



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CENTRO DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA**

**EFFECTIVIDAD DE LA CAPSAICINA EN UNGÜENTO 0.075% EN EL
TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA AREATA EN PLACAS: ENSAYO
CLÍNICO ALEATORIZADO TRIPLE CIEGO COMPARADO CON
PLACEBO**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ENSAYO CLINICO



**PRESENTADO POR: DRA. EDNA AZUCENA GAXIOLA ALVAREZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ
ASESORES DE TESIS: DR. FERMIN JURADO SANTACRUZ
DRA. MARIA ANTONIETA DOMINGUEZ GOMEZ
M. en C. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO

**Efectividad de la Capsaicina en ungüento 0.075% en el tratamiento
de la Alopecia Areata en placas: ensayo clínico aleatorizado triple
ciego comparado con placebo**

Dra. Edna Azucena Gaxiola Alvarez

Vo. Bo.

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

Vo. Bo.

**Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación**

**Efectividad de la Capsaicina en ungüento 0.075% en el tratamiento
de la Alopecia Areata en placas: ensayo clínico aleatorizado triple
ciego comparado con placebo**

Dra. Edna Azucena Gaxiola Alvarez

Vo. Bo.

**Dr. Daniel Alcalá Pérez
Jefe de Enseñanza e Investigación**

INDICE

Aspectos conceptuales	2
Marco de referencia	28
Planteamiento del problema	36
Justificación	37
Hipótesis.....	38
Objetivos	38
Metodología.....	39
Criterios de inclusión, exclusión	41
Tamaño de muestra	43
Definición de variables	44
Método	55
Resultados	59
Discusión	71
Conclusiones.....	75
Iconografía	76
Anexos	81
Bibliografía	88

ASPECTOS CONCEPTUALES

ANTECEDENTES

La alopecia areata (AA) es una pérdida de pelo en áreas no cicatrizal, autoinmune organoespecífica,⁷¹ inflamatoria que se puede presentar en la piel cabelluda y/o en el cuerpo ^{1,17}

La AA es una patología común con una frecuencia que va de 0.7% a 3.8% de pacientes que acuden a clínicas de dermatología. ¹⁻² Existe un riesgo de 1.7% de padecerla a lo largo de la vida para la población general. ³ Afecta a hombres y mujeres por igual. ⁴

La alopecia areata en niños constituye 20% del total de casos de este padecimiento⁵, y hasta 60% de los pacientes con alopecia areata presentaran la primera placa alopecica antes de los 20 años de edad⁶. La enfermedad tiene un pico de prevalencia entre la segunda y cuarta década de la vida. ⁷⁻⁷¹

En el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” se atendieron 524 pacientes con diagnóstico de alopecia areata durante el 2011, siendo el 57% mujeres.

Biología de los folículos pilosos

El pelo tiene muchas funciones biológicas incluyendo, protección de elementos y dispersión de los productos de las glándulas sudorípara además de un importante papel psicosocial. ⁶¹

Anatomía funcional

La piel humana tiene aproximadamente 5 millones de folículos pilosos. Aproximadamente 100000 en la piel cabelluda (junto con pestañas y cejas). Existen tres tipos principales de pelo (lanugo, vello y pelo terminal). El lanugo y el vello, tienen aspecto similar, cubren la mayor parte del cuerpo del niño y del adulto respectivamente, es delgado, blando, sin medula, ocasionalmente pigmentado y rara vez sobrepasa los 2cm de largo. El pelo terminal es más grueso largo, duro, pigmentado y con medula, se encuentra en la piel cabelluda, cejas, pestañas, barba, axilas y pubis del adulto.^{61,63}

El folículo piloso epitelial está constituido por al menos ocho cilindros concéntricos: Vaina radicular externa (VRE), Vaina radicular interna (VRI) (Capa de Henle, Capa de Huxley y cutícula), cutícula, corteza y medula del tallo piloso. Cada uno de estos cilindros supone una línea distinta de diferenciación epitelial. Son generadas por tres poblaciones principales de células precursoras la VRE. Derivan de células madre epiteliales situadas en la región de la protuberancia del folículo piloso en desarrollo, las que originan la VRE permanecen en esa región toda la vida, mientras las que forman la VRI y el tallo piloso acaban depositadas en el germen piloso secundario.⁶¹ Las células rápidamente proliferantes de la matriz en el bulbo producen el tallo piloso. La corteza está compuesta por filamentos de pelo específicos asociados a proteínas. El pigmento del tallo piloso es producido por melanocitos intercalados con células de la matriz. A medida que las células de la matriz se diferencian; avanzan hacia arriba; envueltas en la rígida vaina radicular interna, cuyas dimensiones y curvatura determina la forma final del pelo. La papila

dérmica que está compuesta de fibroblastos especializados se localiza en la base del folículo, es la que controla el número de células matriciales y el tamaño del pelo. El desarrollo normal y ciclo adecuado del folículo piloso depende de la interacción del epitelio folicular con la papila dérmica mesenquimatosa adyacente.⁶²

El bulge consiste en un conglomerado de células bioquímicamente distintas en la vaina radicular externa, que se localizan cerca de la inserción con el músculo erector del pelo. Estas células tienen las propiedades características de las células madre, cambian de ciclo muy lento y permanecen viables durante largos periodos.⁶²

Ciclo del folículo piloso

La actividad de cada folículo es individual, cíclicamente programada y pasa por tres fases sucesivas: de crecimiento o anagena, de involución o catagena y de reposo o telogena.⁶³

La fase anagena se marca con la reanudación del contacto entre la papila y las células indiferenciadas que la rodean. Se forma así la matriz que desciende junto con la papila. La duración del anageno depende fundamentalmente de factores genéticos y raciales, en promedio es de 2 a 8 años, aunque en algunas personas puede ser de más de 20 años.⁶³

La fase catagena (conversión de activo crecimiento a reposo) se inicia con la detención de la actividad de las células de la matriz, incluidos los melanocitos. El

bulbo pierde contacto con la papila y la vaina radicular externa se retrae y forma un saco epitelial (con queratinización triquilemica) alrededor del bulbo, que da lugar al pelo llamado en clava o maza (club-hair).⁶³

Al mismo tiempo, queda una columna epitelial rodeada por membrana vítrea muy gruesa y plegada, que conecta la clava con la papila. El acortamiento continúa junto con la reabsorción de la parte inferior del folículo hasta llegar a la altura de la inserción del músculo erector del pelo. Allí se detiene todo el proceso involutivo y el pelo entra en telogeno.⁶³

Ciclo del folículo piloso en alopecia areata

La mínima interrupción del ciclo piloso finamente sincronizado; resulta en desarrollo de patología del pelo.

El exógeno es un evento del ciclo del folículo piloso que involucra la caída controlada de pelo.

En individuos normales, la caída ocurre durante la fase subsecuente de crecimiento en anageno, mientras una nueva fibra pilosa se produce. En el desarrollo de las alopecias el exógeno ocurre antes de que un nuevo pelo entre en anageno, dejando el folículo piloso sin fibra pilosa visible (estado llamado kenogeno).

En AA ocurren diferentes trastornos del crecimiento del pelo dependiendo del patrón, severidad y duración de la AA en cada paciente.

Primero la fase anagen del folículo piloso presenta infiltrado inflamatorio y mantiene un estado en anageno distrofico, incapaz de producir pelo de integridad estructural o tamaño adecuado. Cuando existe mayor grado de inflamación los folículos pueden ser forzados a una fase telogena y pueden ciclar a través de múltiples fases anageno-telogeno de duración breve.

Finalmente cuando la AA es crónica los folículos pilosos tienden a persistir en una fase de telogeno prolongado.^{9,56}

Etiopatogenia.

Se proponen diversas teorías que tratan de explicar la etiopatogenia de la alopecia areata, entre ellas destacan la autoinmune, genética, neural, y teoría infecciosa.

Teoría autoinmune

Es la teoría más aceptada; defiende que la alopecia areata es una enfermedad autoinmune órgano específica.⁶⁰

La pérdida del cabello durante la actividad de la enfermedad coincide con un infiltrado de Linfocitos CD4 activados alrededor de los folículos pilosos, así como infiltrado intrafolicular de linfocitos CD8, melanocitos y fibroblastos de la dermis papilar. La importancia del infiltrado de linfocitos T CD4+ y CD8+, es que se ha demostrado que su eliminación, usando anticuerpos monoclonales, revierte el proceso y promueve el crecimiento del folículo piloso. En el estudio de McElwee se observó que la transferencia de linfocitos CD8+ ocasionaba alopecia localizada;

mientras que si se implantaban linfocitos CD4+/CD25- en la piel cabelluda se provocaba una alopecia diseminada.^{15,16,19}

Agentes inmunosupresores como los corticoesteroides sistémicos y la ciclosporina, así como la inmunoterapia de contacto tienen efectos benéficos en la AA. La AA también se ha asociado a varias enfermedades autoinmunes como tiroiditis autoinmune y vitíligo. En modelos experimentales la placa alopecia transplantada a un nuevo huésped, favorece el crecimiento del pelo. Esto demuestra el potencial de los folículos pilosos para recuperarse cuando se remueven del sistema inmune del huésped y esto también apoya la teoría autoinmune. Los pacientes con AA tienen un incremento en la frecuencia de autoanticuerpos contra las estructuras foliculares.⁶⁰

El privilegio inmune del folículo piloso

En las últimas 2 décadas, se ha sugerido que los folículos pilosos normales representan un sitio de privilegio inmunológico. El extremo inferior del epitelio folicular normal no expresa el complejo mayor de histocompatibilidad clase I o clase II.¹⁴ Existe también una disminución en la densidad de las células de Langerhans. Otros mecanismos del privilegio inmune en el cabello en anageno incluyen la producción de citocinas inmunosupresoras como alfa-MSH, TGF-beta, IGF-1. Tanto los humanos como los ratones C3H/HeJ con AA expresan CMH clase I y II en el epitelio folicular, lo que se interpreta como pérdida del privilegio inmune. El interferon gama es capaz de inducir CMH clase I y II en el epitelio folicular. Paus y colaboradores formularon la hipótesis que la inducción de CMH

clase I en alopecia areata permite una respuesta autoagresiva por los melanocitos reactivos a células TCD8. Se ha sugerido que las células CD8 inducen HLA-DR en los folículos pilosos afectados por producción de INF gama, resultando en posterior activación de células CD4. El endotelio microvascular esta también inducido para expresar las moléculas de adhesión ICAM-1 y ELAM-1. Estas moléculas de adhesión son significativas debido a que son importantes en la unión de estos linfocitos en los sitios de inflamación. Se propone que las células TCD4 ayudan a la función efectora de los linfocitos T CD8. ^{53,60}

Todavía no se sabe si el colapso del privilegio inmune es un evento secundario o el evento que precipita la AA. Kang et al 2010 provee información sobre genes de privilegio inmune en piel lesional y perilesional no afectada. Una pregunta crucial y todavía no resuelta ¿Cuáles son los eventos iniciales que llevan al desarrollo de AA?. Muchos estudios han incluido al IFN gama en la patogénesis de la enfermedad (Gilhar et al 2007²⁸, sin embargo señala que es poco probable que IFN alfa juegue un papel inicial en la patogénesis debido a que la fuente primaria de este es el linfocito T activado y sería difícil imaginar la activación de las células T previo a la pérdida del privilegio inmune). Se ha propuesto que los neuropeptidos, como el gen relacionado a la calcitonina CGRP y la sustancia P pueden tener capacidad inicial. CGRP tiene un efecto inmunosupresor, la ausencia de CGRP resulta en vasoconstricción e hiperrespuesta (incluyendo autoinmunidad) por lo que se sugiere puede jugar un rol en la patogénesis de AA. Los nervios que contienen SP están presentes en gran número en lesiones tempranas de AA. El tratamiento con SP resulta en una moderada acumulación de células CD8 (Gilhar et al 2007), esto lleva a acumulación de células inmunes activadas y la producción de IFN gama.

Parece que el INF gama es único en inducir las moléculas de MHC clase en I en la parte baja del epitelio folicular (Gilhar et al 2007). Esta inducción puede resultar en la presentación de autoantígenos foliculares y la pérdida de la tolerancia periférica. IFN gama puede inducir también la expresión de MHC clase II en el epitelio folicular. La expresión de moléculas clase II de los folículos pilosos afectados puede resultar en una segunda ronda de células CD4 activadas. 65

Autoantígenos de Melanocitos en alopecia areata

Los pacientes con AA muestran un incremento en la incidencia de enfermedades autoinmunes incluyendo defectos pigmentarios. Notablemente los pelos blancos o grises son respetados en AA, mientras que el crecimiento de nuevos pelos son usualmente blancos y posteriormente se pigmentan. La aparición súbita de AA afecta casi exclusivamente pelos pigmentados. Así solo pelo gris o blanco se observa. Colectivamente esta evidencia apunta a los melanocitos foliculares como un posible blanco en el proceso autoinmune de la AA. Los melanocitos foliculares en AA muestran anomalías ultra estructurales e histológicas. Utilizando el modelo de piel cabelluda humana/ratones SCID se demuestra que los epitopes de melanocitos asociados a células T, son capaces de funcionar como autoantígenos para inducir AA en trasplantes de piel cabelluda de humanos/ratones SCID. El desarrollo de AA es el resultado de eventos predisponentes al desarrollo de la enfermedad como la liberación de citocinas proinflamatorias debidas a un estímulo específico que puede llevar a la expresión de CMH en la parte inferior del epitelio folicular y el bulbo del pelo, este CMH anormal expone péptidos inmunogenicos y células autoreactivas posiblemente derivados de los melanocitos

o el proceso de melanogenesis. El estímulo no específico puede tratarse de microtrauma localizado, inflamación neurogenica, infecciones o superantigenos microbianos. ⁶⁰

Teoría neural

Estrés emocional y neuropeptidos

Es posible que en algunos pacientes eventos estresantes en sus vidas lleven al inicio o a la progresión de la AA. No ha sido probada una relación estadísticamente significativa. Sin embargo la alopecia areata se ha asociado con un incremento en la incidencia de depresión, trastorno de ansiedad, que puede ser secundario a la perdida de pelo teniendo como base el estudio de Gupta y colaboradores y el trabajo de Van der Steen y colaboradores.^{57,58,59} Los neuropeptidos producidos por nervios cutáneos han sido encontrados como moduladores de la inflamación de la piel, probando una posible conexión entre la enfermedad cutánea y el cerebro. Los neuropeptidos moduladores incluyen la sustancia P, gen relacionado con el péptido de la calcitonina (CFEP), péptido vasoactivo intestinal (VIP). El CGRP liberado por nervios cutáneos puede inducir degranulación de mastocitos, con liberación de TNF-alfa, IL-10. El neuropeptido alfa-MSH también tiene un efecto inmunosupresor. En adición al CGRP interactúa con factores de queratinocitos para promover la melanización. Existe evidencia que sugiere que la deficiencia de CGRP tiene un rol en la AA. Los niveles de CGRP son deprimidos cerca de la mitad de los niveles control en pacientes con AA activa. CGRP es también un potente vasodilatador de la vasculatura de la piel, lo que es de importancia en el ciclo del pelo. La deficiencia de CGRP puede resultar

en una respuesta inmune incrementada, vasoconstricción o ambas lo que puede tener un rol en la patogenia de la AA.^{57, 60}

Por otra parte el estudio realizado en 2004 por Giileg y colaboradores encuentra poco probable que la ansiedad y la depresión jueguen un papel importante en la etiopatogenia de la AA, pero si que eventos estresantes en la vida actúen como factor desencadenante del inicio o la exacerbación de la enfermedad.⁵⁹

Teoría Genética

Esta teoría es respaldada por que se han encontrado antecedentes familiares en el 4-27% de los casos con un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia variable. Afección en el 55% de los casos en gemelos monocigotos, asociación con el síndrome de Down hasta en un 8-8% sugiriendo compromiso de un gen localizado en el cromosoma 21; así como la expresión de diversos antígenos leucocitarios humanos (HLA) de los que se encuentran:

HLA-DQ3 y HLA-DQB1*03 en el que se ha encontrado susceptibilidad general a presentar Alopecia areata. ; HLA DR 4, DR 5, DQ7 Y DR, se ha visto mayor susceptibilidad de desarrollar AA total.

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. Por todo lo anterior se acepta la existencia de cierto grado de predisposición genética en la patogenia de la enfermedad.

Teoría infecciosa

Los agentes infecciosos causan enfermedades autoinmunes por diferentes mecanismos, que se dividen en dos categorías: específicos y no específicos en relación con el antígeno. En la primera categoría los antígenos del patógeno son los responsables, como sucede con los superantígenos y en el mimetismo molecular, mientras que en la segunda categoría el patógeno crea un ambiente de inflamación que origina aumento del procesamiento y presentación de autoantígenos, incremento de la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), liberación de citocinas y activación del sistema inmunitario, principalmente de los linfocitos T. ⁶⁴

Clasificación

La alopecia areata puede ocurrir virtualmente en cualquier area con pelo, pero afecta la piel cabelluda en aproximadamente 90% de los casos. La enfermedad puede ser clasificada de acuerdo a la extensión o al patrón de la pérdida del pelo.^{8,9}

Basados en la extensión de la pérdida de cabello, la enfermedad se clasifica clínicamente como:

En placas en donde existe una pérdida parcial de pelo en piel cabelluda, está a se subdivide en placa simple o en placas múltiples

Total 100% de pérdida del pelo de piel cabelluda

Universal 100% perdida de pelo de piel cabelluda y cuerpo.

Aproximadamente 5% de los casos de alopecia en placas progresaran a alopecia total o universal ¹⁰

De acuerdo al patrón de pérdida de pelo puede clasificarse en reticular, ofiasea, tipo banda en región parieto temporo occipital, ofiasis inversa, fronto parieto temporal y un adelgazamiento difuso en todo el pelo de la piel cabelluda que es la alopecia total difusa aguda que se caracteriza por una progresión rápida y extensa y un pronóstico favorable.^{11,56}

Las lesiones clásicas de alopecia areata son placas alopecicas bien delimitadas, redondas u ovals, de superficie lisa. ⁸ La piel entre las placas es usualmente normal sin embargo puede observarse una coloración ligeramente roja o color durazno⁷. Un hallazgo característico que se ve frecuentemente en los bordes de la placa son los pelos en signo de exclamación⁴. Estos son pelos delgados proximalmente y más gruesos en la parte distal. En enfermedad activa, en donde las placas se están expandiendo, el signo de pull test es positivo en la periferia de las lesiones⁸. Una característica interesante de la alopecia areata es que inicialmente respeta pelos blancos o canas⁷. Sin embargo cuando la enfermedad se vuelve crónica, también los pelos blancos se pierden. Cuando inicia la repoblación de las placas ya sea inducida por tratamiento o espontanea, es típico que los pelos sean hipopigmentados o no pigmentados, pero el color usualmente regresa con el tiempo⁷. La enfermedad es frecuentemente asintomática, aunque algunos pacientes reportan prurito, sensación quemante o dolor antes del inicio de la pérdida de pelo⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico de AA es clínico, son de utilidad también la histopatología y dermatoscopia. La presencia de áreas circunscritas alopecicas o grandes áreas alopecicas con preservación del ostium folicular es típica de la AA. No es necesario realizar otros estudios de laboratorio a menos que se sospeche asociación con enfermedad tiroidea.

Se debe obtener una historia personal y familiar sobre, atopia, enfermedad tiroidea y otros trastornos autoinmunes.⁶⁹

Histopatología

La característica histológica principal de la alopecia areata es un infiltrado de linfocitos alrededor de la parte baja del folículo piloso, que presenta un patrón característico de panal de abejas.^{28,51} Predominan las células T CD4+ en el infiltrado que rodea al folículo, mientras que en el epitelio folicular predominan las células T CD8+. ^{28,52} Como el infiltrado inflamatorio respeta la zona del bulge, que es el sitio de las células madre foliculares, no existe alopecia cicatrizal, y los folículos preservan el potencial de crecimiento.

Los folículos afectados terminan la fase de anágeno prematuramente y tienen regresión vía la inducción de apoptosis masiva de la porción inferior (fase catágena), resultando en un folículo en reposo (telógeno). Los folículos pueden reentrar en anágeno, pero en presencia del infiltrado linfocítico, el anágeno es terminado prematuramente, resultando en miniaturización de los folículos.¹⁸ La

alopecia areata representa entonces un trastorno en el ciclo del folículo piloso en el que se “catapulta” los folículos de anágeno a catágeno. ^{28,46,53}

Dermatoscopia

La dermatoscopia y videodermatoscopia permite la evaluación de la actividad de la AA, con la detección de pelos distrofosicos, en exclamación y “cadaverizados”. La presencia de puntos amarillos en el ostium folicular en los folículos vacíos o con pelo es una característica que ayuda al diagnóstico. ^{37,54}

En un estudio realizado en pacientes asiáticos, puntos negros, amarillos y pelos vellosos cortos se relacionan con la actividad de la enfermedad. Para el diagnóstico los puntos amarillos y los pelos vellosos cortos son los marcadores más sensibles. Y los puntos negros y pelos en exclamación son los más específicos. ⁶⁹

Pronostico

El curso de la alopecia areata es impredecible. Cerca del 30 al 50% de los pacientes se recuperan en un periodo de 1 año sin ningún tratamiento ⁹. Sin embargo la mayoría de los pacientes tendrá más de un episodio de pérdida de cabello. Los factores más importantes que indican mal pronóstico son la extensión de pérdida de cabello (alopecia areata extensa, alopecia total o alopecia universal, o un patrón ofiasico ¹². Otros factores asociados con pobre pronóstico incluyen una duración larga del enfermedad ¹², atopia, historia familiar positiva, la presencia de otras enfermedades autoinmunes, afección ungueal y una edad temprana de

incio⁸. En niños la enfermedad tiene una tendencia a agravarse con el tiempo, aun si la presentación inicial fue leve.¹³

En alopecia total y alopecia universal la oportunidad de recuperación es menos del 10%.

Diagnósticos Diferenciales

Tricotilomania y tiña de la cabeza son los principales diagnósticos diferenciales pero estos se presentan preferentemente en niños. La tiña de la cabeza se diferencia por la presencia de inflamación y escama fina. La tricotilomania tiene placas irregulares y pelos en distintos tamaños, que dan a la placa una textura rugosa a diferencia de la textura lisa de la alopecia areata. Síndromes de pérdida del cabello congénito como alopecia triangular, que consisten en formas no cicatrízales de alopecia. La diferenciación de la AA difusa del efluvio telogeno es un reto diagnóstico. En estos casos la historia clínica detallada debe apuntar hacia el factor desencadenante del efluvio telogeno. En la alopecia areata difusa el pull test muestra pelos en anageno distrofos comparados con los pelos en telogeno del efluvio telogeno.^{55,56}

Asociaciones

La afección ungueal en alopecia areata se observa con una frecuencia que va de 7 a 66%¹⁸. Los pits son las anomalías ungueales más comúnmente observadas.^{18,19} Otras anomalías incluyen traquioniquia, líneas de Beau, onicorrexis, onicomadesis, coiloniquia, leuconiquia,⁸

Las uñas pueden afectarse antes, con el curso de la enfermedad o después de la resolución de la misma. Numerosos estudios han sugerido que las alteraciones ungueales se asocian con una pérdida de pelo más extensa.^{18,19}

La alopecia areata se puede encontrar en asociación con otras enfermedades autoinmunes. La enfermedad tiroidea autoinmune es probablemente la más frecuente con una incidencia entre 8 y 28%⁽²⁰⁾. El vitíligo es otra asociación importante con el 3 al 8% de incidencia en pacientes con alopecia areata.²¹ La dermatitis atópica es el doble de común en pacientes con alopecia areata que la población general²¹

Tratamiento^{22,23,30-36,66,69}

Las guías de tratamiento de la British Association of Dermatologists para el manejo de la alopecia areata publicadas en 2003 recomiendan lo siguientes tratamientos de acuerdo a la forma clínica:²³

- **Alopecia areata en placas limitada: Corticoesteroides intralesionales (Nivel de evidencia B III)**
- **Alopecia areata en placas extensa: Inmunoterapia de contacto (Nivel de evidencia B II-ii)**
- **Alopecia total y universal: Inmunoterapia de contacto (Nivel de evidencia B II-ii)**

A continuación se explicarán los tratamientos que se han utilizado en la alopecia areata:

- 1) **Corticosteroides tópicos** (Nivel de evidencia C III). Existe evidencia de que promueven la repoblación de las placas, aunque en algunos ensayos clínicos no se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparan con placebo. No son eficaces en la alopecia total ni en la universal.
- 2) **Corticosteroides intralesionales** (Nivel de evidencia B III). El acetónido de triamcinolona y el acetato de hidrocortisona aplicados de forma intralesional estimulan la repoblación de las placas cuando se aplican mensualmente y en placas menores de 3 cm. de diámetro. Los corticosteroides se aplican entre la dermis y la hipodermis. El efecto adverso es la atrofia, la cual es reversible después de varios meses. Si se aplica cerca de los ojos, para las cejas, puede causar cataratas y elevación de la presión intraocular.
- 3) **Corticosteroides sistémicos** (Nivel de evidencia C III). Existen diferencias entre los protocolos empleados, desde 40 mg/día de prednisolona oral, 2 g de prednisolona intravenosa, metilprednisolona 250 mg 2 veces al día por 3 días, prednisolona oral 300 mg mensual hasta dexametasona 5 mg 2 veces por semana. Los resultados varían desde 10% de respuesta en pacientes con alopecia areata total, universal y ofiásica hasta 60% de repoblación en pacientes con alopecia areata en placas. No se han reportado efectos adversos significativos con la administración en pulsos, pero existen riesgos cuando se emplean a largo plazo, los cuales no se justifican si se evalúa la poca efectividad clínica que tienen.
- 4) **Inmunoterapia de contacto** (Nivel de evidencia B II-ii). Entre los alérgenos de contacto que se encuentran los siguientes: 1-cloro-2,4-dinitrobenceno (DNCEB), ácido escuárico dibutylester (SADBE) y 2,3-difenilciclopropenona (DPCP). El

DNCB es mutagénico y ya no se utiliza. Actualmente el DPCP es el agente de elección y se aplica iniciando con una concentración de 0.001% y se aumenta la concentración cada semana hasta lograr una dermatitis de contacto. Las respuestas con este tratamiento se han reportado desde un 9 hasta un 87%. Los efectos adversos son linfadenopatía cervical y occipital, urticaria, hiperpigmentación e hipopigmentación. Este tratamiento no es seguro por la sensibilización que ocasiona.

- 5) **Psoralenos con luz ultravioleta A** (Nivel de evidencia C III). Se pueden utilizar psoralenos por vía tópica u oral. El éxito de este tratamiento es del 60 al 65% pero con una frecuencia alta de recidiva.
- 6) **Minoxidil** (Nivel de evidencia C IV). Se aplica a concentraciones de 1, 3 y 5%, y su efectividad es variable. Es ineficaz para la alopecia areata total y universal,
- 7) **Ditranol o antralina** (Nivel de evidencia C IV). Funciona como irritante con respuestas del 18% en pacientes con alopecia areata extensa. Sólo existen reportes de casos, ningún ensayo clínico.

Según la revisión sobre intervenciones en alopecia areata realizada por el grupo Cochrane en 2008²² los tipos de intervenciones en alopecia areata se dividen de la siguiente forma :

Terapias de inmunosupresión

- Corticoesteroides tópicos
- Tacrolimus tópico

- Corticoesteroides intralesionales
- Corticoesteroides sistémicos
- Ciclosporina sistémica
- Psoralenos via oral más UVA (PUVA)

Inmunoterapia tópica

- Dinitroclorobenzeno
- difenilciclopropenona (DPCP)
- Ácido escuarico dibutil ester
- Antralina

Estimulantes del crecimiento del pelo

Minoxidil tópico

Otras terapias

- Crioterapia
- Aromaterapia
- Antidepresivos
- Antivirales

Los autores del grupo Cochrane²² concluyen que en el tratamiento de la alopecia areata especialmente en los estadios tempranos, los pacientes deben ser

informados de la historia natural de la enfermedad y la posibilidad de remisión espontánea y la falta de evidencia de los diferentes tratamientos. Consideran la posibilidad de remisión espontánea y por la falta de eficacia de los tratamientos, la opción de no dar tratamiento alguno como la mejor opción.²²

Ellos consideran que para los pacientes con alopecia areata extensa utilizar una peluca puede ser una opción razonable. Y que los médicos pueden jugar un papel muy importante en soporte psicosocial y grupos de ayuda²².

Alkhalifah, Shapiro y colaboradores publicaron una revisión actualizada en febrero de 2010 sobre opciones terapéuticas en alopecia areata. Los autores señalan aquí como tratamiento de elección en AA en adultos con afección menor al 50% los corticosteroides intralesionales, siendo el de preferencia acetónido de triamcinolona 5mg/ml.⁶⁷ Y en AA en niños ellos utilizan un potente corticoesteroide tópico como el tratamiento de primera línea y lo combinan con minoxidil al 5%.

Para afección mayor a 50% utilizan Difenilcicloprofenona (DPCP) como tratamiento de elección en adultos.

Dentro de la terapia sistémica mencionan el uso de corticosteroides orales diarios, semanales o mensuales con resultados variables, y se señala su limitación por los efectos adversos y mayor tasa de recurrencia.

Sobre la fotoquimioterapia se señala al psoraleno sistémico o tópico más luz ultravioleta A como una opción con éxito limitado. Pero en estas terapias falta determinar la seguridad a largo plazo, efectos secundarios y la tasa de recurrencia.

Se mencionan otras opciones con fototerapia como el láser excimer, la radiación

infrarroja y la terapia fotodinámica.

Entre otros tratamientos se revisa también el efecto de la ciclosporina, sulfasalazina, metotrexate, biológicos, análogos de prostaglandinas, bexaroteno y capsaicina. Sobre esta última se señala la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados con placebo para determinar el papel de esta en la Alopecia areata.⁶⁷ En febrero de 2012 se publicaron las guías de la asociación Británica de Dermatólogos para el tratamiento de alopecia areata. Dentro de los puntos importantes en esta guía tenemos los siguientes⁷⁰:

1. Explicación: Es esencial una adecuada explicación de la alopecia areata, incluyendo discusión de la naturaleza y curso de la enfermedad y los tratamientos disponibles. Algunos pacientes necesitaran soporte psicologicologico sobre todo los casos en niños.

2.Tratamiento:

2.1 No tratamiento:

Dejar un paciente con AA sin tratamiento es una opción legítima para muchos pacientes. La remisión espontánea puede ocurrir hasta en 80% de los pacientes con pérdida de pelo limitada de corta duración (menor a un año). Estos pacientes pueden ser manejados con la explicación de la naturaleza de la enfermedad.

2.2 Corticoesteroides: (Nivel de evidencia 2+) Esteroides de alta potencia son ampliamente utilizados pero la evidencia de su efectividad es limitada.

Esteroides intralesionales (nivel de evidencia 3) Este método es más útil en el tratamiento de pérdida de pelo en pequeñas placas y para sitio cismáticamente sensibles como las cejas. Los más utilizados son acetato de hidrocortisona (25mg por ml) y acetato de triamcinolona (5 a 10mg por ml).

Esteroides sistémicos (nivel de evidencia 3) El único ensayo clínico controlado se realizó con 43 pacientes que recibieron 200mg de prednisolona o placebo una vez a la semana por 3 meses. Los pacientes con prednisolona mostraron mayor repoblación a los 6 meses pero no fue estadísticamente significativo.

2.3 Inmunoterapia de contacto (Nivel de evidencia 2+++)

Los alérgenos de contacto que se han usado en el tratamiento de AA incluyen: 1-cloro-2,4 dinitrobenzénico (DNCB), dibutiléster escuarico (SADBE) y 2-3 difenilcicloprofenona (DPCP).

Una revisión de todos los estudios de inmunoterapia de contacto concluye que 50 a 60% de los pacientes tienen una respuesta aceptable pero el rango va desde 9 a 87%.

Efectos adversos: La mayoría de los pacientes desarrollaron adenopatía cervical u occipital. La dermatitis severa es el efecto adverso más común. Otros incluyen urticaria.

2.4 Fotoquimioterapia (Nivel de evidencia 3)

2.5 Minoxidil (Nivel de evidencia 2-)

2.6 Ditránol (Nivel de evidencia 3)

2.7 Inhibidores de calcineurina (nivel de evidencia 3)

2.8 Alopecia de pestañas y análogos de prostaglandina (Nivel de evidencia 2-)

2.9 Biológicos (Nivel de evidencia 3)

2.10 Tratamientos misceláneos:

Sulfazalazina (Nivel de evidencia 3)

Metotrexato (Nivel de evidencia 3)

Isoprinosina (Nivel de evidencia 2-)

Terapia con láser (Nivel de evidencia 3)

Aromaterapia (Nivel de evidencia 3)

Hipnoterapia (Nivel de evidencia 3)

3. Pelucas y prótesis

INTERVENCIONES: CAPSAICINA Y PLACEBO

PLACEBO EN ALOPECIA AREATA		
PLACEBO VS CORTICOSTEROIDES TOPICOS		
Charuwichitratana 2000 70 pacientes edad media de 34 años AA moderada estudio de 12 semanas	Desoximetasona 0.025% vs Placebo	El esteroide no demostró ser mejor que el placebo RR 1.00 IC 95 =0.67 a 1.5 (comp 01/01)
Tosti 2005 34 pacientes AA moderada a grave Estudio de 12 semanas	Propionato de clobetasol en espuma 0.05% vs placebo	Repoblación mayor al 25% se observó en 42% del grupo con Clobetasol espuma vs 13% grupo placebo P=0.027
PLACEBO VS CORTICOSTEROIDES SISTEMICOS		
Kar 2005 AA grave 19-40 años de edad	Prednisolona oral 200mg por semana vs placebo	Repoblación significativa se obtuvo en 40% de pacientes grupo prednisolona vs ninguno de los pacientes en el grupo placebo (P<0.03)
PLACEBO VS CICLOSPORINA TOPICA		
Rongioletti 1992 85 pacientes entre 16-62 años	Ciclosporina A gel vs placebo	Repoblación en 6/42 con ciclosporina vs 3/43 con placebo. Diferencia significativa. RR 2.05, IC 95 (0.55 a 7.66) comp 03/01
Nelson 1994 17 pacientes edad media 37 años	Ciclosporina A 100mg/ml vs placebo	Mayor repoblación en el grupo ciclosporina RR 0.89, IC 95%,(0.7 a 12) comparación 01/03

PLACEBO VS MINOXIDIL TOPICO		
Price 1987 30 pacientes entre 9-65 años	Minoxidil tópico 3% vs placebo	No diferencia estadísticamente significativa
1985 White 15 pacientes edad media 40 años de edad	Minoxidil tópico 3% vs placebo	No diferencia estadísticamente significativa
Price 1987 30 pacientes entre 7-63 años	Minoxidil tópico 5% vs placebo	No diferencia estadísticamente significativa. RR 3.00 IC 95 0.35 a 25.00 comparación 05/02
1992 Khoury	Minoxidil 5% vs placebo	No diferencia estadísticamente significativa RR 0.96 IC 95 0.44 a 2.12 comparación 05/01
PLACEBO VS INMUNOMODULACION SISTEMICA		
1987 Galbraith 34 pacientes AA total menor a un año de evolución 20 semanas	50mg/kg día dosis inicial vs placebo	Ninguno de los dos grupos con repoblación clínicamente significativa
1994 Perini 13 participantes edad media 32 años	Imipramina 75mg diarios vs placebo	No diferencia significativa
2006 Georgala 32 pacientes AA recalcitrante entre 16-42 años 12 semanas	Inosiplex(isoprinosina) 50mg/kg/día vs placebo	Diferencia estadísticamente significativa. Remisión completa en 33% en grupo inosiplex vs ninguno con remisión completa en grupo placebo. (P=0.01)
Price 2008 62 pacientes AA moderada a severa 12 semanas	Efalizumab 0.1mg/kg subcutaneo vs placebo	No diferencia estadísticamente significativa. En ambos grupos 8% de respuesta en cuanto a repoblación

PLACEBO VS MULTIPLES TERAPIAS EN AA		
Tosti 1986	Se comparó dilitulester, difenciprona, minoxidil y placebo	119 pacientes alopecia areata en placas menos del 40% de afección. No mostro diferencia estadística entre ninguna de las intervenciones.
CAPSAICINA EN ALOPECIA AREATA		
2009 Ehsani 50 pacientes entre 12-60 años con alopecia areata de menos del 30% de afección 6 semanas	Capsaicina ungüento (cada gramo del ungüento contenía 12mg de extracto seco de capsicum annum sobre 0.35-0.65mg de capsaicina) vs. Clobetasol ungüento 0.05%	Se observó mayor repoblación estadísticamente significagtiva de pelo veloso ($P < 0.05$) a las 4 semanas de seguimiento no asi a las 12 semanas cuando finalizo el estudio. No existió diferencia estadísticamente significativa en la repoblación de pelo terminal ($P > 0.05\%$)
2005 Hordinsky Estudio piloto. 2 pacientes con alopecia areata extensa de larga evolución. 21 días de seguimiento. Se tomo biopsia al día 21.	Capsaicina crema 0.075%	Se observo decremento en el número de nervios y sustancia P en la epidermis, pequeños lóbulos extra neuronales y abundante expresión de sustancia p en la región de miniaturización del folículo.
2002 Yilmaz 12 pacientes con alopecia areata en placas y 2 con alopecia total. Edades de los 7 a los 59 años. Todos con el primer episodio de alopecia areata	Capsaicina tópica en crema al 0.075% durante 21 días en intervalos cada 12hr	6 de los 12 pacientes con alopecia areata en placas tuvieron repoblación de pelo veloso, uno de los de alopecia totalizó dando un rango de éxito del 50%

Guías para la investigación en alopecia areata

En 1999 Olsen et al publicaron las guías para la investigación en alopecia areata (Alopecia areata investigational assessment guidelines), estas guías explican variables de respuesta terapéutica a evaluar en los ensayos clínicos, así como la descripción del SALT score o Severity Alopecia Tool score para determinar el grado de pérdida de pelo por medio de 4 fotografías panorámicas. Este índice permite valorar tanto la densidad del pelo como la extensión de la pérdida en la piel cabelluda de una forma visual. También se ha propuesto el utilizar fotografías dermatoscópicas de las placas de alopecia y realizar un conteo tanto manual como computarizado del número de pelos.³⁷

Existe un sistema llamado Trichoscan que utiliza imágenes dermatoscópicas para realizar un conteo computarizado de los pelos y determinar en qué fase del ciclo se encuentran.^{38,39}

Aunque ninguno de estos instrumentos esta validado, el SALT score es el que se utiliza en todos los ensayos clínicos sobre alopecia areata³⁷.

En 2011 Olsen⁶⁸ realiza una actualización de las guías para la investigación en Alopecia areata. Se mencionan en dicho artículo los siguientes puntos: 1) el DISEÑO DE ESTUDIO a seguir: a) Media piel cabelluda: El medicamento tópico se aplicara en media piel cabelluda y el otro lado se deja sin tratamiento como control. b) Estudios doble ciego comparados con placebo: Se utiliza para valorar la eficacia de tratamientos tópicos, intralesionales o sistémicos en AA. c) Estudios doble ciego que comparan un activo con un control d) Estudios cruzados: En este estudio los pacientes son aleatorizados para recibir ya sea placebo o la sustancia activa y después de un periodo de tiempo alternan con el otro tratamiento. 2)

DURACION DEL ESTUDIO: Se sugiere un tiempo al menos de 3 meses para poder evaluar la repoblación. 3) SELECCIÓN DE LOS PACIENTES: Toma en cuenta la edad, duración del episodio actual, actividad, patrón de pérdida de pelo, cantidad de pelo perdida, presencia de pérdida de pelo en cuerpo o involucro de las uñas, condiciones concomitantes 4) EFECTIVIDAD DE LA INTERVENCIÓN: Evaluación cuantitativa de la repoblación: SALT e índice de crecimiento de pelo. 5) Criterios de respuesta. 6) Biopsia

MARCO DE REFERENCIA

El rol del sistema inmune en la patogénesis de la alopecia areata está avalado por evidencia científica.^{4,21} La creencia de que el estrés puede tener un papel clave en la iniciación de la alopecia areata a llevado a investigar posibles vías que ligen el sistema nervioso y el sistema inmune.²⁴

Existe evidencia que muestra el papel de los neuropeptidos en la patogénesis de la alopecia areata, y cambios estructurales y funcionales en los nervios perifoliculares,²⁵ fluctuación de los niveles del péptido relacionado con el gen de la calcitonina y sustancia p en las biopsias de piel cabelluda de pacientes con alopecia areata^{26,27,40} también su efecto en la degranulación de mastocitos y en la modulación del sistema inmune ha sido descrita.²⁷

INFLAMACION NEUROGENICA.

El proceso inflamatorio llamado inflamación neurogénica se desarrolla como resultado de la activación de nervios sensoriales que secretan neuropeptidos en

varios tejidos, incluyendo la piel. Los neuropeptidos secretados en la piel no solo son neurotransmisores del dolor y prurito, también juegan un papel como mediadores inmunes e inflamatorios. Las taquicininas Sustancia P y Neurocinina A (NKA, sustancia K, neurocinina alfa) son responsables de extravasación de plasma mientras que CGRP y sustancia P facilitan vasodilatación.

El termino inflamación neurogénica fue utilizado primariamente para describirla extravasación de plasma y vasodilatación. Ambos fenómenos constituyen la respuesta vascular después de estimulación eléctrica, térmica y química de los nervios sensoriales. La hipótesis del reflejo axonal de la inflamación neurogenica sugiere que el daño a los tejidos desencadena una señal inmediata a través de los nervios sensoriales a la raíz dorsal sensorial y al SNC, que transmite la sensación de dolor. La señal en la dirección opuesta (respuesta antidromica) causa liberación directa de neuropeptidos en tejidos inervados periféricamente.⁴¹

SUSTANCIA P Y CAPSAICINA

La sustancia P (SP) es un péptido clasificado como neurocinina, ya que es liberado de las terminaciones nerviosas libres que se encuentran en contacto con las células endoteliales, mastocitos, complejo pilosebáceo y células epiteliales; formando parte de la respuesta a estímulos dolorosos. Incrementa la permeabilidad a las proteínas de las paredes de los vasos sanguíneos ocasionando vasodilatación y edema. La SP es liberada de las terminaciones nerviosas libres que se encuentran en la dermis papilar y la epidermis; así como en receptores, principalmente en los corpúsculos de Meissner, los cuales están en contacto con el conducto secretor de las glándulas sudoríparas y los vasos

sanguíneos de la dermis. Existen receptores para la sustancia P en linfocitos y macrófagos, los cuales inducen la producción de citocinas mediadoras de la inflamación, principalmente prostaglandina E2 (PE2) y tromboxano B2 (TB2) por parte de los macrófagos e interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF) en mastocitos y linfocitos. Entre otras de sus funciones se encuentra el ser un mediador de la activación del endotelio a través de la inducción de la expresión de ICAM-1, VCAM-1 e IL-8. Y recientemente se descubrió que juega un papel importante en la activación de los linfocitos T mediada por las células dendríticas.⁴¹

Se han descubierto 3 receptores de la SP: NK-1, NK-2 y NK-3, y hasta el momento están disponibles 30 antagonistas tan sólo del receptor NK-1. Estos receptores se encuentran en las células de Langerhans, mastocitos, queratinocitos, dermis papilar, glándulas sudoríparas y folículo piloso; y su activación estimula la proliferación de los fibroblastos y de células endoteliales.

Existen numerosas publicaciones que intentan explicar el rol de los neuropéptidos en AA, los primeros de ellos realizados en cultivo de piel de ratón muestran resultados que difieren con los posteriormente realizados propiamente sobre piel de ratones de experimentación ó en biopsias de piel humana afectada con AA.

En un estudio realizado por Peters en 2001 en cultivo de piel de ratón (in vitro) se encontró que la SP tiene la capacidad de promover la progresión de la fases anágenas tempranas (I-II) a la fase intermedia (III); pero al parecer sólo a grandes concentraciones.²⁵

Sin embargo, en el mismo año Arck y colaboradores realizaron un estudio en ratones de experimentación (in vivo) descubrieron que la SP paradójicamente también inhibe el crecimiento de los queratinocitos foliculares, induce su apoptosis e inhibe su crecimiento mediante la liberación de citocinas como el TNF y la IL-1, a través de los macrófagos y la degranulación de mastocitos.⁴²

En 1997 Rossi realizó un estudio en donde se analizaron biopsias de piel cabelluda de 10 pacientes con AA comparándola con 5 biopsias de pacientes sanos y encontró disminución del péptido relacionado con el gen de la calcitonina y sustancia p.

Posteriormente Toyoda y cols; demostraron que los folículos pilosos de las áreas afectadas por AA estaban inervados por fibras nerviosas que contenían SP, así como la fuerte expresión de la enzima degradadora de SP, denominada endopeptidasa neural (NEP, neural endopeptidase) tanto en la fase aguda como en la crónica de la enfermedad.⁴⁰

Es en el estudio realizado por Siebenhaar y colaboradores que se logra aclarar el rol de la sustancia P en alopecia areata pues en estudios previos existía información ambigua algunos señalaban aumento de sustancia P y otros disminución de la misma en alopecia areata, los hallazgos obtenidos en este estudio corroboraron que los niveles de SP fluctúan en la piel afectada por AA, los cuales están aumentados durante las primeras etapas y disminuidos durante las fases tardías, siendo la NEP la enzima que ocasiona que los niveles de SP

disminuyan.²⁷ En muestras de piel humana se observó que los niveles elevados de SP promueven la regresión del folículo piloso, similar a lo que ocurre por el estrés, demostrando la SP incrementa los síntomas de la AA, incrementando los FP en fase catágena y el infiltrado constituido principalmente por linfocitos CD8+. También se comprobó el efecto protector que confieren los niveles elevados de NEP, al degradar la SP y disminuir la inflamación neurogénica

Por otra parte y en relación al papel de la sustancia P, se ha sugerido que la etiología de la AA está relacionada al estrés, ya que en modelos animales puede ejercer un efecto inhibitorio del crecimiento del folículo piloso; por lo que se planteó la teoría del eje cerebro-folículo piloso; en donde nuevamente la SP está involucrada, ya que se libera de las terminaciones nerviosas libres (tipo A y C) localizadas entre la dermis e hipodermis y alrededor del bulbo y la zona de inserción del músculo erector del pelo; modulando así la respuesta inmune folicular.. La degranulación de los mastocitos inducida por la SP disminuye la proliferación epitelial e induce una progresión prematura a la fase catágena; por lo que en modelos animales se ha comprobado que normalmente los niveles de SP se encuentran disminuidos (por la actividad elevada de su enzima degradadora, la NEP) en fase anágena, para proteger el crecimiento del folículo piloso; sucediendo lo contrario en la fase telógena, en donde aumenta la apoptosis e inflamación neurogénica folicular.⁴⁴

Cabe señalar que cualquier intervención terapéutica en AA debe enfocarse a prevenir la terminación prematura de la fase anágena e inhibir el comienzo de la

fase catágena. Es por ello que en la AA el tratamiento debe enfocarse a disminuir la inflamación neurogénica y los infiltrados de linfocitos T en el folículo piloso por dos vías: disminuyendo los niveles de SP en las fases iniciales o incrementando la actividad de la enzima NEP. Con esta finalidad actualmente se investiga la posibilidad de emplear sustancias como la capsaicina para modular la respuesta mediada por SP.

La capsaicina es un alcaloide vaniloide que administrado de forma tópica genera una sensación de dolor de tipo urente, mediante la activación de neuronas sensitivas de diámetro pequeño y por la liberación de mediadores inflamatorios neurogénicos como la sustancia P. La capsaicina disminuye las reacciones locales y sistémicas desencadenadas por los neuropéptidos, limitando la vasodilatación, el prurito y el dolor. Los receptores a través de los cuales actúa la capsaicina son pertenecientes a la familia TRP (transient receptor potencial channel), que son sensibles a la temperatura y con 7 dominios transmembrana. En circunstancias normales la capsaicina, al actuar sobre su receptor, causa inicialmente una liberación de SP de las terminaciones nerviosas locales y a largo plazo ocasiona una depleción transitoria de SP de la fibras nerviosas, permitiendo así el crecimiento del folículo piloso al limitar la cascada inflamatoria; teoría que ha sido la base de los estudios terapéuticos de capsaicina en AA. Otro efecto estudiado recientemente por Vergara y colaboradores⁴⁵ es la disminución de los niveles del factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF-) a concentraciones de 1M de capsaicina en animales de experimentación.

Dentro de los estudios con capsaicina en AA destaca el de Paus R y colaboradores, en donde inyectaron capsaicina o sustancia P intradérmica en la espalda de ratones C57BL/6, los cuales tenían todos los folículos en la fase telógena y observaron que ambas sustancias provocaban el crecimiento del folículo piloso, ya que éstos se encontraban en fase anágena posterior al tratamiento.⁴⁶ Posteriormente, en un estudio presentado en la "Hair Loss Conference" en Tokio en el 2001 por Lee WS y Jin Hyung se demostró que la aplicación simultánea de capsaicina y minoxidil inducían la fase anágena y por lo tanto el crecimiento lineal del folículo piloso en un modelo de ratón; no así cuando se empleaba la capsaicina sola. Hordinky et al y Yilmiz et al En sus estudios con capsaicina en crema 0.075% en alopecia areata reportan crecimiento de pelo tipo velloso en sus pacientes. ²¹ .Hordinsky, Jefa del Departamento de Dermatología de la Universidad de Minnesota, aplicó capsaicina en crema al 0.075% a 2 pacientes con alopecia areata total durante 3 semanas, ambos pacientes experimentaron repoblación con vello y las biopsias demostraron una disminución en la cantidad de sustancia P.^{21,47,48} Yilmaz y colaboradores,⁴⁹ en donde aplicó la capsaicina tópica al 0.075% a 21 pacientes con alopecia areata, 14 de los cuales respondieron favorablemente, la aplicación fue por 21 días, 2 veces al día. Recientemente, Harada y colaboradores⁵⁰ administraron capsaicina e isoflavona vía oral a pacientes con alopecia areata y androgenética, en los cuales se observó un incremento de los niveles de IGF-1; así como crecimiento de cabello durante los 5 meses de seguimiento.

Ehsani et al compararon clobetasol vs capsaicina encontrando resultados comparables con crecimiento de cabello cosméticamente aceptable en 2/21 pacientes en ambos grupos $P=0.008$, además observo que a las 4 semanas de seguimiento había crecimiento de pelo tipo vello en 7/21 pacientes en el grupo capsaicina comparado con 1/21 en el grupo clobetasol .

En 2010 Alkhalifha A, Shapiro J y Colaboradores, realizaron una actualización sobre los tratamientos disponibles para alopecia areata, se sugiere en esta revisión la realización de un ensayo clínico controlado que compare capsaicina contra placebo, antes de poder recomendar a la capsaicina como terapéutica útil en alopecia areata.

Con la información anterior se sugiere que la capsaicina podría ser otra opción terapéutica en la AA; sin embargo, se necesitan más estudios clínicos en pacientes para comprobar su eficacia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente existen múltiples tratamientos que inducen el crecimiento del pelo en los pacientes con AA; pero ninguno ha demostrado alterar o cambiar el curso natural de la enfermedad. Hasta el momento, los tratamientos que han demostrado efectividad clínica son: corticoesteroides intralesionales o en pulsos por administración intravenosa, inmunoterapia de contacto con DPCP (2,3-difenilciclopropenona), fototerapia y fotoquimioterapia; siendo los dos últimos los que tienen el nivel de evidencia más bajo. Ningún fármaco ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la AA. Por lo que es necesario realizar estudios experimentales bien controlados sobre nuevas terapias enfocadas a eliminar o controlar la cascada inflamatoria contra el folículo piloso desencadenada en esta enfermedad. Cabe señalar que cualquier intervención terapéutica en AA debe prevenir la terminación prematura de la fase anágena e inhibir el comienzo de la fase catágena. Actualmente se ha descubierto el papel que desempeña la sustancia P (SP) en el desarrollo de la alopecia areata, orientando el tratamiento hacia el bloqueo de la inflamación neurogénica y los infiltrados de linfocitos T en el folículo piloso por dos vías: disminuyendo los niveles de SP en las fases iniciales o incrementando la actividad de la enzima NEP (enzima degradadora de la sustancia P). Con esta finalidad actualmente se investiga la posibilidad de emplear sustancias como la capsaicina para modular la respuesta mediada por la SP en la alopecia areata. En base a las consideraciones previas nos preguntamos lo siguiente:

¿Es el tratamiento con capsaicina en ungüento al 0.075% durante 3 meses más efectivo que el placebo en pacientes de 18 a 50 años de edad con alopecia areata en placas?

JUSTIFICACION

La alopecia areata ocasiona problemas psicosociales a los pacientes que la padecen; ya que el cabello es parte importante de la apariencia física y de la individualidad. Por lo tanto, la alopecia areata afecta negativamente la calidad de vida y la autoestima de los pacientes. Además, la naturaleza impredecible y crónica de esta enfermedad produce ansiedad en las personas que viven con ella. Por ello es necesario encontrar un tratamiento que favorezca una repoblación sostenida de las placas de alopecia areata.

Actualmente no existe un tratamiento definitivo para la alopecia areata, por lo que es indispensable continuar la investigación sobre alternativas terapéuticas, siendo la sustancia P, mediante el uso de capsaicina, uno de los blancos de acción por su papel en el desencadenamiento de la inflamación neurogénica contra el folículo piloso. La caspaicina aplicada en forma tópica es un tratamiento no invasivo, sin los efectos adversos de los esteroides a largo plazo, de fácil aplicación y de bajo costo que sería una buena alternativa en caso de demostrar su efectividad clínica.

HIPOTESIS

La capsaicina en ungüento al 0.075% aplicada durante 3 meses en pacientes de 18 a 60 años de edad con alopecia areata en placas ocasionará una repoblación 50% mayor que en el grupo tratado con placebo. Se espera una repoblación máxima con placebo del 30% y con capsaicina del 80%.

OBJETIVOS

General

Determinar la efectividad clínica de la aplicación tópica de capsaicina en ungüento al 0.075% durante 3 meses comparada con placebo en el tratamiento de pacientes con alopecia areata, a partir de la repoblación de las placas.

Objetivos Específicos

1. Describir las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.
2. Relacionar el apego al tratamiento con el tipo de intervención
3. Determinar las causas de suspensión de la intervención.
4. Determinar el porcentaje (SALT) de repoblación de las placas de alopecia areata en los pacientes del grupo tratado con capsaicina y del grupo tratado con placebo.
5. Determinar el tipo de pelo, terminal o velloso, que predomina en las placas en repoblación en ambos grupos.

Objetivo secundario

Determinar si el número de placas, el tamaño de las mismas, el tiempo de evolución, la pérdida de pelo en el cuerpo, la afectación ungueal y el número de episodios de alopecia areata influyen en la respuesta al tratamiento en el grupo tratado con capsaicina en comparación con el grupo tratado con placebo.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Centro Dermatológico “ Dr. Ladislao de la Pascua” ubicado en avenida Dr. Vértiz 464, Col Buenos Aires, México D.F. que pertenece a los Servicios de Salud del Departamento del Distrito Federal con turnos de atención matutino y vespertino; ofrece servicios de consulta externa en Dermatología General, Unidad de Fototerapia, Clínicas de Enfermedades Ampollosas, Colágeno-Vasculares, Dermatitis por Contacto, Micología, Pediatría, Dermato-Oncología, Enfermedades de Transmisión Sexual, Cirugía Dermatológica, Dermatopatología, Laboratorio Clínico, Radiología, Oftalmología, Odontología y Rehabilitación; en total se otorgan aproximadamente 42,000 consultas de primera vez al año. Los pacientes atendidos en general tienen un nivel socioeconómico medio-bajo.

Lugar: Consulta externa del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua (CDP).

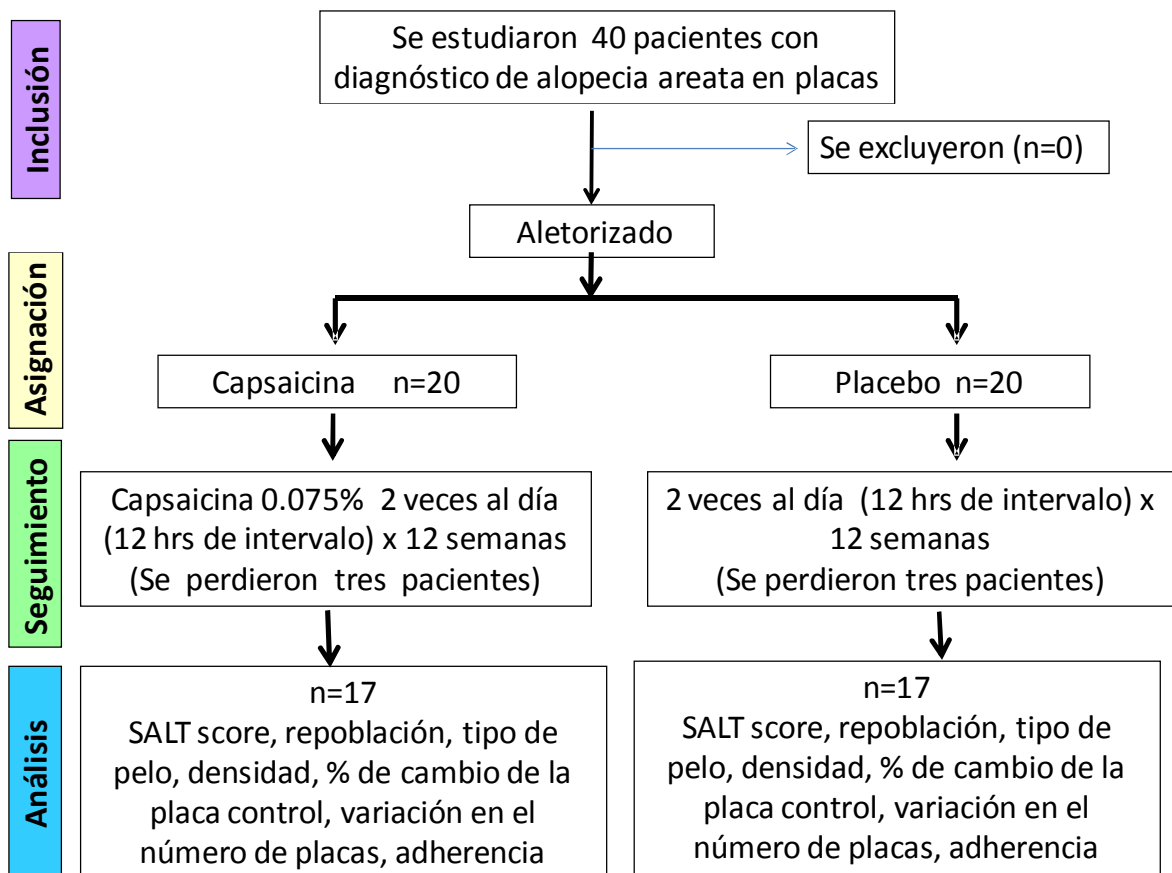
Tiempo: El trabajo de campo se llevó a cabo de Enero 2011 a Enero de 2012.

Diseño del estudio. Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado triple ciego.

Universo de estudio: Pacientes de primera vez y subsecuentes de 18 a 60 años de edad con diagnóstico de alopecia areata en placas que acudan a la Consulta Externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” del 17 de enero de 2011 al 27 de enero de 2012.

Tipo: Finito

Flujo de pacientes de Ensayo clínico controlado con asignación aleatoria de acuerdo con la propuesta CONSORT.



El médico que indicara el resultado desconoce el grupo de asignación, el paciente desconoce a qué grupo, pertenece, Los dermatólogos (2) previa estandarización medirán las variables de resultado sin conocer a qué grupo pertenece el paciente

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico clínico de Alopecia Areata en placas
- Pacientes entre 18 y 60 años
- Ambos sexos
- Firmar el consentimiento informado
- Aceptar participar voluntariamente en el estudio
- Posibilidad para acudir a las citas de seguimiento

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Estar en tratamiento farmacológico con los fármacos enumerados en el anexo 1, cuyo efecto adverso es la alopecia, un mes previo al momento de su inclusión en el estudio
- Haber utilizado tintes o tratamientos químicos (ondulado o alaciado permanente) en la piel cabelluda dentro del mes previo a su inclusión en el estudio
- Presentar las variedades de Alopecia areata total y universal
- Pacientes con repoblación espontánea de pelo terminal en la placa control

- Pacientes con tratamiento tópico, intralesional o sistémico de 3 meses previos a la fecha de inclusión.
- Pacientes con alergia conocida a la capsaicina
- Enfermedades crónico-degenerativas cuyo tratamiento sea con alguno de los fármacos enumerados en el anexo 1 y que pueden causar alopecia como efecto adverso.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer en tratamiento con radioterapia y quimioterapia con los agentes enumerados en el anexo 2, cuyo efecto adverso principal es el efluvio anágeno.
- Pacientes en tratamiento con gefitinib, inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico, que puede ocasionar alopecia en áreas.
- Dermatitis en piel cabelluda de naturaleza inflamatoria coexistentes que ocasionen alopecia cicatrizal como lupus discoide, foliculitis decalvante y liquen plano pilar.
- Pacientes que por su lugar de residencia no puedan acudir a las citas de seguimiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que se embaracen durante el período de la investigación.
- Pacientes que dejen de acudir a las citas de seguimiento.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

De acuerdo a estudios previos, los pacientes tratados con placebo experimentan una repoblación significativa del 6.25% al 28.5%, por lo que se consideraron una respuesta sólo con placebo del 30%, y para que la capsaicina sea considerada como un tratamiento de elección en la alopecia areata en placas se requiere que los pacientes experimenten mínimo un 50% más de respuesta en comparación con el placebo y similar al de los esteroides que se reporta del 70 al 80%.

Por lo tanto, al considerar que la hipótesis es unilateral, con un error de tipo I $\alpha = 5\%$ y un error tipo II $\beta = 10\%$, se requieren 15 pacientes en cada grupo. Se calculó un 20% de pérdidas ($R=0.20$); por lo tanto ($N_a=N[1/(1-R)]$) se requirieron 19 pacientes en cada grupo para que el estudio mantenga la potencia estadística.

Utilizando la fórmula de **Comparación de dos proporciones:**

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Dónde:

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

Z $_{\alpha}$ = Valor Z correspondiente al riesgo deseado, 1.645

Z $_{\beta}$ = Valor Z correspondiente al riesgo deseado, 1.282

p $_1$ = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual, 0.30

p2 = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica, 0.80

p = Media de las dos proporciones p1 y p2, 0.55

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos de los pacientes de primera vez y subsecuentes que acudan a la Consulta Externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” con diagnóstico de alopecia areata en placas, tanto de primera vez como subsecuentes. La forma de asignación a los grupos de tratamiento será aleatoria

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables universales

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo/Escala de medición	Unidad de medición (codificación)
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Se preguntará por los años cumplidos	Cuantitativa continua/Razón	Años
Sexo	Condición orgánica para designar hombre o mujer	Se observarán las características fenotípicas propias de cada sexo	Cualitativa nominal/Nominal	Femenino (1) Masculino (2)

Variables de intervención

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo/Escala de medición	Unidad de medición (codificación)
Capsaicina Ungüento 0.075% en aplicación cada 12hr	Analgésico tópico. Componente principal que da la sensación picante del chile. Actúa inhibiendo el acumulo de sustancia P en las neuronas sensoriales periféricas.	Aplicación tópica en áreas de alopecia areata cada 12 horas durante 12 semanas	Cualitativo Nominal/Nominal	Gpo de estudio (1 ò 2)
Placebo ungüento en aplicación cada 12hr	Preparación farmacéutica que no contiene principios activos. se suministra en una forma que es aparentemente idéntica a la del tratamiento activo que se está probando	Aplicación tópica en áreas de alopecia areata cada 12 horas durante 12 semanas	Cualitativo Nominal/Nominal	Gpo de estudio (1 ò 2)

Variables de resultado

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo/Escala de medición	Unidad de medición (codificación)
Severidad de la alopecia por SALT score	Herramienta para determinar el grado de pérdida de pelo por medio de 4 fotografías panorámicas. Permite valorar la extensión de la pérdida de pelo en la piel cabelluda de una forma visual.	Laproporción de involucro de piel cabelluda se determina dividiendo la piel cabelluda en 4 cuadrantes y estimando el porcentaje de superficie que todas las areas de alopecia areata	Cualitativa ordinal/Razón	Gravedad: S: Perdida de pelo S0= sin perdida de pelo S1= 1-24% S2= 25-49% S3= 50-74% S4= 75-99% S5= 100%

		<p>ocuparían si estuvieran juntas.</p> <p>Se calcula multiplicando el porcentaje de pérdida de pelo de cara área por el porcentaje de superficie que representa.) y al final se suman las cuatro cifras.</p> <p>De acuerdo al porcentaje total de pérdida de pelo se clasifica en 6 categorías de S0 a S5, de menor a mayor.</p> <p>Se realizaran 2 mediciones una basal y una final por dos observadores estandarizados</p>		
Repoblación	Acción de volver a poblar las áreas sin pelo.	Es el porcentaje de repoblación basado en el porcentaje de pérdida de pelo basal, mediante el Severity of Alopecia Tool o SALT score. Es la diferencia entre el porcentaje de	Cualitativa ordinal/razón	<p>porcentaje en números hasta con 2 decimales y posteriormente se clasificará de acuerdo a las siguientes categorías:</p> <p>A0= sin cambio</p> <p>A1= 1-24%</p> <p>A2= 25-49%</p> <p>A3= 50-74%</p> <p>A4= 75-99%</p>

		<p>pérdida basal y el final dividido entre el porcentaje inicial. Ejemplo: [75% inicial – 50% final]/ 75% inicial = 33% repoblación). De acuerdo al porcentaje de repoblación se clasifica al paciente en 6 categorías del A0 al A5</p> <p>Se realizaran 2 mediciones una basal y una final</p>		A5= 100%
<p>Densidad capilar total por Dermatoscopia</p>	<p>Numero de pelos tanto vellosos como terminales que se encuentran por unidad de superficie cm²</p>	<p>Se registrara la densidad del pelo velloso y del pelo Terminal en el area total que mide la superficie del dermatoscopio 2cm de diámetro (3.14cm²), posteriormente se convertira esta a unidad de área cm².</p>	<p>Cuantitativa discreta/razón</p>	<p>Densidad de pelo: Pelos por cm²</p>
<p>% dermatoscopico de pelo terminal por CM2</p>	<p>Pelo grueso generalmente más de 60 μm de diámetro, posee medulla cneral y puede crecer hasta 100cm de largo</p>	<p>Se calculara el porcentaje de pelo terminal en el area total medida con el dermatoscopio</p>	<p>Cuantitativa discreta/razón</p>	<p>Densidad de pelo: Pelos por cm²</p>

	Numero de pelos terminales que se encuentran por unidad de superficie cm ²			
% dermatoscopico de Pelo velloso	Delgado menos de 30 µm de diámetro no pose medula y crece menos de 2cm de largo Numero de pelos vellosos que se encuentran por unidad de superficie cm2	Se calculara el porcentaje de pelo velloso en el área total medida con el dermatoscopio	Cuantitativa discreta/razón	Densidad de pelo: Pelos por cm2
Tipo de pelo que predomina en las placas de alopecia		En base a los porcentajes dermatoscopicos de pelo velloso o pelo terminal se determinara el porcentaje mayor y se etiquetara en Predominio de pelo Velloso o terminal	Cualitativa	Predominio Velloso Predominio Terminal
Diámetro mayor	Segmento de recta que pasa por el centro de la placa de alopecia y cuyos extremos están en la circunferencia.	Se medirá el diámetro mayor la placa control utilizanco un venier y registrando el resultado en centímetros. Una medición inicial y una basal.	Cuantitativa continua/razón	cm

Variables de proceso

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo/Escala de medición	Unidad de medición (codificación)
Adherencia	Implicación voluntaria del paciente en el tratamiento de mutuo acuerdo con el fin de producir un resultado terapéutico deseado	Se medirá en Base al número de aplicaciones del tratamiento que se registrara en un diario, y al número de citas programadas a las que acude el paciente.	Cualitativa Nominal	Mala: El paciente cumplió con menos de el 80% de las aplicaciones del tratamiento Regular: El paciente cumplió con más del 80% de las aplicaciones del tratamiento pero menos del 95% Buena: El paciente cumplió con más del 95%de aplicaciones del
Efectos adversos	Respuesta a un fármaco que es nociva o tóxica y se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad.	Se interrogará por la presencia de ardor, prurito, eritema y se cuantificarán	Cualitativa Nominal/Nominal	Presente Ausente
Ardor	Sensación de quemadura	Se preguntará acerca de la sensación de quemadura en el sitio de aplicación del tratamiento	Cualitativa/ordinal	0= ausente 1-3= leve 4-6= moderada 7-9= severa

prurito	Sensación de comezón	Se cuestionará acerca de la sensación de comezón en el sitio de aplicación del tratamiento	Cualitativa/ordinal	0= ausente 1-3= leve 4-6= moderada 7-9= severa
Eritema	Coloración rojiza de la piel por vasodilatación y congestión vascular	Se interrogará acerca de la presencia de enrojecimiento en el sitio de aplicación del tratamiento	Cualitativa Nominal/Nominal	Ausente (1) Presente (2)

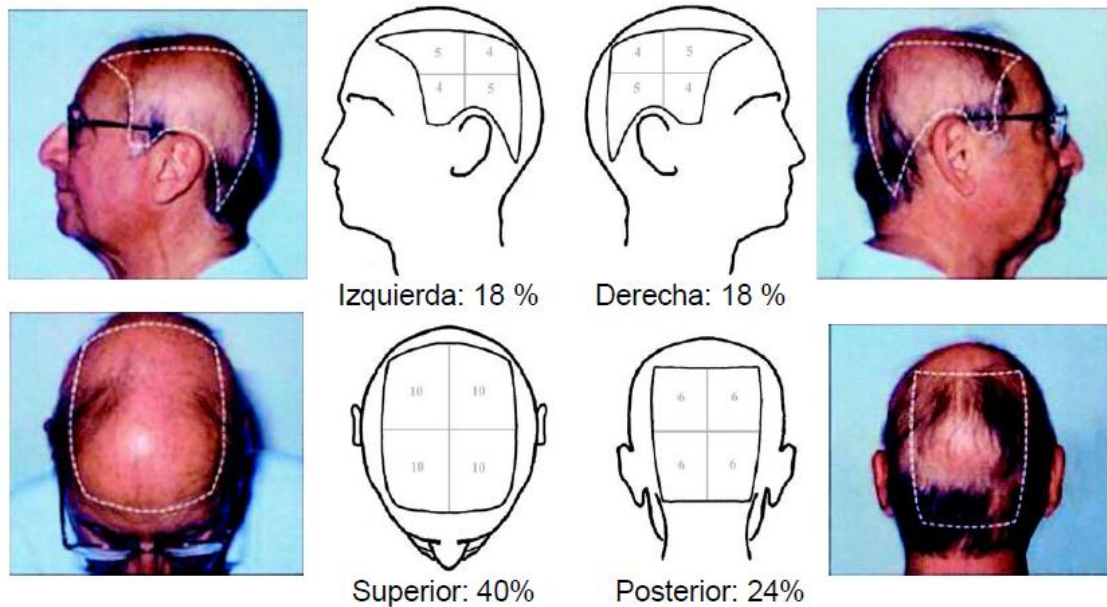
Variables de la enfermedad

Número de placas de alopecia	Es el número total de lesiones de alopecia areata en un paciente	Se registra en base al número de placas de alopecia que presenta cada paciente en la piel cabelluda Medición basal y final	Cuantitativa discreta/ Razón	Números enteros sin unidad de medida
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde la aparición de la primera placa de alopecia areata al día en que el paciente es incluido en el estudio	Se registra en base a la fecha de inicio de las placas de alopecia y la fecha de valoración por primera vez	Cuantitativa discreta/ Razón	Se registrará en meses y posteriormente se clasificarán en 5 grupos: a) <3 meses b) 3-12 meses c) 12-24 meses d) >2-5 años e) >5 años

Número de episodios de alopecia areata	Es la cantidad de veces que ha sufrido el mismo evento	Se registra el número de veces que el paciente haya presentado la enfermedad con repoblación completa de las placas antes del episodio por el cual fue incluido en este estudio	Cuantitativa discreta/ Razón	Números enteros
Tratamientos previos	Medios o prácticas reconocidas por la ciencia médica para el tratamiento de las QAs utilizadas hasta un día antes de ingresar al estudio	Se interrogará acerca de los tratamientos empleados	Cualitativa/ordinal	Si No
Tiempo de utilización de tratamamientos previos	Es el tiempo durante el cual el paciente utilizo algún tratamiento previo a la inclusión al estudio actual	Se interrogará durante cuánto tiempo utilizó el tratamiento previo	Cuantitativa/numérica	Días
Tiempo sin utilizar ningún tratamiento	Tiempo transcurrido desde la última vez que utilizo algún tratamiento	Se interrogara cuando fue la última vez que aplico algún tratamiento	Cuantitativa/numérica	Días
Pérdida de pelo en cuerpo	Define si el paciente ha perdido pelo en otra area del cuerpo que no sea	Se registra como la pérdida de pelo en cejas, barba, axilar, tronco,	Cualitativa ordinal /ordinal	B0= sin pérdida de pelo B1= alguna pérdida de pelo B2= 100% de pérdida

	la piel cabelluda	genitales y extremidades. De acuerdo a la pérdida de pelo se clasificará en 3 grupos: B0, B1 y B2.		de pelo
Afección ungueal	Define si el paciente tiene afección de las láminas ungueales en relación con la alopecia areata	Se realiza mediante la exploración visual de las 20 láminas ungueales y se registra si existen las siguientes alteraciones: depresiones punteadas (pits), traquioniquia, eritema moteado de la lúnula (spotting), onicomadesis, onicólisis, coiloniquia y estrías longitudinales. Posteriormente se clasificarán en 2 categorías: N0 y N1.	Cualitativa nominal/nominal	N0= sin afectación N1= afectación ungueal En caso de afectación ungueal se registrará el tipo y las uñas afectadas.

*Calculo de SALT score



RECURSOS HUMANOS

Dra. Edna Azucena Gaxiola Alvarez

Actividad: Revisión bibliográfica, elaboración del protocolo, obtención de la información, procesamiento de los datos, elaboración del informe final y divulgación de los resultados

Investigador responsable: Dr. Fermín Jurado y Dra. Antonieta Domínguez Gómez

Actividad: Obtención de los recursos materiales y financieros, revisión y autorización del protocolo de investigación, supervisión final de la respuesta terapéutica de la intervención.

Asesor metodológico: M. en C. María Luisa Peralta Pedrero

Actividad: Valorar validez del protocolo, asesoría en la obtención y captura de los datos, orientación para la obtención de resultados e interpretación de los mismos.

Dermatólogos que Evaluaran las fotografías de SALT score

Dra. Antonieta Domínguez y Dr. Cesar Maldonado

RECURSOS MATERIALES

- 40 Copias de las hojas de registro de datos
- 1 Cámara digital para las fotografías panorámicas
- 20 tubos de Capsaicina en ungüento al 0.075% (200 gramos cada uno)
- 20 tubos de Placebo (vehículo, 200 gramos cada uno)
- 1 Computadora con los siguientes programas: Microsoft Office XP, SPSS versión 10.

RECURSOS FÍSICOS

Consultorio para interrogatorio y las fotos panorámicas, escritorio y sillas para el médico y el paciente

FINANCIAMIENTO: Mixto

La capsaicina y el placebo serán proporcionados por el Laboratorio Remexa durante la totalidad del estudio. El resto de los recursos materiales serán financiados por el investigador principal

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	FECHA
Revisión Bibliográfica	Julio-Agosto 2010
Realización del protocolo	Agosto 2010
Reclutamiento y seguimiento de pacientes	Enero 2011- Enero 2012
Procesamiento y análisis de los datos	Febrero 2012
Elaboración del informe final	Febrero 2012
Divulgación de los resultados	Marzo 2012

METODO

Se identificó a los pacientes del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” con diagnóstico de alopecia areata en placas, de 18 a 60 años de edad que cumplieran los criterios de inclusión, se propuso participación en el estudio, los pacientes que aceptaron firmaron consentimiento informado.

Se realizó la aleatorización de los pacientes a uno de dos grupos y se les proporciono el tratamiento:

Grupo 1: Intervención 1: Placebo en aplicación tópica 2 veces al día (12hrs de intervalo)

Grupo 2: Capsaicina 0.075% en aplicación tópica 2 veces al día (12hrs de intervalo)

Se hizo la evaluación inicial: llenando el cuestionario con las variables descritas previamente (Anexo) y se tomaron fotografías panorámicas basales (4 vistas) mostrando las placas de alopecia areata, una foto dermatoscópica y diámetro mayor de la placa control.

Se dio seguimiento a los pacientes cada 4 semanas hasta el término del estudio (12 semanas) y se tomó un control fotográfico panorámico de la misma forma que la fotografía inicial, control dermatoscópico y diámetro mayor de la placa control a las 12 semanas para evaluar la repoblación y las variables de desenlace previamente enlistadas

Se realizó la estandarización de los dos dermatólogos que medirían el desenlace mediante 2 pruebas piloto evaluaran 10 pacientes con alopecia areata y registro de fotografías de evaluación SALT esto se realizó hasta documentar un acuerdo de 80%.

Una vez realizada la estandarización se realizó la evaluación del total de fotografías panorámicas de acuerdo a SALT 2 dermatólogos, el conteo de pelos de la placa control final se realizó en forma manual por el investigador, y el diámetro de la placa mayor se midió en las visitas inicial y final también por el investigador.

La repoblación se evaluó en base a los resultados de las evaluaciones de fotografías de SALT inicial y basal, la densidad de pelo por dermatoscopia se realizó mediante el conteo manual de pelos calculando el número de pelos vellosos, terminales y totales en la placa control a las 12 semanas, el diámetro mayor de la placa control mediante las mediciones obtenidas con vernier en la valoración inicial y a las 12 semanas, los efectos adversos prurito y ardor se interrogaron al paciente en sus visitas de seguimiento y el eritema se evaluó por el investigador. La adherencia al tratamiento se evaluó mediante la bitácora otorgada al paciente en la visita inicial. (Anexo).

CONSIDERACIONES ETICAS

RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN: Riesgo mayor al mínimo

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección III. Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

Título tercero, capítulo I, artículos 61-64. De la investigación de nuevos recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación. Cuando se realice investigación en seres humanos sobre nuevos (o se modifiquen) recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos o rehabilitación, además deberán solicitar autorización de la Secretaría presentando documentación requerida (ver Ley)

Título tercero, capítulo II, artículos 65-71. De la investigación farmacológica.

A cada paciente se le proporcionó una carta de consentimiento informado posterior a una explicación amplia y clara sobre la patología y los procedimientos a realizar, las molestias posibles de su aplicación, así como la intención del estudio.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos recolectados se analizaron con el programa SPSS v 16 determinando frecuencias y medidas de tendencia central en las variables socio-demográficas y clínicas y las describimos mediante tablas y gráficas.

Las variables de desenlace se analizaron de acuerdo a su naturaleza utilizando las pruebas chi cuadrada, t de student y U de Man Whitney para comparar las diferencias en ambas muestras se utilizó un valor con significancia estadística de $\leq 0.05\%$.

RESULTADOS

Se asignó aleatoriamente a tratamiento con capsaicina 17 pacientes y el mismo número a placebo.

A) COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS

En el grupo de capsaicina el promedio de edad fue ligeramente mayor.

El número de placas en el grupo placebo fue de 1 a 17 placas; 10 (59%) pacientes solo presentaban una placa. En el grupo de capsaicina fueron de 1 a 6 placas; 13 pacientes (76%) presentaron solo una placa. En ambos grupos predominó el sexo femenino en más del 70% de los casos.

17 (100%) pacientes asignados a capsaicina y 15 (88%) pacientes asignados a placebo tuvieron un salto menor de 25%.

Con respecto al tiempo de evolución la distribución fue irregular en ambos grupos ya que en el grupo control fue desde 1 semana hasta 12 meses en cambio en el grupo de capsaicina fue desde 1 semana hasta 36 meses.

CUADRO 1 (COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS)

Característica	Capsaicina n=17	Placebo n=17	Significancia estadística (p)
Edad (X, DS)	38±8	33±11	0.217*
Sexo (n%)			
Femenino	13 (77%)	12 (71%)	
Masculino	4 (24%)	5 (29%)	0.69**
Evolución meses (Md+-Ri)	2±1.5	1±1.2	0.346***
#Placas Md+-Ri	1±0	1±1	0.26***
SALT	5±4.6	8.3±4.3	0.70***
Diametro mayor placa control Md±Ri	2.5±1.2	2.2±1.4	0.74***

*T de student

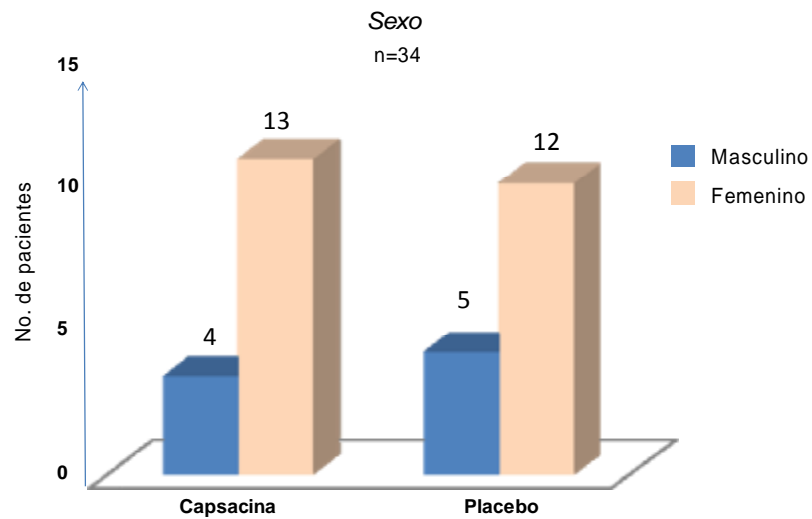
** Chi²

*** U de Mann-Whitney

Variables sociodemográficas

Sexo

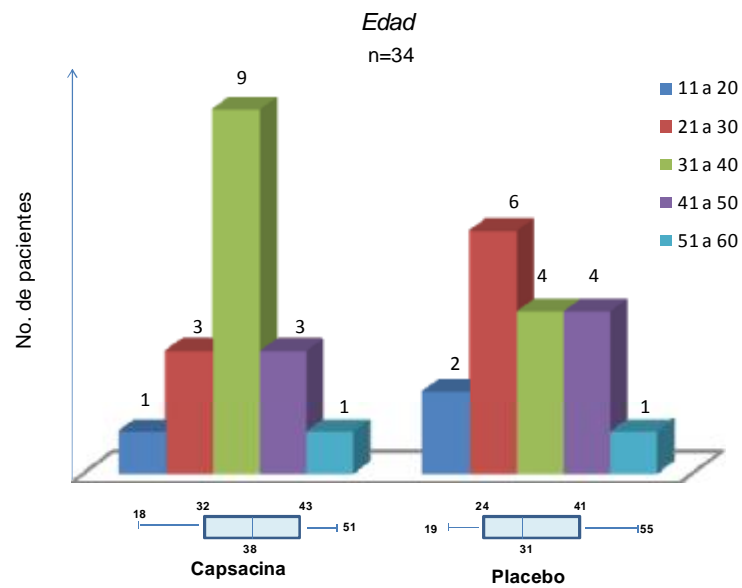
Descripción	Capsacina n=17	Placebo n=17	p
Sexo			
Masculino	4 (23.5%)	5 (29.5%)	0.69 (chi ²)
Femenino	13(76.5%)	12(70.5%)	
R= M / F	0.3	0.4	



Fuente consulta general del CDP

Edad

Descripción	Capsacina n=17	Placebo n=17	P
Edad (años)			
Promedio	37.5	33.4	
Q ₂₅	32	24	
Q ₅₀	38	31	
Q ₇₅	43	41	
Mínimo-Máximo	18 -51	19 -55	0.217 (T student)

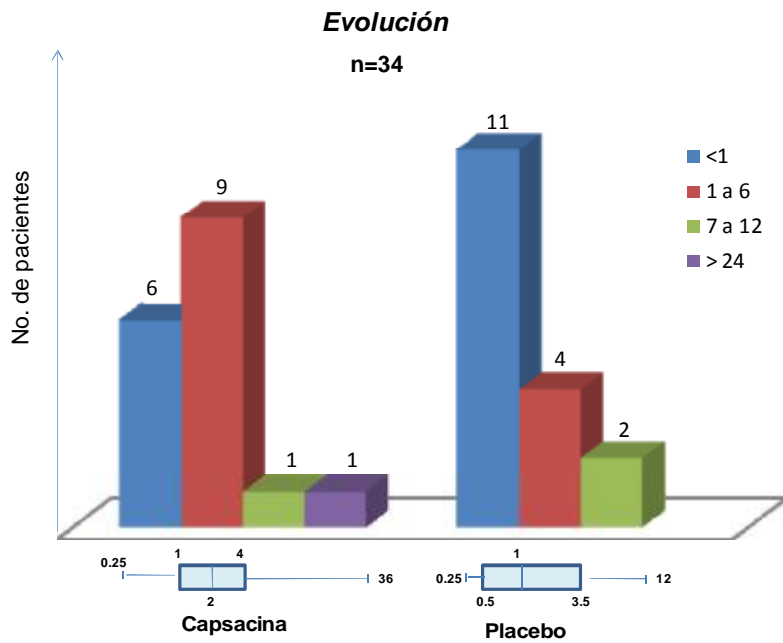


Fuente consulta general del CDP

Variables clínicas

Evolución

Descripción	Capsacina n=17	Placebo n=17	P
Evolución (meses)			
Promedio	4.8	2.5	
Q ₂₅		0.5	
Q ₅₀		1	
Q ₇₅		3.5	
Mínimo-Máximo	0.25 a 36	0.25 a 12	0.304 (T student)

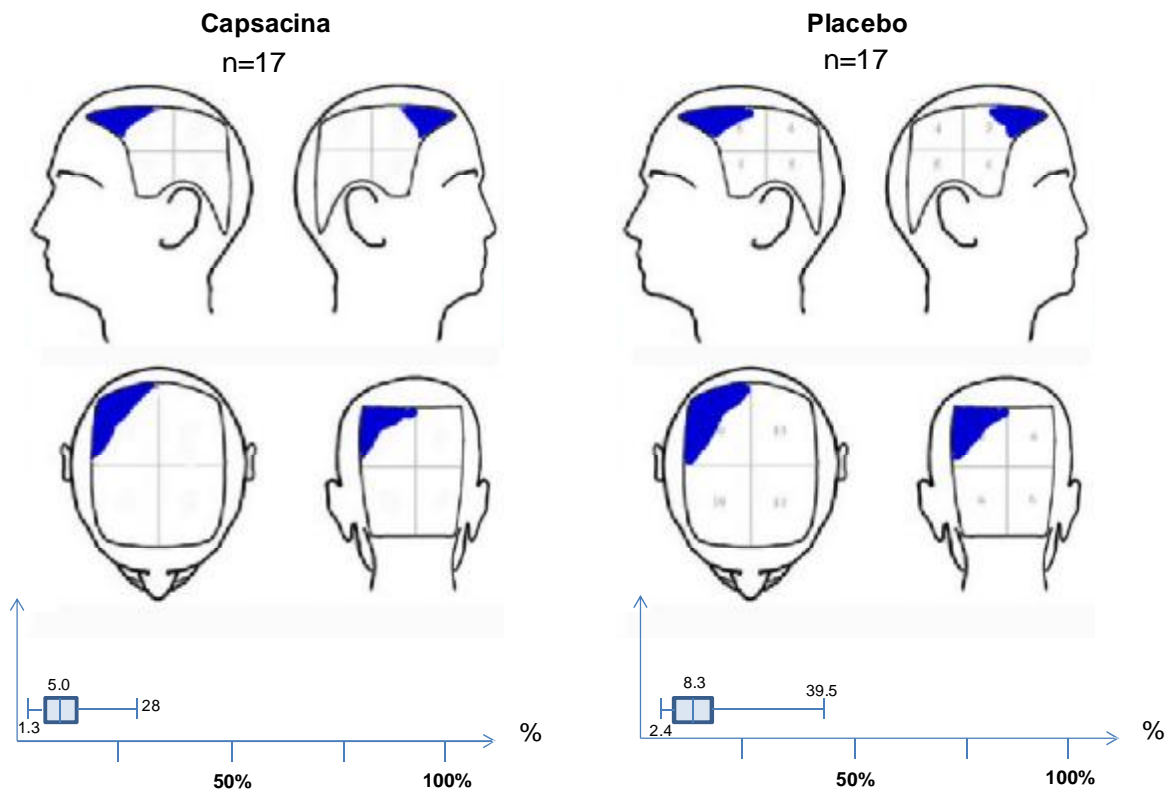


Fuente consulta general del CDP

Severidad de la alopecia areata por SALT score basal

	<i>Capsacina</i> n=17	<i>Placebo</i> n=17	P U de Mann-Whitney
SALT SCORE BASAL			
S1 (1 a 24%)	17 (100%)	15 (88.23%)	
S2 (25 a 49%)	0	2 (11.77)	
S3 (50 a 74%)	0	0	
S4 (75 a 99%)	0	0	
S5 (100%)	0	0	0.705

Severidad de la alopecia areata por SALT score basal



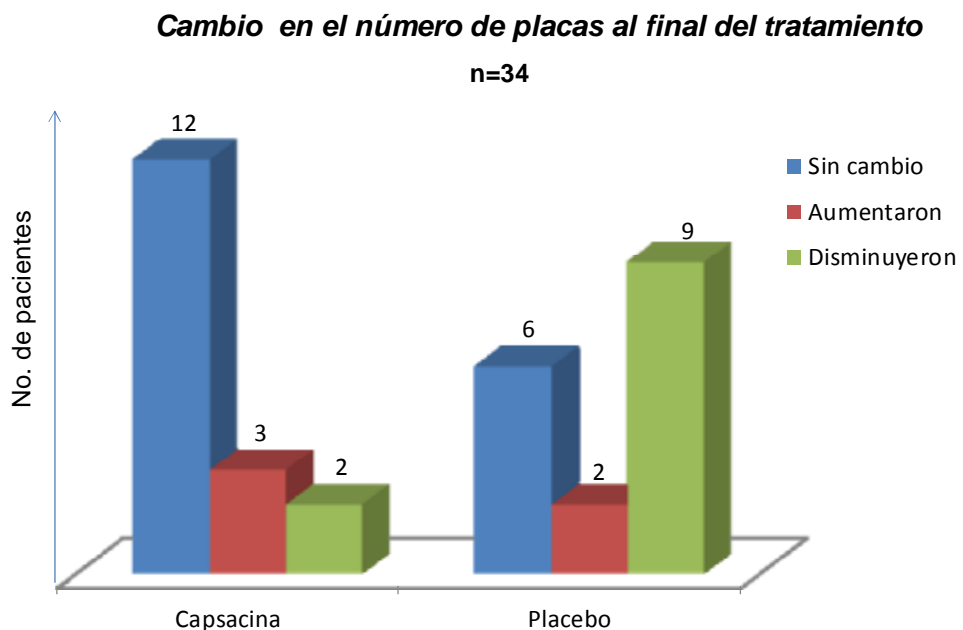
Medidas de efectividad

Número de placas iniciales y finales

En el grupo de capsaicina el 71% no presento cambios en el número de placas al inicio y al final del tratamiento, en 18% aumentaron las placas y el 12% disminuyo.

En el grupo de control 35% continuo sin cambio 53% mejoro y 12% se incrementó el número de placas.

No. de placas	Capsacina n=17	Placebo n=17	P (chi ²)
<i>Iniciales - Finales</i>			
Sin cambio	12(71%)	6(35%)	
Aumentaron	3(18%)	2 (12%)	
Disminuyeron	2(12%)	9 (53%)	0.098



Fuente consulta general del CDP

SALT SCORE y REPOBLACION

En el grupo placebo el SALT inicial en promedio (mediana+-Ri) fue 8.3 +-4.3 y final 4.2 +-3.9 aportando una diferencia de 4 puntos porcentuales.

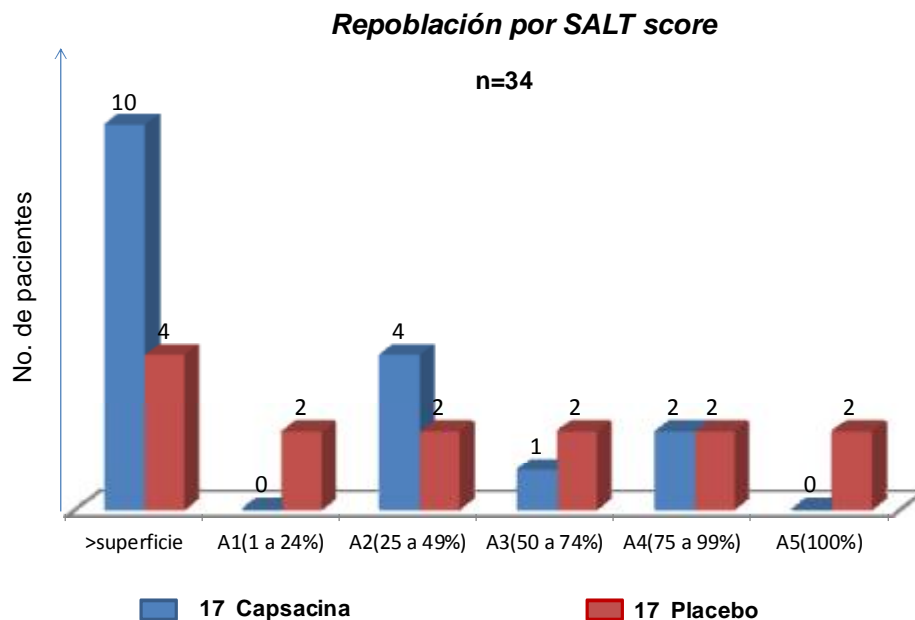
En el grupo de capsaicina el SALT inicial fue de 5 +- 5 y el final 5.5+-6

Con diferencia de medio punto porcentual.

Considerando el porcentaje de repoblación por SALT no se observaron diferencias

REPOBLACION POR SALT SCORE

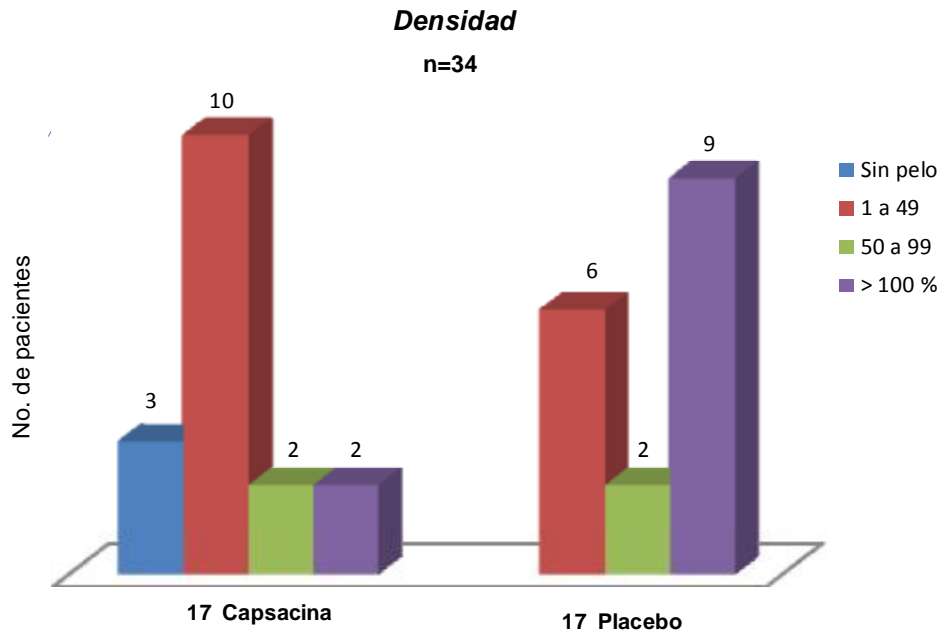
Respuesta	Capsacina	Placebo	p
>superficie	10 (58.3%)	5 (29.4%)	
A1(1 a 24%)	0	4 (23.5%)	
A2(25 a 49%)	4(23.5%)	2(11.7%)	
A3(50 a 74%)	1(5.88%)	2(11.7%)	
A4(75 a 99%)	2(11.74%)	2(11.7%)	
A5(100%)	0	2(11.7%)	0.123



Densidad de pelo por cm² en la placa control

En el grupo de capsaicina el 83% de los pacientes incrementaron su densidad mientras que en el grupo placebo el incremento fue del 100%. Cuadro de densidad.

Densidad (%)	Capsacina n=17	Placebo n=17	P
Sin pelo	3 (17.6%)	0	
1 a 49	10 (58.8%)	6 (35.3%)	
50 a 99	2 (11.8%)	2 (11.8%)	
+ de 100 pelos (incontables)	2 (11.8%)	9 (52.9%)	0.187

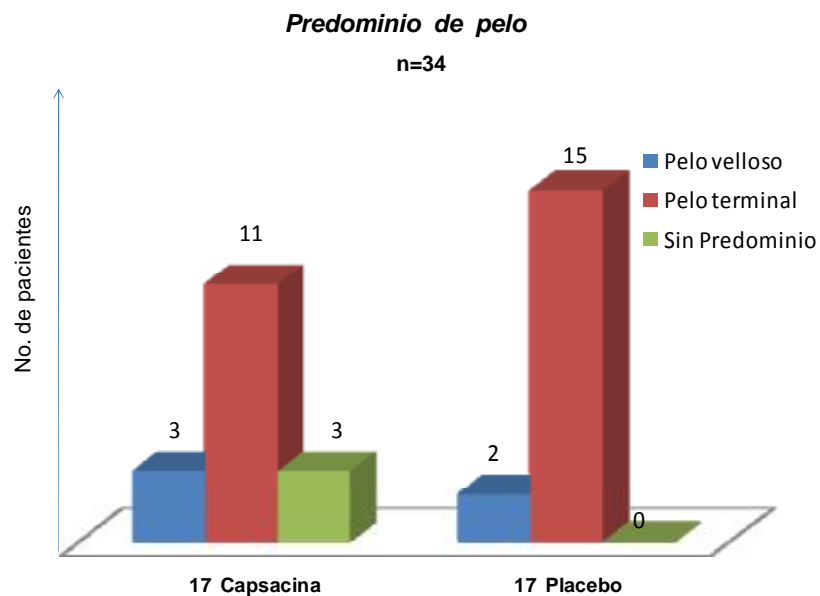


Fuente consulta general del CDP

Tipo de pelo predominante en la placa control a las 12 semanas

Los pacientes que presentaron predominio de pelo terminal en la placa control a las 12 semanas fueron 11 (64%) en el grupo Capsaicina y 15 (88%) en el grupo Placebo. El 18% de los pacientes del grupo Capsaicina tuvieron predominio de pelo velloso y en el Grupo placebo el 12%

Predominio de pelo	Capsacina n=17	Placebo n=17
Pelo Velloso	3 (18%)	2 (12%)
Pelo Terminal	11 (64%)	15 (88%)
Sin Predominio	3 (18%)	0



Fuente consulta general del CDP

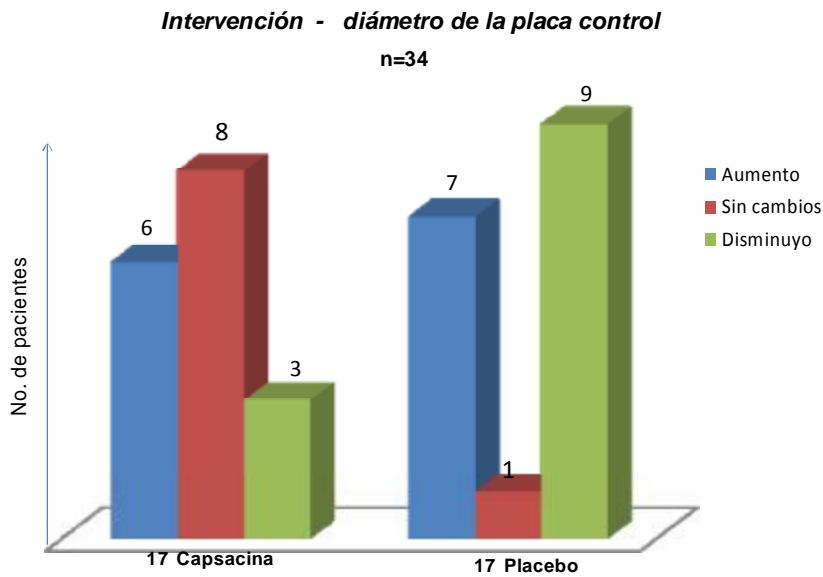
Diámetro de la placa control inicial y final (Md +-Ri)

El diámetro de la placa control en el grupo placebo inicial fue de 2.4cm y el final 2.2 con una diferencia de 2mm y en el grupo de capsaicina inicial de 2.5 y final de 3.2 incrementando 0.7mm

El diámetro final de la placa control aumento en el 41% de los pacientes en el grupo Placebo y en 35% del grupo Capsaicina. Permaneció sin cambios en el 5.9%% del grupo Placebo y en 47.1% del grupo Capsaicina y tuvo mejoría en 52.9% del grupo Placebo y en 17.6% del grupo capsaicina.

<i>Ø Placa control</i>	Capsacina n=17	Placebo n=17	<i>p</i>
Aumento	6(35.5%)	7(41.2%)	
Sin cambios	8(47.1%)	1(5.9%)	
Disminuyo	3(17.6%)	9(52.9%)	0.003

Capsaicina vs placebo en Tx de Alopecia Areata en placas



Fuente consulta general del CDP

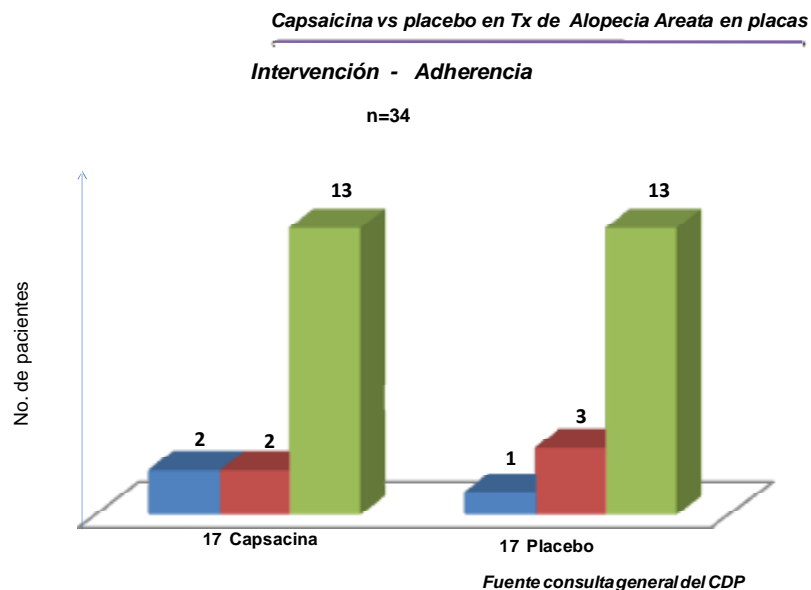
Efectos adversos.

De la totalidad de pacientes en el estudio 6 pacientes presentaron efectos adversos, todos ellos del grupo Capsaicina. El prurito y el ardor fue referido por el paciente y el eritema fue evaluado por el investigador. 4 pacientes presentaron eritema leve. 1 paciente presento ardor leve y 1 paciente presento ardor leve más eritema leve.

Evaluación de la adherencia.

En ambos grupos la adherencia fue superior al 80%; 3 pacientes tuvieron mala adherencia 2 de los cuales pertenecieron al grupo capsaicina.

Adherencia	Capsaicina n=17	Placebo n=17	P
Mala	2(11.8%)	1(5.9%)	
Regular	2(11.8%)	3(17.6%)	
Buena	13(76.5%)	13(76.5%)	0.766



DISCUSION

Numerosos agentes terapéuticos han sido descritos para el tratamiento de la Alopecia areata. Ninguno ha demostrado ser curativo o preventivo. Existe poco avance en el tratamiento de esta enfermedad en la última década. No se ha encontrado algún tratamiento considerado como de elección, lo que justifica la investigación en esta área.

La idea de utilizar capsaicina en Alopecia Areata surge de la teoría que involucra al sistema nervioso central y el que tiene que ver con el papel de los neuropeptidos en la enfermedad. La capsaicina puede liberar sustancia P y Peptido relacionado al gen de la calcitonina y después de aplicaciones repetidas depleta las neuronas de Sustancia P.

Existen estudios piloto previos en donde se utiliza capsaicina en crema al 0.075% y se observó una repoblación significativa inicial de pelo veloso a los 21 días. Existe también un estudio de Ehani en donde se compara capsaicina crema con clobetasol 0.05% durante 6 semanas. Se encontró también aquí aumento en la repoblación de pelo veloso inicialmente pero al final del estudio no existió diferencia en cuanto al pelo terminal o cosméticamente aceptable en ambos grupos.

En 2010 Alkhalifha A, Shapiro J y Colaboradores, realizaron una actualización sobre los tratamientos disponibles para alopecia areata, se sugiere en esta revisión la realización de un ensayo clínico controlado que compare capsaicina

contra placebo, antes de poder recomendar a la capsaicina como terapéutica en alopecia areata.

La relevancia de este estudio radica en que es el primer ensayo clínico controlado que compara capsaicina contra placebo en pacientes con alopecia areata en placas con un seguimiento a 12 semanas.

La distribución de los pacientes incluidos en el estudio fue similar en ambos grupos en cuanto al sexo, edad, tiempo de evolución y severidad de la alopecia areata.

En cuanto a edad no existen diferencias clínicamente significativas ni que puedan repercutir en los resultados. En relación al sexo los resultados serán extrapolables principalmente a mujeres ya que la mayoría de los participantes correspondieron a mujeres. Ambos grupos tuvieron una evolución corta. Solo 1 de los pacientes en el grupo capsaicina tuvo una evolución de 36 meses. En alopecia areata las guías de investigación publicadas por Olsen en 2011⁶⁹ señalan que la duración del episodio actual al momento del estudio es un marcador de potencial repoblación espontánea. Siendo estos mayores en los 2 primeros años y menos probables después de 5 años. Por lo que todos los pacientes del estudio se encuentran en el mismo rango de actividad de la enfermedad.

Los resultados de estudio son extrapolables a pacientes con SALT S1 (menor a 25%) y S2 (26 a 49%) lo que se traduce clínicamente en pacientes con alopecia

areata leve. Las características clínicas iniciales fueron comparables en ambos grupos.

En cuanto al número de placas el grupo placebo tuvo menor porcentaje de pacientes con una sola placa pero el rango del número de placas fue mayor, en comparación con el grupo experimental. Esto no tiene impacto en el tratamiento porque los pacientes siguen perteneciendo al grupo de AA leve. SALT S1 y S2.

Aunque el número de placas no se modificó en el doble de número de pacientes en el grupo de capsaicina con el grupo de placebo esto parece obedecer a que las placas no desaparecieron sino disminuyeron de tamaño.

Considerando el porcentaje de repoblación por salt no se observaron diferencias entre los grupos.

Sin embargo analizando el SALT inicial con el final encontramos una diferencia mayor en el grupo placebo que en el grupo control lo cual se relaciona con el hallazgo reportado anteriormente del número de placas en donde también se refleja que mayor número de pacientes con capsaicina no mejoraron en el grado de afección de la AA.

Al observar la densidad de la placa control se ratifica que inclusive el incremento de la densidad fue menor en los pacientes tratados con capsaicina que con placebo.

En el estudio referencia realizado por Ehani en 2010 así como en los estudios previos en los que se utilizó capsaicina se observó aumento en la densidad de pelo velloso en las primeras 3 a 4 semanas (21 días). En nuestro estudio el punto

de interés fue medir este parámetro al final del estudio (12 semanas). No se encontró diferencia entre el predominio de pelo terminal o velloso en ambos grupos, predominando en los dos el pelo terminal 64% de los pacientes con capsacina y 88% de los pacientes con placebo. Y predominio de pelo velloso en 18% de los pacientes con capsaicina y 12% de los pacientes con placebo.

Sugiriendo esto que la capsaicina como se ha reportado antes inicialmente podría tener una respuesta acelerada en cuanto a la repoblación con pelo velloso pero que este efecto no se sostiene a largo plazo y en la evaluación las 12 semanas no existió diferencia en la densidad de pelo por cm² ni en el predominio del tipo de pelo.

En la evaluación del diámetro mayor de la placa control inicial y basal se obtuvo una $p=0.035\%$. En los pacientes con capsaicina se observó un incremento en los promedios del diámetro mayor en tanto en los pacientes con placebo se observó una moderada disminución.

PLACEBO PROMEDIO DE PLACA CONTROL INICIAL-FINAL: 3.465 a 2.835

CAPSAICINA PROMEDIO DE PLACA CONTROL INICIAL-FINAL: 3.141 a 3.429

CONCLUSIONES

- Los resultados obtenidos no corroboran la hipótesis inicialmente planteada
- Por lo tanto el estudio nos permite afirmar que la capsaicina no es efectiva en el tratamiento de la alopecia en áreas.
- No se demostró diferencia estadísticamente significativa en el tratamiento con capsaicina 0.075% ungüento o placebo en pacientes con alopecia areata en placas de severidad leve.
- Los efectos adversos de capsaicina fueron mayores que los del grupo placebo, pero esto no influyo en la adherencia al tratamiento.

ICONOGRAFIA:

En ambos grupos de estudio se observó respuesta similar, algunos pacientes aumentaron la severidad de la alopecia areata, otros permanecieron sin grandes cambios y en algunos se observa mejoría importante

A continuación fotografías en formato de evaluación SALT

Pacientes con aumento en la severidad de la alopecia areata

CAPSAICINA



Inicial

Final

Placebo



Inicial

Final

Pacientes sin grandes cambios en la severidad de la alopecia areata

Capsaicina



Inicial

Final



Inicial

Final

Pacientes con notable mejoría en la severidad de la alopecia areata

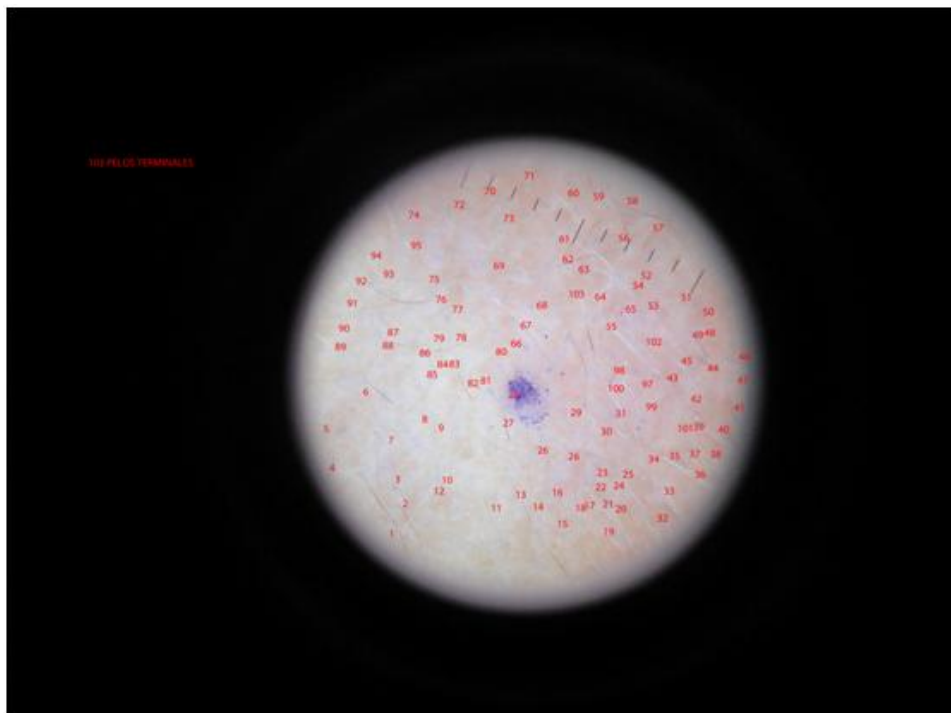
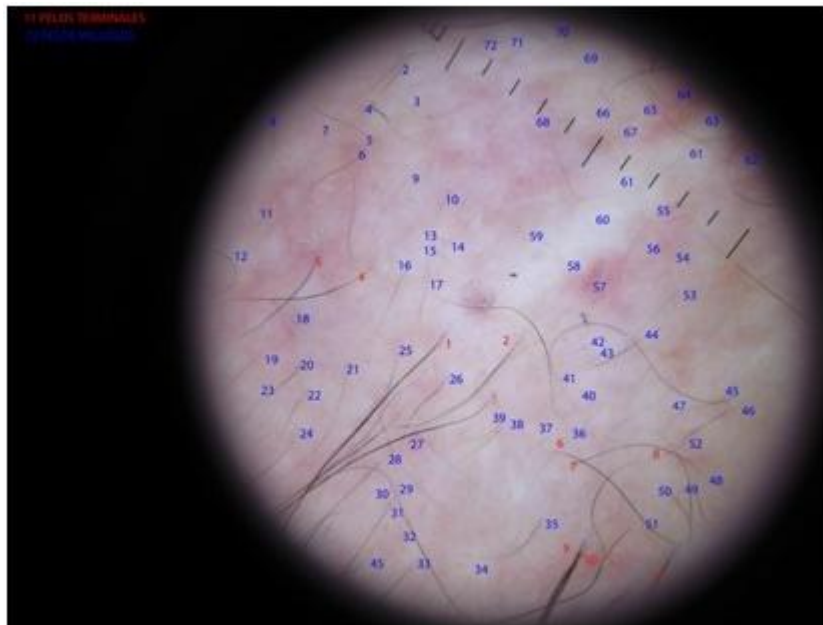
Capsaicina



Placebo



DENSIDAD DERMATOSCOPICA DE PELO POR CM²



ANEXOS

FARMACOS CUYO EFECTO ADVERSO ES LA ALOPECIA

<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la ECA: captopril, enalapril, moexipril, ramipril • Alopurinol • Amiodarona • Anfetaminas ^a • Anti-inflamatorios no esteroideos y analgésicos: ibuprofeno, indometacina, naproxeno • Andrógenos ^{a,d} • Anticoagulantes: cumarínicos, heparina ^a • Antiepilépticos: carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, troxidona, vigabatrina ^a • Antipsicóticos: flupentixol, fluenazina • Antitiroideos: carbimazol, yodo, tiouracilo ^a • Supresores del apetito • Inhibidores de la aromatasa: fadrozol, vorozol ^{a,d} • Benzimidazoles: albendazol, mebendazol • -bloqueadores: levobunolol, metoprolol, nadolol, propanolol, timolol ^a • Bromocriptina • Buspirona • Busulfán ^b • Butirofenonas • Cataridina • Colestiramina • Cloranfenicol • Cidofovir 	<ul style="list-style-type: none"> • Cimetidina • Clonazepam • Clotrimazol • Colchicina • Anticonceptivos orales e • Danazol • Diclofenaco • Dixirazina • Diazóxido • Etambutol • Etionamida • Gentamicina • Glatiramer, acetato • Glibenclamida • Sales de oro • G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos • Haloperidol • Fibratos: clofibrato, fenofibrato • Inmunoglobulinas • Indandionas • Indinavir ^a • Interferones ^a • Ácido isonicotínico c • Leflunomida ^a • Levodopa • Litio ^a • Maprotileno • Mesalazina • Metildopa • Metisergida • Metirapone • Minoxidil ^e 	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido nicotínico • Nitrofurantoína • Octreótido • Olanzapina • Pentosona, polisulfato • Fenindiona • Piroxicam • Potasio, tiocianato • Piridostigmina • Retinol (vitamina A) ^a • Retinoides: acitretin, etretinato, isotretinoína ^a • Risperidona • Salicilatos • Inhibidores de la recaptura de serotonina: fluoxetina, paroxetina a • Espironolactona • Sulfasalazina • Tamoxifeno • Terbinafina • Tiamfenicol • Trimetadiona • Tiroxina • Tocoferol (vitamina E) • Trazodona • Triazoles (fluconazol, itraconazol) • Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina • Triparanol • Vasopresina
<p>a Establecido por múltiples reportes b Puede producir alopecia permanente c Puede producir efluvio anágeno d Puede producir alopecia androgenética e Puede producir efluvio telógeno 3 meses después de suspenderlo</p>		

FARMACOS UTILIZADOS EN QUIMIOTERAPIA QUE OCASIONAN ALOPECIA POR EFLUVIO TELOGENO

Doxorubicina (adriamicina) Ciclofosfamida Daunorubicina Docetaxel Epirubicina Etoposido Ifosfamida	Inhibidores de la multicitinasa: dasatinib, nilotinib, sorafenib Irinotecan Paclitaxel Topotecan Vindesina Vinorelbina Amsacrina Bleomicina	Busulfan Citarabina 5-fluorouracilo Gemcitabina Lomustina Melfalan Metotrexate
--	---	--

Citas bibliograficas:

- Tosti A, Pazzaglia M. Drug reactions affecting hair: Diagnosis. Dermatol Clin 2007; 25: 223-231.
- Pillans PI, Woods DJ. Drug-associated alopecia. Int J Dermatol 1995; 34(3): 149-158.

• **HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Intervenció No. _____

No. Expediente: _____

Fecha: _____

Nombre: _____

Domicilio: _____

Calle

Número

Colonia

Municipio

Código postal

Estado: _____

Telefono: _____

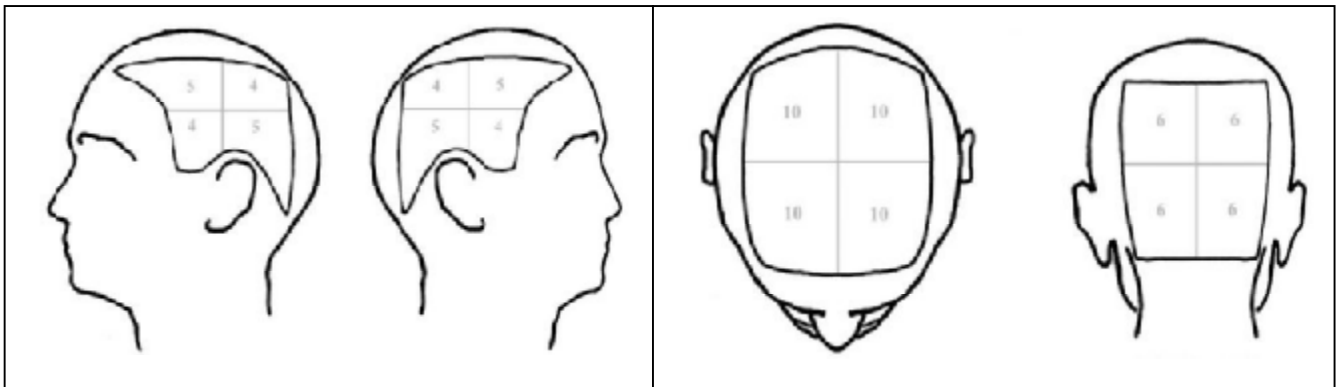
Escolaridad: () Primaria () Secundaria () Bachiletrato o técnica () Licenciatura

Estado civil: () soltero () Casado () viudo () Unión libre () otro _____

Edad : _____

Sexo: () Femenino () Masculino

ESQUEMA DE PLACA CONTROL



Tiempo de evolución: _____

No. De episodios previos: _____

No. Placas de alopecia

INICIAL	FINAL

Tratamientos Previos: Si () No () Cuales: _____

Tiempo de utilización de tratamientos previos: _____

Tiempos sin utilizar ningún tratamiento: _____

Diametro de la placa control:

INICIAL	FINAL

EVALUACION SALT

INICIAL	FINAL

REPOBLACIÓN: _____

PERDIDA DE PELO EN CUERPO:

B0= sin perdida de pelo

B1=Alguna perdida de pelo segmentos afectados _____

B2= 100% de perdida de pelo

AFECCIÓN UNGUEAL

N0= Sin afección ungueal

N1= Afección ungueal. Tipo de afección: _____

DENSIDAD DERMATOSCOPICA DE PELO VELLOSO: _____

DENSIDAD DERMATOSCOPICA DE PELO TERMINAL: _____

DENSIDAD DERMATOSCOPICA TOTAL: _____

EFFECTOS ADVERSOS: Presente () Ausente ()

ARDOR: Ausente () Leve () Moderado () Severo ()

PRURITO: Ausente () Leve () Moderado () Severo ()

ERITEMA: Ausente () Leve () Moderado () Severo ()

HOJA DIARIA DE APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO PARA EL PACIENTE

Nombre del paciente: _____

Fecha de inicio: _____

Medicamento: 17- valerato de betametasona en loción capilar

Día	Aplicación del medicamento		¿Por qué?
	Sí	No	
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			

**CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA
CARTA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO**

México D.F. a _____ de _____ del 20

A quién corresponda

Por medio de la presente yo:

declaro libre y voluntariamente que acepto ser ingresado en el presente protocolo:
**“EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDE TÓPICO DE ALTA POTENCIA
COMPARADO CON PSORALENO TOPICO Y LUZ ULTRAVIOLETA TIPO A EN ALOPECIA
AREATA DE PLACAS MULTIPLES”**

Se me ha informado enteramente del padecimiento que presento, así como del estudio mismo, los procedimientos que se realizarán y los efectos adversos que podré enfrentar con el uso del tratamiento.

Reconozco que los tratamientos empleados y su vía de administración llevan la finalidad de resolver o en su defecto mejorar mi padecimiento.

También acepto el compromiso que implica mi participación en la investigación, para la obtención de resultados fidedignos, por lo que reconozco la importancia de seguir en lo posible las indicaciones otorgadas por el personal que dirige el estudio.

Nombre del paciente: _____

Nombre del tutor: _____

Firma del Paciente o tutor

Nombre y firma del Testigo

HOJA DE RECOLECCION DE SALT

FOTOGRAFIA 1

X 0.18 = _____

X 0.18 = _____

X 0.40 = _____

X 0.24 = _____

S0: Sin pérdida de pelo
 S1: <25%
 S2: 25-49%
 S3: 50-74%
 S4: 75-99%
 S5: 100% pérdida de pelo

FOTOGRAFIA 2

X 0.18 = _____

X 0.18 = _____

X 0.40 = _____

X 0.24 = _____

S0: Sin pérdida de pelo
 S1: <25%
 S2: 25-49%
 S3: 50-74%
 S4: 75-99%
 S5: 100% pérdida de pelo

FOTOGRAFIA 3

X 0.18 = _____

X 0.18 = _____

X 0.40 = _____

X 0.24 = _____

S0: Sin pérdida de pelo
 S1: <25%
 S2: 25-49%
 S3: 50-74%
 S4: 75-99%
 S5: 100% pérdida de pelo

FOTOGRAFIA 4

X 0.18 = _____

X 0.18 = _____

X 0.40 = _____

X 0.24 = _____

S0: Sin pérdida de pelo
 S1: <25%
 S2: 25-49%
 S3: 50-74%
 S4: 75-99%
 S5: 100% pérdida de pelo

FOTOGRAFIA 5

X 0.18 = _____

X 0.18 = _____

X 0.40 = _____

X 0.24 = _____

S0: Sin pérdida de pelo
 S1: <25%
 S2: 25-49%
 S3: 50-74%
 S4: 75-99%
 S5: 100% pérdida de pelo

FOTOGRAFIA 6

X 0.18 = _____

X 0.18 = _____

X 0.40 = _____

X 0.24 = _____

S0: Sin pérdida de pelo
 S1: <25%
 S2: 25-49%
 S3: 50-74%
 S4: 75-99%
 S5: 100% pérdida de pelo

FOTOGRAFIA 7

X 0.18 = _____

X 0.18 = _____

X 0.40 = _____

X 0.24 = _____

S0: Sin pérdida de pelo
 S1: <25%
 S2: 25-49%
 S3: 50-74%
 S4: 75-99%
 S5: 100% pérdida de pelo

FOTOGRAFIA 8

X 0.18 = _____

X 0.18 = _____

X 0.40 = _____

X 0.24 = _____

S0: Sin pérdida de pelo
 S1: <25%
 S2: 25-49%
 S3: 50-74%
 S4: 75-99%
 S5: 100% pérdida de pelo

FOTOGRAFIA 9

X 0.18 = _____

X 0.18 = _____

X 0.40 = _____

X 0.24 = _____

S0: Sin pérdida de pelo
 S1: <25%
 S2: 25-49%
 S3: 50-74%
 S4: 75-99%
 S5: 100% pérdida de pelo

FOTOGRAFIA 10

X 0.18 = _____

X 0.18 = _____

X 0.40 = _____

X 0.24 = _____

S0: Sin pérdida de pelo
 S1: <25%
 S2: 25-49%
 S3: 50-74%
 S4: 75-99%
 S5: 100% pérdida de pelo

FOTOGRAFIA 11

X 0.18 = _____

X 0.18 = _____

X 0.40 = _____

X 0.24 = _____

S0: Sin pérdida de pelo
 S1: <25%
 S2: 25-49%
 S3: 50-74%
 S4: 75-99%
 S5: 100% pérdida de pelo

FOTOGRAFIA 12

X 0.18 = _____

X 0.18 = _____

X 0.40 = _____

X 0.24 = _____

S0: Sin pérdida de pelo
 S1: <25%
 S2: 25-49%
 S3: 50-74%
 S4: 75-99%
 S5: 100% pérdida de pelo

Ensayo clínico controlado Capsaicina vs placebo en Alopecia Areata en placas

Inten	Sexo	Edad	Evolución	NplacasI	NplacasF	SALT I	SALT F	FPB.COM	DENSIDAD OVI	%VELOS	INTERMINAL	PREDOMINIO	DIAMETRO I	DIAMETRO F	ADHERENCIA	E ADORSO	FRUITO	AFDCR	CRITIVA	EPIS PREVI	TK PREVI	OTRA PATECPO	UNIAS
1	F	41 años	1mes	6	3	16	13	35%	7/CM2	100%	0%	VELOCSD	4.8	3.5	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
2	F	41 años	2.5meses	1	1	2.4	4.2	-75%	6/CM2	0%	:00%	TERMINAL	1.9	2.2	MALA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
3	F	40 años	2meses	1	2	3.3	3.3	-14%	16/CM2	87%	13%	VELOCSD	2.0	2.5	REGULAR	S	NO	LEVE	LEVE	0	NO	NO	NO
4	M	13 años	12meses	1	1	5.4	6.5	-22%	0/CM2	0%	0%	NINGUNO	6.1	5.1	BUENA	NO	NO	NO	NO	1	NO	NO	NO
5	M	25 años	1mes	1	1	5.2	5.1	2%	145/00/CM2	0%	:00%	TERMINAL	2.8	4.3	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	SI	NO
6	F	34 años	2.5meses	6	6	23	15	31%	0/CM2	0%	0%	NINGUNO	2.5	3.0	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
7	M	35 años	4meses	9	24	12	34	-188%	10/CM2	0%	:00%	TERMINAL	3.0	5.3	REGULAR	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
8	F	55 años	2.5meses	2	2	3.3	2.3	14%	30/CM2	12%	87%	TERMINAL	2.2	1.5	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
9	F	51 años	2meses	3	3	1.7	1.7	-3%	2/CM2	0%	:00%	TERMINAL	5.6	5.4	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
10	F	43 años	5meses	1	1	1.4	1.3	-33%	45/CM2	0%	:00%	TERMINAL	1.5	1.5	MALA	S	NO	LEVE	NO	0	NO	NO	NO
11	F	30 años	4meses	1	1	28	13	52%	58/CM2	0%	:00%	TERMINAL	5.6	5.5	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
12	F	30 años	2.5meses	1	1	1.4	0.9	33%	47/CM2	0%	:00%	TERMINAL	1.0	1.0	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
13	F	31 años	1mes	3	3	40	15	62%	145/00/CM2	0%	:00%	TERMINAL	5.3	5.1	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
14	F	38 años	2meses	1	1	1.2	3	33%	15/CM2	0%	:00%	TERMINAL	3.6	3.5	BUENA	S	NO	NO	LEVE	0	NO	NO	NO
15	F	47 años	1mes	1	0	3.9	0	100%	145/00/CM2	0%	:00%	TERMINAL	1.4	0.0	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
16	M	45 años	4meses	6	9	13	21	-68%	0/CM2	0%	0%	NINGUNO	4.2	4.2	MALA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
17	F	23 años	2.5meses	1	1	2.4	3.5	-50%	145/00/CM2	0%	:00%	TERMINAL	2.0	2.3	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
18	M	20 años	2.5meses	1	2	9.2	11	-22%	33/CM2	100%	0%	VELOCSD	8.2	8.5	REGULAR	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
19	F	35 años	1mes	1	1	4.5	4.1	10%	61/CM2	0%	:00%	TERMINAL	2.1	2.2	BUENA	NO	NO	NO	NO	1	NO	NO	NO
20	M	48 años	3meses	1	1	5.1	5.5	-9%	45/CM2	100%	0%	VELOCSD	4.4	4.4	BUENA	NO	NO	NO	NO	1	NO	NO	NO
21	M	29 años	1mes	1	1	3.2	5.4	-71%	14/CM2	0%	:00%	TERMINAL	3.0	4.2	REGULAR	S	NO	NO	LEVE	0	NO	NO	NO
22	F	33 años	3.6meses	1	1	3	2	33%	24/CM2	0%	:00%	TERMINAL	1.4	1.4	BUENA	S	NO	NO	LEVE	0	NO	NO	NO
23	M	48 años	12meses	5	1	11	8.4	21%	145/00/CM2	0%	:00%	TERMINAL	5.2	5.2	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
24	F	28 años	1mes	1	1	5	9	-80%	17/CM2	26%	74%	TERMINAL	2.5	3.2	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
25	F	35 años	2.5meses	2	0	9.2	1	89%	145/00/CM2	0%	:00%	TERMINAL	1.8	0.0	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
26	F	37 años	3meses	1	0	1.2	1	92%	145/00/CM2	0%	:00%	TERMINAL	2.1	0.0	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
27	M	13 años	3meses	1	0	10	7.2	29%	145/00/CM2	0%	:00%	TERMINAL	1.7	0.0	REGULAR	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
28	F	35 años	5meses	1	0	6.3	0.5	93%	145/00/CM2	0%	:00%	TERMINAL	2.4	0.0	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
29	F	30 años	1mes	1	0	3	1	67%	145/00/CM2	0%	:00%	TERMINAL	2.2	0.0	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
30	F	28 años	7meses	2	1	1.7	2.4	86%	61/CM2	0%	:00%	TERMINAL	5.7	2.1	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
31	F	37 años	4meses	1	2	4.6	1.7	-61%	57/CM2	100%	0%	VELOCSD	3.3	3.3	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
32	F	23 años	3meses	17	10	33	43	-31%	8/CM2	0%	:00%	TERMINAL	4.7	4.9	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
33	F	23 años	2.5meses	1	0	3	0	100%	145/00/CM2	0%	:00%	TERMINAL	1.3	0.0	BUENA	NO	NO	NO	NO	0	NO	NO	NO
34	F	38 años	1mes	1	1	1.9	2.3	-47%	34/CM2	42%	57%	TERMINAL	1.8	2.3	BUENA	S	NO	NO	LEVE	0	NO	NO	NO

Bibliografía

1. Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol* 1996; 35:22-27.
2. Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 2002;41:748-753.
3. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton L. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995;70:628-633.
4. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. *Int J Dermatol* 2007;46:121-131.
5. Nanda A, Al-Fouzan AS, Al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol* 2002;19:482-485.
6. Price VH. Alopecia areata: clinical aspects. *J Invest Dermatol* 1991;96:68S.
7. de Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD. Disorders of hair. In: Burns DA, Breathnach SM, Cox N, Griffiths CE, editors. *Rook's textbook of dermatology*. Vol. 4. 7th ed Oxford: Wiley- Blackwell; 2004 p. 63.1-63.120.
8. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:549-566
9. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999;38(suppl 1):19-24.
10. Price VH. Therapy of alopecia areata: on the cusp and in the future. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003;8:207-11.
11. Sato-Kawamura M, Aiba S, Tagami H. Acute diffuse and total alopecia of the female scalp. A new subtype of diffuse alopecia areata that has a favorable prognosis. *Dermatology* 2002;205:367-373.
12. Lew BL, Shin MK, Sim WY. Acute diffuse and total alopecia: a new subtype of alopecia areata with a favorable prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:85-93.
13. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:438-441
14. McElwee KJ, Hoffman R. Alopecia areata-animal models. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 410-417.
15. McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R et al. Transfer of CD8+ Cells Induces Localized Hair Loss Whereas CD4+/CD25- Cells Promote Systemic Alopecia Areata

- and CD4+/CD25- Cells Blockade Disease Onset in the C3H/HeJ Mouse Model. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 947-957.
16. Whiting DA. Histopathologic Features of Alopecia Areata. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1555-1559.
17. Olsen EA. Hair, in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. In: Freedberg IM. New York: McGraw-Hill, 2003: 641–643.
18. Gandhi V, Baruah MC, Bhattacharaya SN. Nail changes in alopecia areata: incidence and pattern. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:114-115.
19. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:240-241.
20. Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol* 2005;5:11.
21. Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:73-78.
22. Delamere FM, Sladden MJ, Dobbins HM, Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD004413.
23. MacDonald Hull SP, Word ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. Guidelines for the management of alopecia areata, *Br J Dermatol* 2003; 149: 692-699
24. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC et al. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1697–1704
25. Peters EM, Botchkarev VA, Botchkareva NV et al. Hair-cycle-associated remodeling of the peptidergic innervation of murine skin, and hair growth modulation by neuropeptides. *J Invest Dermatol* 2001; 116:236–245.
26. Rossi R, Del Bianco E, Isolani D et al. Possible involvement of neuropeptidergic sensory nerves in alopecia areata. *Neuroreport* 1997;24: 1135–1138.
27. Siebenhaar F, Sharov AA, Peters EM et al. Substance P as an immunomodulatory neuropeptide in a mouse model for autoimmune hair loss (Alopecia Areata). *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1489–1497.
28. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007; 8: 2019-2027.
29. Ehsani A, Toosi S, Seirafi H, et al. Capsaicin vs. clobetasol for the treatment of localized alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009:
30. Sasmaz S, Arican O. Comparison of azelaic acid and anthralin for the therapy of patchy alopecia areata, *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 403-406.

31. Heffernan MP, Hurley MY, Martin KS, Smith DI, Anadkat MJ. Alefacept for alopecia areata, *Arch Dermatol* 2005; 141: 1513-1516.
32. Bernardo O, Tang L, Lui H, Shapiro J. Topical nitrogen mustard in the treatment of alopecia areata: a bilateral comparison study, *J Am Acad Dermatol* 2003; 2: 291-294.
33. Cipriani R, Perini GI, Rampinelli S. Paroxetine in alopecia areata, *Int J Dermatol* 2001; 9: 600-601.
34. Strober BE, Siu K, Alexis AE, Kim G, Washenik K, Sinha A, Shupack JL. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: An open-label study, *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1082-1084.
35. Bissonnette R, Shapiro J, Zeng H, Malean DI, Lui H. Topical photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid does not induce hair regrowth in patients with extensive alopecia areata, *Br J Dermatol* 2000; 143: 1032-1035.
36. Price VH, Willey A, Chen BK. Topical tacrolimus in alopecia areata, *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 138-9.
37. INRI S, Nakajima T, Itami S. Dry dermoscopy in clinical treatment of alopecia areata. *J Dermatol* 2007; 34: 635-639.
38. Hoffmann R. TichoScan: a novel tool for the analysis of hair growth in vivo. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 109-115.
39. Van Neste D, Trüeb RM. Critical study of hair growth análisis with computer-assisted methods. *JEADV* 2006; 20: 578-583.
40. Toyoda M, Makino T, Kagoura M et al. Expresión of neuropeptide-degrading enzymes in alopecia areata: an inmunohistochemical study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 46-54.
41. Zegarska B, Lelinska A, Tyrakowski T. Clinical and experimental aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Pharmacol Reports* 2006; 58: 13-21.
42. Arck PC, Handjiski B, Hagen E, et al. Indications for a "brain-hair follicle axis (BHA)": inhibition of keratinocyte proliferation and up-regulation of keratinocyte apoptosis in telogen hair follicles by stress and substance P. *FASEB J*:2001;15:2536-2538
43. Arck PC, Handjiski B, Milena E et al. Stress Inhibits Hair Growth in Mice by Induction of Premature Catagen Development and Deleterious Perifollicular Inflammatory Events via Neuropeptide Substance P-Dependent Pathways. *Am J Pathol* 2003; 162:803-814.
44. Peters EMJ, Arck PC, Paus R. Hair growth inhibition by psychoemotional stress: a mouse model for neural mechanisms in hair growth control. *Exp Dermatol* 2006; 15: 1-13.

45. Vergara D, Lozada-Requena I, Aguilar J. Efecto de la capsaicina sobre la producción de TNF- en células mononucleares. Estudio piloto, Rev Peru Med Exp Salud Publica 2006; 23: 52-55.
46. Paus R, Heinzelmann T, Schultz KD, Furkert J, Fechner K, Czarnetzki BM. Hair growth induction by substance P. Lab Invest 1994; 71: 134-40.
47. Ericson M, Binstock K, Guancho A, et al. Differential expression of substance P in perifollicular scalp blood vessels and nerves after topical therapy with capsaicin 0.075 percent (Zostrix HP) in controls and patients with extensive alopecia areata. J Invest Dermatol 1999;112:653.
48. Peters EMJ, Ericson ME, Hosoi J, Seiffert K, Hordinsky MK, Ansel JC, Paus R, Scholzen TE. Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biology: physiological and Clinical Significance. J Invest Dermatol 2006; 126: 1937-1947.
49. Groves N. Capsaicin bats .500: small study shows preliminary success in alopecia areata; more research needed. (Special Report), Dermatology Times, 2002, noviembre.
50. Harada N, Okajima K, Arai M, Kurihara H, Nakagata N. Administration of capsaicin and isoflavone promotes hair growth by increasing insulin-like growth factor-I production in mice and in humans with alopecia, Growth Hormone & IGF Research 2007; 30: 1-7.
51. Sperling, L.C., and Lupton, G.P. Histopathology of nonscarring alopecia. J. Cutan. Pathol 1995;22:97–114.
52. Todes-Taylor, N., Turner, R., Wood, G.S., Stratte, P.T., and Morhenn, V.B. T cell subpopulations in alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1984;11:216–223.
53. McDonagh, A.J., and Messenger, A.G. The pathogenesis of alopecia areata. Dermatol. Clin 1996;14:661–670.
54. Tosti A, Whiting D, Lorizzo M. The role of scalp dermoscopy in the diagnosis of alopecia areata incognita. J Am Acad Dermatol 2008;59:64-67
55. Papadopoulos A, Schwartz R, Janniger C , Alopecia Areata: Pathogenesis, diagnosis and therapy. Am J Clin Dermatol 2000 ; 1: 101-105
56. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, Alopecia areata update. Part I: Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. J Am Acad Dermatol 2010;62:177-188
57. Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN. Stress and alopecia areata: a psychodermatologic study. Acta Derm Venereol 1997; 77: 296-298.
58. Van der Steen P, Boezeman J, Duller P, et al. Can alopecia areata be triggered by emotional stress. Acta Derm Venereol 1992; 72: 279-280

59. Gulec T, Tannverdi N, Durii C, et al. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. *Int J Dermatol* 2004;43:352-356
60. Gilhar A, Kalish R, Alopecia Areata: A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmunity Reviews* 2006;5: 64–69
61. Paus R, Peker S. *Biología del pelo y las uñas*. Bologna J. *Dermatologia*. Volumen 1, capítulo 68 pag: 1007-1029
62. Paus R, Costasarelis G, The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 2009;341: 491-496
63. Cordero A. El pelo. Capítulo 18 del libro *Biología de la piel. Estructura y funciones*. 1era edición. Editorial Medica Panamericana S.A. Pag: 67-76
64. Morales M, Dominguez MA, Jurado F. Immunization and bacterial pathogens in the oropharynx as risk factors for alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:437-443.
65. Gilhar A. Collapse of Immune Privilege in Alopecia Areata: Coincidental or Substantial?. *J Invest Dermatol* 2010;130:2535–2537
66. Tosti A. Therapies versus placebo in the treatment of patchy alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:209-210
67. Alkhalifah A, Schwartz R, Janniger C. Alopecia areata update Part II: Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:191-201
68. Olsen E. Investigative guidelines for Alopecia Areata. *Dermatologic Therapy* 2011;24:311-319
69. Finner A. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatologic Therapy* 2011;24:348-354
70. Messenger A. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *British Association of Dermatologists* 2012;166: 916–926
71. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med* 2012;366: 1515-1525.