en 4 tipos: maligna, benigna, sindromática y pseudoacantosis nigricans, la última asociada a obesidad.

En 1976 Kahn demostró la asociación de la AN con resistencia a la insulina dividiéndola en dos síndromes poco usuales, la resistencia a la insulina tipo A en mujeres jóvenes con signos de virilización o desarrollo precoz y AN por receptores insulínicos defectuosos, y el tipo B en mujeres de edad más avanzada con anticuerpos circulantes antireceptor de insulina, AN y enfermedades autoinmunes (1,6)

Epidemiología

La AN no asociada a neoplasias puede aparecer al nacimiento, durante la pubertad o durante la edad adulta joven, aunque puede aparecer en cualquier edad. No existe predominio por algún sexo y se ha encontrado que tiene una mayor prevalencia en personas de raza negra o morena.

En adolescentes con sobrepeso de 200% sobre el peso ideal tiene una prevalencia del 66% y en adultos un 74% (10). Diversos autores han intentado clasificar a la AN, sin embargo, ninguno de ellos lo ha hecho con relación al grado de severidad. Burke y colaboradores en 1999 desarrollaron y validaron una escala clínica cuantitativa en sujetos mexicano-americanos para valorar la severidad de la AN (11). La escala encontró buena reproducibilidad sólo para la severidad de las lesiones del cuello.

La AN maligna es menos frecuente que la benigna: su edad de presentación es después de los 35-40 años y no tiene predominio por sexo o raza (1,7). Se encuentra asociada con adenocarcinomas de origen abdominal principalmente el gástrico, en un 60%. La AN maligna tiene un comienzo súbito y un curso rápidamente progresivo (12,13,14), además suelen asociarse la papilomatosis florida cutánea con lesiones similares a las verrugas vulgares (12) y a la paquidermatoglifia (12,13,15)

El signo de Lesser Trelat o erupción súbita de queratosis seborreicas se ha asociado a la AN maligna, algunos lo consideran una etapa inicial o incompleta de la AN (13,14)

Manifestaciones Clínicas

La AN se caracteriza por placas de piel hiperpigmentadas café grisáceo, engrosadas y de aspecto aterciopelado.

La localización más frecuente es en las axilas ⁽¹⁶⁾, sin embargo cualquier área flexural del cuerpo puede afectarse: cuello (nuca), genitales externos, región inguinal, cara interna de muslos, fosas antecubitales y poplíteas, y ombligo en orden decreciente de frecuencia ^(5,16). **(Ilustraciones 1-8)**

El primer cambio cutáneo es la hiperpigmentación y posteriormente un aumento en los pliegues naturales de la piel. Pueden coexistir además fibromas blandos

Puede observarse hiperqueratosis de palmas y plantas (tilosis) ⁽¹⁾ produciendo paquidermatoglifia o “tripe palms”, con hipertrofia y ensanchamiento de los dermatoglifos palmares y tonalidad amarillenta. Esta lesión es característica de la AN maligna. Las superficies flexoras de los dedos puede involucrarse produciendo entonces la AN acral, una variante infrecuente ⁽¹⁷⁾.

La afección de mucosas es característica en procesos malignos, con papilomatosis y engrosamiento con mínima hiperpigmentación ⁽⁵⁾

Se pueden afectar la cavidad oral (mucosa y lengua), conjuntivas y mucosas vaginal y anal ⁽¹⁾

Clasificación

Existen numerosas clasificaciones para la AN, sin embargo, de acuerdo a su etiología puede subdividirse en los siguientes tipos:^(1,8)

1. *Acantosis Benigna Familiar*. Descrita por Curth. Es una genodermatosis rara, heredada de forma autosómica dominante. Puede iniciar de forma unilateral, presente al nacimiento o en la infancia temprana, tiene un patrón familiar y se asocia con múltiples nevos melanocíticos. Se acentúa progresivamente hasta la adolescencia, momento en el que se vuelve estacionaria, no se relaciona con la obesidad.

2. *Acantosis Nigricans asociada con obesidad*: llamada anteriormente pseudoacantosis nigricans, es la variedad más común. Los cambios cutáneos suelen ser leves y dependientes del peso. Pueden presentarse a cualquier edad y es reversible si hay una disminución en el peso corporal.

3. *Acantosis Nigricans sindrómica*: Esta variedad se encuentra asociada a numerosos síndromes, siendo la resistencia a la insulina el más importante. (Tabla I)

4. *Acantosis Nigricans asociada a cáncer o AN maligna*: Este tipo de acantosis se caracteriza por tener un inicio brusco, de mayor intensidad y mayor extensión de las lesiones ⁽⁷⁾ Se observa con más frecuencia en personas mayores de 40 años y es clínica e histológicamente indistinguible de las formas benignas ⁽¹⁴⁾ La AN maligna ha sido relacionada con adenocarcinomas abdominales en un 80-90%, siendo el más frecuente el de origen gástrico en un 60%, y otros órganos abdominales como el sistema hepatobiliar en un 25% y órganos extraabdominales en un 9% ^(13,14)

La AN maligna puede preceder, aparecer simultáneamente o desarrollarse posterior a la neoplasia maligna, sin embargo al precederla debe sospecharse y realizarse un examen clínico exhaustivo.

En cuanto a la patogenia de esta entidad se ha sugerido la presencia de un mediador hormonal secretado por el tumor provocando los cambios cutáneos ⁽⁴⁾

5. *Acantosis Nigricans Acral*: Este tipo de acantosis aparece generalmente en personas sanas de raza negra o morena. Se pueden observar placas de piel hiperpigmentadas aterciopeladas en el dorso de manos y pies, siendo casi imperceptible el cambio con la piel normal ^(1,16,17)

6. *Acantosis Nigricans Unilateral*: Este tipo no está asociado con ningún síndrome, endocrinopatía, droga o neoplasia. Puede ser el primer signo de una AN benigna bilateral o permanecer unilateral. Se ha llamado AN nevoide. Se dice que puede heredarse de forma autosómica dominante y se puede manifestar desde el nacimiento, durante la infancia o adolescencia.

7. *Acantosis Nigricans inducida por fármacos*: Varios medicamentos se han relacionado con la aparición de este tipo de acantosis: corticoesteroides, ácido nicotínico (utilizado para el tratamiento de la hipercolesterolemia), estrógenos como el dietilestilbestrol, anticonceptivos orales y ácido fusídico. La inyección local de insulina puede producir una forma localizada de AN.

8. *Acantosis Nigricans Mixta*: Se presenta cuando dos de los tipos previos ocurren de manera simultánea.

Tabla I.

Síndrome de resistencia insulínica (tipo A y B)

Enfermedad de Addison

Síndrome de Rabson Mendenhall (hiperplasia pineal)

Síndrome de Alstrom

Ataxia telangiectasia

Síndrome de Bloom

Síndrome de Capozucca

Síndrome de Crouzon

Síndrome de Lawrence Seip

Síndrome de Prader Willi

Síndrome de Rabson

Otros

Fisiopatología

Diversos estudios han mostrado que la alteración más frecuentemente asociada con AN es la obesidad. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia secundaria son hallazgos frecuentes en individuos obesos y estos datos apoyan la posibilidad de que tanto la resistencia a la insulina como la hiperinsulinemia son causas relacionadas con la aparición de AN. Además, se ha observado que al disminuir la resistencia a la insulina, por ejemplo después de reducción del peso corporal, la AN mejora ⁽¹⁸⁾.

Existen numerosas teorías que intentan explicar lo anterior, sin embargo, la más aceptada es la presencia de un factor estimulante de queratinocitos y fibroblastos dérmicos elevado a nivel del receptor celular ⁽¹⁾. La insulina ejerce su efecto biológico al unirse a su receptor clásico y a otros receptores similares. En todo el proceso pueden existir defectos que impiden la unión, y por lo tanto, producir la resistencia. Pueden observarse defectos prerreceptor (por anticuerpos anti-insulina), a nivel del receptor (número disminuido de receptores) o postreceptor (transducción alterada, inhabilidad para activar a la tirosina cinasa). La insulina puede unirse a otros receptores parecidos al propio como el del IGF-I y II (Insulin growth factor I y II). Los queratinocitos humanos poseen receptores de insulina y de factor epidérmico de crecimiento ⁽¹⁹⁾. El aumento en las concentraciones de insulina puede activar los receptores de IGF-I y producir proliferación celular epidérmica; la insulina se une, en altas concentraciones, mejor a los receptores IGF-I que a los clásicos. En la piel la insulina estimula a queratinocitos y fibroblastos (los dos poseen receptores clásicos y IGF) ^(20,21). La resistencia tisular a la insulina promueve la hiperinsulinemia, que a su vez, favorece la unión a receptores de IGF y por lo tanto la proliferación de queratinocitos y fibroblastos dando lugar a la aparición de AN ⁽¹⁾.



La resistencia a la insulina también se ha encontrado asociada a un conjunto de anormalidades metabólicas que predisponen a la enfermedad cardiovascular: obesidad, hipertrigliceridemia, valores bajos en plasma de lipoproteínas de alta densidad (HDL), aumento en las lipoproteínas de muy baja densidad e hipertensión arterial. A este conjunto de alteraciones fisiológicas y metabólicas se le conoce como síndrome plurimetabólico o síndrome de resistencia a la insulina, y se encuentra relacionado a una mayor morbimortalidad cardiovascular ^(18,22).

La obesidad, definida como un índice de masa corporal (peso en Kg / talla en metros al cuadrado) > 30, y el sobrepeso (IMC 25-29.9) son condiciones que predisponen al riesgo de presentar el síndrome plurimetabólico ⁽¹⁸⁾. El patrón de obesidad es importante debido a que existe una fuerte relación entre la obesidad abdominal y el grado de resistencia insulínica independiente del peso corporal. El patrón de obesidad central o androide se determina utilizando la circunferencia de la cintura o la relación cintura-cadera. Un índice cintura-cadera de más de 1.0 en hombre y 0.8 en mujeres correlaciona con aumento de grasa abdominal y resistencia insulínica ⁽²³⁾. Los sujetos con aumento de grasa abdominal tienen liberación elevada de ácidos grasos libres en los estados postabsortivos y supresión de la liberación de los mismos mediada por insulina; se ha sugerido que el tamaño de los adipositos determina el índice lipolítico, es decir, los de mayor tamaño presentan un incremento en la actividad lipolítica ⁽²²⁾.

La presión arterial puede aumentar por varios mecanismos: aumento del volumen de sangre circulante, vasoconstricción aumentada, vasodilatación disminuida o aumento en el gasto cardiaco. Se ha postulado que la hiperinsulinemia al aumentar la absorción renal de sodio contribuye a la hipertensión al aumentar el volumen circulante de sangre. Además los niveles elevados de ácidos grasos libres aumentan la sensibilidad alfa adrenérgica y antagonizan los estímulos vasodilatadores ⁽²²⁾.

La dislipidemia presente en el síndrome metabólico se caracteriza por hipertrigliceridemia, valores bajos de colesterol-HDL y valores elevados de

colesterol VLDL. El aumento en el flujo de ácidos grasos libre se cree contribuye directa o indirectamente a estas alteraciones. La hipertrigliceridemia en ayunas es secundaria al aumento en la secreción de VLDL, producido por el mayor aporte de ácidos grasos libres al hígado. Los valores bajos de HDL y el aumento en VLDL son una consecuencia indirecta de los niveles elevados de triglicéridos ⁽²²⁾.

Se ha sugerido que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia podrían explicar la etiología de este síndrome.

La insulina se une a su receptor en tejidos blanco estimulando la función de la subunidad β del receptor de la insulina, esto produce diversos efectos metabólicos a través de la fosforilación del sustrato 1 y 2 del receptor de la insulina (*insulin receptor substrate*, IRS-1 e IRS-2) y activación de la fosfatidilinositol 3-cinasa. El objetivo es favorecer el ingreso de glucosa a la célula, a través de la traslocación de transportadores de glucosa ⁽²⁴⁾.

La resistencia a la insulina se define como una respuesta disminuida de las células y tejidos (especialmente músculo esquelético, tejido adiposo y/o hígado) a la insulina ^(25,26,27). La hiperinsulinemia puede ser consecuencia de un defecto de la célula beta o ser consecuencia del proceso de retroalimentación, mientras que la resistencia a la insulina puede reflejar un defecto periférico o en la célula blanco a nivel del postreceptor ^(27,28).

Se sabe que la obesidad produce resistencia a la insulina como evento primario y secundariamente existe hiperinsulinemia. El aumento en la secreción de insulina se presenta como efecto compensatorio al estado de resistencia para mantener la glucemia en valores normales. Algunas hipótesis postulan la existencia de un aumento en la síntesis de ácidos grasos en el hígado, su ensamblaje como triglicéridos para formar lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las cuales los transportan en la circulación permitiendo su llegada a diferentes tejidos. Esto favorece un incremento en el almacenamiento de estos ácidos grasos en el músculo. La oxidación de estas grasas en el músculo interfiere con la utilización normal de glucosa y la síntesis de glucógeno⁽⁸⁾.

La expresión del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) se encuentra incrementada en grasa abdominal y tejido muscular de individuos obesos. El grado de expresión del TNF- α es directamente proporcional al grado de obesidad y los niveles de insulina plasmática y disminuye al mejorar la sensibilidad insulínica ^(27,29,30,31). Se ha demostrado que el TNF- α estimula la secreción de leptina por los adipositos y los niveles de ácidos grasos libres se correlacionan con el TNF- α .

Hasta antes del inicio del estudio, no existían reportes sin embargo apareció un estudio realizado por Varthakavi ⁽³²⁾ en pacientes con acantosis nigricans demostró que un 69.4% eran obesos y 13.9% eran hipertensos, además se encontraron alteraciones hormonales con irregularidad menstrual (46.5%), amenorrea (21.4%), hirsutismo (21.4%) e infertilidad (3.6%). Los pacientes tuvieron niveles elevados de andrógenos comparados con el grupo control y los niveles de insulina sérica aumentaron progresivamente con la obesidad y el grado de acantosis ⁽³²⁾.

Hallazgos Histopatológicos.

La AN se caracteriza por hiperqueratosis y papilomatosis epidérmica. que resulta de la proyección de las papilas dérmicas hacia la epidermis aplanada. El color café se debe a la hiperqueratosis más que a una hipermelanosis. Puede haber áreas de acantosis irregular leve alternando con una discreta atrofia de la epidermis. ^(1,6,16)

En una lesión típica las papilas dérmicas se proyectan hacia arriba como digitaciones, los procesos interpapilares muestran acantosis leve a moderada y están llenos de material queratósico ⁽³³⁾. **(Ilustración 9)**

Diagnóstico.

El diagnóstico puede hacerse fácilmente mediante la observación de las características físicas (morfología) y su distribución. Sin embargo, para definir la etiología, se deben considerar la edad del paciente, su historia familiar, la presencia de anomalías congénitas, trastornos endocrinológicos, obesidad, antecedente de ingesta de medicamentos, presencia de resistencia insulínica o una neoplasia asociada.

Debe realizarse una historia clínica completa y exámenes de laboratorio, así como de gabinete en personas de alto riesgo para neoplasias malignas ^(1,12)

Tratamiento

El tratamiento adecuado debe tomar en cuenta la etiología. En muchas ocasiones el tratar el problema de base mejorará la acantosis nigricans. En la obesidad por ejemplo, la reducción de peso produce mejoría de la acantosis. Se han sugerido múltiples tratamientos como los retinoides orales y tópicos. La tretinoína tópica al 0.1%, dos veces al día, por dos semanas, produce aumento en la actividad mitótica y por lo tanto la pérdida de desmosomas y tonofibrillas, produciendo cambios clínicos favorables. Mediante estos efectos disminuye la cohesión de los queratinocitos, y por lo tanto, la descamación de la piel gruesa e hiperpigmentada ^(34,35). Otro medicamento que ha dado buenos resultados es el tazaroteno al 0.05%, se utilizó en un paciente de 11 años de edad con obesidad mórbida y acantosis nigricans; comparándolo con urea al 10%, se obtuvo mejoría clínica a las 3 semanas y fue comprobada por histopatología. El tratamiento se continuó por 3 meses obteniendo buenos resultados ⁽³⁶⁾. La AN inducida por ácido nicotínico puede resolverse al suspender el medicamento o utilizar un análogo.

El tratamiento farmacológico de la resistencia a la insulina se basa en el uso de agentes sensibilizadores a la insulina ^(8,9,37). Entre éstos, el metformin (de la clase biguanida) y la rosiglitazona (del grupo de las tiazolidinedionas), han mostrado ejercer efectos benéficos sobre la resistencia a la insulina.

El metformín es un compuesto ampliamente utilizado para el tratamiento de la Diabetes Mellitus desde hace cuatro décadas ^(24,38). Pertenece al grupo de las biguanidas y es utilizado como monoterapia o en combinación con las sulfonilureas. Mejora en un 20-30% la sensibilidad hepática y muscular a la insulina. En el músculo, aumenta el número y la respuesta metabólica del receptor de la insulina e incrementa la actividad de los transportadores de glucosa (GLUT 4) y de la enzima glucógeno sintetasa ^(24,39). Sus efectos están bien documentados, inhibe la gluconeogénesis y estimula la captación periférica de glucosa a la vez que suprime la lipólisis y la oxidación de lípidos ⁽⁴⁰⁾. Disminuye los niveles de glucosa sérica en pacientes diabéticos no así en los no diabéticos. Durante el tratamiento con metformín la secreción de insulina permanece constante mientras que los niveles séricos en ayuno y la respuesta insulínica pueden disminuir ^(40,41). Mejora el perfil lipídico: reduce el C-VLDL, el colesterol total y los triglicéridos, y aumenta el C-HDL ⁽⁴²⁾.

Su metabolismo es mínimo a través del hígado y se elimina del 90-100% por vía renal. Su vida media es de 1-5 horas con un pico máximo a las 2-3 horas. La duración de la acción es de más de 3-4 semanas.

Dentro de los efectos secundarios más frecuentes de las biguanidas se encuentra la acidosis láctica, sin embargo el metformín tiene una incidencia baja de 3 x 100,000 paciente / año. La acidosis láctica es de tipo aeróbico y se atribuye a la formación de lactato. Los signos y síntomas son no específicos e incluyen náusea, vómito, diarrea, somnolencia, dolor epigástrico, anorexia, taquipnea y letargia. La acidosis asociada al uso de metformín, generalmente se presenta en pacientes con insuficiencia renal, disfunción hepática, enfermedad cardiovascular, infección severa o alcoholismo.

Otros efectos adversos incluyen los de tipo gastrointestinal: náusea, vómito, diarrea, anorexia, dolor abdominal y sabor metálico; habitualmente son leves, relacionados con la dosis y son vistos temporalmente al inicio del tratamiento, por lo que puede iniciarse con una dosis más baja subiendo progresivamente hasta alcanzar la dosis deseada y tomarla junto con los alimentos⁽⁴¹⁾. No existen

interacciones medicamentosas importantes aunque la cimetidina disminuye su excreción renal ^(38,42).

La rosiglitazona pertenece a una nueva clase de sensibilizadores a la insulina a nivel hepático, tejido adiposo y muscular ⁽⁴³⁾. Actúa uniéndose a la familia de receptores nucleares PPAR γ (receptores activados gamma de los proliferadores peroxisomales), los cuales son reguladores importantes de la homeostasis de la glucosa y lípidos ^(26,44). Modulan la expresión de genes involucrados en el metabolismo lipídico en hígado, músculo y tejido adiposo, fundamentalmente por activación de la betaoxidación, de la síntesis de lipoproteínas y de la captación y síntesis de ácidos grasos ^(28,26,45,46). Las tiazolidinadonas estimulan la expresión de los genes GLUT1 y GLUT4 (facilitador del transporte de glucosa dentro de adipositos y tejido esquelético), reducen la del gen *ob* (reducen la expresión de la leptina un factor que regula el apetito, el peso corporal y el balance energético), el factor de necrosis tumoral α ⁽⁴⁷⁾ y la glucocinasa hepática. También aumentan la captación tisular de glucosa mediada por la insulina en un 25-50%. El PPAR- γ se expresa en mucho mayor grado en tejido graso comparado con el muscular y hepático. Sin embargo los agonistas mejoran también la sensibilidad a la insulina en músculo e hígado

Los agonistas de los PPAR γ aumentan la diferenciación de las células madre del tejido celular subcutáneo en adipositos pequeños. Disminuyen la liberación de ácidos grasos libres al estimular la lipoprotein lipasa ^(47,48) y el factor de necrosis tumoral α en la circulación, los cuales se saben son inhibidores de la acción de la insulina ⁽³⁸⁾. Las tiazolidinadonas disminuyen los valores de glucosa en pacientes diabéticos, disminuyen de manera variable los triglicéridos y tienen un efecto reductor leve y clínicamente insignificante sobre la presión arterial⁽⁴¹⁾.

La rosiglitazona se absorbe rápidamente, tiene una biodisponibilidad del 99% y sus concentraciones pico se demuestran a la hora; se une a proteínas en más del 99% (principalmente albúmina), su metabolismo se lleva a cabo en el hígado y sus metabolitos se excretan en orina y heces. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad hepática pero no se requiere de ajuste de la dosis

en pacientes con disfunción renal. No existen cambios clínicamente significativos al administrarse con alimentos por lo que puede ser tomada independientemente de ellos⁽⁴²⁾.

Es un medicamento que puede inducir la ovulación en pacientes premenopáusicas o en las anovulatorias, por lo que debe utilizarse un método anticonceptivo adecuado ⁽²⁷⁾.

Debido a que puede aumentar el volumen de plasma circulante, es importante tener precaución en aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, debido a que puede producir edema. Se ha reportado disminución en la hemoglobina y hematocrito, probablemente debido a hemodilución ^(27,44).

Debido al metabolismo hepático de la droga se recomienda el monitoreo periódico de las pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y posteriormente cada dos meses por el primer año, después periódicamente ⁽²⁷⁾.

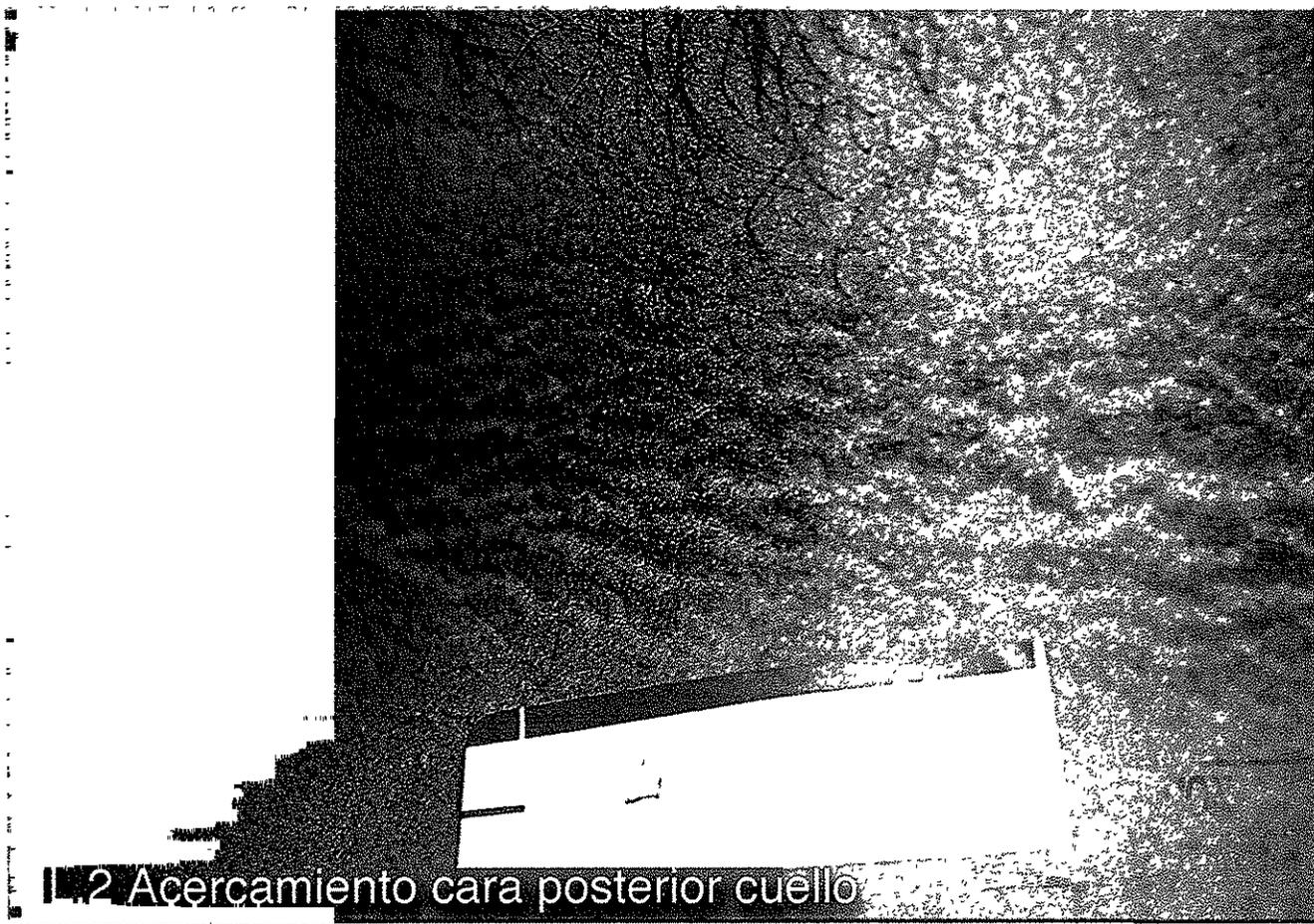
Los efectos secundarios más frecuentemente encontrados fueron infección de vías aéreas superiores (9.9%), cefalea (5.9%), hiperglicemia (3.9%), fatiga (3.6%), sinusitis (3.2%), diarrea (2.3%), hipoglucemia (0.6%). Otros fueron edema y anemia, los cuales no ameritaron suspensión del medicamento⁽²⁷⁾.

De acuerdo con las bases fisiopatológicas expuestas, es razonable suponer que los fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina pueden tener algún efecto sobre las lesiones de AN. Lee y colaboradores, en 1997 informaron sobre un paciente de 14 años de edad con resistencia a la insulina (demostrada por pinza euglicémica) al cual le administraron metformín por seis meses ⁽⁴⁹⁾. En este caso los autores observaron un efecto mínimo sobre la hiperinsulinemia y ningún cambio en la AN. Este hallazgo no permite establecer que el fármaco utilizado carezca de efectos sobre la AN en una serie amplia de pacientes. En la bibliografía revisada, no se encontraron estudios en los que se utilizara la rosiglitazona para el tratamiento de la acantosis nigricans. Por lo anterior, *consideramos de importancia valorar el efecto tanto de la rosiglitazona como del metformín en el tratamiento de AN.*



IL.1 Cara posterior cuello

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



IL.2 Acercamiento cara posterior cuello

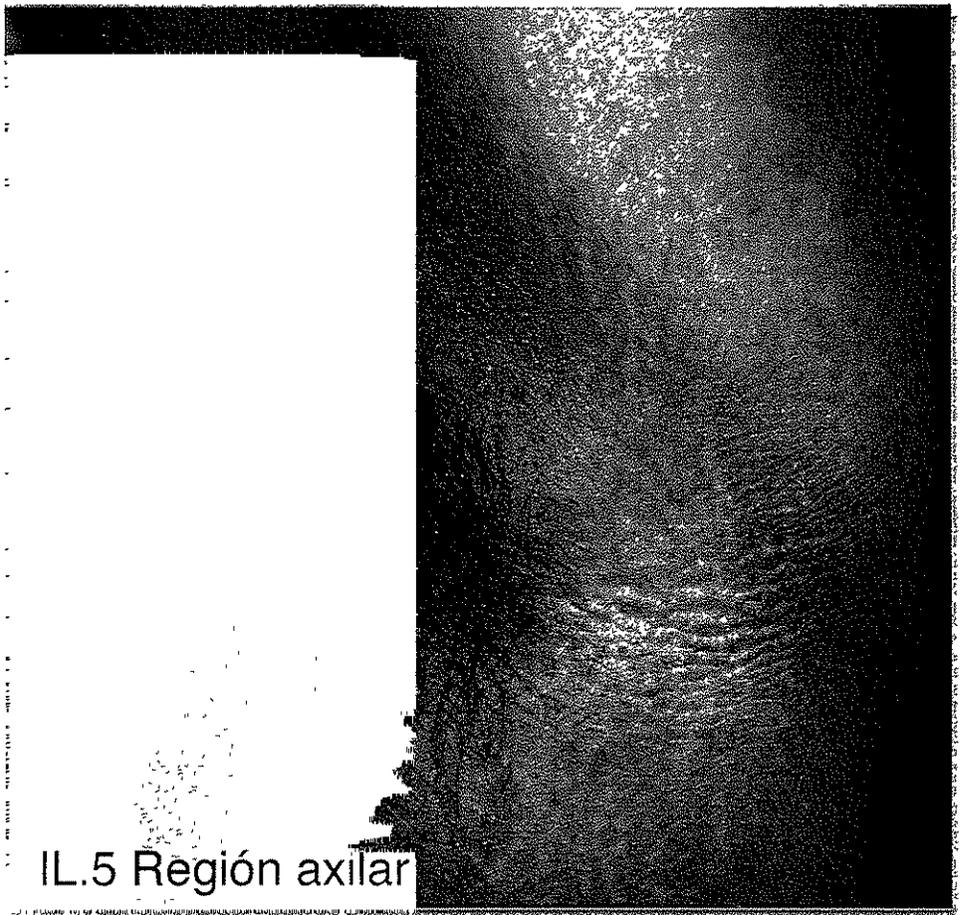


IL.3 Cara lateral cuello

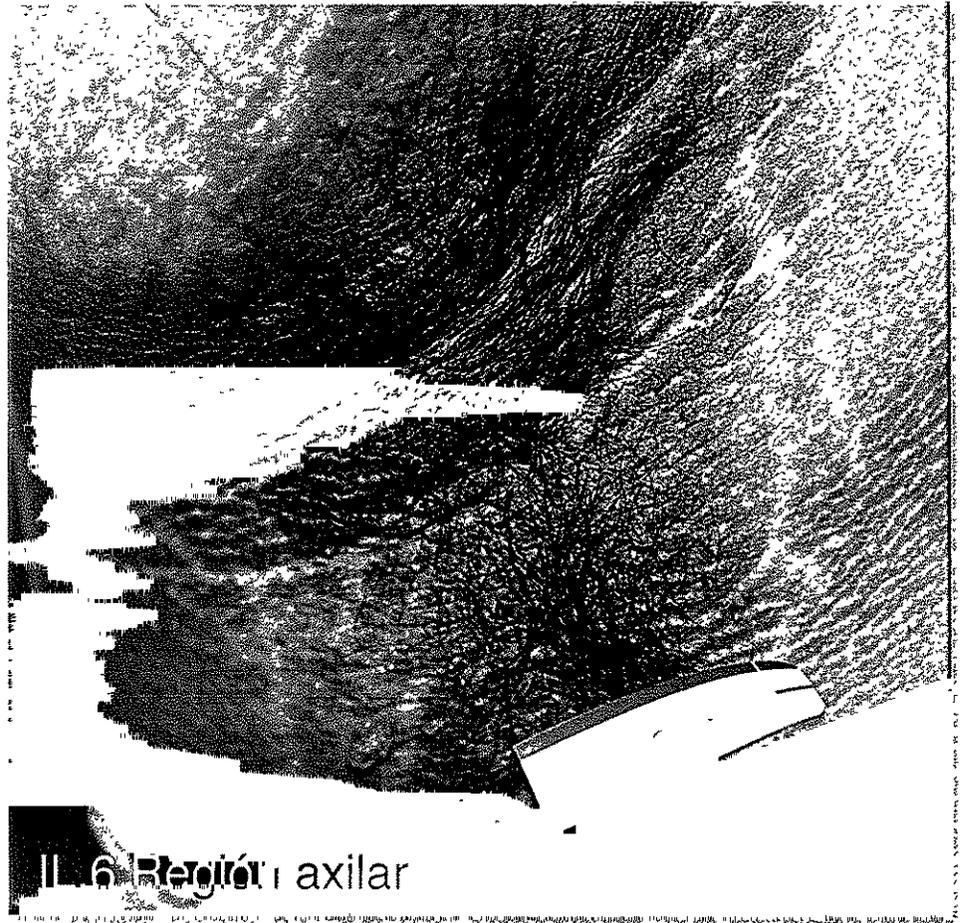


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IL.4/ Cara lateral cuello



IL.5 Región axilar

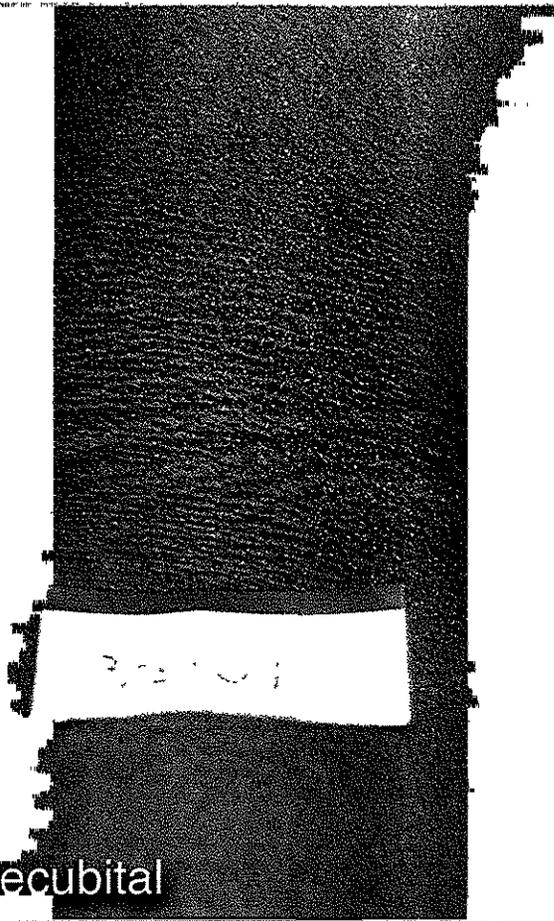


IL.6 Región axilar

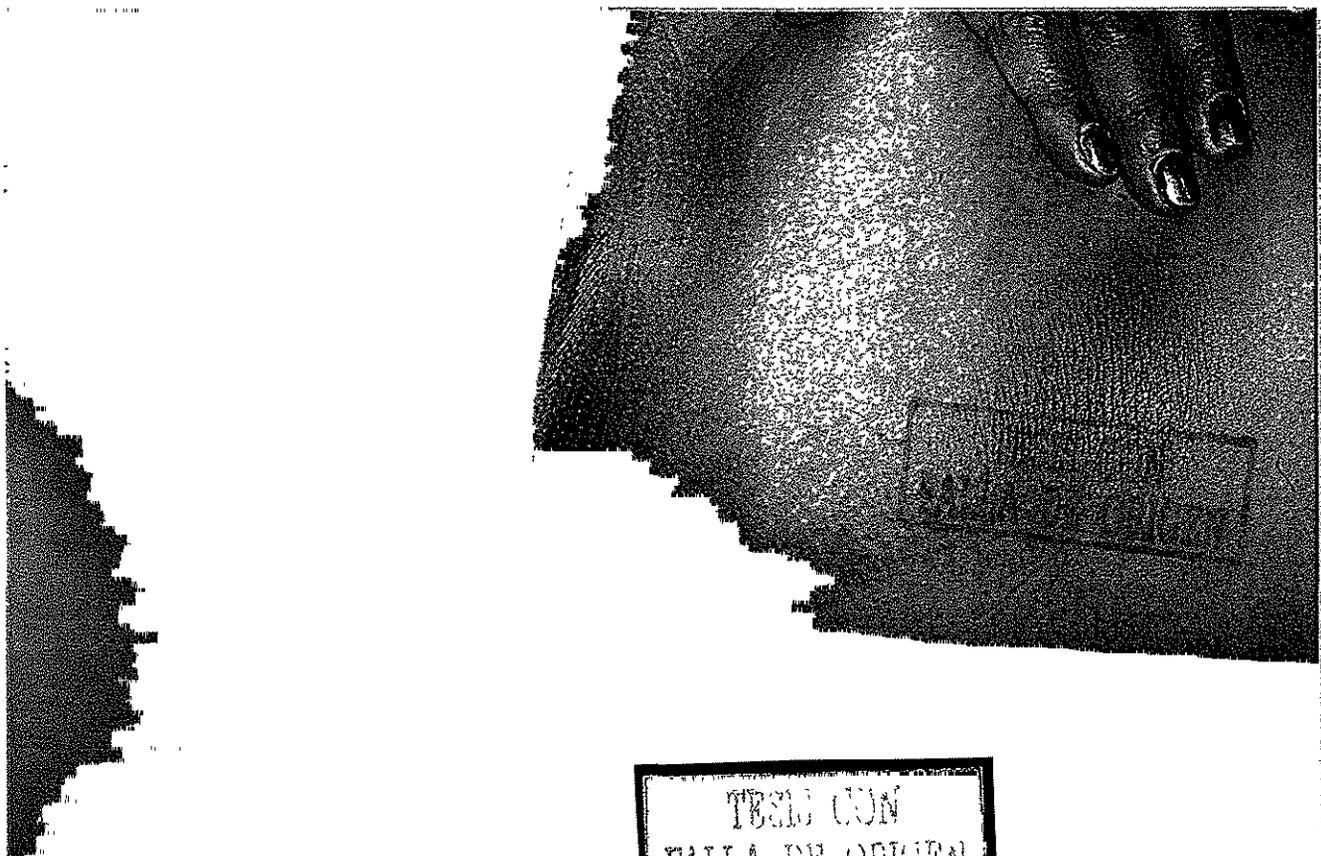
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

60

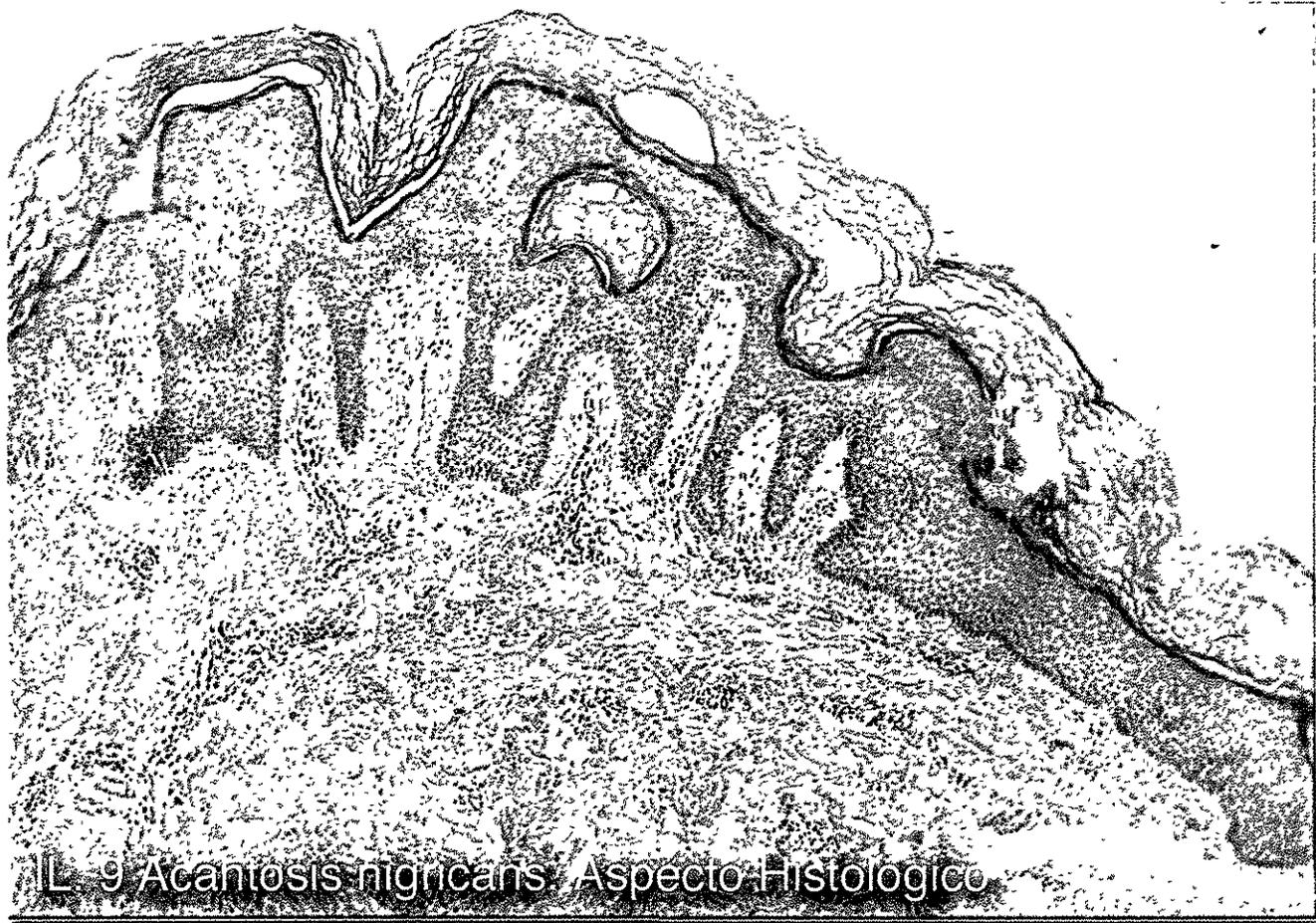


IL.7 Pliegue antecubital



IL.8 Región inguinal

TBELO CON
FALLA DE ORIGEN



IL 9 Acanthosis nigricans. Aspecto Histológico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Pregunta de Investigación

1. ¿Cuál es la eficacia de la rosiglitazona en el tratamiento de la AN en pacientes adultos comparada con la del metformín?
2. ¿La rosiglitazona produce mayor modificación en los niveles séricos de insulina en ayuno en pacientes adultos con AN en comparación con el metformin?
3. ¿Existe asociación entre los cambios en los niveles séricos de insulina en ayuno con la modificación en el grado de las lesiones de AN?

Hipótesis

1. La rosiglitazona tiene mayor eficacia en el tratamiento de la AN en pacientes adultos comparada con metformín.
2. La rosiglitazona produce mayor modificación en los niveles séricos de insulina en ayuno en pacientes adultos con AN comparada con metformín
3. Los cambios en los niveles séricos de insulina en ayuno se asocian con modificación en el grado de las lesiones de AN.

Objetivos

1. Evaluar la eficacia de la rosiglitazona y metformín en el tratamiento de la acantosis nigricans en pacientes adultos
2. Determinar la modificación de los niveles séricos de insulina en ayuno en adultos con acantosis nigricans en respuesta a la administración de rosiglitazona o metformín
3. Valorar la asociación entre los cambios en los niveles séricos de insulina en ayuno y las modificaciones en el grado del cuadro clínico de AN.
4. Estimar la frecuencia de acantosis nigricans como motivo de consulta en el Centro Dermatológico Pascua.

Material y Métodos

Descripción del estudio, diseño y duración.

Se realizó un estudio de tipo experimental, longitudinal, prospectivo y aleatorizado. En el periodo comprendido del 1º de enero al 31 de agosto del año 2001, todos los pacientes de 18 a 45 años de edad, con diagnóstico clínico validado de acantosis nigricans, atendidos en la consulta del Centro Dermatológico Pascua "Dr. Ladislao de la Pascua", fueron referidos al investigador. Cada paciente fue informado de manera detallada sobre los objetivos del estudio y, en caso de aceptación para participar, se le solicitó la firma de una carta de consentimiento (anexo 1). En la segunda entrevista, el paciente se presentó en condiciones de ayuno de 12 horas de duración para la evaluación clínica inicial. El investigador registró la edad, sexo, talla, peso, circunferencia de cintura, frecuencia cardíaca, presión arterial, topografía, morfología, sintomatología y tiempo de evolución. Se realizó exploración física dermatológica complementaria y se tomó una muestra de sangre venosa para las mediciones de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, pruebas de función hepática, insulina, lípidos y lipoproteínas; además se obtuvo una muestra para el examen general de orina. En la tercera visita se realizó la evaluación completa de cada caso, incluyendo los resultados de laboratorio. Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión (anexo 2), fueron asignados de forma aleatoria al grupo de rosiglitazona o al grupo de metformín. El periodo de tratamiento tuvo una duración de 3 meses durante el seguimiento. Las evaluaciones clínicas se realizaron al final del primero, segundo y tercer mes de terapia, y la colección de muestras de sangre y orina para exámenes de seguridad, se repitieron en las semanas 6 y 12 de la fase de tratamiento. Al terminar los 3 meses de seguimiento se evaluaron los cambios clínicos y bioquímicos en respuesta al tratamiento administrado. Se tomó control iconográfico.

Forma de uso del medicamento (Anexo 5)

A cada paciente se le indicó la forma de uso del medicamento proporcionado:

Rosiglitazona 4mg Una tableta diaria en ayunas

Metformín 500mg $\frac{1}{2}$ - 0 – $\frac{1}{2}$ por 3 días

$\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ por 3 días

1- $\frac{1}{2}$ - 1 por 3 días

1 - 1 - 1 a partir del 10º día

Con el objeto de aumentar la tolerancia al medicamento, el metformín se inició a dosis bajas, con incrementos graduales hasta alcanzar la dosis de tres tabletas por día, administrados en tomas separadas.

Evaluación clínica

El paciente fue citado cada mes (en cuatro ocasiones). En la primera visita, y en las semanas 6 y 12, se cuantificaron las concentraciones de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, insulina y lipoproteínas. Además se evaluaron los aspectos clínicos: modificación en la morfología, consistencia y porcentaje de resolución de las lesiones. Al final se tomó control iconográfico.

Medicación proscrita

Durante el periodo de estudio el paciente no recibió ningún otro tratamiento (tópico o sistémico) para la dermatosis en estudio.

Medicación de rescate

En los casos en que la respuesta al tratamiento en estudio, no fue favorable al final de los tres meses, el paciente fue referido a su consulta original para recibir medicación alterna, la cual podía incluir: urea, dimetilsulfóxido al 10%.

Distribución y administración del medicamento

El medicamento fue entregado a cada paciente. Todos los pacientes firmaron una cédula de datos para llevar el control del medicamento entregado. Se proporcionaron instrucciones claras sobre la forma de uso del fármaco.

Almacenamiento del medicamento

Se mantuvo en un lugar fresco a temperatura ambiente, evitando la exposición directa al sol.

Contabilidad del medicamento

Se registró en una libreta el nombre del paciente, la fecha y el número de tabletas entregadas. En cada visita se realizó un conteo de tabletas para valorar la adherencia al tratamiento.

Criterios de Inclusión (Anexo 2)

Diagnóstico de Acantosis Nigricans (por lo menos cuello además de otra topografía)

Edad: 18-40 años

Sexo masculino o femenino

Glucemia en ayuno normal

Mujeres con método anticonceptivo o que estuvieran de acuerdo en iniciarlo

A todo paciente referido a la coordinación del proyecto se le hicieron las siguientes preguntas (en caso de que contestara negativamente (NO) a alguna de ellas, no fue incluido en el estudio:

¿Se le explicaron los objetivos del estudio?

¿Estuvo dispuesto a participar en la investigación?

¿Estuvo dispuesto a firmar un consentimiento?

¿Estuvo dispuesto a asistir las veces que se indicó para su valoración?

¿Estuvo dispuesto a que se le tomaran fotografías de sus lesiones?

¿Estuvo dispuesto a que se le tomaran muestras de sangre?

Criterios de Exclusión (Anexo 3)

Alteraciones de la coagulación

Insuficiencia renal

Enfermedades hepáticas

Enfermedades cardiovasculares

Alergia conocida a rosiglitazona o metformín

Diabetes Mellitus

Enfermedad pulmonar

Embarazo/Lactancia

Tratamiento con esteroides

Mujer en edad fértil que no estuviera utilizando un método anticonceptivo adecuado.

Criterios de Eliminación (Anexo 4)

Los pacientes fueron eliminados del estudio en los siguientes casos:

Aparición de alguna reacción secundaria asociada al uso del medicamento (alteraciones gastrointestinales importantes).

Falta de asistencia a sus citas de control

Si voluntariamente decidió interrumpir el estudio

Si se negó a tomar el control iconográfico

Si se negó a la toma de muestras sanguíneas programadas

Falta de adherencia al protocolo de estudio

Comunicación a la Secretaría de Salud de eventos adversos

Cualquier evento adverso, reacción secundaria por intolerancia al medicamento, fue comunicado por escrito a la Secretaría de Salud.

Variables a estudiar

Independientes

Tratamiento

Definición operativa: Agentes sensibilizadores a la insulina administrados por vía oral para disminuir la resistencia a la insulina.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Categoría de la variable: Tabletas de rosiglitazona 4mg Una tableta diaria
Tabletas de metformín 500mg tres tabletas al día

Dependientes

1. Eficacia

Definición operativa: Se evaluó de acuerdo a la modificación de por lo menos un nivel de intensidad en la escala para acantosis nigricans propuesta y validada por Burke et al. ⁽¹¹⁾ (Anexo 7). En esta escala se clasifica a la AN según la intensidad y extensión de las lesiones del cuello en ausente, presente, leve, moderada y severa.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Categorías de la variable: presente o ausente

2. Acantosis Nigricans

Definición: El diagnóstico se estableció con base en la presencia de lesiones clínicas compatibles con la enfermedad. Su grado se determinó de acuerdo a las características clínicas referidas en la escala ⁽¹¹⁾ y anotadas a continuación:

Ausente: Cuando no se detecte a la inspección cercana

Presente: Claramente identificable a la inspección cercana, pero no visible para el observador casual y de extensión no medible.

Leve: Cuando se limita a la base del cráneo y no se extiende a las caras laterales del cuello

Moderada: Cuando se extiende a las caras laterales del cuello (borde posterior del músculo esternocleidomastoideo), no se observa cuando el paciente es visto de frente

Severa: Cuando está extendida hacia la cara anterior de cuello y puede apreciarse cuando el paciente es visto de frente.

La textura de las lesiones se clasificó de la siguiente manera:

Ausente: Cuando la piel es suave al tacto y no tiene diferencia con la piel normal

Leve: Cuando la piel es rasposa al tacto con diferencia clara de la piel normal

Moderada: Cuando se observa un aspecto verrugoso y existen porciones de piel sobreelevadas

Severa: Cuando se observa un aspecto muy verrugoso con “valles y colinas” a la observación visual.

Tipo de variable: cualitativa ordinal

Categoría de la variable: ausente, leve, moderada o severa

3. Insulinemia de ayuno

Definición operativa: es la concentración plasmática de insulina en ayuno determinada por radioinmunoanálisis (ver técnicas de laboratorio)

Tipo de variable: cuantitativa continua

Unidad de medición: $\mu\text{U/ml}$.

Otras variables de interés

Edad

Sexo

Índice de masa corporal: (Índice de Quetelet) se calculó por medio de la fórmula: peso en Kg / talla en metros al cuadrado

Circunferencia de cintura

Método para determinar el tamaño de la muestra y pruebas de significado estadístico

No existen estudios previos con el tratamiento farmacológico de AN en adultos, por lo que el presente estudio constituye una prueba piloto.

Laboratorio:

La cuantificación de lípidos y lipoproteínas se llevó a cabo en el Laboratorio de Lípidos del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez". Las determinaciones de colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) se analizaron por métodos enzimáticos (Boehringer Mannheim). La cuantificación del Colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL) se midió después de precipitar las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B mediante el método de fosfotungstato (Boehringer Mannheim). Las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se calcularon por medio de la fórmula de Friedewald modificada por DeLong. El coeficiente de variación intra análisis para CT, TG y C-HDL, es de 1.1 %, 0.62 % y 1.14 %, respectivamente. El laboratorio de Lípidos del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez", participa en el Programa de Estandarización de Lípidos del Centro de Control de Enfermedades en Atlanta, Georgia. Las determinaciones de insulina se midieron por el método de ELISA de doble anticuerpo en un espectrofotómetro automatizado ES 33 de Boehringer Mannheim con un coeficiente de variación intra e inter-análisis de 2.1 % y 6.8 %, respectivamente. La reacción cruzada con proinsulina en este método es de 40%. La glucosa se midió en el plasma por el método de la glucosa oxidasa con reactivos de Boehringer Mannheim. Los coeficientes de variación intra e interensayo para glucosa fueron menores del 3%. La medición de Lp(a), apolipoproteínas B y A-I se realizaron por nefelometría cinética con equipo y reactivos de Beckman Instruments. Los coeficientes de variación intra e inter análisis son inferiores al 6%.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se efectuó en dos pasos:

A. Análisis descriptivo:

Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión para las diferentes variables.

B. Análisis Inferencial:

La comparación entre los grupos de tratamiento se realizó con la prueba T de Student o U de Mann Withney dependiendo de distribución de la variable (paramétrica o no paramétrica, respectivamente). EL efecto del tratamiento sobre las variables estudiadas se determinó por T de Student para muestras pareadas. Se utilizó la prueba de χ^2 para determinar la diferencia entre variables categóricas entre ambos tratamientos. Para valorar la asociación entre los cambios en los niveles de insulina, IMC y circunferencia de cintura con los cambios en otras variables fisiológicas y metabólicas, se realizó el análisis de correlación de Pearson.

Aspectos Éticos

En el estudio de pacientes adultos jóvenes con acantosis nigricans tratados con rosiglitazona y metformín, los pacientes fueron informados sobre las características y objetivos del estudio, con el compromiso de manejar confidencialmente la información y de proporcionar los resultados únicamente a ellos. Se solicitó su firma en la carta de consentimiento informado.

Recursos

Humanos

1. Investigador Responsable
2. Personal de laboratorio de INCICH:
Químicos: Guillermo Cardoso Saldaña Biólogo
José Zamora González QFB
3. Muestras y datos de los pacientes del CDP

Físicos

1. Equipo y reactivos del laboratorio de INCICH
2. Consultorios del CDP

Financieros

Fueron por parte del investigador

Pruebas de laboratorio:

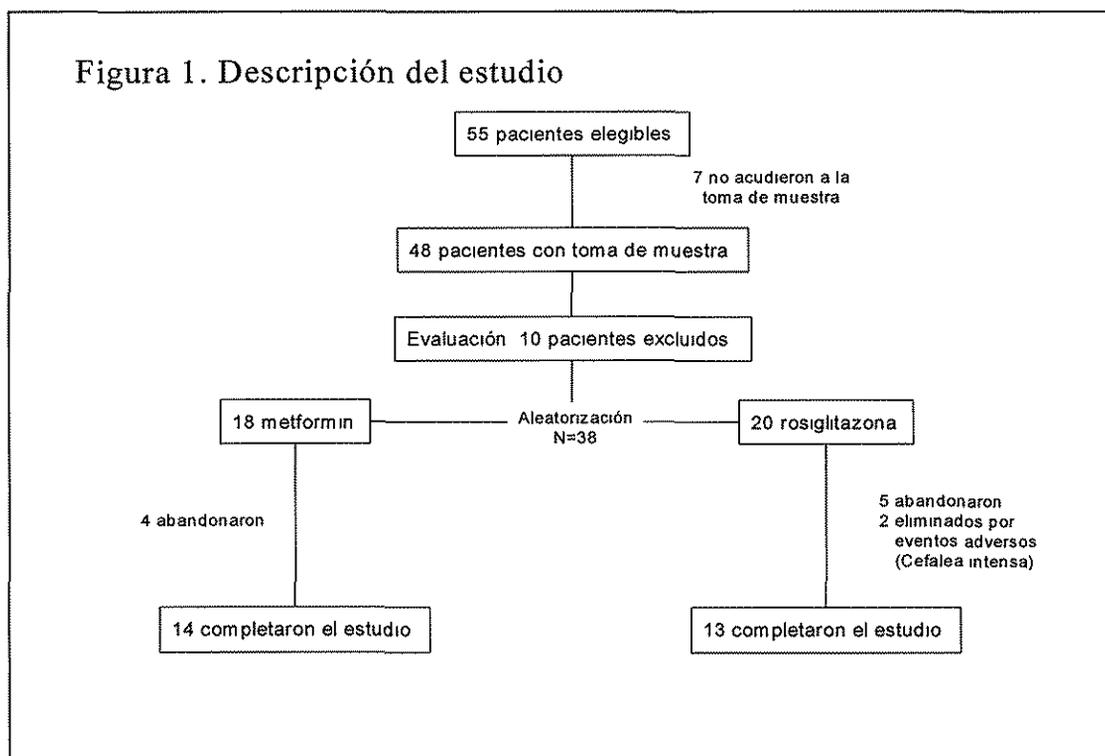
Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, insulina sérica y lípidos séricos, pruebas de función hepática, examen general de orina.

Las pruebas de laboratorio fueron realizadas en el INCICH sin costo para el paciente.

Medicamento: Rosiglitazona y Metformín

Resultados

Como se describe en la **Figura 1**, de los 55 pacientes candidatos a ingresar al estudio, 7 no acudieron a la toma de muestra y fueron eliminados. Entre los 48 pacientes que tuvieron evaluación clínica y de laboratorio inicial, se eliminaron 10, 1 por alteración de las pruebas de función hepática, 1 por alteración tiroidea, 5 por presentar glucemias compatibles con el diagnóstico de diabetes mellitus y 3 porque no se presentaron a la cita en que fueron asignados a alguno de los dos grupos de tratamiento. Treinta y ocho pacientes fueron aleatorizados, 18 a tratamiento con metformín y 20 al grupo de rosiglitazona.



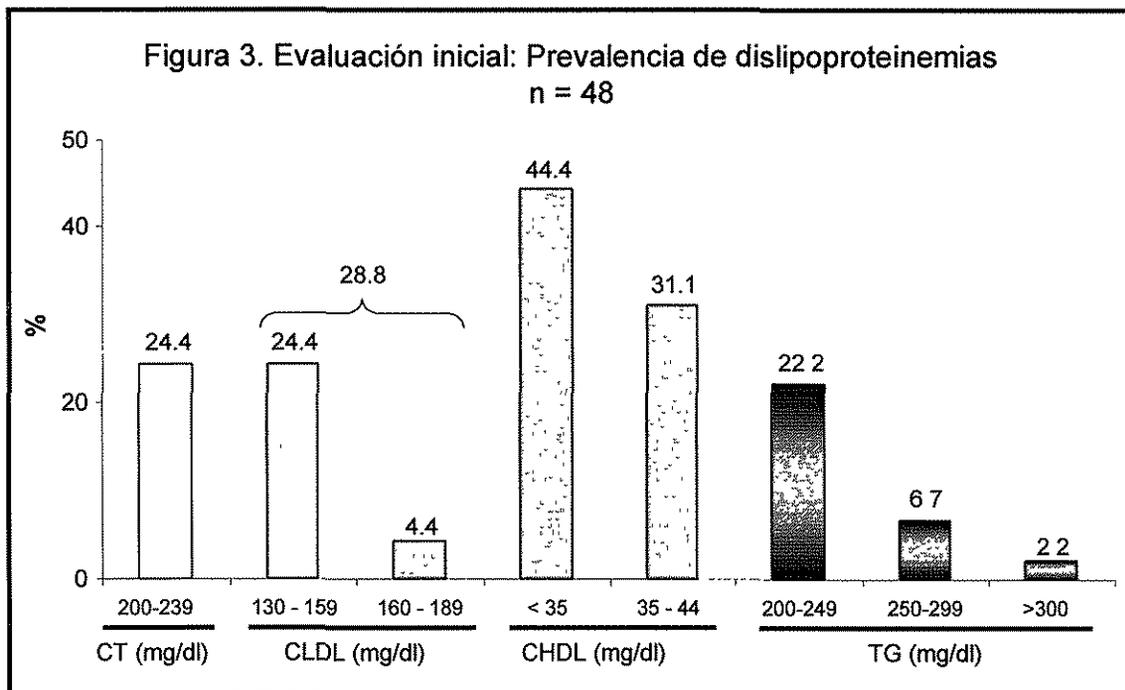
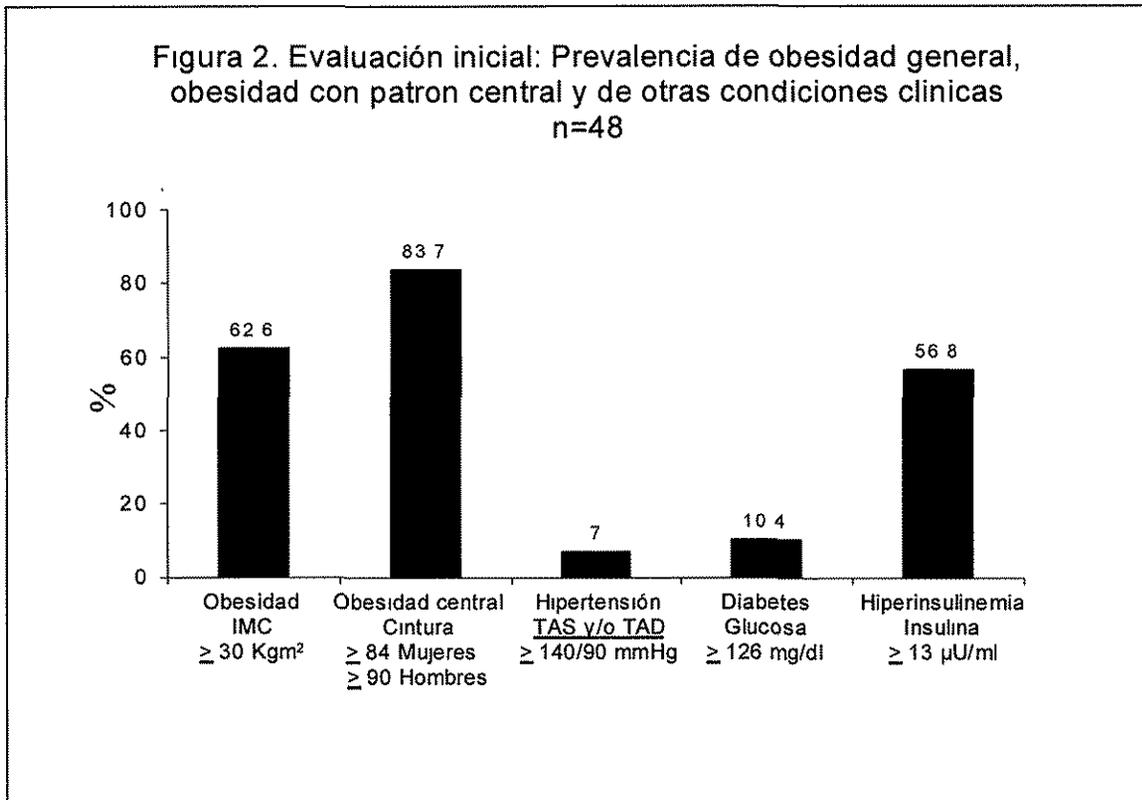
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

En la **Tabla 1** se muestran las características clínicas y bioquímicas basales de los 48 pacientes elegibles que acudieron a la evaluación inicial y a la toma de muestras de sangre y orina. El 74% fueron del sexo femenino y 26% correspondieron al sexo masculino. El valor medio de 33.8 kg/m² para el índice de masa corporal y sus límites mínimo y máximo, indican que todos los pacientes tenían sobrepeso u obesidad. En comparación con población abierta mexicana,

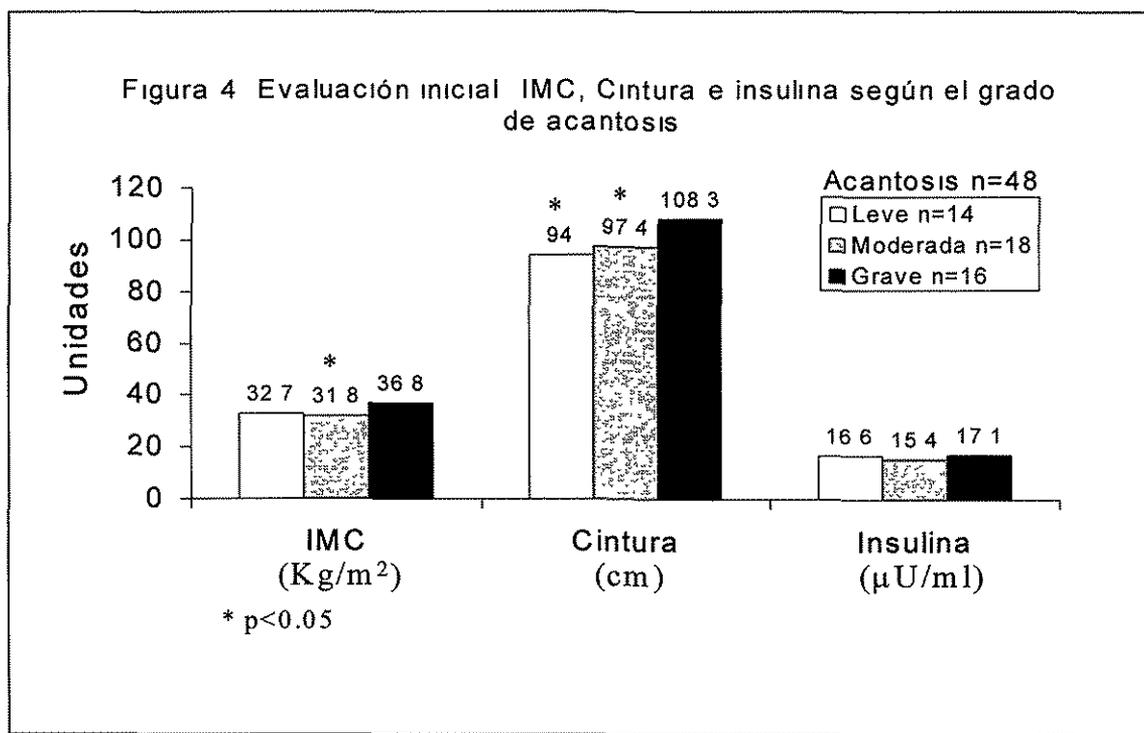
en esta serie de pacientes las concentraciones medias de insulina de ayuno fueron más altas (punto de corte, 13 μ U/ml, definido de acuerdo a la percentila 75 de la población del Distrito Federal⁽⁵⁰⁾) y los valores de colesterol total y C-HDL (<200 mg/dl y <35 mg/dl definidas de acuerdo al National Cholesterol Education Program ^(51,52)) similares a sujetos de edad semejante.

La magnitud de la acantosis y las prevalencias de obesidad y de otras condiciones clínicas pueden observarse en la **Tabla 2** y en las **Figuras 2 y 3**. Las proporciones de pacientes con acantosis leve, moderada y severa fueron similares, pero con predominio de aquello con AN de grado moderado. Casi una tercera parte (27.1%) de los pacientes mostró sobrepeso (IMC de 25 a 29.9 kg/m²) y más de dos tercios algún grado de obesidad (IMC >30 kg/m²). La obesidad de tipo central estuvo presente en poco más de las cuatro quintas partes (83.7%) de la población. Seis pacientes (12.5%) tuvieron valores anormales de glucosa y, de ellos, en 5 se encontraron glucemias superiores a los 126 mg/dl, valores que, de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes ⁽⁵³⁾, son muy sugestivos de diabetes mellitus que no había sido previamente diagnosticada. El 7% de pacientes tuvieron cifras altas de tensión arterial sistólica o diastólica, definidas como valores iguales o mayores a 140 mmHg para tensión arterial sistólica y 90 mmHg para tensión arterial diastólica, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud⁽⁵⁴⁾. En esta población observamos, también (**Tabla 2, Figura 2**), una alta proporción de pacientes (56.8%) con hiperinsulinemia (punto de corte, 13 μ U/ml, definido de acuerdo a la percentila 75 de la población del Distrito Federal⁽⁵¹⁾) que, indirectamente, señala la existencia de resistencia a la insulina. Al igual que en otros estudios de pacientes con síndrome de resistencia a la insulina, las principales anomalías lipoproteicas (definidas de acuerdo al National Cholesterol Education Program ⁽⁵²⁾), observadas en nuestra serie (Figura 3), fueron la hipoalfalipoproteinemia (C-HDL<35 mg/dl) y la hipertrigliceridemia (TG \geq 200 mg/dl). La hipercolesterolemia de alto riesgo (C-LDL \geq 160 mg/dl) estuvo presente en solo 4.4% de los pacientes, pero los valores de C-

LDL superiores a las concentraciones deseables (130 mg/dl) se encontraron en 28.8%.



Al analizar los valores de IMC, circunferencia de cintura y las concentraciones de insulina de ayuno de acuerdo al grado de acantosis (Figura 4), se observó que el IMC y la circunferencia de cintura fueron mayores (estadísticamente significativo) en los pacientes con acantosis severa que en aquellos con las formas leve y moderada. La insulina de ayuno también se encontró más elevada en los pacientes con acantosis severa, pero la diferencia con los pacientes de acantosis leve y moderada no alcanzó significado estadístico.



La comparación de las características clínicas y bioquímicas basales de los pacientes asignados al grupo metformín (GM) y al grupo de rosiglitazona (GR), (Tabla 3), mostró que los pacientes del GM tenían una obesidad mayor ($p < 0.05$) y cifras de tensión arterial significativamente más altas, que los pacientes del GR. Las otras variables fueron similares en ambos grupos. En el GM predominaron los grados moderados y severos de acantosis y obesidad de mayor magnitud que en el GR, pero las diferencias no fueron significativas (Tabla 4).

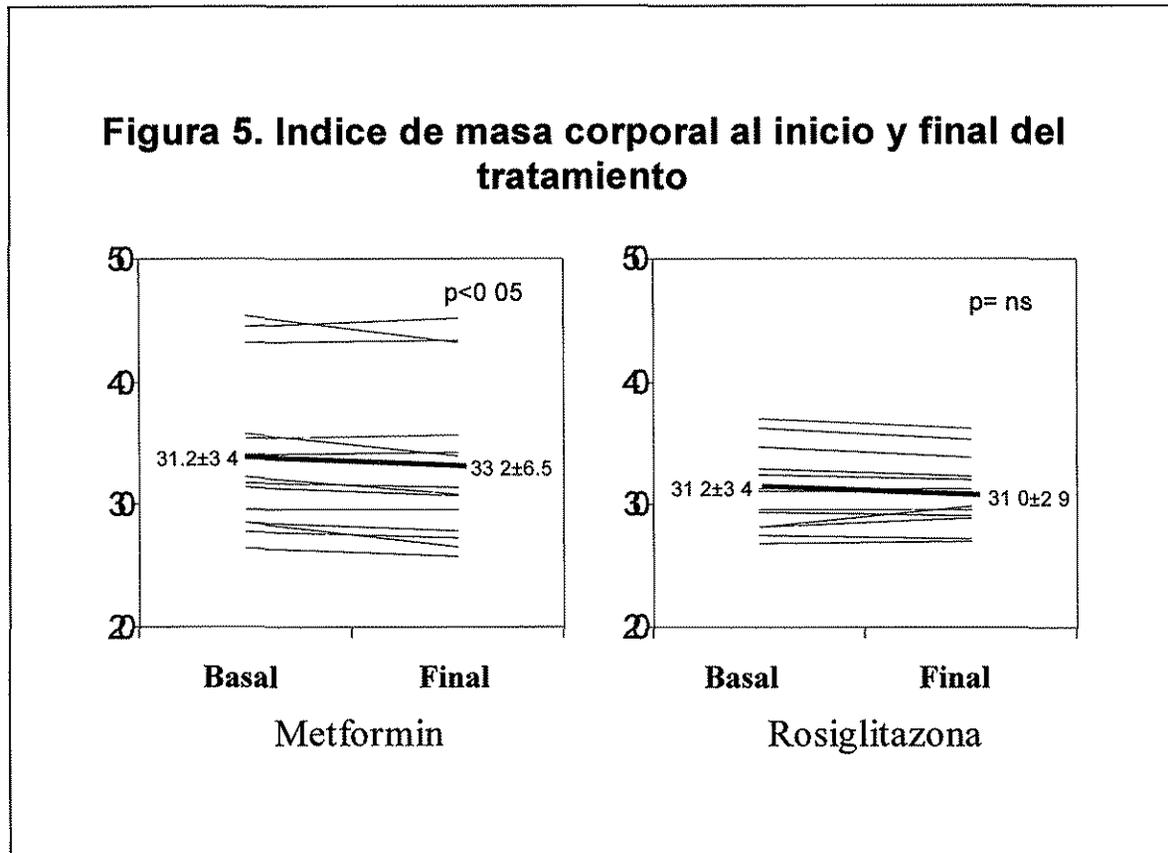
Durante el periodo de 3 meses de tratamiento, se eliminaron 11 pacientes en total. En el GM 4 pacientes fueron eliminados porque no se presentaron a las visitas programadas. Del GR se eliminaron 7 pacientes, 2 por haber presentado cefalea intensa y los otros 5 porque abandonaron el estudio. El efecto del tratamiento se pudo evaluar en 14 pacientes del GM y en 13 del GR. Excepto por el valor medio de edad, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que terminaron y aquellos eliminados del estudio (**Tabla 5**).

Como se mencionó en la sección de material y métodos, la escala con validación estadística para clasificar la AN, propuesta por Burke y col ⁽¹¹⁾, contempla la presencia y extensión de las lesiones en cuello. De acuerdo a esta escala, ningún paciente del presente estudio cambió de grado en la AN al final del tratamiento con metformín o rosiglitazona (**Tabla 6**). Sin embargo, en el mismo trabajo, Burke ⁽¹¹⁾ clasifica la textura de las lesiones de cuello en cuatro categorías, 1) piel suave al tacto, que no se distingue de la piel normal a la palpación; 2) piel áspera al tacto y con diferencia clara de la piel normal; 3) piel de aspecto verrugoso y con porciones claramente más elevadas que otras, y 4) aspecto muy verrugoso con presencia de “valles y colinas” a la observación. Al analizar los resultados tomando en cuenta estas características de textura, las lesiones se modificaron claramente en 8 (57%) de los pacientes del GM y en 6 (46%) del GR. Los 14 pacientes mostraron mejoría, cambiando a un grado menor en la escala, de grado 4 a 3 (6 en GM y 4 en GR, como se muestra en las **Ilustración 10,11 y 12,13**), al disminuir la elevación de las lesiones y la intensidad de la hiperpigmentación; y de grado 3 a 2 (2 en GM y 2 en GR como se muestra en las **Ilustración 14,15 y 16,17**), con disminución del aspecto verrugoso y aplanamiento de los pliegues.

Los cambios en las características de las lesiones de AN no mostraron asociación estadística significativa con los cambios en IMC, circunferencia de cintura, de insulina, ni con los de otras variables metabólicas.

Aunque, de acuerdo al protocolo, no se instruyó a los pacientes para hacer modificaciones en su dieta o actividad física habituales, los pacientes del GM,

pero no los del GR, tuvieron descenso significativo del IMC (**Figura 5**) y ambos grupos redujeron significativamente la circunferencia de cintura (**Tabla 6 y Figura 6**). La insulina en suero fue la única de las variables bioquímicas que se modificó significativamente en el GR, con un descenso de 21.1 ± 11.9 a 11.9 ± 11.9 ($p < 0.05$) (**Figura 7**). El ligero descenso de esta variable en el GM no tuvo significado estadístico: El valor medio de glucosa no tuvo cambios significativos en respuesta al tratamiento, pero al final del estudio, un caso en el GM y 2 en el GR mostraron valores anormales con cifras entre 110 y 125 mg/dl. (**Figura 8**).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 6. Circunferencia de cintura al inicio y final del tratamiento

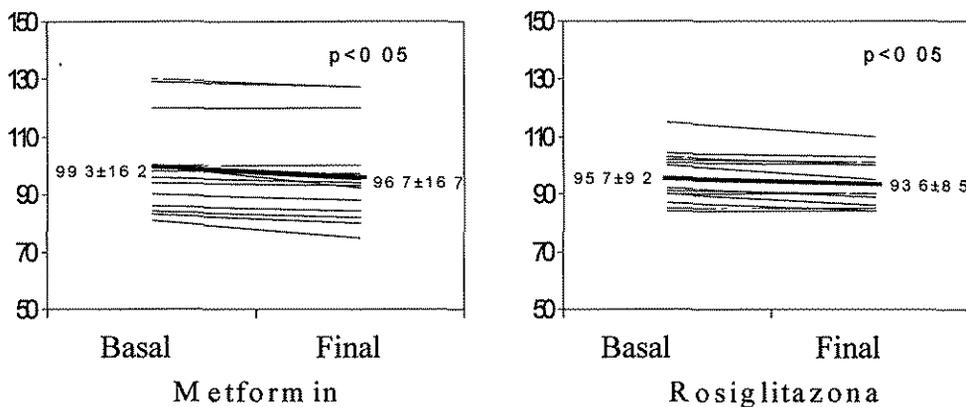
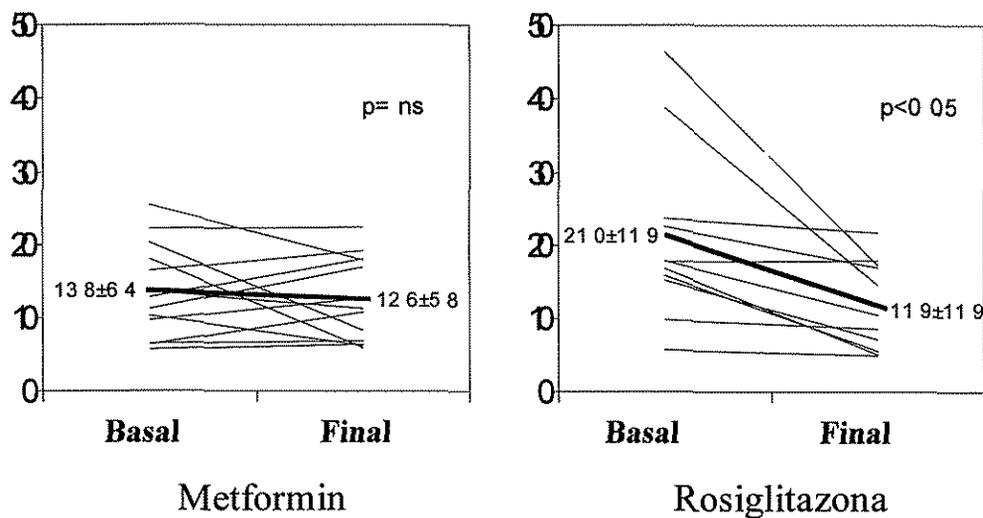
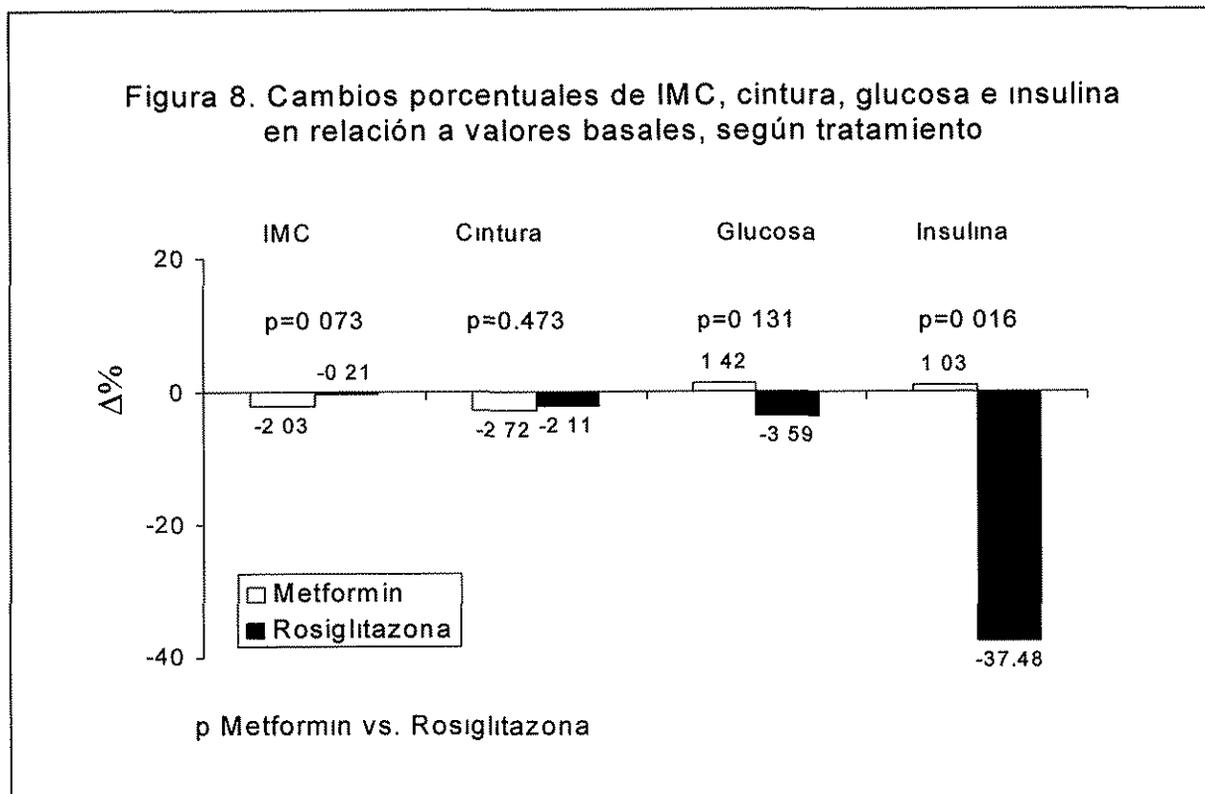


Figura 7. Concentraciones de insulina al inicio y final del tratamiento



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



La adherencia al tratamiento de acuerdo a la contabilidad de las tabletas devueltas por los pacientes fue superior al 90% en todos los casos.

En el GR, dos pacientes presentaron cefalea intensa muy probablemente relacionada al medicamento en estudio, y que motivó la interrupción del tratamiento. Este síntoma desapareció 48 hrs. después de haber suspendido el medicamento. Los pacientes del GM refirieron molestias digestivas ligeras y transitorias como diarrea y náusea al inicio del tratamiento. La sintomatología desapareció espontáneamente al paso de los días. No se observaron alteraciones en los exámenes de seguridad en ningún paciente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

40-01.

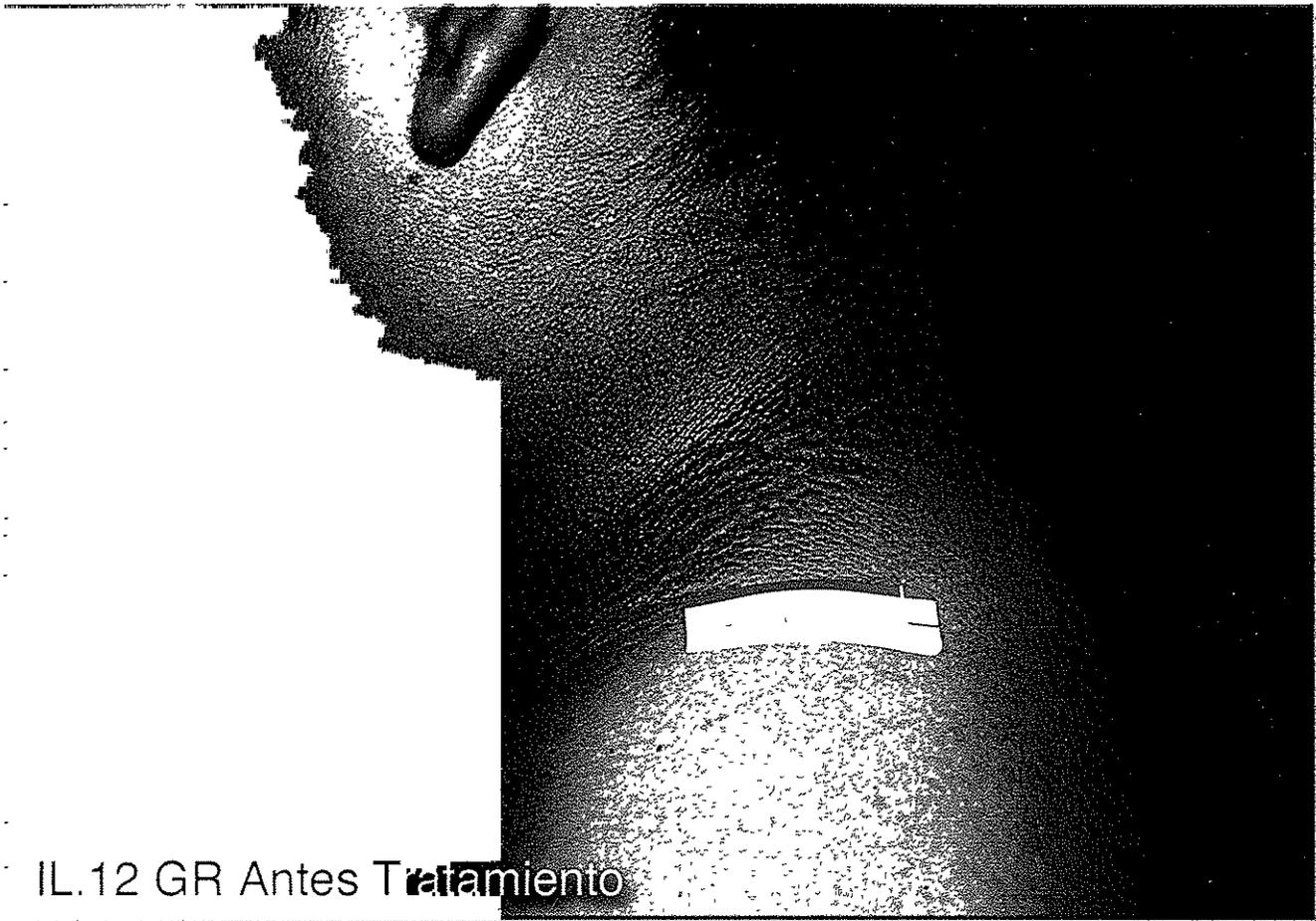
IL.10 GM Antes Tratamiento



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IL.11 GM Después Tratamiento

FALLA DE ORIGEN

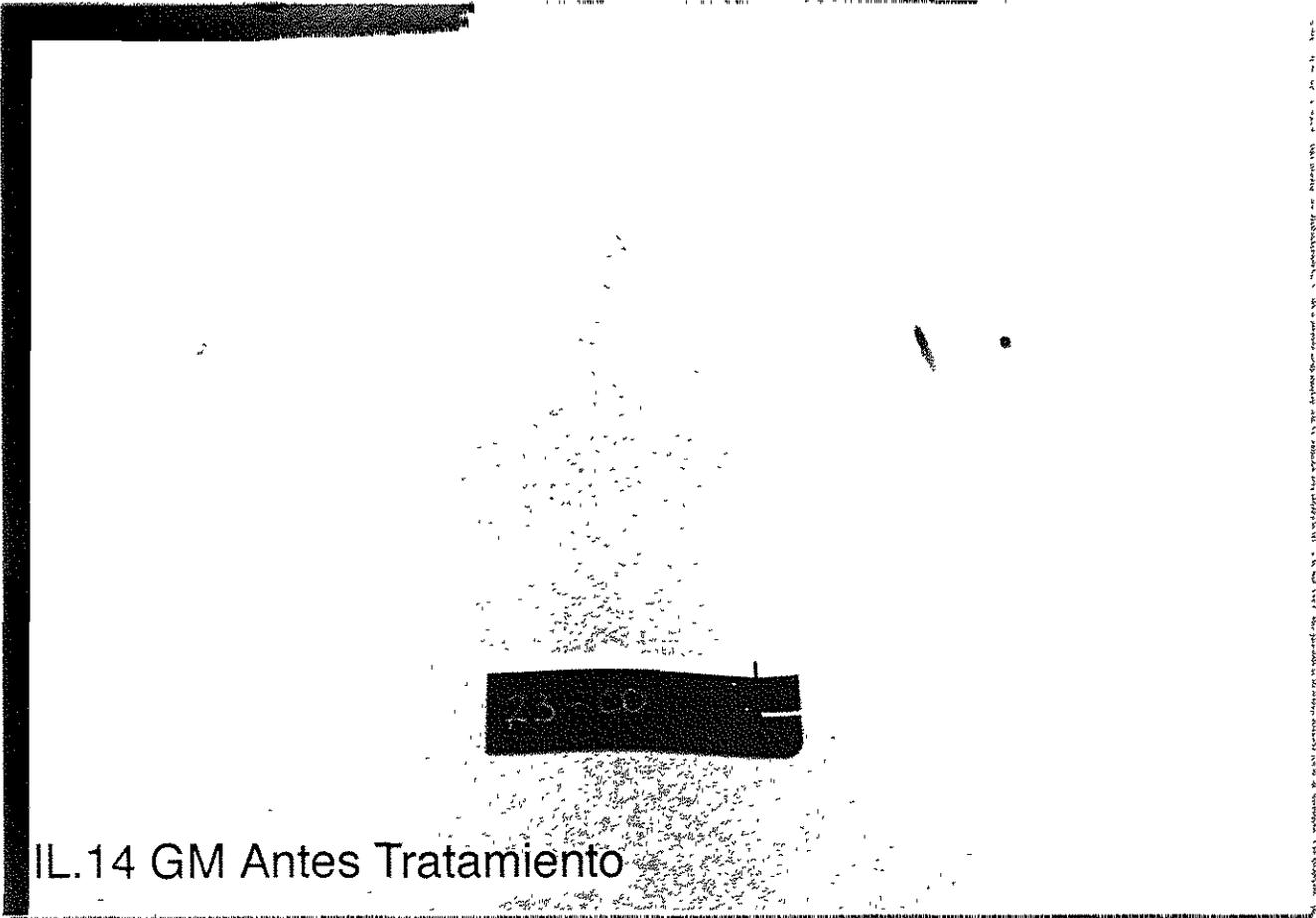


IL.12 GR Antes Tratamiento

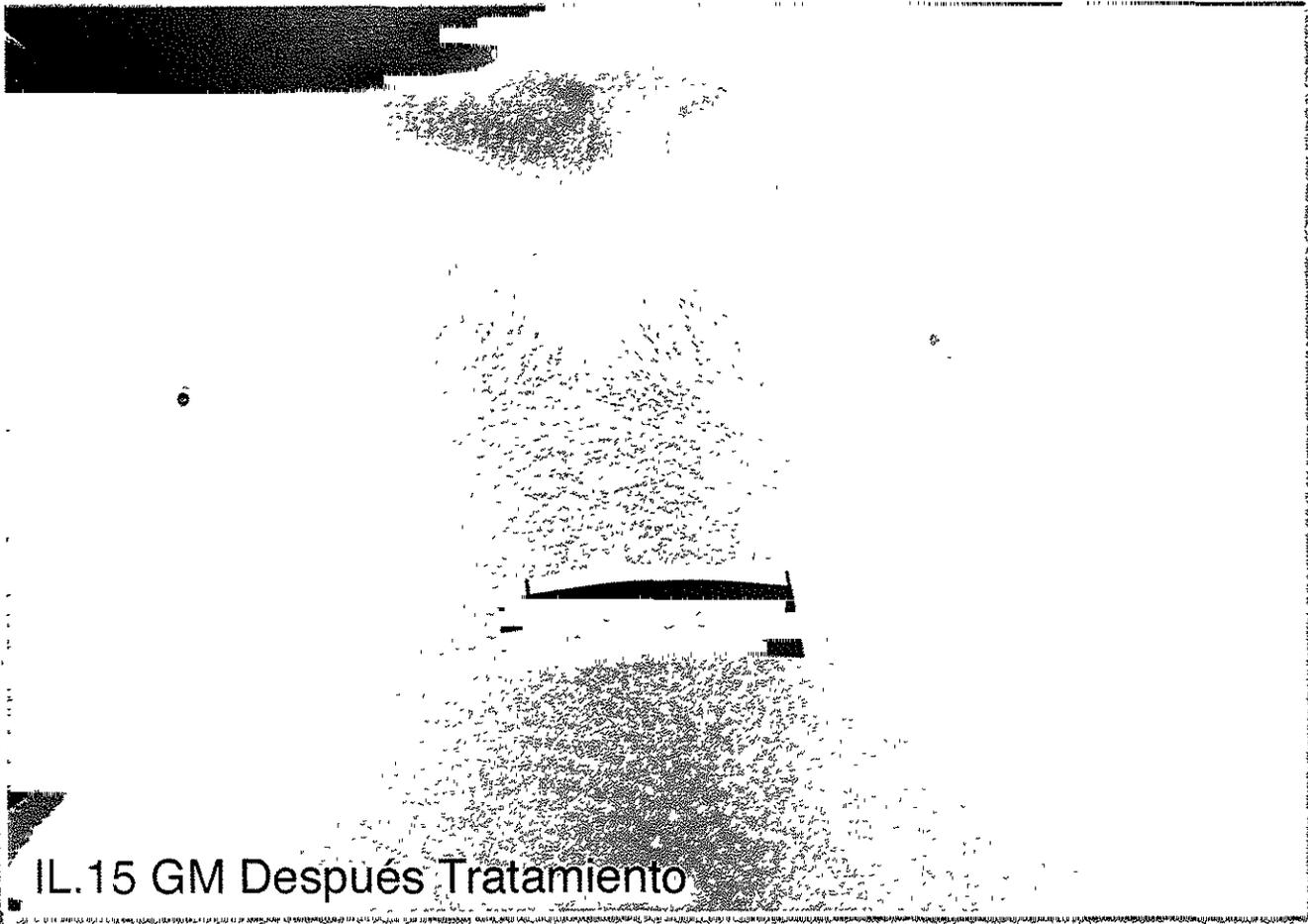


IL.13 GR Después Tratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

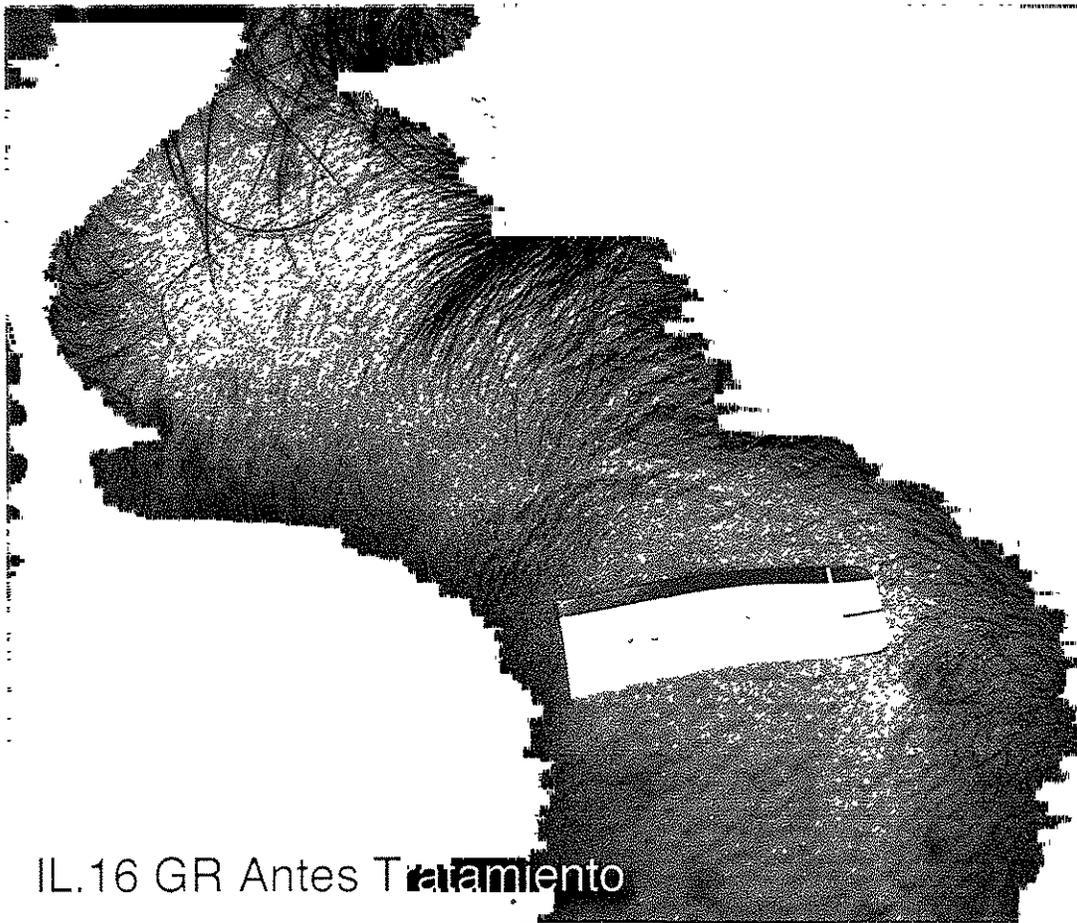


IL.14 GM Antes Tratamiento



IL.15 GM Después Tratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



IL.16 GR Antes Tratamiento



IL.17 GR Después Tratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Discusión y Conclusiones

Se han informado grandes diferencias en la prevalencia de AN en varios estudios ⁽⁵⁶⁾. En el primer estudio realizado para investigar la prevalencia de AN en población general no seleccionada ⁽⁵⁶⁾, la alteración cutánea se encontró en 7% de 1400 sujetos con edades entre 10 y 17 años, predominando en individuos de raza negra (13.3%) y en hispanos (5.7%) y con frecuencia baja (0.5%) en adolescentes de raza blanca. En el presente trabajo no fue posible analizar la prevalencia de AN debido a que, de acuerdo al diseño del estudio, los pacientes incluidos fueron seleccionados por la presencia misma de las lesiones en piel. Durante el periodo de 8 meses en que se realizó este estudio, en la consulta general del Centro Dermatológico Pascua se atendieron 43,666 pacientes. De estos, 100 (0.2%) acudieron específicamente por AN. Estos datos parecerían indicar que esta dermatosis no es frecuente entre los pacientes que acuden a consulta en nuestra Institución. Sin embargo, es importante señalar que no se hizo búsqueda intencionada de esta alteración cutánea en todos los pacientes atendidos. Por tanto, es muy probable que un número indeterminado de enfermos hubiera tenido AN que no fue identificada, debido a que el motivo de consulta fue otra dermatosis. El médico dermatólogo, entonces, se encuentra en una buena posición clínica para, con intención, identificar la presencia de AN y el cortejo de anomalías que frecuentemente la acompañan.

La importancia del peso corporal se destacó en el estudio de Stuart y cols ^(56,57), por el hallazgo más frecuente de la dermatosis en los participantes con mayor grado de obesidad, alcanzando una prevalencia de 66% en los adolescentes con un exceso de peso de más del 200% sobre el peso ideal. Resultados similares han sido informados por Hud y colaboradores ⁽¹⁰⁾, quienes encontraron correlación positiva entre el desarrollo de AN y el grado de obesidad. En 37 adultos afroamericanos, la prevalencia de la alteración cutánea fue de 80% en los pacientes que excedieron en 200% o más su peso ideal. Otro trabajo ⁽¹¹⁾, realizado en mexicano-americanos, informó la presencia de AN en 41.1% de pacientes diabéticos y 31.6% en sujetos sin diabetes. Nosotros pudimos confirmar

que el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura fueron significativamente más altos en los pacientes con AN grave, que en aquellos con las formas moderadas y leve de la dermatosis.

La AN se ha encontrado asociada con transmisión autosómica, anomalías genéticas, uso de algunas drogas, tumores malignos, endocrinopatías y, con mucho mayor frecuencia, a la obesidad ⁽⁵⁸⁾. Muchas de estas condiciones se caracterizan por cursar con un estado de resistencia a la insulina (RI). La obesidad es una condición muy frecuente en población mexicana. La Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas ⁽⁶⁰⁾ mostró, que en sujetos de 20 a 65 años, la prevalencia de sobrepeso (IMC=25 a 29.9) es de 38% y la obesidad (IMC≥30) de 21%. En este y otros estudios, se ha observado que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son anomalías frecuentes en los pacientes con sobrepeso u obesidad. En la obesidad, la RI es debida a la disminución de los receptores de la hormona y también a defectos post receptor ⁽⁶⁰⁾. Para compensar la resistencia, el páncreas aumenta la secreción de insulina, dando lugar a la hiperinsulinemia ⁽²³⁾.

Normalmente, la insulina ejerce sus efectos mediante la unión con su receptor, pero la hormona también puede unirse a otros receptores, como los de los factores de crecimiento insulinoide (IGF, por sus siglas en inglés). Al igual que la insulina, estos IGF tienen efectos promotores del crecimiento. Tanto los receptores de insulina, como los receptores de los IGF se han identificado en fibroblastos y queratinocitos humanos ^(61,62,63). Se ha sugerido que, a concentraciones bajas, los efectos promotores del crecimiento de la insulina, son mediados por sus receptores, mientras que a concentraciones altas son mediados por los receptores de los IGF ⁽⁶⁴⁾. Con estos conocimientos, se ha postulado que en condiciones de resistencia tisular a la insulina e hiperinsulinemia compensadora, grandes cantidades de insulina están disponibles para unirse a los receptores de los IGF presentes en fibroblastos y queratinocitos, dando lugar al aumento en el metabolismo, crecimiento y proliferación de las células epidérmicas, lo que clínicamente se expresa como AN ⁽⁶⁵⁾. También se ha

mostrado que la insulina puede cruzar la unión dermoepidérmica ⁽⁶⁶⁾; es decir, la insulina puede ejercer su actividad mitogénica tanto en el compartimiento dérmico, a través de su unión a fibroblastos, como en el compartimiento epidérmico, mediante su unión a los queratinocitos. Esto, a su vez, puede conducir a la papilomatosis como consecuencia del depósito aumentado de glucosaminoglicanos, así como acantosis (hiperplasia epidérmica) e hiperqueratosis⁽²¹⁾.

Esta hipótesis ha permitido explicar porque la AN frecuentemente se asocia a RI y a la obesidad. En nuestros pacientes, a diferencia de otros estudios, ⁽¹¹⁾ no se encontró correlación entre el grado de AN y los niveles basales de insulina en plasma. Esto, probablemente, fue debido a que tanto los pacientes con AN leve como aquellos con la forma grave, tuvieron valores medios elevados de insulina (>13 µU/dl). Estas cifras son superiores a la percentila 75 de las concentraciones encontradas en población abierta del Distrito Federal ⁽⁶⁷⁾. El diseño del estudio y la etnia también son factores que pueden explicar las diferencias con otras series.

Además de su asociación con la AN, la RI también se relaciona con la presencia de intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias y síndrome de ovarios poliquísticos^(23,68). En los 48 pacientes evaluados inicialmente, encontramos diabetes en 10%, glucemia de ayuno alterada en 2%, hipertensión arterial en 7%, triglicéridos elevados en 31% y valores bajo de C-HDL en 44%. En un trabajo reciente, en el que se utilizó la curva de tolerancia a la glucosa administrada por vía oral, Varthakavi y cols⁽³²⁾ encontraron prevalencias aún más altas de intolerancia a la glucosa (22.2%), diabetes (22%) y también de hipertensión (13.9%). En conjunto, estas observaciones señalan que la AN puede ser considerada un marcador de resistencia a la insulina y de los trastornos frecuentemente asociados a esta anormalidad metabólica.

El tratamiento no farmacológico del síndrome de resistencia a la insulina implica cambios en el estilo de vida. El ejercicio físico ⁽²³⁾, la reducción de peso ⁽⁶⁹⁾ y la dieta alta en fibra, disminuyen la resistencia a la insulina. En respuesta a

estas medidas, las lesiones de AN pueden mejorar, e incluso desaparecer. Sin embargo, un gran número de pacientes tiene serias dificultades para lograr una adherencia adecuada a estos cambios en su forma de vida.

El metformín, utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 desde hace más de cuarenta años ⁽²⁴⁾ y la rosiglitazona, fármaco de reciente introducción al uso clínico, perteneciente a la clase de las tiazolidinadionas ⁽⁴⁶⁾, son agentes que mejoran la sensibilidad tisular a la insulina. En los pacientes no diabéticos, estos compuestos no reducen las concentraciones de glucosa ^(24,46).

En los últimos años varios estudio han examinado los efectos de la atenuación de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, en pacientes con diabetes ⁽⁷⁰⁾ y en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos ⁽⁷¹⁾. Los buenos resultados obtenidos, han sugerido la utilidad potencial de estas drogas en el tratamiento de todo el espectro de anormalidades reproductivas, endócrinas y metabólicas presentes en este tipo de pacientes.

La búsqueda muy cuidadosa en la literatura, permitió encontrar únicamente dos trabajos en los que utilizaron metformín para el manejo de la AN. En uno ⁽⁴⁹⁾, el metformín administrado por 6 meses, en dosis no especificada, a un adolescente de 14 años de edad con AN y elevación de insulina, produjo cambios mínimos en la hiperinsulinemia y nulos en la acantosis. En un artículo más reciente ⁽⁷²⁾, el tratamiento con metformín y dieta mejoró de forma importante las lesiones de AN en dos adolescentes obesos e hiperinsulinémicos. Hasta donde pudimos investigar, no existen estudios previos sobre el tratamiento de AN con tiazolidinadionas.

En el presente estudio, el tratamiento por tres meses con metformín o con rosiglitazona, en dosis de 1.5 gr/día y 4 mg. diarios, respectivamente, produjo mejoría notable en la textura, pero no en la extensión de las lesiones de AN, en aproximadamente la mitad de los pacientes estudiados. Aunque no se indicaron cambios en la dieta o en la actividad física habituales, el IMC disminuyó en forma ligera, pero estadísticamente significativa en el grupo metformín (GM). Al final del estudio, la circunferencia de cintura fue significativamente menor en ambos

grupos de tratamiento. La sensibilidad a la insulina no se midió directamente, pero las reducciones en los niveles de insulina circulante con metformín (p NS) y con rosiglitazona (p<0.05), sugieren que el tratamiento produjo mejoría en la resistencia a la insulina. Los cambios en IMC, circunferencia de cintura y en las concentraciones de insulina, no mostraron correlación con la mejoría en las lesiones cutáneas. Estas observaciones sugieren que más que el nivel de insulina per se, los cambios en la acción insulínica son el factor mejor relacionado con la AN⁽²⁾.

Los estudios con metformín⁽⁷³⁾ y rosiglitazona⁽⁴⁶⁾ han mostrado resultados inconsistentes en relación con sus efectos sobre la tensión arterial⁽²⁶⁾, y las concentraciones de lípidos y lipoproteínas. En nuestros pacientes no se observaron modificaciones estadísticamente significativas en tensión arterial, glucosa, ni en el perfil lipoproteico en respuesta a metformín o rosiglitazona.

Los efectos adversos observados en el presente trabajo fueron los comúnmente encontrados en pacientes tratados con metformín y rosiglitazona. La mayor parte de los pacientes con metformín presentaron molestias digestivas ligeras y transitorias, que no ameritaron suspender el tratamiento. La cefalea intensa en dos pacientes del grupo rosiglitazona obligó a interrumpir la administración del medicamento. La cefalea es uno de los efectos secundarios más frecuentemente observados con rosiglitazona⁽⁴⁶⁾. En esta serie de pacientes no ocurrieron alteraciones en las pruebas de función hepática ni en los otros exámenes de seguridad.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes fue relativamente corto. Segundo, la duración del tratamiento fue de únicamente tres meses y, además, no se utilizaron dosis más altas de rosiglitazona y metformín, que pudieran haber tenido una efectividad mayor en el control de la dermatosis. Sin embargo, consideramos que los resultados de Hermanns-Le y cols⁽⁷²⁾ los obtenidos en nuestros 27 pacientes, sugieren claramente que los agentes sensibilizadores a la insulina pueden tener un lugar en el arsenal terapéutico del dermatólogo, particularmente para manejar a

aquellos pacientes en los que la adherencia a un régimen hipocalórico y un programa de actividad física, representa obstáculos de difícil superación. Se requiere la realización de estudios adicionales en un número más grande de pacientes, utilizando diferentes dosis y con seguimiento por tiempo más prolongado, a fin de lograr un conocimiento más amplio sobre los beneficios de este tipo de enfoque terapéutico.

En resumen, la AN es una dermatosis que se asocia con diferentes entidades clínicas, de las cuales, la más frecuente es la obesidad. La obesidad es un problema con prevalencia creciente en México y en otras partes del mundo. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora, son anormalidades comúnmente observadas en los individuos con exceso de peso y, pueden participar en la patogenia de la AN. El aumento en la acción de la insulina producido por agentes sensibilizadores como el metformín y la rosiglitazona, puede ser de utilidad en el manejo de los pacientes con AN.

Tabla 1. Evaluación inicial: Valores medios de las variables antropométricas fisiológicas y metabólicas

Variable	N	Media	D.E	Mínimo	Máximo
Edad (años)	48	29.7	7.7	17	45
Peso (kgs)	43	88.1	17.9	59.5	131.5
Talla (metros)	44	1.6	7.4	1.5	1.8
IMC (kg/m ²)	43	33.8	5.5	26.4	45.7
Cintura (cms)	43	100.2	12.3	81	130
TAS (mmHg)	43	117.8	10.3	90	145
TAD (mmHg)	43	76.9	7.3	60	95
FC	42	84.4	8.3	62	104
Glucosa (mg/dl)	48	102.1	31.6	72	230
Insulina (μU/dl)	44	16.4	9.7	1.6	46.3
CT (mg/dl)	45	174.3	31.4	114	237
TG (mg/dl)	45	165.5	61.5	78	352
CHDL (mg/dl)	45	37.6	9.1	23	57
CLDL (mg/dl)	45	110.3	27.7	63	171

IMC= Índice de masa corporal; TAS= tensión arterial sistólica; TAD= tensión arterial diastólica; FC= frecuencia cardiaca, CT= colesterol total; CHDL= colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; CLDL= colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, TG= triglicéridos

Tabla 2. Evaluación inicial: Clasificación de la acantosis nigricans y prevalencias de anomalías antropométricas y bioquímicas

Variable	N	Frecuencia	Porcentaje
Acantosis	48		
Leve		14	27.1
Moderada		18	39.6
Severa		16	33.3
Obesidad (kg/m ²)	43		
IMC 25-29.9		13	27.1
30-34.9		15	31.3
35-39.9		7	14.6
≥40		8	16.7
Adiposidad Central	43		
Cintura (cms)			
<84 M o <90 H		7	16.3
>84 M o >90H		36	83.7
Glucosa (mg/dl)	48		
<110		42	87.5
110-125		1	2.1
≥126		5	10.4
Hiperinsulinemia (μU/ml)	44		
Insulina ≥13		25	56.8
Insulina <13		19	43.2
Colesterol Total (mg/dl)	45		
<200		34	75.6
200-239		11	24.4
Triglicéridos (mg/dl)	45		
<200		31	68.9
200-249		10	22.2
250-299		3	6.7
≥300		1	2.2
Colesterol LDL (mg/dl)	45		
<130		32	71.1
130-159		11	24.4
160-189		2	4.4
Colesterol HDL (mg/dl)	45		
<35		20	44.4
35-44		10	31.1
45-59		11	24.4

IMC= Índice de masa corporal; HDL= lipoproteínas de alta densidad; LDL= lipoproteínas de baja densidad

Tabla 3. Pretratamiento: Características de los pacientes asignados aleatoriamente a metformín y rosiglitazona

Variable	Metformín	Rosiglitazona	p
N	18	20	
Edad (años)	31.8±7.0	26.7±8.2	ns
Peso (kgs)	91.5±22.8	82.8±11.8	<0.05
Talla (mts)	1.6±0.1	1.6±0.1	ns
IMC (kg/m ²)	35.4±6.7	31.8±3.9	<0.05
Cintura (cms)	102.0±15.3	97.2±9.7	ns
TAS (mmHg)	120.0±10.2	113.8±9.3	<0.01
TAD (mmHg)	79.2±6.9	74.3±7.1	<0.05
FC	81.1±8.3	85.9±6.3	ns
Glucosa (mg/dl)	92.9±10.7	91.0±10.4	ns
Insulina (μU/ml)	13.9±6.2	18.3±10.2	ns
CT (mg/dl)	173.3±27.2	172.2±33.0	ns
TG (mg/dl)	161.4±55.8	166.7±71.3	ns
CHDL (mg/dl)	38.4±8.4	38.8±10.0	ns
CLDL (mg/dl)	109.1±22.7	106.9±28.5	ns

IMC= Índice de masa corporal; TAS= tensión arterial sistólica; TAD= tensión arterial diastólica; FC= frecuencia cardíaca; CT= colesterol total; CHDL= colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; CLDL= colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; TG= triglicéridos;

Tabla 4. Pretratamiento: Prevalencias de diferentes grados de acantosis nigricans, obesidad y anormalidades bioquímicas en los pacientes asignados aleatoriamente a metformín y rosiglitazona

Variable	Metformín		Rosiglitazona	
	N	n(%)	N	n(%)
Acantosis	18		20	
Leve		4(22.2)		8 (40.0)
Moderada		8(44.4)		8 (40.0)
Severa		6(33.3)		4 (20.0)
Obesidad (kg/m ²)	18		20	
IMC 25-29.9		5(27.8)		8(40.0)
30-34.9		5(27.8)		8(40.0)
35-39.9		2(11.1)		3(15.0)
≥40		6(33.3)		1(5.0)
Glucosa (mg/dl)	18		20	
<110		17(94.4)		20(100)
110-125		1 (5.6)		0(0)
Adiposidad Central	18		20	
Cintura (cms)				
<84 M o <90 H		4(22.2)		3(15.0)
>84 M o >90 H		14(77.8)		17(85.0)
TAS >140 y TAD <90 (mmHg)	18	1(5.6)	20	0 (0)
TAS <140 y TAD >90 (mmHg)	18	1(5.6)	20	0 (0)
Hiperinsulinemia (μU/ml)	17		17	
Insulina <13		9(52.9)		6(35.3)
Insulina ≥13		8(47.1)		11(64.7)
Colesterol Total (mg/dl)	18		20	
<200		15(83.3)		15(75.0)
200-239		3(16.7)		5(25.0)
Triglicéridos (mg/dl)	18		20	
<200		12(66.7)		15(75.0)
200-249		5(27.8)		2 (10.0)
250-299		1(5.6)		2 (10.0)
≥300		0		1 (5.0)
Colesterol LDL (mg/dl)	18		20	
<130		14(77.8)		15(75.0)
130-159		4(22.2)		4 (20.0)
160-189		0		1 (5.0)
Colesterol HDL (mg/dl)	18		20	
<35		8(44.4)		8(40.0)
35-44		5(27.8)		6(30.0)
45-59		5(27.8)		6(30.0)

IMC= Índice de masa corporal, TAS= tensión arterial sistólica, TAD= tensión arterial diastólica, HDL= lipoproteínas de alta densidad; LDL= lipoproteínas de baja densidad

Tabla 5. Comparación de las características clínicas y bioquímicas de los pacientes que terminaron el estudio y aquellos que fueron eliminados después de la aleatorización

Variable	Terminaron	Eliminados	p
	Media±DE	Media±DE	
N	27	11	
Edad (años)	27.3±7.2	33.6±8.3	P<0.05
Peso (kgs)	85.6±18.9	90.2±16.3	ns
Talla (mts)	1.6±0.1	1.6±0.1	ns
IMC (kg/m ²)	32.6±5.2	35.8±6.2	ns
Cintura (cms)	97.6±13.1	104.1±10.9	ns
TAS (mmHg)	117.8±10.0	114.1±10.2	ns
TAD (mmHg)	77.2±7.3	75±7.8	ns
FC	83.5±8.6	83.82±5.0	ns
Glucosa (mg/dl)	91.3±10.6	93.4±10.4	ns
Insulina (μU/ml)	17.1±9.8	13.7±4.3	ns
CT (mg/dl)	173.9±25.8	169.7±39.9	ns
TG (mg/dl)	164.7±63.5	162.8±67.0	ns
CHDL (mg/dl)	37.9±9.0	40.2±9.7	ns
CLDL (mg/dl)	109.7±21.7	103.6±34.3	ns

IMC= Índice de masa corporal, TAS= tensión arterial sistólica, TAD= tensión arterial diastólica, FC= frecuencia cardíaca; CT= colesterol total, CHDL= colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; CLDL= colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; TG= triglicéridos,

Tabla 6. Características antropométricas, fisiológicas y metabólicas basales y finales de los pacientes que terminaron el estudio

Variable	Metformín (n=14)		Rosiglitazona (n=13)	
	Basal	Final	Basal	Final
Acantosis				
Leve n (%)	3 (21.4)	3 (21.4)	5 (38.5)	5 (38.5)
Moderada n (%)	7 (50.0)	7 (50.0)	5 (38.5)	5 (38.5)
Severa n (%)	4 (28.6)	4 (28.6)	3 (23.1)	3 (23.1)
IMC	33.9±6.3	33.2±6.5*	31.2±3.4	31.0±2.9
CINTURA (cms)	99.3±16.2	96.7±16.7*	95.7±9.2	93.6±8.5*
TAS (mmHg)	120±10.9	116.1±10.4	115.4±8.8	111.9±6.3
TAD (mmHg)	79.6±6.6	77.9±5.5	74.6±7.2	70.4±7.8
GLUCOSA(mg/dl)	90.6±9.3	91.5±8.9	93.7±12.1	89.8±8.3
INSULINA(μU/ml)	13.8±6.4	12.6±5.8	21.0±11.9	11.9±11.9*
CT (mg/dl)	175.5±24.2	166.4±30.5	172.2±28.3	171.6±33.5
TG (mg/dl)	157.9±51.1	151.3±54.3	176±75.2	172.8±82.3
CHDL (mg/dl)	39.6±8.6	38.4±7.2	36.1±9.5	32.8±8.6
CLDL (mg/dl)	111.5±22.8	100.7±26.2	108.2±22.3	112.8±26.5

IMC= Índice de masa corporal; TAS= tensión arterial sistólica; TAD= tensión arterial diastólica; CT= colesterol total; CHDL= colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, CLDL= colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, TG= triglicéridos,

T student pareada antes vs. después

* p <0.05 Final vs. Basal del mismo grupo

Anexo 1

Hoja de Autorización para procedimientos

Consentimiento informado

Protocolo de Investigación



Evaluar la eficacia terapéutica de la rosiglitazona comparada con el metformín en el tratamiento de la acantosis nigricans en pacientes que acuden a consulta del Centro Dermatológico Pascua, noviembre-febrero 2001.

No. De paciente _____

México, D.F. a ____ de _____ del 2000.

A quién corresponda:

Yo _____, declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio " Evaluar la eficacia terapéutica de la rosiglitazona comparada con metformín en el tratamiento de la acantosis nigricans en pacientes que acuden al Centro Dermatológico Pascua, noviembre-febrero 2000. Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr el objetivo consistirán en interrogatorio, registro iconográfico (fotográfico) de mis lesiones y la toma del tratamiento especificado. Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: ampliar los conocimientos institucionales sobre el evento en estudio y evaluar la eficacia de dicho tratamiento.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento en que yo así lo desee. También puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre y firma de paciente _____

Anexo 2

CRITERIOS DE INCLUSION

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

Eficacia de la rosiglitazona comparada con metformín en el tratamiento de la acantosis nigricans en adultos. Centro Dermatológico Pascua.

Todo paciente referido a la coordinación del proyecto se la harán las siguientes preguntas. En caso de contestar negativamente (NO), no será incluido en el estudio:

	SI	NO
1. ¿Tiene diagnóstico de Acantosis Nigricans?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Tiene entre 18-45 años?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Tiene glucemia de ayunas en valores normales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Utiliza algún método anticonceptivo o está dispuesta a utilizarlo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Se le explicaron los objetivos del estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Está dispuesto a participar en la investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Está dispuesto a firmar un consentimiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Está dispuesto a asistir las veces que se indique para su valoración?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Está dispuesto a que se le tomen fotografías de sus lesiones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿Está dispuesto a que se le tomen muestras de sangre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Firma del paciente. _____

Firma de un testigo: _____

Firma del médico: _____

Anexo 3

CRITERIOS DE EXCLUSION

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

Eficacia de la rosiglitazona comparada con metformín en el tratamiento de la acantosis nigricans en adultos . Centro Dermatológico Pascua.

Todo paciente referido a la coordinación del proyecto se le harán las siguientes preguntas, en caso de contestar afirmativamente (SI) a alguna de ellas, será excluido del estudio.

	SI	NO
1. ¿Padece alguna alteración en la coagulación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Padece insuficiencia renal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Padece alguna enfermedad hepática?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Padece alguna enfermedad cardiovascular?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Es alérgico a la rosiglitazona o metformín?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Padece Diabetes Mellitus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Padece alguna enfermedad pulmonar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Está embarazada o lactando?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Está recibiendo algún tratamiento con esteroides?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Si es mujer en edad fértil, no utiliza algún método anticonceptivo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Firma del paciente: _____

Firma de un testigo: _____

Firma del médico: _____

Anexo 4

CRITERIOS DE ELIMINACION PROTOCOLO DE INVESTIGACION

Eficacia de la rosiglitazona comparada con metformín en el tratamiento de la acantosis nigricans en adultos. Centro Dermatológico Pascua.

Los pacientes deberán interrumpir la continuidad en el estudio si presentan alguna de las siguientes situaciones:

1. Si presenta o refiere alguna reacción secundaria asociada al uso del medicamento (alteraciones gastrointestinales)
2. Si falta a una de sus citas de control
3. Si voluntariamente decide interrumpir el estudio
4. Si se niega a tomar el control iconográfico
5. Si se niega a que se le tomen muestras sanguíneas para control sérico
6. Si tiene falta de adherencia al protocolo de estudio.

En este caso se le informa al paciente que a partir de ese momento será atendido en su consultorio original.

Firma del paciente: _____

Firma de un testigo: _____

Firma del médico: _____

Anexo 5

FORMA DE UTILIZAR EL MEDICAMENTO

A todo paciente que participe en el estudio y se le proporcione el tratamiento se le entregará el siguiente formato que contiene la forma de uso del medicamento.

Rosiglitazona 4 mg Tomar una tableta diaria en ayunas

Metformín 500 mg. Tomar $\frac{1}{2}$ - 0 - $\frac{1}{2}$ por 3 días
 $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ por 3 días
 1 - $\frac{1}{2}$ - 1 por 3 días
 1 - 1 - 1 a partir del 10º día

Anexo 6
Ficha de Identificación

Registro: _____

Folio: _____ Fecha: _____

Nombre: _____

Domicilio: _____

Calle	Número	
Colonia	Código Postal	
Teléfono: _____	Estado	
Civil: _____		
Edad: _____	Fecha de nacimiento: _____	Sexo: _____

I. Escolaridad

1. Indique el grado de escolaridad máximo obtenido

- | | |
|--------------------------|-------------------------------|
| 1) Analfabeta | 6) Secundaria completa |
| 2) Lee y escribir | 7) Preparatoria o equivalente |
| 3) Primaria incompleta | 8) Licenciatura |
| 4) Primaria completa | 9) Postgrado |
| 5) Secundaria incompleta | |

1. Años de estudio _____

I. Actividad Física

1. ¿Qué actividad realiza con mayor frecuencia en su tiempo libre?

- 1) Está leyendo en casa, viendo la TV o descansando
- 2) Sale a caminar o andar en bicicleta
- 3) Practica algún deporte (menos de 3hrs por semana)

4. ¿Con qué frecuencia consume bebidas alcohólicas?

- | | |
|-----------------------|---------------------------|
| 1) esporádicamente | 4) una vez a la semana |
| 2) una vez al mes | 5) 2 a 5 veces por semana |
| 3) 2 a 3 veces al mes | 6) diario |

5. ¿Ha llegado alguna vez a la embriaguez?

- | | |
|--------------------|------------------------|
| 1) nunca | 4) una vez al mes |
| 2) en una ocasión | 5) una vez a la semana |
| 3) esporádicamente | 6) diario |

II. Tabaquismo

1. ¿Actualmente usted fuma (cigarrillos, puros o pipa)?

- | | |
|-------|-------|
| 1) si | 2) no |
|-------|-------|

2. ¿Desde hace cuanto tiempo fuma?

_____ años _____ meses

3. En promedio ¿cuántos cigarrillos fuma por día?

III. Antecedentes Familiares:

¿Tiene o tuvo familiares con las siguientes enfermedades?

Padre	Madre	Abuelos	Hermanos	Otros
-------	-------	---------	----------	-------

HAS

IAM

EVC

DM

Várices

Obesidad

Gota

Dislipidemias

Acantosis Nigricans

IV. Antecedentes Personales Patológicos:

¿Padece alguna de las siguientes enfermedades?

HAS

IAM

EVC

DM

Várices

Obesidad

Gota

Dislipidemias

V. Somatometría

Peso: _____ Kg.

Talla: _____ cm

Cintura: _____ cm

FC: _____ x'

TA: _____

VI. Escala Clínica Acantosis Nigricans:

VII. Exámenes de laboratorio

- Glucosa
- Urea
- Creatinina
- Ácido úrico
- insulina
- colesterol
- triglicéridos
- HDL
- LDL
- TGO
- TGP
- EGO
- BH

Anexo 7

Escala Clínica de Acantosis Nigricans

Topografía	Descripción
Severidad Cuello	
0	Ausente: no detectable a la inspección directa
1	Presente: presente claramente a la inspección directa, no visible al observador casual, no medible.
2	Leve: limitada a la base del cráneo, no se extiende a los márgenes laterales del cuello (< 7 cms).
3	Moderada: se extiende a los márgenes laterales del cuello (borde posterior del esternocleidomastoideo) (7-15 cms), no visible si el paciente es observado de frente.
4	Severa: se extiende anteriormente (>15 cms), visible cuando el paciente es observado de frente.

Burke J, Hale D, Hazuda H, et al. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care*. 1999, 22: 1655-1659.

Bibliografía

1. Schwartz M. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:1-19.
2. Duanif A, Green G, Phelps R, et al. Acanthosis nigricans, insulin action and hyperandrogenism: clinical, histological and biochemical findings. *J Clin Endocrin Metab.* 1991;73:590-95.
3. Huerta S, Gómez M, Welsh O. Acanthosis nigricans: un marcador cutáneo. *Dermatología Rev Mex* 1994;38(5):347-352.
4. Rendon M, Cruz P, Sontheimer R, et al. Acanthosis Nigricans: A cutaneous marker of tissue resistance to insulin. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:461-9.
5. Pujol RM, García-Muret P. Acanthosis Nigricans *Piel.* 1990;5:228-36.
6. Fitzpatrick Th, Freedberg I, Eisen A. *Dermatology in General Medicine.* McGraw Hill. Fifth edition. 1999 Vol II p:2121-26.
7. De Troya M, Bosch R, Fernández JF, et al. Acanthosis Nigricans. Presentación de tres casos. *Actas Dermosifiliogr* 1997;88:130-139.
8. Harrison TR, Fauci A, Braunwald E, et al. *Principles of Internal Medicine.* 14th edition. Mc Graw Hill 1998 p.2060-81.
9. Halabe J, LifshitzA, López Barcena J, et al. *El Internista. Medicina Interna para internistas.* Mc Graw Hill Interamericana 1997 p.23-43.
10. Hud J, Cohen J, Wagner JM, et al. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992;128:941-944.
11. Burke J, Hale D, Hazuda H, et al. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care* 1999;22:1655-59.
12. De Troya M, Bosch R, Fernández JF, et al Acanthosis nigricans. Presentación de dos casos asociados a neoplasia. *Actas Dermosifiliogr* 1997;88:201-6.
13. Ruiz I, Manchado P, Rodríguez MA. Acanthosis nigricans maligna con paquidermatoglifia. *Actas Dermosifiliogr* 1994;85:741-744.
14. Yeh J, Munn S, Plunkett T. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Lesser-Trelat in a patient with gastric adenocarcinoma; A case report and literatures review. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:357-62.

15. Yanguas I, Goday JJ, González M, Lozano M, Soloeta R. Acanthosis nigricans, paquidermatoglifia y papilomatosis cutánea florida asociada a adenocarcinoma gástrico. *Actas Dermosifiliogr* 1996;87:176-180.
16. Schwartz RA, Janniger C. Childhood acanthosis nigricans. *Pediatr Dermatol* 1995;55:337-341.
17. Revenga F, Fernández-Durán D, Rivera R, Guerra A, Iglesias L. Acanthosis nigricans acral. Presentación de tres casos. *Actas Dermosifiliogr* 1997;88:130-39.
18. Caleen B, Saye J, Wennogle L. The metabolic syndrome X. *ANYAA9*. 1999:892.
19. Misra P, Nickoloff B, Morhenn V, et al. Characterization of insulin-like growth factor-I/ Somatomedin-C receptors on human keratinocyte monolayers. *J Invest Dermatol* 1986;87:264-67.
20. Humbert Ph, Nguyen NU. Physiopathologie de l'acanthosis nigricans. *Ann Dermatol Venereol*.1998;125:851-5.
21. Brockow K, Steinkraus V, Rinninger F, et al. Acanthosis nigricans: a marker for hyperinsulinemia. *Ped Dermatol*.1995;12:323-26.
22. Sheehan M, Jensen M. Metabolic complications of obesity Pathophysiologic considerations. *Med Clin North Am* 2000:84
23. Rao G. Insulin Resistance Syndrome. *Am Fam Physician* 2001;63:1159-63.
24. Cusi K. Rol de la resistencia a la insulina en la patogenia de la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. Implicaciones terapéuticas. *Diabetes Care Suplemento en español* 1999:8-13.
25. Barth JH, NG LL, Wojnarowska F, Dawber RPR. Acanthosis nigricans, insulin resistance and cutaneous virilism. *Br J Dermatol* 1988;118:613-19.
26. Henry RR. Thiazolidinediones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:553-73.
27. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes care* 2001;24:588-97.

28. Matsuoka LY, Wortsman J, Gavin JR, Goldman J. Spectrum of endocrine abnormalities associated with acanthosis nigricans. *Am J Med* 1987;83:719-25.
29. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
30. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, et al. The expression of TNF- α by human muscle: relationship to insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:1111-16.
31. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue: regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-19.
32. Varthakavi PK, Patel KL, Wadhwa SL, et al. A study of insulin resistance in subjects with acanthosis nigricans. *J Assoc Physicians India* 2001;49:705-12.
33. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Acanthosis nigricans in Histopathology of the skin*. JB Lippincott Company Philadelphia. 7th edition 1990 p:477-78.
34. Darmstadt Ph, Yokel B, Horn Th. Treatment of acanthosis nigricans with tretinoin. *Arch Dermatol* 1991;127:1139-40.
35. Robinson JK, Garden JM, Paller AS. Treatment of acanthosis nigricans with tretinoin. *Arch Dermatol* 1991;127:1139-40.
36. Weisshaar E, Bonnekoh B, Franke I, et al. Successful symptomatic tazarotene treatment of juvenile acanthosis nigricans of the familial obesity-associated type in insulin resistance. *Hautarzt* 2001;52:499-503.
37. Roberts VL. Tratamiento farmacológico actual de la diabetes tipo 2: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa y tiazolidinadionas. *Diabetes Care Suplemento en español* 1999.
38. Luna B, Feinglos M. Oral agents in the management of type 2 Diabetes Mellitus. *Am Fam Physician* 2001;63:1747-56.
39. American diabetes association consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes care*. 1998;21:310-14.
40. Cusi K, De Fronzo R. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Reviews* 1998;6:89-131.

41. Metformin hydrochloride in Mosby's Drug Consult 2002. Mosby Inc
42. Harrigan RA, Nathan MS, Beathe P. Review: oral agents for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus, pharmacology, toxicity and treatment. *Ann Emerg Med* 2001;38:68-78.
43. Barman JA, Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999;57:921-30.
44. Guerre-Millo M, Gervois P, Raspé E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. *J Biol Chem* 2000;275:16638-42.
45. Nolan JJ, Jonest NP, Patwardhan R, Deacon LF. Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2000;17:287-294.
46. Barman JA, Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999;57:921-30.
47. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
48. Spiegelman B. PPAR- γ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* .1998;47:507-14.
49. Lee PJ, Cranston I, Amiel SA, et al. Effect of metformin on glucose disposal and hyperinsulinaemia in a 14-year old boy with acanthosis nigricans. *Horm Res* 1997;48:88-92.
50. Zamora-González J, Yamamoto-Kimura L, Lerman-Garber G, et al. Clustering of metabolic disorders and hyperinsulinemia in Mexico City. *Int J obesity* 1996;20:311-318.
51. Aguilar-Salinas C, Olaiz G, Valles V, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001;42:1298-1307.
52. The expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation,

- and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2496.
53. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
54. Hernández-Ono A, Monter-Carreola G, Zamora-González J, et al. Association of visceral fat with coronary risk in a population-based sample of postmenopausal women. *Int J Obesity* 2002;26:33-39.
55. Fine RM. Acanthosis Nigricans. *Int J Dermatol* 1991;30:17-18.
56. Stuart CA, Pate C, Peters EJ. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med* 1989;87:269-72.
57. 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;35:197-205.
58. Brown J, Winkelman RK. Acanthosis nigricans: study of 90 cases. *Medicine* 1968;47:33-51.
59. Arroyo P, Loria A, Fernández V, et al. Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adult Mexicans in comparison with other large series. *Obes Res* 2000;8:179-185.
60. Krentz A. Insulin Resistance. *BMJ*;313:1386-89.
61. Peters EJ, Stuart CA, Prince MJ. Acanthosis nigricans and obesity: acquired and intrinsic defects in insulin action. *Metabolism* 1986;35:807-13.
62. Thomopoulos P, Roths T. Insulin receptors in normal and transformed fibroblasts: relationship to growth and transformation. *Cell* 1976;8:417-23.
63. Verrando P, Ortonne JP. Insulin receptors in cultured human keratinocytes. *Br J Dermatol* 1984;27(suppl 3):232-4.
64. Flier JS, Usher P, Moses AC. Monoclonal antibody to the type I insulin-like growth factor (IGF-1) receptor blocks IGF-1 receptor-mediated DNA synthesis: clarification of the mitogenic mechanisms of IGF-1 and insulin in human skin fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:664-8.

65. Flier JS. Metabolic importance of acanthosis nigricans. Arch Dermatol 1985;121:193-4.
66. Verrando P, Ortonne JP. Insulin binding properties of normal and transformed human epidermal cultured keratinocytes. J Invest Dermatol 1985;85:328-332.
67. Zamora-González J, Yamamoto-Kimura L, Lerman-Garber G, et al. Clustering of metabolic disorders and hyperinsulinemia in Mexico City. Int J obesity 1996;20:311-318.
68. Panidis D, Skiadopoulos S, Rouso D, Ioannides D, Panidou E. Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. Br J Dermatol 1995;132:936-941.
69. Weinstock PS, Dai H, Wadden TA. Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of 3 interventions on insulin resistance. Arch Intern Med 1998;158:2477-83.
70. Bloomgarden Z. Thiazolidinediones , obesity and related topics. American Diabetes Association 60th scientific sessions, 2000. Diabetes Care 2001;24:162-166.
71. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:139-146.
72. Hermanns-Le T, Hermanns JF, Pierard GE. Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance. Ped Dermatol 2002;19:14-14.
73. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hiperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. Pediatrics 2001;107:e55.