

11212 16  
2ej



**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.**

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
SECRETARIA DE SALUD**

**ASPECTOS CLINICOS Y EPIDEMIOLOGICOS DE LA  
ALOPECIA AREATA. ESTUDIO TERAPEUTICO  
COMPARATIVO ENTRE ANTRALINA TOPICA Y  
BETAMETASONA TOPICA**

**TESIS DE POST-GRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA**

**PRESENTA**

**DR. JUAN JESUS OCHOA REYES**

**ASESOR DE TESIS  
DR. AMADO SAUL CANO**

**JEFE DEL SERVICIO  
DR. AMADO SAUL CANO**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**MEXICO, D. F.**

**1992**



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

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

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

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

## I N D I C E

### MARCO TEORICO

Introducción .....	2
Definición .....	5
Antecedentes Históricos .....	6
Etiología y Patogenia .....	10
Patología y Patodinámica .....	42
Características Clínicas .....	59
Pronóstico .....	63
Hallazgos Clínicos Asociados .....	67
Diagnóstico .....	70
Tratamiento .....	74
ICONOGRAFIA .....	107
RESULTADOS .....	111
BIBLIOGRAFIA .....	145

MARCO TEORICO

## INTRODUCCION:

Se ha escrito mucho acerca de la alopecia areata, al menos en la literatura internacional. Existe una gran cantidad de información en lo referente a asociaciones clínicas, etiopatogenia y tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, es de llamar la atención la gran discordancia de opiniones que existe entre los autores al abordar el tema casi en cualquiera de sus aspectos.

Por ejemplo, hay quienes encuentran una asociación significativa entre alopecia areata y ciertas enfermedades autoinmunes, cuando otros no la han observado. Para algunos, el pronóstico de la alopecia areata es muy bueno a largo plazo, mientras que para otros éste es sombrío en un porcentaje alto de los casos. Asimismo, las discrepancias continúan en el campo de la terapéutica y muy probablemente en forma aún más acentuada. Raymond dijo en 1892: "Nada es más fácil de curar que la alopecia areata, uno sólo tiene que referirse a las entusiastas publicaciones recientes". Ciertamente muchos de los

resultados terapéuticos favorables que se han postulado no han podido reproducirse posteriormente en forma consistente.

¿Cual es el porqué de este sinnúmero de discrepancias en los estudios realizados?. No se sabe, pero seguramente participan elementos tales como lo heterogeneo de la enfermedad (en cuanto a su etiopatogenia) factores raciales, la selección de la muestra analizada y el criterio metodológico empleado. Dentro de este contexto, bien podría considerarse a la alopecia areata como un síndrome, es decir un patrón de respuestas ante diversas causas. Algunos casos podrían ser atribuibles a atopia. Otros a autoinmunidad o factores emocionales y así sucesivamente. Sin embargo, la gran mayoría de los casos siguen sin contar con una causa bien definida.

No es posible, como se podrá observar, extrapolar los resultados obtenidos en otros países a nuestra población, y menos aún cuando la información disponible es tan conflictiva. De aquí nace la inquietud de tratar de determinar prospectivamente las características clínicas de la alopecia

areata en México, incluyendo sus asociaciones con otras enfermedades. Además en el presente estudio se comparan dos medicamentos fácilmente disponibles: la betametasona tópica (uno de los agentes más frecuentemente empleados) y la antralina tópica (con la cual no hay experiencia en México ya que es reciente su introducción al mercado).

**DEFINICION:**

La alopecia areata es una enfermedad de origen desconocido, caracterizada por la pérdida repentina de pelo, generalmente en placas, que dejan zonas alopécicas lisas, principalmente en la piel cabelluda. Se puede presentar además en cejas, barba o cualquier otro sitio piloso.

El curso clínico es extremadamente variable. La mayoría de los casos son reversibles, pero algunos pueden evolucionar hasta la pérdida total del pelo de la piel cabelluda (alopecia totalis) o bien del pelo de toda la superficie corporal (alopecia universalis).

Para la mayoría de los autores representa una entidad clinicopatológica definida. Sin embargo, en función de sus múltiples asociaciones clínicas hay quienes consideran a la alopecia areata como un síndrome clínico heterogéneo.

Esta enfermedad no cuenta con un tratamiento específico.  
(1.2).

### ANTECEDENTES HISTÓRICOS:

A Cornelio Celso se le atribuye la primera descripción clínica de la alopecia areata, alrededor del año 30 de nuestra era. Hasta la fecha, ocasionalmente se siguen empleando los términos "area de Celso y "ofiasis de Celso" (1). El mencionó "La alopecia se extiende conforme le plazca, pero la ofiasis (así llamada por su semejanza con una serpiente) empieza en la parte posterior de la cabeza (ab occipitio) y éstos son dos tipos diferentes de calvicie" (3).

El término "alopecia areata" fué utilizado por primera vez por Sauvages en su "Nosología Médica" publicada en Francia en 1760. Robert Willian aportó una descripción más amplia de la enfermedad, pero la denominó "porriigo decalvans". Alibert, sin embargo, consideró que el "porriigo decalvans" ero lo mismo que el "porriigo tonsurans". Este hecho marcó inevitablemente el inicio de la errónea teoría parasitaria de la alopecia areata, defendida también por Hebra en 1951 y que consideraba su origen micótico. Posteriormente se incriminó a las bacterias siendo Thomas Huxley quién presentó su trabajo ante la Real Sociedad en Inglaterra acerca del "Bacterium decalvans" (4).

Saboraud en 1896, culpó como responsable de la alopecia areata el microbacilo que para él causaba la seborrea, admitiendo posteriormente su error.

A pesar del gran avance de la microbiología entre 1850 y 1900, es de llamar la atención que aún en 1913 Jackson y Mc Murty en Nueva York todavía sostuvieran que la teoría parasitaria de la alopecia areata no pudiera ser totalmente rechazada. Sin embargo, hasta la fecha continúa sin explicación el porqué de los brotes de la alopecia areata en comunidades cerradas.

A mediados del siglo XIX, se puso de moda la Teoría Trofo-neurótica de la alopecia areata. Entre sus adeptos se destacan Hutchinson y Crocker en Gran Bretaña y Bazin en Francia. Esta teoría es altamente adaptable, y si bien no puede ser probada, tampoco puede ser rechazada. La supuesta inducción de la alopecia areata en gatos denervados y las numerosas observaciones clínicas de alopecia areata desarrollada posteriormente a situaciones emocionales o traumatismos cefálicos son elementos que apoyan esta teoría vagamente formulada.

Pronto se estableció en Europa una batalla abierta entre los defensores de la Teoría Trofoneurótica. En aquel entonces, se consideraba que el vitiligo, la esclerodermia y la enfermedad tiroidea eran trastornos tróficos o "nerviosos" y al asociarse con cierta frecuencia en casos de pelada, se apoyaba así esta última teoría.

Una de las teorías mas extravagantes lo fue la Teoría Distrófica de Jacquet, quién encontró en París una causa dental para casi todos los casos de alopecia areata (1). Sin embargo, al parecer no se desconcertó cuando Bailli demostró que tales defectos dentales eran igualmente frecuentes en aquellos pacientes sin alopecia areata.

Hacia el final del siglo XIX surge la Teoría Endócrina una vez que se desarrolla esta rama de la medicina. Ya se sabía que la alopecia areata se asociaba con trastornos del sistema endócrino, principalmente de la glándula tiroides. El tratamiento satisfactorio del problema hormonal muchas veces iba de la mano de la "curación" de la alopecia areata y este se interpretó como prueba del origen endócrino de la pelada.

En los años veintes del presente siglo la mayoría de los dermatólogos terminaron por abandonar la Teoría Parasitaria y se elaboraron teorías que en diversos grados combinaban la Teoría Trofoneurótica con la Teoría Endócrina con marcadas tendencias de país en país. Luego apareció la teoría de la "sepsis focal" que por su mismo fundamento no se sostuvo mucho tiempo. Postulaba que un proceso de "sepsis focal", habitualmente dental ó de vías respiratorias altas, pero ocasionalmente gastrointestinal, era el responsable de casi todos los casos de alopecia areata (1).

En los últimos veinticinco años, se ha generado un volumen considerable de información clínica confiable, así como observaciones inmunológicas y microscópicas. En el terreno de la inmunología se han producido muchas y variadas aportaciones, lo cual no es de sorprender dado el acelerado avance en general de esta disciplina. Se han formulado nuevas hipótesis, pero aún persisten muchas controversias y dudas por resolver. En el capítulo de etiología y patogenia se revisarán los conceptos actuales acerca de las posibles causas y mecanismos de enfermedad en la alopecia areata.

### ETIOLOGIA Y PATOGENIA:

No es posible atribuir todos los casos de alopecia areata a una causa única. Inclusive, en un caso particular podrían participar simultáneamente varios factores etiológicos.

Entre los factores etiológicos que están más aceptados se cuentan: la constitución genética del paciente, el estado atópico, reacciones inmunológicas inespecíficas y órgano-específicas, reacciones autoinmunes y estrés emocional. A pesar de tenerse identificados estos factores, muchos de los mecanismos desencadenantes permanecen oscuros.

#### Factores genéticos:

La incidencia de la historia familiar de la alopecia areata se ha reportado en el orden del 27% en Cleveland, EEUU; 24% en Inglaterra, 22% en Francia, 18% en Holanda, 6.3% en Polonia y 4% en Italia (1). Sin embargo Sáenz en España, en 1963, no encontró evidencia de factores hereditarios.

Luego de analizar retrospectivamente una gran serie de 1070 casos de alopecia areata concluye que "en la pelada no hay tipo constitucional determinado, como en la calvicie seborréica tampoco existe. No hay verdadera herencia..." (5).

En una serie de 736 pacientes de la Clínica Mayo en 1963, encontró una historia familiar en el 10% de los casos estudiados, siendo más frecuentes los antecedentes familiares en los adultos con alopecia totalis 18% que en los adultos con alopecia areata parcialis 7% (6).

Las cifras mostradas anteriormente son extremadamente variadas, por lo que se infiere que no todos los autores buscaron en forma dirigida y reportaron la historia familiar de la alopecia areata con la misma diligencia. El patrón de herencia cuando existe se considera como autosómico dominante con penetrancia variable. Los factores raciales también parecen jugar un papel importante, como lo indicó Arnold en 1952, quién encontró una incidencia desproporcionadamente alta de alopecia areata entre los japoneses que residían en Hawaii (3).

La presencia de alopecia areata en gemelos homocigotos ha sido reportada y esto apoya también la existencia de un factor hereditario (6). El más llamativo de estos reportes describe el desarrollo de alopecia areata en el mismo sitio y aproximadamente en forma simultánea en dos pares de gemelos idénticos (1).

También se ha intentado buscar asociaciones entre los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y la alopecia areata, pero con resultados contradictorios. Kuntz estudió 70 pacientes con alopecia areata en Alemania y no encontró una frecuencia incrementada de HLA estadísticamente significativa. En Finlandia, Kiento estudió 47 pacientes, estableciendo una asociación con el HLA B 12. En Israel se sometió a análisis de HLA a 46 pacientes de origen judío, encontrándose un aumento significativo en la frecuencia de HLA B 18 del orden del 23% (7,8).

### El estado atópico:

La asociación entre alopecia areata y el estado atópico fue destacada por vez primera por Robinson y Tasker en 1948, explicando tal fenómeno por los factores emocionales involucrados en estas dos entidades (1,7).

Ikeda, quién posee la serie más numerosa de pacientes con alopecia areata (1968 casos) encontró una incidencia de atopía del 10% en Japón en 1965. En este estudio, la incidencia de alopecia areata por sexos se inclinó preponderantemente hacia el lado masculino, con una relación de 129 hombres, por 60 mujeres, es decir de un poco más del doble para el grupo de los varones. La distribución por sexos para el resto de los pacientes con alopecia areata, pero sin atopía, resultó esencialmente equilibrada (9).

Muller y Winkelmann, en otra serie también numerosa realizada en EEUU en 1963, encontraron una frecuencia incrementada de atopía en su evaluación de 736 pacientes. Ellos encontraron una historia de dermatitis atópica y/o asma bronquial en 18% de los

niños y en 9% de los adultos afectados de alopecia areata. Estos autores destacan que la atopia fue aún más frecuente en los niños con alopecia totalis, del 23%.

En la gran mayoría de los casos, no se detectó correlación entre los episodios de actividad de la dermatitis atópica y el asma bronquial con los de la caída del pelo. Sólo en 10 casos se observó una correlación entre la actividad de atopia y la alopecia areata; una vez controlada la primera apareció concomitantemente una repoblación de las placas de pelada en forma parcial o total (6).

Más recientemente, se ha recurrido a las pruebas intradérmicas cutáneas ante alérgenos comunes para definir el estado atópico en pacientes con alopecia areata. Los criterios de Penders para considerar el grupo atópico son los siguientes: 1) Historia personal de atopia con una ó más reacciones cutáneas positivas a inyección intradérmica de polvo casero o desca-mación humana, 2) O bien, historia familiar de atopia con una o más de las pruebas cutáneas ya mencionadas, 3) Exclusión de una enfermedad endócrina, en combinación con 1 y 2 (10). Utilizando tales criterios, se encontró un 54% de individuos atópicos en el grupo estudiado de pacientes con alopecia areata.

Este autor considera útil la aplicación de las pruebas cutáneas intradérmicas no sólo para la clasificación del caso, sino también para definir el pronóstico. Se menciona que en el tipo común de la alopecia areata alrededor del 18% de los pacientes están completamente recuperados en el transcurso de un año, mientras que en tipo atópico se observa persistencia de la enfermedad por 3 años o quizá más en el 80% de los casos. Se concluye entonces que la presencia de atopia es un factor de mal pronóstico en la alopecia areata.

En conclusión, la prevalencia de la atopia en los pacientes con alopecia areata está probablemente incrementada aunque las estadísticas son variables. Es importante señalar que el estado atópico se relaciona con un pronóstico desfavorable.

#### Síndrome de DOWN:

Existen varios estudios que reportan una incidencia aumentada de alopecia areata en pacientes con síndrome de Down. Du Vivier y Munro en 1975, encontraron 60 casos de alopecia areata en un grupo de 1000 pacientes con síndrome de Down, en compa-

en comparación con un caso en el grupo control constituido por 1000 pacientes con retraso mental (11).

Estos hallazgos han sido corroborados por otros autores. Carter y Jegasothy detectaron alopecia areata en 19 de 214 casos de trisomía del cromosoma 21, lo cual representa el 8.9% de los pacientes estudiados. También Wunderlich y Braun-Falco encontraron 13 casos de alopecia areata entre 100 pacientes con síndrome de Down (7).

El síndrome de Down es un defecto cromosómico, al igual que el síndrome de Klinefelter y el de Turner. En todos ellos se han encontrado anticuerpos antitiroideos con una frecuencia mayor a la de la población general. La incidencia de anticuerpos anti-tiroideos en pacientes con síndrome de Down y alopecia areata es significativamente más alta a la observada en pacientes con Down pero sin alopecia areata (1). Se ha postulado que estas anomalías inmunológicas pueden ser de alguna manera responsables del desarrollo de alopecia areata en este grupo particular de pacientes, pero las series estudiadas son pequeñas y los resultados todavía no pueden ser interpretados en forma del todo confiable (10).

### Autoinmunidad:

En 1958 Rothman propuso por vez primera la idea de que la alopecia areata es una enfermedad autoinmune. Aunque la gran mayoría de los investigadores han aceptado esta hipótesis, la evidencia que la apoya objetivamente es en buena parte circunstancial. Tal apoyo procede de tres áreas principales de investigación: 1) Asociaciones con enfermedades autoinmunes, 2) Inmunidad humoral y 3) Inmunidad celular.

### Asociación con enfermedades autoinmunes:

La enfermedad tiroidea es la entidad patológica más frecuentemente descrita en asociación a la alopecia areata, pero las estadísticas publicadas arrojan resultados contradictorios. En la serie de Muller y Winkelmann en 1963, se encontró evidencia de enfermedad tiroidea en el 8% de 736 casos de alopecia areata, en comparación con menos del 2% de un grupo control tomado de la población general en EEUU (6). Vale la pena destacar que esta serie es la más extensa de la literatura que evalúa el aspecto de las enfermedades tiroideas asociadas.

En orden de frecuencia, las alteraciones tiroideas fueron: bocio simple, bocio exoftálmico, mixedema, tiroiditis de Hashimoto y por último, tiroidectomía (sin especificar detalles). En aquellos pacientes que cursaban con hipotiroidismo el empleo de hormona tiroidea para el tratamiento del mismo no tuvo ningún efecto en el curso natural de la alopecia areata asociada.

De igual manera, Cunliffe en Gran Bretaña en 1969, encontró una asociación estadísticamente significativa entre enfermedad tiroidea y alopecia areata, empleando como grupo control a pacientes con psoriasis. En tal estudio 19 de las 58 mujeres (33%) y 2 de los 18 hombres (11%) con alopecia areata presentaron concomitantemente o en el pasado una historia de enfermedad tiroidea. En el grupo control de pacientes con psoriasis se detectó una incidencia de enfermedad tiroidea del 12% lo cual, sin dejar de ser alta, resultó significativamente inferior para el grupo de las mujeres (12).

En forma igualmente consistente a las investigaciones arriba señaladas, Milgraum y su grupo en 1987 detectaron pruebas de función tiroidea anormales y/o elevación de los

niveles de anticuerpos antimicrosomales en el 24% de 45 niños menores de 16 años con alopecia areata (13).

Se mencionan en la literatura varios reportes que revelan una asociación entre alopecia areata con otras enfermedades autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto, la anemia perniciosa y la enfermedad de Addison. Se ha insistido sobre todo en la relación entre la alopecia areata y tiroiditis de Hashimoto, que para algunos autores es significativa desde el punto de vista estadístico (14). Sin embargo, Rook considera que hacen falta más estudios prospectivos con mayor número de casos para poder interpretar tales hallazgos en forma confiable (1).

En contraposición a todo lo anterior, Salamon y su grupo en Yugoslavia en 1971 y Main en Escocia en 1975 no lograron encontrar evidencia alguna entre alopecia areata y enfermedad tiroidea.

El estudio de Main incluyó 78 pacientes (7).

Como se podrá apreciar, la asociación entre enfermedades de la glándula tiroides y la alopecia areata no es universal, recalcando así una vez más lo heterogéneo de la enfermedad. Este punto se complica de manera adicional si se considera (como se verá más adelante) la discrepancia entre la asociación entre alopecia areata y anticuerpos órgano-específicos, en este caso anticuerpos antitiroideos (7).

Pasando a otro apartado, la asociación entre alopecia areata y vitiligo es aceptada por la mayoría de los autores. Anderson en 1950 y Muller y Winkelmann en 1963, reportaron una incidencia de vitiligo del 4% entre los pacientes de pelada (6). En este último estudio, se detectaron 33 pacientes con vitiligo entre los 736 casos evaluados. En la mayoría de los casos (exceptuando 5) el vitiligo precedió a la aparición de la alopecia areata, pero el intervalo de tiempo entre ambas entidades fue muy variable. El vitiligo por lo general era diseminado pero nunca generalizado. A manera de grupo control, los pacientes de la Clínica Mayo en general presentaron una incidencia de vitiligo del 1%, es decir, cuatro veces menor. En aquel entonces (1963), los mismos autores Muller y Winkelmann postularon que aunque el significado de tal asociación era desconocido, una explicación plausible sería una hipersensi-

bilidad a la melanoproteína, fenómeno común al vitiligo y a la alopecia areata (6). En forma análoga, se conoce la asociación entre vitiligo y alopecia areata en el síndrome de Vogt-Kogangi-Harada.

Main en 1975 encontró una incidencia de vitiligo en el 9% de los pacientes estudiados (15). Además ha sido reportada la alopecia perinevoide en forma similar al vitiligo perinevoide o nevo de Sutton (1).

En dos publicaciones en 1980 y 1982, Brown ha sugerido la existencia de una asociación entre alopecia areata y enfermedad gonadal de origen autoinmune (1,16). De 36 pacientes con alopecia areata en 6 encontró una disminución de los niveles séricos de testosterona, en 5 oligospermia y en 3 atrofia testicular o disminución del tamaño testicular. Se reporta la detección de anticuerpos testiculares en el 11% de los pacientes estudiados y se postula que un mecanismo de autoinmunidad que afecte a las células germinales o a las células de Sertoli puede ser el responsable de la enfermedad testicular (6,16). Por otra parte los estudios de este autor no han sido confirmados por otros investigadores y además se trata de es-

tudios abiertos que carecen de grupo control. Será necesario realizar investigaciones adicionales controladas y con mayor número de pacientes para ratificar estas observaciones interesantes.

Las siguientes entidades patológicas, todas de una posible naturaleza autoinmune, han sido reportadas en asociación con alopecia areata aunque en forma más bien ocasional: lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, artritis reumatoide, esclerodermia, colitis ulcerativa, anemia perniciosa, liquen plano, miastenia gravis, timoma, hipogamaglobulinemia, anemia hemolítica autoinmune, síndrome cándida-endocrinopatía, liquen escleroso y atrófico y polimialgia reumática (1,7).

#### Inmunidad humoral:

Con la excepción de la presencia de anticuerpos circulantes órgano-específicos, no parece existir una alteración significativa de las respuestas mediadas por inmunidad humoral en la alopecia areata.

La frecuencia de los anticuerpos circulantes en la alopecia areata es variable, según la serie que se consulte, pero se considera que oscila entre el 5 y 25% de los pacientes estudiados (7). Uno de los estudios más serios al respecto por el número de pacientes incluidos (108) y la metodología empleada (grupo control de 2799 individuos de la población general) es el de Friedman publicado en 1981 (16). El encontró que la prevalencia de anticuerpos antitiroideos fue más frecuente en los pacientes con alopecia areata comparados con la población general. Sin embargo, esta elevación no estuvo distribuida homogéneamente, sino que las mayores elevaciones se detectaron en mujeres (30%), sobre todo cuando eran menores de 18 años de edad (44%) o bien cuando éstas cursaban con alopecia totalis (42%). O sea que, la edad temprana, el sexo femenino y la alopecia totalis se asocian a mayores títulos de anticuerpos tiroideos.

En este mismo estudio, se detectó una elevación significativa de los anticuerpos anticélulas parietales, del 11.4%, siendo este aumento más frecuente en el sexo masculino.

También fueron medidos anticuerpos anti-músculo liso, anti-reticulina, anti-mitocondriales y antinucleares, así como factor rumatoide. Todos ellos resultaron dentro de límites normales o bien ligeramente elevados en forma significativa desde el punto de vista estadístico (17).

En otro estudio, Gallbraith y su grupo en EEUU también encontraron una elevación significativa de anticuerpos anti-tiroideos en su análisis de 60 pacientes. Sus resultados son en todo similares a los obtenidos por Friedman, ya que el 31% de los casos mostró elevación de los anticuerpos anti-tiroideos (microsomales o anti-tiroglobulina). Igualmente, las cifras más anormales elevadas se presentaron en mujeres (83%) y en pacientes con alopecia totalis/universalis (43%).

Lo que aporta de nuevo esta publicación es que destaca que todos los pacientes que mostraron las alteraciones de los títulos de anticuerpos fueron posteriormente sometidos a una historia clínica intencionada y a prueba de función tiroidea, resultando todos ellos normales. Se concluye entonces que las alteraciones de autoinmunidad hacia antígenos tiroideos en la alopecia areata no se acompaña de evidencia clínica o química

de enfermedad tiroidea (8).

Así como los estudios anteriores defienden la participación de la inmunidad humoral en la alopecia areata, también existe otra serie de trabajos igualmente numerosos en los que no se ha logrado determinar la presenecia de anticuerpos órgano-específicos en la alopecia areata.

En un estudio de 66 pacientes con alopecia areata, Cunliffe en 1969 (12) solamente encontró anticuerpos antitiroideos anormalmente elevados en dos pacientes en comparación con una sola determinación alta en el grupo control de 81 pacientes con psoriasis, lo cual desde luego no es estadísticamente significativo.

Cochran et al. en Gran Bretaña en 1976, practicaron determinaciones de anticuerpos anti-tiroideos, anti-células parietales, anti-mitocondriales, anti-musculo liso, anti-ductos salivales, antinucleares y factor reumatoide a un grupo de 31 pacientes con alopecia totalis, la mayoría de ellos mujeres. A manera de comparación emplearon dos grupos: Uno de ellos

integrado por catorce mujeres con alopecia idiopática difusa y el otro por 45 pacientes con distintas enfermedades dermatológicas sin componente autoinmune tales como psoriasis, verrugas vulgares, acné, tiña pedis, carcinoma basocelular y otras. Estos autores no lograron encontrar ninguna elevación significativa de alguno de los anticuerpos medidos en ninguno de los grupos. En base a sus resultados, consideran que la participación de la inmunidad humoral en la alopecia areata es mínima (19). Es de llamar la atención la gran discrepancia entre estos resultados y los obtenidos por Friedman pues para éste precisamente son los pacientes del sexo femenino y con alopecia totalis quienes cursan con los títulos de anticuerpos anti-tiroideos mayormente elevados.

En Padua, Italia, Betterle et al. practicaron mediante inmunofluorescencia indirecta determinaciones de una amplia batería de autoanticuerpos a un grupo de 52 pacientes con alopecia areata. Tampoco se encontró ninguna elevación significativa de los anticuerpos y los niveles de inmunoglobulinas fueron normales (20).

En resumen, existe un grupo numeroso de estudios, muchos de ellos controlados, que apoyan objetivamente una asociación entre alopecia areata y la presencia de anticuerpos órgano-específicos, primordialmente anticuerpos anti-tiroideos. Por otra parte, un conjunto igualmente numeroso de publicaciones de igual calidad niegan tal asociación. Además, la relación entre alopecia areata y autoinmunidad es circunstancial hasta cierto punto, ya que no se ha logrado determinar la presencia de anticuerpos específicos en contra del folículo piloso. Sin embargo, enfermedades francamente autoinmunes como la miastenia gravis y la enfermedad de Graves muestran una inmunofluorescencia negativa para los anticuerpos que se incriminan como responsables del proceso patológico (17). Friedman propone, por lo tanto, que se debe seguir buscando con insistencia la reactividad anti-folículo que hasta la fecha no se ha encontrado. Probablemente los anticuerpos circulantes órgano-específicos ya mencionados, estén presentes solo en un grupo seleccionado de pacientes con alopecia areata en la que ésta sea parte de una enfermedad autoinmune múltiple, pero no en los casos aislados de la misma (20).

### Inmunidad celular:

Los estudios que evalúan la inmunidad celular en la alopecia areata han incluido números pequeños de pacientes y los resultados obtenidos son inconsistentes.

Algunos autores han encontrado que las cifras de los linfocitos T circulantes se encuentran disminuidas. Brown en 1977 estudió 60 pacientes con alopecia areata, encontrando que el valor promedio de las células T periféricas era del 58.9% del total, mientras que en un grupo control de la población general era mayor, del 74.9%. Considerando que el 97% de los pacientes con alopecia areata mostraron una disminución de los linfocitos T circulantes, el autor propone que tal determinación tiene inclusive utilidad diagnóstica (21).

En un estudio elaborado, Friedman en 1981 también encontró una disminución significativa de las células T periféricas (22). Se midieron los linfocitos T en 17 pacientes con alopecia areata, comparándolos con los de 16 individuos en el grupo control.

El número promedio de estas células resultó estar significativamente disminuido en los pacientes con alopecia areata ( $P$  menor de 0.005). Además, interesantemente se encontró que los pacientes que cursaban con las cifras más bajas de células T eran quienes tenían la mayor incidencia de anticuerpos anti-tiroideos presentes.

Profundizando en ese mismo punto, Majewski en 1984 estudió las subpoblaciones de linfocitos circulantes en un grupo de 24 pacientes con alopecia areata. Siete presentaban alopecia en placas, diez alopecia totalis y siete alopecia universalis. Se comparó con un control integrado por 17 individuos sanos. Entre los resultados los investigadores encontraron que los recuentos de linfocitos totales y linfocitos T eran normales en todos los pacientes. Sin embargo, se observó una disminución en las células T supresoras (OKT8) y una elevación en las cooperadoras (OKT4). A mayor grado de ataque de la enfermedad, las alteraciones linfocitarias se volvieron más aparentes: Las células T supresoras estuvieron disminuidas estadísticamente en la alopecia areata totalis y universalis, mientras que los cambios en las células T cooperadoras mostraron significado estadístico sólo en pacientes con alopecia areata universalis(23).

Se calculó también el índice de células cooperadoras/supresoras. En el grupo control esta proporción fue de 1.79, en la alopecia areata en placas de 2.45, en la alopecia totalis de 2.85 y en la alopecia areata universalis de 3.36. Es decir, existe una correlación entre la gravedad de la enfermedad y las alteraciones en las subpoblaciones de linfocitos T circulantes.

A manera de hipótesis, Majewski y su grupo postulan que quizá el desequilibrio entre las células cooperadoras y supresoras no represente un déficit neto en la función supresora, sino que sea el resultado de la migración de las células supresoras de la circulación hacia la piel (23). De esta forma, la función de los linfocitos cooperadores se vería inhibida por el efecto citotóxico que pueden ejercer las células supresoras. Se conoce que las células T cooperadoras normalmente interactúan con la epidermis estimulando la proliferación y el desempeño de linfocitos, macrófagos y fibroblastos. Los autores concluyen que puede postularse que se requiere de una actividad normal T cooperadora para el crecimiento o la maduración de la matriz del pelo, situación que se altera en la alopecia areata por los fenómenos que se señalan. Sin embargo, tal hipótesis parece ser muy especulativa y no aceptada por todos.

Si en realidad existiera un potencial citotóxico en contra del epitelio folicular sería lógico esperar un daño evidente en tales estructuras, cosa que no sucede; sólo se observa un arresto en anágeno del bulbo piloso. Por lo tanto, deben buscarse explicaciones alternativas a esta "hipótesis citotóxica" (22).

En contraposición a lo señalado por los autores arriba citados, Gallbraith, Hordinski y otros más opinan que no existe tal reducción en los linfocitos T circulantes en la alopecia areata, sino que éstos se encuentran dentro de límites normales (8,18). Gallbraith realizó determinaciones de perfiles inmunológicos en 60 pacientes con alopecia areata, encontrando que la distribución de los linfocitos totales, activos, interactivos, cooperadores/inductores y supresores-citotóxicos era normal. También la relación entre cooperadores/supresores resultó normal. Sin embargo, cuando los pacientes se agruparon de acuerdo a la severidad de la enfermedad y a la presencia o ausencia de anticuerpos antitiroideos sí se encontraron diferencias respecto al grupo control, en lo concerniente a las poblaciones de células T interactivas (estas células se identifican por ser formadoras de rosetas al estimularse con células B linfoblastoides) (18). Así, los pacientes con alopecia

totalis o universalis mostraron porcentajes reducidos de células T interactivas al compararlos con el control. Estas alteraciones tuvieron significado estadístico y éste fue aún más notable en aquellos casos en que la alopecia totalis/universalis concurre con la presencia de autoinmunidad tiroidea.

Otro punto de controversia es el concerniente a la transformación blástica de linfocitos en la alopecia areata. Para algunos puede estar reducida mientras que otros la han hallado normal o incrementada. Gallbraith estudió la respuesta mitogénica ante fitohemaglutinina y concavalina A, así como la determinación del factor inhibitorio de la migración de los leucocitos (LIF) en 60 pacientes con alopecia areata. Encontró una respuesta negativa ante los mitógenos en un número significativo de los pacientes, especialmente cuando se trataba de alopecia totalis/universalis o bien de casos con anticuerpos anti-tiroideos circulantes (18).

Otra de las funciones de la inmunidad celular que también se ha medido en la alopecia areata es la respuesta entre antígenos comunes. En cultivos de linfocitos de 46 pacientes

con alopecia areata. Friedman investigó la proliferación celular ante PPD, estreptocinasa/estreptodornasa y blastosporas de C. albicans. Las respuestas fueron significativamente inferiores comparadas con el grupo control de individuos sanos (22). Esta reactividad disminuída ante antígenos microbianos fue más notoria para el PPD, en pacientes con autorreactividad tiroidea y en pacientes con alopecia areata extensa. Sin embargo la asociación entre reactividad linfocitaria reducida y alopecia areata severa se consideró como débil, puesto que algunos pacientes mostraron respuestas muy pobres ante los antígenos a la vez que cursaban con enfermedad muy limitada.

Mientras no se demuestre la presencia de reactividad inmunológica en contra de los constituyentes del folículo piloso, no se puede afirmar categóricamente que la alopecia areata es una enfermedad autoinmune. Hasta la fecha, los intentos por encontrar tal evidencia han resultado infructuosos. En cultivos de linfocitos de pacientes con alopecia areata, Friedman incubó antígenos foliculares tomados de piel cabelluda de cadáver, de pelo procedente de individuos sanos y de piel cabelluda autóloga (del mismo paciente, tomada por biopsia). No se observó estimulación alguna de los linfocitos (22). Ya en el terreno de la especulación, el autor señala que tales fra-

casos podrían deberse a alguna substancia inhibidora no identificada, a una baja concentración de los antígenos relevantes o bien a que los linfocitos responsables del proceso no son de los que pueden sufrir transformación blástica.

Para Galbraith, la relación entre la patogenia de la alopecia areata y los defectos encontrados en la inmunidad celular es también un asunto especulativo. Propone tres posibilidades: 1) El defecto inmune se relaciona fundamentalmente con el proceso autoinmune tiroideo. Este es un hecho poco probable, ya que exceptuando los casos de alopecia areata totalis/universalis, un alto porcentaje de los pacientes (55%) no muestran evidencia de auto-reactividad tiroidea (18). 2) Los defectos inmunes pueden ser secundarios a la misma enfermedad. Hay mayores anomalías inmunológicas en los casos avanzados, lo que apoya esta hipótesis. 3) Las alteraciones de la inmunidad celular pueden ser la causa de la alopecia areata en algunos pacientes. El mismo argumento empleado para la hipótesis anterior puede esgrimirse para defender ésta última. Además, otro apoyo adicional se deriva de los resultados obtenidos con los tratamientos inmunomoduladores. Estos, como se verá después, en ocasiones logran revertir las anomalías inmunológicas a la vez que aprecia una respuesta clínica favorable.

## INMUNOHISTOLOGIA

La evidencia más directa del origen autoinmune de la alopecia areata se deriva del hallazgo caracterizado por un infiltrado linfocitario en y alrededor de los folículos pilosos. Este infiltrado es particularmente pronunciado en las fases activas de la enfermedad, pero también puede ser detectado-aunque de manera más discreta-en casos de alopecia de larga evolución. El grupo de Perret, mediante el empleo de anticuerpos monoclonales ha demostrado que el 90% de los linfocitos que componen el infiltrado son células T (24). Los mismos investigadores adicionalmente determinaron las subpoblaciones de linfocitos encontrando que predominaban las células CD 4 positivas, con una relación de CD4/CD8 de aproximadamente 4:1 (valor normal de 2:1). Para ellos, muy probablemente las células B no participan en la patogenia de la alopecia areata.

Todes-Taylor y su grupo han encontrado hallazgos inmuno-histopatológicos similares. Utilizando también técnicas de anticuerpos monoclonales comunicaron que la célula predominante en el infiltrado linfocitario en la alopecia areata es la célu-

la T cooperadora. Esto lo determinaron en el 64-86% de una serie de 14 pacientes estudiados. A mayor grado de actividad clínica de la enfermedad se encontró una mayor elevación de las células T cooperadoras. Por el contrario, los pacientes con enfermedad clínicamente inactiva o con alopecia universalis mostraron un infiltrado linfocitario menos prominente, con un aumento relativo de las células T supresoras/citotóxicas (25).

Las alteraciones en las subpoblaciones de células T periféricas han sido descritas en varias enfermedades dermatológicas además de la alopecia areata. También el incremento de la relación CD 4/CD 8 puede presentarse en la dermatitis atópica, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad huésped contra injerto (25).

En folículos pilosos normales, sólo se observa una expresión considerable de los antígenos HLA-A,B,C, en la vaina epitelial externa del pelo a nivel del istmo y en localizaciones más superficiales. La porción subinfundibular de los folículos incluyendo la matriz sólo en raras ocasiones muestra expresión de los antígenos de clase I (HLA-A,B,C) y clase II (HLA-DR).

En contraste con tales hallazgos, las células de la matriz de los bulbos pilosos de pacientes con alopecia areata expresan los antígenos mayores de histocompatibilidad tanto de clase I como de clase II (24). La expresión anormal de los antígenos HLA de clase I es un prerrequisito para una interacción específica con los linfocitos T citotóxicos con la matriz del bulbo piloso, apoyando todo esto la patogenia autoinmune de la alopecia areata.

Por otra parte, los estudios de inmunofluorescencia directa en alopecia areata han resultado negativos. Klaber y Munro en 1978 practicaron inmunofluorescencia directa en 24 pacientes con alopecia areata, empleando IgG, IgM, IgA y C3. Todos los resultados fueron negativos. En vista de que la serie es pequeña, los autores reconocen que tales hallazgos deben ser interpretados con reserva. En realidad no existen series numerosas de pacientes con alopecia areata que tengan estudio de inmunofluorescencia, pues para muchos - y con razón - es antiético tomar biopsias de piel cabelluda a los pacientes. Estos mismos autores hacen alusión a la serie más numerosa de la literatura: la de Ikeda, con 1989 casos, donde únicamente el 3% de los casos son de supuesta etiología autoinmune. Basándose en estas cifras, se requieren estudios más o menos numerosos

para poder captar las anomalías inmunológicas que están presentes en la minoría de los casos (26).

En resumen, la alopecia areata parece pertenecer al grupo de enfermedades autoinmunes órgano-específicas. Existe una susceptibilidad hereditaria, los anticuerpos órgano-específicos ocurren con una frecuencia aumentada y hay anomalías en la respuesta inmune mediada por células T. Sin embargo, a diferencia de la mayoría de las enfermedades autoinmunes órgano-específicas, está todavía por demostrarse la reactividad directa en contra del órgano blanco, en este caso los componentes del folículo piloso.

En otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas participan procesos destructivos que conducen al cese de la función, mientras que en la alopecia areata la actividad del folículo piloso está sólo temporalmente interrumpida (por lo general) más que destruida. Por lo tanto, si existe un mecanismo inmunológico éste debería estar dirigido en contra de un factor controlador del crecimiento o su receptor, tal como ocurre en la enfermedad de Graves (1). Se necesita desde luego mayor investigación en este respecto.

## FACTORES EMOCIONALES

Por mucho tiempo - casi cerca de un siglo - se ha considerado al estrés psíquico como una explicación etiológica popular de la alopecia areata. Se dice que los pacientes con alopecia areata frecuentemente presentan una historia de dificultades emocionales de larga evolución y que un evento psíquico agudo puede precipitar un episodio de la enfermedad (6,27). Ledo-Dunipe, en Valladolid en 1952 escribió acerca de un caso de alopecia areata posterior a un episodio de angustia intensa en un individuo que fue asaltado: "Suceden las cosas tan entrelazadas, con plazo de tiempo tan preciso entre el choque emotivo y la aparición de las primeras placas (diecisiete días), se completa bruscamente la depilación (cinco o seis días), la mejoría se hace esperar hasta seis meses y otros seis meses más la reparación completando el cuadro de pelada...El hecho debe ser muy raro. Saboraud no lo negaba, se limitaba a consignar que él no lo había visto nunca. Y hay que dar a esta afirmación todo el valor que tiene el proceder del hombre que más ha sabido de enfermedades del cuero cabelludo."(28).

En la serie de Muller y Winkelmann de 736 pacientes con alopecia areata, un episodio de estrés emocional agudo, tal como la muerte de un familiar o un miedo intenso, se consideró como un factor precipitante o agravante en el 12% de los pacientes(6). Sin embargo, no se logró establecer una correlación directa entre la magnitud de la caída del pelo y las proporciones del estrés emocional. Además, estos autores identificaron que el 22% de los niños y el 17% de los adultos presentaban problemas neuropsiquiátricos de importancia tales como psiconeurosis, trastornos de personalidad y conducta neurótica marcada. En muchos de estos pacientes se practicó evaluación psiquiátrica, estableciéndose que por lo general las alteraciones psíquicas precedían por muchos años a la aparición de la alopecia areata. Los síntomas de desequilibrio emocional persistieron en una buena parte de los pacientes que mostraron repoblación de las placas de pelada (6).

Empleando procedimientos psiquiátricos estandarizados tales como la prueba de Rorschach, se han hecho intentos por conseguir evaluaciones más objetivas de los trastornos emocionales en la alopecia areata. Panconesi y Mantellassi en Italia en 1955, encontraron que el 90% de los pacientes con alopecia areata son psicológicamente anormales y cerca del 29% presen-

tan factores psicológicos y situaciones familiares que podrían participar en el inicio o la evolución de la enfermedad (1).

Abundan los reportes de los casos individuales en donde se incrimina a la tensión emocional como el factor desencadenante de la alopecia areata (1,28).

Clínicos experimentados como Obermayer y Bowen en 1956, escribieron: "el papel perpetuante de la tensión emocional en la alopecia areata...es auténtico" (1). Ferraro en 1979, utilizando el índice de personalidad de Bernereuter, encontró que los pacientes con alopecia areata muestran "sentimientos de inferioridad, introspección y necesidad de apoyo"(1).

En conclusión, la tensión emocional puede representar un factor precipitante de importancia en algunos casos de alopecia areata, aunque la mayoría de los casos no tiene participación alguna, excepto cuando surge como un fenómeno secundario al impacto cosmético y social de la enfermedad. En ésta última circunstancia es lógico suponer que la tensión emocional generada contribuya a perpetuar el proceso patológico.

### PATOLOGIA Y PATODINAMICA:

El hallazgo característico en la lopecia areata es la presencia de estructuras pilosas en miniatura, ya sea un anágeno o en telógeno. En lesiones de alopecia areata de corta evolución predominan las estructuras en anágeno, mientras que en las placas de larga evolución es más probable encontrar estructuras en telógeno (29). En alopecia totalis de evolución la regla es que todos los folículos estén en telógeno.

Las estructuras pilosas en anágeno temprano se aprecian diminutas. El bulbo piloso se encuentra situado, en promedio, sólo 2 milímetros por debajo de la superficie de la piel, a diferencia del bulbo del pelo maduro en anágeno que se encuentra a 3.5 milímetros de la superficie. La queratinización de esos folículos en miniatura es incompleta ya que el tallo piloso se constituye en gran medida por células nucleadas. Sin embargo, por lo general se encuentra presente una pequeña vaina epitelial interna (29).

Las estructuras diminutas en telógeno no desarrollan pelo, o si lo hacen, éste es pequeño y distrófico. Se encuentran rodeadas de una vaina radicular engrosada y fibrosa (29).

Las glándulas sebáceas presentan un tamaño variable, pudiendo ser normales o atróficas y la parecer esto es independiente de la duración de la pérdida de pelo. En la dermis que rodea a los folículos en anágeno en la alopecia areata se encuentra un infiltrado linfocitario variable. Generalmente la densidad de éste es menor en los casos de evolución prolongada que en los de reciente inicio. Las células inflamatorias frecuentemente envaden la matriz del bulbo y la vaina epitelial externa de los folículos en anágeno temprano; además, la disposición laxa del infiltrado alrededor de los folículos ha sido comparada con un "enjambre de abejas" (29). También es posible identificar el infiltrado linfocitario en la vaina fibrosa radicular que rodea a las estructuras pilosas en telógeno, pero en menor grado (1,6,23,29).

## Diagnóstico diferencial histopatológico

Puede tornarse muy difícil distinguir a la alopecia areata de la alopecia androgenética o de patrón masculino. En la alopecia androgénica frecuentemente se observa una mayor reducción del tamaño folicular y del diámetro del tallo piloso, de tal manera que los pelos adquieren la apariencia de pelos vellosos. Además, la mayoría de los folículos se encuentra en telógeno. La inflamación está por lo general ausente, pero en caso de presentarse, como regla, no invade los folículos pilosos como en la alopecia areata (29).

## Histogénesis

El infiltrado linfocitario que rodea a la mitad inferior del folículo piloso está compuesto en gran parte por células T cooperadoras (64-92%), mientras que el resto son células T supresoras. Esta predominancia de los linfocitos T es independiente del tipo clínico o del tiempo de evolución de la enfermedad (24,29,30). En los individuos normales, las células de Langerhans, indentificadas por ser OKT 6 positivas, se encuentran sólo en la porción superior de los folículos pilosos. Comparativamente en los pacientes con alopecia en fase activa, las células de Langerhans se localizan además en la región bulbar

La presencia de estas células intrabulbares, aunada a la presencia de linfocitos T activados intrabulbares y peribulbares orienta hacia un mecanismo inmune como causa de alopecia areata (23,29).

#### Hallazgos de microscopía electrónica:

Mediante microscopía electrónica se ha detectado un daño inespecífico en los queratinocitos corticales en la porción superior del bulbo piloso. Estos cambios incluyen edema, vacuolización y lisis de las membranas celulares. Messenger estudió las características pigmentarias observadas en la leucotriquia en pacientes con alopecia areata en fase de repoblación por microscopía electrónica. Las alteraciones observadas fueron diversas, tales como disminución del número de melanocitos, reducción de la melanización de los mismos y trastornos en la transferencia de melanosomas a los queratinocitos (31).

El trastorno pigmentario en la leucotriquia (fase de repoblación) de la alopecia areata ha sido explicado de varias

maneras (31):

1) Puede representar un fenómeno tóxico por inflamación local. Esto parece poco probable, ya que no existe una correlación directa entre el grado del infiltrado linfocitario y el trastorno del pigmento.

2) En forma alterna, un ataque dirigido en contra del queratinocito cortical podría interferir secundariamente con la capacidad de éste para aceptar el pigmento.

3) Por último, el ataque podría estar dirigido específicamente en contra de la regulación de la pigmentación en el queratinocito.

Por otra parte, han sido estudiadas las peculiaridades de los pelos en "signo de admiración" mediante la microscopía electrónica de barrido: en la porción proximal de tales estructuras, las escamas cuticulares se imbrincan en forma normal y su borde libre es suave y regular. En la porción distal de los pelos en "signo de admiración" las escamas mantienen el mismo patrón imbricado, pero el borde libre es irregular, mostrando indentaciones. En el punto de fractura del extremo distal, se aprecian las estructuras corticales y medulares como si estuvieran "desgarradas", dando una imagen de "cuerda deshilacha-

da". Estos cambios son distinguibles de los ocurridos en la alopecia por tracción (32).

### Patodinámica:

En un elegante estudio, Messenger et al, en 1986, en Inglaterra trataron de establecer una correlación entre el ciclo de crecimiento del pelo y la patología folicular observada en la alopecia areata. Para ello se tomaron biopsias de lesiones en distintas fases de la enfermedad: periferia de placas de pelada en expansión, alopecia totalis y placas en vías de repoblación (33).

En resumen, los principales hallazgos encontrados que muestran los cambios en la cinética del ciclo del pelo en la alopecia areata son los siguientes:

1) Las biopsias tomadas en las fases tempranas de la enfermedad mostraron a la mayoría de los folículos en telógeno o catágeno.

2) En lesiones de la larga evolución no se encontró reducción alguna en el número absoluto de folículos. Se iden-

tificaron folículos en anágeno, pero la relación anágeno/telógeno resultó muy variable (La proporción de folículos en anágeno se estimó entre 13 y 62%). Los folículos en anágeno eran pequeños y mostraban una vaina radicular cónica con evidencia de diferenciación cortical temprana, pero sin signos de queratinización cortical.

3) Durante la fase de repoblación, algunos folículos demostraron contener en su interior la presencia de tallos pilosos finos.

En estudios previos, el mismo autor mediante microscopia electrónica había demostrado que el evento patológico fundamental en la alopecia areata estaba constituido por un daño inespecífico a las células de la matriz alrededor del polo superior de la papila dérmica así como a las células de la corteza presuntiva. Es decir, a las células que experimentan una diferenciación cortical temprana (Fig.1). Así pues, este concepto acerca del nivel del daño fundamental permite interpretar las alteraciones encontradas en el ciclo del pelo, a través de la siguiente hipótesis propuesta por Messenger et al apoyada por Rook (1,31,33):

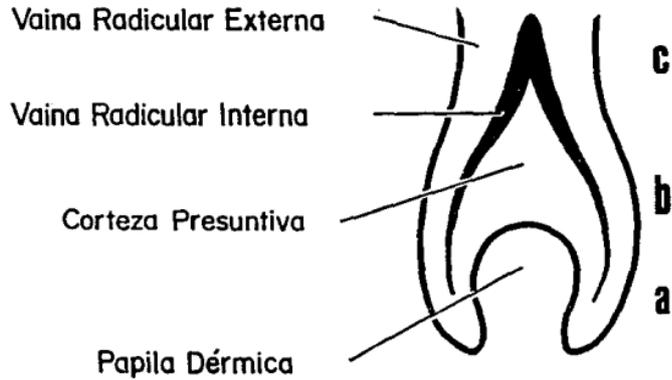


Figura No.1.- Diagrama que muestra un folículo en anágeno III

La alopecia areata es una enfermedad del queratinocito cortical en vías de diferenciación. Al encontrarse en anágeno, éste sufre un ataque que resulta en una interrupción focal de la queratinización de tal suerte que el tallo piloso se fractura al llegar a la superficie cutánea. El folículo en anágeno "responde" al insulto inicial revirtiéndose a telógeno, donde la diferenciación cortical no se lleva a cabo. Una vez en telógeno, el folículo se encuentra "protegido" y ya no es susceptible de recibir un daño adicional. Entonces, en forma normal, el folículo vuelve a entrar en anágeno, pero tan pronto como se inicia la diferenciación cortical el ataque vuelve a establecerse interrumpiéndose de este modo el desarrollo del anágeno normal por lo que de nueva cuenta el folículo regresa al telógeno donde se encuentra seguro.

La presencia de folículos en anágeno (en proporción normal) que se observa en las lesiones de larga evolución representa una evidencia del fenómeno de reentrada en anágeno. Se postula que la cinética del pelo en la alopecia areata está caracterizada por oleadas de ciclos truncados de anágeno a telógeno que se suceden hasta que finaliza la enfermedad por un mecanismo aún no conocido. Esta "habilidad" del folículo piloso para revertirse a telógeno cuando es atacado explicaría la naturaleza no destructiva de la enfermedad (31,33).

Se ha demostrado mediante microscopía electrónica que los folículos en anágeno en la alopecia areata proceden se desarrollo normal hasta el estadio denominado anágeno III antes de sufrir la interrupción ya mencionada (Fig. 2). Ultraestructuralmente, el anágeno III se identifica porque la vaina radial interna ha asumido una forma cónica y existe evidencia incipiente de diferenciación cortical. En conclusión, considerando que el ataque inmunológico se desencadena en el anágeno III, se puede afirmar que la alopecia areata es una enfermedad del queratinocito cortical en vías de diferenciación (1,31,33).

#### CARACTERISTICAS CLINICAS:

La mayoría de los expertos consideran a la alopecia areata como una entidad clínico-patológica definida. Sin embargo, si se toma en cuenta la diversidad de sus asociaciones así como lo impredecible de su evolución, sería mejor considerar a la alopecia areata como un síndrome clínico heterogéneo.

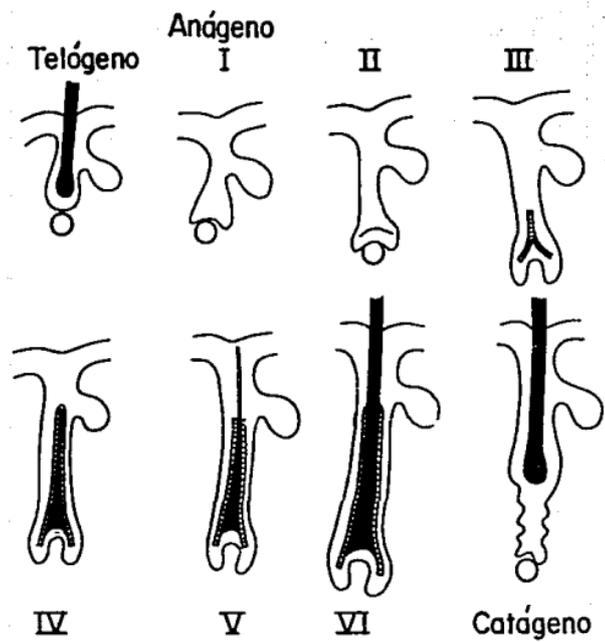


Figura No.2.- Ciclo del crecimiento del pelo. Se postula que el ataque inmunológico se lleva a cabo en anágeno III

En 1965, Ikeda propuso una clasificación para la alopecia areata que comprende otros aspectos clínicos además de la pelada en sí. Esta clasificación ha sido reconocida por muchos otros autores, entre ellos Penders en Holanda y Rook en Inglaterra (1,10). Rook menciona que existen considerables variaciones geográficas en la incidencia relativa de los varios tipos de alopecia areata.

Luego de analizar las historias clínicas de 1989 pacientes con alopecia areata vistos en un periodo de 17 años en Japón, Ikeda propuso una nueva clasificación para esta enfermedad en 1965, consistente en cuatro tipos (8):

**TIPO I** Es el tipo común, que comprende el 83% de los pacientes. Ocurre fundamentalmente entre los 20 y 40 años de edad y por lo general tiene una duración total menor de 3 años. Las placas individuales tienden a repoblarse en menos de 6 meses y la alopecia totalis sólo se desarrolla en el 6% de los casos.

**TIPO II** Es el tipo atópico que comprende 10% de los casos. Se inicia en la niñez y cursa con una evolución larga, superior a los 10 años. Las placas individuales tienden a persistir por más de un año y la alopecia totalis se presenta en el 75% de los pacientes.

**TIPO III** Corresponde al tipo prehipertensivo, donde al menos uno de los padres padece de hipertensión arterial sistémica. Ocurre sobre todo en adultos jóvenes, su evolución es tórpida, conduciendo a la alopecia totalis en el 39% de las instancias.

**TIPO IV** También llamado tipo "combinado", en el cual el paciente tiene una enfermedad endócrina de fondo tal como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, etc. En la actualidad algunos autores llaman "autoinmune" a este tipo, por la naturaleza de las enfermedades endócrinas que lo acompañen (9). Se presenta en pacientes de 40 años de edad o mayores y tiene una evolución prolongada, aunque la alopecia

universalis se desarrolla en solamente el 10% de los casos.

El tipo prehipertensivo no es reconocido por muchos autores, entre ellos Rook (1), pero se está de acuerdo en que la presencia de atopía confiere un mal pronóstico a largo plazo (1,6,10).

### INCIDENCIA POR EDAD Y POR SEXO:

La distribución por edad y sexo de la alopecia areata presenta variaciones considerables de acuerdo a la serie que se consulte. Factores raciales, geográficos, socioeconómicos y tipo de consulta propia de cada uno de los lugares donde se elaboraron los estudios son elementos que contribuyen a explicar las diferencias observadas. Revisando las series más numerosas de la literatura se encuentra lo siguiente:

En España, Sanz en 1963 encontró una mayor incidencia de alopecia areata en hombres en un grupo de 879 pacientes: 591 hombres y 288 mujeres. Hay una tercera parte menos de mujeres que de hombres. Respecto a la distribución por edad, el 75% de los pacientes estuvieron incluidos entre las edades de 5 a 35 años. La alopecia areata representó el 3.22% de la consulta dermatológica (5).

En su estudio de 1989 pacientes con alopecia areata en Japón, Ikeda encontró una incidencia por sexos muy equilibrada para los tipos común, prehipertensivo y combinado. Sin embargo,

en el grupo atópico se observó un marcado predominio del sexo masculino sobre el femenino, con una relación de 129:60 (número de casos). La distribución por edad fue variable en relación a los diferentes tipos. El tipo común predomina entre los 21 y 40 años de edad, el tipo atópico en la niñez y la adolescencia (0-12 años) el tipo prehipertensivo es más frecuente en adultos jóvenes (13 y 20 años) y el tipo "combinado" se observó preferentemente en individuos de 41 a 60 años de edad (9).

En la serie de Muller y Winkelmann de 736 pacientes con alopecia areata vistos en la Clínica Mayo, el 56% de los pacientes fue del sexo femenino, lo cual no difiere apreciablemente del porcentaje de pacientes femeninas vistas en tal institución, que representó el 52% de todos los casos. La alopecia areata resultó ser más frecuente en adultos jóvenes y de edad media. 578 de los casos fueron pacientes adultos y 158 correspondieron a niños y adolescentes menores de 16 años. Las décadas de la vida con mayor incidencia de casos fueron de los 40 a 49 años en primer lugar y 30 y 39 años en segundo lugar (6).

En conclusión, si se agrupan las estadísticas de todos los estudios realizados resulta que no hay una predilección por sexo en la alopecia areata; el inicio de la enfermedad puede ocurrir en cualquier edad, con una incidencia máxima en algún punto entre los 20 y 50 años (1).

CUADRO CLINICO:

La lesión característica inicial en la alopecia areata consiste en una placa circunscrita totalmente alopécica, la cual se percibe al tacto con cierta sensación de "acolchonado" especial (1,2). Esta lesión con cierta frecuencia es notada inicialmente por alguno de los padres, al acudir al salón de belleza o a la peluquería, o bien por algún amigo. En la periferia de la placa pueden estar presentes los llamados "pelos peládicos" o pelos en "signos de admiración", los cuales se caracterizan por presentar un adelgazamiento proximal en su calibre con el extremo distal más grueso, dando una imagen que recuerda los signos de admiración o los bastos de una baraja (2).

La alopecia areata es una enfermedad esencialmente asintomática, aunque algunos pacientes se quejan de discreta irritación, hiperestecia, parestesias o prurito. Hay quienes han mostrado tales síntomas en forma inmediata precedente al desarrollo de la placa de pelada (1).

La historia natural de la alopecia areata es extremadamente variada. Típicamente, la placa inicial se repobla en el lapso de varias semanas o meses. En forma alternativa, pueden aparecer nuevas placas después de un intervalo de 3 a 6 semanas, repitiéndose este proceso en forma cíclica. También puede darse el caso que una alopecia de placas discretas origine mayores placas confluentes al crecer las mismas y perderse el pelo remanente. En algunos casos, la pérdida del pelo inicial es difusa y abrupta, conduciendo rápidamente hasta la alopecia totalis, con un intervalo de tiempo que en ocasiones se ha reportado tan breve como 48 horas (1). También ha sido descrita una pérdida difusa del pelo en una area circunscrita o bien en toda la piel cabelluda, sin alcanzar a originar zonas totalmente alopécicas. La repoblación de las regiones afectadas frecuentemente asume las características de un pelo velloso y blanquecino el cual gradualmente recobra su aspecto normal. Puede presentarse el crecimiento del pelo en una placa de pelada a la vez que aparecen nuevas placas o se extienden las ya existentes (1).

Gómez-Orbaneja en Madrid en 1963, reporta las modalidades clínico-evolutivas de la alopecia areata en un grupo de 140 casos estudiados (27):

Alopecia areata de corta duración	25.4%
Alopecia areata de larga duración	23.7%
Alopecia areata recidivante(inestable)	30.0%
Alopecia areata di-eminada	6.7%
Alopecia total (cuero cabelludo)	3.4%
Alopecia areata universal	6.7%
Alopecia areata universal recidivante	3.4%

Tales cifras corresponden al grupo de los adultos. Es criticable que el autor no haya reportado los porcentajes en los niños, los cuales si fueron incluidos en su estudio. Además, no se define el tiempo de evolución de la enfermedad para considerar un caso ya sea de corta o larga evolución.

Se ha propuesto que la piel cabelluda es el sitio afectado en el 60% de los casos. Sin embargo, esta cifra puede ser objetable, ya que puede ser muy difícil detectar placas de pelada con localización en la cara y en las extremidades de pacientes en edad pediátrica, aún cuando se busquen deliberadamente. En hombres en edad adulta, sobre todo de pelo oscuro, las placas en la región de la barba son muy conspicuas y por consiguiente son las primeras en identificarse. Las

cejas y las pestañas se pierden en muchos casos de alopecia areata y pueden llegar a ser los únicos sitios afectados (1,2).

El término "alopecia totalis" se aplica a la pérdida total o casi total del pelo de la piel cabelluda. La alopecia universalis implica la pérdida de todo el pelo corporal. La extensión de la alopecia a lo largo del margen de la piel cabelluda es denominada "ofiasis" u "ofiasis de Celso" (1,3). Este término acuñado por Celso hace alusión a la semejanza con una serpiente dando vuelta a lo largo del límite de implantación del pelo en las regiones temporales y occipital.

Varios investigadores han tratado de identificar el sitio de predilección de la placa inicial en la piel cabelluda. Anderson en 1950 encontró que tal topografía correspondió a la región occipital en el 35% de los hombres y en el 15% de las mujeres. En las mujeres el sitio de predilección fue la región frontovertical con 31% (1).

Han sido reportados casos de alopecia areata confinados estrictamente a la mitad del cuerpo después de un traumatismo

ipsilateral (1).

**PRONOSTICO:**

El pronóstico de la alopecia areata es variable según las cifras reportadas por investigadores de diversos países, lo cual es una prueba más de la heterogeneidad de la enfermedad.

En un estudio retrospectivo muy numeroso (de los más grandes de la literatura), Sanz en Madrid en 1963, publicó diversas observaciones clínicas y sobre el pronóstico de la alopecia areata en 1949 enfermos (5):

En niños y adolescentes de un año a veinte años de edad:

- Curan de 2 a 6 meses de tratamiento el 46%.
- Curan de 6 meses a 2 ó 3 años un 13.5% adicional. (Es decir, un 60% curan de 2 meses a 3 años).

- Resisten al tratamiento el 15%
- Recidivan el 15%
- Son casos crónicos y graves de peladas universales el 7%.

En hombres de 21 a 64 años encontraron:

- Curan de 2 a 6 meses el 46% (igual que en niños y adolescentes)
- Recidivan el 10%
- Resisten el tratamiento 27%
- Son casos malignos de mal pronóstico 6.7%

En mujeres de 21 a 67 años de edad se encontró:

- Curan de 2 a 6 meses el 40%
- Curan de 6 meses a 2 años el 4%
- Recidivan el 16%
- Resisten al tratamiento el 28%
- Son variedades graves, decalvantes o universales el 10%.

Como puede verse claramente, en los 3 grupos las cifras son muy cercanas entre sí, inclusive a veces iguales. Por otra parte al autor señala que los casos de peor pronóstico son los niños. En Chicago, Walker y Rothman en 1950, encontraron que el ataque inicial tuvo una duración menor de 6 meses en el 33% de los casos, menor de un año en el 50%, pero el 33% de los pacientes nunca se recuperó del ataque inicial. Hasta aquí los porcentajes son comparables a la serie española de Sanz. Sin embargo, el estudio de Walker, que incluyó 230 pacientes, mostró una tasa de recaídas mucho mayor, del 86%, y en aquellos pacientes que pudieran seguirse por 20 años las recaídas alcanzaron el 100% (1).

Las estadísticas de Muller y Winkelman de 736 pacientes con alopecia areata son igualmente poco halagadoras. Ellos encontraron una cifra desproporcionadamente elevada de casos con alopecia totalis: 30% del total. Esta afectaba al 54% de los niños (menores de 16 años) y 24% de los adultos (6). De estos pacientes con alopecia totalis, solamente se observó una repoblación completa y duradera en el 1% del grupo pediátrico y en el 10% de los adultos. Una explicación, al menos parcial, del porqué de este panorama tan sombrío en el pronóstico de esta serie de Muller y Winkelmann radica en la proporción tan

alta de casos avanzados. Esto está en relación directa a que el estudio fue realizado en la Clínica Mayo que es un centro de referencia donde frecuentemente se atiende a pacientes con enfermedad extensa o resistente al tratamiento.

Arnold comunicó su experiencia en 135 pacientes con alopecia areata de ascendencia japonesa vistos en Hawaii en su consulta privada entre 1944 y 1950 (3). Sin aportar cifras muy detalladas, menciona que la gran mayoría de los pacientes curaron sin tratamiento específico alguno. Simplemente se les explicó el diagnóstico a los pacientes, haciendo énfasis en un pronóstico muy optimista. Como se podrá apreciar, las estadísticas aportadas según los diferentes autores presentan discrepancias muy significativas entre si. Estos hallazgos no son estrictamente comparables y tampoco fáciles de interpretar. Sin embargo, en términos generales hay concordancia en relación a los siguientes puntos:

La alopecia areata en cualquier edad, es un sujeto no atópico y que haya permanecido circunscrita por más de 6 meses se considera un caso de buen pronóstico. Si el caso se prolonga por más de dos años disminuyen las posibilidades de recuperación.

- La alopecia areata en el estado atópico conlleva mal pronóstico para muchos autores.
- Una historia familiar de atopía no parece influir en el pronóstico.
- Se considera de mal pronóstico los casos de alopecia totalis y universalis (sobre todo en atópicos prepuberales) y el patrón ofiásico.
- Para Rook (1), la alopecia areata de cejas, barba o pestañas no significa mal pronóstico, mientras que para Sanz sí lo representa (5).

#### HALLAZGOS CLINICOS ASOCIADOS

##### Alteraciones Ungueales

Se ha reportado que la frecuencia de afección ungueal en la alopecia areata varía del 7 al 66% (1). Los cambios en las uñas incluyen adelgazamiento o engrosamiento, siendo más común el primero. Además puede haber estriaciones longitudinales, líneas de Beau, onicorrexis y presencia de hoyuelos similares a los

observados en la psoriasis. Esto último es lo más característico.

La onicodistrofia puede preceder o coexistir con la alopecia areata, aunque también puede hacerse evidente una vez que la pelada ha desaparecido. Puede afectar la mayoría de las uñas, pero también se ha reportado una participación solitaria. Además se ha hablado de que la distrofia ungueal es proporcional al grado de extensión de la alopecia areata (1).

### Alteraciones Oculares

Existen muchos reportes de cataratas en asociación con alopecia areata totalis (1,5). Dos de 5 adultos con alopecia totalis presentaron un deterioro rápido de la agudeza visual (por desarrollo de cataratas) en forma simultánea con una pérdida súbita y extensa del pelo de la piel cabelluda. Brown menciona que en la alopecia areata existen cambios oculares similares a los observados en el vitiligo y que consisten en alteraciones pigmentarias. Entre éstas se cuentan: cambios

en el color del iris, hipopigmentación e hiperpigmentación de coroides y retina (16).

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la alopecia areata en su forma circunscrita típica por lo general no presenta dificultad. Las placas tienden a ser circulares, únicas o múltiples, asintomáticas, y la piel de las mismas se aprecia lisa, brillante, con sensación de "acolchonado" al tacto (2). El diagnóstico puede confirmarse mediante el estudio microscópico del pelo el cual revelará los pelos peládicos o en "signo de admiración", los cuales son pelos bulbosos pigmentados, de 3mm de longitud en promedio y siempre se encuentran en telógeno. Además pueden identificarse pelos distróficos en anágeno, de calibre reducido y varios centímetros de longitud, frecuentemente carentes de pigmento (1,31).

### Diagnóstico Diferencial:

Deben excluirse otros padecimientos donde ocurra caída o ruptura del pelo. En los niños, la alopecia areata puede confundirse con la tiña seca en la cabeza. Esta entidad, a

diferencia de la pelada, es una pseudoalopecia ya que el pelo no está ausente en realidad, sino que está roto y además se aprecia corto, decolorado, deformado y con escamas más o menos abundantes (2). El examen directo y el cultivo para hongos corroboran el diagnóstico clínico.

Otro diagnóstico diferencial lo constituye la tricotilomanía. Entre los datos clínicos que orientan al diagnóstico se tienen los siguientes: ausencia de escamas y de pelos tiñosos. Las placas son de figuras abigarradas y no circulares como en la alopecia areata y en la tiña, sino cuadradas, como caminos sinuosos, claramente figuradas por la mano del paciente (27). Con frecuencia el paciente niega tirarse el pelo, aunque en ocasiones si lo reconoce.

También deberá descartarse la pseudopelada de Brocq o alopecia cicatrisata. Como su nombre lo indica, se trata de una forma de alopecia cicatrizal, acompañada de atrofia de la piel y sus anexos, con una evolución lentamente progresiva. Las placas alopécicas tienden a ser múltiples e irregulares. Se acepta que existen dos formas de pseudopelada: la idiopática en donde no existe antecedente alguno de enfermedades inflamatorias

que la originen, y la forma secundaria. En esta última, pseudo-pelada de Brocq es el resultado final de procesos inflamatorios destructivos tales como liquen plano, lupus eritematoso, morfea, foliculitis decalvante y querion de Celso, entre otros (1,2,29,34).

La presencia de numerosas placas alopécicas pequeñas, sobre todo en región occipital, temporales, cejas y en ocasiones hasta en el bigote, como trasquiladas, "en mordida de ratón" sugiere al diagnóstico de secundarismo sifilítico, por lo que deberán buscarse otros datos acompañantes y solicitar exámen serológico (1,2).

Es a veces imposible distinguir clínicamente la alopecia areata en su forma extensa y con inicio difuso del efluvio en telógeno que se presenta por ejemplo posterior a episodios febriles. El exámen microscópico y la biopsia pueden distinguir estas entidades, ya que en la alopecia areata hay pelos en "signo de admiración", pelos distróficos y folículos en miniatura, mientras que en el efluvio en telógeno hay solamente pelos y folículos en fase telógena (1).

En casos crónicos de lesiones circunscritas a veces se torna difícil excluir un proceso cicatrizal con certeza, por lo que podría ser recomendable una biopsia si persiste la duda (1,34).

Finalmente, la lepra es excepcional que produzca zonas alopécicas en piel cabelluda, pero si en las cejas y pestañas en los casos de lepra lepromatosa difusa, y es de forma ofiacea (2)

## TRATAMIENTO

La alopecia areata se caracteriza por tener una historia natural muy variable, impredecible y con un grado significativo de remisión espontánea. Esto ha favorecido que en una multitud de estudios sin metodología adecuada se obtengan supuestamente buenos resultados terapéuticos. Con objeto de evitar esta situación los investigadores prefieren muchas veces elegir pacientes con alopecia totalis o universalis, ya que estas entidades tienden a cursar con una evolución más estable y prolongada. Existe indudablemente una relación entre la alopecia areata y la alopecia totalis/universalis, pero esto no significa que las formas graves de la enfermedad sean un modelo ideal para probar modalidades terapéuticas en las formas más limitadas, puesto que solamente representan una fracción del total de pacientes con alopecia areata. Sin embargo, parece razonable proponer que si un tratamiento es efectivo para la alopecia areata totalis/universalis, probablemente también lo sea para los casos de placas discretas.

El enfoque anterior considera a la alopecia areata como una entidad homogénea, lo cual no es aceptado por autores como Ikeda, Rook y Penders, quienes sostienen el concepto de heterogeneidad, donde algunos grupos como el de los atópicos cursan con mal pronóstico. Este factor viene a complicar más aún la comparación de los distintos estudios terapéuticos (1,9,10).

No existe un tratamiento totalmente efectivo para todos los casos de alopecia areata. Es decir, no existe un tratamiento estandarizado y la mejor prueba de ello es la enorme variedad de modalidades terapéuticas que han funcionado para algunos pero que han fracasado a decir de otros. Mucho de estos reportes son meramente anecdóticos, pero la evidencia analizable puede dividirse en cuatro categorías:

1. Irritantes inespecíficos: antralina y fenol por ejemplo.
2. "Inhibidores inmunes": como los esteroides y el PUVA.
3. "Potenciadores inmunes": como es el caso de la dermatitis por contacto alérgica, isoprinosine y ciclosporina A.
4. Agentes de acción desconocida: minoxidil ( se piensa que actúan como vasodilatador y/o inmunomodulador).

## IRRITANTES INESPECIFICOS

Se han empleado muchos irritantes primarios inespecificos en el tratamiento de la alopecia areata, pero la mayoría de los estudios anteceden a la época moderna de los ensayos clinicos controlados. Por lo tanto la efectividad de agentes como el fenol, el benzoato de bencilo y la UVB en dosis eritematógenas no puede apoyarse con fundamento científico (1). Tampoco existen estudios controlados respecto al uso de irritantes como la esencia de lima y bergamota.

Sin embargo, los estudios que proponen la utilidad de la antralina tienen cierto apoyo científico. En 1939 se empleó la antralina por primera vez por Goodman sin popularizarse hasta 1979 cuando Schmoeckel en Alemania volvió a reportar su uso con buenos resultados. En un estudio abierto, se trataron 32 pacientes con alopecia areata con antralina tópica una vez al día, con concentraciones del 0.2 al 0.8%. Veinticuatro de los pacientes tenían pérdida del pelo en forma moderada, incluyendo 6 con ofiasis y 8 con alopecia totalis. Con la dosis empleada, por lo general se desarrolló una dermatitis por contacto con

eritema y prurito leves. Se obtuvo mejoría evidente desde las 5 a 8 semanas de tratamiento. En 18 de los 24 pacientes tratados se obtuvo mejoría cosmética con el desarrollo de pelo terminal. De los 8 pacientes con alopecia universalis, en 2 se logró mejoría cosmética. Los autores concluyen que la antralina tópica es de utilidad en el tratamiento de la alopecia areata y que parece ser superior a los esteroides tópicos, ya que varios pacientes que respondieron a la antralina habían mostrado fracasos terapéuticos con los esteroides (35)

En otro estudio, Fiedler-Weiss en 1987, evaluó la eficacia de la antralina en 68 pacientes con alopecia severa, con pérdida del pelo del 25 al 100%. Se emplearon concentraciones de antralina del 0.5 al 1% hasta obtener una adecuada dermatitis por contacto. El medicamento fue bien tolerado y el 50% de los pacientes presentaron mejoría dentro de los 3 primeros meses de la terapia. Sin embargo, la mejoría cosmética sólo se observó en el 25% de los casos. Los autores concluyen que la antralina es una buena opción en los casos de alopecia severa, en su experiencia más efectiva que el minoxidil tópico al 5% y los esteroides tópicos potentes (36).

A diferencia de los dos estudios anteriores, Nelson no encontró beneficio alguno con el uso de la antralina en 10 pacientes consecutivos vistos en San Antonio, Texas en 1985. Utilizó concentraciones bajas de la antralina, iniciando con 0.1% e incrementando posteriormente hasta el 0.5% como máximo. Concluye que posiblemente sea necesaria una dermatitis por contacto más marcada (que la conseguida con la concentración empleada) para lograr que la antralina funcione. Esto indicaría que el efecto terapéutico de la antralina en la alopecia areata está mediado por la reacción inflamatoria que ocasiona, en lugar de un efecto específico del medicamento (37).

### Corticoesteroides tópicos e intralesionales

Con el objeto de reducir los efectos de los esteroides por vía sistémica, se han utilizado frecuentemente los esteroides tópicos o intralesionales en el tratamiento de la alopecia areata.

Existen diversos reportes en donde se asegura haber obtenido buenos resultados con el uso de los esteroides tópicos del tipo de la fluocinolona, halcinonide y suspensión de triamcinolona (38,39,40,41). Sin embargo, el único estudio con metodología doble ciego es el realizado por Pascher Kurtin y Andrade en Nueva York, en 1970 (38).

Estos investigadores diseñaron un estudio comparativo dobe ciego empleando una crema de acetónido de fluocinolona al 0.2%, comparándola con el vehículo en 28 pacientes con alopecia areata. Fueron incluidos pacientes con alopecia parialis de 2 ó más placas y también casos con alopecia totalis, de tal manera que la mitad de la superficie afectada, recibió el agente activo y la otra mitad el vehículo. Se empleó el método oclusivo. Ellos encontraron que el 61% de los pacientes respondió a la crema de fluocinolona mientras que en las placas de control no hubo crecimiento de pelo o éste fue muy escaso. Hubo diferencia estadísticamente significativa. De los pacientes que experimentaron repoblación del pelo, ésta fue total o casi total en el 65% de los casos y apreciablemente mejor que en el control en el 35%. El tiempo necesario para apreciar la respuesta fue de 3 a 6 meses, en comparación con las 3 a 4 semanas requeridas con los esteroides intralesionales. Durante la duración del estudio ( 6 meses de

tratamiento continuo), el 41% de los pacientes experimentaron una recaída parcial y 12% una recaída total. En esta serie y en contra de lo esperado, el tipo de la alopecia, ya fuera total o parcial, no influyó en el resultado final. Por otra parte, el tiempo de evolución de la enfermedad resultó ser un factor determinante para el pronóstico: el resultado terapéutico fue satisfactorio en forma uniforme en los casos de menos de un año de evolución. Después del año, la respuesta empezó a declinar y ésta fué prácticamente nula cuando la evolución sobrepasaba los 8 años. El único efecto adverso significativo fue una foliculitis en un 18% de los pacientes.

Leyden en 1972, reportó resultados similares, con una respuesta del 60% en 10 pacientes con alopecia areata donde se empleó un esteroide potente: solución de dexametasona al 2.5%. El 40% de los casos desarrollaron foliculitis. El autor concluye que los esteroides tópicos potentes representan un arma de dos filos. Por un lado pueden conseguir una mejoría significativa, pero por otro no es infrecuente que originen una foliculitis o erupción acneiforme (39).

Respecto al uso de esteroides intralesionales en la alopecia areata. Rook opina que son más eficaces que la vía tópica, sin embargo, sus indicaciones son más limitadas (1).

Para uso intralesional, actualmente se prefiere el uso de la triamcinolona aplicada con aguja fina o bien mediante inyector sin aguja. La serie más numerosa encontrada en la literatura en donde se utilizan los esteroides intralesionales en el tratamiento de la alopecia areata en forma controlada es la de Abell y Munro, publicada en 1973 (42). En un grupo de 84 pacientes con alopecia areata, se aplicó acetónido de triamcinolona intralesional en concentración de 5 mgs/ml por medio de un inyector sin aguja "Porto Jet". El esteroide fue aplicado a intervalos de 2 semanas por 3 ocasiones, comparándolo con un placebo consistente en inyecciones de solución salina en otras placas de pelada de los mismos pacientes. A las 12 semanas de iniciado el tratamiento se observó mejoría cosmética en el 71% de los pacientes con alopecia partialis en comparación con una respuesta del 28% en el grupo de alopecia totalis. Sin embargo la recaídas fueron del 21 y 33% respectivamente. La alopecia de las cejas fue tan resistente al tratamiento como la alopecia totalis, con una recuperación de solamente el 20%. Entre las complicaciones se

mencionan hemorragia en el sitio de punción, dolor moderado y atrofia. Esta última ocurrió con frecuencia (no se mencionan cifras), considerándose como mínima y desapareciendo en menos de 12 semanas, excepto en dos casos en que tal atrofia se prolongó por 8 semanas adicionales para finalmente resolverse.

Orentrich obtiene resultados comparables y menciona que la frecuencia de atrofia en su estudio fue del 10% pero ésta fué temporal, resolviéndose en 6 a 8 meses (3). Porter menciona que la respuesta a la inyección de triamcinolona en la alopecia areata se prolonga hasta por nueve meses después de suspendido el tratamiento. Esto es debido a la inducción de pelo en anágeno más que a la persistencia del esteroide en el sitio de la lesión (43,44,45).

En resumen, respecto al uso de esteroides tópicos o intralesionales se puede decir que:

-Ambos son útiles para los casos de alopecia parciales.

-La vía intralesional parece aventajar en efectividad a la vía tópica, sin embargo

produce dolor, riesgo de atrofia y absorción sistémica, por lo que su uso se limita a pacientes con placas escasas y de tamaño reducido.

-La respuesta al tratamiento es más rápida con la vía intralesional (2 a 4 semanas) que en la forma tópica (3 a 6 meses).

-Los casos de alopecia totalis/universalis responden pobremente a cualquiera de los métodos, sobre todo cuando son de larga evolución.

-Ninguno de los métodos parece modificar la historia natural de la enfermedad.

### Corticoesteroides Sistémicos:

El uso de los corticoesteroides por vía sistémica logra reestablecer el crecimiento normal del pelo en muchos casos de alopecia areata. Sin embargo, surge la controversia respecto a la justificación del empleo de estos medicamentos potencialmen-

te peligrosos cuando se está tratando una enfermedad con impacto primordialmente cosmético (1).

En un estudio de 18 pacientes con alopecia areata de diversos grados, Winter reportó el efecto del uso de prednisona en días alternos con dosis variables entre 20 y 120 mg por día. Los pacientes recibieron el medicamento por vía oral por 3 meses antes de suspenderlo. Se tuvo un seguimiento de 15 meses luego de descontinuada la terapia. La mayoría de los pacientes refirieron que ocurrió un crecimiento rápido del pelo con el uso del medicamento, pero las dosis para mantenerlo se incrementaron gradualmente, es decir, se presentó taquifilaxia. Además, al suspender el medicamento, la mayoría de los pacientes experimentaron una caída rápida del pelo. Sólo 5 de los pacientes lograron mantener los resultados cosméticos por al menos un año. Por otra parte, los efectos colaterales fueron diversos y frecuentes, entre ellos: erupciones acneiformes, obesidad, psicosis, hipertensión, cataratas, osteoporosis y supresión suprarrenal. Los autores concluyen que el beneficio a largo plazo del uso de los esteroides sistémicos es muy limitado mientras que el riesgo potencial de desarrollar efectos adversos serios es alto, por lo que se oponen decisivamente a su empleo (46,47).

Otros autores como Unger opinan que aunque la alopecia areata es un problema cosmético, la repercusión psicológica y social puede ser en extremo marcada (sobre todo en la alopecia totalis/universalis), por lo que sí recomiendan en tales casos un tratamiento agresivo a base de esteroides sistémicos (48,49,50). Para minimizar los efectos colaterales utilizaron dosis relativamente bajas de prednisona, a razón de 30 a 40 mg por día, en 15 pacientes con alopecia totalis o universalis. Mencionan que con este esquema se logra un grado satisfactorio de repoblación de las placas, aunque pueden persistir zonas sin cubrir. En estas áreas se empleó triamcinolona intralesional con buenos resultados, ahorrando así esteroides sistémicos. Siete de los 15 pacientes tuvieron mejoría cosmética y una vez lograda la remisión, ésta se mantuvo un promedio de 32 meses, ya sin tratamiento sistémico.

En conclusión, la experiencia de estos autores indica que la suspensión de la terapia no conduce en forma inevitable a una rápida recurrencia. Es decir, los resultados logrados se sostienen por un tiempo más prolongado a que se esperaría de acuerdo a la historia natural de la enfermedad. Con la baja dosis de prednisona utilizada se logran minimizar los efectos colaterales (48).

En resumen, la mayoría de los autores se oponen al uso de los corticoesteroides sistémicos para el tratamiento de la alopecia areata, considerando sus efectos colaterales importantes, además de que no modifican la historia natural de la enfermedad.

Para una minoría de los investigadores, el uso de la prednisona a dosis bajas asociada a esteroides tópicos o intralesionales constituye un esquema efectivo, seguro y con poca frecuencia de efectos adversos.

#### **PUVA**

Son escasos los reportes del uso de PUVA en el tratamiento de alopecia areata. En Francia en 1983, Claudy utilizó metoxipsoraleno por vía oral, seguido por la exposición de una fuente artificial de luz ultravioleta A (PUVA) en 23 pacientes con alopecia areata. Una buena parte de estos pacientes (16 de 23) padecían de alopecia totalis/universalis. Se obtuvieron

resultados de buenos a excelentes en el 73% de los casos, pero el índice de recurrencias fué muy elevado, sobre todo en aquellos casos de alopecia extensa (51).

A manera de hipótesis, los autores postulan que el PUVA podría actuar en la alopecia areata mediante un complejo mecanismo de inmunomodulación que "libera" al bulbo piloso del ataque inmune. Se ha observado que los infiltrados celulares mononucleares que se disponen alrededor de los folículos pilosos en la alopecia areata desaparecen o disminuyen, al menos temporalmente, con el uso de PUVA. Hacen falta más estudios para evaluar la eficacia de este método, el cual de momento no parece ser de los más prometedores.

## POTENCIADORES INMUNES:

### Inmunoterapia Tópica

El uso de agentes químicos sensibilizantes potentes tales como el uso del dinitroclorobenceno (DNCB), el ácido esvárico dibutil éster (AEDE) y la difenciprona, han sido empleados para inducir y mantener una dermatitis por contacto alérgica en la piel cabelluda de algunos pacientes que padecen alopecia areata. Los resultados obtenidos han sido variables.

El primero de estos agentes en utilizarse fue el DNCB en 1976, por Rosenberg y Drake. Se induce la sensibilización aplicando a la piel una solución de DNCB al 2%. Luego una espera de 10 días, se aplica una solución del agente al 0.1%, provocando una dermatitis por contacto en aquellos individuos que se sensibilizaron (la mayoría). Posteriormente se realizan aplicaciones una vez por semana a las zonas afectadas empleando la menor concentración necesaria para mantener los cambios inflamatorios. Con frecuencia esta concentración puede ser tan baja como del 0.0001% (52).

Existen muchos reportes del uso del DNCB en el tratamiento de la alopecia areata con un grado variable de éxito, el cual va desde el 10 hasta el 78% lográndose los mejores resultados en la alopecia areata localizada y los peores en la alopecia totalis y universalis (1,34). En un estudio de 42 pacientes, Prost identificó los factores asociados a mal pronóstico:

1. Duración de la enfermedad por más de dos años.
2. Historia familiar o personal de atopia.
3. Incapacidad para desarrollar una dermatitis por contacto rápida y adecuada al DNCB (en menos de 3 semanas)
4. Uso previo de corticoesteroides sistémicos (53).

Posteriormente, Friedman en 1981, en un análisis crítico encontró otros factores adicionales que reducen la efectividad del DNCB como son la presencia de auto-anticuerpos, cifras reducidas de linfocitos T y disminución de la reactividad de las células T (54).

El DNCB tiene diversos efectos indeseables que limitan significativamente su uso. Se le ha atribuido alteraciones en la función renal y hepática, crisis convulsivas e hipertermia. Además ha resultado ser mutagénico en animales de experimentación, por lo que en Europa y otros países ya no se utiliza actualmente, habiéndose reemplazado por otros sensibilizantes tópicos como el AEDE y la difenciprona (24).

El AEDE se utiliza en una solución al 2% en acetona como dosis sensibilizante, la cual se reduce posteriormente hasta conseguir la mínima dosis necesaria para mantener la dermatitis por contacto. Los resultados logrados con este agente han sido variables, con tasas de curación entre el 50 y 70%, aunque para algunos autores el AEDE no resultó superior al placebo (55,56). Caserio en 1987, encontró que un buen pronóstico con el uso de este agente tuvo correlación con:

1. Duración de la alopecia menor de dos años.
2. Desarrollo de una dermatitis por contacto moderada dentro de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento.
3. Persistencia del desarrollo del pelo en los

dos meses posteriores a la inducción de la dermatitis.

4. Edad de 16 años o mayor.

Como se podrá apreciar, la efectividad y las peculiaridades de la terapéutica con AEDE son en extremo semejantes a las del DNCB, excepto que en el caso del AEDE no se ha demostrado hasta la fecha poder mutagénico.

Respecto al uso de la difenciprona como inmunoterapia tópica en la alopecia areata, Happle en varias publicaciones ha venido reportando desde 1983 resultados alentadores con un porcentaje de éxito del 85% (57). Algunos investigadores han logrado reproducir tales resultados, pero otros sólo han obtenido tasas de curación mucho más bajas, con resultados cosméticos de apenas un 29% (58). La difenciprona se fotodegrada rápidamente al exponerse a la luz ultravioleta o luz visible y esto podría explicar algunos de los fracasos terapéuticos cuando no es utilizada con las precauciones debidas (1). En general, se puede decir que la difenciprona en años recientes ha sido usada con mejores resultados a corto plazo en comparación con el DNCB y el AEDE. Sus limitaciones

son similares y no ha pasado aún la prueba del tiempo.

El mecanismo de acción de la inmunoterapia tópica no se conoce con precisión. Perret y otros investigadores proponen la siguiente hipótesis: en la alopecia areata, el infiltrado linfocitario peribulbar puede reflejar un mecanismo de inmunidad celular en contra de un antígeno asociado al folículo piloso. Mediante la inducción de una alergia por contacto, un segundo antígeno es introducido al mismo sitio. Al desarrollarse dermatitis por contacto, las células T supresoras se acumulan alrededor de los folículos. Estas células T supresoras en forma inespecífica inhibirían a la reacción autoinmune dirigida en contra de los folículos pilosos. En consecuencia, la repoblación del pelo podría atribuirse a una inmunorregulación negativa con un cambio en el equilibrio local entre las diferentes subpoblaciones de linfocitos T. Diversos hallazgos de inmunohistoquímica apoyan esta hipótesis. (Tablas 1 y 2) (24).

TABLA 1.

HALLAZGOS INMUNOHISTOQUIMICOS EN LA ALOPECIA AREATA NO TRATADA

- Infiltrado linfocítico peribulbar	+(90% CD4+)
- Proporción células positivas CD4/CD8	4:1
- Expresión de antígenos HLA clase I y II en las células de la matriz y epitelio subinfundibular	++
- Células de Langerhans intrabulbares (CD 1-)	++

TABLA 2.

HALLAZGOS INMUNOHISTOLOGICOS EN LA ALOPECIA AREATA TRATADA CON INMUNOTERAPIA TOPICA

- Infiltrado linfocítico peribulbar	+
- Proporción de células positivas CD4/CD8	1:1
- Expresión de antígenos HLA clase I y II en las células del epitelio subinfundibular y células de la matriz.	+ / 0
- Células de Langerhans intrabulbares (CD-1)	+ / 0

Otro mecanismo de acción que se ha propuesto para explicar la efectividad de la sensibilización por contacto en la alopecia areata, es el sugerido por Brocker en 1987: la aplicación repetida de un alérgeno de contacto puede activar en forma inespecífica mecanismos supresores en contra de las células efectoras responsables de la enfermedad (59).

Existe controversia en cuanto a la efectividad relativa de la dermatitis por contacto alérgica comparada con la dermatitis por contacto irritativa en el tratamiento de la alopecia areata. Los estudios al respecto sugieren que el primer método es superior. Sin embargo, creemos que las comparaciones no han sido adecuadas, ya que los irritantes primarios que se han utilizado como el aceite de crotón, el lauril sulfato de sodio y el ácido retinóico no son los de primera elección y con efectividad previamente demostrada en el tratamiento de la alopecia areata ( 60, 61). Para resolver tal controversia, deberán practicarse estudios que incluyan a los agentes de cada categoría cuya efectividad ya haya sido demostrada previamente. Del lado de los irritantes primarios se cuenta con la antralina y por parte de los alérgenos de contacto están el DNCB, el AEDE y la difenciprona.

En conclusión, el papel de la sensibilización por contacto en el tratamiento de la alopecia areata es limitada. Los efectos colaterales incluyen prurito, formación de ampollas, infección secundaria y urticaria. El índice de respuesta en la alopecia totalis es tan desalentador que los riesgos de los efectos indeseables probablemente sobrepasan los beneficios. Estos métodos vale la pena utilizarlos en pacientes con alopecia extensa de múltiples placas circunscritas y en casos de larga evolución o que no hayan respondido a tratamientos previos (1).

## AGENTES DE ACCION DESCONOCIDA

### Minoxidil

El minoxidil (2,4 diamino-6-piperidinopiramide-3-óxido) es un potente vasodilatador usado para el tratamiento de la hipertensión arterial severa, resistente a terapéutica convencional. A partir de 1977, los dermatólogos empezaron a interesarse en el minoxidil debido a que éste causaba una hipertrichosis reversible en la mayoría de los pacientes hipertensos que recibían el medicamento por un mes o más (1,62).

Los reportes preliminares con el uso del minoxidil en la alopecia areata en 1981, mostraron resultados prometedores. Sin embargo, posteriormente se han realizado varios estudios doble ciego que han arrojado resultados menos alentadores.

En un estudio abierto en 1984, Friedler-Weiss utilizó solución de minoxidil al 1% en 48 pacientes con alopecia areata y alopecia totalis. En cerca del 50% se obtuvo crecimiento del

pelo, pero en sólo 20% de los pacientes la respuesta fué satisfactoria desde el punto de vista cosmético (62).

En 1987, Price llevó a cabo un estudio doble ciego empleando una solución tópica de minoxidil al 3% en 30 sujetos con alopecia areata extensa, con pérdida del pelo de la piel cabelluda de más del 75% en muchos de los casos. El estudio se prolongó por 64 semanas, al cabo de las cuales se obtuvo mejoría en el 65% de los pacientes y ésta fué cosméticamente aceptable (con desarrollo de pelo terminal) en el 45% de los casos (63,64). No se detectaron efectos adversos secundarios a la absorción sistémica del medicamento.

Los índices de respuesta más elevados han sido conseguidos con el uso de minoxidil tópico al 5% por Fiedler-Weiss y su grupo en 1987. Ellos compararon la efectividad del minoxidil en solución al 1% contra una solución al 5% en 48 pacientes con alopecia areata extensa. A las 60 semanas de tratamiento se obtuvo una respuesta del 38% en el grupo del minoxidil al 1%, mientras que en el grupo de minoxidil al 5% respondieron el 81% de los casos (65). Sin embargo, dos de los pacientes del grupo de minoxidil a concentración alta desarrollaron una dermatitis

por contacto por minoxidil.

En un intento por incrementar los niveles tisulares del medicamento, Fiedler Weiss en 1987, empleó una dosis de 5 mgs de minoxidil por vía oral cada 12 horas, en 65 pacientes con alopecia areata severa, resistente al tratamiento. Se determinaron los niveles séricos y tisulares de minoxidil tomados éstos últimos por biopsia de piel cabelluda. El porcentaje de respuesta cosmética obtenido fué desalentador, 18%, muy similar al logrado con el minoxidil tópico al 5%. Hay que tomar en cuenta que las cifras corresponden a estudios en pacientes con enfermedad muy extensa. Los autores comentan que emplearon minoxidil por vía oral en un intento de salvar la barrera cutánea que ofrece una restricción importante para la difusión del minoxidil tópico. El estrato córneo representa el 99% de la función de barrera total para la difusión de este agente. En este estudio, muchos pacientes no respondieron a pesar de haber alcanzado niveles adecuados de minoxidil tisular. Esto sugiere que aún en caso de mejorar la capacidad de penetración y solubilidad cutánea de minoxidil tópico, probablemente éste como agente único solo siga siendo efectivo en una minoría de los pacientes con alopecia areata severa (66).

En 51 pacientes con alopecia areata extensa, (con más del 75% de la piel cabelluda afectada) y con historia de fracaso previo a minoxidil tópico o a la antralina tópica como monoterapia, Fiedler Weiss et al. en 1990, estudiaron la eficacia de un régimen combinado de minoxidil tópico más antralina. Se utilizó el minoxidil tópico al 5% más antralina tópica al 0.5%. Se obtuvo una respuesta cosmética baja, del 11%, pero ésta fué superior a la obtenida con cualquiera de los dos medicamentos cuando se administraron en forma aislada. Proponen que puede existir un efecto sinérgico de estos dos medicamentos en el tratamiento de la alopecia areata (67).

El mecanismo de acción del minoxidil en la alopecia areata se desconoce. El efecto vascular directo puede jugar algún papel en el proceso de repoblación del pelo pero no explica adecuadamente los fenómenos observados (68).

Existe evidencia experimental de que el minoxidil tiene efectos tanto sobre el folículo piloso como sobre el linfocito en la alopecia areata. El minoxidil estimula la síntesis de DNA y proteínas en cultivos de folículos pilosos murinos. Se ha demostrado que es mitógeno in vivo en folículos pilosos

murinos y en macacos (67).

Se ha demostrado que el tratamiento de la alopecia areata con minoxidil al 5% se puede acompañar de lo siguiente (67,68,69):

- 1.- Normalización del diámetro, profundidad y estructura de los folículos pilosos.
- 2.- Probable migración de las poblaciones de células T de la piel hacia la circulación.
- 3.- Disminución significativa de los linfocitos T activados y células de Langerhans perifoliculares.
- 4.- Aumento en las cuentas de monocitos perifoliculares.

En conclusión, minoxidil puede actuar en la alopecia areata mediante mecanismos de vasodilatación, estimulando al folículo piloso directamente (para que asuma un tamaño y arquitectura más normales) y como inmunomodulador.

El minoxidil es un ejemplo más de una modalidad terapéutica cuyos resultados iniciales alentadores no han podido ser reproducidos en otros estudios. Sin embargo, hay que considerar que muchos de los trabajos publicados con el uso de este agente han incluido casos de mal pronóstico como la alopecia totalis/universalis, atopia asociada y fracasos con tratamientos previos. Se deberán realizar estudios estratificados, donde se tomen en consideración estos factores.

### Inmunomoduladores

Varios medicamentos que alteran el sistema inmune han arrojado nueva luz sobre la patogenia de la alopecia areata a la vez que proporcionan una beneficio terapéutico.

Se ha empleado la ciclosporina A para el tratamiento de la alopecia areata, pero las series reportadas en la literatura son escasas e incluyen números reducidos de pacientes. Gupta et al. en 1990, trataron 6 pacientes de alopecia areata con ciclosporina oral a dosis de 6 mg/kg/día por 12 semanas. Cuatro de los seis pacientes padecían de alopecia totalis/universalis.

Todos los casos respondieron desde las semanas 2 a 4 de iniciada la terapia, y esta respuesta fue cosméticamente aceptable en el 50% de los casos. Sin embargo, a los tres meses de suspendida la terapéutica todos los pacientes mostraron recurrencia de la enfermedad. La ciclosporina es un potente inhibidor de la activación de las células T, las cuales se consideran patogénicas en la alopecia areata (70). Sin embargo, la ciclosporina A por vía oral ha demostrado causara hipertrichosis generalizada, hepato y nefrotoxicidad lo cual limita considerablemente su uso a largo plazo. Además, no modifica la historia natural de la enfermedad, por lo que su uso difícilmente se puede justificar.

También ha sido empleada la ciclosporina tópica en concentraciones del 5 al 10% en varios vehículos oleosos con resultados sólo ligeramente superiores al placebo (1).

El inosiplex, un inmunomodulador sintético, con acción sobre los linfocitos T y los macrófagos también ha sido empleado en el tratamiento de la pelada. En Bélgica en 1984, Lowy et al. practicaron un estudio en 20 pacientes de alopecia areata de diversos grados de extensión.

Catorce de los pacientes recibieron el inosiplex por vía oral y el resto de los pacientes les fue administrado placebo. Nueve de los 14 pacientes tratados con el agente activo respondieron, pero lo más llamativo es que 7 de esos 9 casos presentaban autoanticuerpos circulantes como autoanticuerpos tiroideos, anti-células parietales, anti-musculo liso y antinucleares. El tratamiento con inmunomodulador se correlacionó en aquellos pacientes que respondieron con una disminución o desaparición de los títulos de autoanticuerpos y dicha mejoría de la inmunidad frecuentemente se prolongó hasta por un año después de suspendida la terapia. Los autores concluyen que la presencia de autoanticuerpos individualiza un grupo de pacientes con alopecia areata que es más susceptible de responder a inmunomoduladores del tipo del inosiplex.

En otro reporte, Gallbraith et al. en 1987, evaluaron la eficacia del inosiplex en un estudio cruzado, doble ciego de 34 pacientes con alopecia totalis de un año de evolución. Once de los 25 pacientes que tomaron el inosiplex (dosis de 50 mg/kg/día) mostraron crecimiento del pelo. Sin embargo, este fue cosméticamente aceptable en sólo 9 casos. El inosiplex resultó superior al placebo en forma estadísticamente significativa.

Desafortunadamente, 7 de los 11 pacientes que respondieron presentaron una recaída entre 2 y 11 meses después de suspendida la terapia. No se presentaron efectos indeseables luego de 20 semanas de tratamiento. Se concluye que el inosiplex es un medicamento seguro y útil en el tratamiento de algunos pacientes con alopecia totalis (72).

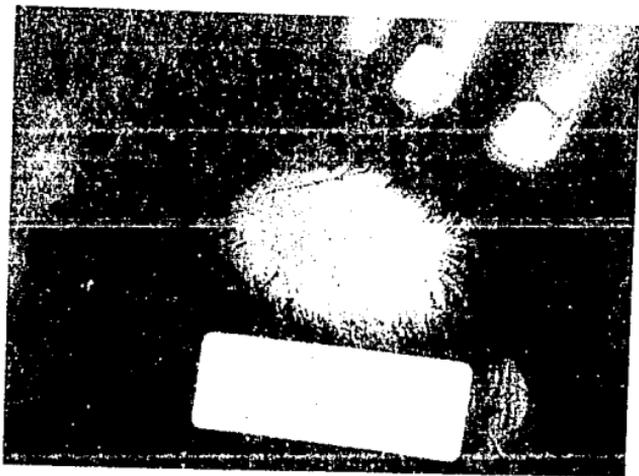
Un inmunomodulador más el interferón alfa-2, también se ha utilizado en la alopecia en áreas. Magee en 1990 aplicó interferón alfa-2 intralesional 3 veces por semana por 12 semanas a 11 pacientes con alopecia areata. Solamente hubo respuesta favorable en uno de los once casos, por lo que se concluye que este agente no tiene utilidad en el tratamiento de la alopecia areata, además de que ocasiona reacciones adversas tales como adenopatías regionales (73).

**CONCLUSIONES:**

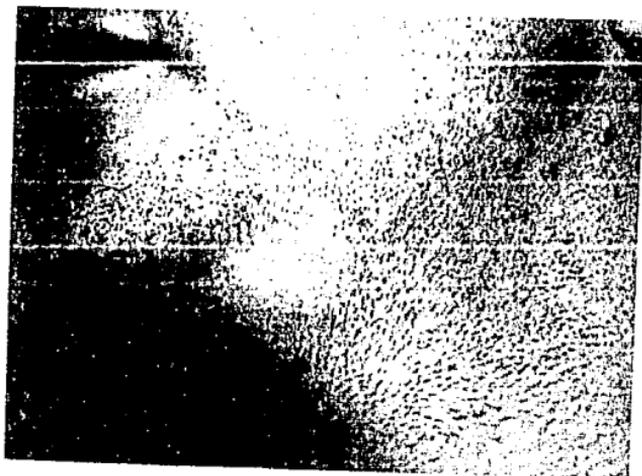
Luego de hacer esta revisión se deduce que no existe un tratamiento efectivo para todos los casos de alopecia areata. Es de llamar la atención la gran cantidad de publicaciones referentes a la terapéutica, así como las marcadas discrepancias entre los resultados obtenidos por los diferentes investigadores. Los casos de alopecia totalis o universalis prácticamente no responden a nada (o si lo hacen es sólo en forma temporal) mientras que los pacientes con formas leves de la enfermedad responden casi uniformemente a todo. Tosti en Italia y otros investigadores han comparado diversos agentes supuestamente los más efectivos como el minoxidil, difenciprona y AEDE en contra de placebo, en casos de alopecia areata discreta, encontrando que no hay diferencia significativa en los resultados que se obtienen (74, 75). De aquí surge la pregunta si en realidad es justificable tratar con medicamentos la alopecia areata. Si el pronóstico es malo, como en casos de alopecia totales en pacientes atópicos prepuberales, lo más razonable es brindar una explicación completa y ofrecer apoyo psicológico en caso que lo amerite. Es inútil intentar el empleo de placebos o tratamientos costosos, ya que no se conseguirá resultado positivo alguno a largo plazo.

Sin embargo, afortunadamente la mayoría de los pacientes cursan con una enfermedad de una o varias placas circunscritas donde el pronóstico es mucho mejor. En estos casos Rook y Arnold entre otros, aconsejan tranquilizar al paciente proporcionándole información sobre la naturaleza benigna y transitoria de su enfermedad; si la situación lo requiere, podrían también utilizarse antralina, esteroides tópicos o intralesionales. Los esteroides sistémicos solo están justificados en circunstancias excepcionales como en las alopecias semitotalis o totalis siempre y cuando sean de corta evolución. De las terapias recientes, la que parece ser más prometedora es la difenciprona, es difícil de conseguir y no ha pasado aún la prueba del tiempo.

**ICONOGRAFIA**



1.- ALOPECIA AREATA DE PLACA UNICA.



2.- ALOPECIA AREATA DE LA BARBA

3.- ALOPECIA AREATA DE PLACAS  
MÚLTIPLES.



4.- LEUCOTRIQUIA.

5.- OFIASIS.



6.- ALOPECIA SEMITOTALIS.

**RESULTADOS**

ASPECTOS CLINICOS Y EPIDEMIOLOGICOS DE LA ALOPECIA AREATA Y ESTUDIO TERAPEUTICO COMPARATIVO ENTRE ANTRALINA TOPICA Y DEXAMETASONA TOPICA .

OBJETIVOS Y JUSTIFICACION.

1.- Conocer las características clínicas de la alopecia areata en nuestro medio. No existen estudios en nuestro país que analicen la epidemiología de la alopecia areata, su frecuencia, distribución por edad y sexo, topografía y número de las lesiones así como su tiempo de evolución entre otras variables.

2.- Investigar en forma dirigida mediante la historia clínica la asociación con otras entidades como antecedentes familiares de alopecia areata, antecedentes personales de la misma, vitiligo, estrés emocional agudo, estado atópico, alteraciones ungueales y enfermedad tiroidea clínicamente detectable.

En otros países se ha encontrado una frecuencia incrementada en mayor o menor grado de las entidades que arriba se enumeran. Es importante identificar tales asociaciones porque a veces pueden orientar hacia la posible etiología de la enfermedad, aunque lo más probable es que la mayoría de los casos sean de causa desconocida.

Debido a lo anterior, se ha considerado a la alopecia areata como un síndrome clínico heterogéneo más que una entidad clínico-patológica definida, aunque esto es controversial.

En México no se ha investigado formalmente la asociación de la alopecia areata con las entidades reportadas en la literatura internacional, pero en forma anecdótica se ha considerado que tal relación es poco frecuente.

3.- Realizar un estudio terapéutico comparativo entre la antralina tópica y la betametasona tópica en el tratamiento de la alopecia areata. No se cuenta con experiencia en México respecto a la antralina, ya que su introducción al mercado es reciente, pero en el extranjero se han utilizado con resultados

en general favorables. Los esteroides tópicos (en este caso la betametasona) son una modalidad terapéutica de uso difundido en el tratamiento de la alopecia areata. No se ha encontrado en la literatura ningún estudio previo que compare estos dos agentes terapéuticos en la pelada.

La alopecia areata no tiene tratamiento que funcione para la totalidad de los casos. Lo que es de utilidad para algunos no ofrece ningún beneficio para otros. Además los estudios terapéuticos son difíciles de evaluar por el grado significativo de repoblación espontánea.

De aquí nace el interés de seguir buscando nuevas opciones terapéuticas en una enfermedad no tan rara y que puede tener un impacto cosmético y psicológico importante en el paciente.

La antralina y la betametasona son dos medicamentos de fácil aplicación, con pocos efectos colaterales si se usan apropiadamente, ofrecen buena tolerancia y están disponibles en el mercado. No se han comparado entre sí previamente, pero por separado han resultado ser útiles en grado variable en el tratamiento de esta enfermedad.

## MATERIALES Y METODOS:

Se incluyeron en el estudio terapéutico 53 pacientes con diagnóstico clínico de alopecia areata que fueron vistos en la consulta externa de Dermatología del Hospital General de México entre Abril de 1991 y Enero de 1992.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

1.- Inclusión: Todos los pacientes con diagnóstico clínico de alopecia areata de una ó de varias placas, de cualquier edad o sexo, con datos de crecimiento activo de las lesiones ó bien lesiones estacionarias y de cualquier tiempo de evolución.

2.- Exclusión: Se excluyeron a los pacientes con alopecia totalis o universalis, así como los casos con enfermedad muy avanzada, de más del 75% de la superficie de la piel cabelluda afectada. Asimismo fueron excluidos los casos que tenían evidencia de haber iniciado mejoría espontánea o con tratamientos previos.

3.- Eliminación: Se eliminaron a los pacientes que no observaron una adherencia adecuada al esquema terapéutico, ya sea que llevaron el tratamiento en forma irregular o bien que lo suspendieron por iniciativa propia. Para el grupo de la antralina la adherencia se valoró por la presencia de eritema y prurito.

Para el grupo de la betametasona se midió sólo por interrogatorio, ya que no existen otros parámetros prácticos.

#### DEFINICION DE LAS VARIABLES PARA EL ESTUDIO TERAPEUTICO:

1.- Curación: placa o placas previamente alopecicas repobladas totalmente con pelo terminal.

2.- Mejoría parcial regular (Cosmética): desarrollo de pelo velloso en las placas previamente alopecicas, en cantidad regular o abundante. Igualmente, desarrollo de pelo terminal pero con una densidad inferior a la de la piel cabelluda circundante no afectada. También se incluyen en esta categoría a aquellos pacientes de múltiples placas quienes se hayan recuperado totalmente de algunas lesiones pero que continúen con otras todavía alopecicas.

3.- Mejoría parcial discreta (No Cosmética): desarrollo de pelo vellosos o pelo terminal, pero en cantidad escasa en las placas de alopecia areata.

4.- Sin cambios: cuando no se aprecie crecimiento del pelo y las lesiones continúen de iguales dimensiones.

5.- Deterioro: cuando no haya desarrollo de pelo y además se detecte un aumento de la superficie de la o las lesiones. También cuando aparezcan nuevas zonas alopécicas.

#### PROCEDIMIENTO:

Durante la consulta inicial se realizó una historia clínica dermatológica y general en forma dirigida. Para ello se utilizó un formato especial diseñado para el estudio.

Se tomaron fotografías de las lesiones. Al margen de las mismas se colocó una etiqueta con las iniciales del paciente, el medicamento empleado y el tiempo de tratamiento hasta ese momento. Esto fue con fines de contar con una adecuada identificación de los pacientes para facilitar su seguimiento.

En forma aleatoria, a la mitad de los pacientes estudiados se les administró antralina al 0.4% en unguento y a la otra mitad valerato de betametasona en crema. La antralina se aplicó por las noches por 30 minutos inicialmente, retirando luego con aceite mineral. Se incrementó en caso necesario el tiempo de exposición hasta lograr una dermatitis por contacto moderada, manifestada por eritema y prurito locales. La betametasona se aplicó dos veces al día. El estudio no pudo ser doble ciego porque el grupo de la antralina desarrolló con frecuencia eritema y prurito muy evidentes, cosa que no sucede con el uso de la betametasona. Los pacientes tuvieron un seguimiento posterior con citas cada 3 semanas para valorar la efectividad de la terapéutica. Se tomaron fotografías de control. La terapia se continuó hasta por 3 meses en caso de no haber respuesta. En aquellos pacientes que respondieron favorablemente se continuó el tratamiento hasta por cuatro meses en total para luego suspenderlo. Hubo un seguimiento posterior por 4 semanas adicionales para investigar recaídas atribuibles a la suspensión de la terapia.

Se procedió a analizar:

- 1.- Distribución por edad y sexo.
- 2.- Promedio del número de placas y tamaño en centímetros.

- 3.- Promedio del tiempo de evolución.
- 4.- Topografía de las lesiones.
- 5.- Frecuencia de hallazgos asociados (vitiligo, atopia, antecedentes familiares y personales, etc.).
- 6.- Relación entre el agente terapéutico empleado y respuesta al mismo.
- 7.- Relación entre la edad del paciente y la respuesta al tratamiento.
- 8.- Relación entre sexo y respuesta al tratamiento.
- 9.- Relación entre grado de extensión de la alopecia areata (número de placas y tamaño de las mismas) y la respuesta al tratamiento.
- 10.- Relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y respuesta a la terapéutica empleada.

Para la valoración estadística se aplicó un análisis de regresión logística empleando el paquete BMDP.

## RESULTADOS:

Para el estudio epidemiológico fueron incluidos 53 pacientes con diagnóstico clínico de alopecia areata vistos en la consulta externa de Dermatología del Hospital General de México desde abril de 1991 hasta enero de 1992. Esta cifra representa el 0.71% de los pacientes que acudieron a consulta en tal periodo de tiempo.

### Distribución por edad y sexo:

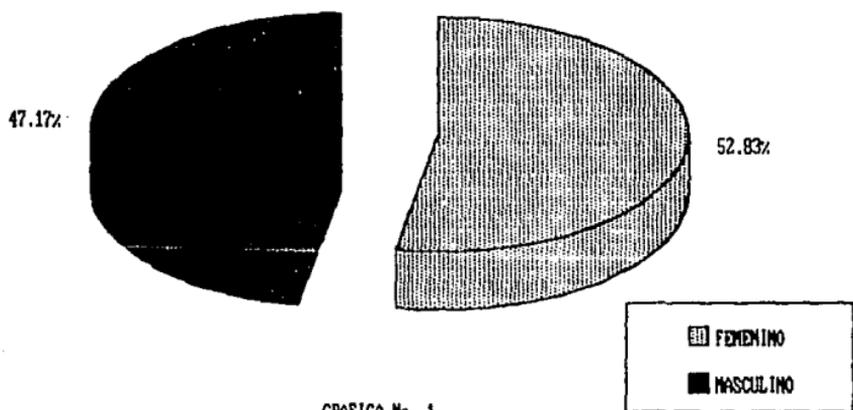
La edad promedio fue 29,26 años. Se observaron pacientes prácticamente en todos los grupos de edad, predominando la enfermedad en la tercera década de la vida: 25 de los 53 pacientes, que representan el 47%, estuvieron incluidos en el grupo de los 20 a los 29 años. El paciente de menor edad que se observó tenía 5 años y el de mayor 75 años.

Respecto a la distribución por sexo, se registraron 25 hombres, que representan el 47.1% y 28 mujeres que corresponden al 52.8% del total estudiado. Como se podrá apreciar, no existió una predilección por sexo definida, sobre todo si se considera que la consulta dermatológica en el Hospital General es ligeramente más frecuente para el sexo femenino. Tanto para los hombres como para las mujeres, la enfermedad se presentó con mayor frecuencia en el grupo de edad de los 20 a los 29 años. (Gráficas 1 y 2).

#### Patrones de afección de la alopecia areata

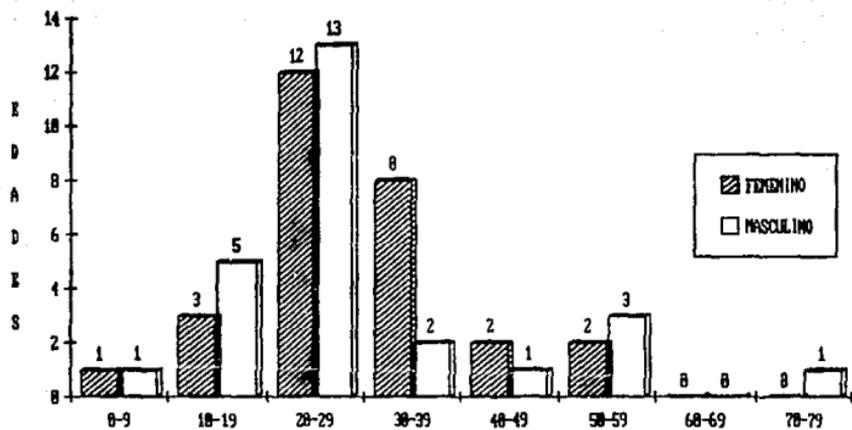
Se apreciaron diversos tipos de afección: placa única, placas múltiples, ofiasis, semitotalis, barba y combinada. El término de alopecia combinada se refiere a la presencia de enfermedad en piel cabelluda además de algún sitio facial como barba, pestañas, cejas o bigote.

DISTRIBUCION POR SEXO  
EN 53 PACIENTES CON ALOPECIA AREATA



GRAFICA No. 1

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO  
EN 53 PACIENTES DE ALOPECIA AREATA



GRAFICA No. 2

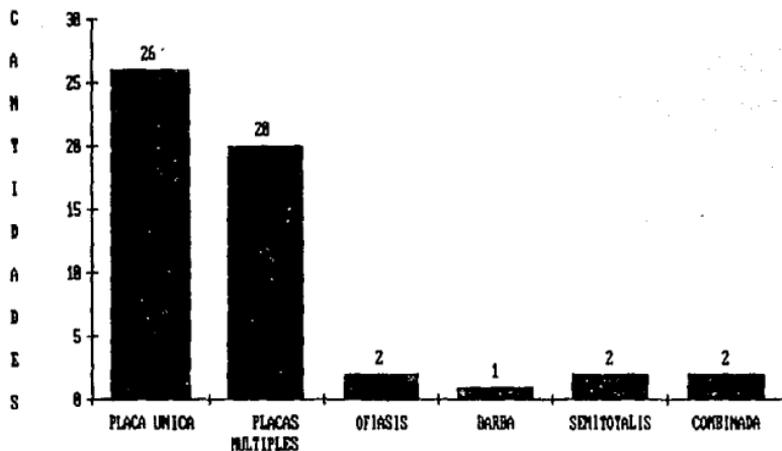
El patrón más frecuentemente observado fué el de placa única. Se detectó en 26 de los 53 pacientes, que representan el 49%. En segundo término, la alopecia de placas múltiples fué encontrada en 20 pacientes (37% del total) Los patrones de alopecia ofiásica, semitotalis y combinada fueron raros, observándose cada uno de ellos en dos pacientes, representando esta cifra el 3.7% de la totalidad de los casos (Gráfica 3).

No se observaron casos de alopecia totalis, universalis o de placas circunscritas con topografía fuera de la cabeza.

#### Topografía de las lesiones:

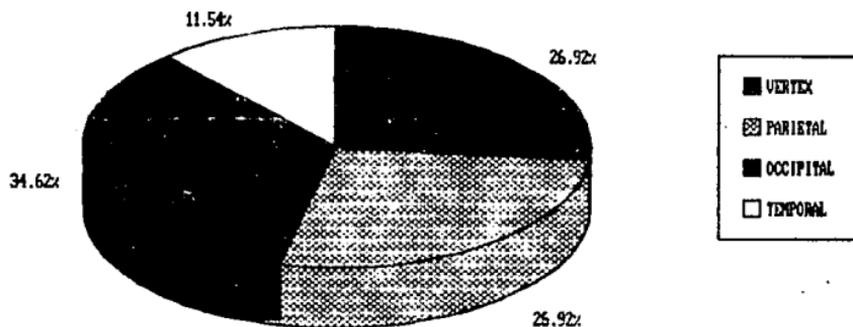
Entre los pacientes con alopecia areata de placa única en piel cabelluda se observó afección de la región occipital en 9 casos (34.62%), regiones parietales y vértex 7 casos cada uno (26.92%) y tres pacientes con alopecia en regiones temporales (11.54%) (Gráfica 4).

## PATRONES DE AFECION EN 53 PACIENTES CON ALOPECIA AREATA



GRAFICA No. 3

TOPOGRAFIA  
26 PACIENTES CON ALOPECIA AREATA DE PLACA UNICA



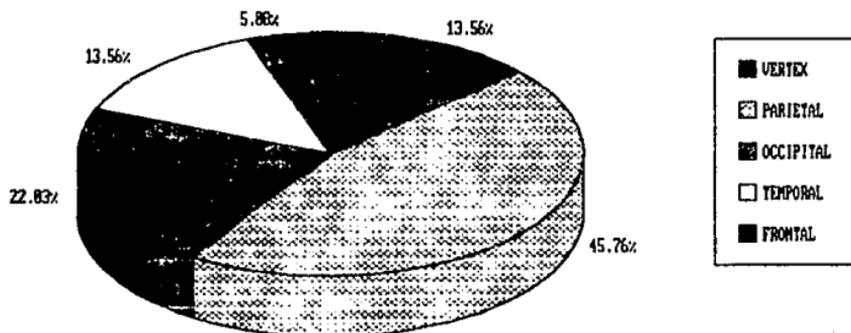
GRAFICA No. 4

Tenemos que la topografía de predilección en los pacientes de placa única es la región occipital seguida de cerca por las regiones temporales y la zona del vértex. Sin embargo, si tomamos en consideración la superficie mucho más reducida del vértex (zona del remolino) en comparación con las regiones occipital y parietales, podríamos proponer que el vértex es la zona más afectada por unidad de superficie en la alopecia areata de placa única.

En relación a los 20 pacientes con placas múltiples, éstos mostraron frecuentemente afección de más de una región y ocasionalmente de todas las regiones de la piel cabelluda. A diferencia de los casos de una sola lesión, en esta categoría se observó un evidente predominio de la región parietal, del orden del 45.76%. En orden decreciente de frecuencia se afectaron luego las regiones occipitales (22.8%), parietales y vértex (13.56% cada uno) y región frontal por último con 5.08% (Gráfica 5).

## TOPOGRAFIA

## VEINTE PACIENTES CON ALOPECIA AREATA DE PLACAS MULTIPLES



GRAFICA No. 5

### Tamaño de las placas

Se encontraron un total de 97 placas circunscritas, susceptibles de ser medidas, en los pacientes estudiados. El tamaño promedio de las placas fué de 3.23 cm. Las placas circunscritas variaron en tamaño desde 0.5 hasta 15 cm. de diámetro. En casos muy extensos de alopecia, tales como el patrón ofiásico y la alopecia semitotalis no se realizó medición de las lesiones en centímetros, por resultar muy difícil o imposible.

En la gráfica 6 se puede observar que el 71% de los pacientes en total presentó lesiones con dimensiones entre 2.1 y 5 cm. de diámetro ( 35 casos ). El 16% de los casos mostraron zonas de pelada con tamaño menor de 2 cm. (8 casos) y en el 12% de las instancias las placas resultaron ser mayores de 5 cm (6 casos).

Entre los pacientes con placa única el 60% de las lesiones midieron entre 2.1 y 5 cm., 25% fueron menores de 2cm. y el 14% resultaron ser mayores de 5cm.

Comparativamente, entre los pacientes con placas múltiples el 85% de las placas midieron entre 2.1 y 5 cm., sólo un 4.7% resultó ser menor de 2cm. y un 9.5% se encontró con dimensiones superiores a los 5cm. ( Gráfica 6 ).

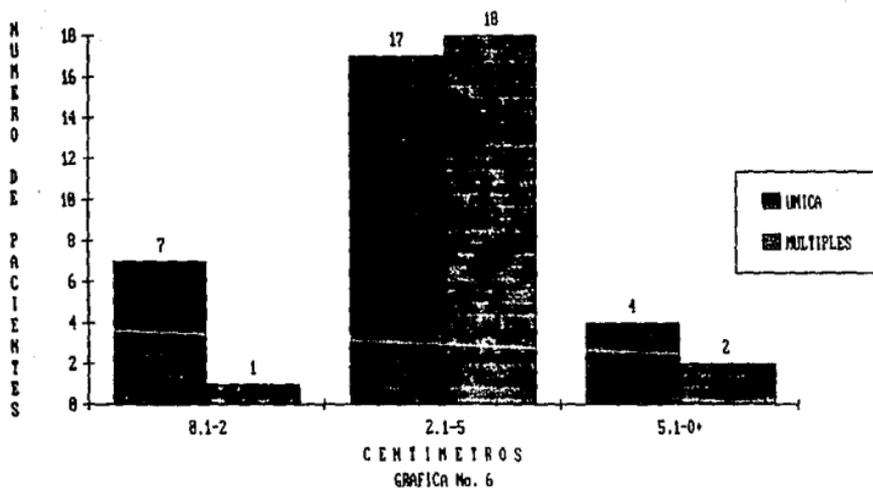
Por consiguiente se deduce que la alopecia areata de placas múltiples en este estudio raramente cursó con placas pequeñas, a diferencia de la alopecia de placa única.

#### HALLAZGOS ASOCIADOS

Nueve pacientes (14.86%) refirieron antecedentes familiares de alopecia areata en un pariente cercano.

Siete pacientes (10.94%) mencionaron haber padecido de alopecia areata anteriormente, con repoblación completa. El tiempo transcurrido entre el ataque anterior y la enfermedad actual fue muy variable, desde 2 hasta 20 años. Asimismo, los tratamientos utilizados en los eventos anteriores fueron diversos, pero sobre todo se emplearon remedios caseros.

TAMAÑO DE LAS PLACAS DE ACUERDO  
AL PATRON DE ALOPECIA



En algunos pacientes la enfermedad mejoró en forma espontánea.

Aunque es un dato difícil de recabar, 13 pacientes (20.3%) contaron con el antecedente de un evento emocional agudo, tal como la pérdida del trabajo, un hijo que abandonó el hogar, fallecimiento de un familiar cercano, familiares enfermos, etc. La tensión emocional crónica no ha sido considerada como un evento desencadenante de la alopecia areata, por lo que no se consignó.

En sólo 2 pacientes del grupo estudiado se detectó vitiligo. Uno de los pacientes mostraba discretas manchas acrómicas en la cara que coincidieron en su aparición con la alopecia areata. El segundo caso mostraba manchas acrómicas axilares que precedieron por 7 años al inicio de la pelada.

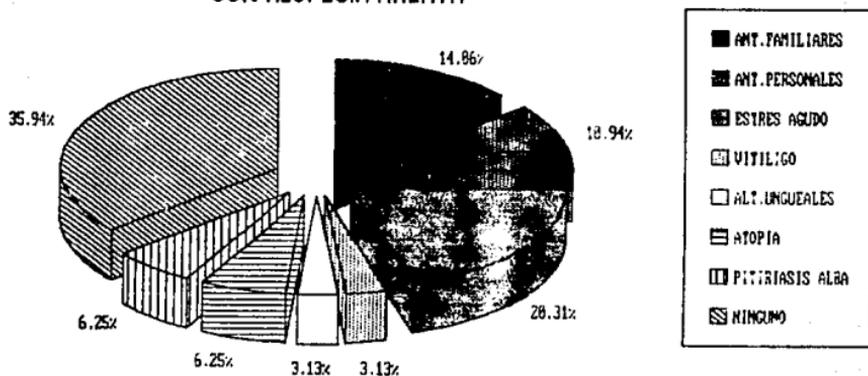
Cuatro pacientes mostraban manchas hipocrómicas de pitiriasis alba. Esto representa el 6.25% de los casos. La pitiriasis alba puede ser una manifestación de atopia. Es una enfermedad muy común en la población general de nuestro medio, por lo que probablemente esta asociación refleja una mera coincidencia.

En cuatro pacientes (6.25%) se consideró el estado atópico. Dos pacientes cursaban simultáneamente con dermatitis flexural moderada, de larga evolución, por brotes, compatible con dermatitis atópica. En otros dos pacientes se consignó el antecedente de dermatitis atópica en la infancia, pero no se encontraron lesiones fuera de las de la alopecia areata. En estos pacientes la alopecia areata fue de placas circunscritas, sin evidencia de un curso tórpido como el que está descrito en los pacientes atópicos.

Las alteraciones ungueales se buscaron en forma intencionada, pero sólo se pudieron apreciar estrias longitudinales discretas en 2 casos (3.13%). Se supone que los hoyuelos en las uñas se observan con cierta frecuencia en la alopecia areata, pero no fueron encontrados en ninguno de los pacientes.

En 23 casos (35.94%) no se encontraron hallazgos asociados de ningún tipo (Gráfica 7).

## HALLAZGOS ASOCIADOS EN 53 PACIENTES CON ALOPECIA AREATA



GRAFICA No. 7

**RESULTADOS DEL ESTUDIO TERAPEUTICO:**

De los 53 pacientes incluidos inicialmente, 43 finalizaron el estudio terapéutico, con seguimiento de cuando menos 16 semanas. Terminaron el estudio 24 individuos del grupo de la betametasona y 19 de la antralina. 5 pacientes del grupo de la antralina y 2 del grupo de la betametasona no acudieron a sus consultas de seguimiento por lo que fueron eliminados. Tres pacientes adicionales también se eliminaron debido a que en el momento de hacer la última evaluación no habían cumplido las 16 semanas de tratamiento . (Tablas 3 y 4).

Ambos medicamentos fueron bien tolerados. La dermatitis por contacto que se desarrolló en los pacientes tratados con antralina fue por lo general leve, en ocasiones moderada pero nunca lo suficientemente intensa como para producir ampollas u obligar a la suspensión de la terapia. Sin embargo, ocasionalmente el prurito fue lo suficientemente molesto como para reducir temporalmente la aplicación de la antralina de 30 a 15 minutos diariamente o bien emplearla en días alternos.

## ALOPECIA AREATA

TABLA NO. 3

RESULTADOS EN 24 PACIENTES TRATADOS CON BETAMETASONA TOPICA

NÚMERO DE PLACAS	TAMANO DE LAS PLACAS	TOPOGRAFIA	EVOLUCION SEMANAS	COMPLICACIONES	INICIO DE RESPUESTA	RESULTADO FINAL
1	1	1.5 cm. OCCIPITAL	8	NO	7	CURACION
2	1	2 cm. VERTEX	4	NO	3 SEMANAS	CURACION
3	1	1.5 cm. OCCIPITAL	4	NO	6 SEMANAS	CURACION
4	1	2 cm. VERTEX	7	NO		SIN CAMBIOS
5	1	4 cm. OCCIPITAL	7	FOLICULITIS		SIN CAMBIOS
6	1	2.5 cm. VERTEX	4	NO	3 SEMANAS	CURACION
7	1	4.5 cm. PARIETAL	10	NO		MEJORIA PARCIAL NO COSMETICA
8	1	5 cm. OCCIPITAL	6	NO		SIN CAMBIOS
9	1	5 cm. OCCIPITAL	6	NO		SIN CAMBIOS
10	1	4 cm. TEMPORAL	4	NO	10 SEMANAS	CURACION
11	1	5 cm. PARIETAL	1	NO		DETERIORO
12	1	10 cm. OCCIPITAL	6	NO		SIN CAMBIOS
13	2	2 cm. BARBA	40	NO	12 SEMANAS	MEJORIA PARCIAL NO COSMETICA
14	2	2 cm. PARIETAL	6	NO		DETERIORO
15	5	3 cm. TEMP/PARIET Y BIGOTE	16	NO		DETERIORO
16	8	5.5 cm. TEMP/OCCIP.	260	NO		SIN CAMBIOS
17	5	2.5 cm. P/OCC/TEMP	4	NO		MEJORIA PARCIAL COSMETICA
18	3	4 cm. VERTEX/TEMP	28	NO	6 SEMANAS	MEJORIA PARCIAL COSMETICA
19	2	5 cm. PAR/VERT	12	NO	3 SEMANAS	CURACION
20	2	5.5 cm. PAR/FRONT	12	NO		DETERIORO
21	2	3 cm. PAR/OCC	6	NO	4 SEMANAS	CURACION
22	3	10 cm. OFIA/VERT	52	FOLICULITIS		SIN CAMBIOS
23		SEMITOTALIS	6	FOLICULITIS	12 SEMANAS	CURACION
24	2	6 cm. PAR/CEJA	4	NO	8 SEMANAS	MEJORIA PARCIAL COSMETICA

PROMEDIO  
2.086958PROMEDIO  
3.8043478PROMEDIO  
21.04166PROMEDIO  
6.7

## ALOPECIA AREATA

RESULTADOS EN 19 PACIENTES TRATADOS CON ANTRALINA TOPICA

NUMERO DE PLACAS	TAMANO DE LAS PLACAS	TOPOGRAFIA	EVIDENCIA SEMANAS	COMPLICACIONES	DERMATITIS A CONTACTO	INICIO DE RESPUESTA	RESULTADO FINAL
1	1	1.5 CM. VERTEX	1	NO	NO	5 SEMANAS	CURACION
2	1	1.5 CM. OCCIPITAL	7	NO	NO	3 SEMANAS	CURACION
3	1	3 CM. VERTEX	2	NO	NO	6 SEMANAS	CURACION
4	1	3 CM. VERTEX	12	NO	NO	8 SEMANAS	CURACION
5	1	3 CM. VERTEX	7	NO	LEVE	4 SEMANAS	CURACION
6	1	3 CM. PARIETAL	8	NO	NO	9 SEMANAS	CURACION
7	1	4 CM. TEMPORAL	16	NO	NO	12 SEMANAS	CURACION
8	1	5 CM. PARIETAL	11	NO	NO	15 SEMANAS	MEJORIA PARCIAL NO COSMETICA
9	1	3 CM. PARIETAL	14	NO	NO	8 SEMANAS	CURACION
10	1	3 CM. PARIETAL	4	NO	NO	6 SEMANAS	CURACION
11	1	15 CM. OCCIPITAL	24	NO	MODERADA		SIN CAMBIOS
12	2	4 CM. PARIOCC	20	NO	LEVE	12 SEMANAS	MEJORIA PARCIAL NO COSMETICA
13	5	5 CM. MULTIPLE	72	NO	NO	4 SEMANAS	CURACION
14	3	4 CM. OCCIVERTEX	24	NO	LEVE	8 SEMANAS	CURACION
15	6	3 CM. PARIETAL	28	HIPOERPIGMENT.	MODERADA	12 SEMANAS	MEJORIA PARCIAL NO COSMETICA
16	2	3 CM. TEMP/PAE.	12	NO	NO	3 SEMANAS	CURACION
17	4	4 CM. PARIETAL	6	NO	LEVE	14 SEMANAS	CURACION
18	2	2.5 CM. OCCIPITAL	12	NO	LEVE	3 SEMANAS	CURACION
19		OFASIS	52	NO	LEVE	12 SEMANAS	MEJORIA PARCIAL NO COSMETICA
PROMEDIO	PROMEDIO		PROMEDIO			PROMEDIO	
1.944444	3.694444		17.21052			8	

Es común observar cierta adaptación a la antralina después de varias semanas de uso continuo disminuyendo la intensidad de la dermatitis por contacto. Sin embargo la presencia de fenómenos irritativos no fue necesaria para la curación en muchos de los casos. Sólo 4 de los 11 casos curados (36%) mostraron una dermatitis por contacto en el momento de la evaluación final.

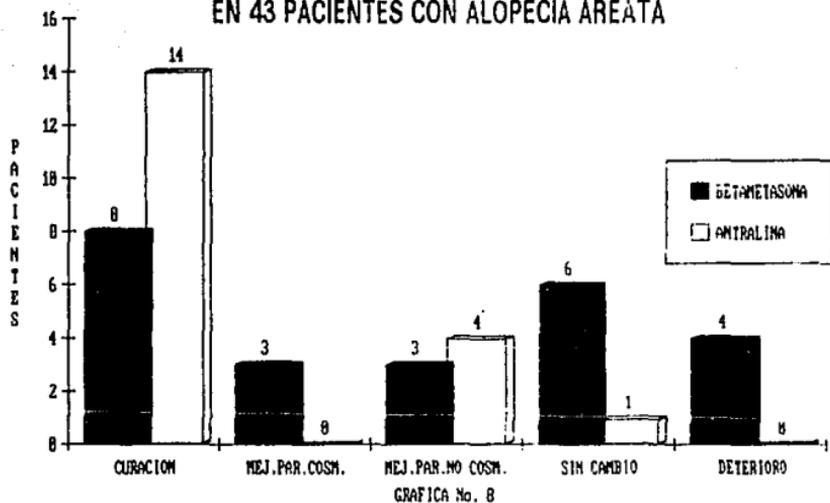
Para la evaluación estadística los resultados se agruparon de la siguiente manera:

**MEJORIA:** Casos curados y con curación parcial cosmética.

**NO MEJORIA:** Casos con mejoría parcial no cosmética, sin cambios o deterioro.

De esta manera en el grupo de la antralina se tuvieron 14 casos con mejoría y 5 con no mejoría. En el grupo de la betametasona, mejoraron 11 pacientes y no mejoraron 13 (Gráfica 8).

BETAMETASONA TOPICA VS. ANTRALINA TOPICA  
EN 43 PACIENTES CON ALOPECIA AREATA



La información se registró en una base de datos y se efectuó un análisis de regresión logística empleando el paquete BMDP.

Al comparar entre sí las diferentes variables se obtuvo que el tamaño de las placas no influyó en la respuesta al tratamiento. Sin embargo el medicamento empleado, la topografía y el tiempo de evolución sí influyeron en el resultado final.

La razón de momios no ajustada fué de 2.86. La ajustada por tiempo de evolución resultó de 12.72 (P estadísticamente significativa igual a 0.01) con 95% de límites de confianza de 1.3 a 122.1 en favor del grupo de antralina. El rango amplio del límite de confianza implica que la respuesta al tratamiento es heterogénea.

Las razones de momios no ajustada y ajustada demuestra que las probabilidades de mejoría (Curación o mejoría cosmética) son hasta 12 veces mayores en el grupo de tratamiento con antralina. Aunque los límites de confianza son amplios, el límite inferior es por arriba de 1.

Se encontraron pocos efectos colaterales. Del grupo de betametasona, 3 pacientes (12.5%) presentaron foliculitis discreta que no ameritó la suspensión de la terapia y que fue reversible al finalizar el tratamiento.

En el grupo de la antralina se observó un caso (5.2%) de hiperpigmentación café irregular en la zona tratada. No se registraron casos de dermatitis por contacto intensa con formación de ampollas. Es común apreciar un grado discreto de eritemia e hiperpigmentación en las lesiones, que desaparecen a las pocas semanas de suspender el medicamento.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

Es difícil interpretar la respuesta a los tratamientos en la alopecia areata.

Cuando un paciente con alopecia areata mejora ante una determinada terapia, no se puede establecer con certeza si tal respuesta se debe al efecto farmacológico del agente, recuperación espontánea por la misma historia natural de la enfermedad, o bien, que se trate de un efecto psicológico derivado de recibir atención médica.

La mejoría espontánea o por efecto de una psicoterapia es mucho más frecuente en la pelada de placas circunscritas, no así en los casos de alopecia totalis/universalis donde la evolución tiende a ser prolongada y sin mejoría. Es por eso que muchos investigadores prefieren elegir tales pacientes para probar medicamentos nuevos. Sin embargo, tales casos son muy poco frecuentes en nuestro medio y lo que en ellos funcione no necesariamente puede extrapolarse a alopecias menos graves, ya que el substrato etiopatogénico puede ser diferente para los casos extensos.

Tomando en cuenta estas limitaciones, hemos encontrado que en un estudio comparativo en 53 pacientes la antralina tópica resultó superior a la betametasona tópica en el tratamiento de la alopecia areata.

Los pacientes tratados con antralina mejoraron cosméticamente en el 73%, mientras que el medicamento no fue efectivo en el 26%.

Respecto al grupo de la betametasona, se observó mejoría cosmética en el 45% de los casos y no mejoró el 54%.

Por otra parte, se apreció que la alopecia ofiásica y la de localización facial (barba, cejas y bigote) tienen un curso más prolongado y rebelde al tratamiento.

A juzgar por algunos pacientes, las placas de tamaño grande (mayores de 5 cm.) muestran una mala respuesta terapéutica. Sin embargo, quizá porque no se cuenta con un número suficiente de estos casos, estadísticamente el tamaño de las placas no tuvo influencia en la respuesta a los medicamentos.

Se reporta que las alopecias semitotalis, totalis y universalis tienen mal pronóstico. Solamente se incluyó en el estudio terapéutico un paciente con alopecia semitotalis, que mejoró en 12 semanas con betametasona. Este caso era de corta evolución, lo que pudo haber influido favorablemente en su recuperación.

En base a los resultados obtenidos, proponemos que la antralina tópica debe considerarse como un agente de primera elección en el tratamiento de la alopecia areata de placas circunscritas, superior a la betametasona tópica. Su acción irritativa y su costo la limitan en cierto modo para tratar casos extensos.

Será necesario realizar estudios más prolongados, con mayor número de pacientes y enfermedad más avanzada, para poder reafirmar la utilidad de este agente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rook a. Diseases of the Hair and Scalp. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 2nd Ed. 1991: 296-333.
- 2.- Saúl A. Lecciones de Dermatología. México: Mández Cervantes Ed. 1988: 276-283.
- 3.- Arnold HL. Alopecia Areata. Arch Derm Syphilol. 1952;66: 191-196.
- 4.- Thin G. On bacterium decalvans, an organism associated with the destruction of the hair in alopecia areata. Proceedings of the Royal Society; 33: 247.
5. Sanz H. Nueva Contribución al Estudio de la Alopecia Areata en España. Actas Dermo Sifilográficas. 1963; 54:357-359.
- 6.- Muller SA. Alopecia Areata. An evaluation of 736 patients. Arch Dermatol. 1963; 88:290-297.
7. Mitchell AJ. Alopecia Areata: Pathogenesis and treatment. J Am Acad Dermatol. 1984;11: 763-775.
8. Hordinsky MK et al. Familial Alopecia Areata. Arch Dermatol. 1984; 120: 464-468.
- 9.- Ikeda T. A New Classification of Alopecia Areata. Dermatologica 1965;131:421-445.
- 10.- Penders AJ. Alopecia Areata and Atopy. Dermatologica 1968; 136: 395-399.
- 11.- Du Vivier A, Munro D. Alopecia Areata, autoimmunity and Down's syndrome. British Medical Journal. 1975;1:191.
12. Cunliffe WJ et al. Alopecia Areata, Thyroid Disease and Autoimmunity. Br J Derm. 1969;81:877-880.
- 13.-Milgraum SS et al. Alopecia Areata, endocrine function and autoantibodies in patients 16 years of age or younger. J Am Acad Dermatol. 1987.17;57.
- 14.-Klein V et al. Simultaneous occurrence of alopecia areata and immunothyroiditis. Int J Dermatol. 1974; 116.
- 15.-Main RA et al. Smooth muscle antibodies and alopecia areata. Br J Dermatol. 1975; 92: 389.

- 16.- Brown AC. Ocular and Testicular Abnormalities in Alopecia Areata. Arch Dermatol 1982; 118: 546-554.
- 17.- Friedman PS. Alopecia Areata and Auto-immunity. Br J Dermatol 1981;105: 153-157.
- 18.- Galbraith GM et al. Immunological profiles in alopecia areata. Br J Dermatol. 1984; 110: 163-170.
- 19.- Cochran RE et al. An auto-antibody profile in alopecia totalis and diffuse alopecia. Br J Dermatol. 1976;95:61-64.
- 20.- Betterle C et al. Autoantibodies in Alopecia Areata. Arch Dermatol 1975 ; 111:927.
- 21.- Brown AC et al. Thymus Lymphocytes on the Peripheral Blood in patients With Alopecia Areata. Arch Dermatol. 1977;113: 688.
- 22.- Friedmann PS. Decreased lymphocyte reactivity and auto-immunity in alopecia areata. Br J Dermatol. 1981;105: 145-151.
- 23.- Majewsky BBJ et al. Increased ratio of helper to suppressor T cells in alopecia areata. Br J Dermatol. 1984;110:171-175.
- 24.- Perret CM et al. Alopecia Areata. Pathogenesis and Topical Immunotherapy. Int J Dermatol. 1990;29:83-87.
- 25.- Todes-Taylor N et al. T cel subpopulations in alopecia areata. J Am Acad Dermato. 1984;11: 216-223.
- 26.- Klaber MR, Munro DD. Alopecia Areata: Immunofluorescence and other studies. Br J Dermatol. 1978;99:383-386.
- 27.- Ledo-Dunipe E. Emocion y alopecias en Areas. Actas Dermo Sifilográficas. 1952;44:139-141.
- 28.- Gómez-Orbaneja J. Modalidades Clínico Evolutivas de la Alopecia Areata. Actas Dermo Sifilográfica. 1963;54:353-356.
- 29.- Lever W. Histopathology of the Skin. Philadelphia: JB Lippincott Co. 7th Ed. 1990:223-225.
- 30.- Hordinsky MK et al. Suppressor Cell Number and Function in Alopecia Areata. Arch Dermatol. 1984;120:188-194.
- 31.- Messenger AG, Bleeheh SS. Alopecia Areata: light and electron microscopic pathology of the regrowing white hair. Br J Dermatol. 1984; 110: 155-162.

- 32.- Jackson D, et al. Alopecia Areata Hairs: A scanning electron microscope study. *Br J Dermatol.* 1971; 85:2242-246.
- 33.- Messenger AG et al. Alopecia Areata: alterations in the hair growth cycle and correlation with the follicular pathology. *Br J Dermatol.* 1986; 114: 337-347.
- 34.- Rook A. *Textbook of Dermatology.* Oxford: Blackwell Scientific Publications. 7th Ed. 1992:2586-2595.
- 35.- Schmoeckel C et al Treatment of Alopecia Areata by Anthralin-Induced Dermatitis. *Arch Dermatol.* 1979; 115:1254-1255.
- 36.- Fiedler-Weiss V, Buys C. Evaluation of Anthralin in the Treatment of Alopecia Areata. *Arch Dermatol.* 1987; 123:1491-1493.
- 37.- Nelson D et al. Anthralin Therapy for Alopecia Areata. *Int J Dermatol.* 1985;24:606-607.
- 38.- Pascher F et al. Assay of 0.2% Fluocinolone Acetonide Cream for Alopecia Areata and Totalis. *Dermatologica* 1970;141:193-202.
- 39.- Leyden J et al Treatment of Alopecia Areata With Steroid Solution. *Arch Dermatol.* 1972; 106: 924.
- 40.- Gombiner A, Frederick D. Triamcinolone Suspension in Alopecia Areata. *Arch Dermatol.* 1961;83:158-160.
- 41.- Gill K et al. Alopecia Totalis, Treatment with Fluocinolone Acetonide. *Arch Dermatol.* 1963; 87:152-154.
- 42.- Abell E, Munro D. Intralesional treatment of alopecia areata by jet injector. *Br J Dermatol.* 1973;88: 55-59.
- 43.- Orentreich N et al. Local Injections of Steroids and Hair Regrowth in Alopecias. *Arch Dermatol.* 1960;82:894-902.
- 44.- Porter D. A comparison of Intra-Lesional Triamcinolone Hexacetonide and Triamcinolone Acetonide in Alopecia Areata. *Br J Dermatol.* 1971;85: 272-273.
- 45.- Berger R. Alopecia Areata of Eyebrows- Corticosteroids. *Arch Dermatol.* 1961;83:205-209.
- 46.- Winter R et al. Prednisone Therapy for Alopecia Areata. *Arch Dermatol.* 1976;112: 1549-1552.
- 47.- Darvill F. Steroid Therapy in Alopecia Universalis. *Arch Dermatol.* 1963; 87: 78-82.

- 48.- Unger W, Schemmer R. Corticoesteroids in the Treatment of Alopecia Totalis. Sistemic Effects. Arch Dermatol. 1978; 114: 1486-1490.
- 49.- Shelley W et al. Long-Term Triamcinolone Therapy of Alopecia Universalis. Arch Dermatol. 1959; 80: 91-93.
- 50.- Beard H. Social and psicological implications of alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 1986;14:697-700.
- 51.- Claudy A, Gagnaire D. PUVA Treatment of Alopecia Areata. Arch Dermatol. 1983;119:975-978.
- 52.- Rosenberg E.W., Drake L. Alopecia Areata. Arch Dermatol. 1976; 112: 256.
- 53.- Prost Y, et al. Dinitrochlorobenzene Treatment of Alopecia Areata. Arch Dermatol. 1982;118:542-545.
- 54.- Friedmann PS. Response of Alopecia Areata to DNCB. Br J Dermatol. 1981;105:285.
- 55.- Caserio RJ. Treatment Of Alopecia Areata With Squaric Acid Dibutylester. Arch Dermatol.1987;123:1036-1041.
- 56.- Case P, et al. Topical therapy of alopecia areata with squaric acid dibutylester. J Am Acad Dermatol. 1984;10:447-451.
- 57.- Happle R, et al. Diphencyprone in the treatment of alopecia areata. Acta Dermato-Venereologica 1983;63:49.
- 58.- Macdonald S, Norris JF. Diphencyprone in the tratment of long-standing alopecia areata. Br J Dermatol. 1988;119:367-374.
- 59.- Bröker EB, et al. Abnormal expression of class I and class II major histocompatibility antigens in alopecia areata: modulation by topical immunotherapy. Journal of Investigative Dermatology. 1987;88:564.
- 60.- Swanson N, et al. Topical Treatment of Alopecia Areata. Contact allergen vs Primary Irritant Therapy. Arch Dermatol. 1981; 117:384-387.
- 61.- Ashworth J, et al. Allergic and irritant contact dermatitis compared in the treatment of alopecia totalis and universalis. A comparison of the value of topical diphencyprone and tretinoin gel. Br J Dermatol. 1989;120:397-401.

- 62.- Weiss VC, et al. Alopecia Areata Treatment With Topical Minoxidil. Arch Dermatol. 1984;120:457-463.
- 63.- Price VH. Double-blind, placebo controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. J AM Acad Dermatol. 1987; 16: 730-736.
64. Price VH. Topical minoxidil (3%) in extensive alopecia areata, including long-term efficacy. J Am Acad Dermatol. 1987;16:737-744.
- 65.- Fiedler-Weiss V. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 1987;16:745-748.
- 66.- Fiedler Weiss VC, et al. Evaluation of oral minoxidil in the treatment of alopecia areata. Arch Dermatol. 1987;123:1488-1490.
- 67.- Fiedler VC, et al. Treatment-Resistant Alopecia Areata. Arch Dermatol. 1990;126:156-159.
- 68.- Fiedler-Weiss VC. Potential mechanism of minoxidil-induced hair growth in alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 1987;16: 653-656.
- 69.- Fiedler -Weiss VC. Response to minoxidil in severe alopecia areata correlates with T lymphocyte stimulation. Br J Dermatol. 1987; 117:159-63.
- 70.- Gupta AK, et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. J AM Acad Dermatol. 1990;22:242-250.
- 71.- Lowy et al. Clinical and immunologic response to isoprinosine in alopecia areata and alopecia universalis: Association with autoantibodies. J Am Acad Dermatol. 1985; 12:78-84.
- 72.- Galbraith G, et al. Randomized double-blind study of inosiplex (Isoprinosine) therapy in patients with alopecia totalis. J Am Acad Dermatol. 1987;16:977-83.
73. Magee KL, et al. Trial of intralesional interferon alfa in the treatment of alopecia areata. Arch Dermatol. 1990; 126: 760-762.
- 74.- Naldi L, et al. Role of topical immunotherapy in the treatment of alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 1990;22:654-6.
- 75.- Tosti A, et al. Therapies versus placebo in the treatment of patchy alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 1986; 15: 209-210.