



POTOSÍ
PARA LOS POTOSINOS
GOBIERNO DEL ESTADO 2021-2027



HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO
MORONES PRIETO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de
Dermatología

**“Análisis de los marcadores de células T residentes de memoria BLIMP1 y
CD103 en alopecia areata antes y después del tratamiento tópico con fenol al
88%”**

Dra. Claudia Elisa Ochoa Ojeda

DIRECTOR CLÍNICO

Dra. Diana Vianey Hernández Blanco

DIRECTOR METODOLÓGICO

Juan Diego Cortés García. Doctor en ciencias

Abril 2024



POTOSÍ
PARA LOS POTOSINOS
 GOBIERNO DEL ESTADO 2021-2027



HOSPITAL CENTRAL
 DR. IGNACIO
 MORONES PRIETO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de
Dermatología

**“Análisis de los marcadores de células T residentes de memoria BLIMP1 y
 CD103 en alopecia areata antes y después del tratamiento tópico con fenol al
 88%”**

Dra. Claudia Elisa Ochoa Ojeda

No. de CVU del CONACYT 1190594

DIRECTORA CLÍNICA

Dra. Diana Vianey Hernandez Blanco

**No. de CVU del CONACYT 275977; 0000-0001-6625-4220 Identificador de
 ORCID**

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Juan Diego Cortés García

**No. de CVU del CONACYT 418575; Identificador de ORCID 0000-0002-
 1150-3514**

SINODALES

Dra. María Bertha Torres Álvarez _____

Presidente

Dr. Juan Pablo Castanedo Cazarez _____

Sinodal

Dra. Liliana Espinal Pérez _____

Sinodal

Dr. Ruben Bayardo Delgadillo _____

Sinodal suplente



POTOSÍ
PARA LOS POTOSINOS
GOBIERNO DEL ESTADO 2021-2027



HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO
MORONES PRIETO



Análisis de los marcadores de células T residentes de memoria BLIMP1 y CD103 en alopecia areata antes y después del tratamiento tópico con fenol al 88% © 2024. Por Claudia Elisa Ochoa Ojeda. Se distribuye bajo [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



Resumen.

Introducción:

La alopecia areata (AA) es causa frecuente de alopecia no cicatricial, más frecuente en placas.¹

Su diagnóstico es clínico y tricoscópico y su tratamiento es difícil y poco estandarizado. Resulta importante valorar los factores que contribuyen a su recurrencia.²

La causa de la AA se atribuye al colapso del privilegio inmune del folículo, con infiltración por células T CD8+, liberación de citocinas como IL-15, causa daño al folículo.^{3,4}

Se ha asociado la falta de respuesta terapéutica y recurrencia a células T Residentes de Memoria (Trm), que fomentan autoreactividad.⁵ Los marcadores celulares más frecuentes de las Trm son CD103 que favorece la retención celular, y factores de transcripción BLIMP1 y Hobit, que impiden la recirculación^{6,7}.

Los tratamientos actuales están orientados a disminuir o suprimir la pérdida del pelo y fomentar el recrecimiento, no garantizan el recrecimiento de pelo y las recaídas son frecuentes.²

El uso de tratamientos como inmunomoduladores como fenol tópico al 88% han demostrado ser efectivos para el tratamiento de AA al inducir una inmunomodulación del folículo.^{8,9}

La repoblación de las lesiones de AA posterior al fenol al 88% podría estar asociada con la disminución de las células Trm, que podría disminuir recurrencias, estableciendo una opción terapéutica efectiva, con baja tasa de efectos adversos y accesible.

Objetivo: Evaluar marcadores de las células Trm en alopecia areata antes y después del tratamiento tópico con fenol al 88%.

Sujetos y métodos: Se reclutaron 17 pacientes con alopecia areata en placas, se tomó biopsia inicial lesional y perilesional, y se trató con fenol al 88%, 3 sesiones con 4 semanas entre sesión, se realizó evaluación clínica y fotográfica en cada cita. Finalmente se tomó una biopsia lesional final. Se midieron factores de transcripción y marcadores antigénicos de células TRM y se compararon resultados antes y después del tratamiento.

Resultados: Los niveles de factores de transcripción y marcadores antigénicos de TRM están aumentados en piel lesional, hubo disminución de éstos posterior al tratamiento con fenol al 88%, siendo estadísticamente significativo.

Conclusión: El tratamiento con fenol al 88% disminuye Hobit, Blimp1 y CD103 en la piel con alopecia areata.

Palabras clave: Alopecia areata, inmunomodulación, células TRM.



INDICE

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES.....	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	17
OBJETIVOS.....	17
HIPÓTESIS.....	18
SUJETOS Y MÉTODOS.....	18
VARIABLES.....	19
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA.....	20
ASPECTOS ÉTICOS:.....	23
PLAN DE TRABAJO:	25
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES:.....	26
RESULTADO:.....	30
DISCUSIÓN:.....	34
CONCLUSIONES:.....	35
REFERENCIAS.....	36
ANEXO 1:.....	39
ANEXO 2:.....	41



Anexo 4

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. Características clínicas, tabla comparativa de las placas alopécicas de los pacientes con alopecia areata antes y después del tratamiento con fenol al 88%.....	30
TABLA 2. Tabla de repoblación capilar por porcentaje de pacientes.....	31
TABLA 3. Tabla de porcentaje de patrón de repoblación capilar. Representa el número de pacientes en cada patrón de repoblación.....	31
TABLA 4. Tabla de porcentaje de efectos adversos en pacientes. Representa el número de pacientes que presentan cada uno de los efectos adversos al tratamiento.....	32

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Expresión de factores de transcripción y marcadores antigénicos de células TRM.....	33
--	----



Anexo 5

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AA: Alopecia areata

CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

CL: Células de Langerhans

CPA: Células Presentadoras de Antígenos

NK: Células Natural Killer

TRM: Células T Residentes de Memoria

IFN: Interferón

JAK: Vía Janus-Kinasa

CD: Célula Dendrítica

IL: Interleucina

CXCL: Ligando de quimiocina

DPCP: Difenilciclopropenona

SADBE: Dibutilo de Ácido Escuárico

DNCB: Dinitroclorobenceno

KRTAPs: Proteínas asociadas a queratina

CD: Cluster de Diferenciación

S1PR1: Receptor 1 de esfingosina-1-fosfato

TGF Factor de crecimiento tisular



Anexo 6

LISTA DE DEFINICIONES

Autoinmune: Sistema de respuestas inmunitarias de un organismo contra sus propias células y tejidos sanos.

Inmunotolerancia: Tolerancia del sistema inmune frente a las moléculas del propio organismo.

Apoptosis: Proceso de muerte celular programada

Diferenciación celular: Proceso por el cual las células cambian de un tipo a otro más especializado.

Factores de transcripción: Proteínas que interaccionan con el ADN para regular la función de algunos genes,



Anexo 7

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermana que me han acompañado desde el principio en este viaje, que a pesar de sus propias ocupaciones y de la distancia me han sabido transmitir su apoyo y su cariño, que me dieron el valor y la determinación de seguir adelante a pesar de las dificultades; los amo, no estaría aquí de no ser por ustedes. A mi futuro esposo que ha estado a mi lado en los momentos más difíciles y de debilidad, que con su ternura me ha sabido reconfortar e inspirar, te amo, gracias por ser mi compañero en todo momento.

A mis profesores y guías en la dermatología, Dra. Torres, Dra. Dianita, Dr. Castanedo, les debo todo lo que sé, les agradezco no solo su guía académica sino su apoyo y comprensión en este sendero de la residencia. Gracias por ayudarme a formarme como dermatóloga, teniendo como pilares el conocimiento, pero también la amabilidad, comprensión y bondad.

A mis profesores de otras áreas de la dermatología y Mtra. Zavalza y Dr. Cortés, les agradezco su instrucción y acompañamiento, sus enseñanzas y su compromiso con nuestra educación.

A Edgar, mi compañero de especialidad, pero sobre todo amigo, le agradezco su inspiración, apoyo y amistad. A Tommy y Blanquita les agradezco la familia dermatológica que nos ofrecieron desde el inicio.

Y por último a mí misma, por haber logrado alcanzar mi mayor sueño, a pesar de las adversidades y ser perseverante. Hoy puedo decirle a la niña de 18 años que soñaba con ser dermatóloga, ¡Lo logramos!



Antecedentes.

La alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinmune, la segunda causa más frecuente de alopecia no cicatricial, después de la alopecia androgénica. Su prevalencia estimada es de 1 en cada 1000 personas, con una incidencia a lo largo de la vida de 2% de habitantes alrededor del mundo, en la mayor parte de los pacientes se presenta antes de los 30 años ¹.

Aunque la alopecia areata no pone en riesgo la vida, suele representar un malestar social a los pacientes que afecta, siendo el cabello esencial para la identidad, principalmente de las mujeres¹⁰.

La forma más frecuente de presentación es en placas, representando el 75% de los casos de AA, Otros patrones son el ofiásico, el sisaifo, y la alopecia difusa¹¹. Existen formas extensas de AA como la alopecia total en la cual hay pérdida del pelo de toda la piel cabelluda e incluyendo cejas y pestañas, o incluso del pelo corporal como en la alopecia universal ¹⁰.

En la alopecia areata un infiltrado inflamatorio ataca el folículo piloso productor de pigmento, durante su fase anágena, ocasionando la pérdida de pelo ¹⁰. En la parte proximal del folículo piloso, durante la fase anágena existe un privilegio inmune relativo ¹². En éstas zonas, los tejidos ajenos pueden sobrevivir por más tiempo, no hay sistema linfático, así como menor expresión de complejos mayores de histocompatibilidad (CMHs), junto con efecto supresor de la inmunidad, escasas células de Langerhans (CL) y presentadoras de antígenos (CPA) e inhibición de células Natural Killer (NK)¹² que ayudan a preservar el privilegio inmune.

Se sugiere que la causa de la alopecia areata es el colapso de este privilegio inmune, cuyo propósito es proteger a las células madres epiteliales de folículo, y su colapso se caracteriza por la regulación al alza de los complejos mayores de histocompatibilidad de tipo I y II (CMH-I y CMH-II). La pérdida de este privilegio inmune lleva a la infiltración por células NK CD8+ del grupo 2D, así como CD4+. Las CD8+ secretan interferón gamma (IFN γ) que señala por la vía de Janus Kinasa (JAK 1 Y 2) en el folículo, estimulando la secreción de IL-15, que señala por medio de JAK1 y JAK3 en las células T, causando daño al folículo ^{3,4}. El principio de inmunotolerancia hace alusión a la evasión del sistema inmune de las células propias del huésped, causando apoptosis de células T autoreactivas ¹⁰.



Las células dendríticas (CD) plasmocitoides (presentadoras de antígenos), no se encuentran en piel de forma estable, sin embargo, la AA se ha relacionado a un incremento de IFN de tipo 1 (IFN α , IFN β , IFN ϵ , IFN κ e IFN ω), secretados predominantemente por ellas, lo cual hace referencia a la existencia de células dendríticas plasmocitoides en la región peribulbar. Por inmunohistoquímica se ha visto también que la activación de citocinas son del tipo Th1, Th2, IL-23 e IL-9, sin involucrarse Th17 ni Th22 ¹³.

La etiología de la AA es multifactorial, sin embargo, el estrés contribuye en gran medida, y se ha referido que precede al inicio de la misma en 60-80% de los pacientes, por afectación al sistema inmune por medio del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Las vacunas se han mencionado como posible desencadenante, las relacionadas son para herpes zóster, hepatitis B, encefalitis japonesa, influenza y el virus del papiloma humano ¹⁴.

La clasificación de severidad de la alopecia es relevante para la determinación del pronóstico, y si a esto añadimos las lesiones ungueales, la historia familiar de alopecia areata y otras enfermedades autoinmunes, el pronóstico es más certero ^{15,10}. La prevalencia de la enfermedad tiroidea asociada a alopecia areata ha mostrado estar significativamente elevada con respecto a la población no afectada ¹⁶.

El diagnóstico de la AA suele ser clínico, sin embargo, ante la presencia de alopecia, hay que tener en cuenta otras enfermedades que causen pérdida del pelo, como efluvio telógeno, alopecia traccional, tiña capitis, tricotilomanía, sífilis, alopecia triangular temporal, u otras formas de alopecia cicatricial como el liquen plano pilar, o la alopecia frontal fibrosante ¹⁷.

La forma clínica típica de presentación de la alopecia areata en placas es una placa circular alopécica ¹⁸. Los hallazgos tricoscópicos clásicos son los pelos en signo de exclamación, casi siempre al borde de la placa, pelos vellosos, puntos amarillos, puntos negros y pelos distróficos, éstos signos pueden variar de acuerdo al grado de actividad de la enfermedad ¹⁰. En caso de que exista duda del diagnóstico, es importante realizar una biopsia que abarque hasta tejido celular subcutáneo del borde de una placa alopécica. La inmunohistoquímica en la fase aguda mostrará un infiltrado peribulbar compuesto predominantemente por linfocitos (radio alto CD4/CD8) y células de Langerhans ¹⁹. Más adelante las lesiones pueden mostrar un descenso en el radio de anágeno-telógeno, con elevación de los marcadores de inflamación como (IL-2, IL2RA, JAK3 e IL-15), citocinas, como, IL-12, IL-23p40, las quimiocinas CXCL9 y 10 e IFN γ de la vía Th1, y las de la vía Th2 (IL-13, IL-32),



quimiocinas CCL17 y 18, y disminución de queratinas KRT35, KRT75 y KRT86 ¹⁹. También se observó la activación de pSTAT3, STAT1, IL-9, IL-23 y Fosfodiesterasa 4 en los folículos de los pacientes con AA ⁴.

La histopatología de las lesiones dependerá del estadio clínico en el que se presente, en la fase aguda suele haber un infiltrado inflamatorio denso rodeando al folículo piloso anágeno, en la profundidad del tejido celular subcutáneo. Éste suele consistir de linfocitos T y células de Langerhans, con la presencia ocasional de eosinófilos, mastocitos y células plasmáticas. En la fase aguda suelen aumentar la cantidad de pelos en catágena, y posteriormente el número de pelos en fase telógena también aumentará, disminuyéndose el pelo terminal y aumentando los pelos vellosos. En la fase crónica puede ser escaso, o incluso ausente el infiltrado linfocítico peribulbar alrededor de los pelos miniaturizados encontrados en la dermis papilar. Se suele encontrar el ratio de pelo terminal a veloso disminuido, de 7:1, a 1.3:1, respectivamente ²⁰.

Los tratamientos actuales están orientados a disminuir o suprimir la pérdida del pelo y fomentar el recrecimiento. El tratamiento no ofrece garantía de recrecimiento y las recaídas son frecuentes, sin embargo, la recuperación espontánea se presenta hasta en 34-50% de los pacientes en el año posterior al diagnóstico. La duración de la enfermedad está relacionada con el pronóstico, en los pacientes con mayor duración de la AA hay una tendencia a progresar y hasta 20% de los pacientes evolucionarán a Alopecia totalis ².

A pesar de que hasta la fecha no existe una terapéutica inicial estandarizada para el tratamiento de la AA, la terapia local con esteroides actualmente considerada el tratamiento convencional para la AA en placas, se debe de continuar por al menos tres meses ²¹. La recurrencia a la terapia tópica varía de 37 a 63%. Los efectos secundarios posibles son foliculitis, atrofia, estrías, telangiectasias y erupciones acneiformes ². La aplicación intralesional es preferible en la fase activa de la AA, su uso en pacientes con una extensión de la enfermedad de más del 50% de la piel cabelluda, con evolución progresiva o de larga duración es de poca utilidad. El efecto adverso más frecuente es la atrofia local. En ambos casos, si no se observa respuesta al tratamiento al cabo de 6 meses, deberá de suspenderse el tratamiento ¹⁰.

Otra terapia útil es el minoxidil, que por sí mismo no interviene en la actividad inmunogénica local, pero mejora la irrigación al folículo por medio de angiogénesis, vasodilatación, aumento en la proliferación celular e influyendo en los canales de potasio ²².



La fototerapia es versátil en cuanto a su utilidad, su mecanismo de efectividad es por el cambio en el perfil de citocinas, con un incremento en IL-5, y un descenso en IL-2, y la síntesis de prostaglandinas que ocurre con la inmunosupresión ².

También se ha documentado el uso de terapia PUVA, el uso de los psoralenos aumenta la sensibilidad de la piel a la luz, y en estudios se han reportado buenos resultados a este tratamiento, ya sean los psoralenos administrados de forma tópica u oral²³.

Los corticosteroides orales pueden ser útiles para el tratamiento de la AA rápidamente progresiva y extensa, aunque se han reportado altas tasas de recurrencia, además de efectos adversos con el uso crónico que pueden limitarse al emplearse la administración en pulsos ²⁴.

El metotrexate inhibe la dihidrofolato reductasa, bloqueando la síntesis de nucleótidos e inhibiendo la proliferación celular, su efecto máximo es en las células con una tasa mitótica alta, puede usarse en combinación con dosis bajas de corticosteroides como ahorrador ²⁵.

La ciclosporina, un ahorrador de esteroides, se puede usar para el tratamiento de formas severas de la enfermedad, los mejores resultados se observan en pacientes con enfermedad de menos de cuatro años de evolución ²⁶.

Otra opción terapéutica son los inhibidores de PDE4, como el apremilast, que ha demostrado ser útil en alopecia areata, al encontrarse PDE4 en las lesiones por AA. Se ha estudiado *in vitro* su efecto en mediadores proinflamatorios, reduciéndolos y disminuyendo el efecto del daño que éstos causan en los folículos pilosos, *in vivo* los resultados son contradictorios ²⁷.

LA vía de JAK-STAT es una vía intracelular de señalización que transmite señales como interleucinas e interferones, de la membrana celular al núcleo ¹⁰. Tofacitinib, es el primero que se ha probado para administración oral. El papel de IFN γ , IL-15, la activación de células T autorreactivas y la sobreexpresión de JAK3, pSTAT3/STAT1, en alopecia areata, hacen pensar que los inhibidores de la vía de JAK pueden tener beneficios ²⁸. Han logrado inducir el recrecimiento del pelo ²⁸. Sin embargo, una desventaja asociada a su uso es la alta tasa de recurrencia al suspender el tratamiento ²⁹.

La inmunoterapia tópica es un tratamiento útil para la alopecia areata con eficacia probada en el recrecimiento del pelo en placas alopécicas, y se considera el tratamiento de elección para pacientes con una afección mayor al 50% de la piel cabelluda, sin alopecia total, por su menor tasa de efectos adversos y alta efectividad.



En ésta se utilizan sensibilizantes tópicos.² El mecanismo subyacente de esta terapia es inducir dermatitis por contacto alérgica en la región que ocasione una reacción eczematosas³⁰ así, la respuesta inmune que se concentraba en el folículo, se traslada a la superficie de la piel, evadiendo al sistema inmune, y permitiendo la recuperación del folículo piloso²⁸. En la literatura las tasas de efectividad varían desde 9 hasta 87³¹.

Una de las ventajas del tratamiento con inmunoterapia tópica es la buena tolerabilidad por los pacientes, siendo los efectos adversos pocos y transitorios, los más frecuentes son linfadenopatías, eccema diseminado, hipo o hiperpigmentación del área²⁰. Factores predictores negativos al tratamiento son la historia personal de dermatitis atópica, duración de la enfermedad prolongada, afección ungueal y fenotipos de alopecia severos^{10,32}.

Un inmunosensibilizador frecuentemente usado es la difenilciclopropenona (DPCP). Otros sensibilizantes como el éster de dibutilo de ácido escuárico (SADBE) y dinitroclorobenceno (DNCB), DNBCB está actualmente en desuso por tener potencial mutagénico y carcinogénico (DIECISIETE)².

Un agente inmunomodulador tópico útil es el fenol, un ácido carbónico, con uso antiséptico, antipruriginoso y anestésico que al ser un inmunosensibilizador tiene un efecto favorable en el tratamiento de la AA⁸. El mecanismo de acción de éste es la inmunomodulación, las células linfocíticas que se agregan durante la alergia de contacto eliminan el estímulo antigénico mediante la liberación de citocinas. La producción de factores de crecimiento que estimulan al folículo, y la acción directa del fenol en el centro germinal, al encontrarse en la parte superior de la dermis por encontrarse la mayoría en fase telógena⁸. Otra acción del fenol es la coagulación epidérmica a la concentración de 88% que impide la absorción sistémica y evita efectos adversos como toxicidad o arritmias cardíacas que están reportadas con la administración tópica en áreas de piel muy extensas⁹.

Un estudio demostró la utilidad del fenol en el tratamiento de alopecia areata, al presentar recrecimiento evaluado de bueno a excelente el 78% y el porcentaje restante un recrecimiento regular a bueno, ninguno con mala respuesta. En este estudio se documentaron efectos adversos leves como la hiperpigmentación postinflamatoria, eritema e infección sobre agregada, siendo todos leves y transitorios⁸.

En un estudio previo realizado en el departamento de dermatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” se demostró la efectividad del fenol tópico para el tratamiento de la alopecia areata, para inducir el recrecimiento del pelo.³³



Suárez-Fariñas y cols., en el estudio de la alopecia areata, buscaron determinar su perfil inflamatorio y genómico, asociado con una fuerte activación inmune y supresión de las queratinas asociadas con el crecimiento del pelo. El trascriptoma de la AA se caracteriza por aumento en los marcadores de células T y clusters de diferenciación. Se logró determinar que además del incremento de la vía de TH1/interferón, hay una mayor producción de mediadores de Th2 y TH9/IL.9, la disminución en las queratinas del pelo y las proteínas asociadas a queratina (KRTAPs), así como la disminución de los marcadores de proliferación celular, lo cual sugiere disrupción de la regeneración folicular ⁷. No se observó un aumento en los genes relacionados a IL-17/IL-22, sin embargo, la elevación de IL-23 fue muy clara. IL-23 inactiva JAK2 y TYK2 en los queratinocitos humanos, lo cual se expresa en ambas subunidades del receptor de IL-23 ¹⁹.

Células T Residentes de Memoria y Alopecia Areata

Las células T residentes de memoria (Trm) son un componente importante del sistema inmune, favoreciendo una respuesta inmune inmediata y muy específica a patógenos reinfectantes de tejido periféricos, al encontrarse en los sitios de entrada de los patógenos pueden responder de forma casi inmediata a los patógenos locales ⁵, son linfocitos que residen en tejidos, con una baja capacidad de recirculación que muestran marcadores de retención como CD103 y CD69. Poseen una menor expresión de receptores de citocinas de recirculación (CCR7 y S1P1) ^{6,5}. En enfermedades autoinmunes cutáneas, factores genéticos y ambientales precipitan la activación inapropiada de células T autoreactivas y promueven el desarrollo de autoinmunidad ³⁴.

En otras patologías como el vitiligo, las Trm, reaccionan a antígenos propios de los melanocitos como gp100/Pmel-17, melan-A/MART-1, tirosinasa y proteínas relacionadas a tirosinasa 1 y 2, encontrándose en ellas marcadores de células Trm como CD69/CD103.³⁴

Las Trm son células CD4+ o CD8+ que pueden presentar una expresión variable de marcadores por ejemplo CD103, que junto con CD69, son los marcadores mejor caracterizados en células Trm CD8+, que, a su vez, son las efectoras en AA. Algunas de las citocinas que promueven la regulación positiva de CD69 en las células T son IFN 1, IL-33 y TNF α .⁵ Entre los factores de transcripción se encuentra uno de especial importancia que es BLIMP1, (Proteína 1 de maduración inducida por Linfocitos B, que así como HOBIT, RUNX3 (factor de transcripción relacionado con RUNT 3), y NOTCH, están involucrados en la diferenciación y supervivencia de las células Trm.²⁹



Las células Trm, requieren de TGF- β para su permanencia en los tejidos, ésta activa la expresión de CD103 que permite retención de las Trm en el epitelio, por interacciones con E-cadherina, CD69 se expresa tempranamente tras la activación y contribuye a la permanencia al interferir con la función de S1PR1.

En la AA las células Trm, a pesar de no poder recircular por el cuerpo, pueden migrar en el plano bidimensional de la piel y emitir proyecciones dendríticas, que al encontrarse con un antígeno pierden la motilidad y su morfología dendrítica y libera citocinas proinflamatorias como IFN γ , TNF α e IL-2, recluta células NK, y dendríticas.³⁵ Las células NK son activadas por células citotóxicas CD8+ NKG2D+ que mantienen la respuesta inflamatoria alrededor de los folículos pilosos mediante IFN γ e IL-15 por vías mediadas por receptores JAK.⁹

La conversión a células de memoria está coordinada por factores de transcripción, Blimp-1, junto con Hobit, suprimen la expresión de S1PR1, necesaria para la permanencia en los tejidos e impedir la recirculación, y contribuyen a la retención de Granzima B. Runx3 puede ser inducido por TGF β y es importante para la expresión de CD103, además de inducir a Blimp-1. Notch ayuda a regular la expresión de CD103 por medio de la regulación de su metabolismo y contribuye a la codificación de citocinas proinflamatorias en células Trm.³⁵

La identificación del rol que ejercen las células Trm en la AA y la evaluación de su expresión previo y posterior al tratamiento con fenol tópico puede ayudar a establecer una nueva herramienta útil para el tratamiento.³⁶ Por lo tanto en este estudio no se busca demostrar la efectividad del fenol, se quiere analizar si la mejoría de las lesiones posterior al tratamiento es debida a la modificación de las células Trm.



Pregunta de investigación

¿Existe modificación en los marcadores de las células Tm (Blimp-1 y CD103) después del tratamiento con fenol al 88% en pacientes con alopecia areata?

Justificación

La alopecia areata (AA) es una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune de difícil tratamiento por su alta tasa de falla al tratamiento y recurrencias. El tratamiento con corticosteroides tópicos e intralesionales, a pesar de ser considerado en algunas formas de AA, el tratamiento convencional o de primera línea, tiene efectos adversos como la atrofia cutánea, dermatitis acneiforme y mayor propensión a infecciones locales, además de frecuente recurrencia.

La inmunoterapia tópica con DPCP, SADBE y fenol al 88% son herramientas útiles para el tratamiento de la alopecia areata.

El fenol al 88% ha demostrado tener un efecto inmunomodulador efectivo en el tratamiento de AA, con una menor tasa de efectos adversos, accesibilidad, y fácil aplicación.

La alopecia areata presenta un curso recidivante y recurrente, resulta de particular importancia conocer los mecanismos fisiopatológicos que fomentan las recurrencias.

En algunas enfermedades inflamatorias, las células T residentes de memoria, participan en la permanencia y recurrencia de las lesiones y su disminución fomenta la resolución de la enfermedad.

Por lo tanto, fenol al 88% podría disminuir los marcadores asociados a células T residentes de memoria Blimp-1 y CD103, en pacientes con alopecia areata, lo que podría favorecer a una disminución en las recurrencias, estableciendo una opción terapéutica efectiva, con baja tasa de efectos adversos y accesible.



Objetivos:

Objetivo principal:

Evaluar los marcadores de las células T residentes de memoria en alopecia areata antes y después del tratamiento tópico con fenol al 88%.

Objetivos específicos:

Determinar la expresión de los marcadores de células T residentes de memoria Blimp-1 y CD103, en lesiones de alopecia areata.

Evaluar la expresión de los marcadores de células T residentes de memoria Blimp-1 y CD103, en piel sana de pacientes con alopecia areata.

Analizar la expresión de los marcadores de células T residentes de memoria Blimp-1 y CD103, en lesión de alopecia areata posterior al tratamiento con fenol tópico.

Comparar los niveles de células T residentes antes y después del tratamiento con fenol tópico al 88%.

Hipótesis

El tratamiento con fenol tópico al 88% disminuye aproximadamente en un 40% la expresión de marcadores de células T Residentes de memoria Blimp-1 y CD103 en lesiones de alopecia areata.

Diseño del estudio

-**Tipo de investigación:** Cuasiexperimental

-**Tipo de diseño:** Prospectivo

- **Características del estudio:** Analítico, antes y después

Metodología

Lugar de realización: Departamento de Dermatología Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Universo de estudio: Pacientes de la consulta de dermatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Criterios de selección:



Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de alopecia areata clínico y por tricoscopia localizadas en piel cabelluda
- Alopecia areata variedad en placas
- Presencia de no más de 5 placas
- Paciente que firmen consentimiento informado
- Placas con diámetro entre 1-5 cm

Exclusión

- Pacientes con enfermedad cardiaca, nefrológica, hepática conocida
- Pacientes embarazadas y que estén en periodo de lactancia
- Pacientes que reciban actualmente tratamiento para alopecia areata
- Pacientes que no firmen consentimiento informado
- Pacientes con diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes

Procedimientos

En el área de consulta de Dermatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, se tomarán fotos de las placas alopécicas previo a la aplicación de fenol al 88%, se tomará una biopsia por trócar de 3 mm de una placa alopécica con datos de actividad, y una biopsia por trócar de 3 mm de una zona perilesional a <5 cm de distancia de la primera, se limpiará la zona con una torunda impregnada con alcohol al 70% para disminuir la cantidad de grasa, y una vez seco, se aplicará fenol al 88% en la totalidad de las placas con un aplicador de algodón hasta alcanzar un frosting uniforme y se neutralizará con solución salina al 0.9%. Las aplicaciones se realizarán en 3 ocasiones con un intervalo de 1 mes entre cada aplicación, repitiendo la toma de fotografías clínicas y tricoscópicas en cada ocasión.



VARIABLES EN EL ESTUDIO ⁱ

Variable	Definición Operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Dependientes				
Expresión de BLIPM1	Factor de transcripción específico de células TRM	0 a infinito	Unidades relativas de fluorescencia	Cuantitativa continua
Niveles de CD103	Marcador antigénico específico de Células TRM	0 a infinito	Intensidad media de fluorescencia	Cuantitativa continua
Independientes				
Tratamiento con fenol al 88%	Aplicación de fenol al 88% en tres sesiones con intervalo de un mes	0=No 1=primer aplicación 2=segunda aplicación 3=tercera aplicación	NA	Categoría ordinal
Variables de control (Confusoras)				
Tiempo de evolución	Tiempo de evolución de la enfermedad en años	0 a 100		Cuantitativa discreta

Tipo de muestreo

1. Por conveniencia a pacientes con diagnóstico de alopecia areata.
2. Previa firma de consentimiento informado
3. Evaluación clínica del paciente.
4. Realización de medición clínica y examen tricoscópico
5. Toma de biopsia de piel sana y piel afectada para análisis de PCR e inmunohistoquímica.



Cálculo del tamaño de la muestra

Para el cálculo de la muestra se estima encontrar una diferencia en la media de expresión en alguno de los marcadores de las células T residentes de memoria (T_{RM}) de 0.3, antes y después del tratamiento con fenol tópico al 88%, ejemplo: Blimp1 antes del tratamiento 0.6 y Blimp1 después del tratamiento 0.3. Considerando un riesgo de 0.05 y poder estadístico de 80% y una desviación de 0.25, se requieren 11 pacientes

$$n = \frac{2(Za + Zb)^2 * S^2}{d^2} = 11$$

$$n = \frac{2(1.96 + 0.842)^2 * 0.25^2}{0.3^2} = 11$$

J Invest Dermatol. 2018 Feb;138(2):355-364

Considerando que por cada paciente se tomarán 3 muestras (piel perilesional sana, piel lesional antes y después del tratamiento), se tendrán un total de 33 muestras para el desarrollo de este proyecto.

Se realizará estadística descriptiva para obtener media y desviación estándar; además, se analizará la normalidad de las variables con pruebas de Kolmogorov-Smirnov. Para determinar una significancia en los factores de transcripción de las células T residentes de memoria (T_{RM}) antes y después del tratamiento con fenol al 88%, se emplearán pruebas T de student y U Mann-Whitney para datos paramétricos y no paramétricos, respectivamente. El análisis de datos se realizará con el software GraphPadPrism 6.

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se formuló la pregunta de búsqueda identificando conceptos que se buscaba definir y analizar y se redactó en relación a los términos que se busca representar, así como los sinónimos pertinentes, en este caso fueron:

- Alopecia Areata
- Placas alopécicas



- Diagnóstico de alopecia areata
- Tratamiento alopecia areata
- Células T Residentes de Memoria
- Factores de transcripción y marcadores antigénicos de las células T residentes de memoria

Se definieron posteriormente el tipo de estudios que se iban a consultar para obtener la información y se planteó la estrategia de búsqueda en el motor de búsqueda de PubMed.

Se evaluó la utilidad de los estudios seleccionados y se obtuvo de ellos la información pertinente.

Pregunta PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Pacientes mayores de 18 años que acepten participar en el estudio, con diagnóstico de alopecia areata en placas clínico y por tricoscopia, con no más de 5 placas localizadas en piel cabelluda con diámetro entre 1-5 cm, que firmen consentimiento informado	Aplicación de fenol al 88% en placas. Las aplicaciones se realizarán en 3 ocasiones con un intervalo de 4 semanas entre cada aplicación.	Existen diversos tratamientos alternos para la alopecia areata, desde corticoesteroides tópicos, intralesionales, tratamientos sistémicos e incluso medicamentos biológicos.	Se busca evaluar la disminución de los marcadores antigénicos y factores de transcripción de células Trm en piel lesional posterior al tratamiento con fenol al 88%

Cuadro de Descriptores:

Palabra clave	Decs	Sinónimos	Mesh	Synonyms	Definition
1. Alopecia areata	Alopecia autoinmune no cicatricial	-	Alopecias autoinmunes no cicatriciales	Non scarring alopecia	Non scarring, autoinmune alopecia
2. Placa	Lesión de piel de >1 cm	“Parche”	Placas alopécicas	Patch	Skin lesión larger than 1 cm in diameter
3. Fenol	Ácido carbónico con usos antiséptico, antipruriginoso,	Ácido fénico	Uso de fenol en alopecia areata	Phenol, carbolic acid	Carbolic acid with diverse medical utility like in asepsia, topical anesthetic



	anestésico, sensibilizante				and immunosensitizer
4. Células T Residentes de Memoria	Linfocitos T que residen en tejidos, forman parte de la respuesta inmune adaptativa	Linfocitos T residentes de memoria	Células T Residentes de Memoria en enfermedades autoinmunes	T Resident Memory cells	T lymphocytes that reside among tissues, with immune response activity

Fuente de información	Estrategia de búsqueda	Limites	Filtros (título, resumen, criterios de selección)	Total
PubMed	La búsqueda de los artículos utilizados se hizo con el motor de búsqueda PubMed, utilizando los términos "alopecia areata", "células T Residentes de Memoria" "células T Residentes de Memoria y enfermedades autoinmunes", "uso de fenol en alopecia areata", "factores de transcripción de células T Residentes de Memoria"	Idioma (inglés y español), fecha de publicación (1996-2021)	«Alopecia areata en adultos», «Alopecia areata en placas», «Células T Residentes de Memoria en enfermedades autoinmunes», «Uso de fenol en alopecia areata », «Factores de transcripción de células T Residentes de Memoria »	39

Aspectos éticos:

Este protocolo ha sido evaluado y autorizado por el Comité Académico de Dermatología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" y se someterá a la evaluación por los comités de investigación y Ética en Investigación del presente Hospital.

En apego a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud:

- Artículo 14: el protocolo se fundamenta en estudios previos donde se muestra repoblación después del uso de fenol al 88%; sin embargo, no hay estudios que evalúen la modificación en las células T residentes de memoria. Se ha



redactado consentimiento informado el cual se discutirá ampliamente con cada paciente, haciendo énfasis en los potenciales riesgos y el potencial beneficio. Se realizará por personal capacitado y adiestrado, es decir médicos dermatólogos certificados y residentes de dermatología en formación.

- Artículo 16: Se guardará la confidencialidad de los pacientes en todo momento. En caso de difusión y/o publicación posterior, se guardará confidencialidad al tratar los datos con un número de identificación.
- Artículo 17: Se considera una investigación con riesgo mayor al mínimo ya que se realiza intervención o modificación intencionada en los individuos que participan, por medio de la aplicación de fenol al 88% que es un tratamiento usado en diferentes patologías dermatológicas. Así mismo, se tomarán biopsias en sacabocado de 3 mm con un trócar de 3 mm, las cuales se realizan de forma rutinaria en el servicio de dermatología y al ser menor o igual de 3 mm no suelen dejar cicatriz, además de localizarse en piel cabelluda, y presentan riesgo de infección y sangrado mínimo. En el departamento se cuenta con el material necesario para tratar cualquier complicación que pueda ocasionar los procedimientos realizados para disminuir las probabilidades de afectar al sujeto.
- Capítulo III: se llevará a cabo en pacientes mayores de edad
- Capítulo IV: no incluirá mujeres embarazadas o que estén dando lactancia.

En apego al código de Nuremberg:

- Se realizará el consentimiento informado de forma escrita, el cual será voluntario y podrá ser revocado en cualquier momento sin ningún tipo de efecto.
- Pretende estudiar la modificación de las células T residentes de memoria en pacientes con alopecia areata, con lo cual sugerir/lograr mejores tratamientos
- No existen estudios en humanos que evalúen la modificación de las TRM con la aplicación de fenol al 88%. La eficacia comprobada del fenol al 88% para repoblar el pelo, y los pocos y tolerables efectos secundarios, así como las altas tasas de recurrencia justifican el presente protocolo.
- Se tomarán biopsias con trocar de 3 mm para disminuir los riesgos de sangrado, infección y cicatrización anómala al mínimo.
- No se espera muerte ni incapacidad por el uso de fenol al 88%.



- El riesgo no excede el beneficio
- Los pacientes tendrán acceso a urgencias y/o consulta de dermatología en todo momento en caso de duda y/o efectos adversos
- El protocolo será llevado a cabo exclusivamente por personal del departamento de dermatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
- Los pacientes pueden revocar el consentimiento informado y con esto su participación en cualquier momento, sin ninguna consecuencia.
- Se tiene disponibilidad de suspender el protocolo en cualquier momento.

En apego a la declaración de Tokio: el protocolo no favorece, acepta ni busca torturar o algún procedimiento inhumano; en todo momento se respetará la dignidad y derechos de los participantes.

La presente investigación fue aprobada por Comité de Investigación con registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, y Comité de Ética en Investigación con registro CONBIOÉTICA 24 CEI-001-20160427, con número de registro 02-23.

Plan de trabajo:

- Reclutamiento de pacientes: invitación a protocolo mediante llamada telefónica, en consulta y por medio de carteles impresos colocados en el Hospital Central, de los que acepten y cumplan los criterios de inclusión, se realizará firma del consentimiento informado, historia clínica, exploración física, toma de fotografías clínicas y toma de biopsia por sacabocado de 3mm de piel lesional y perilesional en el área de consulta del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, y se almacenarán a -80°C hasta su procesamiento en el laboratorio de dermatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
- Inicio de tratamiento: Se tomarán fotos de las placas alopecicas previo a la aplicación de fenol al 88%, se tomará una biopsia por trócar de 3 mm de una placa alopecica con datos de actividad, y una biopsia por trócar de 3 mm de una zona perilesional a <5 cm de distancia de la primera, se limpiará la zona con una torunda impregnada con alcohol al 70% para disminuir la cantidad de grasa, y una vez seco, se aplicará fenol al 88% en la totalidad de las placas con un aplicador de algodón hasta alcanzar un frosting uniforme y se neutralizará con solución salina al 0.9%. Las aplicaciones se realizarán en 3



ocasiones con un intervalo de 4 semanas entre cada aplicación, repitiendo la toma de fotografías clínicas y tricoscópicas en cada ocasión.

- Valoración a la mitad del protocolo: Se evaluará a los pacientes de forma mensual, en cada evaluación se evaluará la densidad, la pigmentación y la textura del pelo.
- Valoración al término del protocolo: Después de la tercera aplicación se evaluará 4 semanas posterior siguiendo los mismos criterios, y se tomará una biopsia por sacabocado de 3mm de piel lesional y se almacenarán a -80°C hasta su procesamiento.
- Procesamiento de las muestras para PCR en el laboratorio del servicio de Dermatología del Hospital Central: Todas las muestras serán disgregadas mecánicamente en nitrógeno líquido para extraer el ARN mensajero (ARNm) mediante la técnica de trizol-cloroformo. Luego se sintetizará DNA complementario (DNAc) a partir de 1 µg de RNAm usando el kit High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit. Finalmente, se realizarán alícuotas de 100 ng de DNAc que se utilizarán para la técnica de PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) con el equipo MiniOpticon Real-Time PCR System, mediante sondas específicas para cada factor de transcripción y usando el kit BioRad iTaq Universal SYBR Green Supermix, perteneciente al servicio. Como control endógeno se utilizará el gen 18s, para determinar la expresión de cada muestra y comparar. El control negativo será una condición sin ADN complementario (solo agua), el cual no amplificará ninguna secuencia. El control positivo será una condición con ADN complementario previamente identificado que amplifica para cada una de las sondas de los factores de transcripción.
- Estadística y análisis de datos: Los resultados de PCR se obtendrán normalizando cada muestra con respecto a su propio gen de referencia (18s gen) de la siguiente manera: La expresión normalizada = $2^{-\Delta\text{gen problema}/2-\Delta 18s}$. A todos los datos se aplicarán pruebas estadísticas necesarias.

Recursos humanos y materiales

Recursos humanos:

- Médicos adscritos al servicio de dermatología
- Médicos residentes en dermatología de los diferentes años
- Doctor en ciencias Biomédicas Básicas



- Técnico académico adscrito al laboratorio de Dermatología

Recursos materiales:

- Criostato Leica CM 1510S-3
- Equipo de RT-PCR (MiniOpticon Real-Time PCR System)
- Kit BioRad iTaq Universal SYBR for RealTime PCR Generator, lote 64101122.
- Nanoespectrofotómetro (Implen)
- Ultracongelador para almacenamiento de muestras biológicas
- Cámara fotográfica digital (Olympus SP-320)
- Software ImageJ, v.4.5.
- Equipo de computadora con hoja de cálculo.
- Hojas de registro de base de datos clínicos
- Equipo de laboratorio general
- Trócares estériles
- Agujas y jeringas de insulina
- Suturas Nylon 4-0. Lidocaína con epinefrina al 2%
- Gasas estériles
- Guantes estériles
- Porta-agujas
- Tijeras estériles
- Isodine
- Fenol 88%
- Hisopo estéril
- Sondas para el reconocimiento de las moléculas buscadas, así como para genes de expresión estándar CD103 y BLIMP1



- Gen de referencia 18s
- Trizol
- Cloroformo grado biología molecular
- Isopropanolol grado biología molecular
- Etanol 75% grado biología molecular
- Agua DEPC
- Pipetas de 10, 200 y 1000 uL
- Puntas con filtro de 10, 200 y 1000 uL
- Tubos eppendorff de 1.5 ml, 600 uL
- Guantes de nitrilo
- Gradillas para Eppendorff
- Centrífuga refrigerada
- Termoblock
- Vortex
- Nanodrop

Capacitación de personal

Capacitación de personal: Todos los recursos humanos incluyendo médicos adscritos, residentes, doctor en ciencias, se encuentran involucrados rutinariamente en tomas de biopsias, almacenamiento, procesamiento o interpretación de resultados por lo que no se requiere capacitación adicional.

Adiestramiento de personal: Todos los recursos humanos incluyendo médicos adscritos, residentes, doctor en ciencias, se encuentran involucrados rutinariamente en tomas de biopsias, almacenamiento, procesamiento o interpretación de resultados por lo que no se requiere adiestramiento específico.



POTOSÍ
PARA LOS POTOSINOS
GOBIERNO DEL ESTADO 2021-2027



HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO
MORONES PRIETO

Financiamiento:

Interno

Departamento de dermatología, el material que se utilizará fue adquirido previamente para la realización de tesis anteriores, por lo que la realización de este estudio no supondrá un costo adicional para el departamento ni para el hospital.



RESULTADOS

Características clínicas

Se incluyeron 17 pacientes con alopecia areata, los cuales presentaron entre 1 y 4 placas de alopecia areata, con medidas entre 1 a 4 cm de diámetro. Tanto el número de placas como su tamaño disminuyeron clínicamente posterior al tratamiento con inmunoterapia tópica con fenol al 88%. Todas las características clínicas de los pacientes se muestran en la Tabla 1. Con relación a la repoblación capilar, todos los pacientes mostraron mejoría clínica, la mayoría de los pacientes (35%) mostró una repoblación capilar arriba del 75% (Tabla 2). Además, se observaron patrones de repoblación capilar difuso y en diana (Tabla 3). No se observaron efectos adversos en la mayoría de los pacientes, sin embargo, si se reportaron trastornos en la pigmentación y eritema en algunos pacientes (Tabla 4).

Característica	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Tamaño de las placas n, (%)		
1 cm	7 (41%)	3(17%)
2 cm	10 (58%)	2(11%)
3 cm	11 (64%)	
4 cm	5 (29%)	
Cantidad de placas (media ± DE)	2 ± 1	1
Localización de las placas n(%)		
Parietal	14 (82%)	3 (17%)
Temporal	9 (52%)	2 (11%)
Occipital	7 (41%)	
Frontal	2 (11%)	
Tiempo de evolución n (%)		
1-3 meses	8 (47%)	NA
4-6 meses	7 (41%)	
8-12 meses	2 (11%)	



TABLA 1: Características clínicas, tabla comparativa de las placas alopécicas de los pacientes con alopecia areata antes y después del tratamiento con fenol al 88%. El tamaño de las placas representa el número de placas por porcentaje de pacientes. La cantidad de placas representa el número de placas \pm DE. La localización de las placas representa la cantidad de pacientes y el porcentaje de pacientes que presentan placas en cada localización. El tiempo de evolución representa la cantidad de pacientes y el porcentaje de los mismos que presentaron las placas durante un rango de tiempo. DE= Desviación estándar

Rango de repoblación capilar	Número de pacientes n(%)
0-25%	4 (23%)
26-50%	5 (29%)
51-75%	2 (11%)
75-100%	6 (35%)

TABLA 2. Tabla de repoblación capilar por porcentaje de pacientes. Representa al número de pacientes en cada rango de repoblación capilar.

Patrón de repoblación	Porcentaje n(%)
Difuso	11(64%)
En diana	6(35%)

TABLA 3. Tabla de porcentaje de patrón de repoblación capilar. Representa el número de pacientes en cada patrón de repoblación.



Efectos adversos	Porcentaje n(%)
Trastorno de pigmentación	2(12%)
Eritema	2(12%)
Adenopatía cervical	1(6%)
Ninguno	12(70%)

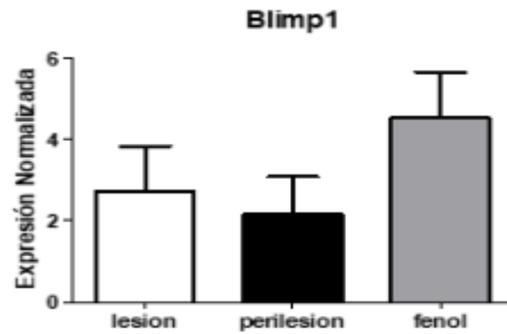
TABLA 4. Tabla de porcentaje de efectos adversos en pacientes. Representa el número de pacientes que presentan cada uno de los efectos adversos al tratamiento.

ANÁLISIS DE NIVELES DE FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN Y MARCADORES ANTIGÉNICOS

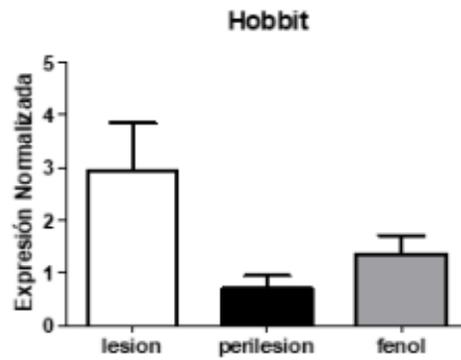
La piel con alopecia areata mostró un aumento aparente en los niveles de HOBIT, BLIMP1 y CD103, en comparación con piel perilesional, previo al tratamiento. Posterior al tratamiento con fenol al 88%, se observó una disminución significativa del factor de transcripción HOBIT (Kruskal-Wallis, $p=0.04$) y del marcador antigénico CD103 (Kruskal-Wallis, $p=0.02$), respecto a la piel lesional antes del tratamiento. Por su parte, BLIMP1 mostró un aumento significativo posterior a la aplicación del fenol al 88% (Kruskal-Wallis, $p=0.04$) en comparación con la piel lesional antes del tratamiento. Los cambios mencionados en estos marcadores se muestran en la figura 1. Lo anterior podría indicar una disminución de las células TRM en la piel con alopecia areata posterior al tratamiento con fenol al 88%



a)



b)



c)

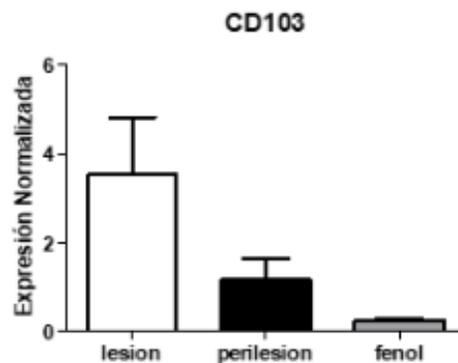


Figura 1. Expresión de factores de transcripción y marcadores antigénicos de células TRM. Los niveles de expresión de los factores de transcripción a) Blimp1 y b) Hobit se modificaron con el tratamiento con fenol al 88%. Además, c) marcador antigénico CD103 disminuyó posterior al tratamiento. *Diferencia significativa



respecto a los otros grupos, Kruskal Wallis post Hoc de Duns. Los datos representan la media \pm DE de los 17 sujetos incluidos en el estudio.

DISCUSIÓN

En estudios previos se ha demostrado que el fenol al 88% es una agente terapéutico efectivo en el tratamiento de la alopecia areata, induciendo la repoblación capilar en pacientes a los que se les aplicó, con un mecanismo de inmunoterapia tópica.⁸

Aunque la presencia de células TRM en alopecia areata ya ha sido reportado, éste estudio es el primero en describir el papel de las TRM en alopecia areata y su modificación con el uso de inmunoterapia tópica con fenol al 88%.

El papel que juegan las células T residentes de memoria en la recurrencia de las lesiones en otras enfermedades autoinmunes de la piel tales como vitiligo ha sido descrito previamente³⁷, demostrándose que el 80% de las células T CD8+ específicas del del melanocito mostraban marcadores antigénicos de TRM como CD103+ y CD69+ en piel lesional.³⁸

Los factores de transcripción inician los procesos de diferenciación de las células a una estirpe particular por medio de instrucciones de linaje específicas, la identificación de diferentes de estas moléculas de transcripción específicas para el padecimiento puede ayudar a identificar su perfil de acción.³⁹ En relación a las enfermedades autoinmunes se ha descrito que Blimp-1, que es inducido por Runx-3, inicia la función citotóxica efectora al estimular la expresión de granzima B que en sinergia con Hobit, que por su parte es expresado también por células citotóxicas y está ausente de otras poblaciones celulares en sangre periférica, incluidas las células T reguladoras, favorecen el desarrollo de células T residentes de memoria e inhiben la formación de células T circulantes de memoria.⁴⁰ La pérdida de Hobit o Blimp-1, compromete la diferenciación a células T residentes de memoria, permitiendo que ejerzan su función S1PR1 y bloqueando la expresión de CD103. Cd103, es un indicador de permanencia tisular, que al ser bloqueado permite la recirculación de las células T.⁴¹

Estudios previos han identificado a Hobit y Blimp1 como reguladores centrales de diferenciación a célula TRM, en los cuales identifican como mediador del desarrollo de las mismas a IL15, observándose que en un ambiente con disminución de IL15, las células TRM mostraban una reducción en Hobit, en comparación, la expresión de BLimp1 no se ve modificada por la alteración en la



presencia de IL15.²⁸ Esto se correlaciona con los hallazgos de este estudio, en el cual se relacionó la disminución de la actividad de la enfermedad y el recrecimiento del pelo con la disminución de Hobit y la depleción de CD103, siendo IL15 parte fundamental de la patogenia de la alopecia areata, por lo cual, la disminución de la actividad de la enfermedad, al traducirse en una disminución de IL15, podría explicar la disminución que obtuvimos de Hobit, y la depleción de CD103.

Lo anterior sugiere que la disminución de Hobit lleva a la depleción de CD103, lo que clínicamente se puede manifestar como la repoblación de pelo en los pacientes posterior a la aplicación del fenol. Los datos obtenidos en este estudio son relevantes, ya que la disminución del marcador antigénico CD103, se relaciona con la mejoría clínica de las placas alopécicas posterior a la aplicación del fenol al 88%, esto apoya lo reportado por Stolley y cols en 2023, quienes asociaron la depleción de las células CD103+ con una inducción de la tolerancia celular posterior a la reintroducción de antígenos en la mucosa oral que previamente evocaban una respuesta inmunitaria. Con lo que se propone que la disminución de las células Cd103 se asocia con una disminución de la función inmunitaria excesiva.⁴²

LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS

Una limitación respectiva al presente estudio fue la duración del seguimiento posterior a la finalización del tratamiento, lo cual plantea un área de oportunidad de estudio posterior el cual sería un seguimiento mayor para valorar las recaídas.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con fenol al 88% genera una disminución de los factores de transcripción (Hobit) y marcadores (CD103) de las células T residentes de memoria en la piel con alopecia areata.

Esto podría traducir en una disminución en las células TRM y estar relacionado clínicamente con la repoblación capilar inducida por el fenol al 88% en las placas de alopecia.



Referencias bibliográficas

1. Press D. [Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology] Miteva, Mariya_ Villasante, Alexandra - Epidemiology and burden of alopecia areata_ a systematic review (2015) [10.2147_CCID.S53985] - libgen.li.pdf. 2015;397–403.
2. Alkhalifah A. Topical and intralesional therapies for alopecia areata. *Dermatol Ther.* 2011;24(3):355–63.
3. Niederkorn JY. See no evil, hear no evil, do no evil: The lessons of immune privilege. *Nat Immunol.* 2006;7(4):354–9.
4. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, Li S, Shankar G, Urban JR, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight.* 2016;1(15).
5. Casey KA, Fraser KA, Schenkel JM, Moran A, Abt MC, Beura LK, et al. NIH Public Access. 2013;188(10):612–25.
6. Chen L, Shen Z. Tissue-resident memory T cells and their biological characteristics in the recurrence of inflammatory skin disorders. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(1):64–75.
7. Suárez-Fariñas M, Ungar B, Noda S, Shroff A, Mansouri Y, Fuentes-Duculan J, et al. Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1277–87.
8. Chikhalkar S, Jerajani H, Madke B. Evaluation of Utility of Phenol in Alopecia Areata.
9. Mahgoub D, Mohye Eldeen R, Saadi D, El-Samanoudy S, Ibrahim S. Clinical and trichoscopic evaluation of trichloroacetic acid 35% vs phenol 88% peels in treatment of alopecia areata. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(1):143–9.
10. Sterkens A, Lambert J, Bervoets A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med.* 2021;21(2):215–30.
11. Finner AM. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol Ther.* 2011;24(3):348–54.
12. Kinori M, Bertolini M, Funk W, Samuelov L, Meyer KC, Emelianov VU, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) may award relative protection from interferon- γ -induced collapse of human hair follicle immune privilege. *Exp Dermatol.* 2012;21(3):223–6.
13. Toebak MJ, Gibbs S, Bruynzeel DP, Scheper RJ, Rustemeyer T. Dendritic cells: Biology of the skin. *Contact Dermatitis.* 2009;60(1):2–20.
14. Ghanizadeh A, Ayoobzadehshirazi A. A review of psychiatric disorders comorbidities in patients with alopecia areata. *Int J Trichology.* 2014;6(1):2–4.
15. Jang YH, Moon SY, Lee WJ, Lee SJ, Lee WK, Park BC, et al. Alopecia Areata Progression



- Index, a Scoring System for Evaluating Overall Hair Loss Activity in Alopecia Areata Patients with Pigmented Hair: A Development and Reliability Assessment. *Dermatology*. 2016;232(2):143–9.
16. Xin C, Sun X, Lu L, Yang R, Shan L, Wang Y. Increased incidence of thyroid disease in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-Analysis. *Dermatology*. 2020;236(3):251–4.
 17. Pratt CH, King LE, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017;3:1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.11>
 18. Werner B, Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata - part I. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):742–7.
 19. Fuentes-Duculan J, Gulati N, Bonifacio KM, Kunjraiva N, Zheng X, Suárez-Fariñas M, et al. Biomarkers of alopecia areata disease activity and response to corticosteroid treatment. *Exp Dermatol*. 2016;25(4):282–6.
 20. Kogan NN. Alopecia areata. *Rev Argentina Dermatologia*. 1996;77(4):195–6.
 21. Horst HJ, Flad HD. Corticosteroid-interleukin 2 interactions: inhibition of binding of interleukin 2 to interleukin 2 receptors. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1987;68(1):156–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3115640><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1542688>
 22. Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, Dunlap F, Kantor I, Pandya AG, et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(4):541–53.
 23. Mohamed Z, Bhourri A, Jallouli A, Fazaa B, Kamoun MR, Mokhtar I. Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(5):552–5.
 24. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Gilula Z, Zlotogorski A. A systematic review of pulse steroid therapy for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016;74(2):372–374.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.09.045>
 25. Montazeri A, Serre G, Kanitakis J. Alopecia areata. *Eur J Dermatology*. 1996;6(7):471–8.
 26. Rashidi T, Mahd AA. Treatment of persistent alopecia areata with sulfasalazine. *Int J Dermatol*. 2008;47(8):850–2.
 27. Gilhar A, Keren A, Shemer A, Ullmann Y, Paus R. Blocking potassium channels (Kv1.3): A new treatment option for alopecia areata? *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):2088–91.
 28. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014;20(9):1043–9.
 29. Hirahara K, Kokubo K, Aoki A, Kiuchi M. The Role of CD4 + Resident Memory T Cells in Local Immunity in the Mucosal Tissue – Protection Versus Pathology –. 2021;12(April):1–11.
 30. Singh G, Lavanya MS. Topical immunotherapy in alopecia areata. *Int J Trichology*. 2010;2(1):36–9.



31. Chiang KS, Mesinkovska NA, Piliang MP, Bergfeld WF. Clinical Efficacy of Diphenylcyclopropanone in Alopecia Areata: Retrospective Data Analysis of 50 Patients. *J Invest Dermatol Symp Proc* [Internet]. 2015;17(2):50–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jidsymp.2015.28>
32. Jang YH, Jung HJ, Moon SY, Lee WJ, Lee SJ, Lee WK, et al. Systematic review and quality analysis of studies on the efficacy of topical diphenylcyclopropanone treatment for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017;77(1):170-172.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.015>
33. Cortés PLRDVHBJDCGJPCC. Análisis de la respuesta anti-inflamatoria del fenol tópico en pacientes con alopecia areata.
34. Ryan GE, Harris JE, Richmond JM. Resident Memory T Cells in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol*. 2021;12(May):14–6.
35. Behr FM, Chuwonpad A, Stark R, van Gisbergen KPJM. Armed and Ready: Transcriptional Regulation of Tissue-Resident Memory CD8 T Cells. *Front Immunol*. 2018;9(July):1–16.
36. Morris et al. 2012. 基因的改变 NIH Public Access. *Gerontology*. 2015;61(6):515–25.
37. Azzolino V, Zapata L, Garg M, Gjoni M, Riding RL, Strassner JP, et al. Jak Inhibitors Reverse Vitiligo in Mice but Do Not Deplete Skin Resident Memory T Cells. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2021;141(1):182-184.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.04.027>
38. Cheuk S, Schlums H, Gallais Séréal I, Martini E, Chiang SC, Marquardt N, et al. CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8+ T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin. *Immunity*. 2017;46(2):287–300.
39. Oja AE, Vieira Braga FA, Remmerswaal EBM, Kragten NAM, Hertoghs KML, Zuo J, et al. The transcription factor hobit identifies human cytotoxic CD4+ T cells. *Front Immunol*. 2017;8(MAR):1–11.
40. Willemsen M, Linkutė R, Luiten RM, Matos TR. Skin-resident memory T cells as a potential new therapeutic target in vitiligo and melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2019;32(5):612–22.
41. Boniface K, Seneschal J. Vitiligo as a skin memory disease: The need for early intervention with immunomodulating agents and a maintenance therapy to target resident memory T cells. *Exp Dermatol*. 2019;28(6):656–61.
42. Michael Stolley J, Scott MC, Joag V, Dale AJ, Johnston TS, Saavedra F, et al. Depleting CD103+ resident memory T cells in vivo reveals immunostimulatory functions in oral mucosa. *J Exp Med*. 2023;220(7).



HOJA DE TRABAJO

“Análisis de los marcadores de células T residentes de memoria BLIMP1 y CD103 en alopecia areata antes y después del tratamiento tópico con fenol al 88%”

NOMBRE:

EDAD:

OCUPACIÓN:

No. DE IDENTIFICACIÓN:

No. DE REGISTRO:

TELÉFONO:

FOTOTIPO:

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

ANTECEDENTES PERSONALES:

- ENFERMEDADES AUTOINMUNES: Sí___ No___
- ENFERMEDAD TIROIDEA: Sí___ No___
- DERMATITIS ATÓPICA: Sí___ No___
- REACCIONES ALÉRGICAS: Sí___ No___
- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: Sí___ No___
- FAMILIAR CON ALOPECIA AREATA: Sí___ No___

TIEMPO DE EVOLUCIÓN:

TRATAMIENTOS PREVIOS:

TIEMPO SIN TRATAMIENTO:



NUMERO DE PLACAS: _____

TAMAÑO: _____

DATOS DERMATOSCÓPICOS:

- PELOS EN SIGNO DE EXCLAMACIÓN: SÍ _____ NO _____
- PUNTOS NEGROS SÍ _____ NO _____
- PELOS VELLOSOSES SÍ _____ NO _____
- PUNTOS AMARILLOS SÍ _____ NO _____
- PELOS DISTRÓFICOS SÍ _____ NO _____

PULL TEST: POSITIVO _____

NEGATIVO _____



ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON INTERVENCIÓN DE RIESGO MÍNIMO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE
HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”
DIVISIÓN DE DERMATOLOGÍA

PACIENTE ADULTO

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Análisis de los marcadores de células T residentes de memoria BLIMP1 y CD103 en alopecia areata antes y después del tratamiento tópico con fenol al 88%	
Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
INVESTIGADOR PRINCIPAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. (a) Diana Vianey Hernández Blanco	Departamento de Dermatología División de Medicina Interna Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” Facultad de Medicina de la UASLP
CO-INVESTIGADOR	ADSCRIPCIÓN DEL CO-INVESTIGADOR
Dr. (a) Claudia Elisa Ochoa Ojeda	Departamento de Dermatología División de Medicina Interna Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” Facultad de Medicina de la UASLP
FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	

Objetivos y justificación del estudio.

El Departamento Dermatología de la División de Medicina Interna del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto está buscando las características de las células que ocasionan la recurrencia de las enfermedades en la piel, y valorar si estas cambian al aplicar el tratamiento con fenol al 88% en pacientes con alopecia areata.



Este estudio busca valorar como disminuyen los marcadores de las células inflamatorias que ocasionan la pérdida de pelo, posterior a la aplicación de tratamiento tópico con fenol al 88% en pacientes con alopecia areata.

Selección de participantes para el estudio de investigación.

Se le ha invitado a formar parte de esta investigación ya que usted tiene diagnóstico de alopecia areata, descrita anteriormente, que no mejoró al usar los tratamientos convencionales, como son los corticoesteroides tópicos (disminuyen inflamación en células que producen el pelo) o inyectados en el área sin pelo, o minoxidil (que aumenta el flujo de sangre hacia las células que producen el pelo). Además de ser el fenol un tratamiento que ha demostrado funcionar para mejorar esta enfermedad.

Su médico le ha explicado con detalle en qué consiste su condición de salud y la importancia de detectar los factores que indican que hay inflamación en las placas de piel sin pelo para valorar la modificación de los mismos con el tratamiento que se aplicará.

Para realizar este estudio, se incluirá a 11 pacientes, durante 6 meses a partir del 1 de febrero de 2022 al 31 de julio del 2023 y se realizará en la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Participación voluntaria o retiro del estudio.

Usted ha sido invitado a participar debido a las características de su condición médica, es decir, de la pérdida de pelo, resultados de la revisión médica y tricoscópica que se le han realizado para diagnosticar su condición que es alopecia areata en placas

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en libertad de negarse a participar en este estudio y esta decisión no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su condición. Si decide participar, usted puede revocar o anular el consentimiento que ahora firma, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación. Su decisión de continuar o no en el estudio, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su condición. Si decide terminar su participación en este estudio, deberá comunicarlo a la **Dra. Claudia Elisa Ochoa**, quien le proporcionará un documento (formato) muy sencillo en el que usted pondrá algunos de sus datos e indicará que ya no desea participar en el estudio.

Información para el sujeto de investigación

La alopecia areata es una enfermedad en la cual las propias células de defensa del cuerpo, que causa la pérdida del cabello en zonas pequeñas y redondeadas del cuero cabelludo, aunque, en algunos casos, también puede llevar a una calvicie de toda la cabeza. Las áreas de piel afectadas por la pérdida de cabello suelen presentar una apariencia normal y, aunque cualquier zona del cuerpo con pelo puede estar afectada, estos suelen aparecer en el cuero cabelludo y la barba.

No se conoce a ciencia cierta la razón por la que aparece la alopecia areata pero hay muchos factores relacionados con su aparición, entre ellos la genética, el estrés u otras enfermedades relacionadas.

Debido a las múltiples causas y factores que influyen en esta enfermedad, hasta la fecha no se conoce un tratamiento estandarizado que sea efectivo para todos los pacientes, por lo que es importante detectar los mecanismos que estimulan la pérdida del pelo para encontrar alternativas de tratamiento dirigidas contra ellos, que sean efectivas, accesibles



y con pocos efectos adversos.

Procedimientos a los que se someterá el sujeto de investigación.

Si usted acepta participar, le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico investigador responsable, el **Dr. (a) Claudia Elisa Ochoa Ojeda**, para que pueda resolver sus dudas.

Cuando ya no tenga alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación de participar al final de este documento, y le pediremos nos proporcione información general como su nombre, su edad, su ocupación, antecedentes familiares y personales de enfermedades autoinmunes, tiempo de evolución de las lesiones, en una entrevista de aproximadamente 15 minutos, que realizará el **Dr. (a) Claudia Elisa Ochoa Ojeda** en el área de Consulta Externa de Dermatología de éste hospital, por lo que no será necesario revisar su expediente clínico. Para mantener sus datos anónimos, se le asignará un código con el que únicamente los médicos investigadores que participan en este estudio podrán saber su identidad.

Además de la entrevista, le solicitaremos su autorización para tomar fotografías clínicas de las placas de frente, de cada uno de los lados y de espaldas, así como fotografías amplificadas para tener evidencia de las placas sin cabello antes del tratamiento y estas se repetirán en cada aplicación del tratamiento, también tomará una muestra de piel con un instrumento llamado trócar, que es una especie de bisturí en forma de círculo de aproximadamente 3 mm de diámetro previo al inicio del tratamiento, de una de las placas sin cabello, y de algún sitio cercano que no esté afectado, esto se hará bajo anestesia local con el objetivo de valorar los marcadores de las células que ocasionan la inflamación previo al tratamiento, posteriormente se aplicará el tratamiento en cada placa con un aplicador de algodón (cotonete) de forma uniforme, repitiendo de forma mensual por tres sesiones y al finalizar, un mes posterior al último tratamiento se repetirá la toma de las fotografías y de la biopsia de la misma lesión que se tomó en la primera ocasión para evaluar el cambio en los marcadores de las células.

Procedimientos y tratamientos alternativos existentes.

Usted no tiene que participar en este estudio para recibir tratamiento para tratar su alopecia areata.

El tratamiento considerado convencional consiste en administración de corticosteroides tópicos o inyectados a las zonas sin pelo, sin embargo en este caso ya se utilizaron sin éxito o volvieron a aparecer al suspender, el fenol por su parte ha mostrado en literatura internacional ser efectivo para el tratamiento de la alopecia areata. Si decide no participar en este estudio, su médico le recetará otros tratamientos para la alopecia areata, como corticosteroides sistémicos o fármacos ahorradores de esteroides, normalmente utilizados en formas más severas o extensas de la enfermedad, que disminuyen la inflamación local, que como efecto adverso puede ocasionar adelgazamiento de la piel y aumento de infecciones. Su médico del estudio puede brindarle más información sobre la alopecia areata y analizará con usted los riesgos y beneficios de los tratamientos alternativos.



Compromisos por parte del participante durante el estudio.

Si usted accede a participar en este estudio, tiene las siguientes responsabilidades:

En relación con las citas/visitas y procedimientos del estudio:

- Seguir las instrucciones de los investigadores del estudio
- Asistir a todas las citas del estudio. Si es necesario faltar a una cita, debe contactar al investigador del estudio para reprogramar su cita.
- Realizar las actividades requeridas según lo indicado, por ejemplo, llenar cuestionarios.

En relación con el tratamiento del estudio:

- Es muy importante que tome las medidas de cuidado de las placas sin cabello como se le indique, y no debe aplicar otros medicamentos o remedios no indicados.
- Usted puede hablar con un médico o un profesional de atención de la salud, que no esté involucrado directamente en el estudio, acerca de las cuestiones de salud o problemas médicos relacionados con el tratamiento del estudio o revelar información relacionada con el tratamiento del estudio.

En relación con los efectos secundarios y otros medicamentos que esté tomando:

- Informe al investigador si presenta síntomas inusuales, algún efecto secundario, así como sobre otras visitas al médico u hospitalizaciones que pueda tener.
- Debe informarle al investigador acerca de cualquier medicamento que esté tomando actualmente o que pueda tomar durante el curso del estudio, incluyendo medicamentos sujetos a prescripción, medicamentos de venta sin receta, así como vitaminas y suplementos.
- Si está tomando otros medicamentos, es posible que requiera suspenderlos o reducir la dosis para manejar los efectos secundarios. Esto es con la finalidad de evitar una confusión de los efectos entre los otros medicamentos y el tratamiento del estudio.

Beneficios para el sujeto de investigación y/o sociedad.

Usted no recibirá un beneficio directo o inmediato cuando se realice esta intervención, sin embargo, se trata de una forma de tratamiento para su enfermedad, además, estará colaborando con el área de investigación del Departamento de Dermatología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Potenciales riesgos para el sujeto de investigación.

Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son bajos. Si alguna de las preguntas que le realizarán le hicieran sentir incómoda, tiene el derecho de no responderla. El personal que realiza el estudio está altamente capacitado.

No se han reportado efectos secundarios graves resultado de la toma de biopsias de la piel cabelluda ni de la aplicación del fenol al 88% en áreas pequeñas de piel. Usted puede experimentar un poco de dolor al momento de la aplicación de la anestesia local y ardor en la aplicación del fenol, los cuales no serán permanentes ni durarán mucho tiempo. Sin embargo, en el remoto caso de que sintiera alguna otra molestia generada por la investigación, es necesario notificarla inmediatamente al Dr(a). Claudia Elisa Ochoa Ojeda quien se encargará de proporcionarle la atención necesaria, la cual no generará algún costo para usted.

Los posibles riesgos que le hemos explicado previamente no son mayores que en cualquier



otro procedimiento en el que se requiere aplicar anestesia local o cualquier toma de biopsia, por lo que tenga la confianza que el personal que realizará este proceso está capacitado para realizarlo adecuadamente, para responder cualquier duda que tuviera y para atender cualquier molestia o posible complicación.

Gastos y costos derivados de su participación en el estudio.

Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y su participación no generará ningún costo para usted y/o el hospital adicional al que requiera su atención habitual, ya que estos gastos serán cubiertos por el presupuesto de este estudio de investigación.

Consideraciones Éticas.

Este estudio se considera de riesgo mayor al mínimo debido a que los investigadores responsables de éste determinaron que el riesgo al que está expuesto el paciente no es superior al que confiere cualquier biopsia o terapia tópica que se pudiera aplicar para el tratamiento de la alopecia areata.

Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de los datos personales y médicos que usted y los demás participantes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con su información y con sus mediciones, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.

Confidencialidad de la información.

La información personal y médica obtenida de usted en este estudio es de carácter confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Si usted así lo decide, los investigadores responsables de este estudio le podrán informar a su médico tratante que usted ha aceptado participar en este estudio, para que la información que se obtenga sea incluida en su expediente clínico. Con esta finalidad, le pediremos que indique al final de este documento si está o no de acuerdo en lo anterior.

Los resultados de este estudio podrán ser publicados con fines científicos en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería, químicos e investigadores relacionados con el área de la salud con la finalidad de que conozcan como se cambia la expresión de marcadores de células de la inflamación en placas de piel sin cabello por alopecia areata antes y después del tratamiento tópico con fenol al 88%. También los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones científicas en las que se discuten los nuevos hallazgos que se han obtenido de este y otros estudios relacionados con la salud y el tratamiento de pacientes con su mismo diagnóstico. Los datos clínicos de



todas los participantes se presentarán de forma anónima de tal manera que no podrán ser identificados.

De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, sus datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para el ejercicio y cumplimiento de las atribuciones y obligaciones expresamente previstas en las normas que regulan la actuación de los investigadores responsables del estudio; se dé cumplimiento a un mandato legal; sea necesario por razones de seguridad pública, orden público, salud pública o salvaguarda de derechos de terceros.

Cualquier otro uso que se requiera para el uso de sus datos o análisis o manejo de sus muestras y/o resultados de los análisis que se describen en este documento, deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, quien determinará la pertinencia de la solicitud y en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos, muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados; siempre en apego a los lineamientos y normas legislativos nacionales e internacionales y en beneficio y protección de la integridad de los actores participantes.

Motivos para finalizar su participación en el estudio.

El investigador puede retirarlo de este estudio por cualquier motivo justificado de acuerdo con el protocolo. Los siguientes son ejemplos de motivos por los cuales usted podría tener que suspender algunas de las actividades relacionadas con el estudio o todas, incluyendo el tratamiento del estudio:

1. Usted requiere un tratamiento que no está permitido en este estudio.
2. Usted no sigue las instrucciones.
3. Usted queda embarazada (si se embaraza, se requerirá un consentimiento informado adicional para seguimiento del embarazo).
4. Usted experimenta efectos secundarios derivados de tratamientos del estudio que considera inaceptables.
5. El investigador considera que mantenerlo en el estudio podría ser perjudicial para usted.
6. El investigador decide detener el estudio o el desarrollo del tratamiento del estudio.

Compromiso de información sobre su participación en el estudio.

Usted tiene derecho a ser informado y a que sus preguntas sobre su participación en el estudio sean resueltas en todo momento.

Se le entregará una copia de este consentimiento informado, firmada por el investigador responsable donde se incluyen sus datos de contacto y los datos del Comité de Ética en Investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración sobre su participación en el estudio, o sobre alguna reacción adversa relacionada con el tratamiento que le ha sido indicado por su médico tratante, usted puede comunicarse con:

Dra. Claudia Elisa Ochoa Ojeda Co-investigador o Tesista)

Departamento de Dermatología

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



POTOSÍ
PARA LOS POTOSINOS
GOBIERNO DEL ESTADO 2021-2027



HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO
MORONES PRIETO

Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel. 4448342795
Tel. celular 4431282937

Dra. Diana Vianey Hernández Blanco (Investigador principal)

Departamento de Dermatología
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel. 4448342795

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo

Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel 444 834 2701, Ext. 1710



Aceptación del documento de Consentimiento Informado

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y beneficios de participar en lenguaje claro.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en este estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud. He respondido todas las preguntas en relación a mi salud en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento.
6. Acepto participar en este estudio de manera voluntaria sin que me haya presionado u obligado. Entiendo que mi negación a participar o la discontinuación de mi participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tengo derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados con fines académicos como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizará un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.



Autorización para informar a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que mis resultados sean incluidos en mi expediente clínico.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen a su médico tratante, el Dr(a). Claudia Elisa Ochoa Ojeda que ha aceptado participar en este estudio con el número de registro ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos de las biopsias de piel cabelluda de placas alopécicas, sean incluidos en su expediente clínico para que puedan ser utilizados como referencia para su tratamiento por su médico tratante. Marque con una X su respuesta:

___ Sí, doy mi autorización.

___ No doy mi autorización.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio de investigación denominado "Análisis de la expresión de factores de transcripción y marcadores de células T residentes de memoria y su modificación con tratamiento tópico con fenol al 88% en pacientes con alopecia areata" de manera libre y voluntaria.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL REPRESENTANTE LEGAL	



POTOSÍ
PARA LOS POTOSINOS
GOBIERNO DEL ESTADO 2021-2027



HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO
MORONES PRIETO

