

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



**“ASOCIACIÓN ENTRE ACANTOSIS NIGRICANS Y ENFERMEDAD DE
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO ”**

POR

DRA. MARÍA EUGENIA PENADOS OVALLE

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUB ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA CLINICA**

ENERO, 2023

**“ASOCIACIÓN ENTRE ACANTOSIS NIGRICANS Y ENFERMEDAD DE
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO”**

Aprobación de la tesis:



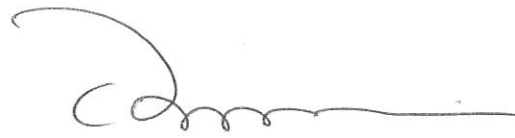
Dr. med. José Gerardo González González
Director de Tesis



Dr. med. MSc. René Rodríguez Gutiérrez
Co- Director de Tesis
Coordinador de Investigación



Dr. Fernando Javier Lavalle González
Profesor Titular y Coordinador de Enseñanza



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez.
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis papás y hermano, por siempre creer en mí, por apoyarme ciegamente en cada uno de mis sueños y dejarme volar para conocer hasta donde puedo llegar. Dedico cada uno de mis logros a ustedes, son los pilares de mi vida, y yo soy su reflejo. Gracias por siempre estar.

A mis abuelitos; abuelita Estelita, que sigues siendo parte de mi vida, mi segunda mamá, mi ángel en la tierra, agradezco a la vida que me permita tenerte y que formes parte de mis metas. Abuelito Reynaldo, que me cuidas desde el cielo, por ser ejemplo de perseverancia y tenacidad. Abuelito Alex, que me cuidas desde el cielo, por ser base de lo que es la familia hoy; y abuelita Yoli, que me cuidas desde el cielo, por haber sido un ángel en la tierra, por haber sido la fuerza y unión de la familia, por el amor incondicional.

A Fabrizio, por ser parte fundamental y apoyo en este camino. Te amo.

A todos mis maestros de Endocrinología, por su ejemplo y su apoyo en estos dos años. Por la confianza brindada y sus enseñanzas, por prepararme para mi futuro profesional. Un agradecimiento especial al Dr. Gerardo González, Dr. Fernando Lavalle, Dr. René Rodríguez y Dra. Adriana Sánchez por permitirme trabajar en su equipo.

A cada una de las personas que formó parte de este camino, por darme apoyo y un hogar lejos de Guatemala.

María Eugenia Penados Ovalle

TABLA DE CONTENIDO

<u>CAPITULO I</u>	6
<u>RESUMEN</u>	3
<u>CAPITULO II</u>	3
<u>ANTECEDENTES</u>	3
<u>CAPÍTULO III</u>	3
<u>HIPÓTESIS</u>	3
<u>CAPÍTULO IV</u>	3
<u>OBJETIVOS</u>	3
<u>CAPÍTULO V</u>	3
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	3
<u>CAPÍTULO VI</u>	3
<u>RESULTADOS</u>	3
<u>CAPÍTULO VII</u>	3
<u>DISCUSIÓN</u>	3
<u>CAPÍTULO VIII</u>	3
<u>CONCLUSIONES</u>	3
<u>CAPITULO IX</u>	3
<u>ANEXOS</u>	3
<u>Tabla 7. Análisis bioquímico comparativo entre grupos</u>	3
<u>CAPITULO X</u>	3
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	3

Lista de Abreviaturas

NAFLD	Enfermedad de hígado graso no alcohólico
NAFL	Hígado graso no alcohólico
NASH	Esteatohepatitis no alcohólica
AN	Acantosis nigricans
RI	Resistencia a la insulina
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
HTA	Hipertensión arterial sistémica
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
IMC	Índice de masa corporal

CAPITULO I

RESUMEN

Introducción. La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) es la causa más común de enfermedad hepática crónica a nivel mundial. La prevalencia global en la población adulta es del 25%, y en la población Mexicana está estimada en 14.3%. La resistencia a la insulina (RI) está estrechamente relacionada con NAFLD. La RI precede en años la expresión clínica de alteraciones metabólicas. La acantosis nigricans (AN) es un signo clínico reconocido de RI, y puede ser un predictor temprano de patologías metabólicas. Existen pocos estudios que evidencien a la AN como un predictor clínico de NAFLD. **Objetivo.** Determinar la asociación entre la evidencia clínica de acantosis nigricans e hígado graso no alcohólico, así como evaluar medidas de precisión diagnóstica; en el servicio de Endocrinología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". **Material y métodos.** Estudio transversal en adultos >18 años que acudieron a la consulta externa de Endocrinología. Se obtuvo historia clínica completa y examen físico, fotografías con acercamiento para la evaluación de AN. La presencia y severidad de NAFLD se evaluó mediante elastografía hepática transitoria. Criterios de exclusión incluían consumo de medicamentos modificadores de la insulina (metformina, pioglitazona) sin diagnóstico de diabetes o prediabetes, antecedente de enfermedad hepática, consumo de alcohol diario de >20 g en

mujeres y >30 g en hombres, y negativa a participar. **Resultados.** Se reclutaron 251 sujetos, 63.3% mujeres. La mayoría de participantes presentaban obesidad (40.2%), con media de IMC de 29.9 ± 7.3 kg/m². Sesenta y seis por ciento y 6% presentaron esteatosis hepática y fibrosis, respectivamente; 48.6% con esteatosis S3. El grupo de AN presentó CAP score (dB/m) más elevado en la elastografía, 282.8 ± 58.1 vs 247.6 ± 58.6 ($p < 0.001$). Esteatosis hepática se evidenció en 73.8% del grupo de AN, S3 siendo el grado más prevalente. En el análisis multivariado, AN predijo para S2 y S3 (S2, OR 6.584 [1.186-36.538 96% CI]; S3, OR 2.367 [1.043-5.371 95% CI]). En el modelo ajustado (IMC, edad, circunferencia abdominal) no se evidenció asociación de AN como factor de riesgo para esteatosis hepática. AN en nudillos presentó asociación con OR de 2.094 (1.007-4.35 95%CI). **Conclusiones.** La prevalencia de esteatosis hepática en nuestro estudio fue de 66%, con prevalencia de sobrepeso y obesidad de 74%. AN se asoció a NAFLD en 74% de los participantes, con un valor diagnóstico de AN en cualquier sitio con sensibilidad del 70%. La AN si se asocia a NAFLD, con una utilidad limitada como herramienta de tamizaje.

Palabras clave: NAFLD, acantosis nigricans, obesidad, esteatosis hepática, resistencia a la insulina.

CAPITULO II

ANTECEDENTES

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) es la causa más común de hepatopatía crónica y de mortalidad relacionada a enfermedad hepática a nivel mundial. (1,2) La prevalencia de NAFLD es de aproximadamente 25% en la población adulta, y en la población mexicana se estima que es del 14.3%. (3)

NAFLD se define como esteatosis hepática en >5% de los hepatocitos en ausencia de otras comorbilidades hepáticas y consumo excesivo de alcohol. (1,2) Se diagnostica mediante alteraciones en las pruebas de función hepática y por estudios de imagen, como elastografía hepática transitoria o resonancia magnética hepática. (4) En el espectro de la enfermedad de NAFLD se incluye NAFL (hígado graso no alcohólico) y NASH (esteatohepatitis no alcohólica), siendo ésta última más severa, con necroinflamación y daño hepatocelular. (2)

NAFLD se reconoce como el componente hepático del síndrome metabólico. Las comorbilidades asociadas a NAFLD son diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidad, hipertensión arterial sistémica (HTA), dislipidemia y resistencia a la insulina (RI). (4) La prevalencia de NAFLD en DM2 es de 64% y en obesidad del 80%.

La RI se relaciona directamente con NAFLD; la esteatosis hepática se correlaciona con disfunción en la acción de la insulina, ocasionando alteraciones en el metabolismo de la glucosa y lípidos, incluso en individuos con índice de masa corporal (IMC) normal y sin antecedente de DM. (5) La RI precede en años la expresión clínica del espectro de enfermedades metabólicas (6) , y pudiera predecir el desarrollo de NAFLD.

La acantosis nigricans (AN) es un signo clínico reconocido de RI, típicamente evidenciado en cuello, axilas y codos; sin embargo, puede estar presente en los nudillos, un sitio fácilmente evaluable pero que se pasa por alto al examen físico. Éstos datos pueden ser un predictor temprano de anomalías metabólicas en población de alto riesgo, incluso con IMC normal. (6) AN se asocia a entidades con perfiles de alto riesgo metabólico como síndrome de ovario poliquístico o diabetes gestacional, ésta última relacionada a NAFLD. AN es una herramienta clínica de tamizaje útil para identificar alteraciones metabólicas en etapas tempranas de la enfermedad. (7)

A pesar de la conexión bien establecida entre la RI en la fisiopatología de NAFLD, y la esteatosis hepática ser un predictor de desórdenes metabólicos, existen pocos estudios que demuestren que la AN es un predictor clínico de ésta condición. En un estudio de cohorte de 7 años en adultos de Sri Lanka, NAFLD se evidenció en 27% de los participantes con síndrome metabólico versus 12% sin la patología. (8) en otro estudio de población caucásica, Uwaifo et.al, demostraron que la prevalencia de AN era de 14% en población con

síndrome metabólico y RI. (9) La AN puede tener alta correlación con NAFLD, como se demostró en el estudio de AS Dassanayake, con una asociación del 80% entre ambas entidades. (10)

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Alternativa:

Existe una asociación entre la evidencia clínica de acantosis nigricans y la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Nula:

No existe una asociación entre la evidencia clínica de acantosis nigricans y la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la asociación entre la presencia de acantosis nigricans y la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

-Evaluar medidas de precisión diagnóstica para acantosis nigricans e hígado graso no alcohólico.

-Evaluar acantosis nigricans y su asociación con hígado graso no alcohólico según subgrupos de índice de masa corporal.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio y diseño

Se realizó un estudio transversal, observacional y comparativo, en el servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Selección de los participantes

Desde 10 de febrero de 2021 hasta 10 de febrero de 2022, se incluyeron pacientes adultos mayores a 18 años que acudieran a la consulta de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Criterios de Inclusión

Hombres y mujeres mayores a 18 años, con o sin acantosis nigricans, independiente del índice de masa corporal.

Criterios de Exclusión

Menores a 18 años, uso de fármacos modificadores de la insulina (pioglitazona, metformina) en pacientes sin diagnóstico de diabetes o prediabetes, antecedente personal de enfermedad hepática, ingesta diaria de alcohol de más de 20 gramos en mujeres y más de 30 gramos en hombres, negativa a participar.

Metodología

Se solicitó a los participantes que acudieran a la consulta de Endocrinología con ayuno de 8 horas. Después de obtener consentimiento informado, se realizó la historia clínica completa y examen físico; así como fotografías con acercamiento del cuello, codos, axilas y nudillos para la evaluación de acantosis nigricans. Por último, se realizó elastografía hepática transitoria utilizando el software FibroScan®.

La talla y peso se midieron en metros y kilogramos respectivamente, utilizando un estadímetro calibrado y pesa (Seca 700). El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso entre la talla al cuadrado. Los pacientes se clasificaron de acuerdo a los puntos de corte según la OMS para IMC, como peso normal, sobre peso y obesidad. La presión arterial sistólica y diastólica (PAS, PAD) se midieron dos veces utilizando un esfigmomanómetro digital

(TRU, VSM MedTech Devices Inc. 30, Coquitlam, Canadá), y se obtuvieron los valores medios para la presión arterial media (PAM).

La evaluación clínica de AN se realizó por evaluadores previamente calibrados, con un cálculo de índice de Kappa entre cada par de asesores, como parte del grado de concordancia.

Evaluamos la presencia y severidad de NAFLD en los participantes, utilizando elastografía hepática transitoria utilizando el software de FibroScan®. El tamaño de la sonda a utilizar fue de acuerdo a la recomendación del software. El grado de esteatosis hepática se determinó mediante CAP (Controlled Attenuation Parameter) score y se clasificó como S0 (sano, <248 dB/m), S1 (leve, 248-267 dB/m), S2 (moderado, 268-279 dB/m) y S3 (severo, \geq 280 dB/m). La rigidez hepática se midió en kPa, como medida de fibrosis hepática. Se clasificó según el score de Metavir como F0 (sin fibrosis, <6.5 kPa), F1 (fibrosis leve, 6.5-7.1 kPa), F2 (fibrosis moderada, 7.2-9.5 kPa), F3 (fibrosis severa, 9.6-14.4 kPa) y F4 (cirrosis, \geq 14.5 kPa).

Se realizó análisis bioquímico de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma glutaril transferasa (GGT) mediante metodología de cinética enzimática, analizado en un equipo UniCel DxC 800 Beckam Coulter.

Analisis estadistico

El tamaño de la muestra se calculó con fórmula para comparación de medias, basado en una diferencia de la rigidez hepática entre los dos grupos. Con 84 pacientes en cada grupo, se detectó una diferencia de 1 ± 2 kPa entre cada grupo con un poder y confianza de 95%.

$$n = \frac{K(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Las variables numéricas se expresaron como medias \pm desviación estándar o medianas y rangos intercuartiles (IQR) según su distribución; las variables categóricas se expresaron como frecuencias. La normalidad de la distribución de las variables continuas se comprobó utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov; las variables continuas de distribución normal se contrastaron utilizando prueba T de Student, mientras que las variables de distribución anormal se contrastaron utilizando prueba U de Mann-Whitney.

Los odds ratios (OR) no ajustados con un intervalo de confianza (CI) del 95% se calcularon para determinar la fuerza de asociación de las variables con la presencia y grado de NAFLD. Un modelo de regresión logística se aplicó para un análisis multivariado para determinar la asociación independiente de las covariables en presencia de NAFLD, las covariables se seleccionaron basadas en su relevancia clínica y significancia estadística en el análisis bivariado. La evaluación de la relación entre cada covariable y el grado de esteatosis

hepática se realizó mediante un modelo de regresión multonomial. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 25.0 (IBM Corp. Armonk, NY). Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

El presente estudio fue sometido al Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León para su aprobación con clave de registro EN21-00010. No existen ganancias financieras o comerciales por la realización del presente estudio, por lo que los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Los autores declaran que todos los autores enumerados cumplen con los criterios de autoría de acuerdo con las directrices del comité internacional de editores de revistas médicas, y que todos los autores están de acuerdo con la versión final del manuscrito.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Análisis descriptivo

Características demográficas

Se reclutaron y evaluaron un total de 251 participantes, de los cuales 165 (65.7%) y 15 (6%) presentaron esteatosis hepática y fibrosis, respectivamente. Nuestra población se caracterizó por estar compuesto en su mayoría por mujeres (63.3%), con rango de edad entre 19 y 77 años. La mayoría de los participantes presentaron obesidad (40.2%) con un IMC de 29.9 ± 7.3 kg/m². Un total de 160 participantes (63.7%) presentaron AN en cualquier sitio. Treinta y tres sujetos (13.1%) del total de la población a estudio presentaban DM2. En la población con esteatosis hepática (65.7%), 122 (48.6%) de los participantes se encontraba dentro del grado S3 de esteatosis. El resto de las características generales de la población se encuentran en la **Tabla 1**.

La comparación entre sujetos con y sin NAFLD se basaron en la presencia de esteatosis hepática debido al número pequeño de participantes con fibrosis encontrados durante el tamizaje.

Características de los participantes con acantosis nigricans

Comparando a nuestra población por la presencia de acantosis nigricans, la media de edad fue de 39.3 ± 13.3 en el grupo de AN vs 40.5 ± 16.2 ($p 0.53$) sin AN. Sesenta y seis por ciento (66%) de la población a estudio sin AN presentó IMC entre sobrepeso y obesidad, y 80% en el grupo con AN. El grupo con acantosis presentó un CAP score más elevado en la elastografía hepática transitoria, 282.8 ± 58.1 vs 247.6 ± 58.6 ($p < 0.001$). Se evidenció esteatosis hepática en 118 (73.8%) de los participantes en el grupo de AN, mientras que en el grupo sin AN, 47 (51.6%) presentaron esteatosis ($p < 0.001$). El grado S3 de esteatosis fue el más prevalente en el grupo de AN, en un 58%. No se evidenció diferencia estadística en el análisis de fibrosis hepática. **Tabla 2.** El valor diagnóstico de AN en cualquier sitio, tiene una sensibilidad de 72% y especificidad de 50%. **Tabla 3**

Variables asociadas a la presencia de esteatosis hepática

Se realizó regresión logística para evaluar la relación entre AN y esteatosis hepática. **Tabla 4.** El modelo no ajustado evidenció a la AN como factor de riesgo para esteatosis hepática (OR 2.63, 1.57-4.52. 95% CI). Sin embargo, al ajustar la covariables (IMC, edad y circunferencia abdominal), no encontramos asociación entre AN y esteatosis hepática (OR 1.97, 0.948-4.118 95% CI). El modelo ajustado resultó en un R2 Nagelkerke de 0.544. Otro modelo ajustado

para predecir esteatosis hepática reveló que la AN en nudillos tiene asociación para predecir esteatosis hepática con un OR de 2.094 (1.007-4.35 95%CI).

Tabla 5.

Se aplicó una regresión multinomial para predecir si AN se asociaba con un grado particular de esteatosis, siendo S0 el grado de referencia. Los principales hallazgos en el análisis multivariado es que AN predice para esteatosis S2 (OR=6.58, 1.18-36.53, CI 95%) y para esteatosis S3 (OR 2.36, 1.04-5.3 95%CI). **Tabla 6.**

Análisis bioquímico entre grupos de esteatosis hepática

Se realizó una prueba H de Kruskal-Wallis para determinar diferencias estadísticas de pruebas bioquímicas (AST, ALT y GGT) entre los grupos con y sin esteatosis hepática, así como con y sin AN. Se obtuvieron resultados bioquímicos de 194 participantes, todos con resultados dentro de los parámetros normales. El grupo de esteatosis S3 presentó valores levemente más elevados, dentro del rango de normalidad ($p < 0.001$). No se obtuvieron diferencias entre los grupos de AN. **Tabla 7 y 8.**

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

La enfermedad de hígado graso no alcohólico se asocia fuertemente a comorbilidades metabólicas, como obesidad, DM2 y dislipidemias, siendo la resistencia a la insulina uno de los principales factores que forman parte de su fisiopatología, causando alteraciones en la acción de la insulina a nivel del hígado, músculo y tejido adiposo. (11) AN es un signo clínico dermatológico bien reconocido asociado a RI y obesidad, por lo cual puede tener potencial utilidad como herramienta de tamizaje en NAFLD. (9)

En este estudio transversal, en el cual se reclutaron 251 participantes, se evidenció una prevalencia de esteatosis hepática del 66% en comparación con prevalencia del 25% a nivel mundial (2), sin embargo, la población de nuestro estudio se encuentra predominantemente en la categoría de sobrepeso y obesidad, con una prevalencia del 74%. Esto se correlaciona con la presencia de NAFLD y obesidad, de hasta 80% a nivel mundial. (2) Notablemente, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población Mexicana es del 75%, reportada por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2018-19), lo cual refleja la de nuestro estudio. (12)

En nuestro estudio encontramos una prevalencia de AN del 63%, y de éstos el 72% se asoció a esteatosis hepática; 58% presentando esteatosis S3 (CAP \geq 280 db/m). Esto se correlaciona con estudios previos en donde la prevalencia

de AN en sujetos con obesidad varía entre 25 y 75% de acuerdo a la población estudiada. (9)

En la regresión multinomial, se evidenció una asociación entre AN y esteatosis hepática S2 y S3, con un OR de 6.584 (1.186-36.538 96% CI) and 2.367 (1.043-5.371 95% CI), respectivamente. Otro modelo ajustado para predecir esteatosis hepática, reveló que AN en nudillos tuvo asociación con un OR de 2.094 (1.007-4.35, 95% CI). Sin embargo, esta información debe ser interpretada con cautela debido a que los sujetos pueden presentar AN en más sitios.

La frecuencia de AN se ve afectada por la etnia, edad y fototipo cutáneo. Los fototipos Fitzpatrick más comunes son 3 y 4, aumentando la prevalencia esperada comparada con otros fototipos. Esto supone una predisposición racial al desarrollo de AN, siendo más frecuente en hispanos y raza negra, pudiendo limitar su aplicabilidad clínica. (13) Uwaifo G. et al, evidenciaron en un estudio de cohorte de pacientes con NASH confirmado con biopsia hepática, una baja prevalencia de AN en un 14%, sin embargo, la mayoría de los participantes eran Caucásicos. En ese estudio, todos los participantes presentaron valores altos de índices de RI, hiperinsulinemia y niveles más elevados de tejido adiposo. (9)

La AN se ha estudio previamente en población con obesidad y RI. Gómez-Flores et al, (13) demostraron que AN estaba presente en el 86% de los sujetos con obesidad, limitando su utilidad clínica para detección de RI. En un estudio

de cohorte de 7 años en Sri Lanka (8), NAFLD se encontraba presente en 27% de los participantes con reciente diagnóstico de síndrome metabólico versus 12% sin síndrome metabólico. Este estudio no describe los predictores clínicos o posibles asociaciones con obesidad y otros desórdenes metabólicos. AS Dassanayake, et.al, demostraron la asociación de AN y NAFLD en el 80% de su población a estudio con un OR de 11.7% (95% CI 9.19-14.9, $p < 0.001$). (10) En nuestro estudio, AN en cualquier sitio tiene un OR ajustado (IMC, edad y circunferencia abdominal) de 1.976 (95% CI 0.948-4.118), lo cual demuestra que se requieren más estudios para validar su uso como herramienta diagnóstica y tamizaje en NAFLD.

Reconocemos las limitantes que puede tener nuestro estudio. La población está compuesta en su mayoría por sujetos con sobrepeso y obesidad, sin embargo, el ENSANUT 2018-19 reporta una prevalencia del 75% en la población Mexicana, que puede representar a la de nuestro estudio. Una fortaleza que debe ser resaltada, es que en nuestro estudio, demostramos la presencia de esteatosis y fibrosis hepática mediante elastografía transitoria por vibración controlada (VCTE), el cuál es un método no invasivo preferido por encima del ultrasonido hepático debido a su validación y correlación con la biopsia hepática, siendo ésta última el gold-standard para el diagnóstico. (4) La mayoría de los estudios previamente mencionados determinaron la esteatosis hepática mediante ultrasonido.

Nuestro estudio refleja que la AN en NAFLD puede tener una aplicabilidad clínica limitada para ser utilizada como una herramienta de tamizaje, pero no existen otros estudios que hayan evaluado la presencia de AN como predictor de NAFLD en población Latinoamericana.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

La prevalencia de esteatosis hepática en nuestro estudio fue de 66%, con prevalencia de sobrepeso y obesidad de 74%; lo cual se correlaciona con la prevalencia de NAFLD del 80% en pacientes con obesidad a nivel mundial. La prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población Mexicana según ENSANUT 2018-2019 es del 75% lo cual refleja la de nuestro estudio. AN se asoció a NAFLD en 74% de los participantes, con un valor diagnóstico de AN en cualquier sitio con sensibilidad del 70%. La AN si se asocia a NAFLD, con una utilidad limitada como herramienta de tamizaje. Se necesitan más estudios para mejorar la sensibilidad de AN como predictor clínico de NAFLD.

CAPITULO IX

ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas

	n = 251
Edad (media, DE, años)	39.7 (14.4)
Rango edad (años)	19 – 77
Mujeres (n, %)	160 (63.7)
Peso (mediana, IQR, kg)	77.2 (65.1 – 91)
Talla (media, SD, m)	1.64 (0.09)
IMC (media, SD, kg/m ²)	29.9 (7.3)
Clasificación IMC (n, %)	
Bajo peso [< 18.5 kg/m ²]	3 (1.2)
Normal [18.5 – 24.9 kg/m ²]	62 (24.7)
Sobrepeso [25 – 29.9 kg/m ²]	85 (33.9)
Obesidad [≥ 30 kg/m ²]	101 (40.2)
DM2 (n, %)	33 (13.1)
HTA (n, %)	31 (12.4)
Acantosis nigricans (n, %)	160 (63.7)
CAP score (media, DE, dB/m)	270 (60.6)
Esteatosis hepática (n, %)	165 (65.7)
	S1 30 (12)
	S2 13 (5.2)
	S3 122 (48.6)
Rigidez hepática (mediana, IQR, kPa)	4.1 (3.6 – 4.9)
Fibrosis hepática (n, %)	15 (6.0)
	F1 3 (1.2)
	F2 4 (1.6)
	F3 7 (2.8)

Tabla 2. Comparación entre grupos de Acantosis nigricans

	Con AN (n = 160)	Sin AN (n = 91)	Valor p
Edad (media, DE, años)	39.3 (13.3)	40.5 (16.2)	0.53
Mujeres (n, %)	109 (68.1)	51 (56)	0.06
Peso (mediana, IQR, kg)	80.85 (66.32-97.2)	71.8 (61.9-83.9)	<0.001
Talla (media, DE, m)	1.63 (0.09)	1.65 (0.10)	0.05
IMC (media, DE, kg/m ²)	31.6 (7.8)	26.9 (5.1)	<0.001
Clasificación IMC (n, %)			
Bajo peso [< 18.5 kg/m ²]	2 (1.3)	1 (1.1)	<0.001
Normal [18.5 – 24.9 kg/m ²]	28 (17.5)	34 (37.4)	
Sobrepeso [25 – 29.9 kg/m ²]	51 (31.9)	34 (37.4)	
Obesidad [≥ 30 kg/m ²]	79 (49.4)	22 (24.2)	
DM2 (n, %)	23 (14.4)	10 (11)	0.56
HTA (n, %)	23 (14.4)	8 (8.8)	0.23
CAP score (media, DE, dB/m)	282.8 (58.1)	247.6 (58.6)	<0.001
Esteatosis hepática (n, %)	118 (73.8)	47 (51.6)	0.001
S1 [248 – 267 db/m]	14 (8.8)	16 (17.6)	<0.001
S2 [268 – 279 db/m]	11 (6.9)	2 (2.2)	
S3 [≥ 280 db/m]	93 (58.1)	29 (31.9)	

Tabla 3. Precisión diagnóstica de AN para esteatosis hepática

	Esteatosis	No esteatosis
No AN	47	44
AN	118	42

Valor diagnóstico acantosis en cualquier sitio

Sensibilidad = 0.72

Especificidad = 0.5

VPN = 0.48

VPP = 0.74

LR+ = 1.46

LR- = 0.56

Tabla 4. Odds ratio para AN ajustado por IMC, edad y circunferencia abdominal

Variable	OR no ajustado	95% CI	OR ajustado	95% CI
IMC (kg/m ²)	1.398	1.275-1.532	1.104	0.962-1.266
Edad (años)	1.049	1.027-1.07	1.026	1.001-1.051
Circunferencia abdominal (cm)	1.142	1.1-1.18	1.096	1.039-1.156
AN en cualquier sitio	2.63	1.53-4.52	1.976	0.948-4.118

R² Nagelkerke=0.544

Table 5. Odds Ratio para AN en nudillos ajustado para IMC, edad y circunferencia abdominal

Variable	OR no ajustado	95% CI	OR ajustado	95% CI
IMC (kg/m ²)	1.398	1.275-1.532	1.115	0.973-1.279
Edad (años)	1.049	1.027-1.07	1.028	1.003-1.053
Circunferencia abdominal(cm)	1.142	1.1-1.18	1.095	1.037-1.156
AN en nudillos	2.074	1.218-3.53	2.094	1.007-4.35

R² Nagelkerke=0.546

Tabla 6. Regresión Multinomial

Grado de esteatosis	Variable	Exp(B) OR	95% CI
S1	IMC (kg/m2)	1.047	0.882-1.242
	Circunferencia abdominal (cm)	1.069	1.000-1.143
	Edad (años)	1.030	0.998-1.062
	AN (cualquier sitio)	1.059	0.411-2.727
S2	IMC (kg/m2)	1.072	0.863-1.332
	Circunferencia abdominal(cm)	1.084	0.992-1.185
	Edad(años)	1.065	1.014-1.120
	AN (cualquier sitio)	6.584	1.186-36.538
S3	IMC (kg/m2)	1.133	0.979-1.312
	Circunferencia abdominal(cm)	1.112	1.050-1.178
	Edad(años)	1.019	0.991-1.047
	AN (cualquier sitio)	2.367	1.043-5.371

R2 Nagelkerke=0.522, Grado de referencia: S0

Tabla 7. Análisis bioquímico comparativo entre grupos

	Con AN n=125	Sin AN n=69	Valor p	Con esteatosis n=74	Sin esteatosis n=120	Valor P
GGT (U/L)	17 (11.5-27.5)	14(10-20)	0.037	19 (13-30.5)	12.5 (10-17)	0.001
AST (UI/L)	20 (17-26)	21 (18-27)	0.52	22 (17-25)	19 (17-23)	0.02
ALT (UI/L)	21 (15.5-33.5)	22 (15.5-29.5)	0.70	24 (18-37)	17 (13-24)	0.001

Tabla 8. Comparación bioquímica entre subgrupos de esteatosis hepática

	S0 N=74	S1 N=23	S2=10	S3=87	Valor de p
GGT(U/L)	12.5(10-17)	14(10-19)	17.5(9.5-29.75)	22(15-34)	0.001
AST(UI/L)	19(17-23)	20(17-26)	19.5(16.75-24.25)	22(18-30)	0.057
ALT(UI/L)	17(13-24)	23(15-29)	20.5(18-30.75)	25(19-39)	0.001

CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(1), 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
2. Powell, E. E., Wong, V. W., & Rinella, M. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet (London, England)*, 397(10290), 2212–2224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3)
3. Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chávez-Tapia NC, et al. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática [Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006;71(4):453-459
4. Cusi, K., Isaacs, S., Barb, D., et.al. (2022). American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American

Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 28(5), 528–562.
<https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>

5. Watt, M. J., Miotto, P. M., De Nardo, W., & Montgomery, M. K. (2019). The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocrine reviews*, 40(5), 1367–1393.
<https://doi.org/10.1210/er.2019-00034>

6. González-Saldivar, G., Rodríguez-Gutiérrez, R., Treviño-Alvarez, A. M., Gómez-Flores, M., Montes-Villarreal, J., Álvarez-Villalobos, N. A., Elizondo-Plazas, A., Salcido-Montenegro, A., Ocampo-Candiani, J., & González-González, J. G. (2018). Acanthosis nigricans in the knuckles: An early, accessible, straightforward, and sensitive clinical tool to predict insulin resistance. *Dermato-endocrinology*, 10(1), e1471958.
<https://doi.org/10.1080/19381980.2018.1471958>

7. Rodríguez-Gutiérrez, R., Salcido-Montenegro, A., & González-González, J. G. (2018). Early Clinical Expressions of Insulin Resistance: The Real Enemy to Look For. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 9(1), 435–438. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0348-2>

8. De Silva, S. T., Niriella, M. A., Ediriweera, et.al. (2019). Incidence and risk factors for metabolic syndrome among urban, adult Sri Lankans: a prospective, 7-year community cohort, follow-up study. *Diabetology & metabolic syndrome*, 11, 66. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0461-7>
9. Uwaifo, G. I., Tjahjana, M., Freedman, R. J., Lutchman, G., & Promrat, K. (2006). Acanthosis nigricans in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an uncommon finding. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 12(4), 371–379. <https://doi.org/10.4158/EP.12.4.371>
10. Dassanayake, A. S., Kasturiratne, A., Rajindrajith, S., Kalubowila, U., Chakrawarthy, S., De Silva, A. P., Makaya, M., Mizoue, T., Kato, N., Wickremasinghe, A. R., & de Silva, H. J. (2009). Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease among adults in an urban Sri Lankan population. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 24(7), 1284–1288. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05831.x>
11. Watt, M. J., Miotto, P. M., De Nardo, W., & Montgomery, M. K. (2019). The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin

Resistance. *Endocrine reviews*, 40(5), 1367–1393.
<https://doi.org/10.1210/er.2019-00034>

12. Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo-Valdivia B, et al. Obesity in Mexico, prevalence and trends in adults. *Ensanut 2018-19. Salud Pública Mex.* 2020;62(6):682-692.

13. Gómez-Flores, M., González-Saldivar, G., Santos-Santos, O., Álvarez-Villalobos, N., Rodríguez-Gutiérrez, R., Tellez-Hinojosa, C., & González-González, J. (2015). Implications of a clinically ignored site of acanthosis nigricans: the knuckles. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 123(1), 27–33. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1387732>

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

María Eugenia Penados Ovalle

Candidato para el grado de
Especialista en Endocrinología

TEMA: ASOCIACIÓN ENTRE ACANTOSIS NIGRICANS Y ENFERMEDAD DE
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

BIOGRAFÍA

Datos personales: Nacida en Ciudad de Guatemala, Guatemala el 25 de octubre de 1989; hija de Francisco Javier Penados Zetina y Ana Carolina Ovalle Salguero. Estado civil soltera.

Educación: Egresada de la Universidad de San Carlos de Guatemala, grado obtenido de Licenciatura en Ciencias Médicas, Médica y Cirujana en 2014. Especialista en Medicina Interna con grado de Maestría en Hospital General San Juan de Dios de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Experiencia Profesional: Médico internista en Hospital Centro Médico, Guatemala y en Clínica de Enfermedades Infecciosas y VIH "Luis Ángel García" del Hospital General San Juan de Dios.