

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

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

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

HIPERINSULINEMIA Y ACNÉ JUVENIL

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PRESENTADO POR: DRA. ARACELI ALVARADO DELGADILLO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA



DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ R.

DIRECTOR DE TESIS: DR. FERMÍN JURADO SANTA-CRUZ
ASESOR DE TESIS: DRA. MARÍA LUISA PERALTA PEDRERO

MÉXICO

2005

m 346057



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.

HIPERINSULINEMIA Y ACNÉ

Dra. Araceli Alvarado Delgadillo

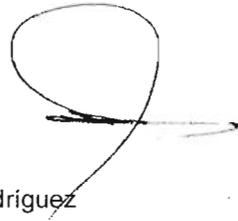
Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Dra. Araceli Alvarado Delgadillo

FECHA: 24 Mayo 2015

FIRMA: 

Vo. Bo.



Dra. Obdulia Rodríguez Rodríguez

Profesora Titular del curso de Especialización en Dermatología

Vo. Bo.

Dr. Roberto Sánchez Ramírez

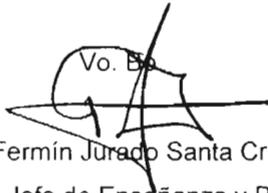
Enseñanza e Investigación



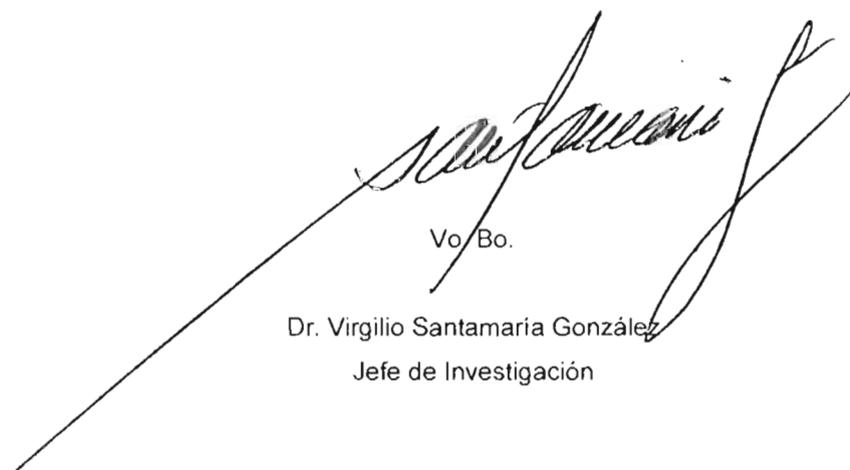
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL




SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Vo. Bo.


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


Vo. Bo.

Dr. Virgilio Santamaria González
Jefe de Investigación

DEDICATORIA

A Alberto

Que siempre has sido mi maestro de la vida, mi fuente de fuerza y superación.
Gracias por tu apoyo, confianza y todo el amor que siempre me has brindado. Te
dedico este trabajo con todo mi respeto y amor

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por darme la vida y permitirme lograr todas mis metas

A mis padres y hermanos

Gracias por su confianza, generosidad y amor

Al Dr. Fermín Jurado

Por su paciencia y apoyo para llevar a cabo esta tesis, pero sobretodo por su amistad que agradezco y valoro profundamente

A la Dra María Luisa Peralta Pedrero

Gracias por su valiosa ayuda para la realización de éste trabajo

AGRADECIMIENTOS

Dr. Virgilio Santamaría, Dr. Julio Enriquez y Dra Antonieta Domínguez
Gracias por todos los momentos compartidos, por su amistad, apoyo y consejos
en las situaciones difíciles de mi residencia y mi vida personal

A mis amigos Rebeca Martínez, Patricia García, Edith Flores, Gabriela Arista,
Alejandra Mercado, Manuel Chin, Argelia Eng y María Elena Castelar por su
amistad incondicional en todo momento.

A todos mis profesores
Por sus enseñanzas y conocimientos compartidos

INDICE

| | |
|---|----|
| Introducción | 9 |
| Aspectos generales | |
| Acné juvenil | 11 |
| Antecedentes | 11 |
| Epidemiología | 11 |
| Manifestaciones clínicas y clasificación | 13 |
| Iconografía | 15 |
| Diagnóstico diferencial | 17 |
| Formas especiales de acné | |
| Acné conglobata | 17 |
| Acné fulminans | 18 |
| Síndrome PAPA | 18 |
| Síndrome SAHA | 19 |
| Síndrome SAPHO | 19 |
| Etiopatogenia | 19 |
| Andrógenos | 19 |
| Producción sebácea | 21 |
| Queratinización folicular | 23 |
| Factores inflamatorio, inmunológico y bacteriano | 24 |
| Factor dietético | 26 |
| Factor emocional | 27 |
| Síndrome metabólico | 28 |
| Síndrome de ovarios poliquísticos | 31 |
| Acción de la insulina sobre la unidad pilosebácea | 34 |
| Protocolo de investigación | 39 |
| Justificación | 40 |
| Planteamiento del problema | 41 |
| Hipótesis | 42 |
| Objetivo | 42 |
| Material y métodos | 43 |

| | |
|---------------------------------|----|
| Población | 44 |
| Definición de variables | 44 |
| Recursos | 46 |
| Consideraciones éticas | 47 |
| Medidas de seguridad | 47 |
| Plan de análisis | 47 |
| Descripción general del estudio | 47 |
| Etapas del estudio | 48 |
| Resultados | 49 |
| Discusión | 54 |
| Conclusión | 56 |
| Bibliografía | 57 |
| Anexos | 64 |

INTRODUCCIÓN

El acné es una dermatosis multifactorial del complejo pilosebáceo, predomina en la segunda y tercera décadas de la vida, se caracteriza por presentar comedones, pápulas, pústulas, abscesos y quistes en áreas seboreicas; como secuelas de un tratamiento inadecuado o la manipulación por el propio paciente, familiares o cosmetólogas, puede causar cicatrices y con ello incidir en la autoestima, con la consecuente alteración en sus relaciones personales, laborales, escolares e incluso ser el detonante de alteraciones psiquiátricas.^{1,2}

En el Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" representa la primera causa de consulta en el paciente adolescente, 75% de los casos ocurren entre los 15-25 años de edad, 50.5% en las mujeres y 49.4% en hombres, la incidencia durante el 2004 fue de 122 /1000 pacientes de primera vez.³

En la etiopatogenia se incluyen: alteraciones de la queratinización, de la producción sebácea, reacción inmunológica, proceso infeccioso e influencia hormonal. Investigaciones genéticas han propuesto datos ambiguos para factores hereditarios.⁴

Aunque no se asocian niveles alterados de hormonas (principalmente andrógenos) en pacientes con acné juvenil, sí se ha demostrado una acción periférica de éstos en el folículo pilosebáceo, considerándose como agentes iniciadores de ésta entidad al promover el aumento de la producción sebácea y probablemente por favorecer la hiperqueratosis folicular.

La acción de la insulina sobre el complejo pilosebáceo no ha sido suficientemente mencionada con anterioridad en los textos de dermatología, sin embargo, posterior al surgimiento de las innumerables investigaciones sobre las alteraciones metabólicas asociadas a la resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, se ha abierto una nueva propuesta de asociación de hiperinsulinemia asintomática en la etiopatogenia del acné juvenil.⁵

La hiperinsulinemia causada por la dieta, facilita la respuesta endocrina que puede afectar el desarrollo de acné a través de mediadores como los andrógenos, factores de crecimiento insulinoides (IGF-1), IGF ligados a proteína 3, por la vía de señalización de los retinoides y por los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPARs), todos estos son factores promotores de crecimiento de queratinocitos y glándulas sebáceas.

En las sociedades actuales, predominan el sedentarismo y las dietas ricas en carbohidratos y grasas saturadas, lo que ha favorecido la incidencia de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, así como otras alteraciones metabólicas relacionadas a estados hiperinsulinémicos y con resistencia a la insulina, por lo que también se han realizado estudios en los cuales se ha encontrado asociación de obesidad y acné en pacientes con edades entre los 20-40 años, por lo que se ha considerado la posibilidad de que los adolescentes de sociedades con dietas ricas en carbohidratos y grasas saturadas puedan presentar repetidas agudizaciones de hiperinsulinemia e iniciar una cascada endocrina que afecte las glándulas sebáceas y la queratinización folicular.⁶

ASPECTOS GENERALES

ACNÉ

La palabra acné deriva del vocablo griego *Akun* (*Acmé* en latín), que significa "el punto más alto de" y fue descrito así por Galeno. Los egipcios utilizaban la palabra "*Aku-T*" para referirse a una ampolla, pústula, pápula o inflamación. Hipócrates lo llamaba "*lonthoi*" que significa "crecimiento de la barba", ya que lo relacionaba con la pubertad. En el siglo VI, Aetius Amidenus es el primero que utilizó el término *Acnae*.^{7,8}

Desde 1638, Riojano describe la asociación de trastornos menstruales con el acné, en 1707 Valsalva lo incluye como una afección de la unidad pilosebácea; en 1824 Samuel Plumbe reconoce al comedón como lesión primaria del acné y señala una predisposición hereditaria.^{9,10}

Epidemiología

El Acné juvenil es una de las principales dermatosis a nivel mundial, en población general se puede presentar en el 54% de mujeres y 40% de hombres. En el grupo de adolescentes afecta al sexo masculino en el 91% de los casos y en el 79% al sexo femenino,¹¹ en adultos afecta al 3% de hombres y 12% de mujeres,¹² también se puede presentar en la población pediátrica, entre los 4-7 años de edad, existe además una forma especial transitoria denominada acné neonatal.¹³

En el Primer Consenso Mexicano para el manejo del Acné realizado en el 2001, se concluyó que es la dermatosis más frecuente en la consulta dermatológica y representa un 43.2% de la consulta a nivel institucional en nuestro país.¹⁴

En países occidentales tiene una mayor incidencia en adultos mayores de 25 años, con una frecuencia de 35% en hombres y 23% en mujeres.¹⁵ Afecta todas las razas y estratos sociales por igual, aunque en algunas sociedades modernas,

que desde hace varias décadas han modificado sus hábitos alimenticios hacia dietas hipercalóricas a base de lípidos y carbohidratos, se ha observado el aumento de su incidencia, gravedad e inicio a edades más tempranas. Existen pocos estudios sobre factores como el estilo de vida y hábito tabáquico en la patogenia del acné, aunque sí se menciona cierta asociación con la gravedad y frecuencia dosis-dependiente en pacientes fumadores.¹⁶

En estudios realizados en series familiares también se ha demostrado un importante factor hereditario, ya que esto determina la susceptibilidad individual al acné, pero el desarrollo de lesiones clínicas puede ser modificado por factores ambientales.^{17,18}

Dermatológicamente el acné puede ser considerado como el signo más temprano de la pubertad.¹⁹ Múltiples estudios han demostrado el aspecto multifactorial del acné, sin embargo, el papel que desempeñan las hormonas ha sido el principalmente estudiado en las últimas décadas, de éstas, son los andrógenos a los que se les atribuye mayor importancia. Antiguamente la dieta era considerada como un factor etiológico de acné, principalmente aquella relacionada con grasas, sin embargo las investigaciones realizadas al respecto no demostraron una verdadera relación entre estos; actualmente se ha considerado su relación en base al desarrollo de estados de hiperinsulinemia agudos y crónicos, que actuarían como agentes disparadores de una respuesta hormonal, promoviendo simultáneamente la acción patogénica de factores de crecimiento y de los andrógenos.²⁰

Aunque la gravedad del acné se encuentra asociada a la seborrea, el problema real es a nivel del infundíbulo. En el acné comedónico los queratinocitos del infundíbulo hipercornifican, hiperqueratinizan e hipodescaman, produciendo comedones.²¹

En el acné inflamatorio hay ruptura infundibular con lo que el sebo se introduce a la dermis, originando inflamación²² y posterior infección por *Propionibacterium*

acnes. Las causas por las que se producen estos cambios aún no se encuentran bien establecidas, sin embargo, se ha demostrado plenamente la acción de IL-1 α en las alteraciones de la queratinización y el TGF- α en la ruptura infundibular.²³

Manifestaciones clínicas y clasificación

Las lesiones del acné juvenil se localizan principalmente en áreas con predominio de glándulas sebáceas, excepto en piel cabelluda. Afecta principalmente cara en la frente, mejillas y con menor frecuencia en área nasogeniana, cara anterior y posterior de tórax y en casos graves el cuello, región lumbar y glúteos.^{24,25}

Morfológicamente es una dermatosis polilesional, constituida por comedones abiertos, cerrados, pápulas, pústulas, quistes y abscesos; secundariamente se pueden presentar manchas hiperpigmentadas, cicatrices varioliformes, en "picahielo", atróficas, hipertróficas o queloides.

De acuerdo al número y tipo de lesiones que constituyen la dermatosis, se han realizado diversas clasificaciones clínicas.

Desde 1931, Bloch clasificó por grados al acné, considerando el número de lesiones elementales. Pillsbury y cols., sistematizaron la clasificación con base en la gravedad, proponiendo de forma cualitativa y de acuerdo al número de lesiones inflamatorias y no inflamatorias, una escala del I al IV.²⁶ Cuadro 1

En 1976, Kligman y Plewig llevaron a cabo una clasificación etiológica basada en 2 grupos: 1) Acné verdadero 2) Dermatitis acneiforme. En 1993, estos mismos autores hacen una clasificación cuantitativa para el acné vulgar intentando que sea más objetiva.

La Academia Americana de Dermatología realizó un consenso en 1990, en el cual establece una clasificación cualitativa, que es la que el Consenso Mexicano de

Dermatología modificó y recomienda para el manejo del acné en la práctica clínica.^{14, 27,28} Cuadros 2 y 3

Cuadro 1. Clasificación de Pillsbury y colaboradores.

| GRADO | LESIONES ELEMENTALES |
|-------|---------------------------------------|
| I | Comedones y pápulas (acné comedónico) |
| II | Pápulas y pústulas superficiales |
| III | Pústulas profundas y nódulos |
| IV | Nódulos y quistes (nódulo-quístico) |

Cuadro 2. Clasificación de la Academia Americana de Dermatología (1991).

| Grado de severidad | Pápulas/pústulas | Quistes |
|--------------------|------------------------|----------------|
| Leve | Pocas o varias | Ninguno |
| Moderado | Varias a muchas | Pocos a varios |
| Severo | Numerosas y/o extensas | Muchos |

Cuadro 3. Clasificación modificada* de la AAD

Acné no inflamatorio (comedónico)

Leve

Inflamatorio

Severo

Acné inflamatorio (papulopústulas)

Leve

Moderado

Severo

Formas especiales de acné

Acné conglobata

Acné fulminans

Síndrome SAPHO y de PAPA

*Modificación del grupo del Primer Consenso Mexicano para el Manejo del Acné

ICONOGRAFÍA

Acné comedónico



Acné inflamatorio moderado

Acné Inflamatorio leve



ICONOGRAFÍA

Acné inflamatorio grave



Acné conglobata



Acné conglobata

Diagnóstico diferencial

Rosácea

Se presenta en pacientes de mayor edad, generalmente después de los 30 años, no presentan comedones ni origina cicatrices, además se asocia a eritema conjuntival por daño actínico. Pueden observarse manifestaciones de acné y rosácea en el mismo paciente.²⁹

Verrugas planas

Su topografía habitual es la cara, por lo que se puede confundir con el acné comedónico, sobre todo por el médico no especialista, en esta enfermedad no hay comedones y las lesiones corresponden a neoformaciones planas queratósicas o no queratósicas de origen viral.

Quistes de Millium

Predominan en región infraorbitaria, son blanquecinos y pueden confundirse con comedones cerrados o micropústulas.

Dermatitis Perioral

Afecta principalmente a las mujeres, es una dermatosis generalmente secundaria al uso de esteroides tópicos, sobre todo los fluorinados. No hay presencia de comedones, solo pápulas eritematosas y pústulas en el área que rodea las zonas nasolabiales y el mentón, pero puede afectar mejillas, párpados y glabella.³⁰

Formas especiales de Acné

Acné Conglobata

Es una forma grave de acné. Afecta la cara, hombros, tórax, región glútea y raíces de las extremidades. Desarrollan escasos comedones en la cara, pero en hombros, región superior de brazos y glúteos se pueden presentar por pares o en grupos.

Las lesiones inflamatorias como pápulas, pústulas, abscesos interconectados, quistes, así como las cicatrices atróficas y queloides, afectan seriamente el aspecto de los pacientes. Esta forma de acné se relaciona con una mayor reactividad al *P. acnes*, exposición a hidrocarburos aromáticos, ingestión de halógenos, aumento de hormonas androgénicas o esteroides.³¹

Acné Fulminans

Es una variedad poco frecuente, de inicio agudo y se considera grave; predomina en varones jóvenes de 13-16 años de edad, de raza blanca, con gran componente inflamatorio, lesiones ulceradas, costrosas, dolorosas en cara, pecho y espalda, acompañado por fiebre y mal estado general, puede coexistir con artralgias y leucocitosis.

Se ha relacionado con factores hormonales, genéticos, infecciosos e inmunológicos; la isotretinoína oral, que se emplea en el acné inflamatorio, es capaz de inducir esta forma grave, principalmente en mujeres de 20-30 años de edad.^{32,33}

En su tratamiento se requiere la administración de cortisona oral para controlar la respuesta inflamatoria.

Síndrome PAPA

Es el acrónimo que describe a la coexistencia de acné, pioderma gangrenoso y artritis piógena. Esta tríada de manifestaciones inflamatorias se presenta en pacientes con antecedentes familiares, hasta de una tercera generación con transmisión autosómica dominante; existen alteraciones en el cromosoma 15q con penetrancia completa, por lo que las tres patologías pueden compartir una etiología genética.^{34,35,36}

Síndrome SAHA

Orfanos lo describió en 1982 como "hiperandrogenismo de tipo constitucional", en éste síndrome hay presencia de seborrea, acné, hirsutismo y alopecia difusa. Las mujeres con SAHA pueden presentarlo como manifestación secundaria al aumento de los niveles séricos de andrógenos, niveles elevados de dihidrotestosterona en el tejido cutáneo y en el folículo piloso, o por hiperreactividad de los receptores de andrógenos en la unidad pilosebácea. En éste síndrome existe una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovárico o a nivel suprarrenal.

Síndrome SAPHO

Se encuentra formado por 5 entidades: sinovitis, acné grave, pustulosis palmoplantar, hiperostosis y artropatía seronegativa. En algunos casos puede no presentarse la afección dermatológica, con mayor predominio de edema doloroso de las articulaciones esternocostoclaviculares, sacroileitis, espondilitis o afección de otras áreas articulares.³⁷

Etiopatogenia de acné

La etiología del acné aún no se encuentra completamente establecida, pero sí se encuentra perfectamente demostrado que participan múltiples factores sobre el complejo pilosebáceo para originarlo.

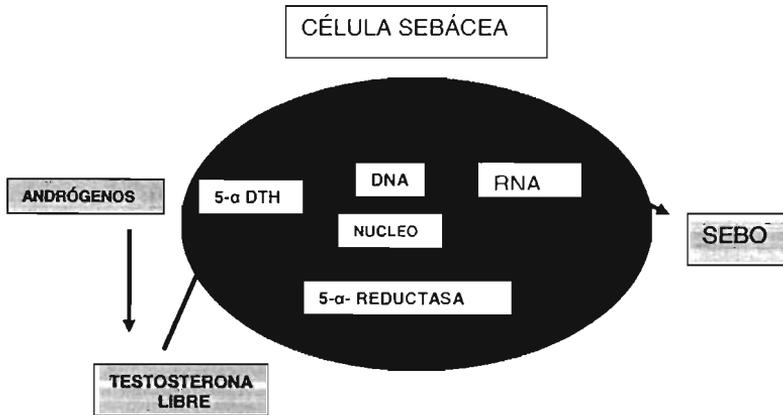
Andrógenos

Desde 1940, J.B. Hamilton describió una "substancia hormonal masculina" como factor etiológico del acné, refiriéndose a lo que actualmente conocemos como andrógenos, los cuales son hormonas derivadas del colesterol que se producen principalmente en 3 órganos: ovarios o testículos, glándulas suprarrenales y piel. Bajo la influencia de hormona luteinizante las gónadas producen 50% de éstos y el 50% restante la glándula suprarrenal.

Por la vía de la 5- α reductasa, la piel tiene la habilidad de metabolizar andrógenos en metabolitos más potentes como la dehidrotestosterona, la cual se une a receptores para modificar la síntesis de ribonucleoproteínas celulares y posteriormente es metabolizada a 3- α glucoronido de androstenidol (3- α Adiol-G) que es secretado por las células. Aunque se mantengan niveles normales de testosterona en sangre, pueden presentarse mayores efectos probablemente secundarios a una acentuada actividad de la 5- α reductasa que puede variar de persona a persona.

Numerosos estudios en animales y humanos han demostrado que la testosterona aumenta el tamaño de las glándulas sebáceas y por lo tanto favorece una mayor producción de sebo, ya que poseen un importante número de receptores para andrógenos, los cuales son fuertemente estimulados por estas hormonas. Sin embargo también se ha encontrado que existen otras vías de estimulación en el crecimiento y producción sebácea, como lo es la acción directa de la testosterona, hormona del crecimiento, factores de crecimiento insulinoideos, insulina, neuropéptidos, entre otros.^{38,39}

El perfil androgénico promedio en el suero de pacientes con acné y población sana es prácticamente el mismo [con excepción de enfermos con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)], sin embargo, los andrógenos actúan periféricamente en el complejo pilosebáceo no solo por mayor producción global, sino también por aumento de los andrógenos libres disponibles, con disminución de la globina fijadora de hormonas sexuales o debido a una fuerte respuesta local por aumento de la actividad de los receptores intracelulares, citosólicos o nucleares, promoviendo un aumento en la producción de sebo y posiblemente en la hiperqueratosis folicular, originando diferentes grados de intensidad en la expresión clínica del acné.⁴⁰



GFHS: Globulina fijadora de hormona sexual
 (Tomado de Fitzpatrick TB. Dermatology in General Medicine)

Fig. 1 Producción de sebo dentro de la glándula sebácea

Producción sebácea

Las glándulas sebáceas son estructuras encargadas de la secreción de sebo mediante un mecanismo holócrino, se presentan en todos los mamíferos pero es en el hombre donde adquieren un mayor desarrollo. Aparecen entre las semanas 13 y 15 de vida embrionaria a partir del germen epitelial primario, hay aproximadamente 900 glándulas por centímetro cuadrado en la cara (región centro facial).

La producción sebácea se encuentra directamente relacionada con los trastornos de la queratinización folicular, debido a los efectos directos de los andrógenos sobre los receptores nucleares (receptores de esteroides, receptores activadores de la proliferación de peroxisomas, receptores de retinoides, etc.) como por las características propias de la composición del sebo.⁴¹ El sebo es primariamente compuesto de escualeno, ésteres, triglicéridos y pequeñas cantidades de

esteroles y ésteres de colesterol. Las lipasas bacterianas actúan formando monoglicéridos y diglicéridos así como ácidos grasos libres en el conducto del folículo sebáceo.

El ácido linoléico es un ácido graso esencial que no es sintetizado por el organismo, es un elemento estructural de las membranas celulares, ayuda a mantener íntegra la función de barrera epidérmica, tiene efecto antiinflamatorio, disminuye la fagocitosis y mantiene en equilibrio la descamación. La cantidad total de éste en las glándulas sebáceas permanece constante con un aporte nutricional adecuado. Cuando la producción sebácea aumenta, como sucede en la pubertad, la cantidad relativa de ácido linoléico en el sebo disminuye por efecto de dilución, lo que representa una disminución de las concentraciones de éste en el epitelio del folículo piloso y la epidermis hasta en 1%, lo que puede producir alteraciones en la barrera cutánea, con mayor permeabilidad de sustancias inflamatorias e hiperqueratinización folicular.⁴²

También se presenta un aumento en la concentración de escualeno y ésteres de cera, disminución de ácidos grasos libres y aumento de los triglicéridos en los lípidos de la superficie cutánea.⁴³

Los ácidos grasos libres son componentes fundamentales del sebo humano y participan en la estructura y función de la epidermis. Los ácidos grasos endógenos actúan como mediadores de la proliferación y diferenciación de los queratinocitos y la síntesis lipídica. Son coadyuvantes en la restauración del estrato córneo cuando se altera y modulan el transporte dérmico y transdérmico, además, participan activamente en la respuesta inmunológica, proinflamatoria y comedogénica. Son la fracción más importante en el desarrollo de la inflamación, principalmente los de cadenas C8-C14.⁴⁴

El ácido pantoténico también se relaciona a diversas vías metabólicas entre ellas la formación de coenzima A y de la proteína transportadora de ácidos, por lo que

se le asocia con trastornos de la biosíntesis y oxidación de ciertos ácidos grasos y con ello, alteraciones en la piel como: hiperqueratosis, alopecia y encanecimiento prematuro, por lo que se le ha atribuido estar implicado en la etiopatogenia del trastorno de queratinización folicular en el acné y se sugiere que sea por alteraciones en la absorción o en el metabolismo de éste, lo que cause su déficit.

45

Queratinización folicular

La hiperqueratinización folicular es el resultado final del aumento de la proliferación del epitelio folicular que presenta también mayor cohesividad celular, la cual puede estar relacionada a la disminución en la membrana de gránulos con enzimas líticas que mantienen una descamación normal, y que al disminuir favorecen la cohesión celular y la formación de tapones de queratina en la unidad pilosebácea resultando en la formación de microcomedones, los cuales representan la primera manifestación clínica y precursora del resto de lesiones elementales en el acné. Por técnicas de inmunohistoquímica se encontró aumento de H-timidina y la presencia de queratinas 6 y 16 en los comedones, sin embargo, el origen de esto no es claro. También se ha relacionado el efecto androgénico, que promueve cambios en la composición de lípidos del sebo con acción irritativa de éstos sobre el conducto folicular, inicialmente a nivel de la zona infrafundibular, aumentando la proliferación, la cohesión epitelial, la densidad, la desorganización de la queratina y los gránulos de queratohialina, dando como resultado una hiperqueratosis de "retención", la formación del tapón córneo que impide la salida de la producción sebácea y origina distensión del conducto y la glándula. Esta hiperqueratinización se ve favorecida por la persistencia de desmosomas, que deberían debilitarse y desintegrarse por apoptosis durante la descamación, aunque no se ha esclarecido si los cambios son primarios o secundarios a todo el proceso. ⁴⁶

También las citocinas son otro factor importante, que pueden inducir proliferación de queratinocitos, ya que la IL-1 α se encuentra presente en lesiones no inflamatorias de acné.

Factor inflamatorio, inmunológico y bacteriano

Son dos las vías que definen la presentación clínica del acné.

En la vía no inflamatoria, los microcomedones crecen y maduran dentro o fuera del folículo sebáceo (cerrados o abiertos) produciendo distensión de las paredes y obstrucción de la luz del folículo.

En la vía inflamatoria se agregan bacterias saprobas, el *Propionibacterium acnes* y *S. epidermidis*, los cuales colonizan la piel desde estadios tempranos del acné y sus productos extracelulares promueven el desarrollo del proceso inflamatorio. No existe relación entre el número de bacterias presentes en las lesiones y la gravedad del acné, pero sí es importante el ambiente en el que se encuentran las bacterias (pH y tensión de oxígeno).

P. acnes secreta una lipasa con gran actividad, que hidroliza los triglicéridos del sebo aumentando la concentración de ácidos grasos, otros productos extracelulares incluyen factores quimiotácticos, hialuronidasa y enzimas proteolíticas. Uno de los factores quimiotácticos de bajo peso molecular puede, teóricamente, penetrar las paredes foliculares y atraer neutrófilos, los cuales penetran al folículo y engloban a *P. acnes* con aumento de las enzimas hidrolíticas que son capaces de producir ruptura de las paredes foliculares, liberación de factores quimiotácticos de mayor peso molecular que atraen linfocitos y macrófagos, con aumento del proceso inflamatorio, activación de la vía alterna del complemento y formación de la fracción C5a, que es un potente quimiotáctico y que amplifica la respuesta inmune celular. La presencia de citocinas proinflamatorias (IL-8, factor de necrosis tumoral α , IL-1 α),⁴⁷ también contribuye a una mayor respuesta inmune celular. Actualmente se encuentra en estudio el

papel que desempeñan los leucotrienos (principalmente LB4), en la respuesta inflamatoria en el acné.^{48,49}

Los lípidos del sebo por si mismos son capaces de inducir una respuesta inflamatoria, independientemente de la presencia de bacterias o niveles altos de moléculas proinflamatorias. Las ceramidas producen degranulación de neutrófilos y junto con la esfingosilfosforilcolina modulan la proliferación de linfocitos T, además, la modificación en la estructura lipídica causa una disminución de la función de barrera y favorece la difusión de mediadores proinflamatorios a través del epitelio folicular en la dermis.

La inmunidad del huésped es un factor determinante en la modulación de la respuesta inflamatoria provocada por microorganismos. Se han encontrado en pacientes con acné, anticuerpos circulantes contra *P. acnes* y depósito de la fracción C3 del complemento en la membrana basal de las unidades afectadas, así como en los vasos sanguíneos de la dermis. Por inmunofluorescencia se ha visto que en las lesiones inflamatorias se produce inicialmente una activación de las vías clásica y alterna del complemento, causando reacciones inmunológicas tipo III y IV.⁵⁰

En 1995, Karvonen observó que los linfocitos T cooperadores y supresores no presentan alteraciones en el acné. Sin embargo, sí se encontró que los pacientes con lesiones inflamatorias graves son portadores del HLA Cw6, lo que demuestra la importancia del factor genético en la gravedad del acné.^{51,52}

Aproximadamente el 45% de los pacientes son hijos de personas que padecieron esta enfermedad, el tipo de herencia se desconoce, pero actualmente se considera multifactorial. Múltiples estudios raciales y genéticos demuestran que existen factores hereditarios que juegan un importante papel en la susceptibilidad, determinando así la gravedad del padecimiento dentro de una misma familia.⁵³

Factor dietético

Desde épocas remotas se han mencionado los hábitos nutricionales como un factor importante en la patogenia del acné,⁵⁴ sin embargo, no se ha comprobado científicamente el papel que juega éste factor.⁵⁵

En la actualidad, las poblaciones industrializadas poseen dietas ricas en carbohidratos y grasas saturadas, altamente hiperglucemiantes, en las cuales la incidencia de acné es mayor que en poblaciones donde su dieta es a base de nutrimentos naturales, como entre los Indios peruanos, los Bantu y Zulus africanos e incluso entre los indígenas mexicanos. Cordain y cols., han realizado estudios en 2 poblaciones no occidentales, los Kitavan, habitantes de las islas Trobriand cerca de Papua Nueva Guinea, y los Aché de Paraguay; en ambas poblaciones la incidencia de acné es prácticamente nula y en ambos grupos su dieta es a base de alimentos naturales.⁵⁶

En la mayor parte de la literatura médica no se le ha dado gran importancia al factor dietético en la etiología y tratamiento del acné, sin embargo, desde hace más de 3 décadas ya se hacía referencia del efecto de algunos alimentos sobre ésta dermatosis,^{57,58} en base a los estudios observacionales anteriores, actualmente se están realizando mayores investigaciones al respecto, ya que las dietas industrializadas, con altos contenidos de azúcares, carbohidratos y grasas saturadas, conducen a trastornos metabólicos, como la elevación de los niveles de insulina en forma aguda y crónica, que se ha asociado a múltiples entidades sistémicas. Actualmente se encuentra en estudio el papel de la hiperinsulinemia sobre los receptores nucleares de las células de la epidermis y de la unidad pilosebácea. Cordain sugiere que la hiperinsulinemia inicia una respuesta endocrina que favorece la presencia de acné, siendo mediada por andrógenos, factor de crecimiento insulinoide 1, factor de crecimiento ligado a la proteína 3 por vía de la activación de los receptores de retinoides (RAR y RXR) y de los PPARs.

En nuevos estudios realizados sobre los hábitos alimenticios de pacientes adolescentes con acné juvenil, se encontró una importante asociación entre la leche y la aparición de acné, principalmente con leche descremada, queso cottage y queso crema, por lo que se cree que esto es a consecuencia del contenido de hormonas como estrógenos, progesterona, precursores de andrógenos, androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona, 5- α androstanediona, 5- α -pregnanediona, los cuales se encuentran implicados en la comedogénesis, así como otras partículas bioactivas que actúan sobre la unidad pilosebácea como los glucocorticoides, factores insulinoideos-1 (IGF-1), entre otros.⁶⁰

De acuerdo con esto, si la hiperinsulinemia se encuentra asociada etiopatológicamente al acné, se esperaría que los pacientes que cursan con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina como los obesos, tuvieran mayor prevalencia del mismo;⁶¹ Bourne and Jacobs llevaron a cabo un estudio en el que encontraron una asociación importante entre obesidad y acné, pero solo en pacientes con edades de 20-40 años, más no en aquellos de menor edad.⁶²

Estos hallazgos sugieren que la presencia de acné en población más joven puede estar asociada con otros factores diferentes a la obesidad y la resistencia a la insulina. Ya se ha demostrado que durante la adolescencia se encuentran elevados niveles de factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1), el cual posee actividad similar a la insulina sobre los queratinocitos y glándulas sebáceas, pero su elevación no explica la presencia de acné, ya que los grupos étnicos con nula prevalencia de acné, también presentan altas concentraciones de IGF-1; por lo tanto, aún no se ha establecido claramente el papel de la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

Factor emocional

El cortisol y las catecolaminas producen aumento en la producción sebácea y de ésta forma se relacionan directamente con las exacerbaciones clínicas del acné durante los periodos de estrés o cambios emocionales.

SÍNDROME METABOLICO

La insulina es una hormona sintetizada y liberada por las células β pancreáticas, que se encarga de regular la utilización de glucosa a nivel celular, pero que en los últimos 20 años se le ha encontrado relacionada fuertemente con el síndrome metabólico.

El "síndrome metabólico" es un complejo clínico caracterizado por la asociación de diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial primaria, obesidad central, dislipidemia, hiperfibrinogenemia, microalbuminuria y aterosclerosis, todas éstas entidades nosológicas se han vinculado fisiopatológicamente con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.

Marañón (1922), Kylin (1923), Himsworth (1936), Vague (1956), Albrink (1964) y Avogaro (1966) fueron los precursores en el estudio del síndrome metabólico, antes llamado Síndrome X.

En 1967 Bagdade y cols. publicaron diferencias en la respuesta de insulina en individuos normales y diabéticos con diferente peso, y a partir de 1980 se han realizado una gran cantidad de investigaciones acerca de este síndrome: Modan encontró la relación de hipertensión arterial, obesidad e intolerancia a la glucosa, Reaven habla del papel de la resistencia a la insulina en la enfermedad humana, Kaplan describe el "cuarteto de la muerte" (obesidad central, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial), Ferranini y cols. describen la hiperinsulinemia como factor clave en el desarrollo del síndrome metabólico y sus alteraciones cardiovasculares. En 1980 Burghen y cols. analizan la asociación entre síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) con hiperinsulinemia, en base a ello se han realizado un gran número de investigaciones al respecto. Las personas con síndrome metabólico tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, así como una mayor probabilidad de morir por eventos coronarios.⁶³

Las manifestaciones clínicas del síndrome metabólico tienen una variada expresión clínica, por lo que ante la falta de un marcador genético han surgido

múltiples criterios diagnósticos para definirlo, sin embargo, desde el punto de vista epidemiológico no se han precisado de manera consistente y uniforme los criterios clínicos que puedan definir que una persona pueda tener síndrome metabólico y, ante todo, que puedan ser aplicados a todas las poblaciones. Por lo tanto, la prevalencia puede variar de acuerdo a los criterios clínicos utilizados para definir el síndrome metabólico, a la población y al grupo de edad estudiado. En diversos países, donde se define como síndrome metabólico la presencia de 2 ó más componentes, la prevalencia varía de 8.8 a 39.2% y cuando es con la presencia de 3 ó más componentes varía entre 3.8 y 21.8%.

En los Estados Unidos, utilizando la definición del Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel of Deteccion, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III), la prevalencia total estimada del síndrome metabólico fue de 24%, y se encontraron diferencias según el grupo étnico estudiado.

En México, es muy limitada la información epidemiológica del síndrome metabólico, pero según datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA-2000),⁶⁴ realizada por la Secretaría de Salud en 40, 000 personas mayores de 20 años, se observó aumento en la prevalencia de la obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. En un estudio realizado en población mexicana se señala que más de 6 millones podrían tener síndrome metabólico de acuerdo a criterios de la OMS y 14 millones pudieran considerarse afectados, si los criterios del ATP III fueran utilizados.⁶⁵

El síndrome metabólico se observa en poblaciones que no tienen escasez de alimentos, con vida sedentaria y con una clara predisposición genética. Es también común en personas que migran de regiones rurales a zonas urbanas o en naciones que han sufrido procesos de "occidentalización"; estos pacientes acumulan grasa en el centro del abdomen y con frecuencia son obesos, posteriormente aparece hipertensión arterial, hiperuricemia, hipertrigliceridemia, concentraciones bajas de colesterol-HDL, intolerancia a la glucosa, hígado graso y

anovulación crónica. Sus complicaciones finales son la diabetes mellitus tipo 2 y la aterosclerosis manifestada como muertes cardiovasculares. Datos recientes sugieren que la aparición y/o progresión de algunas neoplasias pueden ser consideradas como complicación del síndrome metabólico. También se han incluido otras alteraciones como hiperfibrinogenemia, hiperagregabilidad plaquetaria, elevación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), acantosis nigrans, microalbuminuria, hiperhomocisteinemia, inflamación crónica, hipertrofia ventricular izquierda, altas concentraciones de dimetilarginina asimétrica y disfunción endotelial.

La fisiopatología del síndrome metabólico es compleja. Desde el inicio de su descripción, se colocó a la insulina como un elemento clave de la fisiopatología, los pacientes presentan una menor acción de la hormona, como efecto compensatorio se aumenta la secreción de ésta, pero la respuesta es inapropiada en tiempo e intensidad. La menor respuesta es explicada por defectos en el músculo estriado y adiposo, y de estos el 70% es debido a la resistencia a su acción en el músculo estriado, característica que determina la importancia central de este órgano en la patogenia de la enfermedad.

La resistencia a la insulina lleva a elevación de los niveles de insulina o hiperinsulinemia, lo que origina aumento en la concentración sanguínea de los ácidos grasos libres, aumento de la producción hepática de lipoproteínas que transportan colesterol y triglicéridos, cambios en los factores de coagulación y en la fibrinólisis, la tolerancia a la glucosa y alteraciones cutáneas como la acantosis nigrans.

Desde hace varias décadas, la acantosis nigrans se ha relacionado a la presencia de diabetes mellitus,⁶⁶ actualmente se sabe que la obesidad y otros trastornos endocrinos como la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia son la principal causa de ésta.⁶⁷

Los mecanismos fisiopatológicos no se encuentran bien esclarecidos, pero probablemente se encuentran relacionados factores de crecimiento cutáneo locales, que estimulan a los receptores de insulina o receptores de factores de crecimiento insulinoides en la epidermis y células dérmicas que contienen melatonina. En pacientes diabéticos tipo 2, se presenta con una frecuencia del 36.1%, principalmente en aquellos con obesidad.⁶⁸

Dentro de éste grupo de enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, es el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) el que más se ha relacionado con manifestaciones cutáneas debidas a la propia hiperinsulinemia.

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

El SOP es una entidad heterogénea que carece de una definición individual, originalmente fue descrita por Stein y Leventhal en 1935 como una tríada: hiperandrogenismo, anovulación y obesidad en mujeres con ovarios poliquísticos, aumentados de tamaño y con engrosamiento de la túnica albugínea, pero en 1965, Smith estableció que los límites del SOP no son tan precisos ya que según sus estudios, 40% de los casos tenían ovarios normales y 46% no presentaban engrosamiento de la túnica albugínea; posteriormente se ha demostrado que los ovarios pueden encontrarse con morfología completamente normal, por lo tanto, en 1990 en un consenso de los National Institutes of Health de los EUA, se definió como la presencia de hiperandrogenismo clínico o de laboratorio asociado a anovulación crónica sin otra causa específica de enfermedad adrenal o hipofisaria. Esta definición tiene la desventaja de englobar en un mismo concepto una serie de entidades diferentes que limitan su reconocimiento. La presencia por ultrasonografía o tomografía de múltiples imágenes quísticas de 2-4 mm, asociadas al aumento del estroma en un ovario de tamaño normal o más grande, es un hallazgo coadyuvante y su normalidad no descarta el diagnóstico. La relación de LH/FSH alterada no es un parámetro estricto para diagnóstico de SOP, ya que puede haber mujeres con SOP y relación hormonal normal.⁶⁹

El SOP se ha visto asociado a un patrón genético, sin llegar a establecer la forma de herencia. Las familias de pacientes con SOP presentan hasta 2.7 veces mayor frecuencia de enfermedades metabólicas (diabetes, obesidad, hipertensión arterial y dislipidemias), aunque aún están en estudio las alteraciones genéticas relacionadas, se estima que deben de coexistir por lo menos 2 alteraciones genéticas que condicionen la expresión de éste síndrome:

- 1.- Alteraciones relacionadas con la secreción de andrógenos (gen CYP17 y CYP11, llamados gen SOP).
- 2.- Alteraciones relacionadas con resistencia a la insulina.

Aún no se han esclarecido las alteraciones genéticas en forma concluyente, ni se ha podido definir el patrón hereditario por la dificultad que establece la heterogenicidad del síndrome y la aparente ausencia del fenotipo masculino, (aunque en estudios actuales se sugiere que sería el varón con oligospermia o calvicie prematura el fenotipo masculino del SOP). En el 89% de pacientes con SOP, el padre presenta una relación LH/FSH elevada, lo que puede sugerir una herencia autosómica dominante con penetrancia variable o dominante ligada al X.⁷⁰

De acuerdo a la definición de SOP, es el androgenismo el factor base y promotor de la resistencia a la insulina y consecuente hiperinsulinemia, sin embargo, de acuerdo a estudios realizados, la disminución de andrógenos no revierte completamente el androgenismo, así como la administración de andrógenos no produce resistencia a la insulina e hiperinsulinismo de la misma magnitud de la que se observa en el SOP, por lo tanto, es muy probable que la insulina tenga un papel significativo en la producción de andrógenos por el ovario sobre su propio receptor, actuando como factor estimulante de la esteroidogénesis de la célula de la granulosa en los ovarios poliquísticos y ovarios normales, interactuando con las gonadotropinas (LH) de manera aditiva o sinérgica, produciendo el hiperandrogenismo característico del SOP.

El eje central de ésta enfermedad metabólica es la resistencia a la insulina, que asociada a factores genéticos, dietéticos y sedentarismo, condicionan el desarrollo de obesidad (más del 50% de las pacientes), hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus (prevalencia de 10% en obesas y 1.5% en no obesas) y enfermedad cardiovascular con riesgo 7 veces mayor de presentar infarto agudo al miocardio.

El nuevo concepto de la implicación de la hiperinsulinemia en la patogenia del SOP ha motivado el uso de fármacos que disminuyan los niveles de insulina o que aumenten la sensibilidad tisular a ella, como las biguanidas (metformin) y las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona), que aunque pueden ser potencialmente útiles, no se encuentran aún aprobadas por la FDA para tratamiento de SOP.⁷¹⁻⁷²

En base a esto, el hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné y seborrea) y de laboratorio (elevación de niveles de andrógenos) ha sido causa de estudio en pacientes femeninas con acné; en las últimas décadas se ha investigado más sobre la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo como base del cuadro dermatológico de éstas pacientes.^{73,74}

Se ha dejado de lado a los pacientes masculinos con acné, en quienes no son valorables el resto de datos clínicos que constituyen el SOP, pero que no descarta la posibilidad de cursar con un estado de hiperinsulinemia con diferentes formas de manifestación clínica, que probablemente aún no se reconozcan como parte del síndrome metabólico y que puede estar asociado también a ciertos estados de acné.

Debido a que esta patología corresponde a una disfunción endocrino-metabólica con un variado espectro de manifestaciones, muchas de las cuales son sutiles, por lo que el diagnóstico de SOP pasa desapercibido y se pierde la visión global de lo que involucra su diagnóstico, lo cual es particularmente importante ya que es la oportunidad para identificar riesgos metabólicos y cardiovasculares.

ACCION DE LA INSULINA SOBRE LA UNIDAD PILOSEBACEA

En estudios realizados *in vitro* con sistemas de cultivo monolaminar de células epiteliales sebáceas y de pelo, se ha corroborado que es necesario para su crecimiento y diferenciación, adicionar factor de crecimiento de queratinocitos (FGF-7), factor de crecimiento insulinoide-1 (IGF-1) e insulina.⁷⁵

La insulina puede estar directamente involucrada en el crecimiento del pelo, por lo que en pacientes diabéticos este proceso puede estar retardado y acelerado en pacientes en tratamiento con insulina. Aproximadamente el 50% de aminoácidos de la insulina son homólogos con el IGF-1, por lo que a altas concentraciones se une a los receptores de éste en la unidad pilosebácea, favoreciendo el crecimiento, la diferenciación del pelo y la glándula sebácea.

El IGF-1 libre produce aumento de la proliferación de queratinocitos y el IGFBP-3 disminuye la proliferación de éstos, la actividad de los receptores de IGF-1 es un potente factor pro-apoptótico de células epiteliales y es un ligando endógeno de los receptores de retinoides α (RXR α), a través de los cuales también se promueve la apoptosis.⁷⁶ Los estados de hiperinsulinemia crónica y aguda originan aumento de los niveles de IGF-1 y disminución del IGFBP-3, originando hiperproliferación de los queratinocitos y alteraciones en la regulación apoptótica.⁷⁷

La insulina y el IGF-1 promueven la síntesis de andrógenos testiculares y ováricos e inhiben la síntesis hepática de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que aumenta la disponibilidad de andrógenos circulantes a los tejidos, que junto con la insulina y el IGF-1 aumentan la producción sebácea.

78, 79

Se encuentra en estudio el papel que desempeñan los receptores activadores de la proliferación de los peroxisomas en la producción sebácea, la queratinización

epidérmica y folicular, que también tienen afinidad por la insulina y participan importantemente en la fisiopatogenia del síndrome metabólico.

En 1990, Issemann y Green clonaron un miembro de la superfamilia de receptores nucleares que estimulan la proliferación de peroxisomas llamados PPARs. Los PPARs, junto con los receptores para hormonas tiroideas, retinoides, hormonas esteroideas y vitamina D, pertenecen a una superfamilia de receptores nucleares de hormonas (NHR), que requieren heterodimerización con receptores de retinoides X (RXR) para la unión efectiva al DNA. Estos receptores activan la transcripción de factores reguladores de la expresión de los genes, involucrados en múltiples funciones celulares incluyendo la proliferación celular, diferenciación y respuesta inmune e inflamatoria.⁸⁰

Hasta el momento se reconocen 3 tipos de PPARs: PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ , cada uno de los cuales se encuentra codificado en genes diferentes, con distintos patrones de distribución tisular.

La activación de los PPARs α controla los rangos de transcripción de las llaves enzimáticas involucradas en el metabolismo de los ácidos grasos (β -oxidación en peroxisomas y mitocondria y ω -oxidación en microsomas) y del metabolismo de las lipoproteínas, reducen la duración del leucotrieno B4 o de la respuesta inflamatoria inducida por ácido araquidónico, aumentan considerablemente la dosis de eritema mínimo de RUV en la piel y disminuyen la actividad inflamatoria en la dermatitis por contacto alérgica e irritativa en modelos animales.

Los PPARs γ se expresan principalmente en el tejido adiposo y en menores cantidades en colon, bazo y tejido adrenal, su activación tiene efectos positivos en la acción de la insulina en los tejidos y disminución de los niveles de glucosa plasmática, actúan como reguladores del anabolismo lipídico, la diferenciación de los adipocitos, control de la inflamación y respuesta inmune, maduración de macrófagos, implantación embrionaria, promotores de la regulación de la

diferenciación de los queratinocitos y de la apoptosis celular de tejidos malignos y no malignos, así como en la diferenciación de las glándulas sebáceas.

Los PPARs β/δ son los de expresión más ubicua y su función es la menos conocida. Su activación se ha visto relacionada con elevación del colesterol HDL y disminución de triglicéridos e insulina plasmática, con la embrio-implantación, proliferación celular, apoptosis, mielinización, metabolismo lipídico y la diferenciación de los adipocitos.

Los tres tipos de PPARs se encuentran expresados en el folículo piloso y en la epidermis interfolicular son expresados durante la mayoría de eventos de maduración de la barrera epidérmica, así como expresión de marcadores de la diferenciación (involucrina, loricrina, filagrina) y en los cambios del metabolismo de los lípidos.

En líneas experimentales en ratones, se ha encontrado que durante la diferenciación de los queratinocitos la expresión de los PPAR β/δ permanece elevado, en tanto que la expresión de los PPAR γ y PPAR α aumenta después de la diferenciación.

Los PPAR α se encuentran involucrados en el proceso epidérmico de desarrollo, proliferación y diferenciación, las moléculas agonistas de éstos restauran la homeostasis epidérmica y la apoptosis en epidermis hiperproliferativas, participando en el metabolismo de los lípidos epidérmicos y el equilibrio de la permeabilidad de la barrera epidérmica.⁸¹

Los PPAR β/δ se han relacionado a necrosis, citocinas inflamatorias (interferon- γ , factor de necrosis tumoral- α (FNT- α), y en el proceso de reparación epidérmica, su activación confiere resistencia contra los signos de apoptosis, convirtiendo los signos de inflamación extracelular en un patrón organizado de la

expresión genética, permitiendo la supervivencia, migración y diferenciación de queratinocitos.

Los PPAR γ tienen influencia en algún paso de la diferenciación de las glándulas sebáceas, que es relacionada pero distinta a la forma de influencia por andrógenos, por lo que antagonistas de éstos receptores pueden interferir selectivamente en la formación sebácea y de ésta manera tener fuerte implicación en el tratamiento del acné.

Como es bien conocido, el acné no puede desarrollarse sin diferenciación y proliferación sebácea que ocurre bajo influencia androgénica, sin embargo, esto puede ser mediado por interacción de andrógenos con PPARs, puesto que modulan la lipogénesis durante la diferenciación y modifican la respuesta inflamatoria a partir de los tipo gamma, ya que son ligandos naturales de leucotrienos, los cuales inducen la síntesis de ácidos grasos libres y estos a su vez la producción de IL-1 α .⁸²

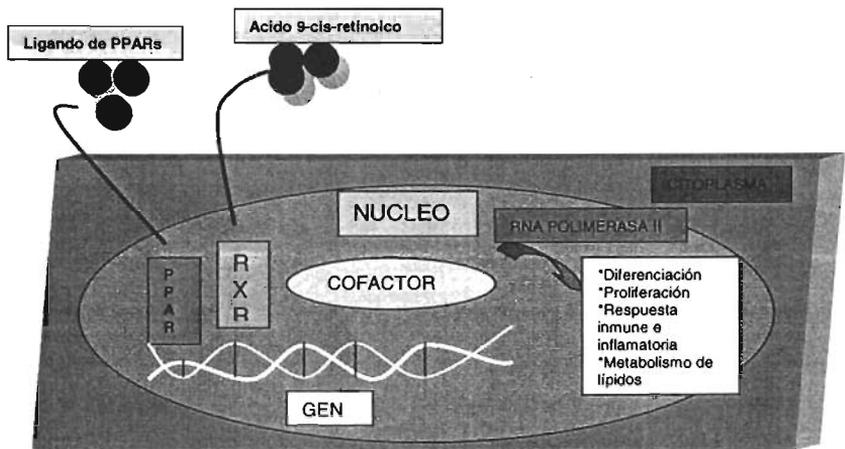


Fig. 2 Función de PPARs como heterodímero con RXR y son activados por ligandos específicos.

Los receptores PPAR γ son ligandos de moléculas como las tiazolidinedionas, que al activarse disminuyen los niveles de insulina en plasma y son utilizados actualmente para el manejo de la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

La insulina se encuentra directamente involucrada en el desarrollo, diferenciación y crecimiento de la unidad pilosebácea, donde sirve como una llave de regulación de enzimas lipídicas biosintéticas. La insulina puede actuar como IGF-1, ya que poseen 50% de aminoácidos homólogos en su estructura, lo que le permite unirse a los receptores de éste cuando se presenta en altas concentraciones. En estudios de laboratorio, en ausencia de insulina el folículo piloso entra en estado catágeno y con dosis altas se estimula la proliferación y producción de las glándulas sebáceas.⁷⁹

El IGF-1 a diferencia de la insulina, ejerce su mayor efecto en la proliferación, mientras que es similar a la insulina sobre la diferenciación, por lo que representa una vía complementaria para el aumento de la producción de sebo durante la pubertad.⁸³

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

JUSTIFICACIÓN

Etiopatogénicamente el acné se asocia a influencia hormonal, principalmente androgénica, sin embargo, aún no se ha definido cual es el papel que desempeña la insulina, aunque se acepta la presencia de acné en pacientes con otras alteraciones endocrinas y metabólicas que se asocian a hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, por lo que es importante conocer si existe asociación de niveles elevados de insulina plasmática con alguno de los tipos de acné. Si se demuestra esta asociación, el tipo de acné pudiera considerarse como un marcador cutáneo temprano de síndrome metabólico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El acné se ha correlacionado con alteraciones androgénicas, no como único factor que intervine en su patogenia, ya que también existen alteraciones de la queratinización, inflamación, respuesta inmunológica, proceso infeccioso y actualmente se sospecha la asociación del acné con el síndrome metabólico y la presencia de altos niveles de insulina plasmática. Se ha demostrado la participación de la insulina en la vía de queratinización y producción sebácea, por lo que ésta puede estar también implicada en la etiopatogenia del acné y en particular del acné comedónico; por lo anterior, nos proponemos investigar:

¿Existe diferencia en el promedio del nivel de insulina plasmática de pacientes de 15 a 25 años con acné comedónico, en comparación con pacientes con acné inflamatorio que acuden a consulta al CDP?

HIPÓTESIS

Existe diferencia estadísticamente significativa entre el promedio del nivel de insulina plasmática de pacientes de 15 a 25 años, con acné comedónico en comparación con pacientes con acné inflamatorio que acuden a consulta al CDP.

OBJETIVOS

Determinar la diferencia en el promedio del nivel de insulina plasmática de pacientes de 15 a 25 años, con acné comedónico y en pacientes con acné inflamatorio que acuden a consulta al CDP durante el periodo del 1 de Julio al 31 de julio de 2004.

Objetivos específicos

1. Determinar la asociación de niveles de insulina con acné comedónico y acné inflamatorio.
2. Determinar la relación de los parámetros antropométricos con el tipo de acné.
3. Identificar los antecedentes familiares del síndrome metabólico y explorar asociaciones con el tipo de acné.
4. Explorar asociaciones del tipo de alimentación con el tipo de acné.
5. Explorar la relación de hipersulinemia y gravedad de acné.

MATERIAL Y METODOS

Tiempo y lugar :

Se llevará a cabo en el Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", del 1 de diciembre del 2003 al 31 diciembre del 2004.

Diseño del estudio:

Estudio prospectivo, transversal, de tipo comparativo.

Muestreo: no probabilístico de casos consecutivos.

Tamaño de la muestra:

$$\text{Fórmula } n = \frac{N Z^2 \delta^2}{d^2 (N-1) + Z^2 \delta^2}$$

$$n = \frac{200(1.96)^2 (0.30)^2}{(0.6)^2 (200-1) + (1.96)^2 (0.30)^2}$$

$$n = \frac{200(3.8416)(0.09)}{(0.0025)(199) + (3.8416)(0.9)}$$

$$n = \frac{69.1488}{0.843244}$$

$$n = 82$$

POBLACIÓN DE ESTUDIO:**Criterios de inclusión:**

- Pacientes del sexo masculino con diagnóstico de acné juvenil.
- Pacientes del sexo masculino de 15 - 25 años de edad.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en tratamiento con retinoides orales
- Pacientes portadores de otras enfermedades sistémicas en tratamiento
- Pacientes del sexo femenino
- Pacientes con edades diferentes a las mencionadas en los criterios de inclusión.
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado.

DEFINICIÓN DE VARIABLES**Variable dependiente**

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala | Unidad de medida* |
|--------------------------|---|--|---------------|--------------------------|
| Acné comedónico | Acné juvenil caracterizado por comedones abiertos y/o cerrados. | Presencia exclusiva de comedones abiertos y/o cerrados | Ordinal | Grado I |
| Acné inflamatorio | Acné juvenil caracterizado por presencia de lesiones inflamatorias. | Presencia de pápulas, pústulas, quistes, abscesos. | Ordinal | Grados II, III y IV |

*Grado I.- Comedones abiertos y cerrados.

Grado II.- Pápulas y pústulas superficiales

Grado III.- Pústulas profundas y abscesos

Grado IV.-Abscesos y quistes

Variable independiente

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala | Unidad de medida |
|-------------|---|------------------------|------------|------------------|
| Insulinemia | Análisis de química sanguínea que determina niveles de insulina | Niveles de insulina | intervalar | $\mu\text{U/dL}$ |

Normoinsulinemia.- Cifras menores de $15.6 \mu\text{U/dL}$

Hiperinsulinemia.- Cifras mayores de $15.7 \mu\text{U/dL}$

Variables asociadas

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional. | Escala | Unidad de medida |
|----------|---|--|------------|-----------------------------|
| Obesidad | Exceso de grasa en el cuerpo | Índice de masa corporal mayor de 25 Kg/m^2 | Ordinal | $\text{Kg/ m}^2 \text{ SC}$ |
| IMC | Cantidad de grasa que posee un individuo en relación a su superficie corporal | Es el cociente de peso/ talla ² | Ordinal | $\text{Kg/ m}^2 \text{ SC}$ |
| ICC | Relación del perímetro abdominal sobre perímetro de cadera | Es el cociente del perímetro abdominal/perímetro de cadera | Intervalar | Valor numérico |
| Dieta | Tipo de alimentos ingeridos por día | Frecuencia de consumo de alimentos por semana | Nominal | Días a la semana |

Recursos humanos

Investigador principal

Investigador titular

Investigador asociado

Recursos materiales

82 tubos rojos con tapa

82 tubos de ensaye

Torundas con benzal

Vacutainer

Ligadura

Centrífuga

Refrigerador

Báscula con estadímetro

Cinta métrica

Esfingomanómetro aneróide

Máquina de escribir

Computadora con programa SPSS para análisis estadístico

Hojas de papel bond tamaño carta

Recursos físicos

Área de consulta del Centro Dermatológico Pascua

Laboratorio clínico del Centro Dermatológico Pascua

Laboratorio clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición

"Salvador Zubirán".

Consideraciones Éticas

Se considera un estudio con riesgo mínimo, porque únicamente se le efectuará venopunción para toma de sangre y determinación de medidas antropométricas sin ninguna otra intervención.

Los pacientes que sean detectados con hiperinsulinemia serán canalizados a la Clínica de Diabetes y Resistencia a la Insulina del Hospital Juárez de México, S.S.

Medidas de seguridad para los sujetos de estudio

Antisepsia en sitio de venopunción

Uso de material estéril y desechable

Medidas de seguridad para los investigadores o personal participante

Uso de guantes

Uso de punzocat para toma de muestra sanguínea.

Plan de análisis estadístico:

Mediante estadística descriptiva con medidas de resumen se presentarán las características de la muestra. Se comparará el promedio de insulina entre los diferentes tipos de acné y gravedad, con pruebas de hipótesis paramétricas o no paramétricas según se requiera. Mediante la prueba de χ^2 se explorarán asociaciones entre los índices antropométricos, dieta y antecedentes familiares.

Descripción general del estudio.

A los pacientes que acepten participar en el estudio previo consentimiento informado, que cumplan con los criterios de inclusión y no tengan alguno de los de exclusión, se les realizará un cuestionario sobre hábitos alimenticios y

antecedentes familiares relacionados al síndrome metabólico, se medirá peso, talla, perímetro de cintura, perímetro de cadera y se clasificará clínicamente el tipo de acné, posteriormente se tomará muestra sanguínea en ayuno para determinación de niveles de insulina en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán" y se correlacionarán tipo de acné y niveles de insulina. Anexo 1

Etapas del estudio

- Planteamiento del problema
- Recopilación bibliográfica del tema
- Realización de protocolo de estudio
- Selección de pacientes por casos consecutivos
- Toma de muestra sanguínea, talla, peso, índice de masa corporal, perímetro de cintura y cadera.
- Análisis de resultados de laboratorio y de datos corporales en relación al tipo de acné
- Discusión
- Conclusión

RESULTADOS

Se estudiaron 82 pacientes masculinos provenientes de la consulta del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", con diagnóstico clínico de acné con diferentes grados de afectación, durante julio del 2004, con edad mínima de 15 y máxima de 24, promedio de 18 años (± 2). De ellos, 8 (10%) presentaron acné comedónico, 18 (23%) de acné inflamatorio leve, 42(51%) acné inflamatorio moderado, 13(16%) acné inflamatorio grave.

Para el análisis estadístico, la muestra se dividió en 2 grupos: acné comedónico (n=8) y acné inflamatorio (n=74). *Cuadro 1*

El nivel promedio de insulina es mayor y estadísticamente significativo en el grupo con acné comedónico. *Cuadro 2, Gráfica 1*. Al analizar los promedios de insulina del grupo de acné comedónico con acné inflamatorio mediante la comparación de medias no paramétricas U de Mann Whitney, se encuentra $p=0.03$. Se exploró la asociación entre el acné comedónico y los niveles de insulina mediante razón de momios y χ^2 . Se obtuvo una fuerza de asociación de 3.9 ($IC_{95\%}$ 0.88-17.6) $p=0.08$.

De los índices antropométricos no se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos. *Cuadro 3*

De los antecedentes familiares de enfermedades que cursan con hiperinsulinemia y conforman el síndrome metabólico no fue posible demostrar asociación con el tipo de acné, encontrando intervalos de confianza muy amplios y sin significancia estadística. La asociación de antecedente de acné en la familia no se demostró. *Cuadro 4*

El promedio de días por semana que se consumen diferentes alimentos es similar en los dos grupos. *Cuadro 5*

Se exploró también la correlación del nivel de insulina con la severidad del acné.

Cuadro 6

Cuadro 1: Relación del nivel de insulina con tipo de acné

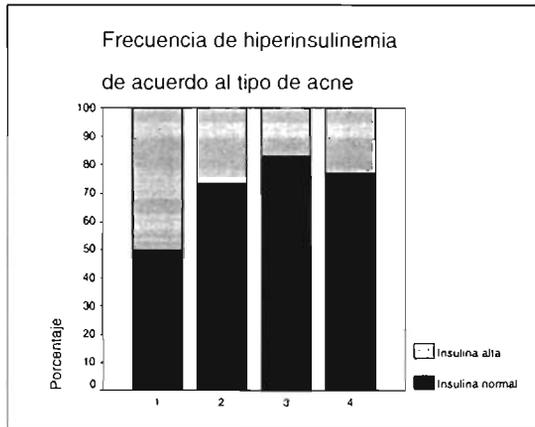
| Tipo de acné | Hiperinsulinemia | Insulina normal | Total |
|-------------------|------------------|-----------------|-------|
| Acné comedónico | 4 | 4 | 8 |
| Acné inflamatorio | 15 | 59 | 74 |
| Total | 19 | 63 | 82 |

Cuadro 2: Promedio de insulina de acuerdo a tipo de acné

| | Acné comedónico n=8 | Acné inflamatorio N=74 |
|---------------|------------------------|---------------------------|
| Mediana | 15.1 | 10.6 |
| Mínimo-máximo | 10.4-33 | 1.8-92.1 |
| Percentiles | | |
| 25-75 | 11-27 | 7.2-15.2 |

- p=0.3

Gráfica 1



1: Acné comedónico, 2: Acné inflamatorio leve, 3: Acné inflamatorio moderado, 4: Acné inflamatorio grave.

Cuadro 3: Índices antropométricos de acuerdo a tipo de acné.

| | Acné comedónico | Acné inflamatorio | U de Mann Whitney |
|--------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| Índice de masa corporal | | | |
| Mediana | 25 | 22 | |
| Min-máx | 18-29 | 15-36 | |
| Percentil | | | P= 0.79 |
| 25-75 | 18- 28 | 20 | |
| | | 25 | |
| Índice cintura-cadera | | | |
| Mediana | 0.97 | 0.96 | |
| Min-máx | 0.87-1 | 0.87-1 | |
| Percentil | | | P= 0.63 |
| 25-75 | 0.92-0.99 | 0.92-0.98 | |

Cuadro 4: Relación de antecedentes familiares de enfermedades que constituyen el síndrome metabólico con tipo de acné

| Antecedentes | Acné comedónico | Acné inflamatorio | OR (IC=95%) | (X ²) p |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|---------------------|
| Diabetes Mellitus | | | | |
| Sí | 5 | 49 | 0.85(0.18-3.8) | 1 |
| No | 3 | 25 | | |
| Hipertensión arterial | | | | |
| Sí | 6 | 44 | 2.04(0.38-10.8) | 0.47 |
| No | 2 | 30 | | |
| Obesidad | | | | |
| Sí | 8 | 55 | * | * |
| No | 0 | 19 | | |
| Síndrome de ovarios poliquísticos | | | | |
| Sí | 1 | 13 | 0.67(0.76-5.92) | 1 |
| No | 7 | 61 | | |
| Dislipidemias | | | | |
| Sí | 5 | 25 | 3.26(0.72-14.7) | 0.13 |
| No | 3 | 49 | | |
| Enfermedad cardiaca | | | | |
| Sí | 3 | 25 | 1.17(0.26-5.32) | 1 |
| No | 5 | 49 | | |
| Acné | | | | |
| Sí | 7 | 57 | 2.08(0.24-18.1) | 0.67 |
| No | 1 | 17 | | |

*Pruebas estadísticas no aplicables por existir celdas de 0 pacientes.

Cuadro 5: Promedio de consumo de diversos alimentos en una semana en relación al tipo de acné

| Días de semana que consume | Acné comedónico Mediana(min-max) | Acné Inflamatorio Mediana(min-max) | P U de Mann Whitney |
|----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| Carne | 4(0-6) | 3(0-7) | 0.43 |
| Pescado | 1(0-3) | 1(0-5) | 0.23 |
| Verduras | 6(2-7) | 4(0-7) | 0.17 |
| Frutas | 5(2-7) | 6(0-7) | 0.53 |
| Pan | 6(0-7) | 7(0-7) | 0.44 |
| Cereales | 4(0-7) | 2(0-7) | 0.58 |
| Tortilla | 7(3-7) | 7(0-7) | 0.66 |
| Refresco | 2(0-7) | 3(0-7) | 0.07 |
| Comida rápida | 0(0-3) | 1(0-7) | 0.64 |
| Postres | 0(0-7) | 1(0-7) | 0.18 |
| Leche | 7(4-7) | 7(0-7) | 0.19 |
| Comida "light" | 0(0-1) | 0(0-7) | 0.61 |

Cuadro 6: Correlación de gravedad de acné en relación a niveles de insulina

| Grado de acné | Mediana | Mínimo/Máximo | Percentil |
|---------------------------------|---------|---------------|-------------------|
| Acné comedónico n=8 | 15 | 9.7 / 32.8 | 25-75 (10.5-25.8) |
| Acné Inflamatorio leve n=19 | 11 | 3 / 69 | 25-75 (8-17) |
| Acné inflamatorio moderado n=42 | 10 | 2 / 92 | 25-75 (7-15) |
| Acné inflamatorio grave n=13 | 11 | 3 / 27 | 6-16 |

* Kruskal Wallis test p=0.25

DISCUSION

Se incluyó una muestra solo de pacientes masculinos para obtener mayor homogeneidad de los resultados (se excluyeron pacientes femeninas para evitar que pudieran tener alteraciones hormonales como variables confusoras).

A pesar de que la muestra no fue probabilística, la proporción de pacientes incluidos con los diferentes tipos de acné, se aproxima a los porcentajes publicados en la literatura.²⁴

La comedogénesis es el mecanismo inicial en la aparición del acné, en cambio en el de tipo inflamatorio se suman factores bacterianos e inmunológicos en su etiopatogenia, dividimos la muestra en acné comedónico y acné inflamatorio, encontramos que el nivel de insulina es superior y estadísticamente significativo en pacientes con acné comedónico, sin embargo, por el tamaño de muestra no fue posible documentar la asociación entre este tipo y los niveles de insulina, como podemos observar por el amplio intervalo de confianza, aunque es de notar que la razón de momios es alta por lo cual es muy probable de que exista esta asociación.

La población estudiada presenta una distribución diferente a la normal, por ello se aplicó una comparación de medidas no paramétricas y se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de acné comedónico con acné inflamatorio.

Respecto a la hiperinsulinemia y el acné comedónico, encontramos una fuerte asociación, sin embargo, ésta no es estadísticamente significativa debido al tamaño de la muestra.

No se encontró sobrepeso ni obesidad en alguno de los grupos, pero sí aumento en el ICC, lo que nos indica una fuerte tendencia a la distribución central de la grasa corporal, uno de los marcadores incipientes de resistencia a la insulina, ligeramente más importante en el grupo de acné comedónico. El hecho de que no se encuentre sobrepeso u obesidad en nuestro grupo, nos indica que es poco probable que la hiperinsulinemia que presentan, sea debida al sobrepeso al

momento del estudio, pero al presentar un alto ICC, nos sugiere que éstos pacientes pudieran desarrollar fácilmente obesidad en etapas futuras de su vida.

La asociación de antecedentes familiares de padecimientos con hiperinsulinemia, no pudo ser demostrada, debido probablemente a que el tamaño de muestra fue insuficiente para establecer correlaciones, además, pudo existir un sesgo importante durante la captura de datos, ya que el cuestionario fue contestado por los pacientes, quienes en muchas ocasiones no conocían en forma exacta toda la información requerida.

De la misma manera, no se pudo establecer una correlación con los antecedentes familiares de acné.

La ingesta de alimentos relacionados no mostró diferencias en ambos grupos, tampoco se encontró correlación entre algún tipo de alimento con el grupo de acné comedónico, por lo cual es probable que la exploración de ésta información haya tenido un gran sesgo, ya que los pacientes pudieron sentirse obligados a emitir u ocultar información para mantener una imagen de alimentación socialmente aceptada, principalmente aquellos que se encontraban con algún acompañante.

La gravedad del acné no se correlacionó con los niveles de insulina, por lo que es posible que ésta hormona solo tenga participación como un factor más en el proceso de hiperqueratinización y producción sebácea, pero que no presente una importante influencia en la respuesta inflamatoria e inmunológica en la fisiopatología del acné.

Ante estos resultados, nos preguntamos lo siguiente: ¿Por qué se encontró una fuerte asociación de hiperinsulinemia con acné comedónico? La respuesta no es fácil de establecer. Es bien conocido que la insulina tiene receptores en todos los tejidos incluyendo la piel, sin embargo, no solo puede actuar a nivel de sus propios receptores, puesto que también tiene la capacidad de activar diversos tipos de receptores como son: los receptores de sustancias insulinoides (IGF-1, IGFBP-3) de los cuales ya se ha demostrado el importante papel que desempeñan a nivel del folículo piloso, tanto a nivel de la queratinización como de la secreción sebácea. Este efecto agonista de la insulina sobre los receptores de moléculas insulinoides, se ha demostrado que es mayor cuando la insulina se encuentra

elevada, lo que podría sugerir el porqué se encontró hiperinsulinemia asociada al grupo de acné comedónico. Es posible inferir que deben existir otras vías a través de las cuales ésta hormona participe como promotora o iniciadora en la patogenia del acné.^{76,79}

CONCLUSIÓN

Actualmente se le está dando una gran importancia a la participación de la insulina y específicamente la hiperinsulinemia como una causa esencial en trastornos metabólicos y endocrinos que van en aumento en las sociedades actuales. Esto ha sido atribuido a los cambios de hábitos y consumo de alimentos, ya que la refinación e industrialización de éstos y el cambio hacia estilos de vida sedentarios, ha permitido que estos factores se coadyuven y favorezcan estados de hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias y enfermedades cardiovasculares, entre otros, que si bien cada uno de ellos son un padecimiento propio, comparten alteraciones metabólicas y hormonales, por lo que se asocian formando el síndrome metabólico.⁸⁴

Recientemente se le ha dado prioridad a las entidades antes mencionadas, ya que son la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, la piel no se encuentra excluida de sufrir las consecuencias de éstas alteraciones metabólicas, y se ha identificado a la acantosis nigrans como una dermatosis fuertemente asociada a la resistencia a la insulina en obesos, también se ha encontrado que en las poblaciones donde existe mayor incidencia de síndrome metabólico, ha tenido un aumento considerable la incidencia de acné, y no solo eso, sino que la edad de inicio cada vez es menor, al igual que las patologías que constituyen el síndrome metabólico. Esto ha llevado a los investigadores a volver la vista a la piel, y reflexionar si realmente pudiera ser el acné un marcador temprano de resistencia a la insulina, y que en etapas futuras éste paciente, si no modifica sus hábitos y estilo de vida, pudiera ser un portador de éste síndrome.

Se proponen estudios analíticos posteriores, para precisar mejor la asociación de hiperinsulinemia y acné comedónico.

BIBLIOGRAFIA

1. Guerra TA. Tratamiento del acné. *Piel* 1995; 10: 417-425.
2. Santamaría GV. Acné vulgar o juvenil. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2000; 9: 49-56.
3. Archivo General del Centro Dermatológico Pascua 2004.
4. Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. *Dermatology* 2003; 206:24-28.
5. Vignale R, Bonifacio J, Aguirre B. *Hormonal Profile of acne vulgaris: new aspects of the androgen-dependent cutaneous syndrome: syndrome X. Int J Dermatol* 1996; 35: 94-95.
6. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 5-56.
7. Mackenna RM. Acne vulgaris. *The Lancet* 1957; 26:169-176.
8. Grant RN. The history of acne. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1951;44:647-652.
9. Goolamalis SK, Andison AC. The original and use of the word "acne". *Br J Dermatol* 1977;96:291-294.
10. Gómez M, Vidaurri LM. Importancia epidemiológica del acné. Resultados preliminares de un estudio epidemiológico de las principales dermatosis. *Dermatol Rev Mex* 2003;47:95-97.
11. Lello J, Pearl A, Arroll B. Prevalence of acne vulgaris in Auckland senior high school students. *N Z Med J* 1995;108:287-9.
12. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of racial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:577-80
13. Kilkenny M, Merlín K, Plunkett A, Marks R. The prevalence of comun skin conditions in Australian school students III: acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1998;139:840-845.
14. Primer Consenso Mexicano para el Manejo del Acné. *Dermatología Rev Mex* 2003;47(2):98-100.

15. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:577-580.
16. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001;145:100-104.
17. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe CH. The familiar risk of adults acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol* 1999;141:297-300.
18. Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne: a twin study. *Br J Dermatol* 1989;121:144-145.
19. Lucky AW, Biro FM, Huster GA. Acne vulgaris in premenarchal girls: an early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol* 1994;130:308-314.
20. Daly ME, Vale C, Walker M. Dietary carbohydrates and insulin sensitivity: a review of the evidence and clinical implications. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1072-1085.
21. Knutson DD. Ultrastructural observations in acne vulgaris: the normal sebaceous follicle and acne lesions. *J Invest Dermatol* 1974;62:288-307.
22. Strauss JS, Kligman AM. The pathogenic dynamics of acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1960;82:779-790.
23. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vivo. *J Invest Dermatol* 1996;106:176-182.
24. Torres LV, et-al. Acné y rosácea. PAC de Dermatología. 1° Ed. No. 7, Acné. pp. 20-21; Intersistemas, México, 2000.
25. Richaud MC. Demodex en pacientes con acné juvenil inflamatorio y no inflamatorio. Tesis de posgrado en Dermatología CDP, 2004.
26. Bloch R. Metabolism, endocrine glands and skin diseases with special reference to acne vulgaris and xantoma. *Br J Dermatol* 1931;43:77-87.
27. Piquero MJ. Acné manejo racional. 3ª Ed. Ed corpográfica. pp 115-119, Valenzuela 2000.
28. Bruce SA. Various parameters for grading acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1982;118:23-25.

29. Gutierrez BR. Demodex en personas con piel sana y rosácea facial. Tesis de posgrado en Dermatología, CDP 2003.
30. Gutierrez VR. La dermatitis perioral. Estudio de 22 casos. Tesis de posgrado en Dermatología, CDP 1977.
31. Patterson WM, Stibich AS, Dobke M, Schwartz RA. Mutilating facial acne conglobata. *Cutis* 2000; 66:1443-8.
32. García- Alvarez M, Del Pozo J, Almagro M. Acné fulminante. *Piel* 2000;45: 24-28.
33. Kelly P, Burns RE. Acute febril ulcerative conglobate acne with oilyarthralgia. *Arch Dermatol* 1971;104:182-7.
34. Ehrenfeld M, Samra Y, Kaplinsky N. Acne conglobata and arthritis: report of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1986; 5(3):407-409.
35. Vélez A, Alcalá J, Fernández-Roldan JC: Hypoderma gangrenosum associated with acne conglobata. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:496-498.
36. Yeon HB, Lindor NM, Seidam JG. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome maps to chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 2000;66 :1443-1448.
37. Montiel LS. La importancia de los andrógenos en el acné. *Rev Med UNAM* 2002; 5:100-108.
38. Shalita AR. Acne revisited. *Arch Dermatol* 1994;130:363-364.
39. Arenas R. Dermatología. Atlas diagnóstico y tratamiento. 2ª Ed. McGraw-Hill, pp. 20-22, México 2000.
40. Koulianos GT, Alabama M. Treatment of acne with oral contraceptives: criteria for pill selection. *Cutis* 2000;66:281-285.
41. Moreno RS. Tratamiento de acné vulgar con ácido retinoico y ácido láctico. Tesis de posgrado en Dermatología CDP, 1991.
42. Fitzpatrick TB. *Dermatology in General Medicine*. 5a Ed. McGraw-Hill, Vol I, pp. 258,295-299, USA 1999.
43. Rook A. *Textbook of Dermatology*. 5ª Ed. USA. Blackwell Scientific Publications, pp. 1703-1721, USA 1992.

44. Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:S15-25.
45. Leung LH. Pantothenic acid deficiency as the pathogenesis of acne vulgaris (Hong Kong Central Hospital). *Medical Hypotheses* 1995;44:490-492.
46. Bowden PE, Cunliffe WJ. Modification of human prekeratin during epidermal differentiation. *Biochemical Journal* 1988;71:324-329.
47. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE. Proinflammatory levels of interleukin-1 α -like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1992;98:895-901.
48. Zouboulis ChC. Leukotrienantagonisten bei atopischen erkrankungen und akne. *Akt Dermatol* 2003; 419-425.
49. Zouboulis ChC. A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol* 2003;139:668-670.
50. Leeming JP, Ingham E, Cunliffe WJ. The Microbial content and complement C3 cleaving capacity of comedones in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1988;68:467-473.
51. Karvonen SL, Rasanen L. Increased chemiluminescence of whole blood and normal T-lymphocyte subsets in severe nodular acne and acne fulminans. *Acta Derm Venereol* 1995;75:1-5.
52. Koreck AA, Pivarcsi A, Kemény AD. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology* 2003;206:96-105.
53. Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne: a twin study. *Br J Dermatol* 1988;118:393-396.
54. Navarrete MO. Tratamiento de acné con sulfato de zinc oral. Tesis de posgrado en Dermatología, CDP 1980.
55. Naar ChJ. Acné, Revisión bibliográfica. Tesis de posgrado en Dermatología, CDP 1986.
56. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M. Acne vulgaris. A disease of western civilization. *Arch Dermatol* 2002;138:1584-1590.

57. Fulton JE, Plewig G, Kligman AM. Effect of chocolate on acne vulgaris. *JAMA* 1969;210:2071-2074.
58. Anderson PC, Foods as the cause of acne. *Am Earn Physician* 1971; 3:102-103.
59. Valori T. Diet and acne redux. *Arch Dermatol* 2003;139:941.
60. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby WF. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:207-214.
61. Thiboutot DM. Diet and acne revisited. *Arch Dermatol* 2002;138:1591-2.
62. Bourne S, Jacobs A. Observations on acne, seborrhoea, and obesity. *BMJ* 1956;1:1268-1270.
63. Ford E, Giles W. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the tirad National Health and Nutrition examination survey. *JAMA* 2002;287;(3):356-359.
64. Encuesta Nacional de México (ENSA-2000). Secretaría de Salud, México, D.F.
65. Aguilar SC, Prevalence of the metabolic syndrome diagnosed using the WHO criteria in a nation-wide survey in México. *Diabetes* 2002;51(suppl 2): A218.
66. Bricaire BG. Diabetes y piel. Estudio de 50 casos. Tesis de posgrado en Dermatología CDP, 1978.
67. Bellot RP. Eficacia de la rosiglitazona comparada con el metformín en el tratamiento de la acantosis nigrans en adultos. Tesis de posgrado en Dermatología, CDP 2002.
68. Litonjua P, Piñero-Piloña A, Aviles-Santa L. Prevalence of acanthosis nigricans in newly-diagnosed type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2004;10(2): 101-106.
69. Sir-Peterman T, Maliqueo YM, Pérez BF. Síndrome de ovario poliquístico: la importancia de establecer su diagnóstico. *Rev Med Chile* 2001;129:805-812.
70. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews* 1997;18:774-800.

71. Futterweit W. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:403-413.
72. Zouboulis CC, Piquero MJ. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003;206:37-53.
73. Murray R. Recognizing the signs of metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome in a caucasian adolescent girl: differentiating type 2 from type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:227-31.
74. Borgia F, Cannavo S, Guarneri F. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Act Derm Venereol* 2004;84:201-204.
75. Laurent SJ, Mednieks MI, Rosenfield RL. Growth of sebaceous cells in monolayer culture. *In Vitro Cell Dev Biol* 2000 28A: 83-89.
76. Lee KW, Cohen P. Nuclear effects: unexpected intracellular actions of insulin-like growth factor binding protein-3. *J Endocrinol* 2002;175:33-40.
77. Edmondson SR, Thumiger SP, Werther GA. Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems. *Endocr Rev* 2003;24:737-64.
78. Zouboulis CC, Xia L, Akamatsu H. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne. *Dermatology* 1998;196:21-31.
79. Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology* 1999; 140: 4089-4094.
80. Kuenzli S, Saurat JH. Peroxisome proliferator-activated in cutaneous biology. *Br J Dermatol* 2003;149:229-236.
81. Rivier M, Safonova I, Lebrum P, et-al. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor subtypes during the differentiation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998;111:1116-1121.
82. Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne. Implications for drug treatment. *Drugs* 2003;63:1579-1596.

83. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocrine Reviews* 2000;21:363-392.
84. Cordain L. Implications for the role of Diet in acne. *Sem Cut Med Dermatol* 2005; Jun (En prensa).

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO NOM-168-SSA1-1998

México, D.F., ____ de ____ de 200__

Por medio de la presente acepto participar en el Protocolo de estudio "HIPERINSULINEMIA Y ACNÉ JUVENIL", que se llevará a cabo en el Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Me doy por enterado que este estudio se realiza para beneficio de los pacientes con Acné Juvenil y que requerirá la toma de muestra sanguínea venosa (lo cual solo causará ligera molestia durante la punción), para la determinación de niveles de insulina, los cuales podré conocer una vez que se concluya el estudio.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

No. Registro_____

Nombre_____ Edad_____ Tel_____

Talla_____ Peso_____ IMC_____ PA_____ PC_____ TA_____

Insulina plasmática_____

Grado de acné

- 1) Comedónico
- 2) Inflamatorio Leve () 3) Inflamatorio Moderado () 4) Inflamatorio Grave ()

1) Cuantos día de la semana consume:

- Carne roja ()
- Pescado ()
- Verdura ()
- Fruta ()
- Pan ()
- Cereales ()
- Tortilla ()
- Refresco normal ()
- Comida "rápida" ()
- Postres ()
- Leche y derivados ()
- Comida "light" ()

2) Algún familiar tiene o ha tenido:

- Diabetes Mellitus sí() no()
- HAS sí() no()
- Obesidad sí() no()
- SOP sí() no()
- Enf. cardiacas sí() no()
- Dislipidemias sí() no()
- Acné sí() no()

| | |
|----------------------------------|---|
| Cronograma de Actividades | |
| Estudio: | HIPERINSULINEMIA Y ACNE JUVENIL |
| Médico Responsable: | Dr. Fermín Jurado Santa-Cruz |
| Médico Investigador: | Dra. Araceli Alvarado Delgadillo |
| UNIDAD MEDICA | CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA |

| ACTIVIDAD | 2003 | | | | | | | | | | 2004 | | | | | | | 2005 | | | | | |
|--|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Dic | Ene | Feb | Mar | Abr | May | Jun | Jul | Ago | Sep | Oct | Nov | Dic | Ene | Feb | Mar | Sep | Oct | Nov | Dic | Ene | Feb | Mar |
| 1 Planteamiento del problema | xx | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 Investigación bibliográfica | | xx | xx | xx | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 Presentación preliminar del protocolo | | | | | xx | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 Protocolo. Versión final | | | | | | xx | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 Presentación del Protocolo para su autorización | | | | | | | xx | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 Ejecución del estudio. Concentración de la información | | | | | | | | xx | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 Análisis Estadístico | | | | | | | | | xx | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 Interpretación de resultados | | | | | | | | | | xx | | | | | | | | | | | | | |
| 9 Elaboración del Informe Final | | | | | | | | | | | xx | | | | | | | | | | | | |
| 10 Revisión del Informe Final | | | | | | | | | | | | xx | | | | | | | | | | | |
| 11 Entrega de Tesis | | | | | | | | | | | | | xx | | | | | | | | | | |