

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**ACANTOSIS NIGRICANS EN LOS NUDILLOS DE LACTANTES Y SU
ASOCIACION CON RESISTENCIA A LA INSULINA**

Por

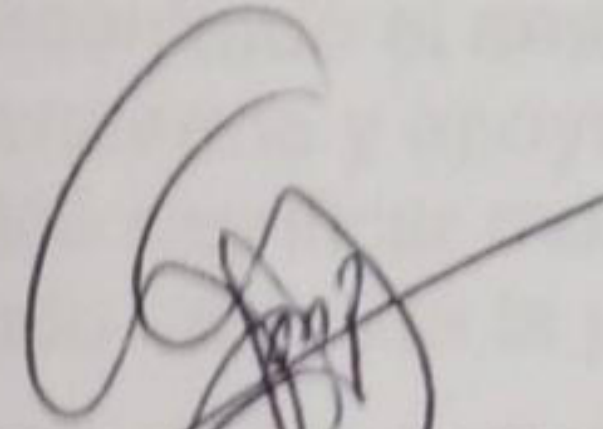
MSc. RENÉ RODRÍGUEZ GUTIÉRREZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

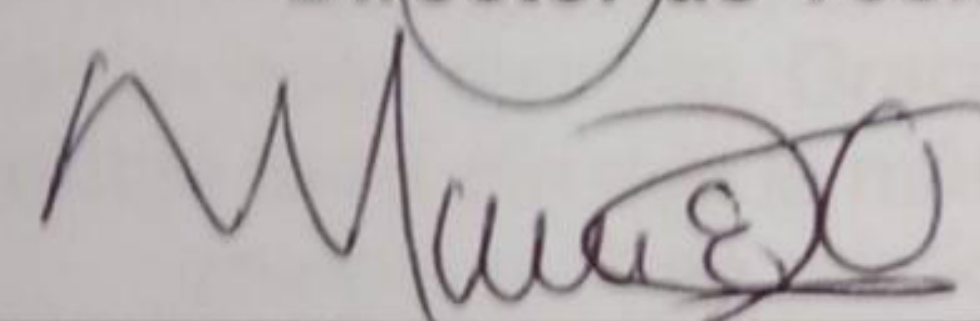
Junio, 2020

**"ACANTOSIS NIGRICANS EN LOS NUDILLOS DE LACTANTES Y SU
ASOCIACION CON RESISTENCIA A LA INSULINA"**

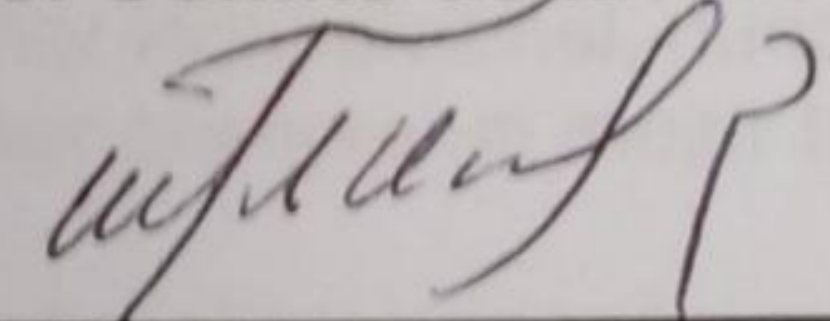
Aprobación de la tesis:



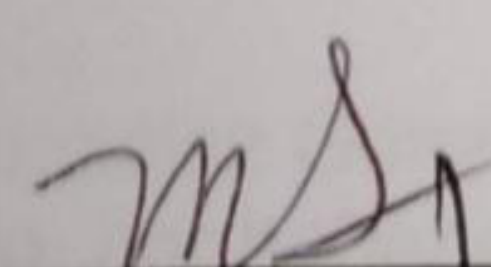
DR. MED. JOSÉ GERARDO GONZÁLEZ GONZÁLEZ
Director de Tesis



DR. MED. MANUEL E. DE LA O CAVAZOS
Miembro del Comité de la Tesis Doctoral



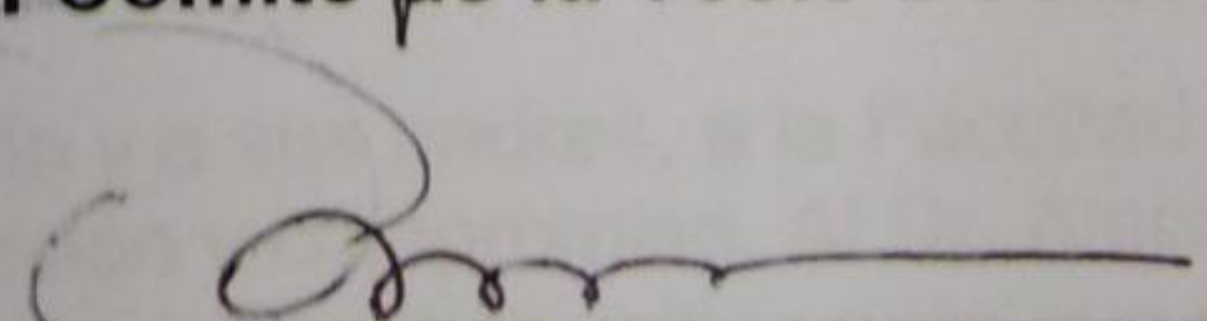
DR. C. ROBERTO MONTES DE OCA LUNA
Miembro del Comité de la Tesis Doctoral



DR. MED. MINERVA GÓMEZ FLORES
Miembro del Comité de la Tesis Doctoral



DR. JUAN MONTES VILLARREAL
Miembro del Comité de la Tesis Doctoral



DR. MED. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer en primer termino a Dios por estar siempre a mi lado, por darme la fuerza necesaria para salir adelante y por permitirme al practicar medicina e investigación, ser de ayuda para nuestros hermanos enfermos.

A mi esposa y madre de mis tres hijos Gloria la cual ha sido mi motor y aliento todos los días y en la cual he encontrado el amor y la felicidad que siempre había buscado. Gracias por entenderme y apoyarme pues sé que el llegar a esta meta muchas veces significó sacrificar muchas cosas, pero hoy estoy seguro todo ha valido la pena.

A mis hijos René, Sofía y Mía gracias por ser esa luz y bendición en mi vida que siempre será mi máxima motivación para tratar de ser la persona íntegra, en la cual ustedes puedan ver un buen ejemplo. Gracias por sus sonrisas y por su felicidad que me recuerdan día a día que lo más valioso en esta vida no se compra ni tiene precio.

A mis padres René y Angélica a los que les debo la vida y todo lo que soy. Gracias por su apoyo y su amor incondicional, nunca tendré como pagarles mas que tratando de ser siempre un mejor hijo para ustedes.

A mi hermano Eduardo el cual ha sido más que un hermano un amigo incondicional con el cual he crecido y compartido todo. Gracias hermano por todo tu cariño, siempre serás un ejemplo en mi vida.

Al Dr. med José Gerardo González González gracias por ser ese gran mentor que siempre estuvo a mi lado, por haber creído en mí y por haberme infectado con el virus de la investigación. Hoy no sería lo que soy sin usted. Sus invaluable consejos y conocimientos compartidos me acompañarán por siempre.

A los miembros del Comité de mi Tesis Doctoral sin quienes esta tesis hubiera sido imposible. Gracias por su paciencia, sus consejos y por el valioso tiempo que dedicaron para que esta tesis se pudiera realizar.

A los participantes en el estudio y a sus padres, a la Facultad de Medicina y HU por todas las instalaciones, visión y compromiso. Al Dr. Alejandro Salcido y al Dr. Andrés Treviño que fueron un bastión crítico para que este estudio se llevara acabo y a los químicos y personal administrativo del Servicio de Endocrinología muchas gracias.

A todos los maestros que han moldeado mi formación profesional. Hoy sin ustedes nunca hubiera estado aquí y nunca olvidaré cada una de sus lecciones y sus consejos. Uno solo crece cuando ha estado sobre los hombros de gigantes y ustedes han sido y seguirán siendo siempre eso en mi vida.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
Capítulo I	
1. RESUMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	6
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	7
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	8
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	13
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	17
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	22

Capítulo IX

9. ANEXOS	23
-----------------	----

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA	35
------------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	40
----------------------------------	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
TABLA I	
1. Concordancia de la clasificación de acantosis nigricans mediante evaluación clínica	27
TABLA II	
2. Características demográficas y antropométricas de la población en estudio	28
TABLA III	
3. Valores séricos medios de insulina, glucosa y HOMA-IR en ayuno	30
TABLA IV	
4. Valores medios de insulina, glucosa y HOMA-IR analizado en el grupo de IMC	32

TABLA V

5. Sensibilidad y especificidad de acantosis nigricans como marcador
para la detección de HOMA- IR 34

LISTA DE ABREVIATURAS

AN: acantosis nigricans

AN1: participantes con AN sólo en nudillos

AN2: participantes con AN en los nudillos además de otros sitios (cuello, axilas o codos)

AN3: participantes con AN en otros sitios pero no en los nudillos (AN3)

dl: decilitros

DMG: diabetes mellitus gestacional

HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance

IMC: índice de masa corporal

kg: kilogramos

m: metros

mg: miligramos

ml: mililitros

QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index

RI: Resistencia a la insulina

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

UI: unidades internacionales

RESUMEN

La acantosis nigricans (AN) es un signo clínico temprano de resistencia a la insulina (RI) principalmente en adultos. Sin embargo, la prevalencia y asociación de AN y RI en lactantes sigue siendo incierta. El objetivo principal fue describir la prevalencia de AN y su asociación con RI en un grupo de lactantes latinoamericanos.

Métodos

Estudiamos una muestra aleatoria de 227 lactantes sanos de entre 9 y 24 meses de edad. Después de obtener una historia clínica completa y realizar un examen físico, se midió la glucosa plasmática y la insulina sérica en ayuno. Tres evaluadores cegados evaluaron la AN en cada paciente. Los lactantes con AN fueron categorizados como casos y el resto como controles. Los puntos de corte del índice HOMA-IR de los percentiles ≥ 90 y ≥ 95 se consideraron como RI.

Resultados

Se encontraron 49 lactantes con AN (21.6%) (casos) y 178 sin AN (78.4%) (controles). Los casos tuvieron una media significativamente mayor de insulina en suero, glucosa plasmática en ayuno y niveles de HOMA-IR (3.67 ± 2.56 UI/ml vs. 2.42 ± 1.45 UI/ml, $P = 0.005$; 84.2 ± 12.6 mg/dl vs. $77 \pm SD 9.9$ mg/dl $P \leq 0.001$; HOMA-IR 0.77 ± 0.54 vs. 0.46 ± 0.28 , $P \leq 0.001$, respectivamente). Más casos que controles presentaron niveles de HOMA-IR \geq percentil 95 (18.4% casos; 0.5% controles, $P \leq 0.001$) y percentil ≥ 90 (32.7% casos; 1.6% controles, $P \leq 0.001$). La AN en los nudillos tenía una alta sensibilidad y un valor predictivo negativo (VPN) para detectar pacientes con niveles de HOMA-IR superiores al percentil 95 (sensibilidad 90%; VPN 99.4%) y superiores al percentil 90 (sensibilidad 84.2%; VPN 98.3%).

Conclusión

La AN en los nudillos es una herramienta clínica de detección prevalente, no invasiva, económica y confiable que se puede utilizar para la detección temprana de lactantes con RI y un alto riesgo metabólico.

II

INTRODUCCIÓN

En los últimos 25 años, la obesidad infantil se ha duplicado y actualmente afecta a más de 107 millones de niños en todo el mundo [1]. Inevitablemente el aumento de la obesidad y de diabetes mellitus tipo 2 se traducirá a una pandemia a nivel global. Además, conducirá a un aumento de las complicaciones crónicas de la diabetes, incluida la mortalidad, y al mismo tiempo empeorará la alta carga económica para el paciente y cualquier sistema de salud pública [2–6]. Asimismo, muchas de estas personas también sufrirán otras enfermedades fisiopatológicamente asociadas, como la enfermedad de hígado graso no alcohólico, el síndrome de ovario poliquístico y algunos tipos de cáncer [7–9].

La detección temprana de individuos con alto riesgo metabólico y las intervenciones oportunas en el estilo de vida son las medidas más confiables

para contrarrestar ambas epidemias [2, 3, 10]. Por lo tanto, identificar marcadores clínicos que podrían usarse de forma temprana para reconocer a las personas con un alto riesgo metabólico no solo sería deseable, sino también alentador.

Una de las primeras anomalías fisiopatológicas detectables en la historia natural de la obesidad y la diabetes tipo 2 es la resistencia a la insulina (RI) [11-15]. El clamp hiperinsulinémico-euglucémico se reconoce como el estándar de oro para diagnosticar RI; sin embargo, es costoso y técnicamente difícil de realizar. Varios índices bioquímicos como HOMA-IR, QUICKI y Matsuda han demostrado una precisión diagnóstica bastante aceptable para RI, pero son invasivos y requieren ayuno y una indicación clínica para evaluar RI.

Recientemente, numerosos estudios, principalmente en poblaciones adultas, han demostrado que la acantosis nigricans (AN) es un signo clínico temprano de RI [16, 17]. En una cohorte latinoamericana joven, los nudillos fueron el sitio más común de AN, particularmente en sujetos no obesos y se asoció positivamente con RI [17]. La identificación temprana de individuos con alto riesgo metabólico sería ideal. Sin embargo, todavía no es posible. Existe una escasez de evidencia con respecto a la asociación de RI y AN en lactantes. Los estudios descritos previamente en la literatura evalúan AN sólo en el cuello sin una correlación con los marcadores bioquímicos de RI [18–21].

Por lo tanto, realizamos un estudio comparativo transversal en un grupo de lactantes latinoamericanos entre 9 y 24 meses de edad, con el objetivo de describir la prevalencia de AN y determinar su asociación con IR. Los objetivos secundarios fueron evaluar la precisión diagnóstica de AN para RI e identificar la presencia de AN en diferentes categorías de peso y su asociación con RI.

III

HIPÓTESIS

Hipótesis nula: La acantosis nigricans no está asociada a la resistencia a la insulina en lactantes.

Hipótesis alterna: La acantosis nigricans está asociada a resistencia a la insulina en lactantes.

IV

OBJETIVOS

El objetivo primario de este estudio fue describir la prevalencia de AN y su asociación con la RI en un grupo de lactantes latinoamericanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de elegibilidad

Se obtuvo la aprobación de la junta de revisión institucional y el comité de ética de nuestra universidad antes de la recopilación de datos. Desde abril de 2016 hasta abril de 2017, incluimos una muestra consecutiva y aleatoria de 227 lactantes sanos de entre 9 y 24 meses de edad nacidos en el Hospital Universitario “Dr. José E. González”. Los padres y/o tutores fueron contactados por teléfono para solicitar su participación en el estudio.

Se excluyeron del estudio a los lactantes que estaban bajo algún medicamento o tenían alguna enfermedad que pudiera afectar la secreción o acción de la insulina, estaban gravemente enfermos, tenían un trastorno congénito o si sus padres o tutores se negaron a participar en el estudio. Los lactantes menores de 9 meses fueron excluidos arbitrariamente, ya que la mayoría no pudieron soportar el ayuno requerido de 4 h como resultado de la

lactancia o los patrones de alimentación más frecuentes. Todos los padres o tutores dieron su consentimiento informado antes de iniciar la evaluación.

Los lactantes que presentaron AN en los nudillos fueron categorizados como casos. Este grupo se subdividió en pacientes con AN sólo en los nudillos (AN1), pacientes con AN en los nudillos además de otros sitios (cuello, axilas o codos) (AN2) y AN en otros sitios pero no en los nudillos (AN3). Todos los participantes que no presentaron AN en los nudillos o en cualquier otro sitio fueron categorizados como controles.

Protocolo de estudio

Los lactantes acompañados por sus padres o tutores llegaron a nuestra institución aproximadamente a las 08:00 horas, con al menos un ayuno nocturno de 4 horas. Se obtuvo una historia clínica completa de cada participante a partir de la información proporcionada por los padres o el tutor. Posteriormente, los participantes se sometieron a un examen físico completo que incluyó medidas antropométricas y una fotografía de primer plano estandarizada del cuello, axilas, codos y nudillos para evaluar y clasificar la AN como se describió previamente [22]. En caso de estar disponibles, las madres biológicas de los bebés también se sometieron a un examen físico, incluyendo medidas antropométricas y evaluación de AN [22]. Posteriormente, se extrajo una sola muestra de sangre de 6 ml para obtener los niveles de glucosa en plasma y de insulina en suero.

Mediciones

El peso y la altura de los participantes se determinaron en una báscula calibrada Seca® 232 y un estadiómetro (TAQ Sistemas Médicos, S.A. de C.V., Ciudad de México, México). Las mediciones de peso y estatura de las madres de los participantes se determinaron en una báscula calibrada Seca® 700 y un estadiómetro (TAQ Sistemas Médicos, S.A. de C.V.). El IMC se calculó utilizando las mediciones antropométricas. Los participantes se categorizaron como normales, con sobrepeso u obesos utilizando la clasificación del IMC según los estándares de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la Salud, ajustado de acuerdo al sexo y a la edad a partir del nacimiento a 2 años [23].

Tres evaluadores experimentados, independientes y cegados evaluaron la presencia de AN en cada paciente. La concordancia entre los observadores se evaluó seleccionando una muestra aleatoria de 30 pacientes. Los desacuerdos entre observadores se resolvieron por consenso. El fototipo de la piel se determinó como se ha reportado anteriormente [24]. Las determinaciones de glucosa en plasma en ayuno se evaluaron mediante el método de glucosa oxidasa (espectrofotómetro Stat-Fax, Awareness Technology, Palm City, Florida, CV intra-ensayo 1.4%, CV inter-ensayo 0.6%), y para insulina en suero en ayuno, se utilizó el inmunoensayo de

electroquimioluminiscencia (Hitachi-Cobas e411, Roche, Mannheim, Alemania, intra-ensayo CV B 2%).

El índice HOMA-IR se obtuvo según lo recomendado previamente [25]. Actualmente no hay puntos de corte del índice HOMA-IR para la edad y el origen étnico de nuestra población de estudio. Por lo tanto, los valores de corte de los percentiles ≥ 90 y ≥ 95 se consideraron anormales.

Análisis estadístico

Para determinar el tamaño de la muestra necesaria para medir la prevalencia de AN, se realizó un estudio piloto con 40 lactantes en el que se documentó una presencia de AN del 17%. Para comparar los índices HOMA-IR entre casos y controles, se requirieron al menos 42 niños por grupo. Las variables categóricas se presentan con porcentajes y frecuencias; las variables continuas se reportan con media y desviación estándar. La normalidad se determinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables categóricas se compararon mediante la prueba χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher para tablas 2x2. Se utilizó la prueba t de Student no pareada o U de Mann-Whitney para comparar variables continuas, según la normalidad. Cuando se compararon más de dos grupos, se realizó ANOVA de un factor o la prueba de Kruskal-Wallis, de acuerdo con la normalidad. La corrección de Bonferroni se utilizó como prueba post hoc. Los coeficientes de confiabilidad entre observadores para la evaluación de AN se

calcularon usando el kappa de Cohen. Un valor de $P \leq 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Se utilizó SPSS, versión 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY) para realizar el análisis estadístico.

Declaración de cumplimiento ético

La aprobación se obtuvo de la junta de revisión institucional y el comité de ética de nuestra universidad, la Universidad Autónoma de Nuevo León. Además, este estudio cumplió con la Declaración de Helsinki de 1964, revisada en 2013, con respecto a los derechos humanos y animales, y la política de Springer sobre el consentimiento informado. Todos los padres o tutores de los lactantes que participaron en el estudio dieron su consentimiento informado antes de inscribirse en el estudio.

VI

RESULTADOS

Análisis de asignación y prevalencia de AN

Un total de 227 niños fueron incluidos en el estudio. Los coeficientes de concordancia entre los observadores para la clasificación de AN en el cuello, las axilas, los codos y los nudillos se muestran en la Tabla 1. En todos los casos, el kappa de Cohen (confiabilidad interobservador) se calificó como alta. Hubo 49 lactantes con AN (21.6%) y 178 controles (78.4%). Entre los casos, 44 (19.4%) se clasificaron como AN1, 5 (2.2%) como AN2 y ninguno como AN3 (Tabla 2).

Población de estudio

Características antropométricas y demográficas

La edad media de los lactantes fue de 16.4 ± 4.7 meses y el 47.1% eran mujeres. Más del 80% fueron clasificados como fototipo 2 y 3. Se observó sobrepeso y obesidad en el 14.1% y 5.7%, respectivamente. En general, el 57.3% de la población de estudio tenía antecedentes familiares de diabetes. No hubo diferencias significativas en las características antropométricas, demográficas o perinatales entre los grupos con la excepción de un IMC más

alto en los casos (17.4 ± 3.42) en comparación con los controles (16.47 ± 2.28 ; $P < 0.001$) (Tabla 2).

Características de las madres biológicas

Sólo 212/227 (93.4%) madres biológicas pudieron asistir a la consulta de estudio y se sometieron a exploración física y evaluación de AN. Su edad promedio fue de 25.5 ± 5.8 años con un IMC promedio de 27.35 ± 6.52 kg/m². Más de dos tercios de las madres biológicas presentaron AN en cualquier sitio (66%). Hubo una proporción importante de madres con AN en cualquier sitio en el grupo de casos en comparación con los controles, aunque no fue estadísticamente significativo (77.3% vs. 63.1%, respectivamente; $P = 0.054$). Hubo una prevalencia general del 4.8% de diabetes mellitus gestacional (DMG) en las madres de los participantes del estudio. No hubo diferencias en ninguna de las características de las madres entre los grupos (Tabla 2).

Comparación del índice HOMA-IR

Los valores medios de insulina y glucosa en ayuno, así como los de HOMA-IR se muestran en la Tabla 3. Los casos tuvieron un nivel medio de insulina en suero significativamente mayor (3.67 ± 2.56 UI/ml) en comparación con los controles (2.42 ± 1.45 UI/ml, $P = \leq 0.005$). Esta misma tendencia se observó para la glucosa plasmática en ayuno (casos 84.2 ± 12.6 mg/dl; controles 77 ± 9.9 mg/dl, $P \leq 0.001$) y HOMA-IR (casos 0.77 ± 0.54 ; controles 0.46 ± 0.28 , $P \leq 0.001$). Una proporción importante de casos estaba por encima

del percentil 95 de insulina (casos 14.3%; controles 2.2%, $P \leq 0.001$) y por encima del percentil 90 de insulina (casos 30.6%; controles 4.4%, $P \leq 0.001$). Se observaron resultados similares cuando ambos grupos se compararon mediante el punto de corte del percentil 95 de glucosa (casos 14.3%; controles 6.1%, $P \leq 0.001$) y el punto de corte del percentil 90 (casos 22.4%; controles 8.4%, $P \leq 0.001$). Finalmente, más casos que controles presentaron niveles de HOMA-IR \geq percentil 95 (casos 18.4%; controles 0.5%, $P \leq 0.001$) y percentil \geq 90 (casos 32.7%; controles 1.6%, $P \leq 0.001$).

La Tabla 4 compara el HOMA-IR entre casos y controles asignados por el IMC. La mayoría de los casos y controles tenían un IMC normal (casos 75.5%; controles 81.5%) en comparación con las categorías de sobrepeso (casos 12.2%; controles 14.6%) y obesidad (casos 12.2%; controles 3.9%, $P = 0.084$) (Tabla 2). Los casos con un IMC normal presentaron niveles más altos de HOMA-IR que los controles (casos 0.76 ± 0.54 ; controles 0.45 ± 0.29 , $P = 0.003$). Esta tendencia también se observó en sobrepeso (casos 1.04 ± 0.64 ; controles 0.53 ± 0.32 , $P = 0.053$) y obesidad (casos 0.59 ± 0.48 ; controles 0.54 ± 0.30 , $P = 0.945$).

Una proporción menor de casos y controles con IMC normal presentó niveles de HOMA-IR superiores al percentil 95 (casos 19.9%; controles 1.4%, $P \leq 0.001$) y 90 (casos 29.8%; controles 2.4%, $P \leq 0.001$). Esta tendencia continuó cuando se compararon casos y controles con sobrepeso para el

HOMA-IR \geq percentil 95 (casos 33%; controles 0%, P = 0.02) y percentil \geq 90 (casos 7.7%; controles 50%, P = 0.01). Sin embargo, en el grupo de obesos no hubo diferencias en la insulina o HOMA-IR en los percentiles \geq 95 y \geq 90.

Precisión diagnóstica de AN para RI

La sensibilidad y especificidad del uso de AN en los nudillos para detectar pacientes por encima del percentil 95 y el percentil 90 de HOMA-IR se muestran en la Tabla 5. La presencia de AN en los nudillos tiene una alta sensibilidad y un valor predictivo negativo (VPN) para detectar pacientes con HOMA-IR niveles superiores al percentil 95 (sensibilidad 90%; VPN 99.4%) y percentil 90 (sensibilidad 84.2%; VPN 98.3%). El valor predictivo positivo y la especificidad de AN fue mayor al detectar valores de HOMA-IR \geq percentil 90 (18.4% y 81.5%, respectivamente).

VII

DISCUSIÓN

En este gran estudio observacional de lactantes de entre 9 y 24 meses de edad, encontramos que uno de cada cinco tiene AN. Curiosamente, la AN en los nudillos fue positiva en todos los casos y sólo una minoría de estos (2.2%) tenía AN en otros sitios más clásicos (por ejemplo, cuello, axilas). Los lactantes con AN se asociaron significativamente con niveles más altos de HOMA-IR, glucosa plasmática en ayuno e insulina sérica; y hasta donde sabemos, por primera vez en la literatura, reportamos de manera confiable un punto de corte para HOMA-IR en el percentil ≥ 90 (≥ 1.04) y ≥ 95 (≥ 1.27) en lactantes. La AN en los nudillos tuvo una alta sensibilidad (84-90%) y un valor predictivo negativo (98-99%) para los percentiles HOMA-IR ≥ 90 y ≥ 95 .

Estudios anteriores han evaluado la AN en niños de 2 años en adelante y han reportado un rango de 4.7 a 19% con una mayor prevalencia en niños con sobrepeso y obesidad (hasta 55%) [20, 26-28]. Sin embargo, estos estudios a menudo limitan su evaluación de AN al cuello, con falta de una alta confiabilidad

entre observadores. Además, la mayoría de éstos no evaluaron su asociación con marcadores bioquímicos de RI. La prevalencia de AN en nuestra población de estudio fue alta (21.6%) con los nudillos como el principal contribuyente a este resultado. Cuando se consideraron los nudillos y otros sitios, la prevalencia de AN fue sólo del 2.2%. Este hallazgo resuena con la literatura previa, en la cual, en una población saludable de adultos jóvenes latinos (18–23 años), los nudillos eran el sitio más frecuente de AN. Esto sugiere que la AN en los nudillos podría ser uno de los primeros signos clínicos de RI (sin embargo, a menudo se ignora debido a la falsa noción de que el cuello o las axilas son sitios más comunes) y la importancia primordial para dirigir la atención a la población de interés (es decir, individuos con alto riesgo metabólico) en quienes la implementación temprana de cambios en el estilo de vida podría tener un profundo impacto [15-17].

Este hallazgo también está respaldado por el hecho de que la AN parece progresar con el tiempo, ya que la prevalencia encontrada entre los 18 y los 23 años era de alrededor del 50% (en comparación con el 21% en nuestro estudio) [16]. Por lo tanto, la exclusión de los nudillos puede retrasar el diagnóstico clínico de RI hasta su aparición en ubicaciones clásicas y bien conocidas de AN (es decir, el cuello o las axilas), perdiendo así un tiempo invaluable para comenzar el manejo de RI.

Hasta la fecha, existe escasa literatura que describa la asociación entre la presencia de AN y la RI en edades pediátricas. Kobaissi y cols. [29] tenían como objetivo describir el valor clínico de la AN como predictor de la sensibilidad a la insulina en niños hispanos con sobrepeso (8 a 13 años), concluyendo que la variación del IMC era el principal predictor de la sensibilidad a la insulina, mientras que la presencia de AN explicaba sólo el 4% de la variación estimada. Sin embargo, los niños fueron evaluados (por un solo observador) con una alta prevalencia de AN (73.3%). La exclusión de pacientes con IMC normal limita la aplicabilidad de la AN a una población muy específica [29]. En contraste, nuestro estudio evaluó con alta confiabilidad interobservador el valor de AN como marcador de RI a los 2 años o menos, independientemente de su IMC, asegurando su aplicabilidad en diferente rango de poblaciones. Asimismo, encontramos valores más altos de índice HOMA-IR y niveles basales de insulina sérica en participantes con AN en los nudillos en comparación con los controles. Esto sugiere que la AN es un signo clínico temprano y confiable para detectar pacientes con alto riesgo metabólico antes de cualquier otra manifestación clínica habitual (por ejemplo, aumento de peso, hiperglucemia, hipertensión).

El reporte de nuestra alta sensibilidad (84-90%) y el valor predictivo negativo ([98%]) de AN en los nudillos establecieron este signo clínico como un marcador preciso, no invasivo y directo de RI temprano en la vida. En perspectiva, si no se detecta AN en los nudillos en un niño, él o ella tendría una

probabilidad mayor del 98% de no tener RI utilizando los valores de corte de los percentiles 90 y 95 de HOMA-IR. Por otro lado, de acuerdo con nuestra prevalencia de AN (21.6%) y con nuestro rendimiento diagnóstico reportado, se podría descartar la presencia de RI en alrededor del 80% de la población total en etapas tempranas de la vida.

Hasta ahora, pocos estudios han descrito el índice HOMA-IR en niños y los valores de corte confiables no han sido ampliamente aceptados. Borgoño y cols. [18] compararon el índice HOMA-IR de niños de 1 año nacidos de madres con y sin DMG y concluyeron que en los lactantes nacidos de mujeres con DMG, el aumento de peso se asoció con RI. En contraste con los resultados de Borgoño y cols., los valores del índice HOMA-IR reportados en nuestro estudio fueron más altos (0.21 vs. 0.53, respectivamente). Sin embargo, su población consistía principalmente en pacientes caucásicos (75%) y raza/etnia no especificada (25%) [18]. Además, el uso de diferentes técnicas de laboratorio de insulina y glucosa podrían explicar esta variación. No obstante, en comparación con los caucásicos, se han sugerido valores de corte del índice HOMA-IR más altos para la población latinoamericana [30]. Por lo tanto, como resultado de la falta de evidencia, optamos por definir el valor de corte del índice HOMA-IR por percentil y describir de manera confiable los percentiles 90 y 95.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Primero, como resultado del diseño de estudio, no podemos predecir con precisión cómo los valores más altos de HOMA-IR o los altos valores de insulina afectarán a los lactantes más adelante en la vida. Sin embargo, aunque esté no era el objetivo de este estudio, en un estudio en curso, seguiremos los participantes de este estudio para evaluar su evolución de forma prospectiva. La evidencia reportada es alta con respecto a la asociación entre el riesgo metabólico y los valores más altos de HOMA-IR, insulina y glucosa. Además, utilizamos HOMA-IR para definir RI; sin embargo, como resultado de nuestro gran tamaño de muestra, la realización de un clamp hiperinsulinémico-euglicémico no hubiera sido factible debido a la complejidad de su técnica. Además, el clamp hiperinsulinémico-euglicémico no se ha validado por completo en esta población.

Al mismo tiempo, seguimos un protocolo estricto y, hasta donde sabemos, este es el primer estudio en un gran número de lactantes con una alta confiabilidad entre observadores para evaluar la prevalencia de AN, su asociación con RI y la precisión diagnóstica de AN para RI.

VIII

CONCLUSIÓN

Más de uno de cada cinco lactantes de entre 9 y 24 meses tiene AN en los nudillos y su presencia se asocia positivamente con RI. Debido a su alta sensibilidad y valor predictivo negativo, la AN en los nudillos es una herramienta clínica de detección no invasiva, fácil de realizar, sin costo, precisa y confiable que se puede utilizar para la detección temprana de lactantes con RI y con alto riesgo metabólico. Esto podría traducirse en una forma oportuna, efectiva y factible de dirigir estrategias preventivas a individuos jóvenes con alto riesgo metabólico.

IX

ANEXOS

9.1	Formato de historia clínica	24
9.2	Tablas	27

**Prevalencia de Acantosis Nigricans en nudillos de lactantes y su
correlación con índices de Resistencia a Insulina.**

Cuestionario Lactante

Registro _____ Participante # _____

Nombre: _____

Sexo: M / F _____ Edad (meses y días): _____

Fecha de nacimiento: _____ / _____ / _____ Teléfono(s): _____

Antecedentes familiares (Presente + / Ausente -)

	Paterna			Materna		
DM	Papá:	Tío(s):	Abuelo:	Mamá:	Tío(s):	Abuelo:
		Tía(s):	Abuela:	*Gestacional:	Tía(s):	Abuela:
HAS	Papá:	Tío(s):	Abuelo:	Mamá:	Tío(s):	Abuelo:
		Tía(s):	Abuela:		Tía(s):	Abuela:
Otros						

Antecedentes personales

Motivo de consulta: _____

Enfermedades recientes: _____

Tipo de sangre: _____ Internamientos: _____

Alergias: _____ Operaciones: _____

Vacunación Completa Incompleta Faltantes: _____

Uso de medicamentos: _____

Perinatales:

Edad Gestacional (corregida): _____ Peso RN (g): _____ Longitud (cm): _____

Alimentación primeras horas: _____

Signos vitales FC: _____ lpm FR: _____ rpm T: _____ °C

Exploración Normal Anormal Describir: _____

APGAR _____ / _____ Silverman-anderson : _____ / _____

Rutina indicada: _____

Malformaciones mayores: _____

Nutricionales antes de ablactación

Seno materno Cantidad: _____ /día Duración de SM a la fecha: _____

Fórmula Cual: _____

Desde cuándo y cantidad: _____
_____ /día

Nutricionales después de ablactación

Seno materno Cantidad: _____ /día Duración de SM a la fecha: _____

Fórmula Cual: _____

Desde cuándo y cantidad: _____
_____ /día

Edad de la ablactación: _____ (meses y días).

Alimentos que consume y cantidades: _____

Interrogatorio y Exploración

Observaciones de la consulta actual: _____

Peso: _____ g Talla: _____ cm

Ganancia de peso: Último mes _____ g Desde RN: _____ g

Ganancia de talla: Último mes _____ cm Desde RN: _____ cm

IMC: _____ kg/m² IMC: _____ % percentil

FC: _____ lpm FR: _____ rpm T: _____ °C

Cintura: _____ cm Cadera: _____ cm ICC: _____

Piel fototipo: _____ Observaciones: _____

(Presente + / Ausente -)

Acantosis nigricans

Nudillos	Articulación IFD	
	Articulación IFP	
	Articulación IFM	
Codos		
Axilas		
Cuello/Nuca		
Pies		

Toma de muestra

Horas de ayuno: _____ Último alimento consumido y cantidad: _____

Fecha de elaboración: _____

Elaborado por: _____ Firma: _____

TABLA I

CONCORDANCIA DE LA CLASIFICACIÓN DE ACANTOSIS
NIGRICANS MEDIANTE EVALUACIÓN CLINICA

Tabla 1. Concordancia de la clasificación de acantosis nigricans mediante evaluación clínica.

N=30	Observador 1 vs. 2		Observador 1 vs. 3		Observador 2 vs. 3	
	Acuerdo exacto (%)	kappa	Acuerdo exacto (%)	kappa	Acuerdo exacto (%)	kappa
Cuello	90	0.78	96.6	0.93	93.3	0.86
Axila	83.3	0.66	90.0	0.80	80	0.6
Codos	93.3	0.86	93.3	0.86	96.6	0.93
Nudillos	90.0	0.77	93.3	0.85	90.0	0.77

TABLA II

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

Característica	Acantosis nigricans en los nudillos			Valor de P
	Total de pacientes (n = 227)	Controles 178 (78.4)	Casos 49 (21.6)	
Características de los pacientes al momento de la visita				
Edad media (rectificada) (DE), meses	16.4 (±4.7)	16.4 (±4.8)	16.1 (±4.6)	0.71
Sexo femenino	107 (47.1)	78 (43.8)	29 (59.2)	0.05
Peso medio (DE), kg	10.5 (±1.63)	10.38 (±1.56)	10.93 (±1.82)	0.05
Altura media (DE), m	0.79 (±0.06)	0.79 (±0.05)	0.79 (±0.07)	0.69
IMC medio (DE), kg/m ²	16.47 (±2.24)	16.22 (±1.74)	17.38 (±3.39)	<0.001
Percentiles de IMC para la edad				
≤3	13 (5.7)	13 (7.3)	0 (0)	0.09
3 to ≤ 15	28 (12.3)	23 (12.9)	5 (10.2)	
15 to ≤ 50	66 (29.1)	53 (29.8)	13 (26.5)	
50 to ≤ 85	73 (32.2)	55 (30.9)	18 (36.7)	
85 to ≤ 97	34 (15)	0 (0)	7 (14.3)	
≥ 97	13 (5.7)	7 (3.9)	6 (12.2)	
Horas de ayuno, media (DE)	6.23 (±3)	6.3 (±3.06)	5.97 (±2.81)	0.46
Historia familiar de diabetes	130 (57.3)	105 (59)	25 (51)	0.31
IMC				
Normal	182 (80.2)	145 (81.5)	37 (75.5)	0.08

Sobrepeso	32 (14.1)	26 (14.6)	6 (12.2)	
<i>Continúa...</i>				
Obesidad	13 (5.7)	7 (3.9)	6 (12.2)	
Fototipo				
2	81 (35.7)	66 (37.1)	15 (30.6)	0.10
3	110 (48.5)	88 (49.4)	22 (44.9)	
4	35 (15.4)	24 (13.5)	11 (22.4)	
5	1 (0.4)	0 (0)	1 (2)	
AN 1			44 (89.8)	
AN 2			5 (10.2)	
Características perinatales				
Hijo de mujeres con DMG	11 (4.8)	10 (5.6)	1(2)	0.30
Parto				
Vaginal	125 (57.9)	98 (58.3)	27(56.3)	0.86
Cesárea	91 (42.1)	70 (41.7)	21(43.8)	
Parto prematuro	29 (12.8)	23 (12.9)	6 (12.2)	0.9
Edad gestacional media (DE), semanas	38.4 (±2.9)	38.2 (±3)	38.9 (±2.4)	0.16
Peso medio al nacer (DE), g	3026 (±626.9)	3020.2 (±636)	3047.7 (±597.5)	0.83
Altura media al nacer (DE), cm	49.3 (±4.2)	49.4 (±4.3)	48.8 (±3.9)	0.38
Lactancia materna	204 (90.2)	158 (89.3)	46(93.9)	0.54
Duración media de lactancia materna (DE), meses	7.60 (±6.16)	7.35 (±6.2)	8.5 (±5.99)	0.23
Alimentación con fórmula	185 (81.9)	146 (82.5)	39(79.6)	0.84
Duración media con fórmula (DE), meses	9.7 (±7.2)	9.8 (±7.2)	9.1 (±7.4)	0.46
Características biológicas de la madre				
Edad media (DE), años	25.5 (±5.8)	25.7 (±6)	24.8 (±5.2)	0.34
Presencia de AN, cualquier sitio	140 (66)	106 (63.1)	34 (77.3)	0.05
Presencia de DMG, cualquier embarazo	16 (7)	15 (8.4)	1 (2)	0.12
IMC medio (DE), kg/m ²	27.35 (±6.52)	27.08 (±6.78)	28.4 (±5.36)	0.28
Uso de metformina durante el embarazo	5 (2.2)	5 (2.8)	0 (0)	0.23
Uso previo de corticoesteroides	15 (6.6)	12 (6.7)	3 (6.1)	0.87

IMC = índice de masa corporal; AN1 =acantosis nigricans solo en los nudillos; AN2 = acantosis en los nudillos y en otros sitios; DMG = diabetes mellitus gestacional.

* Los datos son presentados como números (porcentajes) de los pacientes, excepto que se indique lo contrario.

TABLA III

VALORES SÉRICOS MEDIOS DE INSULINA, GLUCOSA Y HOMA-IR EN
AYUNO

Tabla 3. Valores séricos medios de insulina, glucosa y HOMA-IR en ayuno*			
Características de las mediciones	Acantosis nigricans en nudillos		
	Controles	Casos	Valor de P
N=227	178 (78.4)	49 (21.6)	
Insulina			
Insulina media (DE), μU/ml	2.42 (±1.45)	3.67 (±2.56)	0.005
Insulina percentil 95			
≤ 6.95	174 (97.7)	42 (85.7)	0.001
≥ 6.95	4 (2.2)	7 (14.3)	
Insulina percentil 90			
≤ 5.34	170 (95.5)	34 (69.4)	<0.001
≥ 5.34	8 (4.4)	15 (30.6)	
Glucosa			
Glucosa media (DE), mg/dl	77 (±9.9)	84.2 (±12.6)	<0.001
Glucosa mg/dl			
≤ 100	175 (98.3)	43 (87.8)	<0.001
≥ 100	3 (1.6)	6 (12.2)	
Glucosa percentil 96			
≤ 97	167 (93.8)	42 (85.7)	0.004
≥ 97	11 (6.17)	7 (14.3)	
Glucosa percentil 90			
≤ 95	163 (91.5)	38 (77.6)	<0.001
≥ 95	15 (8.4)	11 (22.4)	
HOMA-IR			
HOMA-IR media (DE)	0.46 (±0.28)	0.77 (±0.54)	0.001

HOMA-IR percentil 95			
≤ 1.27	177 (99.4)	40 (81.6)	<0.001

Continúa...

≥ 1.27	1 (0.5)	9 (18.4)	
HOMA-IR percentil 90			
≤ 1.04	175 (98.3)	33 (67.3)	<0.001
≥ 1.04	3 (1.6)	16 (32.7)	

* Los datos son presentados como números (porcentajes) de los pacientes, excepto que se indique lo contrario.

TABLA IV

VALORES MEDIOS DE INSULINA, GLUCOSA Y HOMA-IR ANALIZADO POR GRUPO DE IMC

Tabla 4. Valores medios de insulina, glucosa y HOMA-IR analizado por grupo de IMC*

IMC	HOMA-IR								
	HOMA-IR media (DE)			HOMA-IR percentil ≥ 90		HOMA-IR percentil ≥ 95			
		Valor de P		<1.04	≥ 1.04	Valor de P	<1.270	≥ 1.270	Valor de P
Normal									
Controles	145	0.45 (± 0.29)	0.003	141 (97.2)	4 (2.8)	<0.001	143 (98.6)	2 (1.4)	<0.001
Casos	37	0.76 (± 0.54)		26 (70.2)	11 (29.8)		30 (81.1)	7 (19.9)	
Sobrepeso									
Controles	26	0.53 (± 0.32)	0.05	24 (92.3)	2 (7.7)	0.01	26 (100)	0 (0)	0.002
Casos	6	1.04 (± 0.64)		3 (50)	3 (50)		4 (66.7)	2 (33.3)	
Obesidad									
Controles	7	0.54 (± 0.30)	0.94	7 (100)	0 (0)	0.09	7 (100)	0 (0)	N/A
Casos	6	0.59 (± 0.48)		4 (66.7)	2 (33.3)		6 (100)	0 (0)	
	Insulina								
	Insulina media (DE), $\mu\text{U/ml}$			Insulina percentil ≥ 90		Insulina percentil ≥ 95			
		Valor de P		≤ 5.34 $\mu\text{U/ml}$	≥ 5.34 $\mu\text{U/ml}$	Valor de P	≤ 6.95 $\mu\text{U/ml}$	≥ 6.95 $\mu\text{U/ml}$	Valor de P
Normal									
Controles	145	2.37 (± 1.55)	0.009	140 (96.6)	5 (3.4)	<0.001	143 (98.6)	2 (1.4)	0.001
Casos	37	3.69 (± 2.61)		25 (67.6)	12 (32.4)		32 (86.5)	5 (13.5)	
Sobrepeso									
Controles	26	2.7 (± 1.59)	0.05	25 (96.2)	1 (3.8)	0.002	26 (100)	0 (0)	0.002
Casos	6	5.01 (± 2.62)		3 (50)	3 (50)		4 (66.7)	2 (33.3)	

Continúa...

Obesidad									
Controles	7	2.84 (±1.37)	0.62	7 (100)	0 (0)	N/A	7 (100)	0 (0)	N/A
Casos	6	2.26 (±1.59)		6 (100)	0 (0)		6 (100)	0 (0)	

Glucosa									
		Glucosa media (DE), mg/dl		Glucosa percentil ≥90			Glucosa percentil ≥95		
			Valor de P	≤ 94 mg/dl	≥ 94 mg/dl	Valor de P	≤ 97 mg/dl	≥ 97 mg/dl	Valor de P
Normal									
Controles	145	76.5(±9.9)	0.005	136 (93.7)	9 (6.3)	0.04	140 (96.6)	5 (3.4)	0.58
Casos	37	82.1(±10.3)		31 (83.8)	6 (16.2)		35 (94.6)	2 (5.4)	
Sobrepeso									
Controles	26	79.5(±9.4)	0.57	23 (88.5)	3 (11.5)	0.18	23 (88.5)	3 (11.5)	0.18
Casos	6	83.2(±15.4)		4 (66.7)	2 (33.3)		4 (66.7)	2 (33.3)	
Obesidad									
Controles	7	76.6(±8)	0.008	7 (100)	0 (0)	0.03	7 (100)	0 (0)	0.03
Casos	6	98.5(±15.3)		3 (50)	3 (50)		3 (50)	3 (50)	

son presentados como números (porcentajes) de los pacientes, excepto que se indique lo contrario.

TABLA V

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE ACANTOSIS NIGRICANS COMO
MARCADOR PARA LA DETECCION DE HOMA-IR

Tabla 5. Sensibilidad y especificidad de acantosis nigricans como marcador para la detección de HOMA-IR

	Total		Total	
	HOMA IR > percentil 95	HOMA IR < percentil 95	HOMA IR > percentil 90	HOMA IR < percentil 90
Casos	9	40	16	33
Controles	1	177	3	175
Sensibilidad	90		84.2	
Especificidad		81.5		84.2
Valor predictivo positivo	18.4		32.6	
Valor predictivo negativo	99.4		98.3	

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar M, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377:13–27.
2. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388:766–86.
3. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:423–30.
4. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105–13.

5. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardio-vascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968–77.
6. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720–32.
7. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1929–35.
8. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569–78.
9. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:11–20.
10. Murray CJL, Phil D, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013;369:448–57.
11. González-Saldivar G, Rodríguez-Gutiérrez R, Ocampo-Candiani J, Gómez-Flores M, González González JG. Skin manifestations of Insulin resistance: from a biochemical stance to a clinical diagnosis and management. *Dermatol Ther (Heidelberg)*. 2017;7:37–51.

12. Festa A, Williams K, D'Agostino R, Wagenknecht LE, Haffner SM. The natural course of b-cell function in nondiabetic the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2006;55:1114–20.
13. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hind-marsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90:10–4.
14. Lorenzo C, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Rewers MJ, Karter AJ, Haffner SM. Insulin resistance, b-cell dysfunction, and conversion to type 2 diabetes in a multiethnic population. The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care*. 2010;33:67–72.
15. Rodríguez-Gutiérrez R, Salcido-Montenegro A, González-González JG. Early clinical expressions of insulin resistance: the real enemy to look for. *Diabetes Ther*. 2018;9:435–8.
16. Gómez-Flores M, González-Saldivar G, Santos-Santos O, et al. Implications of a clinically ignored site of acanthosis nigricans: the knuckles. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123:27–33.
17. González-Saldivar G, Rodríguez-Gutiérrez R, Treviño-Alvarez AM, et al. Acanthosis nigricans in the knuckles: an early, accessible, straightforward, and sensitive clinical tool to predict insulin resistance. *Dermatoendocrinology*. 2018;10:1–29.
18. Borgoño CA, Hamilton JK, Ye C, et al. Determinants of insulin resistance in infants at age 1 year: impact of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35:1795–7.

19. Veena SR, Krishnaveni GV, Willis AK, Hill JC, Karat SC, Fall CHD. Glucose tolerance and insulin resistance in Indian children: relationship to infant feeding pattern. *Diabetologia*. 2011;54:2533–7.
20. Novotny R, Li F, Fialkowski MK, et al. Prevalence of obesity and acanthosis nigricans among young children in the children's healthy living program in the United States Affiliated Pacific. *Medicine*. 2016;95:6–11.
21. Kong AS, Vanderbloemen L, Skipper B, et al. Acanthosis nigricans predicts the clustering of metabolic syndrome components in Hispanic elementary school-aged children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25:1095–102.
22. Burke JP, Hale DE, Hazuda HP. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care*. 1999;22:1655–9.
23. Child growth standards BMI-for-age. 2017. http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/en/. Accessed 1 May 2017.
24. Fitzpatrick T. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124:869–71.
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–9.
26. Martínez-Rojano H, Pizano-Zarate ML, Sánchez-Jiménez B, Sámano R, López-Portillo A. Acanthosis nigricans is associated with risk

factors related to cardiovascular disease in Mexican children with obesity. Nutr Hosp. 2016;33:1081–90.

27. Kluczynik C, Mariz L, Souza L, Solano GB, Albuquerque F, Medeiros C. Acanthosis nigricans and insulin resistance in overweight children and adolescents. An Bras Dermatol. 2012;87:531–7.

28. Kong AS, Williams RL, Smith M, et al. Acanthosis nigricans and diabetes risk factors: prevalence in young persons seen in southwestern US primary care practices. Ann Fam Med. 2007;5:202–8.

29. Kobaissi HA, Weigensberg MJ, Ball GD, Cruz ML, Shaibi GQ, Goran MI. Relation between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight hispanic children at risk for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1412–6.

30. Dong B, Arnold LW, Peng Y, Wang Z. Ethnic differences in cardiometabolic risk among adolescents across the waist–height ratio spectrum: National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). Int J Cardiol. 2016;222:622–8.

XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

MSc. René Rodríguez Gutiérrez

Candidato para el Grado de

Doctorado en Medicina

Tesis: ACANTOSIS NIGRICANS EN LOS NUDILLOS DE LACTANTES Y SU ASOCIACION CON RESISTENCIA A LA INSULINA

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León el 01 de octubre de 1983, hijo del Dr. René Rodríguez Guajardo y de la Dra. Angélica Gutiérrez de Rodríguez. Esposo de la Dra. Gloria González Saldívar desde 09 de febrero de 2013 y Padre de tres hijos: René Rodríguez González (04/05/2016), Sofía Rodríguez González (17/05/2018) y Mía Rodríguez González (17/03/2020)

Educación: Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León con el grado de Médico Cirujano y Partero en 2007 con Mención Honorífica, Primer Lugar de la Generación 2001-2007 y Reconocimiento al Mérito Académico como el Mejor Estudiante de Medicina 2008. Especialidad en Medicina Interna en el Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León 2009-2013 en el cual fue Jefe de Residentes 2012-2013. Sub-Especialidad en Endocrinología Clínica en el Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León 2013-2015 en el cual fue Jefe de Residentes 2014-2015. Maestría en Ciencias en Investigación Clínica por la Universidad de Drexel en Pensilvania, USA 2012-2015. Fellow Post-Doctoral en Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición de la Clínica Mayo en Rochester, MN, USA, 2015-2016

Experiencia Profesional:

Profesor Asociado de Medicina del Servicio de Endocrinología de Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León 2016-2020.

Profesor Asistente, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición de la Clínica Mayo en Rochester, MN, USA, Clínica Mayo 2016-2020