



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

CIUDAD DE MEXICO

112/2

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA  
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO  
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
DERMATOLOGIA

PUVATERAPIA TOPICA OCLUSIVA EN EL TRATAMIENTO  
DE ALOPECIA AREATA DE PIEL CABELLUDA SIN  
RESPUESTA A TRATAMIENTOS CONSERVADORES

TRABAJO DE INVESTIGACION  
REPORTE DE CASOS

PRESENTADO POR: DRA. SANDRA CAROLINA GUTIERREZ ZAMBRANO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA



DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ R.

ASESOR DE TESIS: DRA. MARIA ANTONIETA DOMINGUEZ GOMEZ

MEXICO

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**Puvaterapia tópica oclusiva en el tratamiento de alopecia areata  
de piel cabelluda sin respuesta a tratamientos conservadores**

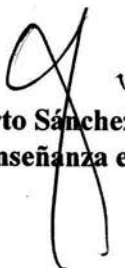
**Dra. Sandra Carolina Gutiérrez Zambrano**

Vo. Bo.



**Dra. Obdulia Rodríguez R.  
Profesora Titular del Curso de Especialización  
en Dermatología**

Vo. Bo.



**Dr. Roberto Sánchez Ramírez  
Director de Enseñanza e Investigación**



DIRECCIÓN DE EDUCACION  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE  
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

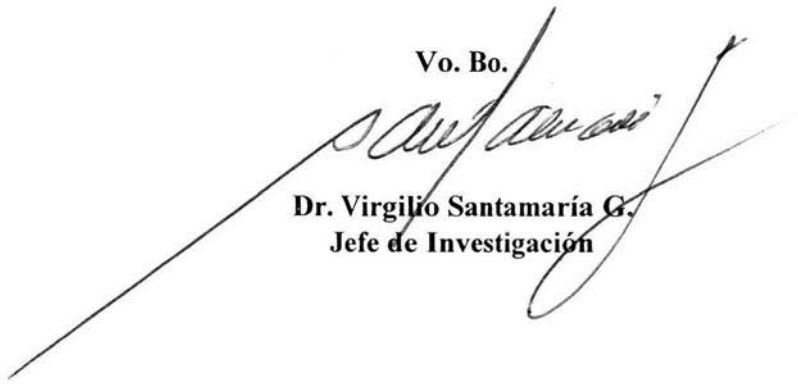
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

**Vo. Bo.**



**Dra. Ma. Antonieta Domínguez**  
**Jefe del Servicio de Fototerapia**

**Vo. Bo.**



**Dr. Virgilio Santamaría G.**  
**Jefe de Investigación**

**Vo. Bo.**



**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz**  
**Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto**

***Dedico el presente trabajo con todo mi amor a:***

***A Dios***

Por haberme dado la vida, la fortaleza y el entusiasmo para poder alcanzar lo que aparentemente era inalcanzable, por permitirme acercarme a él a través del desempeño de mi profesión de la cual me siento eternamente agradecida.

***A ti madre:***

Por ser mi mejor amiga, por todo el amor, cariño y dedicación que me brindaste, por compartir los mejores momentos y también las dificultades

***Quiero que seas parte de este triunfo.***

***A ti padre:***

Por toda la confianza y paciencia para poder realizar mis sueños, siempre fuiste un ejemplo a seguir.

***Gracias por tus consejos.***

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Santra Carolina  
Gutierrez Zambono

FECHA: 29-9-04

FIRMA: Santra Carolina Gutierrez Zambono

***A ti Armando:***

Por estar siempre a mi lado, por tu amor y comprensión, gracias por hacer las cosas difíciles mucho más simples.

***A Aurora y Norberto:***

Les agradezco infinitamente la confianza y el apoyo, su preocupación, cuando el esfuerzo se comparte los logros son mayores.



## AGRADECIMIENTOS:

### ***A la Dra. Obdulia Rodríguez***

Por la oportunidad de haber podido estar en el Centro y sus enseñanzas.

### ***Al Dr. Fermín Jurado***

Agradezco sus enseñanzas y colaboración para el desarrollo de esta tesis.

### ***A la Dra. Maria Antonieta Domínguez***

Gracias por su amistad, por darme la mano en todos los momentos en los que necesité un buen consejo, por su paciencia y comprensión, porque el Señor la puso en mi camino como ejemplo a seguir, que Dios la bendiga.

### ***Dra. Fabiola Jiménez:***

Gracias por sus enseñanzas y por su amistad, por darme ánimo para continuar, usted es una persona muy valiosa espero que permanezca muchos años en el Centro.



***Dr. Julio Enríquez:***

Gracias por sus enseñanzas y por la paciencia, el haber estado en su servicio hizo despertar en mí un interés por la cirugía.

***Al Ing José Luis Angeles:***

Sin su invaluable colaboración no hubiera podido terminar este trabajo.

***A todos mis maestros:***

Les agradezco sus enseñanzas, el Centro Dermatológico es lo que representa por su esfuerzo y dedicación.

***A todas mis compañeras:***

Gracias por su amistad y compañía, por hacer más grata mi estancia en este Centro y también en el país, del cual me llevo buenos recuerdos y grandes amigos.

***A mis pacientes:***

Les agradezco su colaboración, el haberme dejado aprender de su padecimiento y el depositar toda la confianza y esperanza para poder de alguna manera ayudarles a sobrellevar su enfermedad.

INDICE	Página
INTRODUCCION .....	3
EMBRIOLOGIA DEL FOLICULO PILOSO.....	6
ALOPECIA AREATA.....	14
DEFINICION .....	14
HISTORIA .....	14
PATOGENIA.....	17
MODELOS ANIMALES.....	28
HISTOPATOLOGIA.....	29
CUADRO CLINICO .....	32
ASOCIACIONES .....	38
DIAGNOSTICO.....	40
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL .....	42
PRONOSTICO.....	46
TRATAMIENTO .....	47
PROTOCOLO DE ESTUDIO	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	75
OBJETIVO GENERAL .....	75
OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	75
MATERIAL Y METODO	
Tipo de estudio .....	75
Criterios de inclusión .....	76
Criterios de exclusión .....	76
Criterios de eliminación .....	77
Variables.....	77
Metodología.....	78
Evaluación clínica.....	79
Financiamiento del estudio.....	80
Aspectos éticos .....	81
RESULTADOS .....	82
DESCRIPCION DE LOS CASOS CLINICOS .....	85

COMENTARIO .....	96
DISCUSION .....	96
BIBLIOGRAFIA.....	98
ANEXO I.....	103
ANEXO 2.....	106
ANEXO 3 .....	107
ANEXO 4 .....	108

## **INTRODUCCION**

La alopecia areata está caracterizada por una pérdida de pelo no cicatrizal generalmente en placas que puede afectar cualquier sitio piloso de la superficie corporal, piel cabelluda, cejas, pestañas y barba. Se cree que es una enfermedad autoinmune organoespecífica mediada por linfocitos T dirigidos contra el folículo piloso.

Aunque la patogenia sigue siendo aún desconocida, entre los factores implicados se mencionan factores genéticos por la alta frecuencia de historia familiar entre los pacientes afectados que va del 10% al 42% y asociación con antígenos HLA-DR4, -DR5 y DQ-3; factores inmunológicos, ya que se ha asociado a enfermedades tiroideas y vitiligo documentado por un aumento en la prevalencia de anticuerpos antitiroideos y anticuerpos microsomales tiroideos. La repuesta de anticuerpos a los folículos pilosos es heterogénea ya que en distintos pacientes se desarrollan diferentes patrones de anticuerpos a diferentes estructuras pilosas como la vaina radicular externa, la matriz, la vaina radicular interna y el tallo piloso. El número total de linfocitos T circulantes se ha reportado como disminuido o normal. Un ligero aumento en los linfocitos T ayudadores y una disminución en el número de linfocitos T supresores se correlaciona con la cantidad de la pérdida de pelo. Las citoquinas también tienen un papel importante ya que son inmunomoduladores que median la inflamación y la proliferación celular, una expresión alterada de citoquinas del tipo  $T_H1$  e  $IL-1\beta$  se presenta en las lesiones de alopecia areata. Algunos estudios sugieren que el estrés puede ser un factor precipitante en ciertos casos pero en otros reportes no tienen un significado importante.

El riesgo de desarrollar alopecia areata se estima en 1.7%. Afecta de forma igual a hombres y mujeres, en el 60% de los pacientes se presenta antes de los 20 años de edad. Clínicamente se caracteriza por una placa completamente alopécica, circular u oval, puede afectar la piel cabelluda o cualquier área pilosa del cuerpo, puede asociarse a distrofia ungueal en el 10% a 66% de los casos y a otros cambios en las uñas como depresiones de patrón irregular, traquioniquia,

líneas de Beau, onicorrexis, onicomadesis, coiloniquia, leuconiquia transversa o puntata y lúnula roja.

Hasta la fecha el tratamiento es paliativo ya que solamente controla el problema y no previene la aparición de nuevas lesiones; dentro de las opciones terapéuticas se encuentran los esteroides tópicos y sistémicos, inmunoterapia tópica y sistémica (dinitroclorobenceno, difenilcicloprofenona), antralina, minoxidil y fotoquimioterapia. El tratamiento depende de la extensión de la superficie afectada y de la edad del paciente.

Dentro de las alternativas de tratamiento se encuentra la fotoquimioterapia PUVA-turbante previa aplicación de psoraleno tópico la cual permite disminuir el riesgo de efectos colaterales fototóxicos en comparación con la administración de psoraleno oral (Figura 1).



Figura 1. Folículo pilosebáceo

Fuente: Dermatology a medical artist's interpretation  
Audra J. Geras. 1990. Sandoz Pharma LTD

## FOLICULO PILOSO:

En la mayoría de los mamíferos el pelo es de vital importancia en el aislamiento térmico, una característica que ha sido importante para su desarrollo en la evolución, también está relacionado con la comunicación social y sexual y como un medio para dispersar las secreciones de las glándulas de la piel. Los humanos tienen relativamente poco pelo comparado con otros mamíferos y en el hombre se desconoce algún significado para la supervivencia de la especie. Sin embargo, este tiene importancia estética lo cual lo hace de gran valor por su significado cultural y racial generando una gran actividad industrial.

Realmente se conoce poco acerca de los mecanismos de control del crecimiento del pelo, se tiene conocimiento de las interacciones tisulares que llevan al desarrollo del folículo piloso pero poco se sabe de las bases moleculares de estos eventos. Muchos procesos fisiológicos, que incluyen el control del crecimiento celular, interacciones epitelio-mesénquima, diferenciación epitelial, acción hormonal, están reunidas en esta estructura ampliamente accesible, que hace del folículo piloso un modelo valioso para investigación biológica<sup>1</sup>(Figura 2).

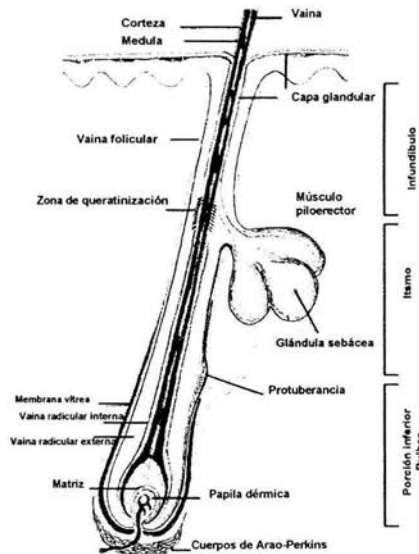


Figura 2 Anatomía del folículo pilosebáceo

Fuente: Abell E. Embryology and Anatomy of the hair follicle. Disorders of Hair Growth Mc Graw Hill 1993

### **Embriogénesis:**

El folículo piloso está compuesto de tejido dérmico y epidérmico, los componentes dérmicos, la papila dérmica y la vaina dérmica derivan de un agregado de células mesenquimatosas que se forman directamente debajo del germen piloso epitelial al inicio del desarrollo folicular. El germen piloso epidérmico crece hacia abajo para formar el tallo del pelo y después el tallo del bulbo piloso en donde en anágeno están presentes todos los elementos del folículo piloso.

Los experimentos de recombinación de tejidos usando piel de embriones han mostrado que el desarrollo de los folículos pilosos depende de una serie de mensajes entre la dermis y la epidermis; el mensaje inicial se deriva de la dermis e induce a la epidermis para formar un apéndice; esta señal es común a todos los vertebrados, es seguida por una señal de clase-específica, menos definida, de la epidermis que induce a la dermis para formar la papila dérmica; finalmente un segundo mensaje dérmico estimula a la placa epidérmica para formar el apéndice de clase específica (Figura 3).

El factor de crecimiento epidérmico es el primer factor implicado en el desarrollo del pelo y su administración a ratones recién nacidos retarda el desarrollo del folículo piloso. El factor de crecimiento de transformación alfa (TGF- $\alpha$ ) se une al mismo receptor del factor de crecimiento epidérmico inhibiendo el crecimiento de pelo en ratones mientras que la administración de anticuerpos al factor de crecimiento epidérmico acelera el crecimiento de la primera capa de pelo en ratones recién nacidos.

El péptido del factor de crecimiento epidérmico ha sido identificado en la glándula sebácea y en la vaina radicular externa en los últimos estadios del desarrollo folicular en la piel fetal del carnero. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) también se ha demostrado en la piel de embriones por autorradiografía I-EGF y por inmunohistoquímica.

Durante el desarrollo temprano en la piel humana y en la de ratas el EGF-R está ausente en la placa y en el germen piloso pero presente en la epidermis interfolicular adyacente. Más tarde los EGF-R son expresados en la vaina radicular externa y en el epitelio sebáceo y en algunas especies en el bulbo piloso aunque están constantemente ausentes en la papila dérmica. Los transcritores para muchos miembros de la familia del factor de crecimiento transformador beta (TGF $\beta$ ) incluyendo TGF $\beta$ -1, TGF $\beta$ -2, y TGF $\beta$ 3, BMP-2 (proteína -2 morfogenética de hueso) y BMP-4 se han identificado en distribuciones diferentes en folículos pilosos desarrollados por hibridación *in situ*.

La expresión de RNAm para BMP-4 es interesante ya que ocurre transitoriamente en el mesénquima en sitios que se cree corresponden a agregados mesenquimales y después la agregación es en apariencia morfológica. Este es el evento molecular más temprano ya descrito en el desarrollo del folículo y puede referirse al primer mensaje dérmico; las moléculas de adhesión celular, E-caderina y P-caderina han sido detectados en los folículos en desarrollo por inmunohistoquímica. Aunque la mayoría de los estudios sobre el desarrollo del pelo se concentran en la papila dérmica recientemente hay evidencia que sugiere que el epitelio del folículo tiene un papel activo y no es simplemente un participante pasivo en el proceso inductivo<sup>1</sup>.

La dinámica del ciclo de crecimiento del pelo varía entre las diferentes especies, entre los diferentes sitios del cuerpo en las mismas especies y entre los diferentes tipos de folículo en el mismo sitio del cuerpo. Se cree que todos los folículos pilosos tienen un comportamiento rítmico intrínseco que puede ser modulado por factores sistémicos.



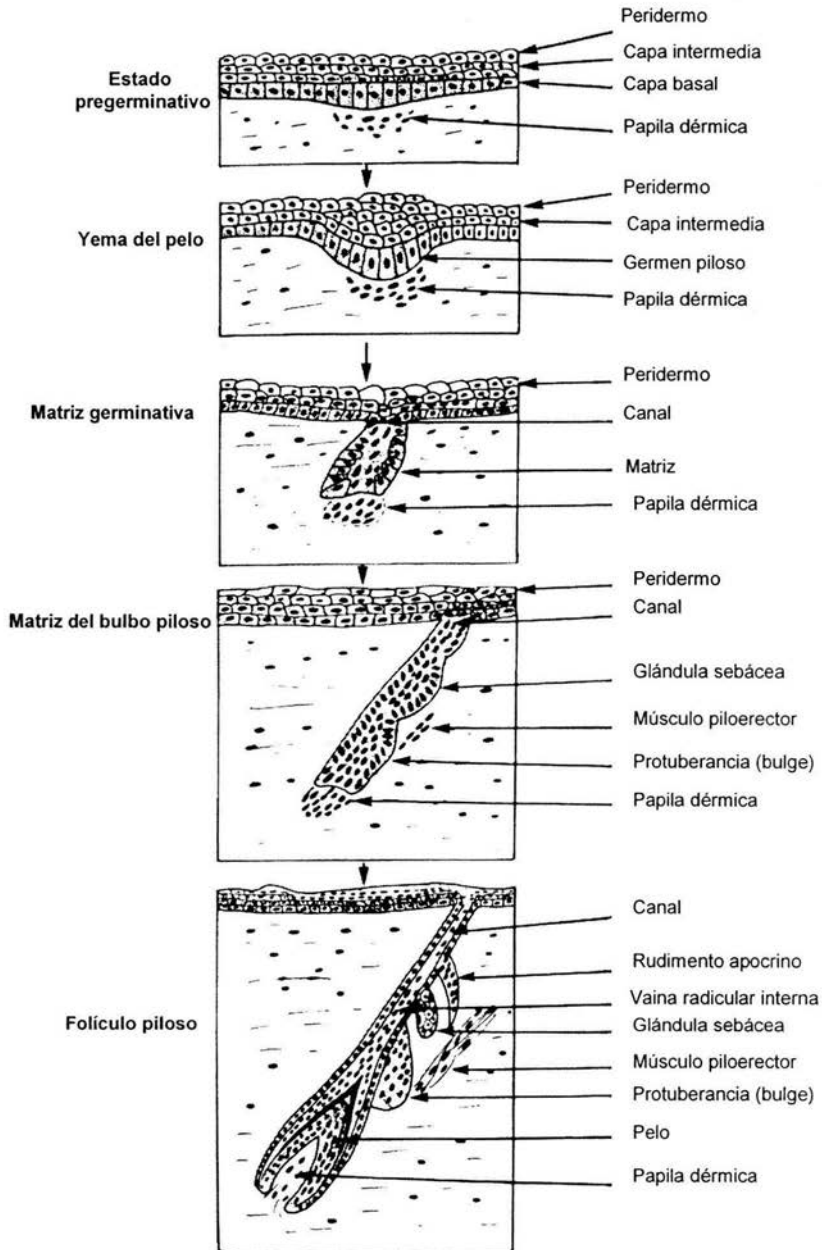


Figura. 3 Estadios del desarrollo del folículo pilosos

Fuente: Eblings FJG. The biology of hair Dermatologic clinics 1987;5:470

### Control sistémico del ciclo de crecimiento del pelo:

El sincronismo entre el ciclo de crecimiento del pelo se observa en muchos animales en el período neonatal, incluyendo al hombre.

Hasta hace poco tiempo se empezó a conocer al folículo piloso como un componente estructural importante de la piel y como órgano inmunitario que puede intervenir como reservorio profundo de células que pueden volver a ocupar la epidermis lesionada.

### Anatomía y Ciclo del pelo:

El folículo piloso puede dividirse anatómica y funcionalmente en tres segmentos diferentes estructuralmente: infundíbulo, itsmo y bulbo, contiene células intrafoliculares como queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans foliculares y células inmunitarias perifoliculares relacionadas como macrófagos y linfocitos T. Las células inmunitarias perifoliculares intervienen en el ciclo del pelo en las fases de crecimiento de anágeno a catágeno y después a telógeno (Figura 4).

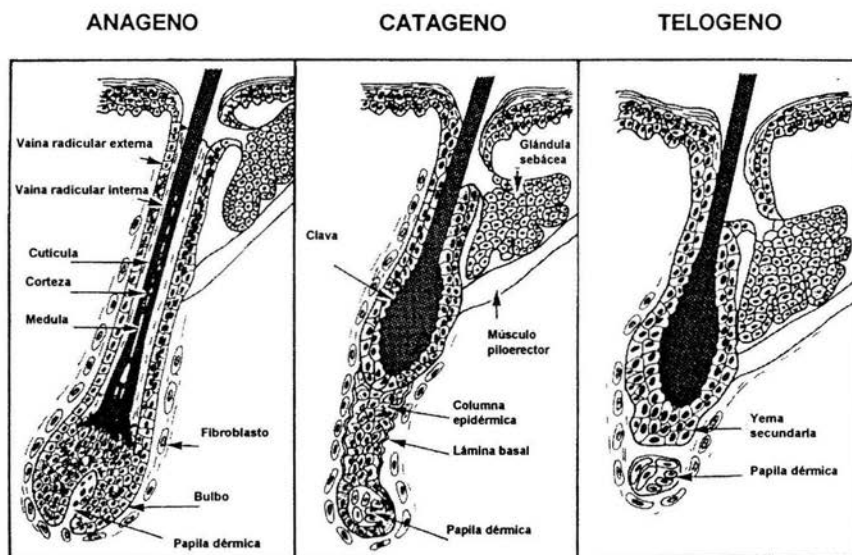


Figura 4 Ciclo del folículo piloso

Fuente: Eblings FJG The biology . of hair Dermatologic clinics 1987;5:468

El infundíbulo se encuentra en el tercio superior del folículo y va desde el ostium o abertura hasta el orificio de la glándula sebácea en el canal folicular, tiene un epitelio parecido al de la epidermis vecina. Predominan los queratinocitos y pasa por una fase de queratinización de tipo epidérmico, hay melanocitos que producen activamente melanina, también se encuentran células de Langerhans positivas a CD1a que actúan en el procesamiento antigénico y en la inmunovigilancia.

La zona media recibe el nombre de itsmo y va desde la abertura del conducto de la glándula sebácea hasta la inserción del músculo erector del pelo, el epitelio está compuesto de una vaina radicular externa.

Los queratinocitos presentan un citoplasma vacuolado, claro, por la presencia de glucógeno, no forman gránulos de queratohialina pero sintetizan la queratina triquilémica homogénea. La capa basal contiene melanocitos amelánicos bipolares pequeños que difieren de los epidérmicos porque están menos diferenciados y expresan antígenos melanosómicos menos maduros, estas células pueden ser reclutadas hasta entrar en un estado activo y migrar hacia arriba en caso de daño de la epidermis.

También hay células de Langerhans en el itsmo pero en menor número, aparecen en las capas germinativas de la glándula sebácea y en la protuberancia folicular (bulge, pequeña estructura epitelial, muy cerca de la inserción del músculo erector del pelo el cual es considerado precursor de queratinocitos foliculares). Las células de Langerhans están más protegidas de elementos externos adversos en el itsmo, en la glándula sebácea y en la protuberancia. Este reservorio de células CD1a – positivas puede reparar la epidermis después de una lesión que comprometa las porciones superficiales del folículo. El infundíbulo y el itsmo son las porciones permanentes del folículo.

El tercio inferior del folículo es transitorio y va desde abajo de la zona de inserción del músculo erector del pelo hasta el bulbo; esta parte inferior del folículo y su vaina adventicia experimentan cambios en la fase de transición de anágeno a catágeno y después la fase de telógeno, en la fase de catágeno o de transición la porción más profunda del pelo asume una forma de "clava" y queda dentro de la dermis.

En la fase de telógeno o de reposo la porción más interna del cabello queda cerca del nivel del músculo erector y se desprende de su cubierta al comenzar la siguiente fase, de anágeno (Figura 5). El epitelio de la zona se compone de una vaina radicular externa cada vez más angosta, que se continúa con la vaina radicular interna. Esta última que es una estructura trilaminar compleja formada por queratinocitos, integra la cutícula y rodea el tallo piloso. En esta porción del ciclo normal del folículo piloso no se identifican melanocitos ni células de Langerhans; tampoco macrófagos ni linfocitos T que se encuentran en la porción superior del folículo normal; así la parte más profunda del folículo es diferente en sus características inmunológicas, del infundíbulo y del istmo. En este punto el epitelio y el mesénquima se reúnen en la papila dérmica. En la fase de anágeno o de crecimiento activo, las células de la matriz epitelial y los melanocitos intercalados forman una condensación a manera de capuchón en la dermis que rodea a un núcleo de tejido conectivo formando la papila; las células epiteliales sintetizan el tallo piloso y los melanocitos aportan la melanina para la pigmentación del pelo. Los melanocitos en esta zona expresan algunos antígenos relacionados con autoanticuerpos de alopecia areata; la falta de células inmunocompetentes y la ausencia de expresión de los antígenos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en este sitio anatómico sirven para proteger a los autoantígenos contra el sistema inmunitario.

Una vaina adventicia fina rodea todo el folículo piloso y contiene vasos, nervios macrófagos, fibroblastos, células cebadas y linfocitos. La vaina adventicia y el tercio más interno del cabello experimentan modificaciones morfológicas sincrónicas y características durante el ciclo del crecimiento del pelo; en la fase de anágeno la vaina contiene fibroblastos de disposición laxa, entre ellos están intercalados macrófagos dendríticos que en su superficie poseen antígenos de clase II, estas células difieren de las de Langerhans en que no expresan CD1a, a semejanza de las células dendríticas dérmicas no se ha precisado su línea de origen y su función. Pueden representar células de Langerhans epiteliales inmaduras que se transforman en maduras bajo la influencia de citoquinas epidérmicas como interleucina 1. Otra opción es que pueden transformarse en

células monocíticas macrófagos CD14 positivas que intervienen en el ciclo del pelo.

En la fase de catágeno la porción más profunda del folículo involuciona, la membrana basal tiene un aspecto plegado y se desorienta el tejido colágeno vecino; la colágena al parecer queda comprimida entre la membrana basal plegada y la vaina de tejido conectivo. La población celular de la vaina está compuesta de macrófagos que degradan activamente las fibras de colágeno.

En la fase de telógeno, la porción más profunda del cabello está a nivel del músculo erector, no se observan macrófagos; desde su extremo adelgazado hay una zona fina de mesénquima que representa la vaina adventicia colapsada descendiende a la porción profunda de la dermis e hipodermis.

Las células cebadas están localizadas alrededor de los folículos pilosos en la vaina adventicia en todas las fases del ciclo del pelo; se observan más en la fase de telógeno que en la de anágeno. Las células cebadas tienen numerosas citocinas, proteasas, aminos biógenos y agentes que modulan el crecimiento; se cree que estas células se encargan de la remodelación que experimenta la porción más profunda del folículo piloso. La degranulación de la célula cebada se acompaña de ensanchamiento y fibrosis de la vaina folicular y se ha señalado como causa de la fibroplasia de la piel, es probable que estas células modulen o actúen como intermediarios en el ciclo del pelo.

En el pelo normal se observan linfocitos T en poca cantidad y son CD 4 y CD8 positivos, aparecen alrededor de los vasos dentro de la vaina adventicia y normalmente están separados del epitelio folicular por la membrana basal, la vaina adventicia contiene un plexo nervioso que puede aportar factores tróficos para el crecimiento del pelo. Los axones nerviosos cutáneos se relacionan estrechamente con las células cebadas y las células de Langerhans y así participan en la regulación de la inmunidad y la inflamación cutáneas. El estrés emocional se ha relacionado con la alopecia en los humanos y esto a su vez puede relacionarse con la liberación de neuropéptidos alrededor de los folículos pilosos.

La matriz extracelular cambia con las fases del pelo, en la fase de anágeno se encuentra condroitinproteoglicano en la vaina folicular y la papila mientras que

en las fases de catágeno y telógeno falta este proteoglucano; en la papila en la fase de anágeno se encuentra fibronectina y se pierde a medida que el folículo evoluciona hasta la fase de telógeno, y se identifica nuevamente en la fase de anágeno. Esta matriz soluble puede aportar mediadores que participan en el crecimiento papilar y la función inmunológica.

La porción permanente del folículo piloso posee numerosas células que participan en la vigilancia inmunológica y contrariamente la porción transitoria del folículo piloso muestra una deficiencia relativa de estas células. Aparte de servir de reservorio celular para reponer las estructuras de la epidermis después de una lesión, esta distribución puede representar una adaptación que permita al epitelio folicular superficial defenderse de la acción de agentes nocivos externos. La porción más profunda del folículo es de privilegio inmunitario por las modificaciones drásticas que presenta durante los diferentes ciclos del pelo. En algunas situaciones el epitelio folicular del infundíbulo y del istmo reaccionan a estímulos en forma parecida a como lo hace el epitelio interfolicular. En otras situaciones por ejemplo como en las reacciones de hipersensibilidad tardía, los primeros focos de células T que migran al epitelio lo hacen al infundíbulo de los folículos. Esta migración es independiente de la expresión de moléculas de adherencia intercelular (ICAM-1) en los queratinocitos. Después se presenta la migración interfolicular de linfocitos T, lo cual hace pensar en que hay diferencias inmunológicas entre el epitelio folicular y el interfolicular que pueden relacionarse con el umbral de activación de mecanismos inmunitarios, de mediadores presentes en estos sitios, o de ambos factores. El umbral de activación inmunitaria puede variar con la etapa de crecimiento del pelo.

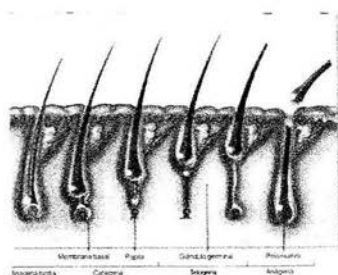


Figura 5 Ciclo de crecimiento del pelo  
Fuente Miniatlás de la piel. Lab. Schering plough

## **ALOPECIA AREATA:**

La alopecia areata está caracterizada por una pérdida de pelo no cicatrizal generalmente en placas que puede afectar cualquier sitio piloso de la superficie corporal como piel cabelluda, cejas, pestañas y barba, entre otros. Se cree que es una enfermedad autoinmune organoespecífica mediada por linfocitos T dirigidos contra el folículo piloso.

## **HISTORIA:**

Las primeras descripciones de la enfermedad fueron realizadas por Cornelius Celso en el año 30 a.C. Celso describió 2 formas de alopecia areata. La primera la describió como una calvicie completa que se presentaba en personas de todas las edades y la segunda la denominó "ofiasis" que se traduce literalmente como "serpiente" debido a la forma adoptada por la pérdida de cabello al separarse de la piel sana y sugería que se observaba solamente en niños. Hipócrates fue el primero en utilizar el término alopecia, la cual significa "enfermedad del zorro".

La alopecia areata ha recibido diferentes nombres a través de la historia, sin embargo el nombre actual de alopecia areata fue utilizado inicialmente por Suavages en su "Nosológica Médica" publicada en 1760 en Lyons, Francia<sup>2</sup>.

Desde 1800 ha habido controversia con respecto a la causa de la alopecia areata; dos hipótesis fueron propuestas, una basada en la infección parasitaria (Gruby 1843, Radcliffe-Crocker 1903) y la otra basada en un trastorno nervioso (Von Barenprung 1858).

La hipótesis parasitaria fue sustentada por la observación de que la pérdida del pelo se presentaba lentamente como se extiende una infección local y fue muy significativa la aparente epidemia de alopecia areata que fue reportada en instituciones como orfanatos y escuelas (Bowen 1899, Colcott Fox 1913, Davis 1914). Muchos intentos por aislar un organismo infeccioso y así transferir la alopecia areata por inoculación fallaron (Sabouraud 1896, Ormsby 1948, Ikeda 1967).

El inicio de la alopecia areata por un desorden nervioso conocida como la hipótesis neuropática o neurotrófica era sustentada por la aparente observación

clínica de estrés emocional o físico que se asociaba con el inicio de la alopecia areata con frecuencia reportada en las revistas médicas de la época (Sequeira 1913, Kingsbury 1909). El estrés emocional y el daño físico se pensaba que tenían efectos adversos sobre los folículos pilosos a través del sistema nervioso y Joseph en 1886 demostró que la pérdida desigual del pelo podría ser inducida aparentemente cortando los nervios en los cuellos de los gatos (posteriormente se sugirió que la pérdida del pelo era debido a que los gatos se rasguñaban). Esta teoría neuropática circuló por muchos años entre los dermatólogos ya que era difícil probar o refutar que la alopecia areata era un desorden nervioso<sup>2</sup>.

A inicios del siglo XX se conocía que la alopecia areata estaba asociada a desórdenes de las glándulas endocrinas (Sabouraud 1913) especialmente la tiroides. Por lo tanto se pensó que la causa subyacente era una disfunción hormonal. Hacia los años 20 la mayoría de los dermatólogos habían abandonado la hipótesis parasitaria y se favorecía la combinación de la teoría neuropática y endocrina.

Algunos dermatólogos también sugirieron que la alopecia areata podría estar en una asociación con la sífilis pensandose que ésta producía alopecia areata por la tensión mental que generaba y a un posible trastorno del sistema endócrino (Savill 1939). Estos síntomas claramente visibles de la sífilis fueron confundidos con la alopecia areata por la población general dando lugar al aislamiento social cuando se padecía la enfermedad (Ormsby 1948)<sup>2</sup>.

También se consideró la hipótesis de la inducción de alopecia areata por agentes tóxicos, se creía que un veneno desconocido se introducía al folículo piloso a través de la sangre e inducía la caída del pelo (Adamson 1912). Las remisiones y recaídas súbitas de la alopecia areata y su acción simultánea en el cuerpo apoyaban esta teoría. También la ingesta de acetato de talio mostraba que inducía alopecia areata en algunas personas (Adamson 1912, Dixon 1927, Ormsby 1948) con la expresión de pelos en signo de exclamación, un hallazgo característico de la alopecia areata (Roxburgh 1950). Sin embargo esta teoría tóxica ganó pocos adeptos y cayó en desuso.

Actualmente se considera ampliamente a la alopecia areata una enfermedad autoinmune; aunque los estudios de más de 100 años han mostrado que los



folículos afectados por la alopecia areata eran invadidos por células inflamatorias (Giovannini 1891) la hipótesis de una enfermedad autoinmune sólo se consideró hasta los años 60. La idea fue inicialmente propuesta por Rothman en 1958. Actualmente hay una fuerte evidencia que sustenta esta hipótesis y cada vez se cuentan con más estudios a su favor<sup>3,4</sup>.

## **PATOGENIA:**

La patogenia sigue siendo desconocida, las diferentes hipótesis no pueden considerarse como responsables de manera aislada y cada una puede desempeñar un papel en la fisiopatología de la alopecia areata; entre los factores implicados en la etiología se mencionan:

## **Factores genéticos:**

Se ha encontrado una alta frecuencia de historia familiar entre los pacientes afectados que va del 10% al 42% de los casos y se presenta una incidencia más alta de historia familiar en los pacientes con inicio temprano de su alopecia areata<sup>5,6</sup>. Hay comunicaciones de alopecia areata entre gemelos idénticos con una tasa de concordancia del 55%, generalmente el primero que la sufre adquiere la forma más grave<sup>5,7</sup>.

En un estudio realizado en Alemania y los Países Bajos, la frecuencia en los familiares de primer grado de pacientes con alopecia areata en placas fue de del 13% y para pacientes con alopecia total o universal fue del 18%. En el 7% uno de los padres estaba afectado, el riesgo estimado de un niño de desarrollar un tipo severo de alopecia areata es de aproximadamente el 2%<sup>8</sup>.

El complejo HLA se ha estudiado en los pacientes con alopecia areata debido a la asociación de ésta con enfermedades autoinmunes con aumento en la frecuencia de los antígenos HLA<sup>5,9</sup>. Estudios iniciales identificaron su asociación con varios antígenos de clase I como HLA-A9, -B7 y -B8, -B12, -B18, -B13, -B27 pero ninguno de estos estudios se ha confirmado. Desde hace poco años, ha aumentado la evidencia que revela la asociación entre alopecia areata y antígenos HLA de clase II.

Hay una asociación significativa de varios antígenos HLA-DR4, -DR5 ( subtipos antigénicos - DR4 y -DR11 respectivamente) y -DQ3 (subtipo antigénico -DQ7 y -DQ8) en enfermos con alopecia areata, con HLA-DR5 relacionado con las formas de inicio temprano y mayor extensión de pérdida de pelo.

Hay un aumento significativo en los alelos HLA-DQB1\*0301 (DQ7), HLA-DQB1\*03 (DQ3) Y HLA-DRB1\*1104 (DR11) en pacientes con alopecia areata<sup>10,11</sup> y el HLA-

DQB1\*03 (DQ3) parece ser un marcador HLA de susceptibilidad para todas las formas de alopecia areata<sup>10,11</sup>. Los alelos HLA DRB1\*0401 (DR4) y HLA-DQB1\*0301 (DQ7) son marcadores de alopecia total/universal más severa y de larga evolución.

La alopecia areata se presenta en un 8.8% en pacientes con síndrome de Down, lo cual sugiere el compromiso de un gen localizado en el cromosoma 21 que determinara la susceptibilidad a la alopecia areata. Un polimorfismo en el gen antagonista del receptor de la interleucina 1 pudiera estar asociado con la severidad de la alopecia areata y también se ha confirmado la asociación entre casos severos de ésta y atopía.

Muchos estudios muestran la posibilidad de que la alopecia areata sea una enfermedad poligénica, en la que algunos genes se asocian con la susceptibilidad y otros con la severidad. Lo más probable es que haya una interacción entre factores genéticos y el medio ambiente que desencadenan la enfermedad.

### **Factores inmunológicos:**

Se ha asociado a enfermedades tiroideas y vitiligo documentado por un aumento en la prevalencia de anticuerpos antitiroideos y anticuerpos microsomales tiroideos. Muchas publicaciones dan una incidencia del 8% al 11.8% en la frecuencia de enfermedad tiroidea en pacientes con alopecia areata comparado con el 2% de la población normal<sup>5,6</sup>. Los pacientes con alopecia areata tienen una incidencia 4 veces mayor de vitiligo, otros estudios han mostrado un aumento en la prevalencia de anticuerpos contra células parietales gástricas, así como anticuerpos antinucleares y anticuerpos antimúsculo liso en el suero de pacientes con alopecia areata.

También se ha encontrado asociación con anemia perniciosa, diabetes, lupus eritematoso, miastenia gravis, artritis reumatoide, polimialgia reumática, liquen plano y síndrome de endocrinopatía por *Candida*<sup>6,12</sup>. En un estudio realizado por Shellow y colaboradores comentan la posibilidad de una interacción genética entre la diabetes mellitus y la alopecia areata en el sentido de que la expresión de alopecia puede proteger contra el desarrollo de diabetes<sup>6</sup>.

### **Inmunidad humoral:**

Estudios de inmunofluorescencia directa no han demostrado anticuerpos particulares contra células epidérmicas o folículos pilosos.

Tobin y cols. comunicaron la detección de anticuerpos contra folículos pilosos pigmentados por Western blot en el suero del 100% de pacientes con alopecia areata comparado con el 44% de los controles normales<sup>13</sup>. En otro estudio en donde se utilizó inmunofluorescencia indirecta se encontraron niveles elevados de autoanticuerpos a numerosas estructuras de los folículos pilosos en anágeno. A pesar de la ausencia de fluorescencia en la papila dérmica, el suero de los pacientes con alopecia areata inhibe en forma significativa el crecimiento de las células de la papila dérmica normales implicando a un factor sérico que reacciona con estas células<sup>14</sup>. La repuesta de anticuerpos a los folículos pilosos es heterogénea ya que en distintos pacientes se desarrollan diferentes patrones de ellos a diversas estructuras pilosas como la vaina radicular externa, la matriz, la vaina radicular interna y el tallo piloso.

### **Inmunidad mediada por células:**

Los estudios de inmunidad mediada por células han sido contradictorios, el signo histológico característico en la enfermedad activa es un infiltrado inflamatorio peribulbar denso de linfocitos, que semejan un "enjambre de abejas". Este infiltrado está constituido por linfocitos T a razón de 3-4:1 auxiliares/supresores (CD4/CD8)<sup>5</sup> durante la fase activa de la caída de la pelo y disminuye para normalizarse durante la fase de crecimiento<sup>7</sup>.

El número total de linfocitos T circulantes se ha reportado como disminuido o normal. Friedmann sugirió que el número de células T circulantes están disminuidas en la alopecia areata en relación directa con la severidad de los casos. También manifiesta que el deterioro en la función de las células T ayudadoras y el cambio en el número de células T supresoras puede reflejar los cambios en la actividad de la enfermedad<sup>5</sup>.

En otro estudio esos linfocitos T mostraron un repertorio limitado en el uso casi exclusivo de las regiones variables  $\beta$  2, 4 y 13 segun el analisis por reaccion en cadena de la polimerasa. La confirmacion por medio de electroforesis en gel por gradiente termico indic6 un infiltrado de c3lulas T oligoclonales lo cual sugiere una reaccion de c3lulas T con especificidad antigenica en la alopecia areata. Tambien se ha notificado que el n3mero de linfocitos T supresores est3 disminuido, normal o aumentado. Estos datos al parecer contradictorios demuestran la dificultad en el estudio de estos pacientes<sup>15</sup>.

Gilhar y colaboradores comunicaron que la enfermedad puede ser inducida en cultivos de piel cabelluda humana de pacientes transplantados de alopecia areata en ratones con inmunodeficiencia combinada severa, por transferencia de linfocitos T aut3logos aislados de la piel cabelluda comprometida. En este estudio los linfocitos T que habian sido cultivados con foliculo piloso homogeneizado con c3lulas presentadoras de ant3genos fueron capaces de inducir los cambios. Esos cambios incluyen p3rdida de pelo, infiltraci3n de c3lulas T perifolicular, as3 como expresi3n de HLA y mol3cula de adhesi3n intracelular 1 del epitelio folicular. Las c3lulas T que no habian sido cultivadas con homogeneizado no pudieron inducir alopecia areata, la necesidad del homogeneizado folicular sugiere que las c3lulas T reconocen un autoant3geno folicular. Adem3s la inducci3n de alopecia areata fue seguida por la inyecci3n con c3lulas CD8<sup>+</sup> cultivadas con homogeneizado folicular pero no las c3lulas CD4<sup>+</sup> cultivadas. Este estudio sugiere que la alopecia areata es mediada por c3lulas T especialmente las c3lulas CD8<sup>+</sup> 5.

La susceptibilidad hereditaria, el incremento en la frecuencia de anticuerpos organoespec3ficos, los anticuerpos a folculos pilosos pigmentados, los altos niveles de autoanticuerpos a multiples estructuras del foliculo piloso en an3geno en pacientes con alopecia areata; el aumento en la relaci3n de c3lulas ayudadoras y supresoras y la inducci3n de alopecia areata en ratones con inmunodeficiencia severa combinada por transferencia de linfocitos T cultivados con homogeneizado folicular, son evidencias que soportan la hip3tesis de que se trata de una enfermedad autoinmune organoespec3fica.

El foliculo piloso tiene un sistema inmune distinto que difiere de la piel que lo rodea. Los componentes celulares de ese sistema inmune son los linfocitos T

intrafoliculares y las c3elulas de Langerhans, localizadas exclusivamente en la vaina radicular externa distal, mastocitos perifoliculares y macr3ofagos. Tambi3n hay una expresi3n 3nica de MHC clase Ia/Ib folicular e ICAM-1<sup>5</sup>. Los fol3culos pilosos humanos pueden servir como reservorio de c3elulas de Langerhans. El epitelio del fol3culo piloso en an3geno terminal, a nivel de la vaina radicular interna y la matriz no expresan mol3culas MHC clase I. Esta caracter3stica de "privilegio inmune" puede perderse en la alopecia areata<sup>5</sup>.

En sitios afectados y no afectados en la fase progresiva de este cuadro, se han expresado receptores de mol3culas de adherencia (ICAM-1: mol3cula 1 de adherencia de leucocitos a endotelio y mol3cula 1 relacionada con la funci3n linfoc3tica) pero esta expresi3n es d3bil o nula en la fase estable. Estos receptores se ocupan de la adherencia de los leucocitos a las c3elulas y su paso a la dermis; pueden iniciar una reacci3n inmunitaria en que intervenga el fol3culo piloso como se ha comprobado en la microvasculatura de la dermis<sup>15</sup>.

En lesiones progresivas de la enfermedad se ha encontrado un gran n3mero de c3elulas de Langerhans CD1a- positivas a nivel del bulbo piloso y alrededor de 3l, que es la porci3n m3s profunda del fol3culo, tambi3n se observa una acumulaci3n similar de las c3elulas de Langerhans en las pruebas al parche en alergia<sup>15</sup>.

En un estudio de la fase progresiva de la alopecia areata se observ3 que las regiones perivasculares y peribulbares de la piel cabelluda afectada conten3an gran cantidad de linfocitos CD4<sup>+</sup>, c3elulas dendr3ticas CD1a<sup>+</sup> y monocitos CD36<sup>+</sup>. El estudio ultraestructural mostr3 contactos 3ntimos entre los linfocitos infiltrantes y las c3elulas de las l3neas de Langerhans sobre todo en la fase progresiva. Tambi3n se observa la expresi3n de los ant3genos I y II de MHC en la porci3n transitoria del fol3culo en lesiones activas de alopecia areata. Al parecer el marcador de activaci3n de HLA-DR es expresado por los queratinocitos del fol3culo piloso despu3s de la aparici3n del infiltrado linfoide<sup>15</sup>.

Una teor3a reciente propuesta por Paus compromete la sobreregulaci3n de ant3genos MHC y/o subregulaci3n de inmunosupresores producidos localmente (hormona estimulante del melanocito, adrenocorticotropina y factor transformador del crecimiento) permitiendo al sistema inmune reconocer a los ant3genos del fol3culo piloso con privilegio inmune y llevando al inicio de la alopecia areata<sup>5</sup>.

Se han observado cambios degenerativos en las células de la papila dérmica en la piel afectada con alopecia areata lo que indica que estas células son un blanco importante en esta patología. Se propone que el infiltrado linfocitario peribulbar observado en estos casos, daña o suprime las células de la papila dérmica llevando la iniciación del catágeno e involución del folículo. La apoptosis es uno de los efectos citotóxicos vistos en la papila dérmica en la alopecia areata como resultado de una citotoxicidad inmunológica<sup>16</sup>.

### **Citoquinas:**

Las citoquinas también tienen un papel importante ya que son inmunomoduladores que median la inflamación y la proliferación celular; derivan de queratinocitos epidérmicos, la IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) son inhibidores potentes del crecimiento del folículo piloso e in vitro producen cambios en la morfología del folículo piloso similares a aquellos de la alopecia areata. Las células T ayudadoras también producen citoquinas y se dividen en 2 subgrupos dependiendo del patrón de producción de citoquinas. Las células T ayudadoras tipo 1 (T<sub>H1</sub>) producen interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) e IL-2. Las células T ayudadoras tipo 2 (T<sub>H2</sub>) producen IL-4 e IL-5. Se ha observado una expresión alterada de citoquinas del tipo T<sub>H1</sub> e IL-1 $\beta$  en las lesiones de piel cabelluda de pacientes con alopecia areata.

El probable papel de las citoquinas en la patogénesis de la alopecia areata está sustentado por: una disregulación en el gen de las citoquinas como un posible mecanismo para la anomalía primaria en la alopecia areata y el aumento en la producción de citoquinas por la papila dérmica puede explicar la inhibición del crecimiento del pelo, la alteración en el ciclo del pelo y la respuesta inflamatoria observada. El aumento en la producción de citocinas en la alopecia areata puede ser la manifestación de una vía final común de alteraciones encontradas en una variedad de enfermedades<sup>17</sup>.

### **Infecciones:**

Se ha publicado un reporte con respecto a la posibilidad de infecci3n por citomegalovirus encontrada dentro de las placas de alopecia areata<sup>18</sup>. Pero esto no se ha podido confirmar por otros investigadores que han reportado hallazgos negativos. El concepto de mimetismo molecular del f3liculo piloso con un virus es interesante, pero la evidencia de un origen viral de la alopecia areata en este momento no es concluyente.

### **Estr3s emocional:**

Algunos estudios sugieren que el estr3s puede ser un factor precipitante en ciertos casos pero en otros reportes no tienen un significado importante.

Se ha reportado el psicotrauma agudo antes del inicio de la alopecia areata, un alto n3mero de eventos estresantes en los 6 meses que preceden a la ca3da del cabello, la alta prevalencia de des3rdenes psiqui3tricos diagnosticados y factores psicol3gicos y situaciones familiares en los pacientes con alopecia areata. En contraste otros estudios revelan que el estr3s emocional no juega un papel significativo en la patog3nesis de la alopecia areata.

La influencia de factores psicol3gicos en el desarrollo, evoluci3n y manejo terap3utico de la alopecia areata, est3 en general bien documentada<sup>19</sup>. Recientemente se ha descubierto que los neurop3ptidos no solamente regulan la actividad psiconeurofisiol3gica y endocrinol3gica sino que tambi3n son parte integral del sistema inmune siendo utilizados en muchos procesos de regulaci3n interna. Estudios experimentales muestran la relaci3n entre los efectos del estr3s en animales y la disminuci3n en el n3mero de linfocitos, una respuesta inmune menos efectiva a est3mulos espec3ficos y disminuci3n en la producci3n de anticuerpos. Las personas presentan efectos similares bajo un estr3s sostenido; desde un punto de vista cl3nico, se acepta al estr3s psicosocial como un factor patog3nico o desencadenante de muchas dermatosis como la psoriasis, la urticaria y la dermatitis at3pica, pudiendo afectar el pron3stico o la evoluci3n de las mismas. Las enfermedades dermatol3gicas presentan muchas repercusiones



estéticas que pueden causar alteraciones psicológicas secundarias debido a que la piel es un órgano fundamental en las relaciones interpersonales y las situaciones sociales.

Hay muchos estudios que enfatizan el papel del estrés psicosocial y las situaciones de la vida como desencadenantes de episodios de alopecia areata, sin embargo otros estudios recientes no han encontrado correlación entre las situaciones de la vida y los episodios de alopecia<sup>19</sup>.

Hay algunos avances en el estudio de la comorbilidad entre alopecia areata y desórdenes psiquiátricos. Colon y cols. encontraron en pacientes con alopecia areata diagnósticos psiquiátricos entre los cuales la depresión mayor y el desorden de ansiedad generalizado fueron los más frecuentes. Otros autores puntualizan que los pacientes con alopecia areata tienen una elevada prevalencia de desórdenes psiquiátricos y un riesgo elevado de sufrir un episodio de depresión mayor, ansiedad generalizada o un desorden paranoide en algún momento durante el curso clínico de la enfermedad. También puede presentarse la fobia social la cual podría ser secundaria al aislamiento social debido a las repercusiones estéticas del padecimiento. Trabajos recientes concuerdan con la relación entre desórdenes de ansiedad, desórdenes de depresión y alopecia areata.

Algunos estudios italianos se han concentrado en la alexitimia en pacientes con alopecia areata; este concepto describe una dificultad en la expresión de las emociones (la pérdida de palabras para las emociones). Hay dificultad para expresar las experiencias o los sentimientos, los pacientes tienen pobres fantasías o muy poca imaginación. En otros estudios se encontró una relación entre alopecia areata y rasgos de personalidad específicos como un carácter dominante, agresividad, competitividad patológica, impulsividad, impaciencia, deseo de alcanzar muchas metas a corto plazo, hiperactividad y explosividad. No todos los estudios realizados llegan a las mismas conclusiones, se necesitan más estudios que analicen los rasgos de personalidad y los patrones de comportamiento en los pacientes con alopecia areata. La personalidad también puede influir en aspectos tales como la adaptación a la enfermedad, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

En el tratamiento de desórdenes psicodermatológicos es muy importante una buena comunicación entre el psiquiatra y el dermatólogo. Si la psicofarmacología es necesaria, el psiquiatra podría ser interconsultante del dermatólogo advirtiéndole al paciente de los aspectos del tratamiento y esto respresenta otra vía para disminuir la resistencia al mismo. En algunos casos es conveniente el envío del paciente para soporte psicoterapéutico. Algunos pacientes con alopecia areata pueden estar bajo tratamiento relacionado a su patología psiquiátrica y pueden requerir antidepresivos o benzodicepinas durante algún estadio de evolución de su enfermedad, algunos autores describen resultados positivos en el tratamiento de alopecia areata utilizando imipramina (antidepresivo tricíclico), doxepina (antidepresivo sedante con acción ansiolítica) y alprazolam (triazolobenzodicepina con ligera acción antidepresiva). Los inhibidores de la recaptación específica de serotonina pueden ser un tratamiento efectivo, sin embargo se requieren estudios clínicos controlados que valoren el efecto de estos medicamentos en la evolución de la alopecia areata. Muchos estudios apoyan los tratamientos psicoterapéuticos especializados, principalmente en casos severos o que no han respondido a tratamiento que podrían contribuir a una mejor evolución de la enfermedad<sup>19</sup>.

En un estudio reciente se observó que el desorden de ansiedad generalizado y los episodios depresivos fueron los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes en pacientes con alopecia areata de leve a moderada. El 60% de los pacientes presentaron un diagnóstico de un desorden psiquiátrico lo cual hace indispensable la evaluación psiquiátrica en los pacientes con alopecia areata para un estudio global de la enfermedad<sup>20</sup>.

### **Melanocitos o queratinocitos intrínsecos anormales:**

El análisis morfológico de los folículos pilosos en las lesiones activas de alopecia areata han mostrado cambios regresivos en el bulbo piloso de los folículos en anágeno; melanogénesis y melonocitos anormales se encuentran con frecuencia. Esto junto con la presencia de anticuerpos a pelos pigmentados de alopecia areata pueden explicar algunas de las anormalidades pigmentarias asociadas

observadas clínicamente en la alopecia areata aguda y el efecto preferido de la alopecia areata en pelos pigmentados. Además se ha visto degeneración de queratinocitos precorticales en los folículos de las lesiones activas de alopecia areata. Melanosomas anormales en regiones clínicamente normales junto con cambios degenerativos incluyendo la vacuolización en la vaina radicular externa de todos los folículos pilosos sin afección de alopecia areata, corresponde con la hipótesis de una condición subclínica de la enfermedad en áreas clínicamente normales<sup>21</sup>.

Otros hallazgos que sugieren el compromiso del melanocito en la alopecia areata son: la frecuente asociaciación con vitiligo, el respeto de los pelos no pigmentados en las lesiones de alopecia areata aún dentro de una placa activa, la frecuente pérdida del pigmento en la fase inicial del recrecimiento después de la remisión, el daño estructural de los melanocitos dentro de los bulbos pilosos afectados por lesiones tempranas de alopecia areata y la hipopigmentación ocular y/o epidérmica lo cual puede en algunos casos presentarse de forma paralela a la pérdida de los melanocitos foliculares, las anomalías funcionales del epitelio pigmentado de la retina reportadas en los pacientes con alopecia areata aún cuando no haya evidencia clínica de compromiso de las células pigmentarias y la descripción de anticuerpos reactivos en el suero de pacientes con alopecia areata contra células de melanoma cultivadas<sup>22</sup>.

### **Factores neurológicos:**

Se ha sugerido que cambios locales en el sistema nervioso periférico a nivel de la papila dérmica o la región de la protuberancia (bulge) pueden desempeñar un papel en la evolución de la alopecia areata debido a que el sistema nervioso periférico libera neuropéptidos que modulan un tipo de procesos inflamatorios y proliferativos. Esta teoría se ha sostenido por el estudio de Hordinsky et al que demostraron una disminución en el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP) y de la expresión de la sustancia P en la piel cabelluda de pacientes con alopecia areata. El neuropéptido CGRP tiene una potente acción antiinflamatoria y la sustancia P es capaz de inducir crecimiento de pelo en el ratón<sup>23</sup>. Además la

aplicación de capsaicina, la cual causa inflamación neurogénica y elevación de la sustancia P, a toda la piel cabelluda de 2 pacientes con alopecia areata mostraron un aumento de la sustancia P en los nervios perifoliculares de la alopecia areata e induciendo crecimiento de vello.

### **Modelos animales:**

La investigación en la alopecia areata se ha facilitado recientemente por el uso de modelos animales con alopecia areata espontánea o inducida, los modelos animales con alopecia areata espontánea son el ratón C3H/HeJ, la rata calva experimental Dundee (DEBR) y el pollo Smyth. La alopecia areata puede inducirse en ratones CH3/Hej normales usando injertos de piel de espesor completo donados de ratones CH3/Hej afectados.

Estudios recientes realizados en perros con alopecia areata muestran hallazgos muy similares a aquellos observados en humanos, considerando a estos animales como un homólogo útil para el estudio de la patogénesis de la alopecia areata en el hombre<sup>24</sup>.

Los modelos animales con pérdida de pelo semejante a la alopecia areata son de gran utilidad en las investigaciones relacionadas con la patogénesis, el comportamiento de la enfermedad, la eficacia y efectos colaterales de los tratamientos disponibles o futuros<sup>5,9,25</sup>.

### **Histopatología:**

La biopsia no es necesaria para el diagnóstico, sin embargo los hallazgos han sido de gran valor para el conocimiento de lo que sucede a nivel folicular en la alopecia areata.

En la alopecia areata activa en fase temprana el ciclo del pelo es anormal con los folículos pilosos entrando a la fase de telógeno o de catágeno tardío en forma prematura en las áreas comprometidas. La pérdida de pelo es vista tanto en los pelos intactos como en los fragmentados, los pelos fragmentados son pelos en telógeno y se forman debido al daño que compromete tanto a la corteza como a la médula, provocando una afección distal. Estos pelos se han descrito como pelos en signo de exclamación debido a que el segmento distal es más ancho que el extremo proximal.

Cuatro estadios diferentes pueden observarse en la histopatología de la alopecia areata: 1. Pérdida de pelo aguda. 2. Alopecia persistente. 3. Conversión de telógeno parcial a anágeno. 4. Recuperación. Un infiltrado linfocítico peribulbar (en enjambre de abejas) sin cicatriz es característica diagnóstica de los 4 estadios<sup>26</sup>. El infiltrado celular inflamatorio está compuesto principalmente por linfocitos T activados junto con macrófagos y células de Langerhans. Adicionalmente se aprecia miniaturización de los pelos con numerosos tractos fibrosos a lo largo e incontinencia del pigmento dentro de esos tractos fibrosos (Fotos 1 y 2). Durante la fase aguda, las células de la matriz y sus melanocitos favorecen la formación de tallos pilosos displásicos; después la matriz completa falla y compromete al folículo totalmente al último estadio del telógeno. Una disminución de la relación anágeno – telógeno resulta en un aumento marcado de los pelos en telógeno y catágeno que se puede observar en los cortes horizontales de las biopsias de piel cabelluda. En los pacientes con alopecia de larga evolución los folículos pilosos comprometidos se detienen en la última fase de telógeno. En estos casos junto con la infiltración peribulbar puede presentarse un aumento en el número de células de Langerhans, una disminución en la densidad folicular y miniaturización folicular. En los pacientes con recuperación completa,

se observan folículos pilosos normales con poca o ninguna infiltración peribulbar y sin disminución en la densidad folicular.

Los eosinófilos también se observan en todos los estadios dentro de los infiltrados peribulbares y en los tractos fibrosos. Aunque la correlación clínica es necesaria este hallazgo es de ayuda en el diagnóstico de alopecia areata en algunas piezas de biopsia sin infiltrado linfocítico peribulbar.

A nivel de microscopía electrónica el análisis de los folículos pilosos microdisecados de la piel cabelluda afectada muestran anomalías ultraestructurales en las papilas dérmicas de los folículos pilosos de las lesiones y de las áreas clínicamente normales. Esto demuestra que aún cuando el compromiso es en placas, la alopecia areata no es un proceso localizado. El estudio de inmunohistoquímica muestra un aumento en la expresión de ICAM-1 en la papila dérmica y queratinocitos de la matriz y de la vaina radicular externa, los queratinocitos se consideran los blancos primarios en la respuesta inmune lo mismo que los melanocitos<sup>5,9</sup>.

En un estudio realizado en pacientes sin respuesta a tratamiento con inmunoterapia se observó que desde el punto de vista patológico estos pacientes son una población heterogénea y solo en una minoría se hallaron datos de alopecia cicatrizal, en la mayoría de los casos se observó una densidad pilosebácea aparentemente normal a pesar de una enfermedad de duración prolongada y presentaban la patología típica de alopecia areata activa (una prevalencia de folículos en anágeno temprano asociado a un denso infiltrado linfocitario peribulbar)<sup>27</sup>.

Examen histológico con carácter pronóstico: Una biopsia en sacabocados de 4 mm estandarizada con secciones horizontales puede permitir la cuantificación en forma local de los folículos pilosos persistentes y la evaluación de su diámetro y de la profundidad de su implantación. Según Whiting si el número de folículos pilosos es inferior a  $1/\text{mm}^2$  la repoblación pilosa será inexistente o muy pobre, pero si el número es superior a  $1/\text{mm}^2$  será de mínima a completa<sup>7,28</sup>.

La alopecia areata puede diferenciarse histopatológicamente de la alopecia androgenética, efluvio telógeno, tricotilomanía y alopecia sifilítica. En la alopecia androgenética la miniaturización de los pelos está presente con ausencia de

infiltración linfocitaria a nivel del infundíbulo y sin incontinencia del pigmento dentro de los tractos fibrosos. En el efluvio telógeno el número de los folículos es normal sin miniaturización y se puede observar una disminución leve de la relación anágeno- telógeno. La tricotilomanía se caracteriza por varios folículos en anágeno, numeroso pelos en catágeno, tricomalacia (folículos lesionados con pelos finamente retorcidos) y defectos pigmentarios en el infundíbulo folicular. La alopecia sifilítica es muy difícil de diferenciar histopatológicamente de la alopecia areata, la presencia de células plasmáticas con pocos o ningún eosinófilo peribulbar y abundantes linfocitos en el área del istmo o peribulbar son características de la alopecia sifilítica mientras que la presencia de eosinófilos peribulbares sugieren alopecia areata.



Figura 1 Folículos pilosebáceos hipotróficos  
Cortesía: Dra. Josefa Novales

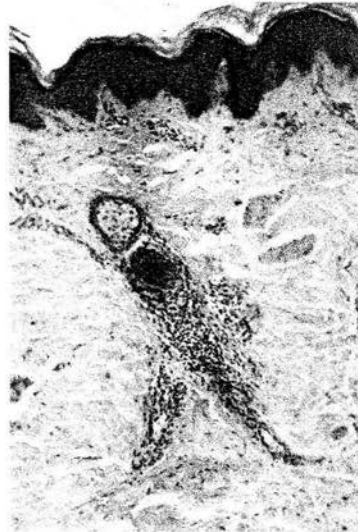


Figura 2 Folículo pilosebáceo atrófico con fibrosis e  
infiltrado perifolicular  
Cortesía: Dra. Josefa Novales



## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:**

La alopecia areata se presenta en todo el mundo, la prevalencia en los Estados Unidos entre los años de 1971 a 1974 fue del 0.1% al 0.2% de la población<sup>5</sup>, un estudio epidemiológico en Rochester, Minnesota, muestra una incidencia de 17.2 por 100.000 por año<sup>29</sup>.

El riesgo de desarrollar alopecia areata se estima en 1.7%<sup>5,30</sup>, afecta de forma igual hombres y mujeres, en el 60% de los pacientes se presenta antes de los 20 años de edad<sup>5,29</sup>, el pico de incidencia parece ser entre los 15 y los 29 años<sup>30</sup>; clínicamente se caracteriza por una placa completamente alopécica, circular u oval, lisa, de color piel o ligeramente eritematosa (como color durazno) puede afectar la piel cabelluda o cualquier área pilosa del cuerpo; se puede efectuar un pellizcamiento denominado "signo del pliegue o de Jacquet positivo"<sup>31</sup>. Una característica frecuente son los pelos en signo de exclamación (cabellos peládicos de Sabouraud)<sup>31</sup>, que pueden presentarse en la periferia de las lesiones, los cuales están rotos, cortos y se adelgazan proximalmente (Foto 3); la prueba de arrancamiento puede ser positiva en la periferia de la placa indicando actividad de la enfermedad.

Aunque la caída del cabello generalmente es asintomática en la mayoría de los casos, algunos pacientes refieren parestesias, prurito leve a moderado, sensibilidad, sensación de ardor, o dolor antes de la aparición de las placas<sup>5,12,30,32,33</sup>.

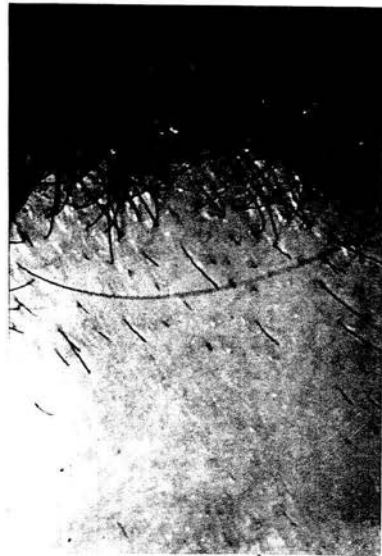


Foto 3 Característica placa alopécica  
(Signo de admiración)  
Cortesía Dra. Morales E

La presentación clínica de la alopecia areata se subdivide de acuerdo al patrón o extensión de la pérdida de cabello.

Si se divide de acuerdo al patrón se observan las siguientes formas:

1. Alopecia areata en placas (única o múltiples): redondeadas u ovals (más frecuente) (Fotos 4 y 5).
2. Alopecia areata reticular: con patrón reticulado de la pérdida de pelo en placas, persistiendo zonas de cabello entre ellas.
3. Alopecia areata ofiásica (ofiásis): con pérdida de pelo a nivel de la línea de implantación pilosa fronto-parieto-occipital; se inicia en la región occipital y se extiende como 2 serpientes por la región supraauricular hasta la región frontal donde convergen. Suele progresar a la alopecia total y es la forma de más difícil tratamiento<sup>31</sup> (Foto 6).
4. Ofiásis inversa (sisaifo): un patrón como en banda, poco frecuente, en la región frontal parieto-temporal (el opuesto de la ofiásis).
5. Alopecia areata difusa: se observa una disminución difusa en la densidad del pelo sobre la totalidad de la piel cabelluda<sup>5,32</sup>. Generalmente se presenta como una alopecia tipo calvicie masculina o femenina en grado avanzado. Se debe explorar bien las regiones parietales y occipitales pues a diferencia de la alopecia androgenética masculina y femenina la pérdida de cabellos también se produce en la región occipital<sup>31</sup>.

Dentro de la piel cabelluda la localización más frecuente es a nivel occipital en los varones y la región frontovertical en las mujeres sin que tenga algún significado pronóstico el lugar que ocupe la placa inicial.

Si se divide de acuerdo a la extensión se pueden observar las siguientes formas:

1. Alopecia areata: pérdida parcial del pelo de piel cabelluda.
2. Alopecia total: pérdida del 100% del pelo de la piel cabelluda (Foto 7).
3. Alopecia universal: pérdida del 100% del pelo en la piel cabelluda y el cuerpo<sup>32</sup> (Fotos 8 y 9).



Foto 4 Alopecia areata de placa única



Foto 5 Alopecia areata de placas múltiples

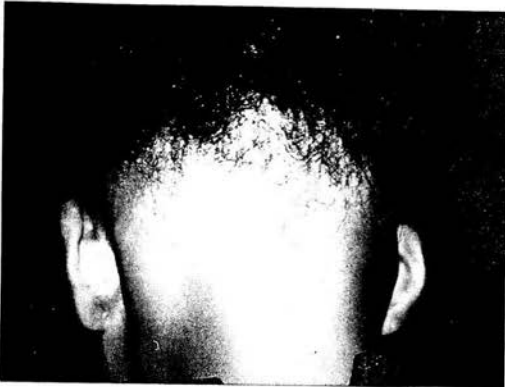


Foto 6 Ofiásis



Foto 7 Alopecia areata total



Foto 8 Alopecia universal



Foto 9 Alopecia universal

Fotos:4-9 Cortesía: Dra. E. Morales.



Foto 10 Alopecia areata de cejas y pestañas



Foto 11 Alopecia total (inicio de repoblación con cabellos blancos)

El compromiso de más del 40% se observa en el 11% de los pacientes mientras que la alopecia total o universal ocurre en el 7% de los pacientes<sup>30</sup>. También puede presentarse alopecia areata de barba, de pestañas, de cejas o de una zona localizada del cuerpo<sup>7</sup> (Foto 10).

La mayoría de los pacientes se presentan con el tipo de placas limitadas que es fácilmente camuflado; el recrecimiento inicial es con frecuencia blanco seguido de repigmentación (Foto 11); se puede observar recrecimiento en un sitio y extensión de la alopecia en otro sitio al mismo tiempo en el mismo paciente.

Ikeda propuso una clasificación que toma en cuenta otras características clínicas además de la alopecia, y estudios posteriores apoyan esta hipótesis y proporcionan datos que sugieren una posible variación geográfica importante en la incidencia de los diferentes tipos de alopecia areata<sup>31</sup>:

-Tipo I ( tipo común): Se presenta en el 83% de los pacientes, generalmente entre los 20 y 40 años, con una evolución de menos de 3 años en promedio; en algunas zonas se presenta la repoblación en menos de 6 meses, no hay antecedente de atopia, hipertensión o alteraciones endocrinas y clínicamente presenta placas aisladas. El 6% desarrollan alopecia total<sup>31</sup>.

-Tipo II ( tipo atópico): Afecta el 10% de los pacientes, se inicia en la infancia y su evolución es prolongada inclusive por más de 10 años; tienen antecedentes de asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica, el tipo de alopecia que se desarrolla al inicio es reticular y hay exacerbaciones estacionales; se observan acúmulos aislados de cabellos que persisten durante más de un año y se desarrolla alopecia total en el 75% de los pacientes<sup>31</sup>.

-Tipo III (tipo prehipertensivo): Se observa en el 4% de los pacientes, generalmente adultos jóvenes, tiene una rápida evolución con tendencia a la alopecia total en el 39% de los casos; presenta un patrón reticular, en el 95% de los familiares se encuentra hipertensión arterial contra el 21% de la población general, 11% en el grupo atópico y 10% en el tipo común<sup>31</sup>.

- Tipo IV (tipo combinado): Se presenta en el 5% de los pacientes, especialmente en mayores de 40 años; tiene una evolución prolongada y causa alopecia total en el 10% de los afectados; se encuentra algún tipo de enfermedad endocrinológica y la alopecia areata se mantiene por muchos años en forma reticular u ofiásica<sup>31</sup>.

Puede presentarse alteraciones ungueales como:

1. Distrofia ungueal en el 10% a 66% de los casos, los cambios pueden verse en una uña, en varias o en todas las uñas. La distrofia puede preceder, coincidir o presentarse después de la resolución de la alopecia areata.
2. Las depresiones punteadas (pits) superficiales de 0.25 a 0.5 mm de diámetro, con un patrón irregular, o en bandas organizadas en forma transversal o longitudinal, se deben a un compromiso multifocal de la matriz proximal (Foto 12).
3. Traquioniquia (estriaciones longitudinales que resultan en una apariencia de papel lija) se presenta en el 3.3% de los adultos y en el 12% de los niños con alopecia areata<sup>34</sup>.
4. Líneas de Beau (depresiones a lo largo de la uña llegando al margen de la lúnula).
5. Onicorrexis (hendeduras superficiales que se extienden al borde libre de la uña).
6. Adelgazamiento o engrosamiento de las uñas.

7. Onicomadesis (onicolisis con pérdida de la uña).
8. Coiloniquia (plato ungueal concavo).
9. Leuconiquia transversa o puntata.
10. Lúnula roja<sup>5,12</sup>.

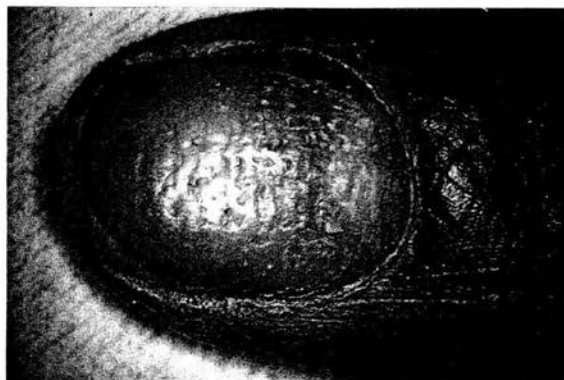


Foto 12 Depresiones punteadas (pits)

Cortesía Dra. E. Morales

Otras afecciones:

La afección ocular es objeto de discusión; algunos autores han observado anomalías especialmente del cristalino (catarata), del iris (modificaciones de color). También se han manifestado cambios asintomáticos del epitelio retiniano debido a una disminución de las respuestas al electro-oculograma, especialmente en las alopecias aretas graves, lo anterior según el autor es consecuencia del compromiso de las células pigmentarias retinianas<sup>7</sup>. También los autores Langhof y Lenke comunicaron asociación con el síndrome de Horner, ectopia de la pupila, atrofia del iris o tortuosidad de los vasos<sup>12</sup>.

## **ASOCIACIONES:**

El 25% de los pacientes con alopecia areata padecen atopia. Ikeda considera esta asociación de mal pronóstico.

Se asocia a vitiligo en el 4% al 6% de los casos (Foto 13).



Foto 13 Alopecia total asociada a vitiligo

Cortesía Dra. Morales

La asociación con anomalías tiroideas es estudiada por algunos autores<sup>7,35</sup>; la tiroiditis de Hashimoto puede tener una elevada prevalencia en el niño, pero los criterios diagnósticos no están bien establecidos; cuando las dos patologías coexisten en el mismo paciente no se presenta ninguna correlación de tipo evolutivo. Por lo que no se recomienda realizar sistemáticamente una evaluación paraclínica de la tiroides.

Otras asociaciones con alteraciones autoinmunes: Enfermedad celiaca la cual puede estar presente de forma sintomática o no en aproximadamente el 1% de los casos de alopecia areata, liquen plano, anemia perniciosa, timoma, lupus eritematoso, artritis reumatoide, miastenia gravis y rectocolitis hemorrágica.

La diabetes insulino dependiente es más frecuente en los familiares del paciente y no en el paciente.

La alopecia areata se presenta con más frecuencia en dos desórdenes cromosómicos: la trisomía 21 o síndrome de Down en donde es de mal pronóstico y el síndrome de Turner.

La tricotilomanía puede asociarse secundariamente a la alopecia areata en un terreno psicológico predispuesto.

En ocasiones se presenta el fenómeno denominado de "Renbök" (palabra inversa de Köebner) en donde se ha comprobado que en pacientes con psoriasis y alopecia areata comienza a salir el pelo precisamente sobre las placas de psoriasis<sup>7,31</sup>.



## **DIAGNOSTICO:**

El diagnóstico de alopecia areata se hace en base al cuadro clínico donde las áreas alopécicas no muestran cicatriz ni escama, son brillantes y se pueden pellizcar con facilidad por lo cual se deberá efectuar el “signo del pliegue, del pellizcamiento o de Jacquet”.

Otro dato que debe buscarse es el “signo de la tracción o maniobra de Sabouraud”: suele ser suficiente con una tracción en donde se obtiene gran cantidad de cabellos.

Alteraciones ungueales que pueden presentarse al mismo tiempo, antes o después de la alopecia.

Se ha señalado que la presencia de un “nevus flammeus” localizado en la nuca puede ser un marcador de mal pronóstico y de un curso más agresivo<sup>31</sup>.

El tricograma puede mostrar 3 diferentes tipos de pelo:

- a. En signo de exclamación: El proceso patológico lesiona y debilita el pelo en la zona queratógena acelerando el paso de anágeno-catágeno-telógeno y facilitando su ruptura cuando la zona queratógena alcanza el canal folicular donde puede quedar en forma de detritus. En el microscopio se observa un pelo en telógeno contraído a nivel del bulbo, por encima de esta punta se aprecia pigmentación pero por debajo no, ya que han dejado de actuar las células de la matriz folicular, incluyendo los melanocitos. Este fenómeno también puede observarse en la tricotilomanía.
- b. En forma de clava: El pelo se elimina en la fase de catágeno normal.
- c. Anagénicos distróficos: El folículo sólo se afecta lo suficiente como para que se produzcan cambios distróficos.

Se puede efectuar el tricograma del borde de la lesión alopécica y de una zona no alopécica que sirva como control pues se ha demostrado que si el tricograma de la zona control es normal hay muchas posibilidades de que la evolución sea favorable<sup>31</sup>.

La mayoría de los pacientes no tienen historia familiar de alopecia areata, cerca del 20% puede recordarla y muchos presentan historia familiar de atopía, enfermedades autoinmunes y endocrinas.

Aunque la mayoría no refieren molestias, algunos tienen sensación de prurito o dolor antes de la aparición de la placa alopécica.

Suele presentarse incremento de las lesiones con el estrés, y antecedentes de enfermedades endocrinas, autoinmunes, atopia y ansiedad u otros problemas psicológicos.

## **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:**

Clinicamente el diagnóstico diferencial se efectúa con el efluvio telógeno, la alopecia androgenética o la tricotilomanía.

En el efluvio telógeno la pérdida es más generalizada en toda la piel cabelluda, mientras que en la alopecia areata generalmente es en placas y los pelos que se caen están en telógeno o en anágeno distrófico mientras que en el efluvio están solamente en telógeno.

Los pacientes con alopecia androgenética presentan el patrón típico de calvicie y la caída no es prominente, la prueba de arrancamiento por lo general es negativa.

En la tricotilomanía se observan placas de alopecia con pelos rotos y ensortijados, puede ser necesario una biopsia con sacabocado para realizar un diagnóstico definitivo en algunos casos (Fotos 14 ,15 y 16).

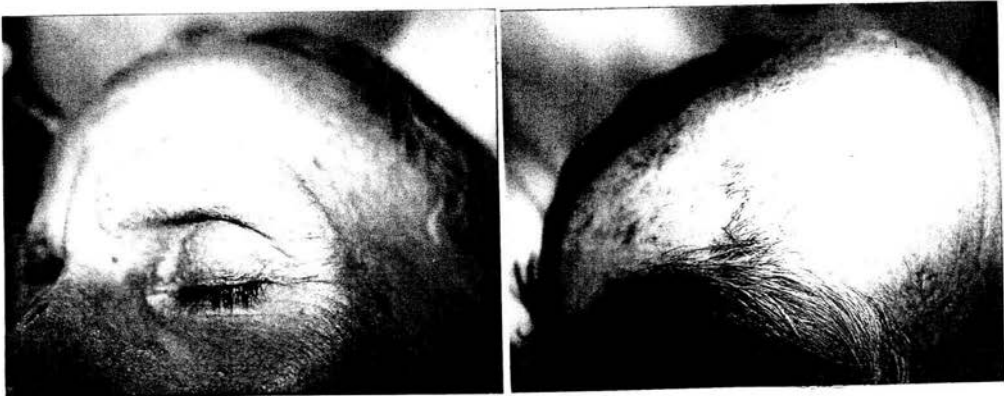


Foto 14 Tricotilomania

Foto 15 Tricotilomania

Cortesía Dra. Fabiola Jiménez

Es poco frecuente que una placa única presente dificultades de diagnóstico diferencial con una tiña de la cabeza o con un cuadro pseudopeládico como la pseudopelada de Brocq, el liquen plano pilar, el lupus eritematoso, pero son posibilidades que deben tenerse en cuenta. También puede haber confusión con

la alopecia triangular temporal congénita, con la alopecia sifilítica y cualquier otra dermatosis que curse con alopecia<sup>5,31</sup> ( Fotos 17,18,19,20,21,22,23,24,25).

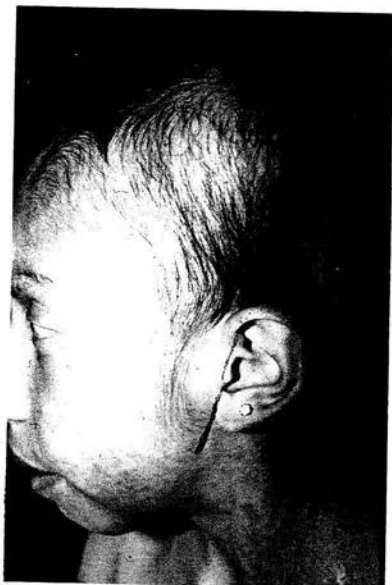


Foto 16 Tricotilomania  
Cortesía Dra. Morales



Foto 17 Alopecia por tracción

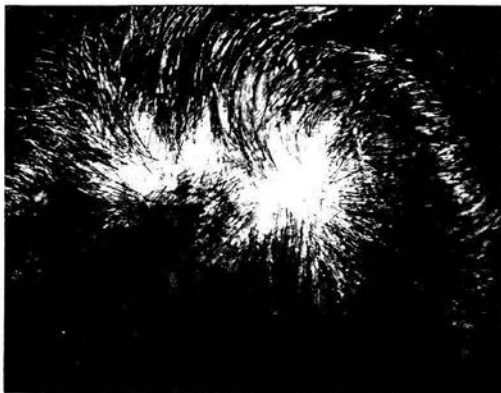


Foto 18 Folliculitis  
Cortesía Dra. Jiménez



Foto 19 Alopecia cicatrizal  
Cortesía Dra. Morales



Foto 20 Nevo sebáceo  
Cortesía Dra. Morales



Foto 21 Alopecia triangular  
Cortesía Dra. Morales

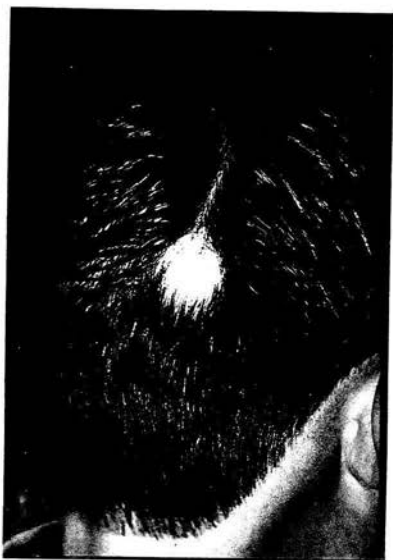


Foto 22 Tiña de la cabeza  
Cortesía Dra. Morales

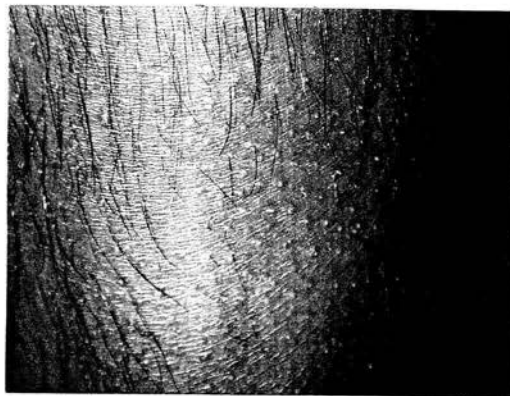


Foto 23 Mucinosidad folicular



Foto 24 Lupus cutáneo  
Cortesía Dra. Morales



Foto 25 Lepra lepromatosa  
Cortesía Dra. Jiménez

**PRONOSTICO:**

Es impredecible la evolución de la alopecia areata, los pacientes generalmente se presentan con varios episodios de pérdida y recrecimiento de pelo a lo largo de la vida. La recuperación puede ser completa, parcial o nula. En la mayoría de los pacientes el pelo crecerá completamente dentro del primer año sin tratamiento. Sin embargo del 7 al 10% pueden desarrollar una forma crónica y severa del padecimiento, entre los indicadores de mal pronóstico se encuentran la atopia, la presencia de otras enfermedades autoinmunes, la historia familiar de alopecia areata, inicio en edad temprana (antes de los 16 años), la duración del padecimiento antes del tratamiento, distrofia ungueal, pérdida extensa de pelo y la forma de presentación ofiásica<sup>32</sup>.

**TRATAMIENTO:**

La alopecia areata en placas que compromete menos del 40% de la piel cabelluda es generalmente autolimitada y el crecimiento puede esperarse dentro del primer a1o en la mayor1a de los pacientes; la alta tasa de remisi3n espont1nea algunas veces hace dif1cil evaluar claramente la verdadera eficacia de los tratamientos<sup>30</sup>. La tasa de remisi3n espont1nea en pacientes con afecci3n de m1s del 40% es mucho menor, la falla terap3utica puede observarse en aquellos pacientes que muestran en la biopsia datos de fibrosis aunque esto no siempre se presenta. Hasta la fecha el tratamiento es paliativo ya que solamente se controla el problema y no previene el incremento de las lesiones; los tratamientos deben utilizarse durante per1odos de tiempo prolongado debido a la naturaleza cr3nica del padecimiento. El tratamiento a seguir depende de 2 factores importantes: la extensi3n del padecimiento y la edad del paciente.

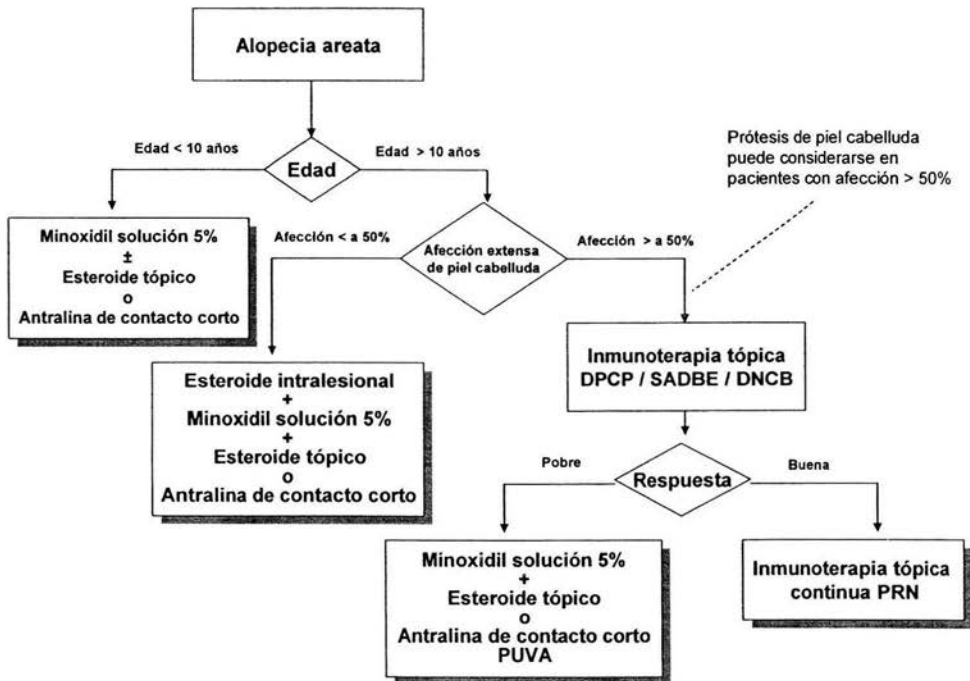


Figura 6 Protocolo de tratamiento para alopecia areata

Fuente Shapiro J, Price VH, Lui H. The treatment of alopecia areata. Dermatol Therap 2001; 14:307



### **Plan de tratamiento:**

La Universidad de British Columbia y la Universidad de San Francisco dise1aron un protocolo para el tratamiento de la alopecia areata (Figura 6).

Los pacientes se dividen en menores y mayores de 10 a1os de edad. Los pacientes de m1s de 10 a1os se subdividen en aquellos con menos del 50% de p3rdida del cabello y en aquellos con m1s del 50%.

Para aquellos con un compromiso menor al 50% se emplean las siguientes opciones: esteroides intralesionales, si despu3s de tres o cuatro meses no hay respuesta se adiciona minoxidil soluci3n al 5% 2 veces al d1a y un esteroide de alta potencia en crema como el propionato de clobetasol aplicado 30 minutos despu3s del minoxidil sumado a las inyecciones mensuales. Si no hay beneficio otra opci3n es la terapia con antralina en crema al 1% aplicada durante 1 hora diaria combinado con minoxidil t3pico al 5 % 2 veces al d1a (Foto 26).

Para pacientes con un compromiso mayor del 50% la primera l1nea de tratamiento es la inmunoterapia t3pica con difenilcicloprofenona. Si no hay respuesta a las 24 semanas se discontinu1a; otras opciones son la fototerapia, minoxidil soluci3n al 5%, antralina de contacto corto, esteroides t3picos de alta potencia.

Para los ni1os menores de 10 a1os las opciones podr1an ser minoxidil en soluci3n al 5% con o sin esteroides t3picos de mediana potencia o antralina de contacto corto.

Existen 3 elementos claves para tratar a un paciente con alopecia areata:

1. Ayudar al paciente a entender la enfermedad.
2. Fomentar en el paciente la manera de compartir sus sentimientos con el m3dico, la familia, los amigos y con otros quienes tambi3n presentan el padecimiento.
3. Ayudar al paciente a mantener un sentimiento de esperanza con respecto al conocimiento cient1fico futuro y tratamiento de la enfermedad. En base al conocimiento de los beneficios potenciales y riesgos de cada tratamiento o combinaci3n de tratamientos el m3dico seleccionar1 la mejor opci3n de acuerdo a cada caso en particular<sup>36</sup> (Foto 27).

### **Esteroides intralesionales:**

Los esteroides aplicados en forma intralesional constituyen la primera línea de tratamiento para pacientes adultos con menos del 50% de la piel cabelluda afectada. La inmunosupresión es el principal mecanismo de acción; una concentración de acetónido de triamcinolona de 5 mg/mL con un máximo de 3mL puede usarse en la piel cabelluda al inicio. La concentración puede variar desde 2.5 a 10 mg/mL. Una concentración 2.5 mg/mL es usada para el área de la barba y las cejas. Se aplica con una jeringa de 3 cc y una aguja de 0.5 pulgadas, múltiples inyecciones intradérmicas de 0.1 mL por zona, con 1 cm de distancia aproximadamente, y se extienden para cubrir las áreas afectadas con un volumen máximo de 2 o 3 cc<sup>5,30,37</sup>. El recrecimiento inicial puede verse entre las 4 a 8 semanas. Los tratamientos se repiten cada 4 a 6 semanas; los pacientes con alopecia areata extensa, progresiva o de larga evolución tienen poca respuesta. El crecimiento del pelo puede persistir por 6 a 9 meses aún después de una sola aplicación, los principales efectos colaterales son el dolor durante la aplicación (más del 90% de los pacientes) y la atrofia mínima transitoria (10% de los pacientes), la cual puede prevenirse evitando inyecciones de gran volumen por cada sitio inyectado, muy frecuentes y superficiales (intraepidérmicas) y evitando inyectar nuevamente el área deprimida. Los niños menores de 10 años generalmente no se tratan con esteroides intralesionales debido al dolor que se presenta en el sitio de la aplicación. Después de 6 meses de tratamiento si no hay respuesta debe discontinuarse debido a que estos pacientes pueden haber perdido receptores de esteroides en la piel cabelluda.

Algunos autores refieren que los pacientes con alopecia areata extensa, rápidamente progresiva o con una evolución de más de 2 años tienen una pobre respuesta a los esteroides intralesionales<sup>38</sup>.

### **Terapia tópica:**

#### **Esteroides:**

Se ha reportado algún efecto en el tratamiento de la alopecia areata, pero los esteroides tópicos usados como monoterapia son inefectivos. En un estudio en

donde se aplicó acetónido de fluocinolona en crema al 0.2% 2 veces al día el 61% de los pacientes mostró una respuesta de satisfactoria a excelente. Los niños menores de 10 años con alopecia areata de menos de 1 año de evolución tienen buena respuesta, sin embargo la tasa de recaída en este estudio fue muy alta (40%). Un estudio reciente publicado controlado con placebo usó dexosimetasona en crema 2 veces al día. La tasa de crecimiento completo no fue estadísticamente significativa comparada con el placebo. La crema de dipropionato de betametasona al 0.05% mostró una eficacia similar<sup>30,38</sup>.

Los esteroides tópicos de alta potencia pueden ser utilizados en forma continua durante 3 meses antes de que el recrecimiento pueda esperarse y la terapia de mantenimiento es necesaria con frecuencia<sup>30,38</sup>. Los esteroides tópicos disminuyen el número de células de Langerhans así como la activación de linfocitos T dependientes de las células de Langerhans<sup>38</sup>.

La foliculitis es un efecto colateral común y aparece a las pocas semanas de tratamiento; lesiones acneiformes, telangiectasias y atrofia local también pueden presentarse<sup>30,33,38</sup>.

### **Minoxidil:**

Es un modificador de la respuesta biológica que aumenta el crecimiento del pelo, estimula la síntesis de DNA folicular, tiene un efecto directo en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos foliculares in vitro y regula la fisiología del pelo independientemente de la influencia del flujo sanguíneo, su mecanismo de acción en la alopecia areata es desconocido y no tiene un efecto inmunomodulador<sup>5</sup>. Recientemente se ha sugerido que su mecanismo de acción podría relacionarse con la oposición a la entrada de calcio intracelular<sup>39,40</sup>. Normalmente la entrada de calcio intracelular aumenta los factores de crecimiento epidérmico lo cual inhibe el crecimiento del pelo. Uno de los productos de degradación del minoxidil, el minoxidil sulfato, es un agonista de los canales de potasio y aumenta la permeabilidad del ión potasio, oponiéndose así a la entrada de calcio dentro de las células; se han descrito otros efectos in vitro del minoxidil como la estimulación de la proliferación celular, la inhibición de la síntesis de colágeno, la estimulación del factor de crecimiento endotelial vascular y la síntesis de prostaglandinas<sup>40</sup>.

El recrecimiento del pelo en pacientes con alopecia areata es aceptable con el uso de la solución tópica de minoxidil en un 20% a 45% de los pacientes con un compromiso mayor del 20% de piel cabelluda. Los mejores resultados se ven en casos moderados de la enfermedad. No es útil en la alopecia total y universal. Se prefiere la solución de minoxidil al 5% aplicada 2 veces al día, sin excederse de 25 gotas. El recrecimiento inicial se observa después de 12 semanas y debe mantenerse la aplicación para alcanzar un crecimiento cosméticamente aceptable<sup>30</sup>.

La eficacia de la solución de minoxidil puede aumentar con la antralina o el dipropionato de betametasona. La antralina se aplica 2 horas después de la segunda aplicación del minoxidil. La crema de dipropionato de betametasona es aplicada 2 veces al día, 30 minutos después de aplicar el minoxidil.

Los efectos del minoxidil son raros, incluyen la irritación local, dermatitis de contacto alérgica, crecimiento de vello en la cara, los cuales tienden a disminuir con el uso continuo del tratamiento; la absorción sistémica es mínima.

#### **Antralina:**

El mecanismo de acción de la antralina es desconocido; probablemente produce inflamación por la generación de radicales libres, los cuales tienen una acción antiproliferativa e inmunosupresora inhibiendo la quimiotaxis, la producción de interleucina 2, la actividad citotóxica de las células asesinas naturales y la transformación de linfocitos T y B<sup>30,38</sup>.

Se usa en concentraciones del 0.25% a 1.0%. Puede tener un efecto inmunomodulador no específico, consiguiendo el recrecimiento de pelo. La irritación clínica no es necesaria para la eficacia y una terapia de contacto corto es efectiva. El crecimiento de pelo varía entre un 20% a 25%. La antralina en crema del 0.5% hasta el 1.0% puede aplicarse toda la noche, o como terapia de contacto corto iniciando con 30 minutos y aumentando gradualmente hasta 1 hora con la crema al 1%<sup>5</sup>. Las bajas concentraciones (0.1-0.4%) se utilizan para aplicación de toda la noche y las concentraciones más elevadas (1-3%) se usan para tratamientos de contacto corto<sup>30</sup>. Cuando la terapia es efectiva, el crecimiento del pelo se observa en los primeros 3 meses. Se puede requerir de

24 o más semanas para obtener una respuesta cosméticamente aceptable, la antralina es una buena elección para niños. Los efectos colaterales incluyen irritación, prurito, presencia de escama, foliculitis, linfadenopatía regional; los pacientes deben ser cuidadosos en la aplicación del medicamento evitando su contacto en los ojos y deben proteger la piel contra la exposición solar y ser concientes de la hiperpigmentación de la piel tratada y la ropa<sup>5,30</sup>.

### **Inmunoterapia tópica:**

La inmunoterapia de contacto fue introducida por Rosenberg y Drake en 1976<sup>33</sup>, es la modalidad de tratamiento más efectivo y aceptado en el tratamiento de la alopecia areata crónica y severa; consiste en la inducción y estimulación periódica de una dermatitis de contacto alérgica por la aplicación tópica de alérgenos de contacto potentes<sup>30,41</sup>.

El mecanismo de acción de la inmunoterapia tópica es desconocido, el efecto inmunomodulador de los sensibilizantes tópicos es debido a la disminución de la relación de los linfocitos CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> de 3-4:1 a una relación normal de 1 a 2:1 a nivel peribulbar, un cambio en la posición de los linfocitos T lejos de las áreas perifoliculares al área interfolicular y a la dermis, también disminución en el número de los linfocitos CD6<sup>+</sup> y de las células de Langerhans<sup>5,30,42</sup>. La teoría inicial sugería que el inmunógeno puede atraer una nueva población de células T en el área tratada de la piel cabelluda lo cual podría eliminar el estímulo antigénico presente en la alopecia areata; otra teoría posteriormente propuso el concepto de la competencia antigénica. Esta teoría supone que la introducción de un segundo antígeno con la subsecuente generación de células T supresoras en el área puede ejercer un efecto inhibitorio no específico en la reacción autoinmune del antígeno asociado al pelo y así permitir que el pelo crezca de nuevo<sup>5,30,43</sup>. Los inmunógenos pueden interferir con la producción inicial o continua de citoquinas proinflamatorias por los queratinocitos foliculares<sup>5</sup>. También se ha observado el "fenómeno Castling" descrito inicialmente por Happle y cols en el cual el recrecimiento del pelo toma lugar en el lado de la piel cabelluda opuesto al de la aplicación del sensibilizante. Micali y cols describieron un fenómeno similar en 5 pacientes al cual denominaron "cruce" en donde después de la aplicación

unilateral de dibutilester de ácido escuarico al área escapular observaron crecimiento del pelo en la piel cabelluda en el mismo lado o en el opuesto a la aplicación. Este crecimiento paradójico podría explicarse a que diferentes áreas de la piel pueden tener diferentes umbrales de respuesta a la terapia. También se ha implicado un papel hipotético del sistema nervioso y los neurotransmisores en la patogénesis de la alopecia areata y es aquí en donde el dibutilester de ácido escuarico pudiera ejercer su acción<sup>42,43</sup>.

3 sensibilizantes de contacto se han utilizado en la alopecia areata: dinitroclorobenceno, dibutilester de ácido escuarico y difenilcicloprofenona. Debido a los efectos mutagénicos del dinitroclorobenceno su uso se ha restringido<sup>5,37</sup>.

Muchos estudios consideran el uso del dibutilester de ácido escuarico en el tratamiento de la alopecia areata teniendo buenos resultados en el 29% a 87% de los pacientes. Es un inmunógeno ideal en cuanto a que es un sensibilizante tópico fuerte, no se encuentra en el ambiente natural, no tiene reacción cruzada con otros químicos y no es mutagénico<sup>5,42,43</sup>.

Tanto el dibutilester de ácido escuarico como la difenilcicloprofenona son igualmente efectivos; un crecimiento cosméticamente aceptable en pacientes con alopecia areata severa (más del 40% de afectación) va del 22% a 68%. La tasa de recaída una vez es suspendido el tratamiento permanece alta en el seguimiento a largo plazo ( 11-45% a los 6 a 16 meses)<sup>30</sup>.

El tratamiento con dibutilester de ácido escuarico se inicia con la sensibilización del paciente aplicando en la superficie inferior del antebrazo derecho en un área de 1 cm<sup>2</sup> una solución de dibutilester de ácido escuarico al 3% en acetona por 72 horas. Una respuesta eccematosa se observa durante el primero a quinto días; después de 2 semanas se realizan pruebas al parche en la espalda con diferentes diluciones (0.0003% a 0.3%) para evaluar la concentración mínima capaz de producir una reacción eccematosa, posteriormente a las 2 semanas se inicia la fase de provocación que consiste en la aplicación semanal de la dilución más apropiada de dibutilester de ácido escuarico (0.0003%, 0.003%, 0.03%, 0.3%, 3%) como lo indicó la prueba al parche. Se considera que un paciente no responde si no se observa crecimiento dentro de los 12 meses de tratamiento. Los efectos

colaterales incluyen eccema, formación de ampollas, linfadenopatía regional, dermatitis de contacto alérgica en el sitio primario de la sensibilización, prurito, xerosis, edema de la piel tratada, foliculitis de piel cabelluda, leucodermia, reacciones sistémicas como fiebre y artralgias<sup>42,43</sup>.

La eficacia de la difenilcicloprofenona en el tratamiento de la alopecia areata varía en los diferentes estudios. La tasa de respuesta va desde el 4% al 85%. En el primer tratamiento el paciente es sensibilizado directamente con una solución al 2% en acetona se aplica en un área de 4 x 4 cm, en un lado de la piel cabelluda. Después de una semana, se aplica una solución al 0.001%. El objetivo es mantener un eritema tolerable de bajo grado, escama y prurito en el lado tratado por 24 a 36 horas después de la aplicación. Cada semana la difenilciclopropenona se aplica en el mismo lado de la piel cabelluda. Las concentraciones varían de 0.0001%, 0.001%, 0.01%, 0.025%, 0.05%, 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1.0% a 2%. La solución es dejada en la piel cabelluda durante 48 horas y luego lavada. La respuesta inicial se ve generalmente después de 12 semanas de tratamiento, con resultados aceptables cosméticamente después de 24 semanas. Si no hay respuesta después de 24 semanas debe ser discontinuado.

Los efectos colaterales de la difenilcicloprofenona son reacciones eccematosas con o sin ampollas, extensión de la dermatitis de contacto a otras áreas, prurito, edema de piel cabelluda o cara, linfadenopatía cervical y retroauricular, fiebre e hipopigmentación o hiperpigmentación postinflamatoria. También se ha reportado urticaria de contacto, vitiligo, eritema multiforme, leucodermia transitoria a distancia<sup>5,30</sup>. Los pacientes atópicos tienen una pobre respuesta a esta modalidad de tratamiento<sup>38</sup>. Está contraindicado en el embarazo aunque no se ha demostrado teratogenicidad.

### **Terapia sistémica:**

#### **- Esteroides sistémicos:**

Son efectivos pero su uso es limitado por los efectos colaterales y la alta tasa de recaída después de disminuir la dosis y el hecho de que pueden necesitarse por

largos periodos de tiempo y no cambian el pronóstico final<sup>5,44,45</sup>. La tasa de recrecimiento varía ampliamente (27%-89%) y es difícil de comparar debido a las diferentes dosis utilizadas en cada estudio<sup>30</sup>. Se prefieren los cursos cortos de prednisona, para enfermedad activa que afecta más del 50% de la piel cabelluda en adultos sanos un régimen de tratamiento es usar 40 a 60 mg de prednisona al día y disminuir 5 mg por semana. Se ha sugerido para adultos que pesen más de 60 Kg el siguiente esquema con prednisona: 40 mg por 3 días, 35 mg por 3 días, 30 mg por 3 días, 25 mg por 3 días, 20 mg por 3 días, 15mg por 3 días, 10 mg por 3 días, 5 mg por 3 días y después suspender el medicamento. La terapia en pulsos con metilprednisolona intravenosa 250 mg 2 veces al día por 3 días consecutivos para alopecia areata multifocal, extensa y rápidamente progresiva parece ser efectiva en controlar la fase activa de la caída del pelo. El mecanismo de acción de los esteroides en la alopecia areata puede ser de inmunomodulador ya que disminuyen la producción y/o secreción de interleucina 1, interleucina 2 y factor quimiotáctico de monocitos<sup>30,38</sup>.

Los efectos colaterales de la terapia sistémica son frecuentes e incluyen diabetes, aumento de peso, hipertensión, osteoporosis, dolor articular, cataratas, psicosis, alteraciones psicológicas, supresión del eje adrenocorticotropo, estrías, acné, hipertricosis y púrpura<sup>30,38</sup>.

### **Ciclosporina:**

La ciclosporina se ha utilizada tanto tópica como sistémicamente para el tratamiento de la alopecia areata, en forma tópica ha demostrado una eficacia limitada. En 2 estudios que usaron soluciones al 5% y 10% 2 veces al día por un mínimo de 4 meses (más de 12 meses) la mayoría de los pacientes no mostraron crecimiento<sup>30</sup>.

La ciclosporina sistémica puede ser de ayuda en alopecia areata, se han usado dosis de 6 mg/Kg/día por 3 meses con recrecimiento del pelo pero las recaídas se presentaron al discontinuar el medicamento. También se ha utilizada a dosis de 5 mg/Kg/día en combinación con prednisona oral a 5 mg/Kg/día por 6 meses con mejoría en 2 de 8 pacientes pero la recaída se presentó después de suspender la terapia. El mecanismo de acción de la ciclosporina es desconocido, pero puede



ser útil debido a su actividad inmunosupresora, también puede causar hipertrichosis en pacientes tratados con padecimientos no relacionados con la pérdida de pelo<sup>30</sup>. El mecanismo por el cual la ciclosporina estimula la hipertrichosis se desconoce. Al igual que con los esteroides, debido a sus efectos colaterales, la alta tasa de recurrencia después de suspenderla, los largos periodos de tratamiento y la incapacidad de cambiar el pronóstico final de la enfermedad, su uso no es práctico en la alopecia areata<sup>5</sup>.

#### **Tacrolimus:**

El tacrolimus es un poderoso macrólido inmunomodulador utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo del injerto. El tacrolimus tópico se utiliza principalmente en el tratamiento de la dermatitis atópica y otras patologías; inhibe la activación y maduración de células T y bloquea la activación transcripcional de muchos genes de linfoquinas. *In vitro* e *in vivo* es 100 veces más efectivo que la ciclosporina<sup>46</sup>.

2 estudios con modelos de ratas Dundee alopécicas presentaron recrecimiento en el sitio de aplicación del tacrolimus tópico. El tratamiento con tacrolimus oral no es efectivo<sup>30</sup>.

Se realizó un estudio con tacrolimus al 0.1% en ungüento en 5 pacientes con alopecia areata universal de larga evolución sin respuesta a otros tratamientos con resultados desalentadores sin mejoría en ningún paciente<sup>46</sup>.

#### **Interferon:**

Un estudio con 11 pacientes con alopecia areata en placas y alopecia universal no mostraron mejoría con el uso de interferón -2 intralesional ( 1.5 millones de UI 3 veces por semana por 3 semanas)<sup>30</sup>.

#### **Dapsona:**

La dapsona a dosis de 50 mg 2 veces al día durante 6 meses se utilizó en un estudio doble ciego controlado con placebo. Se presentaron numerosos efectos colaterales como malestar general en el 54% de los pacientes lo cual hizo que fueran excluidos del estudio. La dapsona mostró alguna eficacia pero según los

autores la elevada incidencia de efectos colaterales no justifican su uso. En otro estudio se observó una tasa de crecimiento comparable a la que se presenta en forma espontánea como se reporta en la literatura y en un tercer estudio se concluyó que no es efectiva. Se requiere de más investigaciones que puedan confirmar la eficacia de la dapsona<sup>30</sup>.

#### **Otros tratamientos:**

Se han utilizado también mostaza nitrogenada, masaje y relajación, isoprinosina<sup>47</sup>, acupuntura y aromaterapia. La eficacia de estos tratamientos debe ser confirmada.

En algunos estudios se ha demostrado que en la mayoría de los pacientes con enfermedad activa hay disminución de los niveles de timopoyetina plasmática, lo cual supone el compromiso del timo en la alopecia areata<sup>48</sup>. La timopentina ha demostrado algunos resultados alentadores en el tratamiento de la alopecia areata y no se han reportado efectos colaterales; la timopentina es un pentapéptido sintético que representa el sitio activo de la timopoyetina el cual puede inducir la diferenciación de células T y modular la función de los linfocitos T maduros, también puede estimular a las células T supresoras-citotóxicas<sup>38</sup>. Tosti y cols. han comunicado repoblaciones en 7 de 20 pacientes utilizando 50 mg de timopentina IV tres veces por semana durante 3 semanas haciendo un seguimiento de los pacientes durante 6 meses, al año recidivaron 2 de los 7 pacientes<sup>31</sup>.

La mostaza nitrogenada puede tener algún beneficio terapéutico en la alopecia areata, sus efectos colaterales son la hiperpigmentación local de la piel cabelluda y sensibilización de contacto. Su mecanismo de acción es desconocido se sugiere un efecto inmunomodulador local<sup>38</sup>.

El zinc oral (gluconato de zinc 60 mg/día de zinc metal) ha sido de beneficio variable en la alopecia areata, el mecanismo parece ser un efecto inmunomodulador con un aumento significativo en las células CD8<sup>+</sup>, entre sus efectos colaterales se encuentran náusea, vómito, diarrea, úlceras gastrointestinales y anemia<sup>38</sup>.

La isoprinosina o "inosiplex" es una sal ácida de dimetil-amino-isopropano que actúa sobre el sistema inmune elevando la respuesta a las pruebas cutáneas,

estimulando la producción de citocinas como IL-1 e IL-2, o de la expresión de los receptores de citoquinas, aumentando la actividad de las células NK y la función de fagocitosis celular. Se describieron efectos beneficiosos con dosis de 50 mg/Kg/ día durante 14 días continuando después con esta dosis 3 días por semana, pero hay dudas con respecto a su eficacia y los resultados no son estadísticamente significativos<sup>31,47</sup>.

La aromaterapia comprende el uso de aceites esenciales y esencias derivadas de plantas, flores y madera las cuales son aplicadas con masaje en la piel afectada. Los aceites esenciales se han utilizado como complemento de la medicina tradicional con algún beneficio, los aceites de cedro, lavanda, tomillo y rosemary tienen propiedades que promueven el crecimiento del cabello y se han utilizado anecdóticamente para tratar la alopecia por más de 100 años, quienes lo han utilizado han encontrado evidencia de importante mejoría con este tipo de terapia. Se realizó un estudio para determinar si en estos aceites *Thyme vulgaris*, *Lavandula agustifolia*, *Rosmarinus officinalis* y *Cedrus atlantica* contenían estimulantes activos farmacológicamente para el crecimiento del pelo, estos fueron aplicados y masajeados en la piel cabelluda durante 2 minutos en la noche por un máximo de 7 meses encontrándose mejoría estadísticamente significativa sin ningún efecto adverso<sup>49,50,51</sup>.

Los tatuajes a veces se hacen a nivel de las cejas o del reborde ciliar (Figura 28). Se optará por una peluca en casos de caída importante del pelo. Su adquisición es un momento importante para un paciente con alopecia areata y conviene saber a dónde dirigirse y qué obtener. Puede ser de cabellos sintéticos de diferentes calidades o de cabello naturales<sup>7</sup>.

El entendimiento de los mecanismos de las enfermedades autoinmunes permite la aplicación de nuevos tratamientos entre los que se podrían considerar los anticuerpos anti FNT- $\alpha$  y los agentes dirigidos contra el receptor de células T (TCR)<sup>36</sup>.

El no tratar la alopecia areata también es una opción válida para algunos pacientes.



Foto 26 Repoblación de alopecia areata ofiásica

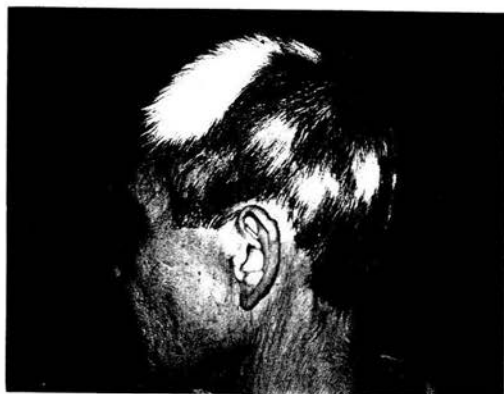


Foto 27 Repoblación con cabellos blancos  
Cortesía Dra. Rosalía Cancela



Foto 28 Tratamiento con tatuaje

## **FOTOTERAPIA:**

La radiación solar que llega a la tierra tiene una amplia gama de longitudes de onda y en su conjunto se conoce como espectro electromagnético.

La radiación electromagnética puede ser descrita de diversas maneras, clásicamente es concebida como paquetes de energía o como ondas; la luz es una unidad heterogénea que consiste en numerosas partículas, conteniendo cantidades diferentes de energía denominados fotones o quantum.

Cada fotón tiene una energía definida, que se relaciona con su frecuencia de onda y longitud de onda. Tradicionalmente la longitud de onda constituye la medida para describir la energía (la unidad estándar es el nanómetro). El producto de la longitud de onda (distancia viajada por oscilación) y la frecuencia (número de oscilaciones por minuto) de un fotón siempre es constante y corresponde a la velocidad de luz.

La radiación electromagnética que llega a la superficie de la tierra se sitúa entre los 280 y los 3000 nm (Figura 7). La radiación UVB (280-320 nm), es el espectro eritematígeno de la quemadura solar; la radiación UVA es 1000 veces menos eritematígeno que la radiación UVB<sup>52</sup>. Los fotobiólogos han diferenciado la radiación UVA en función de su distinto potencial eritematígeno y melanogénico en UVAII (320-340 nm) que esta en el límite del espectro eritematoso y UVAI (340-400 nm). La UVC (200-290 nm) es absorbida por la capa de ozono y no alcanza la superficie terrestre. La radiación visible se sitúa entre los 400 a 800 nm.

La UVB es el tipo de radiación más eritrógeno y melanógeno causa quemaduras, bronceado, cáncer cutáneo y fotoenvejecimiento. La radiación UVA penetra a mayor profundidad y contribuye al fotoenvejecimiento, a enfermedades por fotosensibilidad, aumenta el eritema y el riesgo de carcinogénesis inducido por UVB.

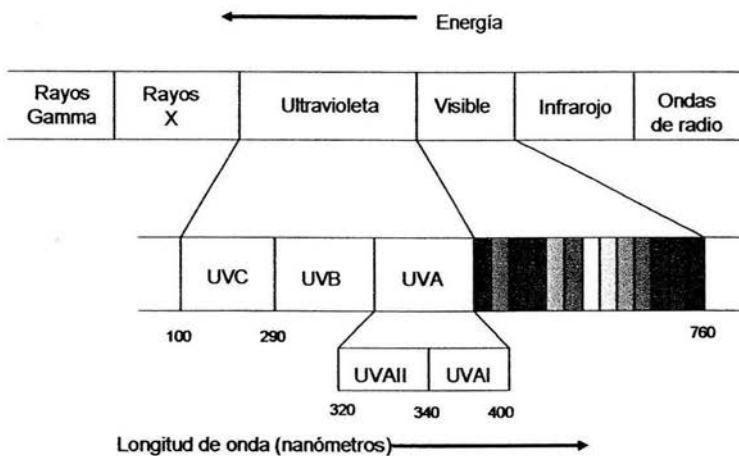


Figura 7 Radiación electromagnética

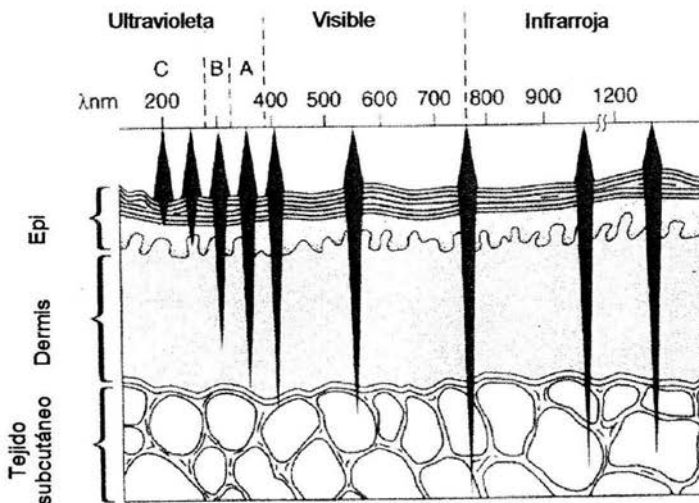


Figura 8 Profundidad de penetración de los diferentes tipos de radiación en la piel.

Una vez que los fotones son absorbidos por moléculas (cromóforos) en los tejidos, se inicia una serie de complejos procesos bioquímicos (fosforilación de proteínas, reparación enzimática) cuyos efectos biológicos pueden ser observables: eritema, descamación, hiperplasia, inducción tumoral (Figura 8).

Múltiples estudios de investigación han sugerido la síntesis y liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios en la piel después la irradiación UV probablemente como resultado del daño del DNA.

Se ha considerado que los mediadores del eritema en la quemadura solar incluyen: eicosanoides, histamina, cininas, citoquinas, IL 1,6,8,10,12, FNT, sustancia P, óxido nítrico, mismos que podrían ser sintetizados por múltiples tipos celulares: células cebadas, queratinocitos, linfocitos, fibroblastos y células endoteliales. Estas sustancias regulan en forma conjunta la expresión de las moléculas de adhesión en el endotelio vascular en los queratinocitos, desempeñando un papel central en el reclutamiento y activación de células mononucleares y neutrófilos en la piel causando vasodilatación e inflamación.

#### **Fotoquimioterapia (PUVA):**

La fotoquimioterapia con extractos de plantas que contienen psoralenos fue empleada en Egipto y en la India para el tratamiento del vitiligo (1500 a.C.). En el siglo 13 d.C Ibn El Bitar describió el tratamiento del vitiligo con luz solar después de la ingestión oral de extracto de Ammi majus un psoraleno presente en una planta encontrada en el valle del río Nilo (Figura 9). El Moftý en 1947 en la Universidad del Cairo utilizó por primera vez un psoraleno purificado para el tratamiento del vitiligo. En 1965 Musajo y colaboradores demostraron que los psoralenos interactuaban con el DNA después de la irradiación UV. Esta fue la base teórica para el uso de los psoralenos en el tratamiento de la psoriasis. Parrish y colaboradores en 1974 informaron de buenos resultados para el tratamiento de psoriasis grave con 8-metoxipsoraleno (P) y UVA y acuñaron el término PUVA<sup>53,54,55</sup>.



Figura 9 *Ammi majus*

PUVA es la combinación de un psoraleno y luz UVA, ha demostrado tener una actividad inmunosupresora en la piel disminuyendo el número de células T, principalmente células CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>; también disminuye el número de receptores de interleucina 2. A pesar de que no disminuye el número de células de Langerhans, disminuye la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y así puede disminuir la presentación de antígenos<sup>30</sup>.

La cabina de fototerapia constituye una fuente de UVA artificial potente, confiable y cómoda, su espectro de emisión tiene un margen máximo entre 350 y 355 nm; es capaz de proporcionar cantidades de energía elevadas en corto tiempo haciendo posible su uso para el tratamiento ambulatorio de diferentes patologías (Figura 10).





Figura 10 Cabina de fototerapia

La PUVATERAPIA consiste en la irradiación por UVA (radiación ultravioleta de onda larga) tras la utilización de agentes fotodinámicos de la familia de los psoralenos.<sup>53</sup>

Los psoralenos pueden ser administrados oralmente o aplicados tópicamente en la forma de soluciones, cremas o baños con la posterior exposición a UVA<sup>56</sup>.

Los psoralenos pertenecen a la clase de las furocumarinas tricíclicas que se derivan de la fusión de un furán con cumarina. Se encuentran en forma natural en plantas como las limas, limones, higos.

3 psoralenos se utilizan en el tratamiento con PUVA: 5-metoxipsoraleno (bergapteno), 8-metoxipsoraleno (metoxsaleno) y 4,5,8-trimetilpsoraleno (trioxsaleno). En México se utiliza principalmente el 8-metoxipsoraleno (Figura 11).

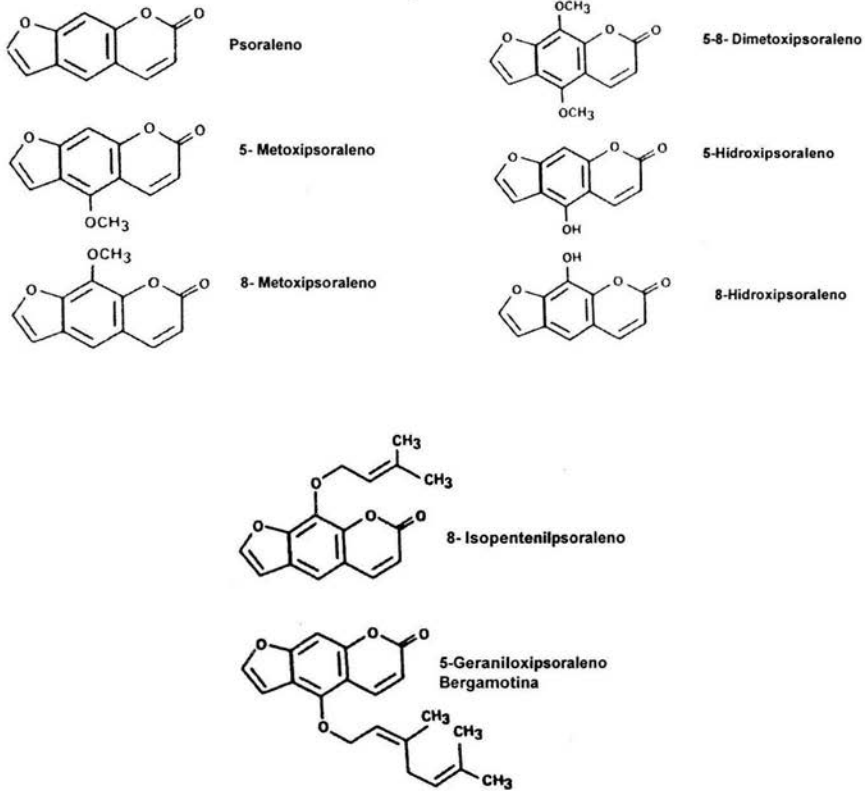


Figura 11 Diferentes psoralenos

El bergapteno que se encuentra disponible en Europa puede limitar los efectos adversos relacionados con PUVA.

Los psoralenos se absorben rápidamente después de su administración oral, los niveles pico en suero se obtienen entre 1 y 6 horas después de tomarlo; la fotosensibilidad es máxima una a dos horas después de ingerir el metoxsaleno. Hay eliminación importante de primer paso en el hígado, sensible de saturación, que explicaría las variaciones de las cifras plasmáticas entre individuos después de una dosis estándar. El metoxsaleno tiene una vida media plasmática de alrededor de 1 hora, pero la piel permanece sensible a la luz 8 a 12 horas.

A pesar de la distribución del medicamento en todo el organismo únicamente se activa en la piel donde penetra la UVA.

El tratamiento tópico con metoxsaleno al 1% produce concentraciones sistémicas del medicamento.

El metoxsaleno se presenta en capsulas de 10 mg; la dosis es de 0.5 mg/Kg de peso tomados 1.5 a 2 horas antes de exposición a UVA. También se dispone en loción y en pomada para aplicación por vía tópica. La fototoxicidad aumenta con el uso de psoraleno por vía local y es necesario ser cuidadoso en la regulación de la dosis de UVA. La vida media de eliminación es de 0.75 a 2.4 horas, aparentemente se metaboliza en forma rápida y casi en su totalidad. Después de su administración oral el 80% a 90% del fármaco es eliminado en la orina dentro de las primeras 8 horas como metabolitos hidroxilados, glucorónicos y sulfatos, menos del 0.1% de la dosis se excreta en orina sin cambios<sup>53,55</sup>.

Las cabinas de fototerapia emplean tubos fluorescentes con vapor de mercurio a baja presión cuya distribución espectral está entre los 320 y 450 nm con un pico de emisión a 352 nm<sup>57</sup>.

Las dosis de UVA se dan en J/cm<sup>2</sup> usualmente medidas con un fotómetro con una sensibilidad máxima de 350 a 360 nm. Dentro del sistema de tratamiento la radiación puede ser relativamente uniforme así que las dosis no variarán en diferentes sitios anatómicos del paciente<sup>56</sup>.

**PUVaterapia sistémica:**

El 8-metoxipsoraleno o metoxsaleno se administra por vía oral 2 horas antes de la radiación de UVA con una dosis calculada: según el peso corporal 0.6 mg/Kg o según la superficie corporal 25mg/m<sup>2</sup>. Si hay intolerancia al 8-metoxipsoraleno puede emplearse el 5-metoxipsoraleno a dosis de 1.2 a 1.8 mg/Kg administrada 3 horas antes de la irradiación de UVA<sup>57</sup>.

**PUVAterapia tópica:**

Se aplica el metoxsaleno tópico seguido 1 hora después de la irradiación UVA. Se debe tener cuidado debido al riesgo importante de fototoxicidad (quemadura cutánea)<sup>57</sup>.

**PUVA balneoterapia:**

Consiste en la inmersión de todo el cuerpo o de una parte de una extremidad en una solución acuosa de psoraleno seguida de la irradiación de UVA inmediatamente después o posterior a 20 minutos. La concentración del metoxsaleno es de 3.6 mg/L que se obtiene mediante disolución en el agua del baño, según el volumen del paciente. El baño tiene una duración de 15 minutos y la temperatura debe estar en 37°C, esta concentración permite una distribución uniforme del psoraleno en la piel y requiere una dosis de UVA tres a cinco veces menor que la recibida con la PUVAterapia oral (disminución del tiempo de radiación). Se requiere de una bañera próxima a la cabina y ser cuidadoso con el protocolo de irradiación por el riesgo de fototoxicidad, este método se recomienda en casos de: contraindicaciones de los psoralenos por vía oral (cataratas, insuficiencia renal), intolerancia al metoxsaleno (náuseas, vómito, cefalea). Pacientes que requieren de sesiones más largas de PUVAterapia clásica (>13J/cm<sup>2</sup>) especialmente los pacientes con fototipo de piel V o VI<sup>57</sup>.

El protocolo depende de la patología que debe ser tratada y del fototipo del paciente, el cálculo de la dosis de exposición a la UVA se basa en el fototipo del paciente.

Si se retarda el eritema inducido por PUVAterapia (aparece entre las 24 a 36 horas posteriores a la irradiación con una intensidad máxima entre las 48 y 72 horas) las sesiones se espaciarán 48 horas como mínimo. La frecuencia más común es de tres sesiones semanales (lunes, miércoles y viernes), aunque dos veces por semana también puede resultar eficaz. En el caso de la psoriasis el tratamiento puede ser de 6 a 8 semanas si se realizan 3 sesiones a la semana y no excederse de un máximo de 30 sesiones<sup>58</sup>. Se aconseja que el tratamiento de mantenimiento debe limitarse al mínimo: para algunos autores carece de interés

mientras que para otros la disminuci3n progresiva del tratamiento (dos veces por semana por 2 semanas y despu3s 1 vez a la semana por 4 semanas) permite un mejor control de una posible recidiva<sup>57</sup>.

Fototipos de piel:

	Fototipo de piel	Dosis recomendada J/cm <sup>2</sup>
I	Siempre se quema, nunca se broncea	0.5
II	Siempre se quema, algunas veces se broncea	1.0
III	Algunas veces se quema pero siempre se broncea	1.5
IV	Nunca se quema, siempre se broncea	2.0
V	Moderadamente pigmentado	2.5
VI	Piel Negra	3.0

Fuente: Adaptado de Melski y colaboradores (Fitzpatrick's dermatology in general medicine ).

El mecanismo exacto por medio del cual se presenta la fotosensibilidad seguida de la terapia con PUVA no se conoce con exactitud. La m3xima absorci3n de los psoralenos se presenta entre 210-330 nm y el espectro de acci3n de la PUVA oral est3 probablemente en el rango de 320-335nm<sup>55</sup>.

Los psoralenos pueden intercalarse entre 2 bases pirim3dicas del 3cido desoxirribonucleico (ADN) y tras la irradiaci3n por UVA formar3n fotocomplejos con los 3cidos nucleicos, enlaces monofuncionales o bifuncionales; cuando la piel tratada con psoraleno se expone a la luz UVA se presentan 2 fotorreacciones: las reacciones de tipo I comprenden la formaci3n, independiente de ox3geno, de aductos monofuncionales y bifuncionales en el DNA; las reacciones tipo II son dependientes de ox3geno y comprenden transferencia sensibilizada de energ3a hacia ox3geno molecular<sup>53,55</sup>. Las especies reactivas de ox3geno incluyen el ox3geno singlet (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) y el an3n superoxido de ox3geno (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). En una reacci3n fotosensibilizada, el psoraleno fotoexcitado (generalmente en el estado triplet) puede reaccionar directamente con el sustrato, por ejemplo, fotoadici3n del psoraleno al DNA, o con otra mol3cula en la reacci3n mixta, por ejemplo, ox3geno. Esto puede llevar a especies reactivas de ox3geno, las cuales despu3s reaccionan con un sustrato; las reacciones de los psoralenos son complejas y comprometen ambos tipos el I y el II, siendo el primero el dominante. El psoraleno fotoexcitado

se une covalentemente a una o a ambas cadenas de ADN, formando fotoaductos monofuncionales de una banda con bases de timidina y fotoaductos bifuncionales con uniones cruzadas interbandas entre pares de bases de timidina opuestos<sup>55</sup>.

Los psoralenos que forman aductos bifuncionales causan fotosensibilización, inducen cáncer de piel y mejoría de la psoriasis. Los psoralenos que forman aductos monofuncionales se considera que no causan fotosensibilización o inducción de cáncer de piel y no son efectivos en el tratamiento de la psoriasis<sup>55</sup>.

La inhibición resultante de la síntesis de ADN y la posterior disminución de la proliferación celular explican parcialmente el efecto de la PUVaterapia sobre la psoriasis<sup>57</sup>.

Los psoralenos también reaccionan con el RNA, proteínas y otros componentes celulares e indirectamente modifican las proteínas y los lípidos por la vía de reacciones mediadas por oxígeno singlet o por generación de radicales libres<sup>56</sup>.

La formación de fotoaductos mono o bifuncionales en el DNA da como resultado la inhibición inmediata de la síntesis de DNA. Las uniones cruzadas intercatenarias se cree que son las principales responsables de provocar las reacciones de fotosensibilidad en la piel de los psoralenos como el 8-metoxipsoraleno. La exagerada producción de esos aductos ciclobutanos causa la muerte celular. Los eventos de mutaciones y carcinogénesis cutánea parecen ser consecuencia de la fotoconjugación de psoralenos con el DNA<sup>56</sup>.

En las reacciones tipo II las especies de oxígeno reactivas (  $^1O_2$  ,  $O_2$  u  $OH$  ) inducen la oxidación de las lipoproteínas celulares de las membranas lipídicas, la destrucción del citocromo  $P_{450}$  unido a la membrana y la activación de la vía de la ciclooxigenasa<sup>56</sup>.

Los demás efectos biológicos de la PUVaterapia no se conocen bien. Su acción inmunosupresora es importante: reduce el número y la función de las células de Langerhans, disminuye los linfocitos T cooperadores circulantes, genera linfocitos T supresores específicos de alérgenos, favorece la producción de citoquinas por los queratinocitos irradiados, tiene efecto citotóxico selectivo en ciertas células. Los diversos efectos inmunológicos y antiinflamatorios explican el uso de la fototerapia en diversas dermatosis<sup>57</sup>.

El PUVA induce la melanogénesis en la piel normal, al favorecer la fotoconjugación de los psoralenos al DNA en los melanocitos, mitosis y posterior proliferación de melanocitos. La pigmentación depende de la transferencia de melanosomas desde los melanocitos a los queratinocitos. Hay activación y aumento en la síntesis de tirosina mediada por la estimulación de la actividad del AMPc<sup>53,56</sup>. No hay cambios en el tamaño de los melanosomas ni en el patrón de distribución de los mismos y también produce atrofia epidérmica fotoinducida<sup>53</sup>.

El paciente debe ser informado de las molestias que se presentarán durante el tratamiento, de los riesgos a corto y a largo plazo y de la forma de evitarlos. Debe estar en control médico periódico. Se debe interrogar y explorar al paciente antes de cada sesión y debe ser el médico personalmente quien administre la PUVAterapia.

Protección ocular:

Los psoralenos permanecen en el cristalino durante aproximadamente 12 horas después de su ingestión por lo cual la protección ocular es indispensable.

Durante las sesiones deben utilizarse gafas de seguridad bien ajustadas sobre los párpados ( tipo gafas anti-UV Philips 41 pantalla roja) (Foto 29).

Durante las 24 horas posteriores a la administración del psoraleno los ojos deben protegerse con gafas de seguridad grandes con fundas laterales que detengan los UVB y UVA.



Foto 29 Goggles para protección ocular dentro de la cabina

#### Protección cutánea:

Durante las sesiones de tratamiento los genitales deben protegerse con un material opaco por el riesgo de tumores genitales en pacientes que han recibido altas dosis de PUVaterapia. También es recomendable cubrir la cara ( que está constantemente expuesta a la radiación ambiental) si no está comprometida por la dermatosis. En el día de la sesión se debe evitar la exposición solar de las zonas fotoexpuestas de manera natural protegiéndose con una ropa adecuada o con filtros solares anti-UVA.

El riesgo carcinógeno de la PUVaterapia depende de la dosis, especialmente en los carcinomas epidermoides, es importante respetar las dosis acumuladas límite:

- Para un tratamiento: de 100 a 150 J/cm<sup>2</sup>.
- Durante toda la vida: de 150 a 200 sesiones, es decir, de 1200 a 1500 J/cm<sup>2</sup>.

En pacientes que han recibido más de 150 sesiones es importante el examen dermatológico 1 vez al año durante por lo menos 15 años para poder detectar lesiones precancerosas y carcinomas cutáneos<sup>57</sup>.

Los principales efectos adversos agudos de PUVA son nauseas, formación de vesículas y eritema fototóxico. La inflamación inducida por PUVA es más tardía que la inducida por UVB y tiene su máximo a las 48 a 72 horas después de su exposición<sup>53</sup>. Su intensidad es variable y puede acompañarse de lesiones ampollosas en las formas graves. Se relaciona con una sobredosis accidental generalmente en la dosis de UV y no de psoralenos o con la ingestión concomitante de un medicamento fototóxico e incluso con la ingestión de alimentos ricos en psoralenos. Pueden presentarse también reacciones fotoalérgicas al psoraleno las cuales son excepcionales y ocasionan eritema generalizado.

Se presenta engrosamiento de la capa córnea y neomelanogénesis.

La xerosis cutánea y el prurito son frecuentes para lo cual se requiere de la aplicación de emolientes y la administración de antihistamínicos en casos moderados.

Las neuralgias son poco frecuentes pero graves y se localizan en un dermatoma.



Puede presentarse hipertrichosis que desaparece al terminar el tratamiento.

Los efectos crónicos del tratamiento a largo plazo con PUVA incluyen queratosis actínicas, lentigos, fotoenvejecimiento y cáncer cutáneo.

El riesgo de carcinoma epidermoide aumenta y se asocia con las dosis acumuladas, aparece en el 6% de los pacientes que han recibido menos de 100 sesiones de PUVA y llega hasta el 27% en pacientes con más de 260 sesiones, lo cual corresponde a un riesgo relativo de 42. Este riesgo aumenta a 50 cuando el número de sesiones es mayor de 300.

Con respecto al carcinoma basocelular el riesgo es menor y también depende de la dosis, se han reportado casos esporádicos de melanoma aparecidos con la PUVAterapia pero hasta ahora no se ha establecido ningún riesgo.

La catarata senil se relaciona con la fotooxidación de las proteínas del cristalino por las radiaciones UVB y UVA. Los psoralenos se encuentran en el cristalino al menos 12 horas después de su ingestión por lo tanto la terapia con PUVA puede ser responsable de la aparición o el empeoramiento de la catarata lo cual hace que el uso de lentes y protectores oculares sea estricto<sup>53,57</sup>.

La heliodermia es un efecto secundario a largo plazo responsable de atrofia epidérmica, alteraciones en el tejido conectivo dérmico (disminución de la proliferación de los fibroblastos, aumento de actividad de la colagenasa) y de la aparición de poroqueratosis actínicas.

Antes de iniciar el tratamiento se debe solicitar pruebas de funcionamiento hepático, creatinina plasmática, anticuerpos anti-Ro y anti-La y realizar un examen oftalmológico. Es muy importante la vigilancia estrecha por el riesgo de carcinomas cutáneos<sup>53</sup>.

### **PUVA en alopecia areata:**

Rollier y Warcewski en 1974 utilizaron metoxsaleno y luz solar natural para inducir el crecimiento de pelo en un paciente con alopecia areata. Weissman y colaboradores en 1978 usaron fotoquimioterapia tópica con resultados satisfactorios en 5 pacientes. Después de estos estudios los resultados han sido variables y menos impresionantes con la fotoquimioterapia oral y tópica.

Se considera que el mecanismo de acción de la PUVA en la alopecia areata es debido a una acción fotoinmunológica; esta puede afectar la función de las células T y la presentación de antígenos y posiblemente inhiba el ataque inmunológico local contra el folículo piloso<sup>5,58</sup>.

La tasa de respuesta inicial va del 20 al 73% pero la tasa de recaída es alta (50-88%). La mayoría de los pacientes recaen en pocos meses ( promedio de 4 a 8 meses) después de suspender el tratamiento; la mayoría de los pacientes requieren de terapia de mantenimiento<sup>30</sup>.

El psoraleno se administra en forma oral o tópica 1.5 o 2 horas previas a la aplicación de UVA con esquemas de 2 o 3 veces por semana con un incremento gradual en la dosis de UVA. Muchos estudios demuestran que no hay diferencia entre el psoraleno oral o tópico y la irradiación UVA local o del cuerpo entero. Las quemaduras son más frecuentes con la terapia tópica pero se evita la toxicidad ocular. El número de sesiones requeridas varía pero generalmente de 20 a 40 son suficientes para alcanzar un crecimiento de bueno a excelente<sup>5,30</sup>.

La dosis inicial de UVA es generalmente de 1 J/ cm<sup>2</sup> y se incrementa de 0.5 a 1 J/cm<sup>2</sup> cada una a dos sesiones según los protocolos, la dosis máxima por sesión puede variar de 8 a 20 J/cm<sup>2</sup> y el total varía según las diferentes series de 300 a 700 J/cm<sup>2</sup> <sup>7</sup>.

Dentro de las nuevas terapias, el tratamiento con PUVA – turbante previa aplicación del psoraleno permite disminuir el riesgo de efectos colaterales fototóxicos en comparación con la administración de psoraleno oral llevando a una buena tolerancia y respuesta como terapia alternativa para la alopecia areata. En un estudio se trataron 9 pacientes con alopecia areata resistente a tratamiento, rápidamente progresiva, severa, con PUVA-turbante aplicando una solución de 8-metoxipsoraleno al 0.0001% sobre la piel cabelluda afectada, removiendo el exceso de solución y envolviendo la cabeza del paciente en un turbante por 20 minutos seguido de la radiación con UVA. Las sesiones se realizaron 3 a 4 veces por semana, la dosis diaria fue de 0.3 a 8 J/cm<sup>2</sup>; la terapia fue bien tolerada. Después de 10 semanas de tratamiento el crecimiento del pelo se observó en 6 de

los 9 pacientes, el mejor resultado se obtuvo en pacientes con una alopecia de corta evolución<sup>59</sup>.

En un estudio que investigó la eficacia del tratamiento con PUVA en pacientes con alopecia areata extensa de más de un año de evolución, se obtuvo un crecimiento de pelo en forma excelente en el 37.5% de los pacientes sin una relación con la edad, sexo, duración y extensión de la enfermedad<sup>58</sup>.

Los principales inconvenientes con la terapia con PUVA son la necesidad de protección ocular, el desplazamiento hasta el centro de atención, pérdida de tiempo del trabajo y las recaídas que se presentan cuando se suspende el tratamiento<sup>5,60</sup>; los efectos colaterales incluyen las quemaduras, cefalea, náuseas, sequedad de la piel y el riesgo potencial de cáncer de piel (incluyendo cáncer de piel melanoma y no melanoma)<sup>30,60</sup>.

La balneoPUVaterapia es interesante ya que las dosis de UV liberadas son diez veces inferiores en promedio, diluyendo dos frascos de metoxsalen (8-metoxipsoraleno) en un baño de 100 L a 37°C en donde el paciente permanece 15 minutos antes de la exposición.

Un crecimiento significativo se presenta después de 30 a 40 sesiones en aquellos pacientes que muestran un resultado positivo. La dosis total no debe sobrepasar los 1500 J /cm<sup>2</sup>. La tasa de respuesta es más baja en la enfermedad de larga evolución.

En general del 36% a 50% de los pacientes tienen una buena respuesta a la terapia con PUVA pero cerca de la mitad presentan recaídas en los meses siguientes. Los resultados son variables según los equipos, los grupos no son comparables y las dosis acumuladas son diferentes. La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la PUVaterapia debe reservarse para casos de alopecia areata recalcitrantes a otras terapias, es difícil establecer conclusiones ante la variabilidad en la selección de pacientes, los protocolos terapéuticos y los criterios de valoración<sup>7,61</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Es efectiva la PUVAterapia tópica oclusiva en el tratamiento de pacientes con alopecia areata de piel cabelluda sin respuesta a tratamientos conservadores?

## **OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar el porcentaje de repoblación del cabello tras la PUVAterapia tópica oclusiva en pacientes con alopecia areata de piel cabelluda sin respuesta a tratamientos conservadores, que acudan al Centro dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua en el período comprendido entre el 1 de septiembre-03 al 28 de febrero del 2004.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Analizar los aspectos clínicos y epidemiológicos de los pacientes que son diagnosticados con alopecia areata de larga evolución sin respuesta a tratamientos conservadores.
2. Determinar la dosis de UVA que se requiere para obtener crecimiento del cabello.
3. Establecer el tiempo promedio en el que se obtiene el crecimiento del cabello.
4. Determinar el porcentaje de repoblación promedio del crecimiento de cabello terminal logrado tras el ciclo inicial de tratamiento.
5. Determinar los efectos colaterales de la aplicación del psoraleno tópico.

## **MATERIAL Y METODO:**

### **TIPO DE ESTUDIO:**

Reporte de casos prospectivo y longitudinal.

### **GRUPO DE ESTUDIO:**

Pacientes con diagn3stico de alopecia areata de piel cabelluda sin respuesta a tratamientos conservadores que asistieron a la consulta del Centro Dermatol3gico "Dr. Ladislao de la Pascua" durante el per3odo comprendido entre el 1 de septiembre del 2003 al 27 de febrero del 2004.

#### **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Se efectu3 un estudio que incluy3 5 pacientes con alopecia areata de piel cabelluda sin respuesta a tratamientos conservadores de m3s de 1 a3o de evoluci3n.

#### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

1. Pacientes con diagn3stico cl3nico de alopecia areata.
2. Ambos sexos.
3. Edad de m3s de 5 a3os.
4. Sin respuesta a tratamientos como: esteroides t3picos o intralesionales, toques irritantes, minoxidil soluci3n, inmunoterapia t3pica.
5. Con duraci3n de la alopecia de m3s de 1 a3o.
6. Aceptaci3n para participar en el estudio previo consentimiento informado.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

1. Pacientes que no cumplan con las caracter3sticas antes mencionadas.
2. Pacientes con patolog3a agregada que contraindique el tratamiento con psoralenos.
3. Alteraciones en las pruebas de funcionamiento hep3tico.
4. Antecedente de fototoxicidad.
5. Dificultad para acudir a las sesiones de fototerapia.
6. Pacientes con patolog3a ocular (cataratas).
7. Pacientes con dermatosis que se exacerban con la luz.

8. Pacientes en tratamiento con inmunosupresores.
9. Pacientes que no deseen participar en el estudio.

**CRITERIOS DE ELIMINACION:**

1. Pacientes que suspenden el tratamiento o que lo abandonen de manera voluntaria.
2. Pacientes que requieran el empleo de otro tipo de tratamiento.
3. Embarazo.

**VARIABLES:**

VARIABLE INDEPENDIENTE: Aplicación psoraleno tópico 1.5 horas antes de la radiación UVA (máximo 4 Joules/cm<sup>2</sup> 3 veces por semana durante aproximadamente 8 semanas 26 sesiones).

VARIABLES DEPENDIENTE: Porcentaje de repoblación.

**VARIABLES DEMOGRAFICAS**

Edad

Sexo

Tiempo de evolución

**VARIABLES CLINICAS:**

Extensión de la alopecia areata.

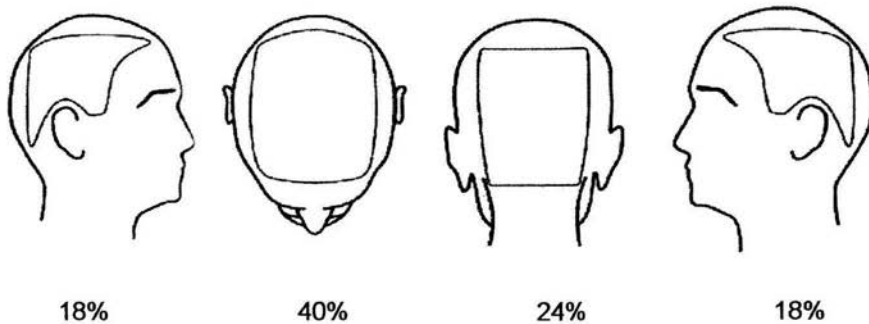
**METODOLOGIA:**

- 1.- Se incluyeron pacientes con diagnóstico de alopecia areata de piel cabelluda que no habían respondido a tratamientos conservadores de más de 1 año de evolución.
- 2.- Una vez seleccionados los pacientes se les explicó los objetivos del estudio, los beneficios y posibles efectos colaterales. Se les aplicó una cédula de recolección de datos y firmaron el consentimiento informado (Anexo 1 y 2). Se dió un instructivo por escrito ( Anexo 3).  
Se les proporcionó el tratamiento y las indicaciones precisas para su realización:
- 3.- Acudir a la unidad de Fototerapia del Centro Dermatológico Pascua 3 veces a la semana hasta completar 26 sesiones.
- 4.- En cada sesión el paciente aplicó previamente el psoraleno tópico (metoxalen pomada) sobre las áreas afectadas cubriendo la piel cabelluda con una gorra de plástico durante 90 minutos.
- 5.- 30 minutos antes de pasar a la cabina aplicaron en la cara una pantalla solar (Helioblock XL Total®) permanecieron con su ropa y sólo se descubrieron las áreas de piel cabelluda afectadas.
- 6.- Posteriormente se realizó la irradiación con UVA en una cabina vertical de fototerapia con una dosis inicial de UVA en promedio de  $2 \text{ J/cm}^2$  en base al fototipo de piel del paciente. Las dosis de UVA se aumentó gradualmente en cada sesión  $0.5 \text{ J/cm}^2$ , hasta una dosis máxima de  $4.0 \text{ J/cm}^2$ , llevando el control en una ficha de registro (Anexo 4).
- 7.- Durante el tratamiento en cabina los pacientes usaron goggles con protección UVA de polímetro termoplástico y ajustable al ojo diseño hidrodinámico marca ADIDAS ®
- 8.- Dentro de las primeras horas después de cada sesión el paciente protegió su piel cabelluda de otras fuentes de UVA mediante el uso de sombrero o peluca.
- 9.- Se tomó control iconográfico inicial y al final.
- 10.- Se realizaron estudios de laboratorio al inicio del tratamiento: Biometría hemática con diferencial y química sanguínea con pruebas de función hepática completa y revisión oftalmológica antes y después del tratamiento.

**Evaluación estadística:**

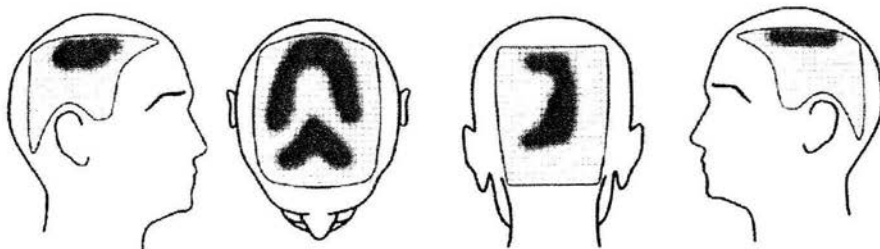
El porcentaje de piel cabelluda afectada se determinó mediante un diagrama cuadrículado que divide la piel cabelluda en 4 cuadrantes los cuales representan el 100% de la superficie de piel cabelluda a una escala de  $1\text{ mm}^2$  es equivalente a  $1\text{ cm}^2$  de piel cabelluda del paciente, el cuadrante superior corresponde al 40%, el lado derecho e izquierdo cada uno representa el 18% y la parte posterior corresponde al 24%.

**Porcentaje de superficie de piel cabelluda**



Tomado de Olsen EA, Canfield DC. Canfield Scientific; Fairfield, NJ.<sup>62</sup>  
Modificado por Gutiérrez-Domínguez.

1.- Se marcó en el esquema la superficie de piel cabelluda afectada y se contabilizó el número de  $\text{mm}^2$  para determinar el porcentaje de compromiso por cuadrante, se sumaron todos los cuadrantes para obtener el porcentaje total de afección.



Escala  $1\text{ mm}^2 = 1\text{ cm}^2$  de la piel cabelluda



2.- Se comparó el porcentaje de afección inicial con el porcentaje de afección al término del ciclo inicial de tratamiento ( 26 sesiones). Al tamaño de la lesión inicial se le restó el tamaño de la lesión al término del tratamiento para evaluar el porcentaje de mejoría a través de la siguiente ecuación:  $1 - \frac{\% \text{ final}}{\% \text{ inicial}}$ .

### **EVALUACION CLINICA:**

Eficacia:

Se evaluó de acuerdo al porcentaje de crecimiento de pelo terminal en las lesiones de alopecia areata.

Ninguna: 0%

Leve: 1- 50%

Moderada: 50-75%

Excelente: 75- 100%

Los cambios en las variables clínicas se registraron en cada cita de revisión en las hojas de recolección de datos elaboradas para este estudio.

### **FINANCIAMIENTO:**

Fueron por parte del investigador.

Pruebas de laboratorio. Serán realizadas en el Centro dermatológico Pascua con costo para el paciente.

Medicamento: Metoxaleno (Meladinina®) pomada 0.4 gr tubo con 30 gr.

### **RECURSOS:**

Humanos:

1. Investigador responsable.
2. Personal de laboratorio.
3. Muestras y datos de los pacientes del CDP.

Recursos físicos:

1. Cabina de fototerapia Daavlin modelo Spectra 311/350 del CDP.
2. Equipos del CDP.
3. Servicio de Fototerapia del CDP.

**ASPECTOS ETICOS:**

No se administró ningún medicamento o se sometió al paciente a algún procedimiento que pusiera en peligro su vida. Se manejó confidencialmente la información y se proporcionaron los resultados únicamente a los pacientes.

## RESULTADOS

1. Se evaluaron 5 pacientes con diagnóstico clínico de alopecia areata que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales acudieron al servicio de Fototerapia del Centro Dermatológico Pascua durante el período comprendido entre 1 de septiembre del 2003 al 27 de febrero del 2004.
2. Cuatro pacientes fueron del sexo femenino y uno del sexo masculino, el rango de edad en el que presentaron esta dermatosis fue amplio encontrando casos desde los 6 a 53 años.
3. En relación al tiempo de evolución encontramos un caso que tenía una evolución de 13 meses y otro de 9 años con un promedio de 4 años.
4. En cuatro pacientes la superficie afectada representó en promedio el 11.5% del total de la piel cabelluda y solo uno mostró una afección del 35% al inicio del tratamiento.

En la siguiente tabla se resumen las características mencionadas anteriormente:

Tabla 2. Características clínicas

Paciente	Edad (años)	Sexo	Tiempo de evolución	% área afectada al inicio
1	11	Masculino	5 años	14
2	19	Femenino	2.5 años	11
3	6	Femenino	1.5 años	12
4	18	Femenino	1.1 años	35
5	53	Femenino	9 años	9

### Evaluación del área afectada durante el tratamiento

El efecto benéfico del tratamiento (crecimiento del cabello) se observó en promedio en la sesión N° 20.

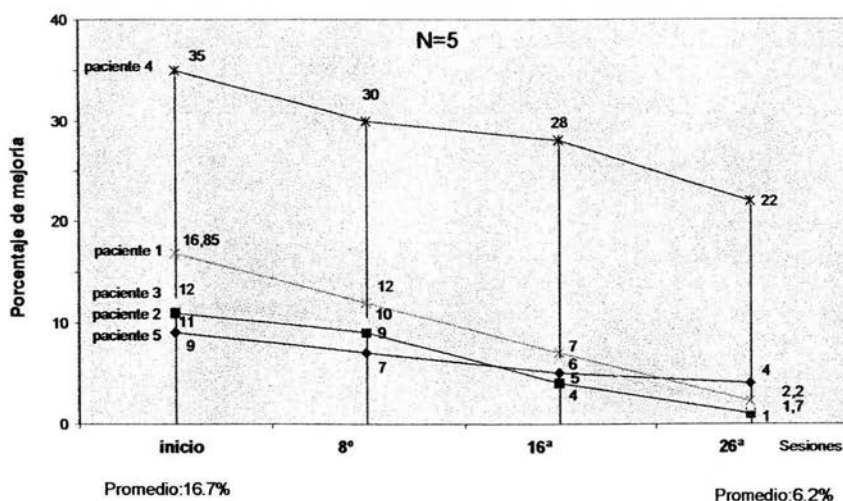
Al término de la fase inicial de tratamiento la dosis acumulada de UVA fue de 120 J/cm<sup>2</sup> con una dosis máxima por sesión de 4 J/cm<sup>2</sup> (Total de 26 sesiones).

La efectividad del tratamiento fue de un 63%.

Tabla 3.

Paciente	inicio	8ª sesión	16ª sesión	26ª sesión	% de mejoría
5 (F/53)	9%	7	5	4%	57.8%
2 (F/19)	11	9	4	1	90.9%
3 (F/6)	12	10	6	1,7	85.8
1 (M/11)	16,85	12	7	2,2	86.9
4 (F/18)	35	30	28	22	36.3
Promedio	16,77%			6,18%	
				Efectividad	63%

Disminución del área afectada durante el tratamiento



Fuente: Servicio de fototerapia

Gráfica 1

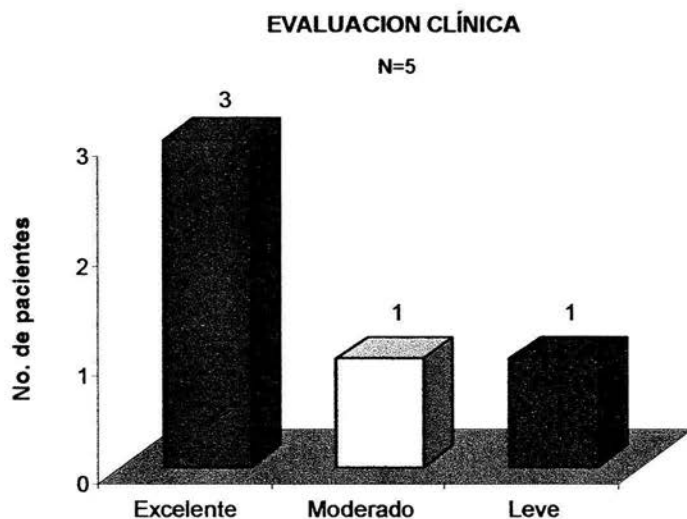
## Evaluación clínica

La mejor respuesta al tratamiento se observó en los pacientes con menor afección independientemente del tiempo de evolución.

Dentro de los efectos colaterales esperados sólo se observó eritema leve en el paciente 5 que mejoró con el transcurso de la terapia.

Tabla 4.

Paciente	Edad (años)	Sexo	Tiempo de evolución	% de mejoría	Evaluación Clínica
1	11	M	5 años	86	Excelente
2	19	F	2.5 años	91	Excelente
3	6	F	1.5 años	86	Excelente
4	18	F	1.1 años	23	Leve
5	53	F	10 años	55	Moderado



Fuente: Servicio de fototerapia

Gráfica 2

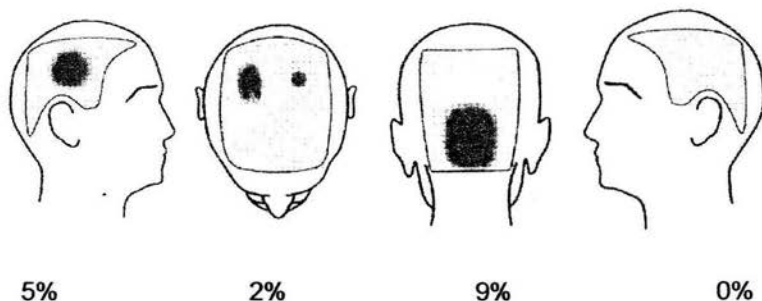
## DESCRIPCION DE LOS CASOS CLINICOS

### Paciente 1.

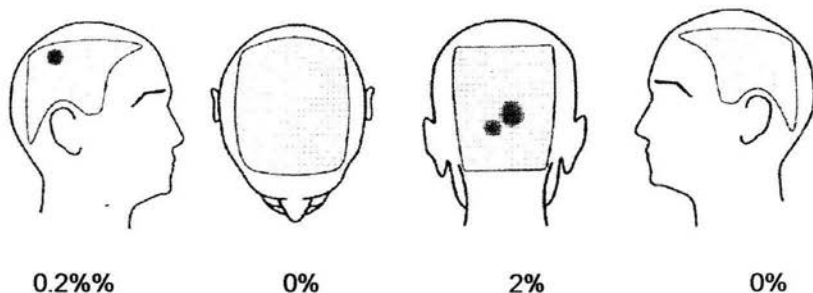
Paciente del sexo masculino de 11 años de edad, originario y residente de México D.F. , de ocupación estudiante, quien presenta una dermatosis localizada a la piel cabelluda de la que afecta la región parietal derecha e izquierda, la región temporal derecha y la región occipital derecha e izquierda. Dermatosis constituida por 4 placas alopécicas de consistencia blanda, redondeadas, de aproximadamente 10 cm la mayor y de 2 cm la de menor tamaño. Presentaba una evolución de 5 años. Tratamientos previos: Methoxalen tintura (Dermox), Toques de eter, Dexametasona loción capilar, Dinitroclorobenceno. Antecedentes HF: Abuela materna diabética, tía con cancer de mama y tía con neoplasia no especificada. Sin antecedentes de alopecia areata.

Antecedentes PP: Parotiditis, varicela. Peso: 47 Kg Talla: 1.52 cm.

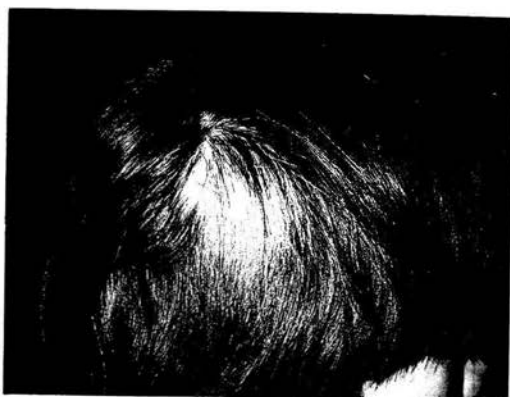
Sin antecedente de vitiligo, enfermedades tiroideas o enfermedades oculares.



Superficie afecta al Inicio de tratamiento 16%



Superficie afecta al Final de tratamiento 2.2%



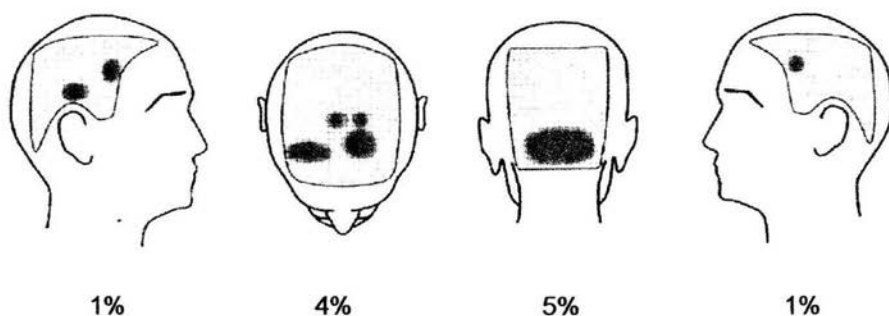
Lesiones al inicio de tratamiento

Despu3s de 26 sesiones de PUVA

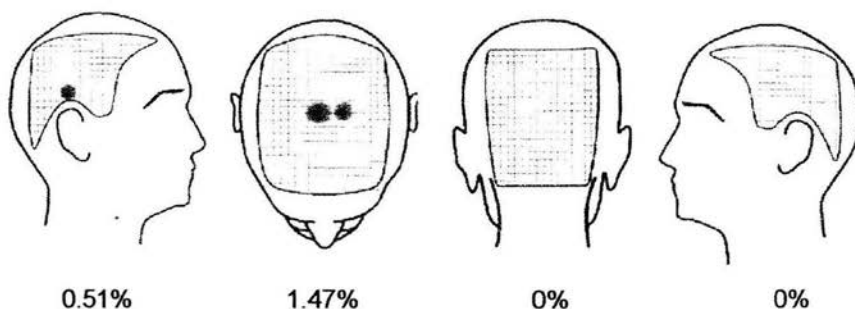
Paciente 2.

Paciente del sexo femenino de 19 años de edad, soltera, de ocupación estudiante de Derecho, originaria y residente de México D.F. quien presenta una dermatosis localizada a la piel cabelluda de la que afecta la región parietal derecha e izquierda, temporal derecha e izquierda y occipital derecha e izquierda. D. constituida por 7 placas alopécicas, redondeadas y algunas de forma irregular, de 13 x 3 cm la mayor y 2 x 2 cm la de menor tamaño. Presentaba una evolución de 2 años y 6 meses. Había recibido múltiples tratamientos: Toques irritantes no especificados, tratamiento homeopático, complementos vitamínicos. Antecedentes HF: Padre hipertenso y con enfermedad coronaria. Sin antecedentes de alopecia areata.

Antecedentes PP: Sarampión, varicela. Sin antecedente de vitiligo, enfermedades tiroideas o enfermedades oculares.

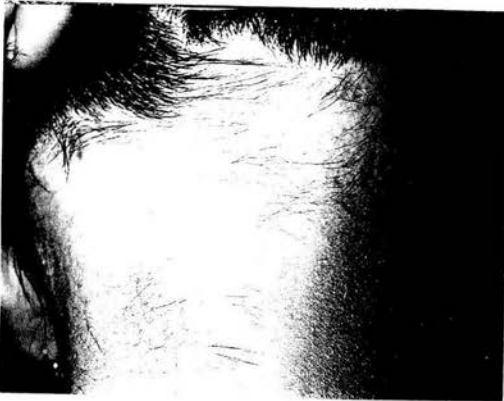


Superficie afectada al Inicio de tratamiento 11%



Superficie afectada al Final de tratamiento 1%



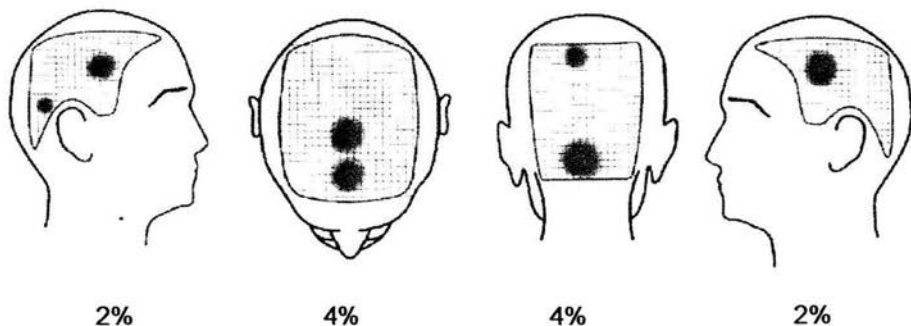


Lesiones al inicio de tratamiento

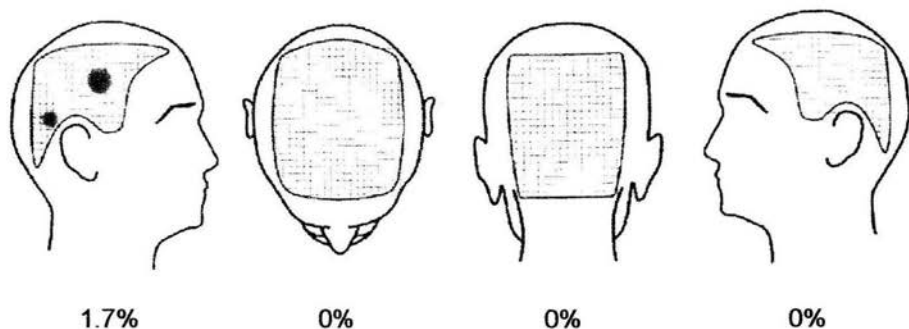
Despu3s de 26 sesiones de PUV

**Paciente 3.**

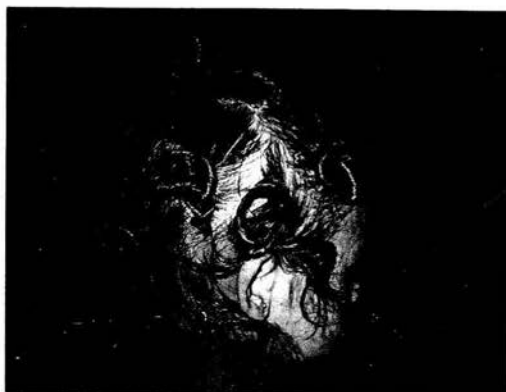
Paciente del sexo femenino de 6 años de edad, estudiante, originaria y residente de México D.F., quien presenta una dermatosis localizada a la piel cabelluda de la que afecta la región parietal en la línea media, la región temporal derecha e izquierda y región occipital izquierda. Dermatosis constituida por 7 placas alopécicas, redondeadas, de consistencia blanda, de 5 cm la de mayor tamaño y de 2 cm la menor. Evolución de 1 año y 5 meses. Tratamientos previos: Minoxidil al 5% loción, toques de eter, metisoprinol (Pranosine®) tabletas, complementos vitamínicos. Antecedentes heredofamiliares: abuela muerta por cancer de vesícula. Tía y prima paternas padecieron alopecia areata en la niñez. Antecedentes personales patológicos: Sin importancia. Sin antecedente de vitiligo, enfermedades tiroideas o enfermedades oculares.



Superficie afecta al Inicio de tratamiento 12%



Superficie afecta al final de tratamiento 1.7%



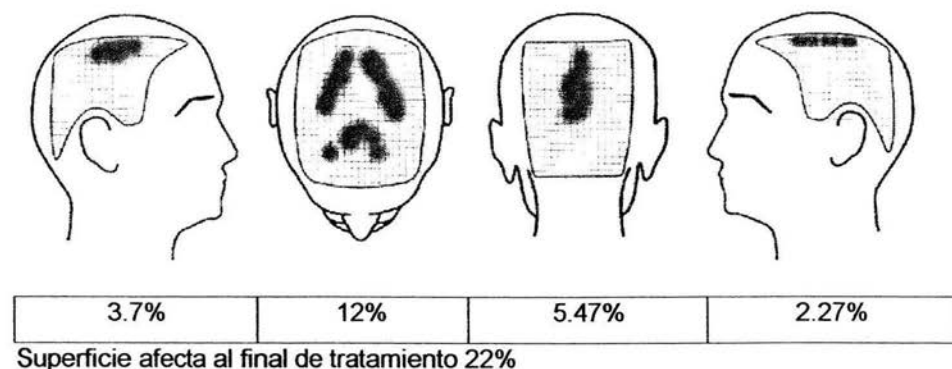
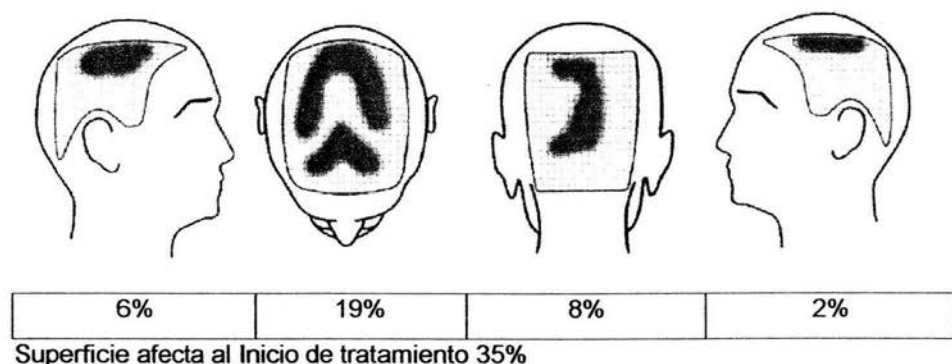
Lesiones al inicio de tratamiento

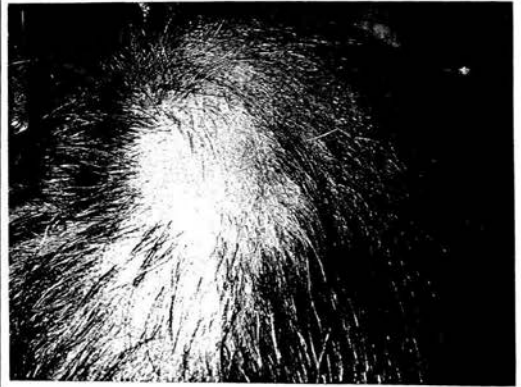
Despu3s de 26 sesiones de PUVA

Paciente 4.

Paciente del sexo femenino de 18 años de edad, estudiante de 4 año de bachillerato, originaria y residente de Milpalta, D.F. Presenta una dermatosis localizada a la piel cabelluda de la que afecta la region parietal derecha e izquierda, la región temporal derecha, región occipital derecha e izquierda. Dermatosis constituida por 5 placas alopecicas, de forma irregular, de 4 y 11cm de diámetro. Evolución 1 año y 1 mes. Tratamientos previos: Dexametasona loción capilar, toques de eter. Antecedentes HF: Abuelos maternos con diabetes tipo 2. Sin antecedentes de alopecia areata.

Antecedentes personales patológicos: Sin importancia. Sin antecedente de vitiligo, enfermedades tiroideas o enfermedades oculares.





Lesiones al inicio de tratamiento

Después de 26 sesiones de PUVA



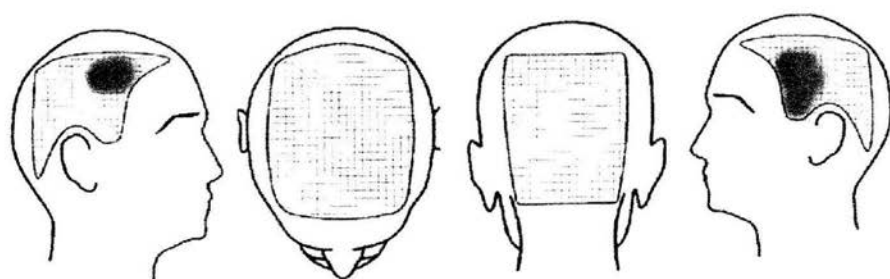
Después de 32 sesiones de PUVA

**Paciente 5.**

Paciente del sexo femenino de 53 años, casada, ama de casa, originaria y residente de México D.F. Presenta una dermatosis localizada a la piel cabelluda de la que afecta la región temporal derecha e izquierda. D. constituida por 2 placas alopécicas, de 2 x 8 cm y 4 x 13 cm. Evolución de 9 años. Tratamientos previos: Toques de bergamota, Toques de eter. Antecedentes HF: madre con diabetes tipo 2 y mieloma múltiple, padre con diabetes tipo 2. Sin antecedentes de alopecia areata.

Antecedentes PNP: Tabaquismo + de 3 cigarrillos al día desde hace 15 años.

Antecedentes PP: Varicela. Sin antecedente de vitiligo, enfermedades tiroideas o enfermedades oculares.



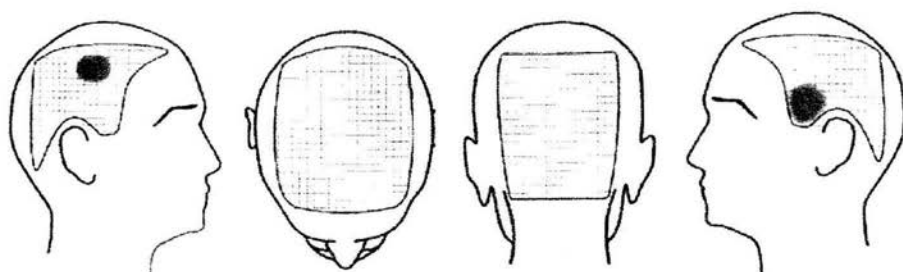
2%

0%

0%

7%

Superficie afectada al Inicio de tratamiento 9%



1.75%

0%

0%

2.58%

Superficie afectada al final de tratamiento 4%



Lesiones al inicio de tratamiento

Después de 26 sesiones de PUVA



## **COMENTARIO**

El tratamiento con PUVAterapia tópica puede ser una alternativa para los pacientes con alopecia areata de piel cabelluda que no respondan a otras terapias ya que produce el crecimiento de pelo terminal con mínimos efectos colaterales.

En este estudio la respuesta inicial se obtuvo en promedio en la sesión N° 20 del tratamiento por lo que es importante completar la fase inicial y determinar si se requiere de fase de mantenimiento, con una dosis acumulada de UVA de aproximadamente 120 J/cm<sup>2</sup> considerada como una dosis baja con respecto a las dosis necesarias para el tratamiento de otros padecimientos. Observamos una mejor respuesta en los pacientes con poca extensión de las lesiones de piel cabelluda independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad con mínimos efectos secundarios al tratamiento como eritema.

Se requiere de un seguimiento de los pacientes para observar recaídas y de más estudios comparativos para evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo.

## **DISCUSION**

La alopecia areata es un padecimiento dermatológico frecuente con una importante repercusión psicosocial para el paciente. La fototerapia se ha considerado dentro de las opciones terapéuticas con resultados contradictorios entre los diferentes autores. La primera publicación de tratamiento con PUVA para alopecia areata fue hecha por Weissman, Hofmann y Wagner quienes obtuvieron resultados satisfactorios en 5 pacientes. Varios criterios pronósticos para el efecto de la terapia con PUVA fueron propuestos inicialmente por Lassus y colaboradores en 1980. La mayoría de los autores están de acuerdo con las siguientes consideraciones:

La alopecia de piel cabelluda circunscrita o el tipo ofiasica responden mejor que la alopecia total o universal, las enfermedades asociadas como dermatitis atópica, tiroiditis, anemia perniciosa e historia familiar de alopecia areata no parece influir en el resultado del tratamiento. Los pacientes con alopecia areata que inician

durante la vida adulta tienen mejor resultado que aquellos que inician en la niñez. Tanto la PUVaterapia oral como la tópica pueden estimular el recrecimiento del pelo aunque la terapia corporal total tiende a dar mejores resultados que la PUVaterapia localizada.

La tasa de respuesta de los tratamientos con PUVA oral o tópico varía entre el 15% y el 70%. En el presente estudio se obtuvo una respuesta de moderada a excelente en 4 de los 5 pacientes estudiados al término de la fase inicial de tratamiento a las 26 sesiones de fototerapia.

La aplicación de psoraleno tópico tiene mayores ventajas sobre la PUVaterapia oral tradicional ya que presenta pocos o ningún efecto colateral y en general es bien tolerada. Solamente se trata el área afectada sin inducir fotosensibilidad en las áreas no afectadas por el padecimiento. También se acorta el tiempo de duración de la fotosensibilidad en la piel tratada en comparación a la administración del psoraleno oral. Además se requiere bajas dosis de UVA para alcanzar el efecto terapéutico equivalente de la PUVaterapia sistémica.

En general la PUVaterapia tópica puede considerarse como una alternativa terapéutica útil en los pacientes con alopecia areata de piel cabelluda sin respuesta a tratamiento conservador con buena tolerancia y mínimos efectos colaterales.

**BIBLIOGRAFIA:**

1. Messenger A. The control of hair growth: an overview. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 4S-9S.
2. [www.keratin.com/ad/adindex.shtml](http://www.keratin.com/ad/adindex.shtml) A brief history of alopecia areata.
3. Rose NR. Characteristics of autoimmune disease. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 87S.
4. Baadsgaard D. Alopecia areata: an immunologic disease?. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 89S-90S.
5. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549-566.
6. Shellow WW, Edwards JE, Koo JY. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol* 1992; 31: 186-189.
7. Assouly P. Alopecia areata. *Enciclop3die M3dico -Chirurgicale Dermatologia*. Editions Scientifiques et M3dicales Elsevier: E-98-810-C-10.
8. Steen P, Traupe H, Happle R, Boezeman J, Str3ter R, Hamm H. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 373-375.
9. Goldsmith LA. Summary of alopecia areata research workshop and future research directions. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 98S-100S.
10. Colombe BW, Price VH, Khoury EL, Lou CD. HLA class II alleles in long-standing alopecia totalis/alopecia universalis and long – standing patching alopecia areata differentiate these two clinical groups. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 4S-5S.
11. Duvic M, Welsh EA, Jackow C, Papadopoulos E, Reveille JD, Amos C. Analysis of HLA-D locus alleles in alopecia areata patients and families. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 5S-6S.
12. Dawber RPR, Ebling FJG, Wojnarowska FT. Disorders of hair. Alopecia areata. *Textbook of Dermatology*. Blackwell Scientific Publications Fifth Edition 1992: 2586-2594.
13. Tobin DJ, Orentreich N, Fenton DA, et al. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 721-724.

14. Randall VA, MacDonald Hull SP, Nutbrown M, Calver NS, Parkin SM, Cunliffe WJ. Is the dermal papilla a primary target in alopecia areata?. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 7S-8S.
15. Jaworsky C, Guillian A. Inmunopatología del folículo piloso humano. *Dermatol Clin* 575-582.
16. Norris DA, Duke R, Whang K, Middleton M. Immunologic Cytotoxicity in alopecia areata: apoptosis of dermal papilla cells in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 8S-9S.
17. McDonagh AJG, Elliott KR, Messenger AG. Cytokines and dermal papilla function in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 9S-10S.
18. Skinner RB, Light WH, Leonardi C, Bale GF, Rosemberg W. A molecular approach to alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 3S-4S.
19. García-Hernández MJ, Ruiz-Doblado S, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Alopecia areata, stress and psychiatric disorders: a review. *J Dermatol* 1999; 26: 625-632.
20. Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, García-Hernández MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol* 2003; 42: 434-437.
21. Nutbrown M, Macdonald Hull SP, Cunliffe WJ, Randall VA. Abnormalities in the ultrastructure of melanocytes and the outer root sheath of clinically normal hair follicles from alopecia areata scalps. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 12S-13S.
22. Khoury EL, Price VH. No cell-surface-reactive antibodies against cultured autologous melanocytes found in alopecia areata sera. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 24S-25S.
23. Hordinsky M, Kennedy W, Wendelschafer-Crabb G, et al. Structure and function of cutaneous nerves in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 28S-29S.
24. Tobin DJ, Gardner SH, Luther PB, Dunston SM, Lindsey NJ, Olivry T. A natural canine homologue of alopecia areata in humans. *Br J Dermatol* 2003; 149: 938-950.
25. Goldsmith LA. Summary of the second international research workshop on alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 2S-3S.

26. Headington JT. Abstract: The histopathology of alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 69S.
27. Fanti PA, Tosti A, Bardazzi F, Guerra L, Morelli, Cameli N. Alopecia areata. A pathological study of no responder patients. *Am J Dermatopathol* 1994; 16: 167-170.
28. Whiting DA. Histopathology of alopecia areata in horizontal sections of scalp biopsies. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 26S- 27S.
29. Price V. Alopecia areata: clinical aspects. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 68S.
30. Bolduc C, Shapiro J. The treatment of alopecia areata. *Dermatol Therap* 2001; 14: 306-316.
31. Camacho F, Montagna W. Tricología. Enfermedades del fol3culo piloseb3ceo. Grupo Aula M3dica S.A., 1996: 417-462.
32. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999; 38: 19-24.
33. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger Ag. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149: 692-699.
34. Tosti A, Bardazzi F, Piraccini BM, Fanti PA, Cameli N, Pileri S. Is trachyonychia, a variety of alopecia areata, limited to the nails? *J Invest Dermatol* 1995; 104: 27S-28S.
35. Bystryn JC, Tamesis J. Immunologic aspects of hair loss. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 88S-89S.
36. Vandebark AA. Autoimmune diseases: promising emerging therapies. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 10S-12S.
37. Shapiro J, Price V. Hair regrowth. Therapeutic agents. *Dermatol Clin* 1998; 16: 341-356.
38. Fiedler VC. Alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992;128: 1519-1529.
39. Buhl E. Minoxidil's action in hair follicles. *J Invest Dermatol*; 96: 73S-74S.
40. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanism of action on hair growth. *Br J Dermatol* 2004; 150: 186-194.
41. Happle A. Topical immunotherapy in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 71S-72S.

42. Rokhsar CK, Shupack JI, Vaffai JJ, et al. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 751-761.
43. Micali G, Licastro-Cicero R, Nasca MR. Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Int J Dermatol* 1996; 35: 52-56.
44. Winter R, Kern F, Blizzard R. Prednisone therapy for alopecia areata: a follow-up report. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1549-1552.
45. Michalowski R. Alopecia areata totalis/universalis and systemic cortocosteroids. *In J Dermatol* 1999; 38: 947.
46. Feldman KA, Kunte C, Wollenberg C, Wolff H. Is topical tacrolimus effective in alopecia areata universalis?. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1031-1032.
47. Thiers BH. Isoprinosine treatment of alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 72S-73S.
48. Fenton DA, Tobin DJ, Kendall MD. Role of the thymus gland in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 25S-26S.
49. Hay IC, Jamieson M, Ormerod AD. Randomized trial of aromatherapy. Successful treatment for alopecia areata. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1349-1352.
50. Hay IC. Randomized trial of aromatherapy: successful treatment for alopecia areata. *Arch Dermatol* 1999; 135: 602-603.
51. Bedi MK, Shenefelt PD. Herbal therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 2002; 138-242.
52. Wolff K. Therapeutic photomedicine: history, state of the art, and perspectives. *Curr Probl Derm* 1986; 15: 1-17.
53. Hardman J, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman A. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw-Hill Interamericana Octava edición en español 1996: 1713-1714.
54. Roelandts R. The history of photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991; 8: 184-189.
55. Gupta AK, Anderson TF, Arbor A. Psoralen photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 703-734.

56. H3nigsmann H, Szeimies RM, Knobler R, Fitzpatrick TB, Pathak MA, Wolff K. Photochemotherapy and Photodynamic therapy. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Fifth edition McGraw-Hill 1999: 2880-2891.
57. Jeanmougin M. Fototerapia y fotoquimioterapia por ultravioletas. Enciclop3die M3dico -Chirurgicale Dermatologia. Editions Scientifiques et M3dicales Elsevier: 98-930-A-10.
58. Sahin s, Yalcun B, Karaduman A. PUVA treatment for alopecia areata. Experience in a turkish population. Dermatology 1998; 197: 245-247.
59. Behrens-Williams S, Leiter U, Schiener R, Weidmann M, Peter R, Kerscher M. The PUVA-turban as a new option of applying a dilute psoralen solution selectively to the scalp of patients with alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 248-52.
60. Taylor CR, Hawk JL. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St John's Institute of dermatology. Br J Dermatol 1995; 133: 914-918.
61. Honig B, Morison WL, Karp D. Photochemotherapy beyond psoriasis. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 775-790.
62. Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 242-246.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Registro No. \_\_\_\_\_

No. Expediente \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Calle

Número

Colonia

Municipio

Código postal

Estado: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Lugar de origen: \_\_\_\_\_

Lugar de residencia: \_\_\_\_\_

Escolaridad: \_\_\_\_\_

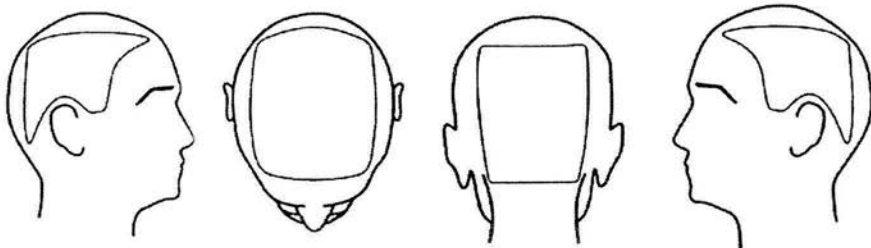
Estado civil: ( ) soltero ( ) casado ( ) viudo ( ) unión libre otro \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo ( ) Femenino ( ) Masculino

Peso: \_\_\_\_\_ kg Talla \_\_\_\_\_ cm

Fecha de estudio: \_\_\_\_\_

I.-Topografía



II.- Compromiso ungueal:

No \_\_\_\_\_

Si \_\_\_\_\_

Distrofia de las 20 uñas/Traquioniquia \_\_\_\_\_

III.-Inicio Agudo \_\_\_\_\_

Insidioso: \_\_\_\_\_



**IV.-Tiempo de evolución**

( ) 1-5 años ( ) 5-10 años ( ) Más de 10 años

**V.- Síntomas:** \_\_\_\_\_

**VI.- Factor desencadenante** \_\_\_\_\_

**VII.-Tratamiento actual que contraindique la fototerapia:** \_\_\_\_\_

**VIII.- Tratamiento previo**

a) Esteroides tópicos especifique: \_\_\_\_\_

b) Esteroides sistémicos especifique \_\_\_\_\_

c) Minoxidil: \_\_\_\_\_

d) Toques irritantes: \_\_\_\_\_

e) Otros, especifique: \_\_\_\_\_

f) Desconoce: \_\_\_\_\_

**IX.-Tiempo de aplicación** \_\_\_\_\_

**X.Antecedentes familiares**

¿Tiene o tuvo familiares con las siguientes enfermedades? SI ó NO y especificar (padre,madre,abuelos, hermanos, otros).

Alopecia areata	_____	especificar _____
Vitiligo	_____	especificar _____
Diabetes Mellitus	_____	especificar _____
Hipotiroidismo	_____	especificar _____
Hipertiroidismo	_____	especificar _____
Dermatitis atópica	_____	especificar _____
Hipertensión arterial	_____	especificar _____
Lupus eritematoso	_____	especificar _____
Cáncer de piel	_____	especificar _____
Anemia perniciosa	_____	especificar _____
Otras	_____	especificar _____

**XI.- Antecedentes personales patológicos**

¿Padece alguna de las siguientes enfermedades? SI ó NO

Diabetes Mellitus	_____	Anemia perniciosa	_____
Hipertensión arterial	_____	Colitis ulcerativa	_____
Dermatitis atópica	_____	Artritis Reumatoide	_____
Asma	_____	Inmunodeficiencia	_____

Rinitis alérgica	_____	Cáncer de piel	_____
Hipertiroidismo	_____	Enfermedad celiaca	_____
Hipotiroidismo	_____	Psoriasis	_____
Vitiligo	_____	Síndrome de Down	_____
Cataratas	_____	Fotodermatosis	_____
Claustrofobia	_____	Lupus eritematoso	_____
Otros: especifique	_____		

## **XII. – Exámenes de laboratorio**

Biometría hemática \_\_\_\_\_

Química sanguínea \_\_\_\_\_

Pruebas de función hepática \_\_\_\_\_

Valoración oftalmológica \_\_\_\_\_

Otras (especifique) \_\_\_\_\_

**CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA PACIENTES ATENDIDOS EN LA  
UNIDAD DE FOTOTERAPIA**

La puvaterapia es la combinación de medicamentos y RUV (radiación ultravioleta) programada; el medicamento utilizado es el psoraleno en tabletas o en pomada, medicamento que actúa en presencia de la luz ultravioleta, la puvaterapia fue desarrollada desde 1974, y ha sido utilizada en el tratamiento de una gran variedad de alteraciones cutáneas incluyendo psoriasis, vitiligo, micosis fungoide, alopecia areata; este tratamiento no es curativo pero puede favorecer el control efectivo de la enfermedad.

El numero de sesiones dependerá del caso de cada paciente; al inicio del tratamiento la exposición a la luz ultravioleta es de pocos minutos, incrementándose en forma gradual hasta aproximadamente 6 minutos de exposición dependiendo de la tolerancia de cada paciente y su padecimiento cutáneo. El promedio de los pacientes requieren de 2-3 sesiones por semana hasta alcanzar un promedio de 20-26 sesiones.

Después de la mejoría de las lesiones algunos pacientes continúan con sesiones de mantenimiento c/2-4 semanas por varios meses.

Expectativas del tratamiento:

1. Favorece la disminución del número de lesiones.
2. Reduce la aparición de nuevas lesiones
3. Remisión: en muchos casos el tratamiento favorece la repoblación total de las lesiones; el periodo de revisión varía dependiendo de cada paciente. Puede requerirse de terapia de mantenimiento.

En la Ciudad de México D.F.: el día \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del año 200

Una vez que he sido cabalmente informado de la naturaleza, propósito, expectativas y beneficios de la fototerapia, así como de los riesgos potenciales de la fototerapia lo cual servirá como tratamiento de mi enfermedad

Autorizo al personal del Centro Dermatológico Pascua para que lleve a cabo el procedimiento de referencia asumiendo voluntariamente todas las consecuencias que del mismo deriven para efectos de deslindar responsabilidades.

---

Firma y nombre del paciente

### **Anexo 3**

#### **INSTRUCTIVO PARA PACIENTES CON ALOPECIA AREATA EN TRATAMIENTO EN LA UNIDAD DE FOTOTERAPIA**

- 1.- Acudir a la unidad de Fototerapia los siguientes días de la semana:
- 2.- Aplicar el medicamento en piel cabelluda y cubrir con plástico 1:30 hrs. Antes de acudir a su sesión
- 3.- Evitar la exposición al sol y proteger las áreas afectadas mediante el uso de sombreros.
- 4.- Proteger los ojos con googles, mamas y genitales externos con prendas opacas, al entrar a la cabina de fototerapia.
- 5.- Las mujeres en edad fértil que reciban tratamiento con fotoquimioterapia, deberán tener medidas anticonceptivas.
- 6.- Después de cada sesión de fototerapia es importante aplicar con frecuencia cremas y/o lociones hidratantes.
- 7.- Favor de comunicar cualquier duda e inquietud directamente al médico.

