



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**SÍNDROME METABÓLICO ASOCIADO A ACANTOSIS NIGRICANS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
DRA. HESI GONZÁLEZ SILAHUA**

TUTORES:

DRA. NAYELY GARIBAY NIETO
ENDOCRINOLOGA PEDIÁTRA

**MEDICA ADSCRITA A LA CLÍNICA DE OBESIDAD INFANTIL Y BIENESTAR FAMILIAR
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

DRA. MARÍA TERESA CHAVARRÍA JÍMENEZ
COORDINADORA DE EDUCACIÓN MÉDICA
SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO, 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. CARLOS FERNANDO MOSQUEIRA MONDRAGÓN
JEFE DE SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA



DRA. MARÍA TERESA CHAVARRÍA JÍMENEZ
COORDINADORA DE EDUCACIÓN MÉDICA
SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA



DRA. NAYELY GARIBAY NIETO
TUTOR DE TESIS
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA
MEDICA ADSCRITA A LA CLÍNICA DE OBESIDAD INFANTIL Y BIENESTAR FAMILIAR
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA



DRA. MARÍA TERESA CHAVARRÍA JÍMENEZ
TUTOR DE TESIS
COORDINADORA DE EDUCACIÓN MÉDICA
SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA



DRA ROSANA HUERTA ALBARRAN
COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por permitirme cumplir una meta más en la vida, por concluir esta tesis, por la oportunidad de estar al lado de las personas que sé que más me aman, y a las que yo más amo en mi vida.

Gracias a mi familia, a mis padres, tíos y a mi hermano por apoyarme en mi carrera, en cada proyecto, en cada meta, por todo su amor incondicional, por todo su ánimo, por siempre creer en mí y por ser mi motivación.

Gracias a mi madre por la dedicación por ser la principal promotora de mis sueños, por confiar y creer en mí, por preocuparse por mí todos los días y por todo su amor.

Gracias a mis abuelitos por cada ánimo y aliento, a mi abuelita por ser un pilar muy importante en mi vida, que en paz descansen.

Gracias a mis asesoras de tesis por cada momento dedicado para realizar y concluir esta tesis, por todo su conocimiento, enseñanza y dedicación.

Gracias a mis médicos adscritos que se ganaron mi respeto y admiración, a los que confiaron en mí, gracias por toda su enseñanza, su paciencia, por ser parte de mi formación como pediatra, por su vocación a la enseñanza y su dedicación a nuestros niños.

ÍNDICE

RESUMEN	5
1. ANTECEDENTES	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3. JUSTIFICACIÓN	11
4. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	12
5. OBJETIVOS	12
Objetivo general:.....	12
Objetivos específicos:.....	12
6. METODOLOGÍA	12
6.1 Tipo y diseño de estudio.....	13
6.2 Población y tamaño de la muestra	13
6.3 Calculo de tamaño de muestra.	13
6.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	14
6.5 Variables.....	15
6.6 Análisis estadístico:	26
6.7 Procedimiento	26
7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	27
8. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	28
9. RELEVANCIA Y ESPECTATIVAS.....	28
10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS) 28	
11. RECURSOS NECESARIOS.....	29
12. RESULTADOS	29
13. DISCUSIÓN	36
14. CONCLUSIONES.....	37
15. BIBLIOGRAFIA.....	39
16. ANEXOS	42

SÍNDROME METABÓLICO ASOCIADO A ACANTOSIS NIGRICANS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

RESUMEN

Antecedentes: El Síndrome Metabólico (SM) consiste en la asociación de un conjunto de indicadores antropométricos y bioquímicos, alteraciones metabólicas, vasculares, inflamatorias, pro-fibrinolíticas y de la coagulación, que se asocian con incremento en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus 2 y alteraciones cardiovasculares, manifestándose principalmente en niños y adultos con sobrepeso/obesidad. Se diagnostica con tres de cinco alteraciones: obesidad de predominio central, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y descenso del colesterol HDL. La acantosis nigricans (AN) es una manifestación cutánea de la obesidad y de resistencia a la insulina, que es la vía patogénica común entre la AN y SM. La AN juega un papel central en el SM, y es un factor independiente que afecta el metabolismo lipídico y cardiovascular, es un marcador que fácilmente se observa en resistencia a la insulina y SM, el índice de masa corporal (IMC) elevado y la presencia de AN está fuertemente asociada.

Planteamiento del problema: La acantosis nigricans (AN) es una manifestación dermatológica de la obesidad y resistencia a la insulina, ya que es la vía patogénica común entre la AN y el síndrome metabólico (SM). Se investigará la frecuencia de AN en pacientes pediátricos con sobrepeso/obesidad con y sin SM, ya que no contamos con reportes de esta asociación en nuestra institución, por lo que se pretende identificar si existe relación.

Objetivo: Determinar la asociación entre acantosis nigricans y síndrome metabólico definido por los criterios de Cook en pacientes pediátricos con sobrepeso/obesidad.

Metodología: Estudio Observacional, retrolectivo, transversal, analítico y retrospectivo.

Análisis estadístico: Todas las evaluaciones estadísticas se llevarán a cabo utilizando el software SPSS versión 20. El nivel de significancia estadística se considerará con un valor de $p < 0.05$. Se utilizará la prueba de X^2 para determinar si

existen diferencias significativas entre la presencia de acantosis y síndrome metabólico.

Resultados: Se incluyeron un total de 907 pacientes, todos con sobrepeso/obesidad, de los cuales el 56.3% no cumplían con criterios de síndrome metabólico y el 43.7% si cumplieron con criterios de síndrome metabólico. La frecuencia de SM en el grupo de mujeres fue de 44.5% y en el de varones la frecuencia de SM fue de 42.9%. Se aplicó una prueba de X^2 cuadrada encontrándose que en relación al género (ser hombre o mujer) no hay una diferencia significativa. El 46.4% de los pacientes con AN tuvieron diagnóstico de SM, definiendo acantosis como ausente o presente independientemente del sitio anatómico de presentación. Interesantemente, encontramos que el 66.5% de los pacientes que no mostraron AN no tenían tampoco SM. Del 100% de pacientes con AN en cuello el 56% no presentaron SM, mientras que el 44% si lo presentaron. El 100% de los pacientes con índice de HOMA > 3 el 50% no presentó SM, y el 50% si lo presentó.

Conclusiones: La AN es un signo clínico indicador de alteraciones metabólicas, particularmente de SM. Su detección implica dar un tratamiento temprano. Los niños con mayor edad podrían tener mayor riesgo de presentar SM. La AN es un signo clínico más sensible que específico para detectar SM. Sin embargo, la ausencia de AN pudo detectar un buen porcentaje de pacientes sin SM.

Palabras clave: acantosis nigricans, síndrome metabólico, obesidad, resistencia a la insulina, índice de HOMA.

SÍNDROME METABÓLICO ASOCIADO A ACANTOSIS NIGRICANS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

1. ANTECEDENTES

Definición de obesidad y sobrepeso: Es una enfermedad inflamatoria, sistémica y crónica no transmisible caracterizada por el aumento de peso acompañada de un incremento de grasa corporal en una proporción mayor de la esperada para la edad y sexo, cuya magnitud y distribución condicionan la salud del individuo; desempeña un papel importante en el desarrollo de síndrome metabólico en niños, ya que su prevalencia aumenta directamente en relación con el grado de obesidad. (1) Con el cociente de peso/masa corporal y la talla se determina el Índice de Masa Corporal (IMC), y con este índice se puede clasificar a las personas en sobrepeso u obesidad. La circunferencia de la cintura nos proporciona una clasificación en percentiles con la cual se puede estimar el riesgo metabólico que presentan los niños y adolescentes. (2)

Epidemiología de la obesidad y sobrepeso: La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2014 publicó que en el mundo el número de menores de 5 años con sobrepeso u obesidad aumentó de 32 millones en 1990 a 42 millones en 2013. Su prevalencia en preescolares supera el 30%; de mantenerse esa tendencia, el número de menores de 5 años con sobrepeso aumentará a 70 millones en 2025. (3) En las dos últimas décadas, la prevalencia se ha incrementado de manera alarmante en la población adulta e infantil de nuestro país. La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) reportó en 2010 que México era el primer lugar mundial de obesidad en niños. (4) Su medición involucra el uso de curvas de crecimiento provenientes de encuestas o estudios multinacionales diversos que permiten identificar anomalías específicas para edad y sexo.) (5) **(Ver anexo 2)**

Definición de Síndrome Metabólico: consiste en la asociación de un conjunto de indicadores antropométricos y bioquímicos, alteraciones metabólicas, vasculares, inflamatorias, pro-fibrinolíticas y de la coagulación, que se asocian con

incremento en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus 2 y alteraciones cardiovasculares, manifestándose principalmente en niños con sobrepeso/obesidad, desarrollando dislipidemias con concentraciones bajas de colesterol de alta densidad (HDL) y concentraciones altas de triglicéridos (TGL), hipertensión arterial y alteraciones en el metabolismo de la glucosa como hiperglucemia de ayuno por intolerancia a la glucosa y/o resistencia a la insulina (RI), pre-diabetes, o bien diabetes mellitus 2 ya instalada. (6) (7) Su diagnóstico requiere la presencia de tres de cinco alteraciones: obesidad de predominio central o abdominal, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c). (8) En relación con los pacientes pediátricos no hay un consenso reconocido internacionalmente. Existen diferentes definiciones de síndrome metabólico. La International Diabetes Federation (IDF) en 2007 estableció criterios de SM para niños de 10 a 16 años, esta definición, es más restrictiva y cuando se aplica, la prevalencia de SM se reduce prácticamente a la mitad con respecto a cuándo utilizamos la del ATPIII. (8)(9) **(Ver anexo 3)** La de Cook (2003), en un intento de unificar criterios, propuso una definición pediátrica modificando los criterios establecidos por la ATP-III. Lo más relevante en esta clasificaron es que ha puesto en evidencia que, si bien la prevalencia del SM es en general baja durante la infancia y adolescencia, no sucede lo mismo cuando los niños estudiados padecen de obesidad o sobrepeso. (10) **(Ver Anexo 4)**

Epidemiología del síndrome metabólico: La prevalencia de comorbilidades metabólicas, agrupadas o no como SM, aumenta proporcionalmente con la intensidad de la obesidad, y esta situación también se ha comprobado en la obesidad infantil. La prevalencia del SM en niños y adolescentes varía ampliamente dependiendo de los criterios diagnósticos. (11) En México en niños y adolescentes de 10 a 18 años del noreste del país, presentan una prevalencia que varía según los diferentes criterios: (ATPIII), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Organización Mundial de la Salud (OMS), European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) y Research Group on Diabetes and Chronic Illnesses (REGODCI), es decir, 6.5, 7.7, 4.5, 3.8 y 7.8%, respectivamente.(12) **(Ver anexo 5)**

y anexo 6)

Definición de acantosis nigricans: manifestación cutánea de la obesidad y de RI. Esta última es la vía patogénica común entre la AN y SM. Los niveles elevados de insulina en suero estimulan los receptores del factor 1 de crecimiento de insulina en los queratinocitos y fibroblastos dérmicos, lo que favorece su desarrollo. Producen lipólisis inapropiada con aumento de los triglicéridos y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que facilitan el desarrollo de SM. (13). En el año 2000, la Asociación Americana de Diabetes estableció la AN como uno de los criterios para identificar a niños en riesgo para diabetes mellitus 2. La mayor incidencia de AN corre paralela a la de obesidad, su prevalencia varía según el origen étnico, con una incidencia de 13% en negros, 5% en hispanos y menos de 1% en negros caucásicos. En adolescentes con más del 200% del peso corporal normal, la prevalencia de AN es del 66%. (14). Es caracterizada por placas hiperpigmentadas y rugosas y papilomatosis de la epidermis, simétrica que pueden estar en cualquier localización, más común en axilas, ingles y cara posterior del cuello, pero puede presentarse en los codos, nudillos y cara. (15) Existe una estrecha correlación entre AN y RI la cual aumenta con aumento de grasa la corporal y pueden aparecer meses hasta años antes de la aparición de la diabetes mellitus tipo 2. Juega un papel central en el SM, y es un factor independiente que afecta el metabolismo lipídico y cardiovascular. (16) La AN se manifiesta como lesiones asintomáticas, ocasionalmente pueden generar mal olor y prurito, su diagnóstico es clínico y sólo se realiza biopsia de piel cuando se requiere confirmación. En la histología se evidencia papilomatosis, hiperqueratosis e hiperpigmentación del estrato basal, debido al aumento de queratina. (17)

Acantosis nigricans en síndrome metabólico y obesidad. La prevalencia de AN varia significativamente dependiendo de la edad, etnia, tipo de piel, grado de obesidad, enfermedades concomitantes, especialmente si son endocrinológicas, que pueden alcanzar de 25% en encuestas generales y cerca de 60% en niños con sobrepeso y obesidad (18); algunos autores la reportan con una incidencia de hasta en 74% como una de las manifestaciones cutáneas más frecuentes en la obesidad.(19) En un estudio prospectivo, en una cohorte, incluyeron 76 niños con

obesidad (índice de masa corporal mayor a la percentil 95 acorde a the Centers for Disease Control and Prevention), encontrando que el 60.5% presentó acantosis nigricans y sólo el 32.9% presentó acantosis nigricans y resistencia a la insulina; reportando una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la AN para detectar resistencia a la insulina de 73.5%, 50%, 54.3% y 70%, respectivamente (18).

La diabetes mellitus tipo 2 y la AN pueden usarse como índice confiable de resistencia a la insulina, pero la obesidad es un determinante más importante de resistencia a la insulina que AN, por lo tanto, no debe utilizarse como marcador exclusivo para predecir qué niños con sobrepeso tienen niveles de insulina en exceso. La AN está tan estrechamente asociada con la RI que ha sido llamada un sustituto clínico para la hiperinsulinemia determinada por el laboratorio. (20) La presencia de AN podría ser un marcador fácilmente observable para resistencia a la insulina y síndrome metabólico en niños, el IMC elevado y la presencia de AN está fuertemente asociada. (21) Hay una prevalencia de AN del 73%, el 72% presentan SM y AN simultáneamente. (22)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de acantosis nigricans (AN) varía significativamente, dependiendo de edad, origen étnico, tipo de piel, grado de obesidad y enfermedades concomitantes, especialmente endocrinopatías, que pueden llegar hasta 25% en encuestas generales y más del 60% en niños con sobrepeso/obesidad. En la mayoría de las encuestas epidemiológicas la presencia o no de AN se ha definido exclusivamente por su manifestación a nivel del cuello, sin embargo, poco se ha descrito de su presencia de otros sitios anatómicos (axilas, ingles, pliegue submamario, nudillos de dedos, etc.), por lo que en verdad su frecuencia ha podido ser subdiagnosticada. Los pacientes con AN tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina. La AN se considera una manifestación dermatológica de la obesidad y de resistencia a la insulina, ya

que es la vía patogénica común entre la AN y el síndrome metabólico (SM). Los pacientes que padecen SM en la infancia tienen un riesgo 2.7 a 3.4 mayor de presentarlo en la etapa adulta, dos veces más riesgo de desarrollar aterosclerosis carotídea, dos a tres veces más riesgo de desarrollar diabetes y un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares, con una prevalencia de 19.4 %, mientras que en aquellos sin SM es de 1.5 %. Por ello, nuestro objetivo es investigar la frecuencia de acantosis nigricans en pacientes pediátricos con sobrepeso/obesidad con y sin síndrome metabólico, ya que no contamos con reportes de esta asociación en nuestra institución, por lo que se pretende identificar si existe relación.

3. JUSTIFICACIÓN

La Acantosis nigricans es un signo clínico útil, accesible, es un elemento sencillo y económico para identificar y/o sospechar la presencia de síndrome metabólico en pacientes pediátricos con sobrepeso/obesidad. Es un signo clínico de hiperinsulinemia en niños y la manifestación dermatológica más común de la obesidad con una incidencia del 74%. A pesar de que el propio índice de masa corporal es un factor de riesgo relacionado con complicaciones metabólicas, la AN es un factor de riesgo independiente de la resistencia a la insulina que nos puede orientar a que los pacientes pediátricos tienen riesgo de desarrollar o estén cursando con síndrome metabólico y posteriormente desarrollar complicaciones del mismo. Es importante que los médicos podamos identificar este signo clínico para proporcionar una detección temprana del riesgo cardiometabólico en niños y una intervención temprana en su prevención primaria y secundaria.

4. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

La presencia de acantosis nigricans en pacientes pediátricos con sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico será significativamente mayor (con un tamaño de efecto > 0.5) en comparación con el grupo de pacientes con sobrepeso/obesidad que no presentan síndrome metabólico. La prevalencia del SM será de 30% en obesos, alcanzando hasta 50% en pacientes con obesidad mórbida.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

1. Determinar la asociación entre acantosis nigricans y síndrome metabólico definido por los criterios de Cook en pacientes pediátricos con sobrepeso/obesidad.

Objetivos específicos:

1. Determinar la frecuencia de acantosis nigricans en pacientes pediátricos con sobrepeso/obesidad y su asociación con otros componentes del síndrome metabólico.

2. Determinar la asociación de acantosis nigricans y resistencia a la insulina definida por un índice de HOMA-IR mayor a 3 en pacientes con sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico.

6. METODOLOGÍA

1.- La recolección de datos se realizó a través de la base de datos de pacientes pediátricos que acudieron a la Clínica de Obesidad Infantil y Bienestar familiar.

2.- La información antropométrica y bioquímica se encuentre previamente vaciada en la base de datos de la Clínica de Obesidad Infantil y Bienestar familiar en el programa SPSS.

3.- Se recopilaron de los expedientes clínicos los siguientes datos: sexo, edad, presencia o ausencia de acantosis nigricans (en cuello, axilas, ingles, palma de las manos y planta de los pies), estadio puberal, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura, tensión arterial (presión arterial sistólica y diastólica), colesterol total, glucosa en ayuno, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), hemoglobina glicosilada, índice de HOMA, insulina en ayuno.

4.- Se analizaron los datos y se evaluó la presencia de alteración en los componentes del síndrome metabólico (obesidad de predominio central o abdominal, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad). El síndrome metabólico se diagnosticó cuando tres de los cinco elementos estén alterados.

6.1 Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional, retrolectivo, retrospectivo, transversal, analítico.

6.2 Población y tamaño de la muestra

Expedientes de pacientes registrados en la base de datos de la consulta externa de Clínica de Obesidad infantil y Bienestar familiar en el periodo comprendido del 01 de enero del 2013 al 30 de junio del 2019.

6.3 Calculo de tamaño de muestra.

Según Velázquez-Bautista y colaboradores, reportan en un estudio transversal de pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad una la relación entre acantosis nigricans y síndrome metabólico, encontrando que el 72% con acantosis presentaban síndrome metabólico, mientras que el 26% con acantosis nigricans no

tuvieron síndrome metabólico; se realiza el cálculo de tamaño de muestra con el programa STATA v12, considerando una beta del 90%, con un alfa del 95%, se obtiene un total de 27 pacientes por grupo. Se incluyeron entonces 27 pacientes en cada grupo considerando un 20% de pérdidas.

Sampsi .72 .26, power(.90)

Estimated sample size for two-sample comparison of proportions

Test Ho: $p_1 = p_2$, where p_1 is the proportion in population 1

And p_2 is the proportion in population 2

Assumptions:

Alpha = 0.0500 (two-sided)

Power = 0.9000

P1 = 0.7200

P2 = 0.2600

$n_2/n_1 = 1.00$

Estimated required sample sizes:

N1 = 27

N2 = 27

6.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión:

- Expedientes de pacientes registrados en la base de datos de la Clínica de Obesidad Infantil y Bienestar familiar con diagnóstico de sobrepeso/obesidad.
- Expedientes que contaron con registro completo en la base de datos de las variables: sexo, edad, estadio puberal, peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, presencia o ausencia de acantosis nigricans (en cuello, pliegues,

axilas, inglés y nudillos) tensión arterial (presión arterial sistólica y diastólica), colesterol total, glucosa en ayuno, triglicéridos, colesterol de alta densidad (HDL-c) TGO (aspartato-aminotransferasa o transaminasa glutámicooxalacética), TGP (alaninoaminotransferasa o transaminasa glutámico-pirúvica), hemoglobina glicosilada, índice de HOMA (Homeostasis Model Assessment), insulina en ayuno, reporte de ultrasonido hepático.

Exclusión:

- Expedientes incompletos.
- Uso de medicamentos que modifiquen el metabolismo de los lípidos o de la glucosa.
- Tratamiento con esteroides.
- Diabetes Mellitus.
- Enfermedad tiroidea descontrolada.
- Otra enfermedad distinta a sobrepeso y obesidad.
- Enfermedades genéticas.

Eliminación:

- No requiere de criterios de eliminación al ser un estudio retrospectivo, ya que la información se obtuvo de expedientes registrados en la base de datos de la Clínica de Obesidad infantil y Bienestar familiar.

6.5 Variables.

Variable Independiente: acantosis nigricans

Variable Dependiente: síndrome metabólico

Variable de confusión: estadio nutricional y puberal

TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CODIFICACIÓN
Edad	Edad cronológica cumplida en años al momento del registro.	Años	Cuantitativa discontinua	No aplica
Estadio puberal	<p>La escala de Tanner describe los cambios físicos que se observan en genitales, pecho y vello púbico, a lo largo de la pubertad en ambos sexos. Esta escala, que está aceptada internacionalmente, clasifica y divide los cambios puberales en 5 etapas sucesivas que van de niño (I) a adulto (V).</p> <p>Escala de Tanner en niñas:</p> <p>Estadio 1: Pecho infantil, no vello púbico.</p> <p>Estadio 2: Botón mamario, vello púbico no rizado escaso, en labios mayores.</p> <p>Estadio 3: Aumento y elevación de pecho y areola. Vello rizado, basto y oscuro sobre pubis.</p> <p>Estadio 4: Areola y pezón sobreelevado sobre mama. Vello púbico tipo adulto no sobre muslos.</p> <p>Estadio 5: Pecho adulto, areola no sobreelevada. Vello adulto zona medial muslo.</p> <p>Escala de Tanner en niños:</p>	<p>Prepúber</p> <p>Púber temprano</p> <p>Púber tardío</p>	<p>Cualitativa nominal politómica</p>	<p>Prepúber=0</p> <p>Púber temprano=1</p> <p>Púber tardío=2</p>

	<p>Estadio 1: Sin vello púbico. Testículos y pene infantiles.</p> <p>Estadio 2: Aumento del escroto y testículos, piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil. Vello púbico escaso en la base del pene.</p> <p>Estadio 3: Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos y escroto. Vello sobre pubis rizado, grueso y oscuro.</p> <p>Estadio 4: Ensanchamiento del pene y del glande, aumento de testículos, aumento y oscurecimiento del escroto. Vello púbico adulto que no cubre los muslos.</p> <p>Estadio 5: Genitales adultos. Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos</p> <p>Estadios de Tanner: Prepúber Púber temprano Púber tardío</p>			
Sexo	Fenotipo: masculino o femenino	Femenino Masculino	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino = 1 Masculino = 2
Estadio nutricional	Acorde a tabla de percentiles de IMC de la CDC	Peso adecuado: percentil (Pc) 5-84.9 Sobrepeso: percentil > 84.9-94.9 Obesidad: percentil ≥95 Grados de obesidad: Grado 1: < 120% del IMC en Pc 95 Grado 2: 120-	Cualitativa nominal ordinal	Peso adecuado=0 Sobrepeso =1 Obesidad grado 1=2 Obesidad grado 2=3 Obesidad grado 3=4

		140% del IMC en Pc 95 Grado 3: > 140% del IMC en Pc 95		
Peso	El peso es la medida de la masa corporal expresada en kilogramos. Es originada por la acción del campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo.	Kilogramos	Cuantitativa continua	No aplica
Talla	Es la altura que tiene un individuo en posición vertical desde el punto más alto de la cabeza hasta los talones en posición de "firmes", se mide en centímetros (cm).	Centímetros	Cuantitativa continua	No aplica
IMC	Medida que se calcula con base al peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros. $\text{Peso}/\text{Talla}^2$	kg/m ²	Cuantitativa continua	No aplica
Índice de HOMA-IR	Estima la Resistencia a la insulina como el producto entre la insulinemia en ayuno en $\mu\text{U}/\text{ml}$ por la glucemia en ayuno en mmol/l y dividido por 22,5 (percentil 90) > 3.0	$\mu\text{U}/\text{ml}$	Cuantitativa continua	No aplica
Esteatosis hepática	Anormalidad hepática producida por esteatosis macrovesicular en al menos 5% de los	Normal Esteatosis hepática	Cualitativa nominal dicotómica	Normal=0 Esteatosis hepática=1

	<p>hepatocitos en pacientes no consumen alcohol y sin otra causa identificable. Se determina por ultrasonido hepático.</p>			
TGO según percentil para la edad	<p>La transaminasa glutámico oxalacética o AST está localizada sobre todo en la mitocondria y en el citosol, por lo que se la llama enzima bilocular. Está presente, en hígado y otros órganos. Niveles normales según la edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactante menor de un año: 15-60 U/l ▪ 1-3 años: 20-60 U/l ▪ 4-6 años: 15-50 U/l ▪ 7-9 años: 15-40 U/l ▪ 10-11 años: 10-60 U/l ▪ 12-19 años: 15-45 U/l 	<p>Bajo: Por debajo de su valor normal para la edad Normal: Adecuado para su edad Elevado: Por arriba de su valor normal para la edad</p>	Cualitativa nominal ordinal	<p>Bajo=0 Normal=1 Elevado= 2</p>
TGP según percentil para la edad	<p>La transaminasa glutámico-pirúvica o ALT es una enzima hepática unilocular se localiza fundamentalmente en el citosol del hepatocito. Niveles normales según la edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactante: 13-15 U/l ▪ Hombre ≥ 2 años: 10-40 U/l ▪ Mujer ≥ 2 años: 7-35 U/l 	<p>Bajo: Por debajo de su valor normal para la edad Normal: Adecuado para su edad Elevado: Por arriba de su valor normal para la edad</p>	Cualitativa nominal ordinal	<p>Bajo=0 Normal=1 Elevado= 2</p>

<p>Obesidad central</p>	<p>Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, resulta de un desequilibrio entre la ingestión y el gasto energético. Circunferencia de cintura \geq percentil 90 en ambos sexos.</p>	<p>No presenta Si presenta</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>No presenta=0 Sí presenta=1</p>
<p>Colesterol total</p>	<p>Lípido que se forma en el hígado a partir de alimentos grasos y es necesario para el funcionamiento normal del organismo. Está presente en la membrana plasmática (capa exterior) de todas las células del organismo. Niveles normales según la edad: Niño/adolescente: Deseable <170 mg/dl Limite: 170-199 mg/dl Alto: > 200 mg/dl</p>	<p>mg/dl</p>	<p>Cualitativa nominal ordinal</p>	<p>Deseable=0 Limite=1 Alto=2</p>
<p>Triglicéridos (TGC) según percentil para la edad</p>	<p>Son lípidos (grasas) que se encuentran en determinados alimentos y también se producen en el hígado, circulan en la sangre mediante unas lipoproteínas que se producen en el intestino y en el hígado y se transportan a los tejidos donde se utilizan como una reserva de energía. Cifras de acuerdo a su género y edad: 1 a 4 años ▪ Hombre Pc 5 29 mg/dl a Pc 90 89 mg/dl</p>	<p>Bajo: Por debajo de su valor normal para la edad Normal: Adecuado para su edad Elevado: Por arriba de su valor normal para la edad</p>	<p>Cualitativa nominal ordinal</p>	<p>Bajo=0 Normal=1 El evado=2</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mujer Pc 5 34mg/dl a Pc 90 95mg/dl <p>5 a 9 años</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hombre Pc 5 28 mg/dl a Pc 90 70 mg/dl <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mujer Pc 5 32 mg/dl a Pc 90 103 mg/dl <p>10 a 14 años</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hombre Pc 5 33 mg/dl a Pc 90 94 mg/dl <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mujer Pc 5 39 mg/dl a Pc 90 104 mg/dl <p>15 a 19 años</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hombre Pc 5 38 mg/dl a Pc 90 125 mg/dl ▪ Mujer Pc 5 36 mg/dl a Pc 90 112 mg/dl 			
Triglicéridos (TGC) según Criterios de Cook	<p>Cifras para diagnóstico de SM: Normal < 110 mg/dl Hipertrigliceridemia ≥ 110 mg/dl</p>	Normal Hipertrigliceridemia	Cualitativa nominal ordinal	Normal=0 Hipertrigliceridemia=1
Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL -c) según percentil para la edad	<p>Son lipoproteínas de alta densidad que recogen el colesterol de los tejidos y lo transportan al hígado para su eliminación a través de la bilis. Cifras de acuerdo a su género y edad:</p> <p>5 a 9 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niños: Pc 5 39 mg/dl a Pc 90 72 mg/dl ▪ Niñas: Pc 5 37 mg/dl a Pc 90 69 mg/dl <p>10 a 14 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niños: Pc 5 38 mg/dl a Pc 90 73 mg/dl ▪ Niñas: Pc 5 38 mg/dl a Pc 90 66 mg/dl <p>15 a 19 años</p>	Bajo: Por debajo de su valor normal para la edad Normal: Adecuado para su edad Elevado: Por arriba de su valor normal para la edad	Cualitativa nominal ordinal	Bajo=0 Normal=1 Elevado=2

	<ul style="list-style-type: none"> Niños: Pc 5 36 mg/dl a Pc 90 70 mg/dl 			
Colesterol HDL según Criterios de Cook	Cifras para diagnóstico de SM: Normal > 40 mg/dl Dislipidemia: Bajo ≤ 40 mg/dl	Normal Dislipidemia	Cualitativa nominal ordinal	Normal=0 Dislipidemia=1
Presión arterial sistólica (PAS) según percentil para la edad	Es la fuerza ejercida por la sangre sobre la pared arterial cuando el corazón se encuentra contraído. La presión arterial sistólica que se encuentra entre el percentil 10-90 para la edad, género y percentil de talla en tres mediciones tomadas en el curso de cuatro a ocho semanas. Hipotensión < percentil 10 Normotensión: entre percentil 10 a 90 Hipertensión: ≥ percentil 90 para talla, edad y sexo.	Hipotensión: Por debajo de su valor normal para la edad Normotensión: Adecuado para su edad Hipertensión: Por arriba de su valor normal para la edad	Cualitativa nominal ordinal	Hipotensión=0 Normotensión=1 Hipertensión=2
Presión arterial diastólica (PAD) según percentil para la edad	Es la fuerza ejercida por la sangre sobre la pared arterial cuando el corazón se encuentra relajado. La presión arterial diastólica sanguínea que se encuentra entre el percentil 10-90 para la edad, género y percentil de talla en tres mediciones tomadas en el curso de cuatro a ocho semanas. <ul style="list-style-type: none"> Hipotensión <percentil 10 Normotensión: entre 	Hipotensión: Por debajo de su valor normal para la edad Normotensión: Adecuado para su edad Hipertensión: Por arriba de su valor normal para la edad	Cualitativa nominal ordinal	Hipotensión=0 Normotensión=1 Hipertensión=2

	<p>percentil 10 a 90</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipertensión: \geq percentil 90 para talla, edad y sexo. 			
Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	<p>La hemoglobina glicosilada (hemoglobina A1c, HbA1c) es un examen que mide la cantidad de hemoglobina que se glucosila en la sangre, y brinda un estimado de qué tan bien está siendo tratada la diabetes mellitus (DM) durante los últimos 3 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> Normal: HbA1c \leq 5.6% Nivel prediabético: HbA1c entre 5.7%-6.4% Diagnóstico de diabetes: \geq 6.5% 	<p>Normal Prediabetes Diabetes</p>	<p>Cualitativa nominal ordinal</p>	<p>Normal=0 Prediabetes=1 Diabetes=2</p>
Glucosa según percentil para la edad	<p>La glucosa es un monosacárido, una hexosa (contiene 6 átomos de carbono), y una aldosa ya que el grupo carbonilo está en el extremo de la molécula (es un grupo aldehído). Se absorbe directamente al torrente sanguíneo durante la digestión. Las células la utilizan como fuente primaria de energía y es un intermediario metabólico. Es uno de los principales productos de la respiración celular. Niveles normales de</p>	<p>Hipoglucemia: Por debajo de su valor normal para la edad Normoglucemia: Adecuado para su edad Hiperglucemia: Por arriba de su valor normal para la edad</p>	<p>Cualitativa nominal ordinal</p>	<p>Hipoglucemia=0 Normoglucemia=1 Hiperglucemia=2</p>

	<p>glucemia según la edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neonato > 1 día: 50-80 mg/dl ▪ Niño: 60-100 mg/dl ▪ >16 años: 74-106 mg/dl 			
Glucosa en ayuno para síndrome metabólico	Es la concentración de glucosa en la sangre (o el plasma) en ayuno o al menos, ocho horas o durante toda la noche. Como criterio de Cook en síndrome metabólico debe ser ≥ 110 mg/dl.	No presenta: (<110mg/dl) Sí presenta: (≥ 110 mg/dl)	Cualitativa nominal dicotómica	No presenta = 0 Sí presenta = 1
Glucosa en ayuno según Criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)	Es la concentración de glucosa en la sangre (o el plasma) en ayuno o al menos, ocho horas o durante toda la noche. Normal: - Glucosa en ayuno: <100mg/dl - Glucosa 2 horas posteriores a la CTOG: <140 mg/dl 2) Prediabetes: - Glucosa en ayuno alterada: 100-125 mg/dl - Intolerancia a la glucosa (glucosa 2 horas posteriores a la CTOG): 140 a <200 mg/dl 3) Diabetes: - Glucosa en ayuno: ≥ 126 mg/dl - Glucosa 2 horas posteriores a la CTOG: ≥ 200 mg/dl	Normal Prediabetes Diabetes	Cualitativa nominal ordinal	Normal=0 Prediabetes=1 Diabetes=2
Insulina en ayuno	La insulina es una hormona polipeptídica sintetizada por las	Normal Hiperinsulinemia	Cualitativa nominal ordinal	Normal= 0 Hiperinsulinemia=1

	<p>células β de los islotes de Langerhans en el páncreas, ejerce un efecto regulatorio sobre el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y las grasas. Es una hormona anabólica que estimula la recaptación de glucosa en el músculo, tejido adiposo, promueve la conversión de glucosa a glucógeno para su almacenamiento, inhibe la producción de glucosa por el hígado.</p> <p>Normal: 2-15 μU/ml Hiperinsulinemia >15 μU/ml</p>			
Acantosis nigricans	<p>Lesión dermatológica que consiste en placas de hiperqueratosis con papilomatosis y pigmentación que afecta zonas de pliegues, sobre todo cuello, axilas, ingles y nudillos</p>	<p>No presenta Sí presenta</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>No presenta=0 Sí presenta=1</p>
Síndrome metabólico	<p>Presencia de tres o más de los cinco criterios de SM:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Obesidad central: Circunferencia de cintura \geq percentil 90 para la edad y sexo. 2) Triglicéridos \geq 110 mg/dl. 3) HDL-c \leq 40 mmHg. 4) Presión arterial (sistólica o diastólica) \geq percentil 90 según edad, sexo y talla. 5) Glucosa en ayuno 	<p>No presenta Sí presenta</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>No presenta=0 Sí presenta=1</p>

	≥ 110 mg/dl.			
--	--------------	--	--	--

6.6 Análisis estadístico:

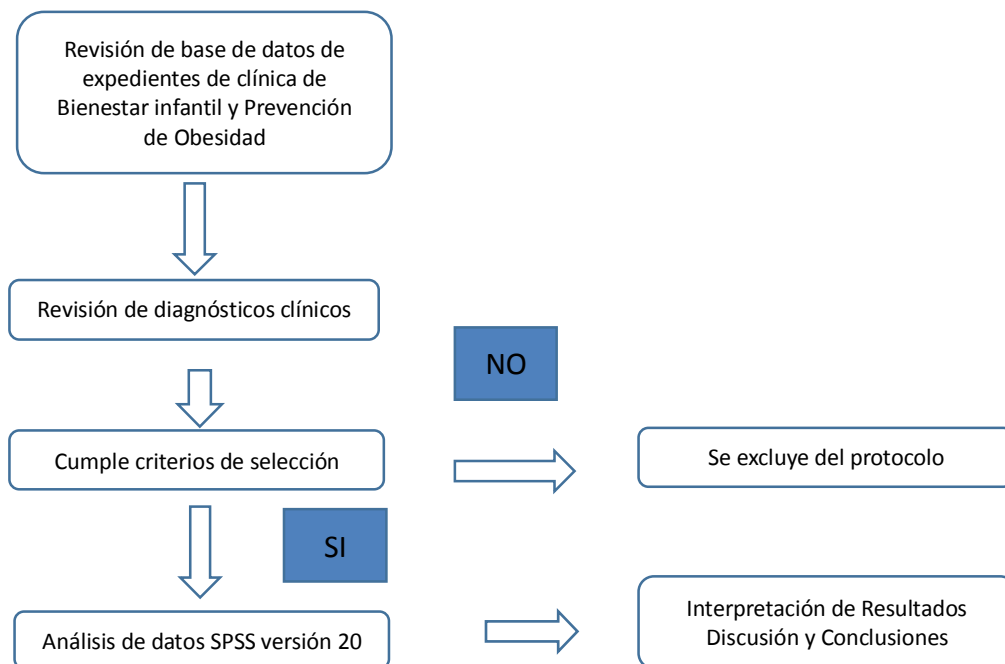
Todas las evaluaciones estadísticas se llevarán a cabo utilizando el software SPSS versión 20. El nivel de significancia estadística se considerará con un valor de $p < 0.05$. Se realizará estadística descriptiva, con frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Se analizará la distribución de los datos con la prueba de Kolmogorov Smirnov y dependiendo de su distribución se reportará con medidas de tendencia central y dispersión según corresponda (mediana y rango intercuartil; media y desviación estándar).

Se utilizará la prueba de X^2 para determinar si existen diferencias significativas entre la presencia de acantosis y síndrome metabólico, así como la presencia de acantosis nigricans y resistencia a la insulina. Para control de las variables de confusión (estadio nutricional y puberal), se realizará un análisis de regresión logística.

6.7 Procedimiento

Se obtendrá la información de la base de datos de la Clínica de Obesidad Infantil y Bienestar familiar seleccionando los expedientes que cubran los criterios de selección. Se realizará análisis estadístico con el programa estadístico SPSS versión 20 y con ello análisis de datos, discusión y conclusiones.

Flujograma:



7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Enero 2019	Febrero 2019	Marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019
Búsqueda y recopilación de antecedentes y referencias documentales	X	X						
Elaboración de protocolo de investigación			X	X	X			
Registro y revisión del protocolo por el comité de investigación de estudios retrospectivos						X		
Revisión de expedientes*							X	
Organización y análisis de los datos*							X	
Discusión y conclusiones*							X	
Presentación de tesis*								X

*Una vez autorizado por Comité de protocolos retrospectivos.

8. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Toda la información obtenida durante el presente estudio, fue única y exclusivamente para el uso interno del protocolo. Se considera el presente protocolo con riesgo mínimo, ya que, al ser un estudio retrospectivo, se hace uso de una base de datos de la Clínica de Obesidad Infantil y Bienestar familiar, revisión de expedientes, así como de INFOLAB y sistema PACS. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos.

9. RELEVANCIA Y ESPECTATIVAS

El objetivo del presente trabajo en primer lugar es obtener el título de posgrado de la especialidad en Pediatría. En base a los resultados, se podrán hacer recomendaciones en relación a la exploración intencionada de acantosis y la posibilidad que tendrá el paciente de tener síndrome metabólico y resistencia a la insulina, independientemente del índice de masa corporal, para tratar de evitar o retrasar la aparición de complicaciones como diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular.

10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

1. **Humanos:** Investigador responsable y tutores de tesis.

2. **Materiales:**

Material de oficina: papel, fotocopidora, impresora, computadora, disco, memoria USB

Material técnico: software (Word, Excel, SPSS 25) con los distintos programas para la elaboración la tesis, acceso a internet y a la base de datos de la Clínica de Obesidad Infantil y Bienestar familiar, consulta de Sistema InfoLAB y PACS.

3. **Financieros:** Ninguno. Los gastos del presente estudio serán financiados por el investigador responsable.

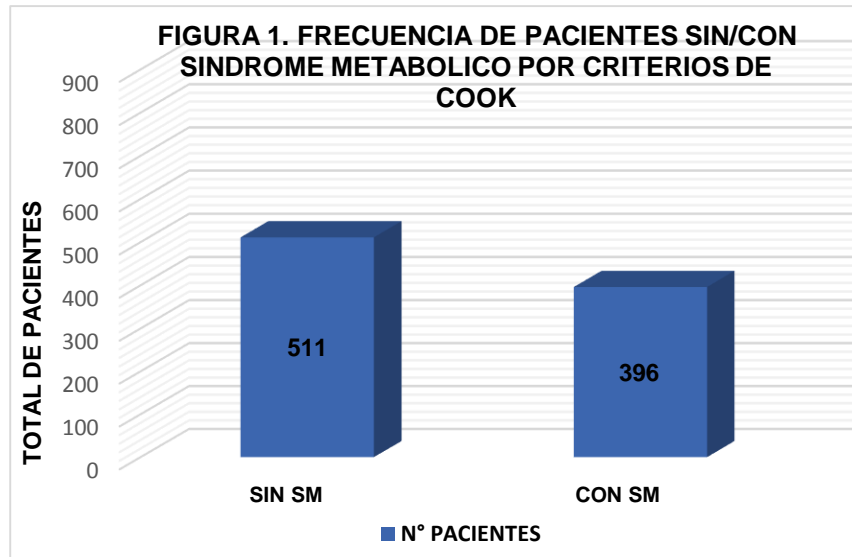
11. RECURSOS NECESARIOS

Se requiere de autorización para la revisión de la base de datos de pacientes pediátricos de la Clínica de Obesidad Infantil y Bienestar familiar, así como de los expedientes, consulta de laboratorios del sistema infoLAB y PACS.

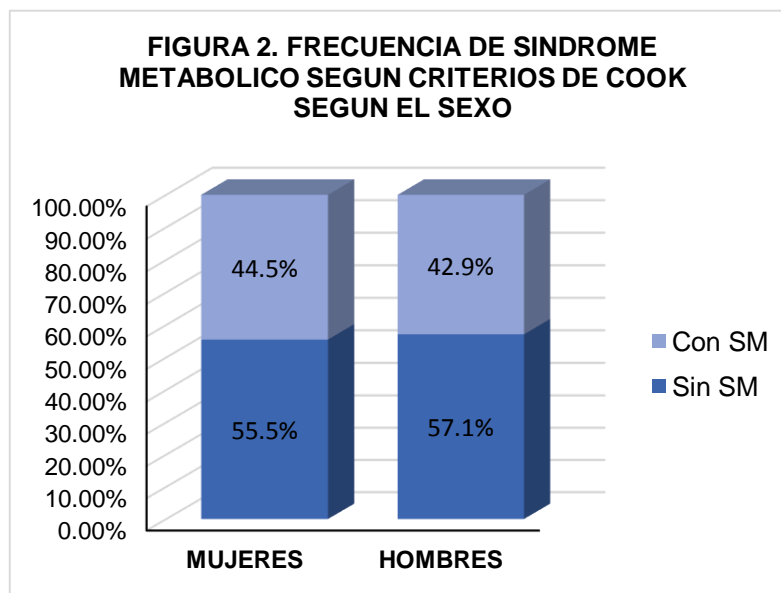
12. RESULTADOS

Se revisó y analizó la base de datos de la Clínica de Obesidad Infantil y Bienestar familiar, en un periodo comprendido del 01 de enero del 2013 al 30 de junio del 2019. En el período mencionado se reclutaron 2841 pacientes en visita de primera vez. De ese total, fueron seleccionados aquellos que cumplían con los criterios de inclusión y fueron eliminados aquellos que no contaban con todos los estudios requeridos para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico. Se obtuvo entonces una n=907 (un total de 907 pacientes que representa el 100% de nuestra población, los cuales cumplieron los criterios de inclusión). Se encuentran los siguientes resultados:

Se incluyeron un total de 907 pacientes, todos con sobrepeso/obesidad, de los cuales el 56.3% (511 pacientes) no cumplían con criterios de síndrome metabólico y el 43.7% (396 pacientes) cumplieron con criterios de síndrome metabólico. (**Figura 1**)



Del total de la población, la frecuencia de SM en el grupo de mujeres fue de 44.5% (n=190). En el grupo de varones la frecuencia de SM fue de 42.9% (n=206). **(Figura 2)** Se aplicó una prueba de X² cuadrada encontrándose que en relación al género (ser hombre o mujer) no hay una diferencia significativa, es decir la frecuencia del SM no es diferente entre géneros, ya que se reporta en una p=0.632 (siendo significativa < 0.05).



Se encontraron las siguientes características de la población: la edad promedio en años en pacientes sin SM fue menor que en aquellos con SM. Esta misma tendencia se observó también al analizar el peso, el z-score del Índice de Masa Corporal (IMC z-score), los percentiles del Índice de Masa Corporal y las medias de tensión arterial sistólica y diastólica. **(Tabla 1).**

Con la finalidad de comparar las medias de estas variables continuas, se realizó una T de Student. Aun cuando se evidenció una heterogeneidad de varianzas, el resultado de esta prueba mostró que existen diferencias significativas entre los grupos con y sin SM ($p < 0.01$).

TABLA1. FRECUENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO POR EL GRUPO DE EDAD Y DIFERENTES VARIABLES

VARIABLES	Sin síndrome metabólico (n=511)	Con síndrome metabólico (n=396)	P
Edad en años	11.4 ± 3.123	11.93 ± 2.967	.000
Peso	56.03 ± 17.71	70.90 ± 21.80	.000
Talla	146.02 ± 14.52	152.91 ± 13.81	.000
IMC percentil OMS continuo	95.59 ± 3.84	97.78 ± 2.38	.000
IMC Z Score	1.81 ± .379	2.11 ± .334	.000
TA sistólica	102.77 ± 11.62	112.63 ± 14.08	.000
TA diastólica	66.38 ± 7.94	72.52 ± 10.55	.000

Decidimos de cualquier manera, realizar este análisis utilizando una prueba no paramétrica como la U de Mann Whitney, con la finalidad de corroborar las diferencias en ambos grupos. Logramos demostrarlas también por este método (< 0.01) **(Tabla 2).**

TABLA 2. PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS					
U de Mann-Whitney	73933.00	56519.50	54299.00	59483.50	65072.50
W-de Wilcoxon	204749.00	187335.50	1815590.0	190299.5	195888.5
Z	-6.963	-11.413	-11.621	-10.810	-9.527
Sig. Asintomática (bilateral)	.000	.000	.000	.000	.000

De la frecuencia entre la relación de acantosis nigricans (AN) con presencia o ausencia de SM, encontramos que el 46.4% de los pacientes con AN tuvieron diagnóstico de SM, definiendo acantosis como ausente o presente independientemente del sitio anatómico de presentación. Interesantemente, encontramos que el 66.5% de los pacientes que no mostraron AN no tenían tampoco SM. La prueba de Chi X² mostró una asociación significativa entre AN a la exploración física en cualquier zona del cuerpo y la presencia o ausencia de SM (p=0.002). (Tabla 3).

TABLA 3. FRECUENCIA DE ACANTOSIS NIGRICANTOSIS A LA EXPLORACION SIN/CON SINDROME METABOLICO						
			SIN SM	CON SM	TOTAL	P
Acantosis	No	n=	123	62	185	.002
		%	66.5%	33.5%	100%	.002
	Si	n=	377	327	704	.002
		%	53.6%	46.4%	100%	.002
Total		n=	500	389	889	.002
		%	56.2%	43.8%	100%	.002

Al intentar describir la AN como una prueba diagnóstica para predecir la presencia o ausencia de SM se calculó mediante una tabla de 2X2 la sensibilidad, especificidad, y valores predictivos encontrando una sensibilidad de 84% y una especificidad 24%. (Tabla 4).

TABLA 4. SINDROME METABOLICO VS ACANTOSIS NIGRICANS DICOTOMICA		
SENSIBILIDAD	0.840616967	84.0616967
ESPECIFICIDAD	0.246	24.6
VPP	0.464488636	46.4488636
VPN	0.664864865	66.4864865

Cuando se analizó la capacidad de la AN para predecir la presencia o ausencia de SM dependiendo de la región (cuello, axilas e inglés), se encontró que del 100% de los pacientes sin AN en el cuello (n=102) el 78.4% (n=80) no presentaron SM y el 21.6% si lo presentaron. Del 100% de pacientes con AN en cuello (n=496), el 56% (n=278) no presentaron SM, mientras que el 44% (n=22) si lo presentaron. Se reporta una X^2 de <0.001 , lo cual demuestra ser significativa y el OR (razón de momios) o la estimación de riesgo de 2.852 con un intervalo de confianza al 95% en [1.723- 4.720], lo cual sugiere que hay una mayor asociación entre AN en cuello y síndrome metabólico comparado con AN en otras regiones del cuerpo, con una sensibilidad de 90.83 y una especificidad de 22.34. **(Tabla 5).**

TABLA 5. SINDROME METABOLICO VS ACANTOSIS NIGRICANS EN CUELLO		
SENSIBILIDAD	0.908333333	90.8333333
ESPECIFICIDAD	0.223463687	22.3463687
VPP	0.439516129	43.9516129
VPN	0.784313725	78.4313725

Se observa en AN en axilas una $X^2 < 0.001$ con un OR de 2.303 con un intervalo de confianza al 95% en [1.6-3.314] con una sensibilidad de 76.15% y una especificidad de 41.89%, mientras que la AN en ingles presenta una $X^2 < 0.001$ con un OR de 2.006 con un intervalo de confianza al 95% en [1.428-2.81] y una sensibilidad de 47.05 y especificidad de 69.29 (**Tabla 6 y Tabla 7**).

TABLA 6. SINDROME METABOLICO VS ACANTOSIS NIGRICANS EN AXILAS		
SENSIBILIDAD	0.761506276	76.1506276
ESPECIFICIDAD	0.418994413	41.8994413
VPP	0.466666667	46.6666667
VPN	0.724637681	72.4637681

TABLA 7. SINDROME METABOLICO VS ACANTOSIS NIGRICANS EN INGLES		
SENSIBILIDAD	0.470588235	47.0588235
ESPECIFICIDAD	0.692957746	69.2957746
VPP	0.50678733	50.678733
VPN	0.661290323	66.1290323

Al analizar la asociación de la resistencia a la insulina definida por un HOMA-IR > 3, se encontró que del 100% de los pacientes (n=23) que presentaron un índice de HOMA <3, el 69.6% (n=16) no presento SM, y el 30.4% (n=7) lo presentó; del 100% de los pacientes (n=24) con índice de HOMA > 3 el 50% (n=12) no presentó SM, y el 50% (n=12) si lo presentó, mostrando una sensibilidad de 63% y una especificidad de 57.14. Se observa que el índice >3 HOMA no define ni predice que pacientes presentarán síndrome metabólico. (**Tabla 8 y 9**)

TABLA 8. FRECUENCIA DE INDICE DE HOMA >3 EN SINDORME METABOLICO				
HOMA <3		SIN SM	CON SM	TOTAL
	N° PACIENTES	16	7	23
	%	69.6%	30.4%	100%
HOMA > 3	N° PACIENTES	12	12	24
	%	50%	50%	100%
	TOTAL	N° PACIENTES	28	19
	%	59.6%	40.4%	100%

TABLA 9. SINDROME METABOLICO VS HOMA-IR >3		
SENSIBILIDAD	0.631578947	63.1578947
ESPECIFICIDAD	0.571428571	57.1428571
VPP	0.5	50
VPN	0.695652174	69.5652174

TABLA 10. ASOCIACION DE ACANTOSIS VS OTROS COMPONENTES DEL SINDROME METABOLICO			
	Acantosis nigricans $\chi \pm SD$	No acantosis nigricans $\chi \pm SD$	P
Glucosa	90.53 \pm 16.74	88.18 \pm 9.92	.013
Ácido úrico	6.46 \pm 8.95	5.37 \pm 2.85	.078
Colesterol total	160.09 \pm 3.43	165.69 \pm 33.35	.005
Triglicéridos	152.62 \pm 92.74	149.46 \pm 111.19	.589
HDL	37.92 \pm 10.76	39.95 \pm 11.76	.003
LDL	100.40 \pm 28.64	102.17 \pm 26.12	.324
ALT	34.32 \pm 32.04	27.59 \pm 21.74	0.001
AST	29.64 \pm 18.53	28.94 \pm 12.71	.465
GGT	25.28 \pm 25.39	17.84 \pm 7.95	.000
Insulina de Ayuno	20.78 \pm 34.95	13.37 \pm 11.27	.001
Índice de HOMA-IR	4.79 \pm 7.77	2.98 \pm 2.60	.080
Percentil continuo de IMC	101.29 \pm 207.11	96.08 \pm 7.01	.559
z-score del IMC	2.14 \pm 3.81	1.91 \pm .531	.159
Tensión arterial sistólica	107.19 \pm 14.41	103.99 \pm 48.41	.011
Tensión arterial diastólica	69.59 \pm 10.05	65.77 \pm 9.58	.000

13. DISCUSIÓN

Según en un estudio reportado por Cunha PHM y colaboradores, los pacientes con acantosis nigricans (AN) tuvieron valores más altos de IMC, IMC-Z, circunferencia abdominal, presión arterial, insulina, índice de HOMA-IR, TGO, GGT y ácido úrico, pero valores más bajos de colesterol HDL, encontrando una correlación entre los niveles de HOMA-IR, insulina y presión arterial. El 51.5% de los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad con AN del estudio se asociaron con el síndrome metabólico. Concluye que la AN es un hallazgo clínico que está fuertemente asociado con alteraciones metabólicas, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, obesidad y síndrome metabólico. (23). En el presente estudio, encontramos que el 46.4% de los pacientes con AN independientemente del sitio anatómico de presentación tuvieron diagnóstico de SM, mientras que el 66.5% que no mostraron AN no evidenciaron SM.

Dos Santos RMC y colaboradores encontraron porcentajes significativos de alteraciones clínicas y metabólicas en niños y adolescentes obesos con aumento de la circunferencia de cintura (89.5%), hiperinsulinemia (42.3%), hipercolesterolemia (35%), LDL-C elevado (23%) y bajo nivel de HDL-C (55.9%). Estas alteraciones fueron más evidentes en individuos pospúberes, pero no encontraron diferencias significativas entre géneros. (24). En nuestro estudio, la frecuencia de SM no fue diferente entre géneros. Sin embargo, la edad promedio en pacientes sin SM fue menor que en aquellos con SM con una relación directamente proporcional.

Velázquez-Bautista M. y colaboradores, reportaron una prevalencia de AN del 73%; el sitio de presentación más frecuente fue la parte posterior del cuello (45%), seguido de codos (15%), rodillas (10%), palma de las manos y planta de los pies (3%), no se encontraron diferencias por género. Del total de pacientes, el 72% presentó SM y AN simultáneamente. (22) Nosotros encontramos una mayor asociación entre AN en cuello y síndrome metabólico comparado con AN en otras regiones del cuerpo.

En el estudio realizado por Dos Santos RMC, la prevalencia de resistencia a la insulina (RI) se asoció con el género femenino, la etapa del desarrollo puberal, la

disminución de niveles séricos de HDL-Col y aumento de la circunferencia de cintura. Los varones en etapa puberal que manifestaban resistencia a la insulina, mostraron valores más altos de IMC, mayor circunferencia de cintura y triglicéridos, así como una disminución del HDL-Col.(24). En nuestro estudio, fue interesante encontrar que el tener un Índice de HOMA-IR normal se asoció a ausencia de SM hasta en el 70% de los pacientes, lo cual podría sugerir una mayor especificidad de esta variable para descartar la presencia de SM. Sin embargo, el hecho de tener un HOMA-IR alterado no discrimina el riesgo de tener SM.

De manera interesante, evidenciamos que el hecho de manifestar AN se asoció no solo con alteraciones en los indicadores clásicos del SM, tales como glucosa, HDL-Col y tensión arterial, sino también con otros indicadores metabólicos y de riesgo cardiovascular, no incluidos en la definición del SM, tales como colesterol total, niveles séricos de ALT y GGT, e insulinemia de ayuno. La alteración en las transaminasas y en GGT sugieren la presencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico, lo cual muestra una asociación fisiopatológica estrecha con la presencia de hiperinsulinemia, la cual observamos también. Es decir, que el hecho de diagnosticar la presencia de AN en un paciente con sobrepeso/obesidad podría estar también asociado a la presencia de esteatosis hepática. Será interesante en un estudio posterior plantear esta hipótesis y estudiar de manera intencionada las condiciones del hígado en estos pacientes.

14. CONCLUSIONES

Concluimos que la niñez puede considerarse un período crítico para el inicio o la continuidad de la obesidad y el punto de partida para la aparición y el desarrollo de importantes cambios clínicos y metabólicos que, dependiendo de la duración y la gravedad, pueden afectar la salud en la edad adulta.

La AN es un signo clínico cuya importancia se fundamenta en la correlación que presenta con la resistencia a la insulina y el SM, por lo que debemos considerar la AN como indicador de alteraciones metabólicas. Su detección implica la búsqueda intencionada de comorbilidades cardiometabólicas asociadas. En este

estudio, la AN resultó tener una sensibilidad aceptable como prueba de tamizaje para SM, sin embargo, resultó interesante también la asociación con indicadores de riesgo para el desarrollo de Enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Recomendamos por lo tanto que la búsqueda intencionada de este signo, particularmente en el cuello, se establezca de manera rutinaria en pacientes con problemas de sobrepeso/obesidad y en todo paciente con conductas de riesgo, tales como malos hábitos de alimentación, vida sedentaria y antecedentes heredofamiliares asociados a enfermedades cardiometabólicas.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Burguete- García AI, Valdés-Villalpando YN, Cruz M. Definiciones para el diagnóstico de síndrome metabólico en población infantil. *Gac Med Mex.* 2014;150(1):79-87.
2. López-Alonzo SJ, Rivera-Sosa JM, Pardo-Remetería JB, Muñoz-Daw MJ. Indicadores de condición física en escolares mexicanos con sobrepeso y obesidad. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016;73(4):243-249.
3. Muñoz Muñoz FL, Arango Álzate C. Obesidad infantil: un nuevo enfoque para su estudio. *Salud Uninorte.* 2017;33(3):492–503.
4. Hurtado-López EF, Macías-Rosales R. Enfoque de la obesidad infantil desde la pediatría. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(1): S116-S119.
5. Salinas-Martínez AM, Mathiew-Quirós A, Hernández-Herrera RJ, González-Guajardo EE, Garza-Sagástegui MG. Estimación de sobrepeso y obesidad en preescolares. Normatividad nacional e internacional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(1): S26-S33.
6. Pierlot R, Cuevas-Romero E, Rodríguez-Antolín J, Méndez-Hernández P, Martínez-Gómez M. Prevalencia de síndrome metabólico en niños y adolescentes de américa. *Rev.Esp.Cienc.Quím.Biol.* 2017;20(1):40–49.
7. Ortega-Cortes R, Trujillo X, Hurtado López EF, López Beltrán AL, Colunga Rodríguez C, Barrera de León JC, et al. Componentes clásicos y no tradicionales del síndrome metabólico en niños y adolescentes con exceso ponderal. *Nutr. clin. diet. hosp.* 2015; 35(2):57-66.
8. García García E. Obesidad y síndrome metabólico en Pediatría. AEPap ed. *Curso de Actualización Pediatría 2015.* Madrid: Lúa Ediciones. 2015: 71-84.
9. Güemes-Hidalgo M, Muñoz-Calvo M-T. Síndrome metabólico. *Pediatr Integral* 2015;19 (6):428 -435.
10. Araujo Herrera O. Síndrome metabólico en la infancia, un enfoque para la atención primaria. *Rev Cubana Pediatr.* 2015;87(1):82-91
11. Martos-Moreno GA, Gil-Campos M, Bueno G, Bahillo P, Bernal S, Feliu A, et al. Las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad están ya presentes en los

- primeros años de vida: Estudio colaborativo español. *Nutr Hosp.* 2014;30(4):787–93.
12. Cornejo Barrera J, Llanas Rodríguez JD. Epidemiología del síndrome metabólico en pediatría. *Evid médica e Investig en salud.* 2013;6 (3):89–94.
 13. González-Villalobos CG, Guevara-Gutiérrez E, Gutiérrez-Fajardo P, Tlacuilo-Parrá JA, María Sánchez-Castellanos ME, García-Vargas A, et al. Síndrome metabólico y aterosclerosis carotídea subclínica en niños y adolescentes mexicanos con acantosis nigricans. *Gac Med Mex.* 2018; 154: 462-467.
 14. Martínez-Rojano H, Pizano-Zarate ML, Sanchez-Jimenez B, Samano R, López-Portillo A. Acantosis nigricans is associated with risk factors related to cardiovascular disease in Mexican children with obesity. *Nutr Hosp* 2016; 33(5):1081-1090.
 15. Guerra-Segovia C, Ocampo-Candiani J. Dermatitis en la obesidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(2):180-90.
 16. Kwon Young K, Hee Lee J, Young Kim E, Rye Moon K. Acanthosis Nigricans as a Clinical Predictor of Insulin Resistance in Obese Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016;19(4):251-258.
 17. Calderón CDC, Rivera A, Medina A. Diabetes mellitus y sus diferentes manifestaciones dermatológicas. Revisión de la literatura. 2017;4(3):33–40.
 18. Serap Karadağ A, You Y, Danarti R, Al-Khuzaei S, Chen W. Acanthosis nigricans and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):48–53.
 19. Kevser Uzuncakmak T, Akdeniz N, Serap Karadag A. Cutaneous manifestations of obesity and metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology.* 2017:1-28.
 20. Madhukar Meghana P. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatology.* 2014;5(3):239–50.
 21. Ice CL, Murphy E, Evans Minor V, Neal WN. Metabolic syndrome in fifth grade children with acanthosis nigricans: results from the CARDIAC Project. *World J Pediatr,* 2009;5(1):23–30.
 22. Velazquez-Bautista M, López-Sandoval JJ, González-Hita M, Vázquez-Valls E, Cabrera-Valencia IZ, Torres-Mendoza BM. Asociación del síndrome metabólico

con bajo peso al nacimiento, consumo de dietas hipercalóricas y acantosis nigricans en escolares y adolescentes con sobrepeso y obesidad. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(1):11–7.

23. Da Cunha PMH, Cunha ZP, Mattos DFC, Da Silva AP, Silva RDC, Borges MF. Association between acanthosis nigricans and other cardiometabolic risk factors IN children and adolescents with overweight and obesity. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(3):301-308.
24. Dos Santos RMC, Nóbregab FJ, Schimith MA. Insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(6):600-607.

16. ANEXOS

SERVICIO DE PEDIATRÍA SÍNDROME METABÓLICO ASOCIADO A ACANTOSIS NIGRICANS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

VARIABLES CLÍNICAS DE SÍNDROME METABÓLICO	
Variable	Codificación
Edad	No aplica
Estadios de Tanner	Prepúber=0 Púber temprano=1 Púber tardío=2
Sexo	Femenino = 0 Masculino = 1
Estado nutricional	Eutrofico=0 Sobrepeso =1 Obesidad grado 1=2 Obesidad grado 2=3 Obesidad grado 3=4
Peso	No aplica
Talla	No aplica
IMC	No aplica
Obesidad central	No presenta=0 Sí presenta=1
Presión arterial sistólica (PAS) según percentil para la edad	Hipotensión=0 Normotensión=1 Hipertensión=2
Presión arterial diastólica (PAD) según percentil para la edad	Hipotensión=0 Normotensión=1 Hipertensión=2
Acantosis nigricans	No presenta=0 Sí presenta=1

VARIABLES PARACLÍNICAS DE SÍNDROME METABÓLICO

Índice de HOMA-IR	No aplica
Esteatosis hepática	Normal=0 Esteatosis hepática=1
TGO según percentil para la edad	Bajo=0 Normal=1 Elevado= 2
TGP según percentil para la edad	Bajo=0 Normal=1 Elevado= 2
Colesterol	Deseable=0 Limite=1 Alto=2
HDL-c según percentil para la edad	Bajo=0 Normal=1 Elevado=2
Triglicéridos (TGC) según percentil para la edad	Bajo=0 Normal=1 Elevado=2
Hemoglobina glicosilada	Normal=0 Prediabetes=1 Diabetes=2
Glucosa según percentil para la edad	Hipoglucemia=0 Normoglucemia=1 Hiperglucemia=2
Glucosa en ayuno según Criterios la Asociación Americana de Diabetes (ADA)	Normal=0 Prediabetes=1 Diabetes=2
Insulina en ayuno	Normal=0 Hiperinsulinemia=1

VARIABLES DE CRITERIOS DE SÍNDROME METABÓLICO
(Presencia de tres o más de los cinco criterios de SM)

1) Obesidad central: Circunferencia de cintura \geq percentil 90 para la edad y sexo.	No presenta=0 Sí presenta=1
1) Triglicéridos \geq 110 mg/dl. Normal (No presenta= $<$ 110mg/dl) Hipertrigliceridemia (Sí presenta: \geq 110 mg/dl)	No presenta=0 Sí presenta=1
2) HDL-c \leq 40 mg/dl. Dislipidemia (Sí presenta = \leq 40 mg/dl) Normal (No presenta= $>$ 40mg7dl)	No presenta=0 Sí presenta=1
3) Presión arterial (sistólica o diastólica) \geq percentil 90 según edad, sexo y talla. No se presenta (Hipotensión/Normotensión) Sí presenta (Hipertensión)	No presenta=0 Sí presenta=1
4) Glucosa en ayuno \geq 110 mg/dl.	No presenta=0 Sí presenta=1

Síndrome Metabólico: Sí / No

**ANEXO 2. VALORES DE PERCENTILES DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL
PARA SOBREPESO Y OBESIDAD EN PREESCOLARES**

Salinas-Martínez AM et al. Estimación de sobrepeso/obesidad en preescolares

Cuadro I Definición de sobrepeso y obesidad según la normatividad nacional e internacional

	Criterio	Sobrepeso	Obesidad	Edad (años)
A	NOM-031-SSA2-1999	Peso/talla, puntaje Z + 1 a + 1.9 DE	Peso/talla, puntaje Z \geq + 2 DE	< 5
B	NOM-008-SSA3-2010	IMC, percentil 85-94	IMC, percentil \geq 95	< 5
C	GPC-IMSS-029-08	Peso/talla, puntaje Z + 1 a + 1.9 DE	Peso/talla, puntaje Z \geq + 2 DE	2-4.9*
CC		IMC, percentil 75-84	IMC, percentil \geq 85	< 5*
D	GPC-SSA-025-08	IMC, percentil 85-94	IMC, percentil \geq 95	< 5
E	OMS-2006	IMC, puntaje Z + 2 a + 2.9 DE	IMC, puntaje Z \geq + 3 DE	< 5
EE		Peso/talla, puntaje Z + 2 a + 2.9 DE	Peso/talla, puntaje Z \geq + 3 DE	< 2
F	CDC-2000	IMC, puntaje Z + 2 a + 2.9 DE	IMC, puntaje Z \geq + 3 DE	< 2
		IMC, percentil 85-94	IMC, percentil \geq 95	2-4.9
G	IOTF	IMC, 25.0 a 29.9 kg/cm ²	IMC \geq 30.0 kg/cm ²	2-4-9

*Yuxtaposición en niños de 2 a 4.9 años

El puntaje Z se refiere al número de desviaciones estándar alejadas de la media, cuando la distribución es normal

El percentil se refiere al porcentaje de la población que se ubica por debajo del valor especificado

DE = desviación estándar; IMC = índice de masa corporal

ANEXO 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME METABÓLICO DE LA IDF

Criterios diagnósticos del síndrome metabólico de la Federación internacional de diabetes (IFD)			
	6-10 años	10.16 años	>16 años
Perímetro de cintura	≥ percentil 90	≥ percentil 90	≥ 90 cm en varones ≥ 80 cm en mujeres
Tensión arterial	SD para SM	TAS ≥ 130 mmHg TAD ≥ 85 mmHg	TAS ≥ 130 mmHg TAD ≥ 85 mmHg
Triglicéridos	SD para SM	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
HDL-colesterol	SD para SM	< 40 mg/dl	< 40 mg/dl
Glucemia en ayuno alterada	SD para SM	≥ 100 mg/dl o > 140 mg/dl	≥ 100 mg/dl o postprandial > 140 mg/dl

**SD= sin definición, TA= tensión arterial, HDL-c=lipoproteínas de alta densidad (en ambos sexos).
Obesidad abdominal más dos de los otros cuatro criterios.**

ANEXO 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME METABÓLICO DE COOK

Criterios de síndrome metabólico propuesto por Cook, et al.
Obesidad central: Circunferencia de cintura ≥ percentil 90 para la edad y sexo
Triglicéridos ≥ 110 mg/dl
HDL-colesterol ≤ 40 mg/dl
Presión arterial (sistólica o diastólica) ≥ percentil 90 según edad, sexo y talla
Glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dl. Se recomienda un análisis adicional con valor ≥ 100 mg/dl en la definición de Ford, et al.
Presencia de tres o más de los siguientes cinco criterios

ANEXO 5. PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN DIFERENTES POBLACIONES DEL MUNDO.

Cuadro III. Prevalencia del síndrome metabólico en niños en diferentes poblaciones.				
Lugar	Año	Prevalencia (%)	Criterios	Población
Estados Unidos	1988-1992	4.2	ATPIII modificados	NHANESIII
Estados Unidos	1999-2000	6.4	ATPIII modificados	NHANESIV
Canadá	1999	14	NCEP-ATPIII	Encuesta Nacional
Corea	2001	6.1	NECP-ATPIII modificado	Encuesta Nacional
		5.3	Cruz y Goran Ferranti	
		14		
Turquía	2002-2004	24	NCEP-OMS	Niños y adolescentes con sobrepeso
		38.8		
España	2006	18	OMS	Niños con sobrepeso
Brasil	2005	3.6	NECP-ATPIII	Encuesta escolar
Chile	2007	4	NECP-ATPIII Ferranti	Niños con sobrepeso
		30		
Bolivia	2006-2007	36.07	NCEP-ATPIII	Escolares hispanos con sobrepeso

ANEXO 6. PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN MÉXICO.

Cuadro IV. Prevalencia del síndrome metabólico en niños y adolescentes de México.				
Lugar	Año*	Prevalencia (%)	Criterios	Grupos de edad (años)
Ciudad de México	2010**	12.5	IDF	12 - 16
Estado de México	2008	18.62	ATPIII-IDF	Adolescentes
		8.2		
Campeche, Campeche	2010**	20	IDF	11-15
Tuxtla Gutiérrez, Chiapas	2005-2006	1.6	NCEP-ATPIII	12-15
Monterrey, Nuevo León	2010**	23.3	IDF	6-12
Monterrey, Nuevo León	2010**	9.4	NCEP-ATPIII	10-19
Ciudad Victoria, Tamaulipas	2011	20	IDF	6-15

* Año(s) de la medición.
** Año de publicación.