



UNIVERSIDAD DE CARABOBO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA

**FIRMA ESPECTRAL DE LESIONES DE ACANTOSIS NIGRICANS. SERVICIO DE
DERMATOLOGÍA DE LA CIUDAD HOSPITALARIA “Dr. ENRIQUE TEJERA”.**

VALENCIA - ESTADO CARABOBO – VENEZUELA

Autora: Boscán. María, M.

C.I.: 15.298.668

Valencia, Noviembre del 2016



UNIVERSIDAD DE CARABOBO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA

**FIRMA ESPECTRAL DE LESIONES DE ACANTOSIS NIGRICANS. SERVICIO DE
DERMATOLOGÍA DE LA CIUDAD HOSPITALARIA “Dr. ENRIQUE TEJERA”.**

VALENCIA - ESTADO CARABOBO – VENEZUELA

Trabajo de grado presentado ante la comisión de postgrado de la Universidad de
Carabobo para optar al título de especialista en Dermatología.

Autora: Boscán María M.

C.I.: 15.298.668

Valencia, Noviembre del 2016



UNIVERSIDAD DE CARABOBO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA

**FIRMA ESPECTRAL DE LESIONES DE ACANTOSIS NIGRICANS. SERVICIO DE
DERMATOLOGÍA DE LA CIUDAD HOSPITALARIA “Dr. ENRIQUE TEJERA”.**

VALENCIA - ESTADO CARABOBO – VENEZUELA

Autora: Boscán María M.

Tutora clínica: Dra. Vivas T. Sandra C.

Tutora Metodológica: Dra. Martín Emma

Asesor científico: Dr. Muñoz M. Aarón A.

Valencia, Noviembre del 2016



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

**FIRMA ESPECTRAL DE LESIONES DE ACANTOSIS NIGRICANS.
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DE LA CIUDAD HOSPITALARIA
"DR. ENRIQUE TEJERA". VALENCIA - ESTADO CARABOBO -
VENEZUELA.**

Presentado para optar al grado de **Especialista en Dermatología** por el (la) aspirante:

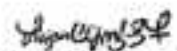
BOSCAN B., MARIA M
C.I. V - 15298668

Habiendo examinado el Trabajo presentado, decidimos que el mismo está **APROBADO.**

En Valencia, a los dos días del mes de diciembre del año dos mil dieciséis.


Prof. Hilda Romagoza (Pdte)
C.I. 7005795
Fecha




Prof. Ligia González
C.I. 1650199
Fecha




Prof. Romero Reimer
C.I. 12042680
Fecha

TG: 107-16

RESUMEN

FIRMA ESPECTRAL DE ACANTOSIS NIGRICANS.

Autor: María Mercedes Boscán

La Acantosis Nigricans (AN) es una manifestación de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, que representa un problema mundial, el diagnóstico puede realizarse por métodos ópticos no invasivos como la Espectrofotometría de Reflexión difusa (ERD) sin menoscabo de las diferencias perceptivas del evaluador. **Objetivo:** Describir la firma espectral de Acantosis Nigricans. **Metodología:** Se realizó un estudio no experimental, transversal preliminar exploratorio, con población y muestra conformada por 41 pacientes, técnica de muestreo intencional, los datos fueron recolectados en una ficha y transcritos en un formato electrónico del programa Microsoft office Excel para el análisis descriptivo de las variables y gráficos lineales de AN obtenidos a través del espectrofotómetro. **Resultados:** Se encontró alta prevalencia de obesidad y dislipidemia, en los pacientes del estudio; la curva de AN se ubicó cerca de la línea de base, en proporción al Fototipo cutáneo, el precinto de la firma espectral fue una deflexión, pendiente irregular y una segunda pendiente, explicada por el efecto de la hiperqueratosis y papilomatosis sobre el visible, expresado en trampa de luz e interferencia, fenómenos que originan la percepción “pardo oscura” por el observador; además de evidenciarse la fluorescencia de la queratina y fibras de colágeno y también, la absorción de la hemoglobina en la banda Soret, alfa y beta.

Palabras clave: Acantosis Nigricans, Espectrofotometría de reflexión difusa, color estructural.

INTRODUCCIÓN

La Acantosis Nigricans (AN) es una manifestación clínica cuyo diagnóstico, a través de la observación es relativamente sencillo, cuando se trata de placas bien desarrolladas, sin embargo al requerir métodos confirmatorios, sólo contamos con la histopatología a través de la biopsia de piel. Esta dermatosis se encuentra relacionada con la resistencia a la insulina y la dislipidemia, que representan factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus e hipertensión arterial, irreversibles y con potenciales complicaciones, incrementando la demanda de los servicios públicos de salud. Las enfermedades metabólicas pueden explicar el desarrollo de AN en respuesta a factores de crecimiento producidos por diversos tejidos, entre ellos el páncreas, pero también en menor frecuencia, por células neoplásicas como en el adenocarcinoma gástrico, presentándose en zonas atípicas de la superficie cutánea y constituyendo un reto diagnóstico para el dermatólogo.^{1, 2,3}

Por otra parte, la luz, ha despertado interés en la comunidad científica, conociéndose que la radiación electromagnética correspondiente al visible, ocupa un rango entre 400-700 nanómetros (nm) y al incidir sobre la piel presenta una serie de fenómenos ópticos, fundamentalmente esparcimiento, absorción y reflexión, en otros casos también se agregan la interferencia y fluorescencia, que resultan de la interacción luz- tejido y pueden estudiarse a través de la espectrofotometría de reflexión difusa (ERD), como un método auxiliar de diagnóstico, no invasivo con información veraz y en tiempo real, capturando uniformemente la trayectoria de la luz en la AN, sin menoscabo de las diferencias interindividuales del evaluador.^{4,5}

En este sentido; Pattamadilok y cols.^{6,7} utilizaron la ERD, para explicar la absorbancia de melanina y hemoglobina, en 8 pacientes con AN, luego determinaron Luminosidad empleando colorimetría con control de piel sana en los mismos pacientes, observando diferencias significativas entre la lesión y el control normal mayor a 3 desviaciones estándar. En otra publicación, Devpura y cols.⁸ compararon ERD y colorimetría en la evaluación de ocho pacientes con AN encontrando una sensibilidad de 87.7% y 97.2% respectivamente y también una especificidad de 94.8% y 96.4%; siendo la ERD capaz de caracterizar una lesión sobre la base de la concentración de melanina calculada y en conjunto con la Colorimetría triestímulo, puede proporcionar información confiable para cuantificar y caracterizar el cambio de color.

Ahora bien, la AN se presenta como placas irregulares, pardo oscuras aterciopeladas, en pliegue cervical, axilar e inguinal en la mayoría de los casos y los hallazgos histopatológicos fundamentales son la papilomatosis e hiperqueratosis, como consecuencia de la unión entre factores de crecimiento y los queratinocitos y se ha visto relacionada con el aumento de la presión arterial, obesidad, dislipidemia, hiperinsulinemia, enfermedades de impacto epidemiológico por su prevalencia elevada. Múltiples son las causas de AN incluyendo mutaciones del gen de leptina, en la forma sindrómica afecta al factor de crecimiento fibroblástico 3, mientras que en la idiopática o familiar no existen alteraciones genéticas ni metabólicas. Según el Fototipo hay diferencias entre individuos con tasas de obesidad similares y niveles de insulina elevados, 13.2% en los Fototipo V-VI y 5.4% en Fototipo III-IV.⁹⁻¹³

Por otra parte, Las técnicas ópticas no invasivas se han aplicado para determinar el microambiente de la piel, los pigmentos que lo constituyen y sirven de cromóforos, por su capacidad de absorber la luz que incide en ella y para establecer características distintivas entre lesiones pigmentadas y piel aparentemente normal. Las características ópticas de la luz sobre el tejido, antes calculadas de forma numérica, pueden ser obtenidas a través del uso de la ERD en la piel in vivo y en tiempo real, a partir de los fenómenos ocurridos por la interacción de la luz con la estructuras de la piel, a nivel microscópico la absorción, el esparcimiento y la fluorescencia y macroscópico el fenómeno de interferencia. Se sabe que la absorción es producida por los cromóforos presentes en la piel sana principalmente melanina y hemoglobina, en el caso del esparcimiento las fibras de colágeno de la dermis son las responsables de este fenómeno en la piel, adicionalmente la emisión de luz espontanea con longitud de onda distinta a la incidente original, puede presentarse en algunos casos particulares, constituyendo el fenómeno de fluorescencia. A nivel macroscópico se pueden presentar fenómenos de interferencia (constructiva o destructiva) debido a las diferencias del camino óptico provocado por estructuras nanométricas con un patrón determinado, generando fenómenos como atrapamiento de luz y color estructurado.¹⁴⁻¹⁶

Es por ello que como parte de una línea de investigación denominada «óptica biomédica» que permite realizar aplicaciones no invasivas, en el diagnóstico y seguimiento, entre ellas la ERD en el caso de AN, contribuimos con el conocimiento de la firma espectral en esta enfermedad. Para lograrlo se determinó la firma espectral, se describieron las características demográficas por edad y sexo, los antecedentes de

enfermedades, el Fototipo cutáneo (Fitzpatrick) y se contrastaron las curvas de la piel sana y piel con lesión de los pacientes con AN.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio no experimental, transversal de tipo preliminar exploratorio (17,18) ya que tiene como objeto documentar el resultado de una prueba diagnóstica, representada por la firma espectral de Acantosis Nigricans. La población y muestra estuvo conformada por 41 pacientes, que asistieron a la consulta de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria «Dr. Enrique Tejera» desde Abril 2015 hasta Abril 2016. La técnica de muestreo fue intencional, previo consentimiento informado de los pacientes (Anexo A). Los datos fueron recolectados en una ficha (Anexo B) Y transcritos en un formato electrónico del programa Microsoft office Excel versión 2010. Se realizó un análisis descriptivo de las variables y gráficos lineales de AN obtenidos a través del espectrofotómetro.

Se utilizó el Espectrofotómetro de Reflexión Difusa, marca Hunterlab, modelo Miniscan, con esfera integradora de 8 grados, rango espectral de 400-700nm y resolución de 10nm. Esta información fue transferida a un computador con software basado en Java, sistema operativo Microsoft Windows XP; el cual grafica la información en un eje de coordenadas donde en las X ubica las distintas longitudes de onda en un rango de 400 a 700 nm y en el eje Y la reflectancia en porcentaje sobre la piel para su análisis. A continuación se presentan los resultados.

RESULTADOS.

Se evaluaron 41 pacientes, 30 con diagnóstico clínico e histopatológico y 11 con diagnóstico clínico solamente de Acantosis Nigricans, cuyas edades estuvieron comprendidas entre 16 y 60 años con promedio de $40,1 \pm 11,7$ años. En cuanto al sexo, fueron estudiadas 25 pacientes femeninas y 16 masculinos. En la tabla No 1 vemos los antecedentes personales de dichos sujetos.

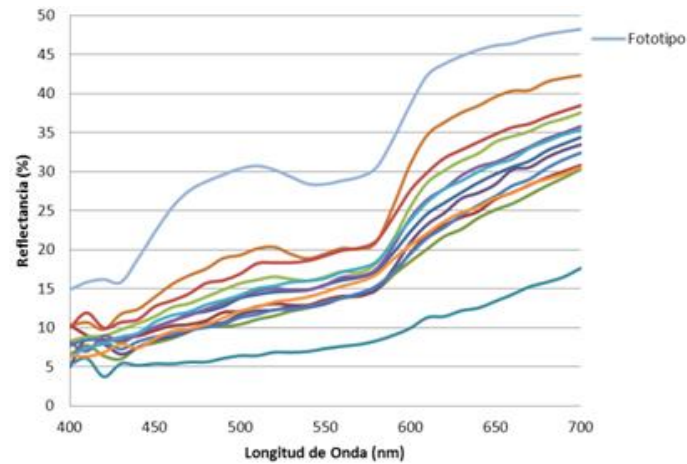
Tabla 1. Antecedentes personales de los pacientes con diagnóstico de Acantosis Nigricans. Servicio de Dermatología. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera".2015-2016

ENFERMEDAD	(n)	(%)
Obesidad	37	90,2
Dislipidemia	20	48,8
Hipertensión Arterial	15	36,6
Diabetes Mellitus	5	12,2
Sobrepeso	4	9,7
Cardiopatía	2	4,8

Fuente: Ficha de registro clínico y Espectrofotométrico

Observamos que 90.2% tenía obesidad, seguido de 48,8% con dislipidemia.

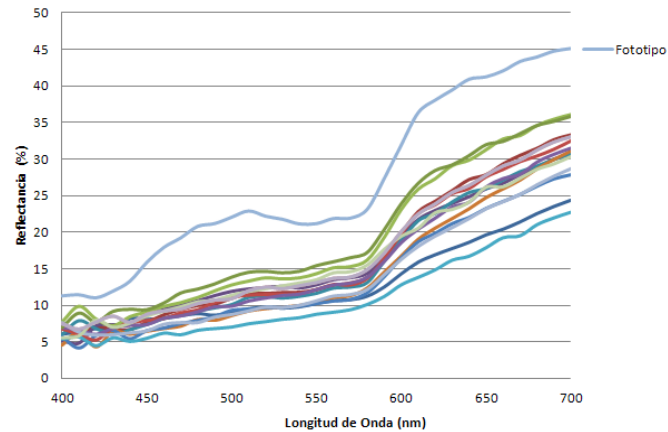
Figura 1: Contraste entre curvas espectrales de AN y piel sin lesión de los 12 pacientes
Fototipo cutáneo II. Servicio de Dermatología, CHET, 2015-2016



Fuente: Ficha de registro clínico y Espectrofotométrico

En las curvas correspondientes a AN, en relación a la reflectancia, observamos en promedio un máximo y mínimo absoluto de 32,85% y 7,02% respectivamente; en la trayectoria de la curva se aprecia un mínimo relativo en 427 nm, seguido de una pendiente con oscilaciones entre 428 y 589 nm y finaliza en una segunda pendiente a partir de 580 nm. La curva correspondiente al Fototipo II (azul clara) presenta dos deflexiones en 440 y 550 nm dos mesetas entre 500 y 650 nm.¹⁸

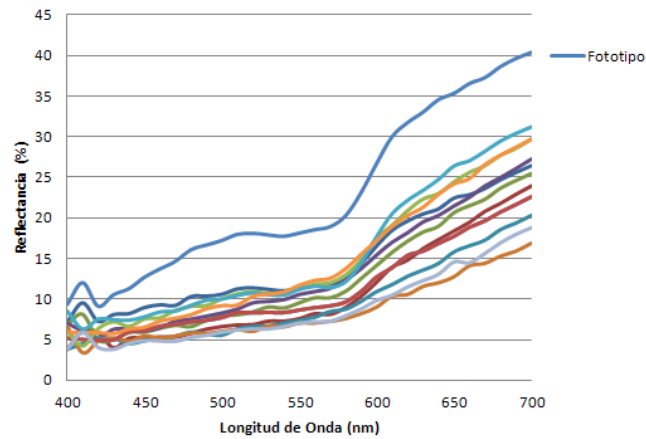
Figura 2: Contraste entre las curvas espectrales de AN y piel sin lesión de los 14 pacientes Fototipo cutáneo III. Servicio de Dermatología, CHET, 2015-2016



Fuente: Ficha de registro clínico y Espectrofotométrico

En las curvas correspondientes a AN, presentan promedio de reflectancia, máximo y mínimo absoluto de 30,61% y 5,93% respectivamente; en la trayectoria, un mínimo relativo en 428 nm, pendiente con oscilaciones entre 427 y 594 nm y finalmente una segunda pendiente a partir de 576 nm. La curva que corresponde al Fototipo III (azul clara) presenta dos deflexiones en 420 y 550 nm dos mesetas entre 500 y 650 nm.¹⁸

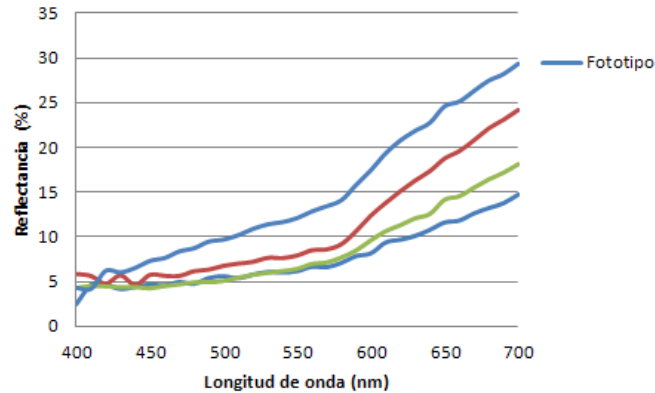
Figura 3: Contraste entre las curvas espectrales de AN y piel sin lesión de los 12 pacientes Fototipo cutáneo IV. Servicio de Dermatología, CHET, 2015-2016



Fuente: Ficha de registro clínico y Espectrofotométrico

Las curvas correspondientes a AN, en promedio, presentan reflectancia, con máximo y mínimo absoluto de 24,54% y 4,85% respectivamente; en su trayecto muestra un mínimo relativo en 421 nm, seguido de una pendiente con oscilaciones entre 428-623 nm finalizando en otra pendiente a partir de 575 nm. La curva correspondiente al Fototipo III (azul clara-arriba) presenta dos deflexiones en 420 y 550 nm dos mesetas entre 500 y 650 nm. ¹⁸

Figura 4: Contraste entre las curvas espectrales de AN y piel sin lesión de los 3 pacientes Fototipo cutáneo V. Servicio de Dermatología, CHET, 2015-2016



Fuente: Ficha de registro clínico y Espectrofotométrico

En la AN, la reflectancia de la curva espectral, presenta promedios de máximo y mínimo absoluto de 19,32% y 3,40% respectivamente; también se aprecia un mínimo relativo en 436 nm, seguido de una pendiente con oscilaciones entre 436-660 nm y finaliza con otra pendiente a partir de 586 nm. La curva correspondiente al Fototipo V (azul clara) presenta dos deflexiones en 430 y 550 nm dos mesetas entre 500 y 650 nm.¹⁸

DISCUSIÓN

En la mayoría de los pacientes de este estudio se encontró alta prevalencia de obesidad y dislipidemia, hallazgo que se correlaciona con el aumento de estas patologías a nivel mundial incluyendo la población más joven.^{11,20}

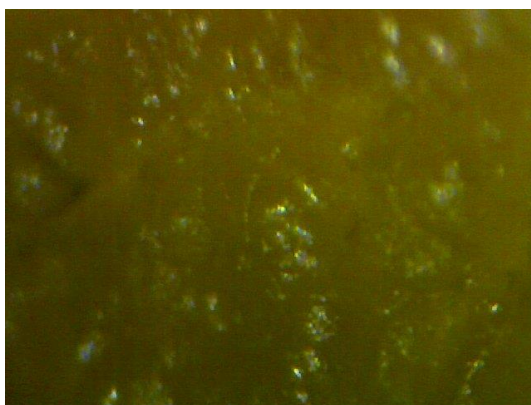
Se encontró, en la mayoría de los casos, que la curva de AN estaba ubicada mas cerca de la línea de base, de forma proporcional al Fototipo cutáneo, corroborando los hallazgos encontrados por Pardo¹⁹ al señalar que el porcentaje de reflectancia, disminuye al aumentar el Fototipo y la ley de Beert-Lambert ratifica la relación proporcional entre la cantidad de melanina y la absorbancia, a mayor cantidad de melanina más cercana a la línea basal será la curva de reflectancia difusa de la piel.²¹ independientemente de los fenómenos ópticos adicionales característicos de la firma espectral de la AN cuyo precinto es una deflexión, pendiente con oscilaciones y una segunda pendiente.

La deflexión, observada al inicio de la curva espectral de la AN, se debe a la absorción de la Hemoglobina oxigenada y desoxigenada en la banda Soret, que muestra una alta sensibilidad óptica.^{22,23}

La primera pendiente, con oscilaciones, no pudo explicarse por el incremento de los cromóforos en la piel ya que en AN no ocurre este fenómeno y al evaluar con mayor aumento la placa, se evidenció ausencia de pigmentación y un patrón reticulado de queratinocitos (Imagen 1) hallazgo esperado, por cuanto histológicamente son la hiperqueratosis y papilomatosis los cambios más importantes ; El fenómeno que ocurre es por ende de Interferencia destructiva y no de absorción; pues tras la segmentación

de los filamentos intermedios de queratina, en proyección 3D con microscopía confocal, se observa que forman un complejo andamiaje, independiente de las células epiteliales y sus componentes fuertemente interconectados, determinan, desde el punto de vista óptico el patrón de Speckle o trampa de luz, que produce el fenómeno de interferencia al exhibir la estructura que la modifica y en consecuencia genera la percepción del color^{16, 24,25}

Imagen 1. Dermatoscopía de placa de AN 40x

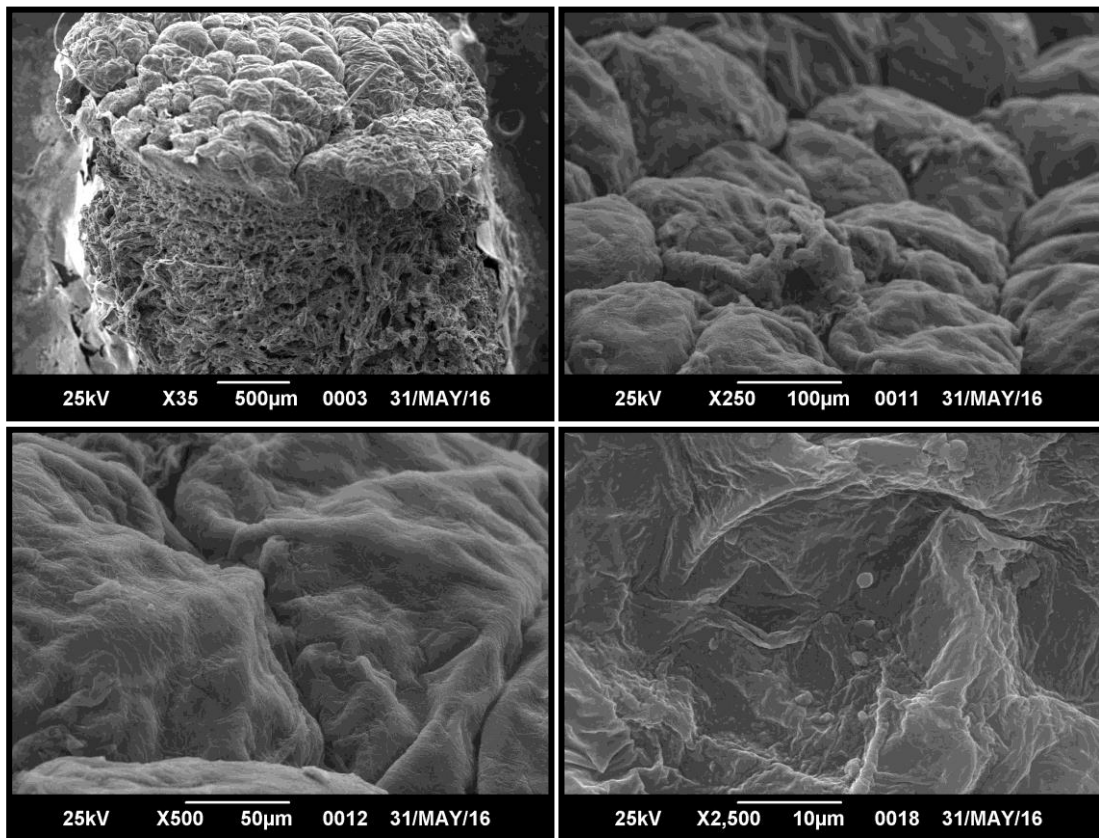


Fuente: Laboratorio de Imágenes CIMBUC

Los patrones de moteado, formados por la interferencia aleatoria de ondas en la superficie óptica, ha encontrado aplicaciones en el campo biomédico para explicar la etiología de muchas patologías, entre ellas las cardiovasculares, en las que empleando imágenes de ultrasonido se evaluaron los patrones de Speckle. La dinámica del citoesqueleto expresada en proteínas fluorescentes, genera una imagen tridimensional, tras la impronta de luz que contrasta con el patrón moteado (Speckle), observado en la microscopía 3D^{27,28} Por estos hallazgos, se realizó el estudio de microscopía electrónica a un fragmento de piel con AN y se obtuvo una imagen de la superficie que

muestra un patrón en empedrado con autosimilitud en todas las escalas, lo cual concuerda con el patrón de Speckle enunciado (imagen 2) y comparte similares características con estructuras nanométricas en la naturaleza que exhiben color estructural²⁸⁻³⁰

Figura 2. Microscopía electrónica de fragmento de piel con Acantosis Nigricans



Fuente: Laboratorio de microscopía electrónica de la Universidad “Simón Bolívar”- Caracas Venezuela

En el caso de la segunda pendiente, podría explicarse por dos hechos fundamentales, por un lado, al inicio, la absorción de hemoglobina oxigenada y desoxigenada (bandas

alfa y beta) que en las placas de menor grosor se aprecia mucho mejor y la fluorescencia de los queratinocitos y fibras de colágeno, estimulada por el visible y exponiéndose entre nm,.^{26,27}

Es importante señalar, que para la aplicación de las técnicas ópticas no invasivas empleadas para la evaluación de la AN, debe considerarse la característica estructural del color, por lo tanto, en estudios antes publicados, existe un sesgo en los resultados obtenidos, en virtud de que la medición se realiza en un solo ángulo de iluminación, siendo en este caso más importante determinar el porcentaje de reflectancia o luminosidad, que establece la cantidad de luz recuperada a través de la técnica.

CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos se puede evidenciar que no es la melanina la que rige el comportamiento de la curva espectral de la AN, contrario a lo referido por Pattamadilok y Devpura;^{7,8} este hecho era evidente, ya que en la histopatología los hallazgos característicos de esta entidad son hiperqueratosis, papilomatosis y acantosis, y no un aumento de la melanina, por ello la firma espectral está regida por la trampa de luz o patrón de Speckle en la dinámica del citoesqueleto, expresada en hiperqueratosis y papilomatosis, que promueve el fenómeno óptico de interferencia destructiva y en consecuencia la percepción por el observador del color “pardo oscuro”; sin embargo también se visualiza, la absorción de la hemoglobina en la banda Soret y en algunos casos de placas de AN menos engrosadas, de las bandas alfa y beta y finalmente el fenómeno de fluorescencia.

La AN se relacionó a enfermedades metabólicas sobretodo síndrome metabólico en concordancia con lo publicado por Chen y cols.³¹ Quienes encontraron AN como un marcador de hiperinsulinemia en los pacientes y la edad promedio fue levemente mayor a la encontrada por otros autores como Ayaz T y cols.³²

Las diferencias entre la curva espectral de la piel sana y la de AN, se basan fundamentalmente, en los elementos que influyen y modifican la reflectancia difusa, que en el caso de la piel sana es la absorción, fenómeno óptico producido por los cromóforos de la piel y en contraste, en la AN, es la interferencia destructiva ocasionada en la estructura de auto-similitud nanométrica de la hiperqueratosis.

RECOMENDACIONES:

1. Verificación del efecto de la rugosidad en la curva, debido a que observamos que en algunos casos la curva presentaba oscilaciones hasta 700 nm para AN severas independientemente del Fototipo cutáneo
2. Establecer un método de evaluación óptico de la severidad de la AN considerando (rugosidad, extensión, luminosidad)
3. proponer el Análisis tricromático de las fotografías clínicas, para la determinación de la luminosidad como técnica óptica no invasiva.
4. Establecer diferencias o semejanzas entre los tipos de AN (benigna y maligna)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morán y cols. Mellitus Diabetes. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 28 (2012): [Consultado en Marzo 2015] S37. Disponible en: http://66.197.58.78/ringworm_article_8.htm
2. Lazzarini R, Simone K, Queiroz G, Courral I, Magliari ME, Feder CK, et al. Malignant acanthosis nigricans: report of a case Dermatol Online J. 2014 Apr. [consultado en Febrero 2015]16;20(4):22377. PMID: 24746313 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
3. Integrative medical Biochemistry [serie en Internet]. Chicago: King MW PhD; C2015 [updated Apr 2016 cited May 2016] Growth factor. Disponible en: themedicalbiochemistrypage.org/growth-factors.php
4. Cubero M, Casado Naturaleza de la luz. En: Cubero M, Casado F. directores. La luz en la producción de televisión conceptos y teorías. Marcombo S.A. Barcelona España 2006 Cap. I 22-23, Cap. VII 353-354
5. Chronister CL, Gurwood AS, Burns CM, Merckle SJ. Leber's hereditary optic neuropathy: a case report. Optometry. 2005 May; [Consultado en Marzo 2015] 76(5):302-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15884420>
6. Pattamadilok B, Devpura S, Zain U, Vemulapalli P, Henderson M, Steven J, et al. Diffuse Reflectance Spectroscopy and Colorimetry as a Diagnostic Tool for Acanthosis Nigricans. Bulletin of the American Physical Society APS March Meeting 2011 March

[Consultado en Febrero 2015] Volume 56, Number 1 21–25; Disponible en:
<http://meetings.aps.org/Meeting/MAR11/Session/C1.211>

7. Pattamadilok B, Devpura S, et al. Quantitative skin color measurements in acanthosis nigricans patients: colorimetry and diffuse reflectance spectroscopy. Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine. 2012 Aug 28 (4) 213–215. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2012.00663.x

8. Devpura S, et al. Critical comparison of diffuse reflectance spectroscopy and colorimetry as dermatological diagnostic tools for acanthosis nigricans: a chemometric approach. Biomedical optics express 2011 Jun 1; 2(6):1664-73. [PMID: 21698027]

9. Meghana Madhukar Phiske. An approach to acanthosis nigricans. Indian Dermatol online j. 2014 Jul-Sep.; [Consultado en Febrero 2015] 5(3): 239–249. DOI: 10.4103/2229-5178.137765 Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4144206/>

10. Atwa, M y cols. Serum leptin, adiponectin, and resistin among adult patients with acanthosis nigricans: correlations with insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease. International journal dermatology. 2013 Oct 29. DOI: 10.1111/ijd.12340. [Epub ahead of print]

11. Organización Mundial de la Salud (OMS) Centro de prensa, nota descriptiva. Enero 2015 N° 311 [consultado en Marzo 2015] Disponible en:
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/

12. Andiran N, Celik N, Andiran F. Homozygosity for two missense mutations in the leptin receptor gene (P316:W646C) in a Turkmenian girl with severe early-onset obesity. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011; [Consultado en Marzo 2015] 24(11-12):1043-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308862>

13. Mazen I1, El-Gammal M, Abdel-Hamid M, Farooqi IS, Amr K. Homozygosity for a novel missense mutation in the leptin receptor gene (P316T) in two Egyptian cousins with severe early onset obesity. Mol Genet Metab. 2011 Apr; [Consultado en Marzo 2015] 102(4):461-4. doi: 10.1016/j. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306929>

14. Cordo M, Sendra J, Viera A, Santana A, López S. Diferenciación de piel sana y lesiones cutáneas pigmentadas mediante espectroscopía de reflectancia óptica difusa. Opt. Pura Apl. 2006; [Consultado en Marzo 2015] 39 (4): 341-354. Disponible en: <http://europa.sim.ucm.es/compludoc/AA?articuloid=580991>

15. Marchesini R, Clemente C, Pignoli E, Brambilla M. "Optical properties of in vitro epidermis and their possible relationship with optical properties of in vivo skin." Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 16.2 (1992): [Consultado en Marzo 2015] 127-140. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/101113449280004F>

16. Calvo ML. Óptica avanzada. 1ª. ed. Barcelona España: Ariel Ciencias editores; 2002.

17. Carnero Pardo C. Evaluación de las pruebas diagnósticas. En Revista de Neurología.

Almeria España 2005; [Consultado en Marzo 2015] 40(11): 641-643 Disponible en:
www.researchgate.net/.../Cristobal.../00b7d5243662779458000000.pdf

18. _Supo J. Seminario de Investigación científica sinopsis del libro. Metodología de la investigación para ciencias de la salud. Bioestadístico. 2014

19. Pardo E. Firmas espectrales de fototipos cutáneos de habitantes de Venezuela [trabajo especial de grado] Valencia-Estado Carabobo-Venezuela. Universidad de Carabobo; 2015

20. Pires A, Martins P, Pereira AM, Silva PV, Marinho J, Marques M, Castela E, Sena C, Seíça R. Insulin resistance, dyslipidemia and cardiovascular Changes in a group of obese children. Arq Bras Cardiol. [revista en Internet]; 2015 Apr; . [Consultado en marzo 2016]. 104(4):266- 73. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25993589>

21. Zonios G, Bykowski J, Kollias N. Skin Melanin, Hemoglobin, and Light Scattering Properties can be Quantitatively Assessed in vivo Using Diffuse Reflectance Spectroscopy. Journal of Investigative Dermatology. [Internet]; 2001; 117: 1452-1457. [Consultado en marzo 2016]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886508>

22. Peñuela OA. Hemoglobina. Una molécula modelo para el investigador. Colomb med [revista en línea]. 2005 [citado 9 Ene 2016] 36(3). Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/366/1136>

23. Robledo H. Principios generales de la luz láser en cirugía cutánea y su interacción tisular. Cir Esp [revista en línea] 2001 [citado 9 Ene 2016] 69(5). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-principios-generales-luz-laser-cirugia-13014556>

24. Gerlin H, Reinhard w, Rudolf L, Til A. 3D segmentation of keratin intermediate filaments in confocal laser scanning microscopy. Opt Express [en línea] 33rd Annual international conference of the IEEE, EMBS. Boston Massachusetts. sept. 2011 [consulted May 2016] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22256135>

25. Martín F. Quantum mechanics: Thought experiments made real. Nat photonics. [Revista on line] 2015 [Consultado 17 febrero 2011]; 9(2):76-77. Disponible en: <http://www.nature.com/nphoton/index.html>

26. Pena A, Strupler M, Boulesteix T, Schanne-Klein M. Spectroscopic analysis of keratin

endogenous signal for skin multiphoton microscopy. Opt Express. 2005 Aug [en línea].
[Consulted May 2016] 8;13(16):6268-74. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=spectroscopic+analysis++of+keratin+endogenous>

27. Pino F. El espectro visible. Ciencia y Tecnología [página principal de Internet].
[Actualizado 2011; fecha de acceso 9 Ene 2016] Disponible en:
www.batanga.com/curiosidades/2011/10/02/el-espectro-visible-de-luz

28. Clint Landrock. How to make color with holes [videocinta]. Veritasium trailer
colaboraciones TechNyou. Ene 2013 Disponible en:
<https://www.youtube.com/watch?v=x4I9mmd-2Rc>

29. Babak S PhD. Zoom into a blue morph butterfly wing, from macro to nano.
[Videocinta].
San Francisco-Berkeley. The Lawrence Hall of Science. 2011. Disponible en:
www.nisenet.org/.../zoom-blue-morpho-butterfly

30. Lu BR, Xu C, Liao J, Liu J, Chen Y. High-resolution plasmonic structural colors from
nanohole arrays with bottom metal disks. Pubmed [en línea] Apr 2016 [consultado el
22 Apr 2016] 41(7):1400-3. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27192246>

- 31.Chen JQ, Fang LJ, Song KX, Wang XC, Huang YY, et al. Serum Irisin Level is Higher and Related with Insulin in Acanthosis Nigricans-related Obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes. [en línea] 2016 Mar [consultado el 5 may 2016];124(3):203-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26588491>
- 32.Ayaz T, Baydur S, Sahin OZ. Relation of Acanthosis nigricans to metabolic syndrome in overweight and obese women. Metab Syndr Relat Disord.[en línea] 2014 Aug;[consultado 5 May 2016] 12(6):320-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24650208>



Universidad de Carabobo
Facultad de Ciencias de la Salud
Dirección de Estudios de Postgrado
Programa de Especialización en
Dermatología



ANEXO A

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Yo. _____ . C.I: _____ . Acepto participar en el estudio titulado **Firma espectral de Acanthosis Nigricans**, el cual será llevado a cabo por **Boscán María Mercedes**, a quien autorizo a obtener información necesaria de mi Historia clínica, Registro Iconográfico y la medición mediante el espectrofotómetro de reflexión difusa. Aclarando que dichos datos solo podrán ser utilizados para este estudio y deben ser mantenidos y publicados de forma anónima.

FIRMA DEL PACIENTE: _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

CC. O HUELLA: _____

FIRMA DEL TESTIGO O RESPONSABLE DEL PACIENTE: _____

NOMBRE DEL TESTIGO RESPONSABLE DEL PACIENTE: _____

CC. O HUELLA: _____

RELACIÓN CON EL PACIENTE: _____



Universidad de Carabobo
Facultad de Ciencias de la Salud
Dirección de Estudios de Postgrado
Programa de Especialización en
Dermatología



ANEXO B

**FIRMA ESPECTRAL DE ACANTOSIS NIGRICANS. SERVICIO DE
DERMATOLOGIA. CIUDAD HOSPITALARIA "Dr. ENRIQUE TEJERA".2015- 2016
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Nº		Nº HISTORIA	FECHA:		
NOMBRE Y APELLIDO					
EDAD		SEXO			
DIRECCIÓN					
TELEFONO					
COMORBILIDADES					
DIAGNÓSTICO DERMATOLÓGICO					
FOTOTIPO SEGÚN LA ESCALA DE FITZPATRICK		TIPO	COORDENADAS CROMATICAS		
			L	a*	b*
SITIO DE MEDICIÓN					
CURVA ESPECTRAL		Nº			