UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

“MICROPUNCIONES CON CÉLULAS MADRE DEL FOLÍCULO PILOSO EN ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA”

Por

DRA. GISELLE RODRIGUEZ TAMEZ

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

DICIEMBRE 2022

"MICROPUNCIONES CON CÉLULAS MADRE DEL FOLÍCULO PILOSO EN ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA"

Aprobación de la tesis:

Dr. med. Osvaldo Vázquez Martínez
Director de tesis

Dr. en C. Jorge Lara Arias
Co-director de tesis

Dra. Alejandra Villareal Martinez.
Co-directora de tesis

Dra. med. Minerva Gómez Flores
Coordinadora de Enseñanza

Dr. med. Jorge Ocampo Candiani
Profesor Titular del Programa y Coordinador de Investigación

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

DEDICATORIA

A mis padres Nancy y José Ramón, quienes han sido mi máximo soporte en este camino y les debo todo lo que he logrado y quien soy en este momento. Gracias por ser el máximo ejemplo e inspiración para mí, por estar conmigo y apoyarme desde el primer día de clases en medicina hasta concluir la residencia. Siempre estaré eternamente agradecida por estar a mi lado en cada una de las etapas de mi vida y nunca dejarme caer. A mis hermanos, Melanie y José Ramón (JR), por ser una fuente constante de alegría y apoyo para mí. Gracias familia por ser mi estrella guía y siempre acompañarme e impulsarme en cumplir mis sueños y nunca dejar de creer en mí.

A mi director de tesis el Dr. med Osvaldo Vázquez, quien ha sido mi mentor en este camino de la dermatología desde pregrado y a quien le tengo mucha gratitud y admiración. A mis codirectores de tesis, el Dr. en C. Jorge Lara y la Dra. Alejandra Villarreal, gracias por confiar en mí, por sus enseñanzas, paciencia y apoyo a lo largo de este camino para culminar mi tesis de especialidad.

Gracias a todos mis maestros por sus enseñanzas, en especial a la Dra. med. Minerva Gómez y la Dra. med. Maira Herz, por ser fuente de inspiración para mí y hacer crecer aún más en mi el amor por la dermatología clínica. Gracias al Dr. med. Jorge Ocampo Candiani, por darme la oportunidad de realizar la especialidad en Dermatología en el lugar de mis sueños.

A mis pasantes, Dra. María José Hernández y Dra. Maureen Romero, por su trabajo incondicional y sin quienes no hubiera sido posible llevar a cabo de forma exitosa este estudio de investigación. Gracias por todo su apoyo y colaboración para concluir este proyecto.

A mis hermanos de generación, Emmanuel, Moly, Vale, Michelle y Cecy, gracias por su amistad y apoyo incondicional durante estos 4 años. El camino fue más sencillo y divertido con ustedes a mi lado.

A mis colegas y familia por elección, quienes me han acompañado a lo largo de esta aventura de la medicina y posteriormente en la especialidad, Cinthia, Kimberly, Raúl, Marco, y Javi, gracias por ser una fuente grandísima de apoyo y felicidad, y estar conmigo en las buenas y en las malas y nunca soltarme.

A todas las personas que me acompañaron en este camino, amigos, familia, y compañeros de otras especialidades. Gracias a aquellos que fueron una luz alumbrando el camino cuando más lo necesité.

A mis compañeros residentes de otras generaciones y futuros colegas, gracias por su cariño y confianza, y sobre todo por impulsarme a seguir aprendiendo juntos por el bien de nuestros pacientes.

Y finalmente agradezco a quien sin él nada hubiera sido posible, a Dios. Gracias por no dejarme sola en ningún momento, por darme las fuerzas necesarias para salir adelante cuando sentía el mundo se me venía encima. Por enseñarme que rodeada de las personas correctas soy capaz de lograr todo lo que sueño. Ahora más que nunca sé tus planes siempre son perfectos aunque no los entendamos en el momento.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I Página

1. RESUMEN 01

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN 03

Capítulo III

3. HIPÓTESIS 10

Capítulo IV

4. OBJETIVOS 12

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS 13

Capítulo VI

6. RESULTADOS. 20

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN 31

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN 35

Capítulo IX

9. ANEXOS 36

9.1 Consentimiento Informado 36

9.2 Formato de reclutamiento 44

9.3 Ejemplo Trichoscale 46

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA 47

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 50

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla **Página**

1. Tabla demográfica 21

2. Evaluación Hamilton-Norwood 21

3. Evaluación Escala Visual Fotográfica 23

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura **Página**

1. Escala de Hamilton- Norwood ……..……..……..……..……..……..……..……. 06

2. Diagrama de sujetos incluidos…… 20

3. Fotografías clínicas y tricoscópicas - Mejoria marcada…… 24

4. Fotografías clínicas y tricoscópicas - Mejoria leve……24

5. Fotografías clínicas y tricoscópicas - Mejoria leve……25

6. Fotografías clínicas y tricoscópicas - Empeoramiento……25

7. Densidad folicular en área frontal…… ……26

8. Densidad folicular en área occipital ……27

9. Grosor del cabello en área frontal……. 27

10. Grosor del cabello en área occipital ……28

11. Relacion cabellos terminales/vellosos área frontal …… 29

12. Relación cabellos terminales/vellosos área occipital 29

13. Evaluación de la calidad de vida (DLQI).....30

LISTA DE ABREVIATURAS

AGA: Alopecia Androgenética

DLQI: Dermatology Life Quality Index

FDA: Food Drug Administration

DHT: Dihidrotestosterona

ECC: Ensayo Clínico Controlado

CAPÍTULO I

RESUMEN

La alopecia androgenética (AGA) representa la causa más frecuente de caída progresiva del cabello, siendo una entidad con una patogénesis poligenética y multifactorial. Tiene un impacto importante en la calidad de vida, especialmente cuando se presenta de forma prematura, por lo que el diagnóstico y tratamiento oportuno son imperativos para evitar la progresión de la alopecia, recuperar el crecimiento del cabello y disminuir los efectos negativos psicológicos. A pesar de tener una alta prevalencia, pocos tratamientos están aprobados en la actualidad, y en ocasiones pueden no ser eficaces o presentar eventos adversos asociados. Debido a esto, nuevas terapias que sean eficaces y seguras para la AGA son necesarias. La terapia celular con células madre es un tratamiento prometedor en diversas áreas de la dermatología. En tricología, se ha utilizado en múltiples tipos de alopecias, siendo la más frecuente la AGA. Sin embargo, hasta la fecha pocos estudios han evaluado su eficacia en AGA masculina exclusivamente. Este estudio, representa el primer ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego que evalúa la eficacia y seguridad de micropunciones con células madre del folículo piloso en AGA masculina. Se aleatorizaron 32 sujetos de estudio a 2 grupos de tratamiento: grupo 1 (células madre) y grupo 2 (placebo). Se realizaron 4 sesiones de micropunciones con intervalos de 4 semanas. Se tomaron fotografías clínicas y tricoscópicas, además de realizar fototricogramas de forma basal, y al mes y 2 meses respectivamente de haber finalizado el tratamiento. Adicionalmente se evaluaron las fotografías mediante la Escala Global

Fotográfica por 2 investigadores independientes. Para la solución de células madre, se tomaron 2 biopsias de piel cabelluda de 4mm de la zona occipital y se procesaron según el protocolo descrito a detalle en los materiales y métodos. Al evaluar la eficacia, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa para el incremento de la densidad capilar y grosor folicular. Al evaluar la relación cabellos terminales/cabellos vellosos, en el grupo de células madre se presentó un incremento a partir del mes de la última sesión de tratamiento al compararse con placebo; sin embargo esto no fue estadísticamente significativo. Se requieren futuros estudios con mayor período de seguimiento para evaluar mejor el efecto y seguridad de esta nueva modalidad terapéutica.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

La alopecia androgenética (AGA), o alopecia en patrón (masculino o femenino) representa la causa más frecuente de caída progresiva del cabello (1). Es una entidad con una patogénesis poligenética y multifactorial (2). En los varones la dihidrotestosterona juega un papel fundamental al inducir miniaturización de los folículos pilosos, trasformando los cabellos terminales en vellosos (3)Su incidencia aumenta con la edad, llegando a afectar hasta el 90% de los hombres caucásicos en la octava década de la vida (4). La AGA tiene un impacto importante en la calidad de vida, especialmente cuando se presenta de forma prematura. En consecuencia, el diagnóstico y tratamiento oportuno son imperativos para evitar la progresión de la alopecia, recuperar el crecimiento del cabello y disminuir los efectos negativos psicológicos asociados (2).

Epidemiología

Afecta tanto a la población masculina como femenina, con un predominio marcado en los varones. Se presenta aproximadamente en el 30-50% de los hombres y en el 30% de las mujeres de mediana edad (4). Tiene una incidencia y prevalencia creciente con la edad, llegando a afectar hasta el 80% de los hombres y el 50% de las mujeres para la séptima década de la vida (1)Respecto a la etnia, la caucásica es la raza más frecuentemente afectada por esta entidad clínica (2).

Fisiopatología

La patogénesis de la AGA incluye 3 factores principales: la genética, los andrógenos y la inflamación. Respecto a la genética, la herencia puede llegar a predisponer hasta en un 80% de los casos. Sin embargo debido a la variabilidad en la expresión génica, podemos encontrar diferentes espectros de presentación clínica; desde casos tempranos con presentación en la adolescencia, hasta la presentación clásica en hombres de mediana edad (4). Por otra parte, los andrógenos juegan un rol fundamental en la fisiopatología de la AGA masculina. Los andrógenos, principalmente la dihidrotestosterona (DHT), ejercen múltiples efectos sobre las células de los folículos pilosos. Inducen la conversión de cabellos terminales a cabellos vellosos, proceso conocido como “miniaturización”. Este efecto se lleva a cabo al acortarse la fase anágena y posterior ascensión del folículo piloso a la dermis papilar. Adicional a los mecanismos previamente mencionados, la fase telógena se prolonga, resultando en conjunto en una disminución progresiva de la densidad capilar (1,4). Por otra parte, se ha descrito el papel que juega la inflamación crónica en la AGA masculina mediante la desregulación de citocinas proinflamatorias. Evidencia reciente ha propuesto que la radiación UV, contaminantes, el estrés oxidativo y la microbiota son factores que participan en el microambiente de la inflamación crónica en AGA masculina resultando en la atrofia folicular (4).

Presentación clínica y Evaluación

La AGA masculina se caracteriza clínicamente por una disminución progresiva de la densidad capilar en la región fronto-temporal y en vértex(5). Adicionalmente, se puede acompañar de aclaramiento del color del cabello, seborrea, eritema, prurito, hormigueo y/o ardor (4). Caracteristicamente se observa un aumento en el número de cabellos vellosos (diámetro <0.03 mm) y una disminución de los cabellos terminales (>0.03 mm), esto llevando a una proporción de pelos terminales/vellosos a menos de 4:1 (4). Un hallazgo muy común es la anisotricosis, la cual es una variación >20% en el diámetro folicular en las regiones dependientes de andrógenos(5). A la tricoscopía podemos observar un aumento en el número de cabellos vellosos/miniaturizados, puntos amarillos, unidades pilosebacéas con un solo folículo e hiperpigmentación perifolicular (6). Para la evaluación clínica y clasificación de la AGA masculina se utiliza la Escala de Hamilton-Norwood en la que se describen 12 grados de severidad:Tipo I, Tipo II, Tipo III, Tipo III vértex, Tipo IV, Tipo V, Tipo VI, Tipo VII, Tipo IIA, Tipo IIIA, Tipo IVA y Tipo VA (5). Acorde a la severidad de la AGA masculina según Hamilton-Norwood, se pueden utilizar diferentes líneas de tratamiento.

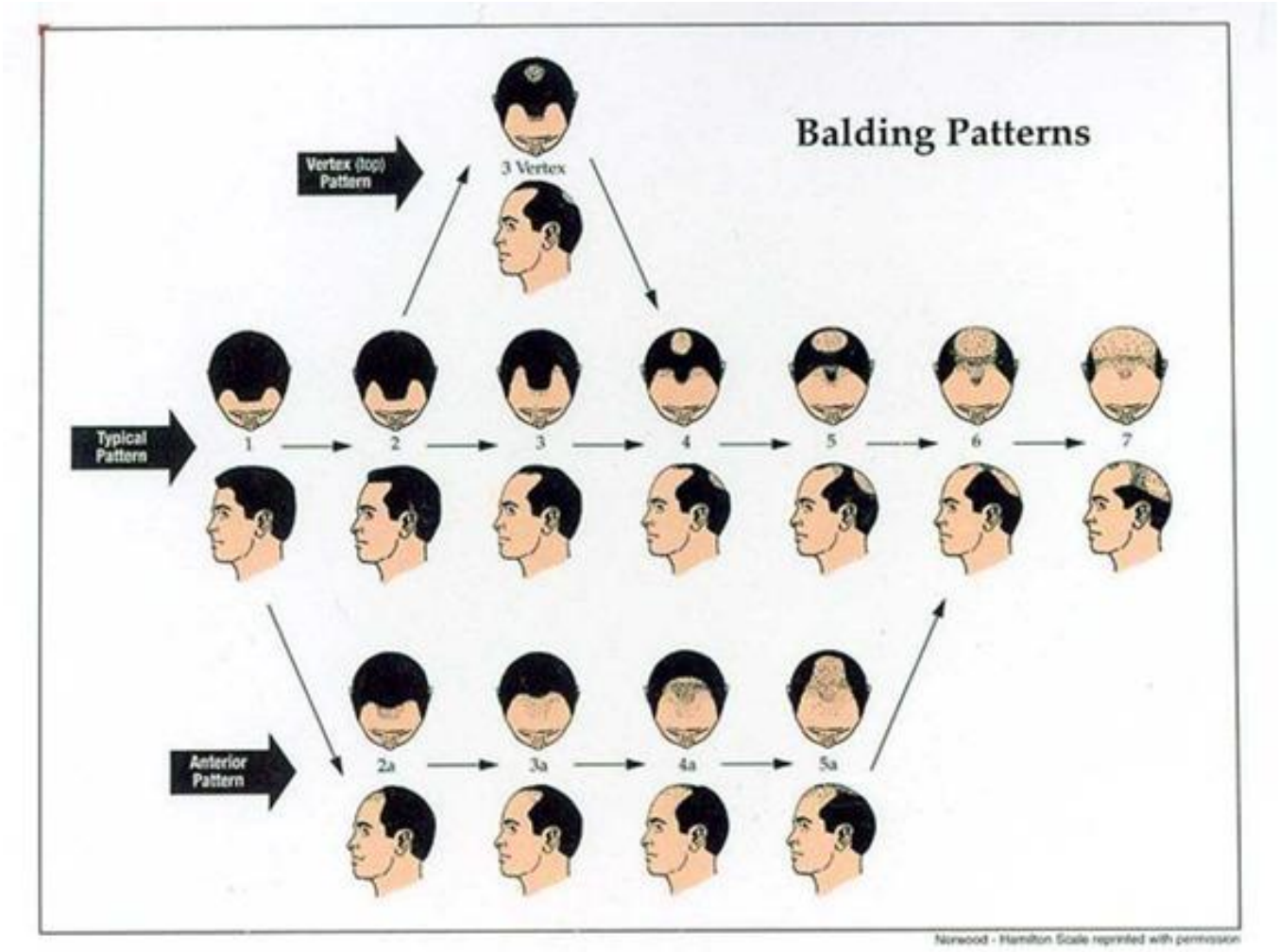


Figura 1. Escala de Hamilton – Norwood. Clasificación de AGA masculina. Imagen extraída de Cranwell W, Sinclair R. Male Androgenetic Alopecia. (Uptaded 2016 Feb 29). In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext (Internet). South Dartmouth (MA): MDText.com,Inc.; 2000-. Available from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278957/

Tratamiento

A pesar de la alta prevalencia de la AGA masculina, los tratamientos aprobados son limitados (2). La finasterida, el minoxidil tópico y el láser de baja intensidad son los únicos tratamientos no quirúrgicos en la actualidad aprobados por la FDA para el tratamiento de la AG. El uso combinado de finasterida y minoxidil tópico en los varones ha demostrado mejores resultados a comparación de la monoterapia (3). Adicional a las terapias aprobadas, en la práctica clínica se utilizan diversas opciones tanto tópicas como sistémicas para la AGA masculina. Estas incluyen el minoxidil oral en diferentes dosis, así como otro inhibidor de la 5 alfa reductasa, el dutasteride. Ambas terapias sistémicas han demostrado ser eficaces y seguras, sin embargo no se encuentran aprobadas por la FDA. Otras opciones terapéuticas disponibles son la finasterida y dutasterida tópica, plasma rico en plaquetas, exosomas, células madre mesenquimales, microneedling, mesoterapia, entre otros (1).

Microneedling o Micropunciones

Las micropunciones o “microneedling” es un procedimiento dermatológico mínimamente invasivo en el que mediante agujas finas se realizan múltiples microperforaciones en la epidermis. Este tratamiento induce la formación de colágeno, la neovascularización y producción de factores de crecimiento en las áreas de piel tratadas (4). Se ha utilizado en un amplio espectro de afecciones dermatológicas tanto médicas como cosméticas, destacando su uso en algunos tipos de alopecia, principalmente en alopecia areata y alopecia androgenética. Su utilización en piel cabelluda ha demostrado incrementar el crecimiento del

cabello, mediado por la liberación de factores de crecimiento derivados de plaquetas, factores de crecimiento epidérmicos y activación del bulbo del cabello. Actualmente no existe un protocolo de tratamiento específico de micropunciones para la AGA masculina. Sin embargo ,parece tener efecto en el aumento de la densidad capilar y mejoría en la calidad del cabello en general (7) . Adicionalmente, las micropunciones facilitan la penetración de diversas terapias coadyuvantes, funcionando como un sistema de liberación de medicamentos, por lo que se puede utilizar en conjunto con minoxidil tópico, dutasterida en solución, plasma rico en plaquetas, células madre mesenquimales, etc (8).

Células madre

Las células madre son células pluripotencionales con efectos prometedores en la medicina regenerativa. Además de diferenciarse en líneas celulares mesenquimales, se caracterizan por secretar diversos factores de crecimiento (9) Su efecto ha sido reportado en estudios recientes, donde han demostrado promover el crecimiento del cabello mediante la secreción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento similar a insulina y factor de crecimiento derivado de plaquetas (2). A pesar de ser una potencial terapia emergente, hasta la fecha pocos estudios han evaluado su eficacia y seguridad en AGA masculina. En un estudio de 22 pacientes (11 mujeres y 11 varones) con AGA, se aplicó con micropunciones un medio acondicionado de células madre de tejido adiposo por un total de 6 sesiones, con intervalos de 4 a 6 semanas, además de tratamiento coadyuvante con finasterida oral en 6 sujetos masculinos. Al finalizar el esquema de tratamiento, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la media

de incremento en el número de cabellos evaluado mediante tricogramas tanto en hombres como mujeres (9). En otro estudio que incluyó 33 sujetos (23 varones y 10 mujeres) con AGA, fueron tratados con células madre mesenquimales foliculares obtenidas con microinjertos por biopsia en sacabocado de piel cabelluda. Se aplicó el tratamiento con mesoterapia por un total de 3 sesiones, encontrando una media de incremento en la densidad folicular estadísticamente significativa al compararse contra placebo (10) . Gentile *et al* realizaron un estudio con 78 sujetos (56 varones y 22 mujeres) con AG en donde 21 pacientes fueron tratados con células madre mesenquimales obtenidas de piel cabelluda y 57 sujetos fueron tratados con plasma rico en plaquetas, administrando ambas terapias con mesoterapia en 2 sesiones. Adicionalmente, como tratamiento coadyuvante se utilizó terapia LED de baja intensidad. Se encontró un aumento en la densidad capilar tanto en el grupo de PRP como en de células madre mesenquimales al finalizar esquema terapéutico(11). Recientemente, Tsuboi *et al* publicaron los resultados de un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego sobre células madre mesenquimales de la papila dérmica pilosa, en AGA tanto masculina como femenina. Incluyeron 65 sujetos (50 hombres y 15 mujeres), los cuales recibieron diferentes concentraciones de células mesenquimales o placebo, en 4 áreas aleatorizadas de la piel cabelluda en una única sesión. A los 6 y 9 meses posteriores al tratamiento, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la densidad capilar y el diámetro cumulativo capilar en el grupo de células madre mesenquimales a comparación de placebo. No reportaron eventos adversos importantes asociados al tratamiento(12).

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

La AG es la causa más frecuente de caída de cabello en los varones, con una prevalencia progresiva conforme avanza la edad. Debido al impacto en la calidad de vida del paciente, así como la falta de respuesta, contraindicación o intolerancia a distintos tratamientos médicos, es necesario valorar la efectividad y seguridad de otras modalidades terapéuticas prometedoras mínimamente invasivas en AGA masculina, como lo son las micropunciones con células madre del folículo piloso. Existen escasos estudios previos sobre el efecto de micropunciones con células madre mesenquimales del folículo piloso en AG. Sin embargo, ningún ensayo clínico controlado (ECC) aleatorizado doble ciego que estudie la efectividad y la seguridad de micropunciones con células madre mesenquimales en monoterapia, exclusivamente en AG masculina ha sido realizado hasta la fecha.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el efecto terapéutico de micropunciones con células madre del folículo piloso en la alopecia androgenética masculina?

Hipótesis Nula

La aplicación de células madre foliculares con micropunciones es un tratamiento eficaz y seguro en alopecia androgenética masculina.

Hipótesis Alternativa

La aplicación de células madre foliculares con micropunciones no es un tratamiento eficaz y seguro en alopecia androgenética masculina.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo General

1. Evaluar la eficacia de micropunciones con células madre del folículo piloso en hombres con alopecia androgenética

Objetivos Específicos

1. Describir la demografía de la población en estudio.
2. Evaluar la calidad de vida de los pacientes mediante la herramienta DLQI previo al tratamiento (basal), 1 y 2 meses posteriores al finalizar las 4 sesiones de micropunciones respectivamente
3. Evaluar la seguridad del tratamiento mediante un examen físico médico previo a cada una de las sesiones de micropunciones, e interrogando por eventos adversos vía telefónica.
4. Determinar la densidad capilar, conteo total de cabellos y proporción pelos vellosos: pelos terminales mediante fototricogramas de forma basal, 1 mes posterior al tratamiento y 2 meses respectivamente.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Estudio experimental, longitudinal, prospectivo y comparativo

Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego

Universo del Estudio

Población objetivo: Pacientes masculinos con diagnóstico de alopecia androgenética.

Población elegible: Pacientes masculinos con diagnóstico de alopecia androgenética que acudan a consulta de Dermatología en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Tamaño de la muestra

Utilizando una fórmula de comparación de medias para dos grupos con una confianza del 95% y una potencia del 80% esperando incrementar al menos 33% ± 7.5 en la densidad capilar (número de cabellos) de las zonas evaluadas, se requiere una muestra mínima por grupo de 15 participantes, por factibilidad y para poder incluir en el análisis objetivos secundarios se incluirán 16 participantes por grupo.

valor K	7.9
sigma 1	7.5
sigma 2	3.5
valor μ1	33
valor μ2	27

Criterios de Inclusión

1. Adultos de género masculino 18 a 60 años de edad.
2. Alopecia androgenética (Tipos I-VII de la escala Hamilton-Norwood)
3. Consentimiento informado otorgado de forma escrita

Criterios de Exclusión

1. Cualquier tipo de alopecia diferente a AG
2. Tratamiento tópico o sistémico para AG en los 3 meses previos
3. Uso de medicamentos sistémicos con efectos adversos sobre el crecimiento del cabello (warfarina, heparina, beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, andrógenos, ácido valproico, carbamazepina, retinoides orales, isoniazida, antiretrovirales, litio, antidepresivos, itraconazol, anfetaminas, cimetidina, levodopa, bromocriptina, antiinflamatorios no esteroideos, etc).
4. Enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, dermatomiositis, esclerosis sistémica y localizada, enfermedades ampollosas autoinmunes, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto)
5. Diagnóstico de cáncer
6. Quimioterapia en los 5 años previos
7. Inflamación o infección de la piel cabelluda

Criterios de Eliminación

1. Pacientes que no acudan a citas programadas
2. Pacientes con datos incompletos (fotografías clínicas, tricoscópicas, DLQI, etc)

Métodos

1. Se invitó a participar a varones en el área de consulta del servicio de Dermatología del Hospital Universitario que refirieran pérdida de cabello. Además se utilizó un póster en redes sociales para invitar a los sujetos interesados a participar. Siguiendo los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, se explicaron los beneficios, riesgos y el compromiso de participar en el estudio. El investigador principal y dos testigos, obtuvieron el consentimiento informado escrito de los sujetos de estudio.
2. Posterior a la obtención del consentimiento informado escrito, se evaluó mediante historia clínica y exploración física dermatológica para identificar se cumplieran con los criterios de inclusión del estudio. Adicionalmente se otorgó al paciente el cuestionario DLQI (Dermatology Life Quality Index) para responder cada uno de los ítems y evaluar el impacto de la enfermedad en su calidad de vida.
3. Posteriormente, se tomaron fotografías clínicas y tricoscópicas basales (visita 1) mediante el dispositivo Fotofinder en un área especial dentro del servicio con un fondo, distancia y condiciones de luz estandarizadas. Al terminar las fotografías clínicas, se continuó con la toma de fototricogramas mediante el software de análisis Trichoscale del dispositivo Fotofinder.
4. Previa asepsia y anestesia local, se realizó la toma de biopsia de piel cabelluda en sacabocado (2 fragmentos) de 4mm del área occipital.
5. Las muestras fueron almacenadas en una pomadera estéril con solución fisiológica y transportadas al laboratorio de banco de huesos y tejidos para

su posterior procesamiento. Se procesaron las muestras realizando cortes finos con un bisturí, permaneciendo las muestras en todo momento en un buffer salino fosfatado (pH7) para evitar su desecación. Posteriormente, se realizaron digestiones enzimáticas utilizando colagenasa tipo II (Gibco Inc, Ca USA) a una concentración de 2mg/ml durante 30 minutos a una temperatura de 37ºC y en agitación constante.

6. Una vez concluida la digestión, se procedió a lavar la muestra y a centrifugar durante 10 minutos a una velocidad de 1500 rpm. Se decantó el sobrenadante y se resuspendieron las células en un medio de cultivo completo [DMEM-HAMF12+Anti/Anti+SBF (Gigco Inc, CA USA)]. Se colocaron en una botella de cultivo celular de 75cm^2 para su incubación a una temperatura de 37ºC y con 100% de humedad relativa.
7. Se realizó el cambio de medio de cultivo cada 4 días y se vigiló el cultivo hasta obtener una confluencia del 80%. Una vez observada la confluencia deseada, se realizó un pasaje celular y las células se dividieron en 3 frascos de cultivo celular de 75 cm^2. Se realizaron cambios de medio de cultivo y se vigilaron hasta alcanzar un 80% de confluencia. En en este momento, se contaron las células y fueron preparadas para su primera aplicación.
8. Se reclutaron 32 participantes y se realizó la aleatorización por medio de un programa en línea computarizado llamado GraphPad. El programa distribuyó los 32 sujetos en dos grupos: el grupo 1 (grupo de intervención) y el grupo 2 (grupo placebo). De esta manera se obtuvó la distribución de 16 sujetos por cada grupo de manera homónima y asegurando el menor

sesgo posible.

9. Se programó la fecha y hora para la primera sesión de tratamiento con micropunciones. Se aplicó anestésico tópico (tetracaína 7%,lidocaína 23%, hidrolub ungüento base csp 7.5 ml) 45 minutos previos al procedimiento. El día de la cita se realizó una exploración física de la piel cabelluda para descartar la presencia de inflamación o infección. Posteriormente en el área de procedimientos, se efectuó la asepsia del área a tratar y dependiendo de la aleatorización, se realizaron las micropunciones con las células madre foliculares o placebo con solución salina.
10. Las micropunciones se efectuaron con un dispositivo automático recargable de microagujas Dr. Pen A6 de 12 microagujas ajustado para penetración de 2.5 mm. Posteriormente se aplicó 4 mL de solución (solución de células madre del folículo piloso o solución salina según corresponda), en los sitios de piel cabelluda afectada (frontal, biparietal y vertex). La frecuencia de las sesiones fue con intervalos de 4 semanas, con un total de 4 sesiones.
11. A los 3 y 7 días posteriores al procedimiento, se contactó vía telefónica a los participantes para interrogar sobre la presencia de eventos adversos, y de ser necesario agendar una cita para valoración presencial de los eventos adversos referidos vía telefónica.
12. Al completar las 4 sesiones de micropunciones, se citaron a seguimiento al mes (visita 5) y a los 2 meses (visita 6) posteriores respectivamente. En cada una de las citas de seguimiento se repitió la toma de fotografías

clínicas, tricoscópicas, fototricogramas y el cuestionario DLQI.

13. Se procedió al análisis de cada uno de los fototricogramas con el software Trichoscale para determinar la densidad capilar, conteo total de cabellos, diámetro folicular, proporción anageno:telógeno y proporción cabellos vellosos:cabellos terminales del área frontal y área occipital.
14. Las fotografías clínicas basales, y las correspondientes al mes y 2 meses de haber finalizado el tratamiento, fueron evaluadas por 2 investigadores independientes con la herramienta Global Photographic Assesment y se determinó el puntaje o efecto obtenido (-1: empeoramiento; 0: estable; 1: mejoría leve; 2: mejoría marcada). Se compararon las fotografías de la visita 1 vs visita 5 y visita 5 vs visita 6.
15. Finalmente, todos los resultados fueron vaciados a una base de datos para su análisis estadístico.

Análisis estadístico

En la estadística descriptiva, las variables cualitativas fueron presentadas mediante frecuencias y porcentajes, mientras que para las cuantitativas se utilizaron media y su desviación estándar, así como la mediana y rango. Se evaluó la normalidad de la distribución de los datos con la prueba de Kolmogórov-Smirnov, y dependiendo del resultado se decidió usar pruebas paramétricas o su equivalente de no paramétricas. En el análisis de variables cuantitativas entre grupos pareados se utilizó la prueba de McNemar y Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher en caso de grupos independientes. Para las variables cuantitativas fueron evaluadas con T

student o Wilcoxon y ANOVA o Kruskal-Wallis. Pruebas de coeficiente de correlación lineales fueron utilizadas para mostrar relación entre la densidad de cabello y las micropunciones con células madre mesenquimales. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$. En análisis de datos fue realizado mediante Statistical Package for the Social Sciences para Windows (SPSS Inc, Chicago IL).

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 32 pacientes en el estudio, aleatorizandose 16 pacientes al grupo 1 (células madre) y 16 al grupo 2 (placebo). Se eliminaron 5 sujetos por falta de cumplimiento a citas o datos incompletos. 27 pacientes completaron el período de tiempo del estudio (Figura 2). La mediana de edad fue de 27 años, con una mediana de duración de la enfermedad de 5 años y un DLQI basal de 4 (RIQ 1-6). El grado mas común de AGA en la escala de Hamilton-Norwood fue el grado III vértex (Tabla 1).

Figura 2. Diagrama de sujetos incluidos.

Tabla 1. Características demográficas

	General (n=27)
Edad, mediana (RIQ)	27 (25 – 34)
Duración de la enfermedad , mediana (RIQ)	5 (4-10)
DLQI, mediana (RIQ)	4 (1 – 6)
Hamilton Norwood, n(%)	
Grado I	1 (3.7)
Grado II	7 (25.9)
Grado III	3 (11.1)
Grado III vértex	12 (44.4)
Grado IV	2 (7.4)
Grado VI	1 (3.7)
Grado VII	1 (3.7)

Respecto al cambio de grado de Hamilton – Norwood de la visita basal (visita 1) a la visita final (visita 6), un paciente del grupo de micropunciones con células madre presentó una reducción de un grado II a grado I. Por otra parte, en el grupo de micropunciones con placebo no se presentó ningún cambio en el grado de Hamilton – Norwood al comparar la visita 1 contra la visita 6 (Tabla 2).

Tabla 2. Evaluación Hamiton- Norwood

	Micropunciones con células madre		**Micropunciones con solución salina**	
	Visita basal	**Visita final**	**Visita basal**	**Visita final**
Hamilton Norwood 1, n(%)	**0 (0)**	**1 (7.7)**	1 (7.1)	1 (7.1)
Hamilton Norwood 2, n(%)	**2 (15.4)**	**1 (7.7)**	5 (35.7)	5 (35.7)
Hamilton Norwood 3, n(%)	2 (15.4)	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (7.1)
Hamilton Norwood 3 Vértex, n(%)	7 (53.8)	7 (53.8)	5 (35.7)	5 (35.7)
Hamilton Norwood 4, n(%)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.1)	1 (7.1)
Hamilton Norwood 5, n(%)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)
Hamilton Norwood 6, n(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hamilton Norwood 7, n(%)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	1 (7.1)

La evaluación de las fotografías clínicas fue realizada por 2 investigadores de forma independiente mediante la Escala Visual Fotográfica (Global Photographic Assesment). Ambos investigadores evaluaron en primer lugar la eficacia del tratamiento comparando las fotografías clínicas de la visita 1 (basal) contra las de la visita 5 (1 mes posterior al finalizar el tratamiento). En el grupo de células madre, 4 pacientes empeoraron, 3 se mantuvieron estables sin cambios, 5 presentaron mejoría leve, y un paciente presento mejoría marcada (Kappa 0.88). Por otra parte, en el grupo del placebo 5 pacientes empeoraron, 2 se mantuvieron estables sin cambios, 7 presentaron mejoría leve, y ningún paciente presentó mejoría marcada (Kappa 0.87). Adicionalmente se compararon las fotografías de la visita 5 contra la visita 6 (1 mes – 2 meses posterior al tratamiento) para evaluar si el efecto terapéutico se mantenía estable o si presentaba empeoramiento. En el grupo de células madre, 1 paciente empeoró, 9 se mantuvieron estables y 3 presentaron mejoría leve (Kappa 1). En el grupo placebo se presentaron resultados similares, 1 paciente empeoró, 9 se mantuvieron estables, y 4 con mejoría leve (Kappa 0.86) (Tabla 3). En las Figuras 3 y 4 se presentan algunos ejemplos clínicos y tricoscópicos de pacientes en el grupo de tratamiento de micropunciones con células madre. En las Figuras 5 y 6 se presentan ejemplos de pacientes del grupo de micropunciones con placebo.

Tabla 3. Evaluación Escala Visual Fotográfica

	Micropunciones con células madre				**Micropunciones con solución salina**			
	Visita 1– Visita 5		**Visita 5 - Visita 6**		**Visita 1 – Visita 5**		**Visita 5 - Visita 6**	
	Inv 1	**Inv 2**	**Inv 1**	**Inv 2**	**Inv 1**	**Inv 2**	**Inv 1**	**Inv 2**
Empeoró, n(%)	4 (30.8)	5 (38.5)	1 (7.7)	1 (7.7)	5 (35.7)	4 (28.6)	1 (7.1)	1 (7.1)
Estable, n(%)	3 (23.1)	2 (15.4)	9 (69.2)	9 (69.2)	2 (14.3)	2 (14.3)	9 (64.3)	8 (57.1)
Mejoria leve, n(%)	5 (38.5)	5 (38.5)	3 (23.1)	3 (23.1)	7 (50)	8 (57.1)	4 (28.6)	5 (35.7)
Mejoria marcada, n(%)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
Coeficiente kappa de Cohen	0.88		1		0.87		0.86	

Figura 3. Fotografías clínicas y tricoscópicas – Mejoría marcada

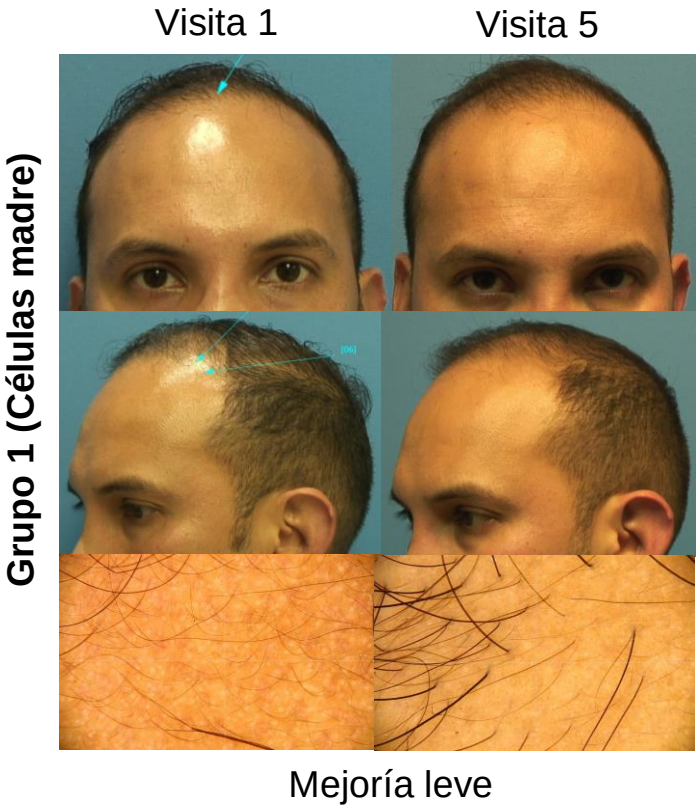


Figura 4. Fotografías clínicas y tricoscópicas – Mejoría leve

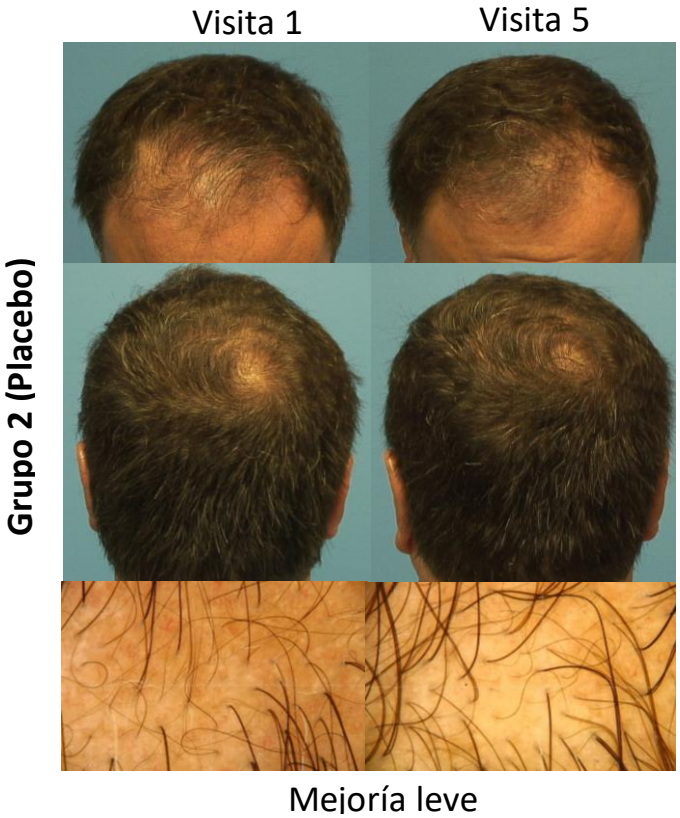


Figura 5. Fotografías clínicas y tricoscópicas – Mejoria leve

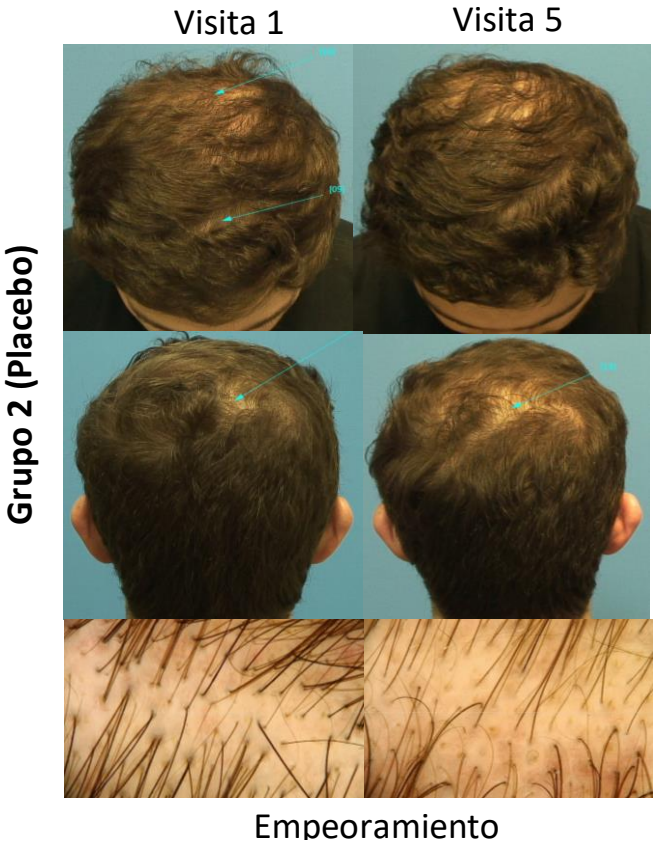
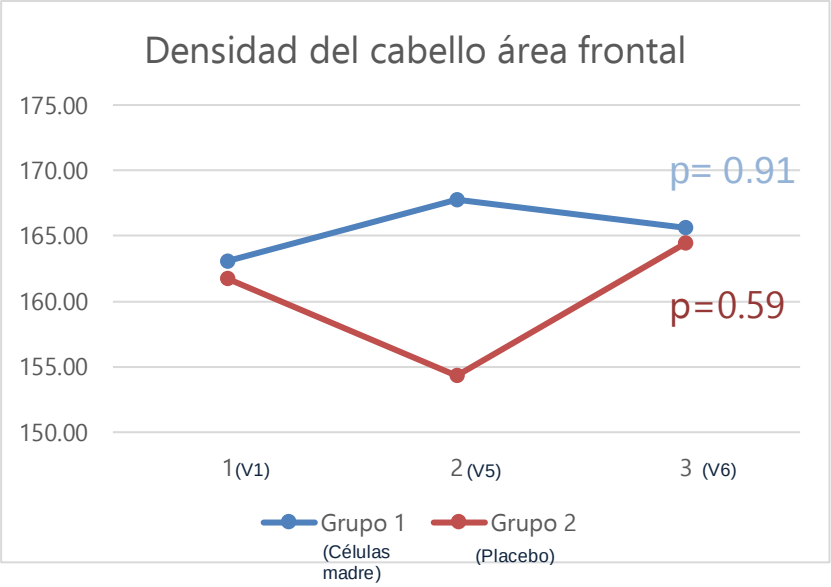


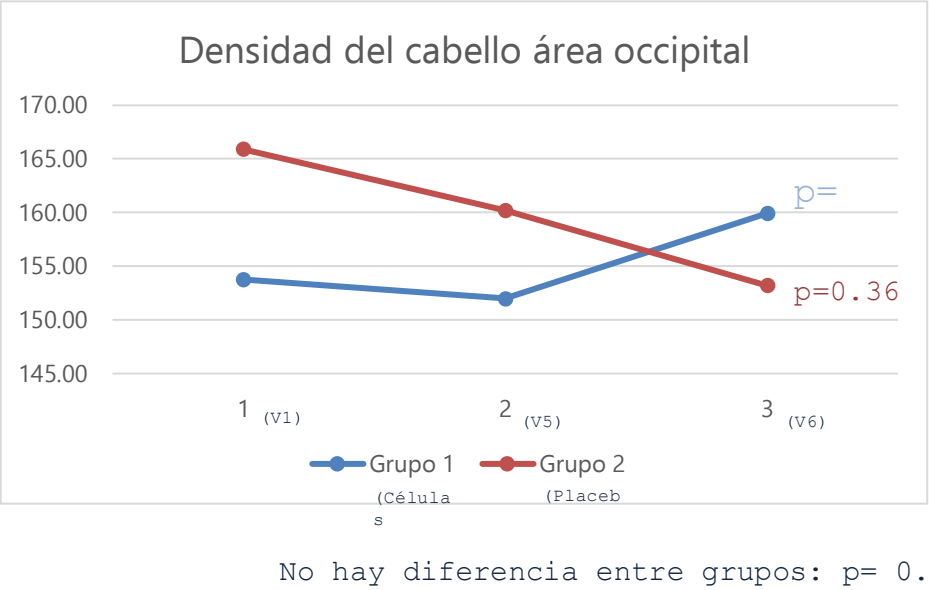
Figura 6. Fotografías clínicas y tricoscópicas - Empeoramiento

Mediante el software Trichoscale se realizaron fototricogramas del área occipital y frontal en la visita 1, visita 5 y visita 6. Se evaluó la densidad y grosor del cabello, así como la relación cabellos terminales:cabellos vellosos. Al evaluar la densidad folicular del área frontal, no se presentaron cambios estadísticamente significativos entre el número de cabellos en las visitas 1, 5 y 6 en el grupo de células madre (p=0.91). Similarmente, en el grupo placebo tampoco se presentaron cambios significativos en la densidad folicular (p=0.59). Adicionalmente al comparar la densidad folicular entre grupos de tratamiento, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa (p=0.88) (Figura 7). Hallazgos similares se encontraron al evaluar la densidad folicular en el área occipital (Figura 8)



No hay diferencia entre grupos: p= 0.88

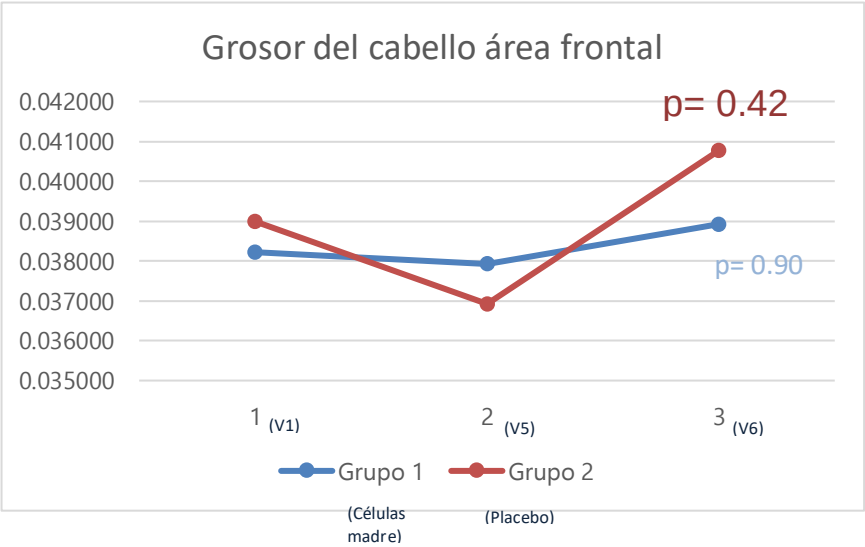
Figura 7. Densidad folicular en área frontal



No hay diferencia entre grupos: p= 0.77

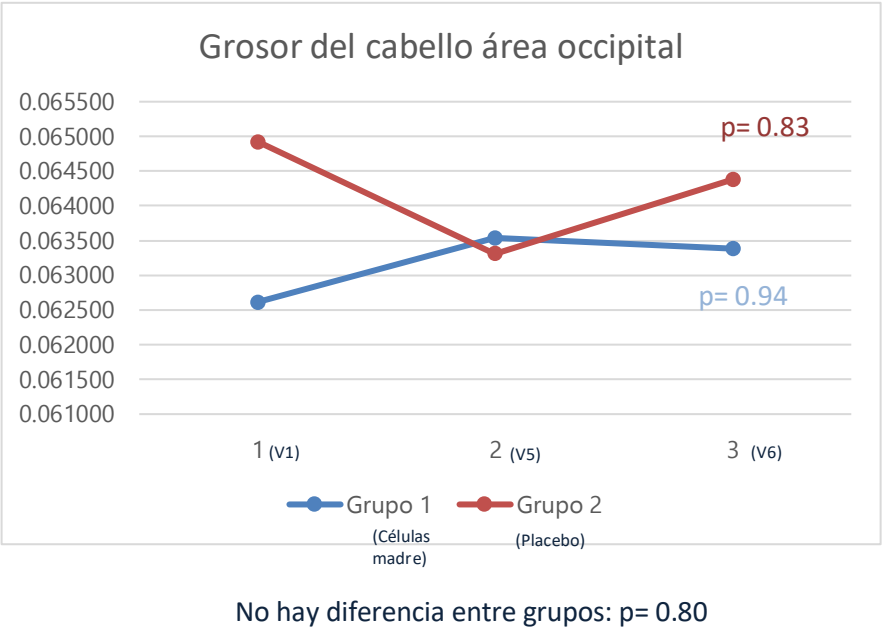
Figura 8. Densidad folicular en área occipital

Al evaluar el cambio en el grosor del cabello del área frontal entre la visita 1, 5 y 6, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de células madre (P= 0.90) ni el el grupo de placebo (p= 0.42) (Figura 9). Un efecto similar se presentó al evaluar el grosor del cabello en el área occipital (Figura 10).



No hay diferencia entre grupos: p= 0.71

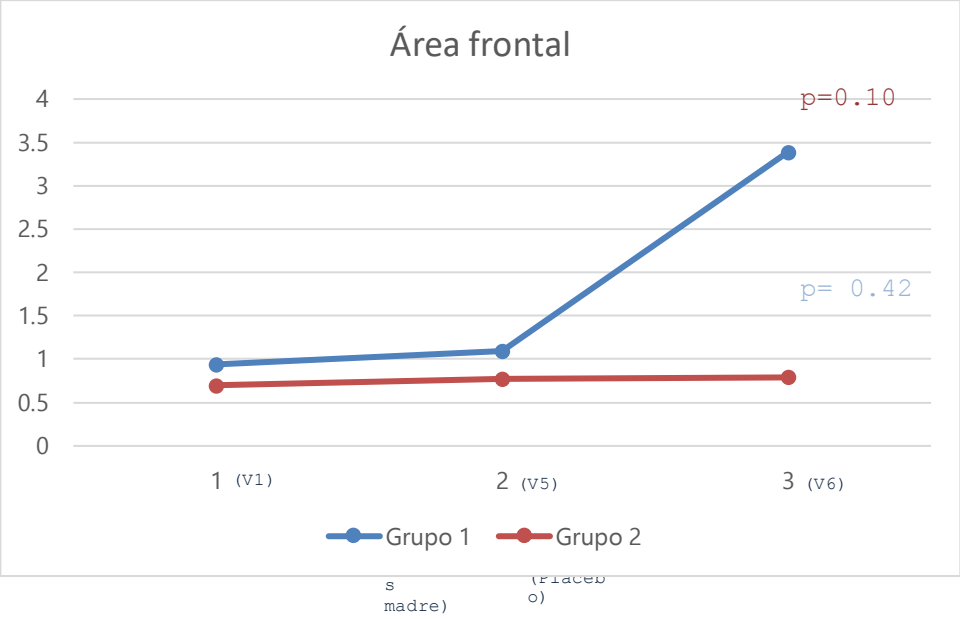
Figura 9. Grosor del cabello en área frontal



No hay diferencia entre grupos: p= 0.80

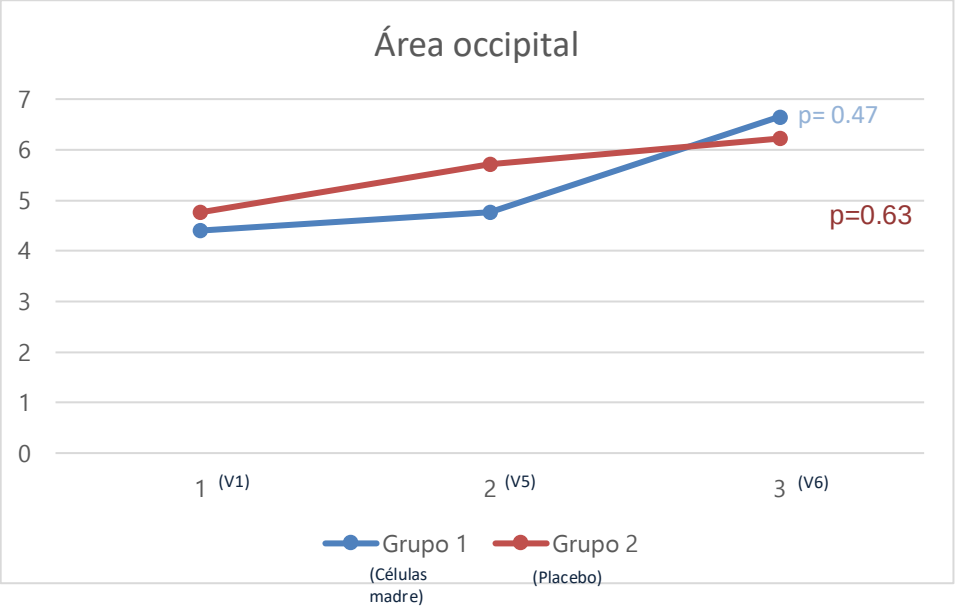
Figura 10. Grosor del cabello en área occipital

Se determinó la relación cabellos terminales/vellosos del área frontal en la visita 1, visita 5 y visita 6. En el grupo de células madre se encontró un aumento progresivo en la relación cabellos terminales/vellosos a partir de la visita 5 hasta la visita 6. Sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo (p=0.42). Por otra parte, en el grupo de tratamiento con placebo no se presentó cambio alguno en la relación cabellos terminales/vellosos (p= 0.10) (Figura 11). En la evaluación de la relación cabellos terminales/vellosos del área occipital, no se presentaron cambios significativos en ninguno de los grupos de tratamiento (Figura 12).



No hay diferencia entre grupos: p= 0.47

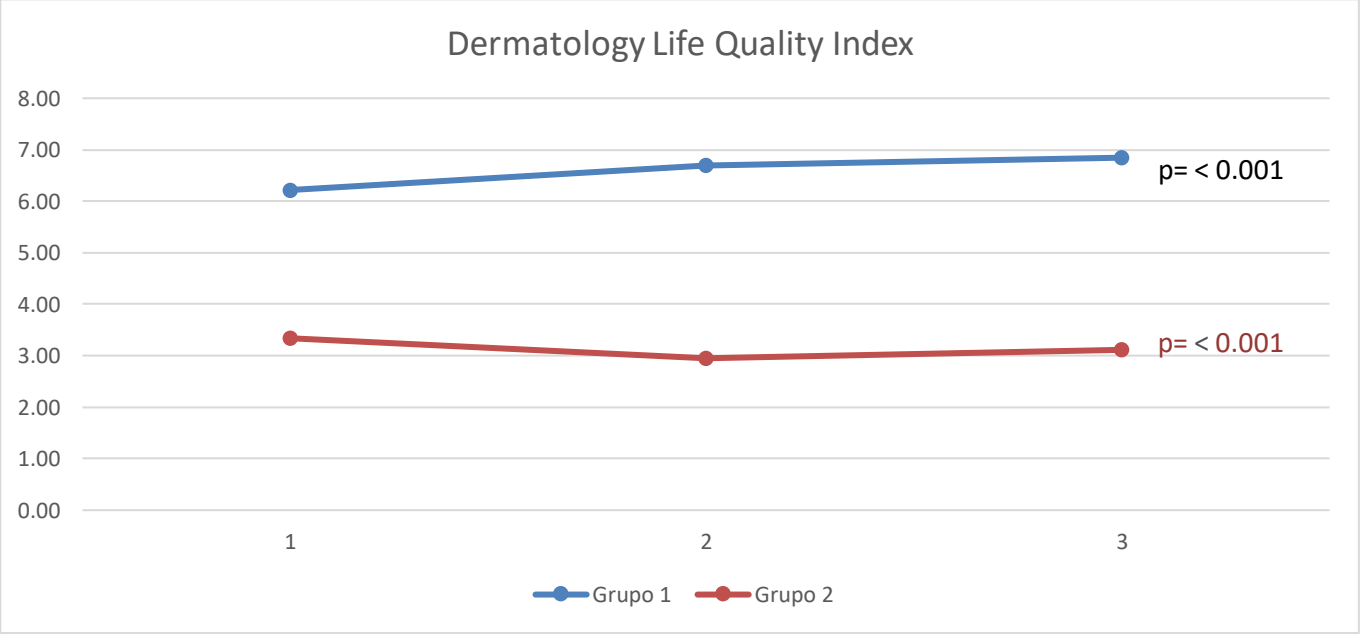
Figura 11. Relación cabellos terminales/vellosos área frontal



No hay diferencia entre grupos: p= 0.34

Figura 12. Relación cabellos terminales/vellosos área occipital

Al evaluar el DLQI, tanto en el grupo de células madre (p<0.001) como en el placebo (p<0.001) se presentó una mejoría importante, estadísticamente significativa. Sin embargo al comparar entre ambos grupos de tratamiento esto no fue significativo (p=0.14) (Figura 13).



No hay diferencia entre grupos: p= 0.14

Figura 13. Evaluación de la calidad de vida (DLQI)

En lo que respecta a la seguridad del tratamiento de micropunciones con células madre, ningun paciente presentó eventos adversos a los 3 y 7 días posteriores a las sesiónes de tratamiento. Solamente un paciente en el grupo de micropunciones con placebo presentó a los 3 días de su tercer sesión de tratamiento un evento adverso (foliculitis), la cual resolvió con tratamiento tópico.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

La alopecia androgenética masculina constituye la causa mas frecuente de caída progresiva del cabello. A pesar de tener una alta incidencia y prevalencia, los tratamientos aprobados aun son limitados y en ocasiones pueden llegar a no querer ser utilizados por los pacientes por estigmas asociados a los mismos, o llegar a suspenderse por efectos adverso. Debido a esto y al creciente interés de la terapia celular en diversos tipos de alopecia, quisimos llevar a cabo el presente estudio. En este ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego, evaluamos la eficacia y seguridad de micropunciones con células madre derivadas del folículo adiposo para el tratamiento de la alopecia androgenética masculina. Al evaluar el efecto terapeutico de micropunciones con células madre foliculares, no encontramos un cambio signifactivo en el número de cabellos al finalizar el período de estudio. Respecto a la relación de cabellos terminales/cabellos vellosos del área frontal, encontramos un hallazgo interesante. A partir de la visita número 5, se presentó un incremento en el número de cabellos terminales sobre los cabellosos vellosos, alcanzado un máximo de efecto para la visita 6. Este hallazgo no fue encontrado en el grupo de micropunciones con placebo. A pesar del incremento en la relación pelos terminales/pelos vellosos, esto no fue estadisticamente significativa. Al comparar las fotografías basales de la visita 1 contra las fotografías de la visita 5 mediante la Escala Global Fotografica, uno de los sujetos del grupo 1 (células madre) presentó una mejoría marcada, y 5

mejoría leve. Sin embargo, 3 permanecieron sin cambios y 4 empeoraron. Por otra parte, en el grupo 2 (placebo) ningun sujeto presentó mejoria marcada, y 7 presentaron mejoría leve. Estos hallazgos pudieran explicarse por el efecto que generá el procedimiento de las micropunciones en monoterapia. Sin embargo, 5 pacientes de todas formas empeoraron y 2 permanecieron sin cambios.

Adicionalmente se evaluaron las fotografías de la visita 5 contra la visita 6, para determinar si el efecto presentado previamente con el tratamiento permanecia estable, empeoraba o incluso mejoraba. De forma general, solamente un paciente en cada grupo de tratamiento empeoró. En la mayoria de los casos el efecto permanecia estable (9 sujetos en cada grupo), y mejoría leve en 3 pacientes del grupo de células madre y 4 en el grupo placebo. Respecto a la seguridad del tratamiento, solo uno de los 27 pacientes presentó un evento adverso, por lo que pudiera considerarse un tratamiento seguro a utilizar.

Estudios previos han evaluado el efecto de células madre derivadas del propio folículo piloso, tejido adiposo, entre otros. Recientemente ha tomado un grán interes la terapia celular en alopecia androgenética debido a su naturaleza no cicatrizal de la enfermedad. A pesar de existir múltiples resorvios de células madre, el propio folículo es un tejido ideal al albergar células madre tanto del bulge como de la pápila dérmica y ser de fácil acceso mediante procedimientos minimamente invasivos (13). Tres estudios principales han evaluado el efecto de la terapia con células madre derivadas del folículo para el tratamiento de

alopecia androgenética tanto masculina como femenina. El primero realizado por Pietro Gentile, incluyó tanto hombres como mujeres con AGA y se aplicó tratamiento mediante un dispositivo de mesoterapia con una solución de células madre derivadas del folículo piloso en 3 sesiones. A las 23 y 44 semanas posteriores a la última sesión de mesoterapia, se encontró un incremento significativo en la densidad folicular tanto en hombres como en mujeres (10). Por otra parte, en otro estudio se evaluó el tratamiento mediante mesoterapia con células madres derivadas del folículo como coadyuvante a la terapia LED de baja intensidad y se comparó contra plasma rico en plaquetas en AGA masculina y femenina. Al evaluar el efecto a las 23 semanas posteriores a la ultima sesión de tratamiento, se encontró un aumento de la densidad folicular en ambos grupos(11). Finalmente en el estudio mas reciente y similar al nuestro, se evaluó el tratamiento para AGA masculina y femenina con células madre de la pápila dérmica administradas como mesoterapia en una única aplicación a 3 concentraciones diferentes y se comparó contra placebo. A los 6 y 9 meses posteriores del tratamiento, se encontró una diferencia significativa tanto en el diámetro cumulativo capilar y en la densidad (12). En los estudios previos, tuvieron una población heterogénea y no equilibrada de hombres y mujeres con AGA. Además destaca un seguimiento a largo plazo de hasta 44 semanas. Adicionalmente la mayoría de ellos fueron estudios experimentales pero sin ser propiamente ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego, a excepción del estudio por Tsuboi et al. El método de aplicación de la terapia celular fue mediante dispositivos de mesoterapia tipo pístola o

inyecciones directamente en la piel cabelluda, a diferencia de nuestro que se realizó con micropunciones alcanzando. Es probable que al inyectar el tratamiento directamente a nivel de la dermis de la piel cabeluda se obtenga un mayor efecto, debido a que a este nivel es que se encuentran los reservorios de células madre foliculares tanto del bulge como de la pápila dérmica. Porotra parte, en todos los estudios el seguimiento fue a largo plazo de entre 23 a 44 semanas para observar un aumento significativo tanto en la densidad como en el diámetro folicular. En nuestro estudio, el seguimiento se realizó solamente de 20 a 24 semanas, encontrando en el grupo de células madre un aumento en la relación cabellos terminales/cabellos vellosos a partir de las 20 semanas, sin ser estadísticamente significativo. Inferimos que un seguimiento a mas largo plazo como en los estudios previos, pudiera mostrar un incremento tanto en el diámetro folicular como en la densidad en el grupo de células madre.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

- Las micropunciones con células madre del folículo piloso en alopecia androgenética masculina parecieran tener un posible efecto terapéutico sobre el crecimiento del cabello.
- Hasta el día de hoy emitir conclusiones sobre su empleo es limitado.
- Se requieren estudios adicionales que comparen este tratamiento con otras terapias y analizar su eficacia con un seguimiento a largo plazo para determinar los efectos del tratamiento
- Estudios futuros pudieran evaluar su aplicación mediante mesoterapía para administrar el tratamiento directamente a nivel de la dermis donde pudieran ejercer un mayor efecto.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Micropunciones con Células Madre Mesenquimales del Folículo Piloso en Alopecia Androgenética Masculina
Nombre del Investigador Principal	Dr. med Osvaldo Tomás Vasquez Martínez
Servicio / Departamento	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González
Teléfono de Contacto	8183481465 ext 314 8121503658 (contacto de emergencias 24 horas)
Persona de Contacto	Dra. Giselle Rodriguez Tamez
Versión de Documento	Versión 1.1
Fecha de Documento	2 de noviembre del 2020

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.
Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

1.-¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?
Usted ha sido diagnosticado con alopecia androgenética. La alopecia androgenética es un tipo de pérdida de cabello muy común en los varones, la cual se caracteriza por disminución de la cantidad del cabello en la zona de las entradas y de la coronilla. El propósito de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad de una nueva opción de tratamiento, llamado micropunciones con células madre mesenquimales del folículo piloso. Las células madre mesenquimales son un tipo de células especiales las cuales se encuentran en diferentes partes del cuerpo, como lo son la grasa y en la parte más profunda del folículo del pelo. Tienen como característica poderse convertir en diferentes tipos de células, ayudando a la regeneración de los tejidos, y en este caso en particular, en estimular el crecimiento del cabello. Las células madre mesenquimales se pueden aplicar en la piel cabelluda con una técnica llamada micropunciones. Este procedimiento se realiza mediante un dispositivo que contiene múltiples microagujas las cuales perforan de forma superficial la piel, esto genera pequeños orificios para que puedan absorberse mas fácilmente las células madre mesenquimales.

Se le pide participar porque la alopecia androgenética es la causa más frecuente de caída de cabello en los hombres. Sin embargo, existen muy pocos estudios previos sobre el efecto de micropunciones con células madre mesenquimales en este tipo de alopecia.

La investigación en la que Usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera evaluar que tan efectivo y seguro es este nuevo tratamiento, permitiendo utilizarse en pacientes en quienes los tratamientos tradicionales no son una opción o estos no han sido efectivos.

2.-¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 1 año aproximadamente. Los primeros seis meses serán para el reclutamiento (reunir a los participantes), toma de biopsias de piel cabelluda y aplicación del tratamiento. Los seis meses restantes serán para la realización del seguimiento y valorar la efectividad del tratamiento.

Se incluirán 32 sujetos de investigación, 16 en cada grupo de tratamiento respectivamente (células madre mesenquimales foliculares versus placebo con solución fisiológica). Se asignará al grupo de tratamiento mediante un programa de aleatorización electrónico. La aleatorización es un método que nos permite asignar el grupo del tratamiento al "azar", tal como seria lanzar una moneda al aire (cara o cruz). El estudio en el que usted participará es doble ciego, esto quiere decir que ni usted ni el médico que realiza el procedimiento conocerán que tratamiento está siendo aplicado.

El Investigador espera incluir 32 sujetos de investigación para realizar este estudio.

3.-¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios de inclusión y de exclusión son los siguientes:

Inclusión:

- Adultos de género masculino 18 a 60 años de edad.
- Alopecia androgenética (Tipos II-V de la escala Hamilton-Norwood)
- Consentimiento informado otorgado de forma escrita

Exclusión:

- Cualquier tipo de alopecia diferente a alopecia androgenética
- Tratamiento tópico o sistémico para alopecia androgenética en los 3 meses previos
- Uso de medicamentos sistémicos con efectos adversos sobre el crecimiento del cabello (warfarina, heparina, beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, andrógenos, ácido valproico, carbamazepina, retinoides orales, isoniazida, antiretrovirales,litio, antidepresivos, itraconazol, anfetaminas, cimetidina, levodopa, bromocriptina, antiinflamatorios no esteroideos, etc).
- Enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, dermatomiositis, esclerosis sistémica y localizada, enfermedades ampollosas autoinmunes, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto)
- Diagnóstico de cáncer
- Quimioterapia en los 5 años previos
- Inflamación o infección de la piel cabelluda

4.-¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si Usted decide participar en este estudio de investigación su tratamiento consistirá en micropunciones las cuales se efectuarán con un dispositivo llamado Dr.Pen. Este dispositivo cuenta con múltiples microagujas que perforan de forma superficial la piel (inyecciones intradérmicas), permitiendo realizar pequeños orificios para poder administrar la solución de células madres. Además posterior a las micropunciones, se aplicará 0.02 ml/cm² de solución en los sitios de piel cabelluda afectada (entradas y coronilla) según el caso. En cada sesión se aplicarán 3 a 4 mL de solución (solución de células madre mesenquimales foliculares o solución salina como placebo según el caso). Previo a realizar las micropunciones, es necesario realizar dos biopsias de piel de piel cabelluda para poder obtener las células madre que serán aplicadas. Para llevar a cabo el procedimiento de las biopsias de piel, se realizará asepsia con alcohol y posteriormente se aplicara anestesia local inyectada en la piel cabelluda. Una vez anestesiada el

área, se procederá a tomar 2 muestras de piel cabelluda con un instrumento llamado sacabocado, el cual nos permite obtener fragmentos pequeños (4mm) de forma sencilla y rápida. Posteriormente, se realizará el cierre de los sitios donde se obtuvieron las biopsias mediante un punto simple. La frecuencia de las sesiones será cada 4 semanas, con un total de 4 sesiones.

5.-¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes:
1)Historia clínica y exploración física dermatológica
2)Toma de fotografías clínicas
3)Toma de fotografías tricoscópicas (fotografías con alto aumento) con el Trichoscale, el cual es un dispositivo que nos permite obtener fotografías con gran acercamiento y detalle de la piel cabelluda y realizar algunas mediciones de interés para valorar la respuesta al tratamiento.
4)Aplicación de cuestionario para valorar el impacto de la pérdida del cabello en la calidad de vida
5)Toma de biopsias de piel cabelluda en sacabocado de 4mm (2 fragmentos) para extraer y cultivar (multiplicar) las células madre mesenquimales foliculares(
6)Micropunciones de piel cabelluda con administración de solución de células madre mesenquimales o solución salina como placebo según la aleatorización (4 sesiones)

6.-¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que acceda a la toma de fotografías clínicas y tricoscópicas, las cuales serán solamente del sitio de interés y no contendrán rasgos o señas características que puedan identificarlo. En caso contrario si aplica, las fotografías seran editadas para respetar su confidencialidad. Adicionalmente se le solicitará contestar el cuestionario DLQI para evaluar la calidad de vida en su primer visita y posteriormente a los 3 y 6 meses durante el seguimiento. Asimismo, se le pide acudir a sus citas programadas para la toma de biopsias, las 4 sesiones de tratamiento con micropunciones y a citas de seguimiento a los 3 y 6 meses. Es importante un adecuado apego a cada una de sus citas para cumplir con el esquema de tratamiento y evaluar de forma adecuada los resultados del mismo. Las fotografías recabadas durante el estudio serán utilizadas con fines académicos.

Sus responsabilidades consistirán principalmente en acudir cada una de las citas programadas, notificar al investigador en caso de no poder acudir para reagendarla a la brevedad, disponibilidad vía telefónica para seguimiento y/o agendar o modificar citas. Se le pide un adecuado apego en general tanto al tratamiento como al seguimiento.

7.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos de los procedimientos del estudio incluyen dolor leve a moderado durante la aplicación de anestesia tópica previo a la biopsia de piel cabelluda. Posterior al efecto de la anestesia, el resto del procedimiento es totalmente indoloro. Asimismo, se puede presentar sangrado el cual se controla de forma adecuada con presión directa y posterior cierre primario con punto simple. Durante el tratamiento con micropunciones es normal sentir una molestia o dolor discreto, así como un escaso sangrado puntiforme o eritema. Existe un riesgo mínimo de presentar infección posterior a la realización de la biopsia de piel cabelluda y/o micropunciones. Hasta el momento en los estudios que se han realizado previamente, no se ha documentado riesgo de desarrollo de tumores malignos posterior a la aplicación de células madres mesenquimales con micropunciones.

8.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Independientemente del grupo del tratamiento al cual usted sea asignado, ya sea solución con células madre mesenquimales del folículo piloso o placebo, las micropunciones por si mismas estimulan el crecimiento del cabello. Contará con la valoración continua por un médico

dermatólogo, y en caso de decidir ya no participar en el estudio o al finalizar el mismo, se le recomendará algún tratamiento alternativo.

La participación en este estudio puede ayudar a los médicos científicos a comprender mejor el efecto de las micropunciones con células madre mesenquimales en la alopecia androgenética. Hasta la fecha pocos estudios han valorado su efecto terapéutico. Sin embargo, se cree su aplicación podría ser un nuevo tratamiento prometedor especialmente útil en casos sin adecuada respuesta a los medicamentos convencionales o si los mismos están contraindicados.

9.-¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea. En lugar de este estudio, puede solicitar una consulta en el servicio de dermatología donde un médico dermatólogo le realizará una historia clínica completa y exploración física, e individualizar según el caso el tratamiento más apropiado a iniciar. Dentro de las opciones de tratamiento estándar para la alopecia androgenética se encuentran el minoxidil tópico y finasterida oral principalmente. Otras alternativas terapéuticas son dutasterida oral, minoxidil oral, entre otros.

10.-¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio. Se realizarán pruebas o procedimientos que son parte de este estudio, los cuales serán pagados por el médico del estudio.

11.-¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

12.-¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?
Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio. Se le otorgará la atención médica, procedimientos y tratamiento del estudio sin costo alguno.

13.-¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Se almacenaran muestras de tejidos (biopsias de piel cabelluda) para futuras investigaciones. Se encuentra disponible un segundo formato de consentimiento informado sobre el almacenamiento de muestras, en donde encontrará más detalles sobre los procedimientos.

14.-¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar atención médica en el Hospital Universitario al ser sujeto de investigación de dicha institución e informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

15.-¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la

decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

16.- ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.
- Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley. Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaria de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaria de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. Las fotografías tomadas en el estudio serán utilizadas con fines académicos. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal,** Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 64460
Teléfonos: 8183294050 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

☐ Mi participación es completamente voluntaria.

☐ Confirmo que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.

☐ Confirmo que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.

☐ Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.

☐ Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.

☐ Acepto que mis materiales biológicos (biopsias de piel cabelluda) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.

☐ Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.

☐ Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.

☐ Confirmo que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

_____ _____

Nombre del Sujeto de Investigación Firma

_____

Fecha

PRIMER TESTIGO

_____ _____

Nombre del Primer Testigo Firma

_____

Dirección

_____ _____

Fecha Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

_____ _____

Nombre del Segundo Testigo Firma

_____

Dirección

_____ _____

Fecha Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

_____ _____

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento Firma

_____

Fecha

FORMATO DE RECLUTAMIENTO

Micropunciones con Células Madre Mesenquimales del Folículo Piloso en Alopecia Androgenética Masculina

Nombre	
Edad	
Dirección	
Teléfono	
Correo electrónico	
Ocupación	
Escolaridad	
Número de participante	
Tratamiento (A o B)	

	SI	**NO**
Tratamiento para AG en los 3 meses previos		
Medicamentos (warfarina, heparina, beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, andrógenos, ácido valproico, carbamazepina, retinoides orales, isoniazida, antiretrovirales,litio, antidepresivos, itraconazol, anfetaminas, cimetidina, levodopa, bromocriptina, antiinflamatorios no esteroideos)		
Enfermedades autoinmunes		
Cáncer		
Quimioterapia (5 años previos)		
Inflamación o infección de piel cabelluda		

Tiempo de evolución:	
Tipo AGA (Hamilton-Norwood)	

# visita	**Fecha**	**Puntaje**
DLQI Visita 1		
DLQI Visita 5		
DLQI Visita 6		

Fotografías clínicas

# visita	Fecha	
Visita 1		
Visita 5		
Visita 6		

Trichoscale

# visita	Fecha	
Visita 1		
Visita 5		
Visita 6		

Biopsia

Fecha	Acudió

Micropunciones

# visita	Fecha	
Primera		
Segunda		
Tercera		
Cuarta		

(Escala visual fotográfica: -1: empeoramiento; 0: estable; 1: mejoría leve; 2: mejoría marcada)

Seguimiento	Investigador 1	Investigador 2
Visita 1 vs Visita 5		
Visita 5 vs Visita 6		

Seguimiento telefónico: Eventos adversos

# visita	3 días post tratamiento		7 días post tratamiento		Especificar
Primera	SI:	NO:	SI:	NO:	
Segunda	SI:	NO:	SI:	NO:	
Tercera	SI:	NO:	SI:	NO:	
Cuarta	SI:	NO:	SI:	NO:	

EJEMPLO ANÁLISIS TRICHOSCALE

Hospital Universitario
Departamento de Dermatología
Avenida Gonzalitos y Avenida Francisco I. Madero

TRICHOSCALE INFORME TRICHOGRAM

Nombre:
EDUARDO
Apellidos:
TREJO OLGUIN
Fecha nacimiento:
22/07/1993
Fecha captura:
03/06/2021

Parámetros generales

Superficie	0.903 cm²
Conteo de cabello	134
Densidad de cabello	148.3 /cm²

Cabellos relevantes

Conteo de cabello	122
Densidad de cabello	135.1 /cm²

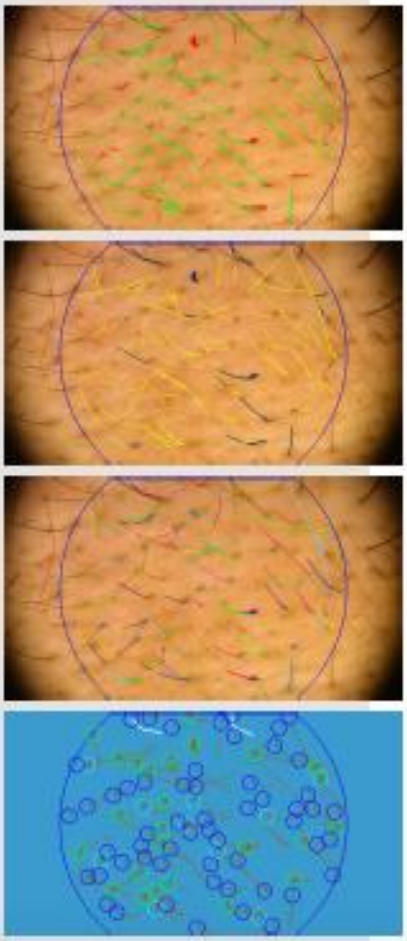
FotoFinder®
Setting the Pace in Skin Imaging Worldwide.

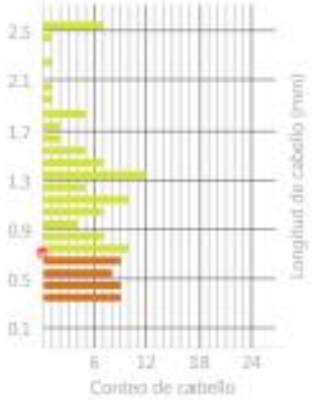
Longitud de cabello

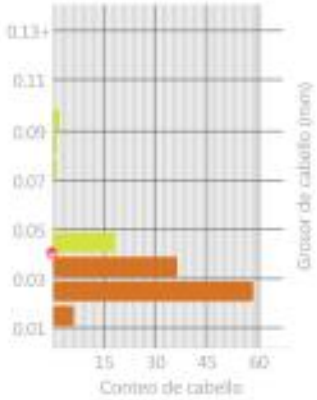
Porcentaje de cabellos anágenos	71.3 %
Porcentaje de cabellos telógenos	28.7 %
Número de cabellos anágenos	87
Número de cabellos telógenos	35
Densidad de cabellos anágenos	96.3 /cm²
Densidad de cabellos telógenos	38.7 /cm²
Longitud media	1.15 mm

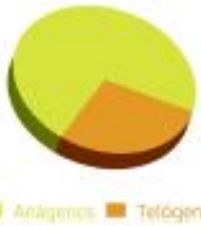
Grosor de cabello

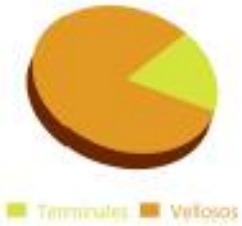
Porcentaje de cabellos terminales	18.0 %
Porcentaje de cabellos vellosos	82.0 %
Número de cabellos terminales	22
Número de cabellos vellosos	100
Densidad de cabellos terminales	24.4 /cm²
Densidad de cabellos vellosos	110.7 /cm²
Grosor medio	0.031 mm
Grosor cumulativo	4.3 mm/cm²











Unidades foliculares

Unidades foliculares en total	90
Unidades (1 cabello)	56 (62.22%)
Unidades (2 cabellos)	24 (26.67%)
Unidades (3 cabellos)	10 (11.11%)
Unidades (4 + >4 cabellos)	0 + 0 (0.00%)
Densidad de unidades	99.6 /cm²

Comentarios

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Nestor MS, Ablon G, Gade A, Han H, Fischer DL. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. Vol. 20, Journal of Cosmetic Dermatology. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 3759–81.

2. Kelly Y, Blanco A, Tosti A. Androgenetic Alopecia: An Update of Treatment Options. Drugs. 2016;76(14):1349–64.

3. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. Vol. 77, Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc.; 2017. p. 136-141.e5.

4. Katzer T, Leite Junior A, Beck R, da Silva C. Physiopathology and current treatments of androgenetic alopecia: Going beyond androgens and anti-androgens. Vol. 32, Dermatologic Therapy. Blackwell Publishing Inc.; 2019.

5. Alessandrini A, Bruni F, Piraccini BM, Starace M. Common causes of hair loss – clinical manifestations, trichoscopy and therapy. Vol. 35, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 629–40.

6. Kasumagic-Halilovic E. Trichoscopic Findings in Androgenetic Alopecia. Med Arch. 2021 Apr 1;75(2):109–11.

7. Ocampo-Garza SS, Fabbrocini G, Ocampo-Candiani J, Cinelli E, Villani A. Micro needling: A novel therapeutic approach for androgenetic alopecia, A Review of Literature. Vol. 33, Dermatologic Therapy. Blackwell Publishing Inc.; 2020.

8. Fertig RM, Gamret AC, Cervantes J, Tosti A. Microneedling for the treatment of hair loss? Vol. 32, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 564–9.

9. Fukuoka H, Suga H. Hair Regeneration Treatment Using Adipose-Derived Stem Cell Conditioned Medium: Follow-up With Trichograms. 2015.

10. Gentile P. Autologous cellular method using micrografts of human adipose tissue derived follicle stem cells in androgenic alopecia. Int J Mol Sci. 2019 Jul 2;20(14).

11. Gentile P, Scioli MG, Bielli A, de Angelis B, Sio C de, de Fazio D, et al. Platelet-rich plasma and micrografts enriched with autologous human follicle mesenchymal stem cells improve hair re-growth in androgenetic alopecia. Biomolecular pathway analysis and clinical evaluation. Biomedicines. 2019 Jun 1;7(2).

12. Tsuboi R, Niiyama S, Irisawa R, Harada K, Nakazawa Y, Kishimoto J. Autologous cell–based therapy for male and female pattern hair loss using dermal sheath cup cells: A randomized placebo-controlled double-blinded dose-finding clinical study. J Am Acad Dermatol. 2020 Jul 1;83(1):109–16.

13. Egger A, Tomic-Canic M, Tosti A, Frost P. Advances in Stem Cell-Based Therapy for Hair Loss HHS Public Access Introduction.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Giselle Rodriguez Tamez

Candidata para el Grado de Especialidad en Dermatología

Tesis: Micropunciones con células madre del folículo piloso en alopecia androgenética masculina

Campo de Estudio: Ciencia de la Salud.

Biografía: Nacida el 9 de Julio de 1995 en McAllen, Texas. Residente de Monterrey, Nuevo León, México desde el primer mes de vida. Hija de José Ramón Rodríguez Garza y Nancy Tamez García. Hermanos: José Ramón Rodriguez Tamez y Melanie Rodriguez Tamez. Abuelos paternos: Trinidad Garza y Ramón Rodriguez. Abuelos maternos: Graciela García y Oscar Jaime Tamez.

Educación: preescolar, primaria y secundaria realizada en el Instituto Anglo Británico en Monterrey, Nuevo León. Bachillerato bilingüe realizado en Preparatoria #7 Puentes de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Egresada con Mención Honorífica com Médico Cirujano y Partero de la Universidad Autónoma de Nuevo León (2011– 2017). Servicio Social en Investigación por CONACYT en el Servicio de Endocrinología bajo la tutela del Dr. med. José Gerardo Gónzalez González. Actualmente residente de cuarto año de la especialidad de Dermatología.

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

12 de Diciembre del 2022

Presente .-

Por medio de la presente, me permito saludarlo y a su vez informar que el trabaj de tesis de la Dra. Giselle Rodriguez Tamez, con matrícula 1525859, titulado "Micropunciones con células madre del folículo piloso en alopecia androgenética masculina" fue evaluado mediante la herramienta Turnitin para la detección de similitud y plagio.

Los resultados fueron los siguientes:

Porcentaje de similitud: 11%

Similitud máxima con documentos existentes: 1%

En base a lo anterior, y a la reglamentación de no superar un 30 de similitud, me permito dictaminar que no considero que exista evidencia de plagio en el trabajo.

Se adjuta el dictamen de Turnitin en caso de ser requerido para su verificación
Sin mas por el momento, quedo de usted .

Atentamente,

"Alere Flamman Veritatis"

Monterrey, N.L

Dra. med. Minerva Gómez Flores

Coordinadora de Enseñanza de Posgrado del Programa de Especialización en Dermatologia,
"Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González"

Turnitin Informe de Originalidad

Procesado el: 08-dic.-2022 12:27 p. m. CST
Identificador: 1975466144
Número de palabras: 5613
Entregado: 1

Índice de similitud
11%

Similitud según fuente	
Internet Sources:	10%
Publicaciones:	4%
Trabajos del estudiante:	3%

Micropunciones con células madre del fóliculo piloso en alopecia androgenética masculina Por Giselle Rodriguez Tamez

1% match (trabajos de los estudiantes desde 04-may.-2021)
Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2021-05-04

1% match (Internet desde 01-may.-2020)
https://perfecthairhealth.com/androgenic-alopecia-aga-characteristics-causes-unknowns/

1% match (Internet desde 06-mar.-2017)
http://www.medicina.uanl.mx/congreso/wp-content/uploads/2017/02/suplemento_2015.pdf

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 13-jul.-2020)
Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2020-07-13

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 17-dic.-2020)
Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2020-12-17

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 09-feb.-2021)
Submitted to Universidad de Guadalajara on 2021-02-09

< 1% match ()
Martínez-Quintanilla Martínez, Jordi. "Selección positiva de células modificadas con genes suicidas como estrategia terapéutica contra el cáncer", 'Edicions de la Universitat de Barcelona', 2010

< 1% match ()
Martínez Real, Francisca. "MicroRNAs implicados en la determinación del sexo", Granada: Universidad de Granada, 2011

< 1% match (Internet desde 10-oct.-2019)
http://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v61n3/2448-4865-facmed-61-03-48.pdf

< 1% match (Internet desde 23-ago.-2020)
https://pesquisa.bvsalud.org/gim/?lang=es&q=au%3A%22Pav%C3%A1n%2C+V%22

< 1% match (Internet desde 07-ago.-2020)