



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



CIUDAD DE MEXICO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
CENTRO DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

ESTUDIO ENTRE DINITROCLOROBENCENO VS ETÉR
SULFÚRICO MÁS ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL EN EL
TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA AREATA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICO

PRESENTADO POR: DRA. DIANA LAURA SÁNCHEZ SÁNCHEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA



DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ R.

DIRECTORA DE TESIS: DRA. LOURDES ALONZO ROMERO PAREYÓN

MÉXICO

2005

m352268



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**Estudio entre dinitroclorobenceno vs eter sulfúrico mas ácido
acético glacial en el tratamiento de la alopecia areata**

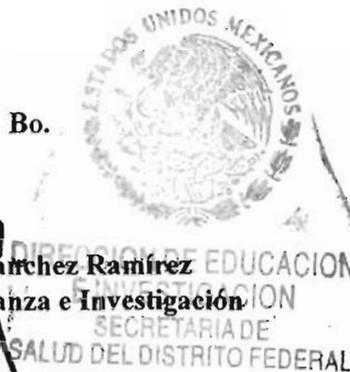
Dra. Diana Laura Sánchez Sánchez

Vo. Bo.

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

Vo. Bo.

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



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

NOMBRE: SÁNCHEZ SÁNCHEZ
DIANA LAURA
FECHA: 06-XII-05
FIRMA: [Signature]

Vo. Bo.

Dra. Lourdes Alonzo Romero Pareyón
Jefe del Servicio de Dermatosis Reaccionales

Vo. Bo.

Dr. Virgilio Santamaría G.
Jefe de Investigación

Vo. Bo.

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



DIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DEDICATORIAS

A mi familia



AGRADECIMIENTOS

A DIOS.

Por todas sus bendiciones y el haberme permitido llegar hasta este momento.

A mis padres.

Por todo su amor y cuidados, los quiero

A mis hermanos. Lucero, Carmen, Pedro y Faby.

Por ser mis mejores amigos y los mejores hermanos del mundo.

A la Dra. Rodríguez y al Dr. Fermín Jurado

Por concederme el privilegio de ser parte del CDP.

A la Dra. Alonzo.

Por su paciencia durante la realización de la tesis, pero
sobre todo por todas sus enseñanzas durante mi
residencia.

A mis compañeros.

Por los buenos momentos compartidos, les deseo lo mejor.

A los pacientes.

Por confiar en mí y por que sin ellos no hubiera posible
este trabajo

A Lolita, Sandra y Martín.

Por su apoyo.

INDICE	Página
I.-INTRODUCCIÓN.....	4
II.-SINONIMIA	5
III.-DEFINICIÓN	6
IV.-HISTORIA	6
V.-EPIDEMIOLOGÍA	7
VI.-ETIOPATOGENÍA	7
6.1.-FACTOR GENÉTICO	7
6.2.-MECANISMOS INMUNOLÓGICOS	9
6.2.1. INMUNIDAD CELULAR	9
6.2.2. CITOCINAS	13
6.2.2. INMUNIDAD HUMORAL	14
6.3.-PSICONEUROENDOCRINOINMUNOLOGÍA	14
6.3.1. ESTRÉS EN ALOPECIA AREATA	15
6.3.2. ALOPECIA AREATA Y PERSONALIDAD	15
6.3.3. ALOPECIA AREATA Y COMORBILIDAD CON TRANSTORNOSPSIQUIÁTRICOS.	15
6.3.4. FACTORES NEUROLÓGICOS.	16
VII.- CUADRO CLÍNICO	18
VIII.- CLASIFICACIÓN.	
8.1. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA	20
8.2. CLASIFICACIÓN CRONOLÓGICA	21
8.3. CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A SEVERIDAD	22
8.4. DE ACUERDO A LA EXTENSIÓN	23
8.5. OTRAS CLASIFICACIONES	23
8.5.1. ONICODISTROFIA	24
8.5.2. ASOCIACIONES SISTÉMICAS	24
8.5.3. OTRAS ALTERACIONES	25
IX.-HISTOLOGÍA.	
9.1. PÉRDIDA AGUDA	26
9.2. FASE PERSISTENTE	27
9.3. FASE DE RECUPERACIÓN.....	27
X.- DIAGNÓSTICO	28
XI.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:	29
XII.- TRATAMIENTO	31
12.1) PLAN DE TRATAMIENTO:	32

XIII.- TRATAMIENTOS TÓPICOS

13.1. ESTEROIDES TÓPICOS	34
13.2. ESTEROIDES INTRALESIONALES	34
13.3. MINOXIDIL	35
13.4. ANTRALINA	37
13.5. INMUNOMODULADORES TÓPICOS.	38
HISTORIA.	38
DINITROCLOROBENCENO.	39
FARMACOCÍNÉTICA.	40
DIFENILCICLOPROPENONA (DPCP)	40
ÁCIDO ESQUARICO DIBUTIL ESTER SABDE	41
MECANISMO DE ACCION.	41
MÉTODO DE APLICACIÓN.	42
NO RESPÓNDEDORES Y TOLERANCIA	44
CONCENTIMIENTO INFORMADO.	45
PRECAUCIÓN PARA EL PERSONAL MÉDICO.	45
EFICACIA Y RESULTADOS.	46
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	46
FACTORES PRONÓSTICO	48
EFECTOS ADVERSOS	48
13.6. CICLOSPORINA	48
13.7. ZINC	49
13.8. TRACOLIMUS TÓPICO	49
13.9. ÓXIDO NÍTRICO	50
13.10. INTERFERON	50
13.11. PUVA.	50

XIV.-TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

14.1. TRACOLIMUS SISTÉMICO	51
14.2. PAROXETINA	51
14.3. SULFAZALASINA	51
14.4. AROMATERAPIA	52
14.5. HIPNÓISIS	52
14.6. ESTEROIDES SISTÉMICOS.	52

XV.- PROTOCOLO DE ESTUDIO

JUSTIFICACION.	53
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	53
OBEJETIVOS GENERALES	53
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	54

HIPÓTESIS GENERAL	54
MATERIAL Y METODOS	55
VARIABLES	58
PLAN DE ANÁLISIS	58
ASPECTOS ÉTICOS	59
XVI.- RESULTADOS	60
EVALUACION CLÍNICA	61
XVII.- CONCLUSIÓN	64
XVIII.- COMENTARIOS	64
XIX.- ICONOGRAFÍA	65
XX.- HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	71
XXI.- HOJA DE CONSENTIMIENTO	74
XXII.- BIBLIOGRAFIA	75

I.-INTRODUCCIÓN

La *alopecia areata* es un padecimiento inflamatorio no cicatrizal, en el cual se produce una pérdida súbita del pelo, habitualmente en placas y cuya evolución es impredecible ⁽¹⁾.

Constituye el 2% de la consulta dermatológica y afecta al 1.7% de la población general, sin predominio de sexo. ^(2,3)

Es más frecuente en niños y adolescentes, y se presenta en un 60% antes de los 20 años de edad ⁽⁴⁾.

La *alopecia areata* se encuentra descrita en los papiros de Ebers (1500-2500 AC.) y desde entonces a la fecha se han propuesto varias teorías etiológicas ⁽⁵⁾.

A partir del siglo XX se propuso una hipótesis auto inmune al encontrar una asociación entre *alopecia areata* y enfermedad tiroidea y posteriormente con otras enfermedades auto inmunes, con evidencia acumulativa de que pertenece a este tipo de enfermedades al observarse un infiltrado mononuclear, alrededor del folículo distrófico en la porción proximal correspondiente a la porción transitoria durante la fase anágena, con incremento del ratio CD4/ CD8 3:1 cuando en la normalidad es 1:1. En condiciones normales en la región proximal del folículo piloso anágeno no existe expresión de MHC I, por lo cual no son reconocidos por las células inmunológicamente activas, en la *alopecia areata* este privilegio inmunológico se pierde, existe una sobre expresión de dicho antígeno y una disminución de los mecanismos inmunosupresores (hormona estimulante de los melanocitos y hormona adrenocorticotrópica) con el posterior reconocimiento por los linfocitos. ^(1,6,7,8,9)

Existen diversas modalidades terapéuticas de acuerdo a la edad del paciente y extensión de la enfermedad, siendo la inmunoterapia tópica el tratamiento de elección en pacientes mayores de 10 años con una superficie afectada mayor del 50%.

La inmunoterapia tópica se considera un tratamiento efectivo, ya que su acción consiste en disminuir la proporción de CD4/CD8 en el área peri folicular implicada en la etiopatogenia.

Existen diversos inmunomoduladores tópicos utilizados en el extranjero como son el Dinitroclorobenceno (DNCB), la Difenilciclopropenona (DPCP) y el Ácido Esquarico dibutilester (SABDE).^(10,11,12)

La efectividad y mecanismo de acción del Dinitroclorobenceno se ha corroborado, pero debido a que se demostró un efecto mutagénico in Vitro en *salmonela typhi murium*, nunca en humanos, se empezaron a utilizar los otros dos inmunomoduladores, no disponibles en México. En nuestro medio se ha utilizado durante muchos años el éter sulfúrico + ácido acético glacial a concentraciones de 90 y 3 cc. respectivamente, como irritante, su mecanismo de acción aún se desconoce y su efectividad no se encuentra documentada por el método científico en ningún texto. Sin embargo, por su capacidad de producir dermatitis por contacto se ha supuesto que puede producir también modificaciones en la actividad inmunológica y mejoría clínica de la *alopecia areata*⁽¹³⁾.

II.-SINONIMIA

se han descrito diversos nombres de interés histórico.

- Área Celso.
- Alopecia Celso.
- Alopecia circunscrita.
- Alopecia de Johnstone.
- Porrigo Decalvante.
- Porrigo Decalvante de Willan,
- Tiña Decalvante.
- Alopecia circunscrita de Hutchinson.
- Pelada de Sabouraud.
- Vitiligo de Celso.
- Vitiligo de la cabeza.
- Pelada acromatosa.

- Pelada decalavante.
- Siendo Sauvages acuño el término *alopecia areata* en el año de 1778.

III.-DEFINICION

La *alopecia areata* es un padecimiento común del folículo piloso, no cicatrizal que produce una pérdida súbita del pelo, generalmente en piel cabelluda, que tiene la característica de afectar cualquier área pilosa (cejas, pestaña y barba), En su forma limitada se caracteriza por placas ovales con bordes bien demarcados entre la piel cabelluda normal y la afectada. Su evolución es impredecible, ya que puede progresar desde su forma limitada hasta la pérdida completa de pelo en piel cabelluda y en cualquier superficie pilosa o revertir espontáneamente. (1, 2,14,15)

IV.- HISTORIA

La *alopecia areata* es una de las primeras enfermedades dermatológicas conocidas, descrita en los papiros de Ebers (1500-2500 aC).

Hipócrates fue el primero en utilizar el término alopecia, y Cornelio Celso en el año 30 D.C. hizo la primera descripción morfológica de esta enfermedad.

Unna en el siglo XIX, sugirió una etiología infecciosa, sin embargo no logro aislar microorganismos infecciosos de las lesiones.

Hebra y Kaposi sugirieron una hipótesis neuropática al observar una relación entre el estrés físico o emocional y el desarrollo de *alopecia areata*.

Plumbe en 1837, al igual que Obermayer, Boguen y Anderson propusieron al estrés psicosomático como desencadenante de la *alopecia areata*.

La teoría inmunológica más aceptada en la actualidad se propuso a finales del siglo XIX y principios del siglo XX, Está basa su asociación entre la *alopecia areata* y diversas enfermedades auto inmunes. Aplicando tratamientos inmunomoduladores ha demostrado mejoría en los pacientes (5).

V.- EPIDEMIOLOGÍA

La *alopecia areata* es un padecimiento que afecta al 1.7% de la población general a nivel mundial. ⁽⁷⁾ Se presenta en 2.25 a 4.5 millones de personas alrededor del mundo y constituye el 2% de la consulta dermatológica de primera vez.

Los individuos de piel negra presentan *alopecia areata* con menor frecuencia y los japoneses con mayor, no existe predominio de sexo.

Se presenta con más frecuencia en niños y adolescentes, 60% generalmente antes de los 20 años, y sólo se han encontrado desde hace 100 años a la fecha, 4 casos antes de los 6 meses de edad ⁽⁴⁾

VI.- ETIOPATOGENIA

La patogénesis de la *alopecia areata* continúa siendo desconocida, sin embargo, al igual que en otras enfermedades auto inmunes, se han identificado factores genéticos, los cuales determinan la susceptibilidad y severidad, éstos interactúan con factores ambientales que inician la expresión de la enfermedad ⁽⁷⁾.

6.1. FACTOR GENÉTICO.

Se ha demostrado que en un porcentaje del 10 al 42% los antecedentes familiares influyen en el origen de la *alopecia areata*, 37% antes de los 30 años y 7.1% después de esta edad, por lo tanto, los factores genéticos juegan un papel importante en el desencadenamiento de la enfermedad. Esta asociación es de mal pronóstico. ⁽¹⁾



Imagen 1 Madre e hijo con alopecia areata de 6 meses de evolución

Se han realizado diversos estudios para investigar el patrón de HLA en la alopecia areata en relación con la susceptibilidad, edad de presentación y severidad, encontrándose una asociación entre esta y ciertos HLA Clase I (HLA 9, HLA 28, HLA B 7,HLAB8,HLAB12,HLA B18, HLA B13, HLA B27 y Cw3 y ciertos HLA clase II como el HLA DR4 , HLADR11, HLA DR5 ,HLA DQ3,HLADQ7,HLA DQ3,HLA DR 11, DPw4, DQw3, DQw7 DQw8 siendo el HLA-DQB1*03 (DQ3) marcador de susceptibilidad , el HLA DR5 y CW7 marcador de inicio temprano y pérdida más extensa y el HLA DRB1*0401 (DR4) y HLA-DQB1*0301 (DQ7) marcador de alopecia universal y total, el HLA DR16 se considera un factor protector que se encuentra disminuido en pacientes con esta patología. ^(4,16)

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

Se requiere la interacción entre HLA y otros locus para producir el patrón clínico de la enfermedad, como sucede en el lupus eritematoso, ya que el HLA solo no puede explicar por completo la base genética de la alopecia areata.

6.2. MECANISMOS INMUNOLÓGICOS.

Existe una asociación entre *alopecia areata* y múltiples enfermedades auto inmunes clásicas, se asocia principalmente en un 8 a 11% con enfermedad tiroidea. Comparado con el 2% de la población general. En pacientes menores de 16 años se han demostrado anomalías funcionales tiroideas en un 24%, por lo que se recomienda una exploración física completa buscando datos de disfunción tiroidea. Por lo anterior algunos autores recomiendan que en todo niño afectado por la patología que estudiamos, se realicen determinaciones anuales de T3, T4, TSH, anticuerpos antimitocondriales y antitiroglobulina, aunque la prevalencia de anticuerpos microsomales en 152 pacientes con *alopecia areata* no fue diferente a la del grupo control.

Se ha encontrado una incidencia 4 veces mayor de vitiligo en los pacientes de *alopecia areata* y un aumento en la incidencia de otras enfermedades, como anemia perniciosa, diabetes, lupus eritematoso, miastenia gravis, artritis reumatoide, polimialgia reumática, colitis ulcerativa, liquen plano, síndrome de Down, así como, incremento de anticuerpos anti músculo liso y anti células parietales⁽¹⁷⁾.



Imagen 2 Paciente con *alopecia areata* asociada a vitiligo

6.2.1 INMUNIDAD CELULAR

El folículo piloso parece ser una simple estructura en la superficie de la piel, sin embargo, un examen detallado revela un complejo microorganismo, que se empieza a reconocer como un importante órgano inmune y como un potente reservorio celular, a partir del cual se puede regenerar la epidermis cuando ésta ha sido dañada.

De la superficie a la profundidad, el folículo piloso se divide en 3 segmentos distintos en estructura y composición, tanto de las células residentes intracelulares (queratinocitos, melanocitos y células de langerhans) como de las células inmunes perifoliculares (Macrófagos y células).

Las células inmunes perifoliculares juegan al parecer un papel importante en el ciclo del folículo piloso.

El infundíbulo se extiende desde el *ostium* al sitio de apertura de la glándula sebácea, tiene un epitelio histológicamente similar a la epidermis adyacente, en esta área se encuentran células de Langerhans CD1 y a partir de ellas se regenera la epidermis.

La porción media se denomina istmo y se extiende de la glándula sebácea a la inserción del músculo pilar.

Su epitelio esta compuesto de una vaina radicular externa, que presenta queratinocitos con citoplasma vacuolado por la presencia de glucógeno y carece de gránulos de queratohialina y melanocitos amelánicos, los cuales pueden activarse y producir melanina y migrar a la superficie en caso de daño epidérmico. También cuenta con células de Langerhans, al igual que en el infundíbulo pero en menor cantidad.

El infundíbulo y el istmo constituyen la porción permanente del pelo.

El "*bulge*" es una protuberancia epitelial pequeña que se encuentra en la vecindad del músculo piloso, ahí se localizan las células madre de los queratinocitos foliculares.

La porción mas profunda del folículo piloso es transitoria e incluye la porción por debajo del músculo piloso. Esta porción y su adventicia son sometidas a cambios muy importantes durante las fases del ciclo (anagena, catagena y telogena).

El epitelio de esta área esta compuesto por una vaina radicular externa adherida a una interna.

La vaina radicular interna esta compuesta de queratinocitos, no se detectan melanocitos y carece de células de Langerhans, macrófagos y linfocitos, detectados en las porciones superiores, haciéndola inmunológicamente diferente y privilegiada.

En la porción inferior, la falta de células inmunocompetentes y la ausencia de expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC II), sirve para protegerlo del ataque inmunológico.

En la matriz se sintetizan las células epiteliales que dan origen al tallo, y los melanocitos que producen la melanina del color del pelo, (algunos antígenos asociados a alopecia areata se expresan en estos melanocitos, dando origen a auto anticuerpos).

Una delicada capa adventicia rodea el folículo piloso en su totalidad, la cual contiene numerosos vasos y nervios, así como células residentes (macrófagos, fibroblastos, mastocitos y linfocitos), los cuales sufren cambios durante el ciclo piloso.

Los mastocitos están asociados con el remodelamiento que sufre el tercio inferior del folículo piloso durante las fases del ciclo.

En el pelo normal los linfocitos están presentes en número pequeño y son de ambos fenotipos CD4 y CD8 en una proporción 1: 1.

Los linfocitos se encuentran en los vasos, dentro de la adventicia y en circunstancias normales, están separados del epitelio folicular por la membrana basal; sin embargo, la inmunidad mediada por células está alterada en la *alopecia areata*, con un infiltrado inflamatorio peri bulbar denso de linfocitos, simulando un "panal de abejas", con un incremento en el radio de linfocitos T CD4/CD8 3-4/1.

La expresión de antígenos asociados a linfocitos cutáneos, receptores específicos de linfocitos en sangre periférica y piel de pacientes con *alopecia areata*, están significativamente elevados en comparación con controles normales, los pacientes con la forma severa o progresiva muestran títulos mayores comparada con pacientes que se recuperan de la enfermedad y en general disminuyen en forma paralela con la recuperación.

Los pacientes que no responden a esteroides, persisten con títulos altos en sangre periférica y en la piel cabelluda afectada, lo que sugiere que los antígenos asociados a linfocitos cutáneos tienen relación con la actividad clínica y juegan un importante papel en la etiopatogenia.⁽¹⁸⁾

Los linfocitos T totales circulantes pueden estar disminuidos, así como normales y los T supresores circulantes, normales o aumentados.

Los receptores de adhesión molecular ICAM 1, las moléculas de adhesión de leucocitos endoteliales molécula 1 y la función de linfocitos asociados a molécula 1, están presentes en sitios afectados y no afectados de la A.A. durante la fase activa, pero no están presentes en etapas estables de la enfermedad. Estas moléculas de adhesión, se asocian con la fijación de los leucocitos, y podrían representar el evento más temprano en la A.A.

Un hallazgo relacionado es la presencia de células de Langerhans CD1 en las lesiones progresivas de A.A., dentro y alrededor del bulbo.

En etapas progresivas de A.A., se encuentran a nivel peri vascular y peri bulbar una gran cantidad de linfocitos CD4, células dendríticas CD1a y monocitos CD36, mostrando un contacto estrecho entre linfocitos y células de Langerhans. Existe además, expresión de antígenos MHC I y II, en la porción transitoria de lesiones activas.

A pesar del infiltrado inflamatorio en la porción transitoria, la migración de células madre del "bulge", permite el crecimiento de nuevo pelo, no así en las alopecias cicatrizales donde se daña la porción permanente, afectando el "bulge", área de células madre con imposibilidad para regenerar el folículo pilosos. (17,19,20,21).

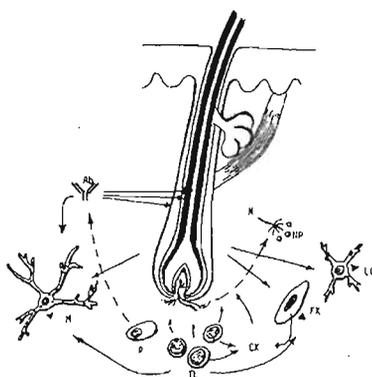


Imagen del ataque inmunológico del folículo piloso Tomado del J Am Acad Dermatol 2000;42:549-567

6.2.2. CITOCINAS

Los CD4 cooperadores se dividen en 2 subtipos en base a la producción de citosina: Las células Tipo 1 (Th1) producen interferon gamma (IFN- γ) e IL2; pero no IL4 ni IL5, mientras que las células tipo 2 (Th2) producen IL4 e IL5, pero no interferón gamma (IFN- γ) ni IL2, Yiqui Teraqui y colaboradores encontraron que los niveles de IL4 eran significativamente elevados en las formas localizadas de A.A., mientras que los niveles séricos de e IL2 estaban significativamente elevados en pacientes con alopecia universal, indicando que los patrones en los pacientes con alopecia localizada son similares al de las células Th2, mientras que aquellos con A.A. universal tienen un patrón tipo Th1, por lo tanto las células Th1 son importantes para la progresión a una forma más extensa y las Th2 actúan como protectoras al contrarrestar los efectos de las primeras. ⁽²²⁾ El incremento de IL 10 después de la inmunoterapia tópica, puede inhibir los Th1 e inducir mejoría.

Otro tipo de células implicadas en últimas fechas son las células citotóxicas, las cuales producen apoptosis por daño directo. Estas células se encuentran en condiciones normales en la epidermis y la matriz del folículo piloso cíclico, pero están disminuidas en el bulbo, *bulge* y vaina radicular externa, sin embargo diversos autores han descrito células apoptóticas, tanto en la papila como en la vaina radicular externa, en pacientes con A.A.

Las "*granenzimas*" son proteasas contenidas en gránulos citotóxicos de células asesinas y linfocitos T citotóxicos (CD8).

Bodemer y colaboradores a través de la inmunohistoquímica, demostraron en 10 de 11 pacientes con A.A., células marcadas con granzymes B localizadas en el infiltrado intra y perifolicular, por lo que estas células pueden tener un papel importante en la A.A., provocando apoptosis a través de las granzimas⁽⁷⁾.

6.2.3. INMUNIDAD HUMORAL

También la inmunidad humoral está implicada, se han detectado anticuerpos contra el pelo pigmentado en el 100% de los paciente con A.A., comparado a un 44% en la población general. Se han detectado anticuerpos contra 40 y 60 Kd en todos los pacientes con A.A., mientras que solo en la tercera parte de los controles.

Las estructuras mas afectadas son las células de la matriz, por debajo de la línea de Auber, encargadas de la proliferación y diferenciación del folículo piloso.

La expresión de diversos antígenos, es mayor en pacientes con A.A. que en la población general, los cuales se expresan durante la fase anágena, determinando la evolución de la enfermedad.

En los pacientes que tienen una expresión elevada de antígenos, es más factible que se desarrolle una respuesta auto inmune, y por lo tanto la enfermedad ⁽²³⁾. La certeza que de la A.A. es una enfermedad autoinmune, se basa en la presencia de linfocitos T activados, CD4 y CD8 alrededor del bulbo afectado en fase anágena, y en la posibilidad de transferir A.A. por linfocitos T, de la piel cabelluda afectada a piel cabelluda de humano o ratón, con inmunodeficiencia combinada ⁽²³⁾.

6.3. PSICONEUROENDOCRINOINMUNOLOGÍA

En los últimos 20 años se ha observado una relación estrecha entre la psicología, neuroendocrinología e inmunológica, surgiendo una nueva disciplina: la psiconeuroendocrinoinmunología.

El estrés puede regular la secreción y densidad de neurotransmisores y receptores de neuropeptidos, los cuales actúan en el sistema inmune (linfocitos, macrófagos, citocina, anticuerpos) y el sistema endocrino; además numerosas hormonas actúan en el sistema inmunológico ⁽¹⁴⁾.

El origen embriológico ectodérmico de la epidermis, guarda relación con la placa neural, lo que da origen a síndromes neuroendocrinos; el origen ectodérmico explica también que el principal sistema neurológico de la dermis superficial, dependa de un gran número de péptidos que están presentes en el sistema nervioso central, que actúan como neuropeptidos. Los más importantes son: la sustancia P (SP), el péptido (genéticamente relacionado con la calcitonina), el péptido intestinal vasoactivo, el neuropeptido y la neurotensina A.

6.3.1. ESTRÉS EN ALOPECIA AREATA

Los estudios dirigidos a demostrar esta asociación varían enormemente de un 6.7 a un 96%, probablemente debido a una heterogeneidad metodológica; sin embargo, existe una clara relación entre la presencia de un evento de este tipo 6 meses previos al inicio de las manifestaciones clínicas de la A.A. ⁽¹⁴⁾.

6.3.2. ALOPECIA AREATA Y PERSONALIDAD

Los pacientes con alopecia areata no presentan una personalidad determinada, como es el caso de otras enfermedades dermatológicas, sin embargo diversos estudios italianos han mostrado una relación con alexitimia (imposibilidad para expresar sentimientos), lo cual indica mal pronóstico.

6.3.3. ALOPECIA AREATA Y COMORBILIDAD CON TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS.

Existe una asociación documentada entre alopecia areata y trastornos psiquiátricos, Colón y sus colaboradores realizaron un estudio en 31 pacientes con A.A., 74% de los cuales tenían historia previa de un trastorno psiquiátrico diagnosticado, el más frecuente era la depresión mayor en un 39% y trastornos de ansiedad generalizada en otro 39%, Concordando con los trabajos más recientes, en los cuales se muestra una relación entre trastornos de la ansiedad, trastornos depresivos y A.A., no hay que olvidar que al ser está un trastorno que afecta la estética corporal, puede contribuir o desencadenar episodios de depresión, ansiedad o fobia social ⁽¹⁴⁾.



Imagen 4 y 5.- Paciente masculino de 10 años de edad con falla terapéutica con DNCB, con mejoría espectacular, posterior a tratamiento psiquiátrico por depresión

6.3.4. FACTORES NEUROLÓGICOS.

Existen neuropéptidos tales como la sustancia P que son liberados durante situaciones de estrés, en forma directa o indirecta aumentan la inflamación cutánea al inducir citosinas proinflamatorias y quimiotácticas, provocando que aumente las moléculas de adhesión necesarias para el tráfico de leucocitos en el tejido inflamado, considerándose un mediador crítico inicial en la cascada de eventos celulares de la inflamación.

La actividad de los neuropéptidos, depende de la presencia de receptores específicos, y de la distribución de enzimas degradantes de neuropéptidos, como la endopeptidasa neutral ENP y la enzima convertidora de angiotensina.

Toyota y sus colaboradores realizaron un estudio comparativo de casos y controles, demostrando que la ENP se encuentra incrementada no solo durante la fase aguda, así como también durante la fase crónica, con predominio en el centro de las lesiones, localizado en la vaina radicular externa y en los mastocitos.

Se propone que el efecto de la SP en el pelo, es rápidamente atenuado en la A.A., en comparación con el cabello normal

Existe una disminución importante de la enzima convertidora de angiotensina predominantemente en el centro de las lesiones, ésta se presenta por lo general en la porción luminal del endotelio vascular, alterando la respuesta vascular al vaso dilatación y adhesión de leucocitos al endotelio. al estar disminuido, aumentando la permeabilidad vascular, lo que sugiere que la actividad de la SP no está adecuadamente atenuada en el endotelio vascular de la piel dañada, con lo que se prolonga la actividad de la SP, a pesar de que en este estudio, al igual que en otros los niveles de SP fueron heterogéneos, ya que algunos pacientes tenían niveles altos, mientras que en otros no están elevados, los nervios SP positivos alrededor de los folículos estaban incrementados en los pacientes con A.A. en comparación con los normales, además de su actividad como ya se ha comentado,

Se ha corroborado un aumento en el número de mastocitos alrededor de los pequeños vasos y de las moléculas de adhesión leucocitaria endotelial 1, en los vasos perifoliculares.

El péptido relacionado con la calcitonina (CGRP) es un aminoácido producido por las células C de la tiroides y esta es considerada como el vasodilatador cutáneo mas poderosos presente en los nervios periféricos, SNC y alrededor de las glándulas ecrinas. Se localiza preferentemente en cabeza, cuello, parte superior del tronco y extremidades superiores, actúa como inmunomodulador, al inhibir las células de langerhans directamente, ligar linfocitos T y al inhibir la producción de peroxidasas de macrófagos. Comparados con controles sanos los pacientes con A.A. disminuye un 53%, por lo que pudiera ser una conexión entre está y las anomalías tiroideas.

El estrés reduce los niveles de CGRP a la vez que aumenta los de SP, por lo que el estrés puede inducir la enfermedad en pacientes genéticamente predispuestos. No se ha demostrado una asociación entre un episodio emocional y el inicio de la A.A., pero sugieren que existe un nexo sustancial entre su etiología y el SNC (23,24).

VII. CUADRO CLÍNICO

Los pacientes generalmente refieren una pérdida abrupta de pelo, descubierta casualmente por algún familiar, peluquero o amigo;. habitualmente esta pérdida se presenta en piel cabelluda, pudiendo afectar cualquier superficie pilosa (cejas, pestañas, barba, pubis) en forma parcial o total. La lesión característica es una o varias placas; bien delimitadas de contorno oval, de 1 a 3 cms de diámetro, aisladas o confluentes de superficie, lisa, brillante, del color de la piel, acolchonada al tacto y carente de escama, la prueba de tracción puede ser positiva durante la fase activa, con la presencia en la periferia de pelos en "signos de exclamación" (cabellos peládicos de Sabouraud) ^(25, 26), afilados en su región proximal y ensanchados en su porción distal.

El padecimiento es de evolución crónica y asintomática, aunque algunos pacientes refieren sensación leve o moderada de prurito, hinchazón o dolor.

La placa inicial puede repoblarse al cabo de unos meses, o bien pueden aparecer otras placas al cabo de tres o seis semanas y, posteriormente otras, al cabo de un tiempo parecido; aunque estos intervalos no son de duración constante. La sucesión de placas rápidamente confluentes, pueden formar grandes placas. Sin embargo, en algunos casos, la pérdida inicial es difusa y la alopecia total puede ocurrir en 48 horas. Cuando comienza la repoblación capilar, el cabello es fino y carente de pigmento, aunque los cabellos recuperan gradualmente su calibre y color normal. La repoblación puede ocurrir en una zona de la piel cabelluda, mientras continúa la caída capilar en otras.

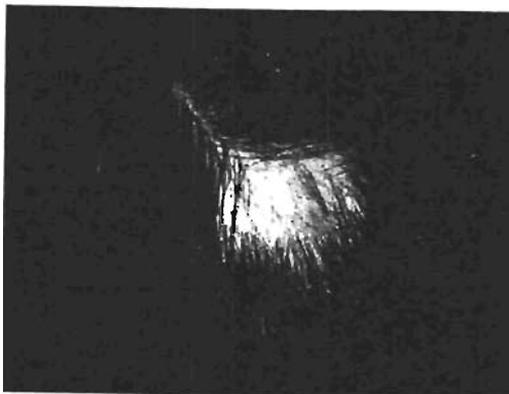


Imagen 6.- Alopecia en placa

La piel cabelluda no siempre es el primer sitio afectado, en personas de pelo claro, puede ser difícil distinguir las placas en las extremidades .

Diversos autores mencionan que el lugar mas frecuente en el varón es el occipucio (35% en el varón y 16% en la mujer) y la región frontal y el vertex en la mujer (31% contra 15% en el varón).

La A.A. puede quedar limitada a una sola placa en piel cabelluda o barba, en una extremidad, en las pestañas o la ceja de un solo ojo.

El embarazo provoca la repoblación de casos de larga duración, pero la recuperación es generalmente temporal, si el paciente tiene algunos cabellos blancos al iniciarse la alopecia A.A., habitualmente son respetados por la enfermedad, si los cabellos blancos son abundantes, la alopecia suele afectar solo los pelos pigmentados ^(1,2,14,15.)

El compromiso de más del 40% se observa en el 11% de los pacientes mientras que la alopecia total o universal ocurre en el 7% de los enfermos ^(27,28, 29,30,31.)

VIII CLASIFICACION.

8.1. CLASIFICACION MORFOLOGICA.

Es descriptiva de acuerdo al tipo de lesiones que se observan

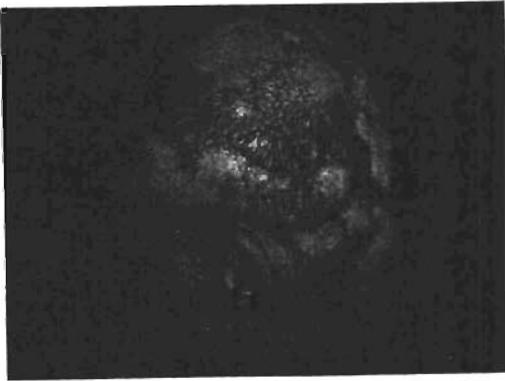


Imagen 7. Alopecia en placa



Imagen 8. Alopecia reticular (Con parches en diversos estadios de la enfermedad).



Imagen 9. Alopecia Ofiasis de Celso (con pérdida del pelo en banda circular, localizada a nivel temporooccipital).



Imagen 10. Alopecia Ofiasis inversa (con pérdida de pelo a nivel parietotemporal).



Imagen 11. Alopecia areata (Con pelo que nunca crece muy largo debido a la corta fase anágena).

8.2. CLASIFICACION CRONOLOGICA

La enfermedad que empieza antes de los 16 años, se define como juvenil y la que inicia en etapas mas tardías se define como del adulto.



Imagen 12. Alopecia areata juvenil

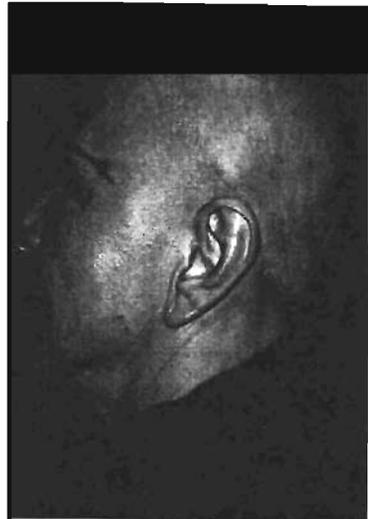


Imagen 13. Alopecia areata del adulto

8.3. CLASIFICACION DE ACUERDO A SEVERIDAD



Imagen 14 Leve: 3 o menos placas alopécicas con un diámetro de 3 cms o menos.



Imagen 15. Moderada: Más de 3 placas o 1 placa mayor de 3 cms.



Foto 16. Severa: Alopecia total o universal ⁽¹⁶⁾

8.4. DE ACUERDO A LA EXTENSION

- 1) ALOPECIA PARCIAL: Cuando se afecta menos del 100%
- 2) ALOPECIA TOTAL: Cuando afecta el 100% de la piel cabelluda.
- 3) ALOPECIA UNIVERSAL: Pérdida del 100% de la piel cabelluda y del cuerpo.

8.5. OTRAS CLASIFICACIONES

Ikeda propuso una clasificación que toma en cuenta otras características clínicas además de la alopecia, estudios posteriores proporcionan datos que sugieren una posible variación geográfica, importante en la incidencia de los diferentes tipos de alopecia areata ⁽²⁵⁾:

- Tipo I (en muy común): Se presenta en el 83% de los pacientes, generalmente entre los 20 y 40 años, con una evolución de menos de 3 años en promedio; en algunas zonas se presenta la repoblación en menos de 6 meses, no hay antecedente de atopía, hipertensión o alteraciones endocrinas y clínicamente presentan placas aisladas. El 6% desarrollan alopecia total ⁽²⁵⁾.
- Tipo II (conocida como atópica): Afecta el 10% de los pacientes, se inicia en la infancia y su evolución es prolongada, inclusive por más de 10 años; tienen antecedentes de asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica, el tipo de alopecia que se desarrolla al inicio es reticular y hay exacerbaciones estacionales. Se observan acúmulos aislados de cabellos que persisten durante más de un año y se desarrolla alopecia total en el 75% de los pacientes ^(25,26).
- Tipo III (prehipertensivo): Se observa en el 4% de los pacientes, generalmente adultos jóvenes, tiene una rápida evolución con tendencia a la alopecia total en el 39% de los casos; presenta un patrón reticular. En el 95% de los familiares se encuentra hipertensión arterial contra el 21% de la población general, es 11% en el grupo atópico y el 10% en el tipo común.

- Tipo IV (combinado): Se presenta en el 5% de los pacientes, especialmente en mayores de 40 años, tiene una evolución prolongada y causa alopecia total en el 10% de los afectados. Se encuentra asociada con algún tipo de enfermedad endocrinológica y la A.A. se mantiene por muchos años en forma ofiásica o reticular^(25,26).

8.5.1 ONICODISTROFIA.

La frecuencia de onicodistrofia varía de un 10 al 60%, los cambios pueden presentarse en una, algunas o todas las uñas y puede preceder, coincidir o presentarse después del cuadro clínico. De la misma manera se presenta en ausencia de alteraciones en pelo, los cambios consisten en pits (puntilleo), traquioniquia, onicorrexia, adelgazamiento, onicopaquia, onicomadesis y manchas rojizas a nivel de la lúnula.

Los cambios ungueales son más frecuentes en niños, especialmente en la alopecia total o universal⁽¹⁾.

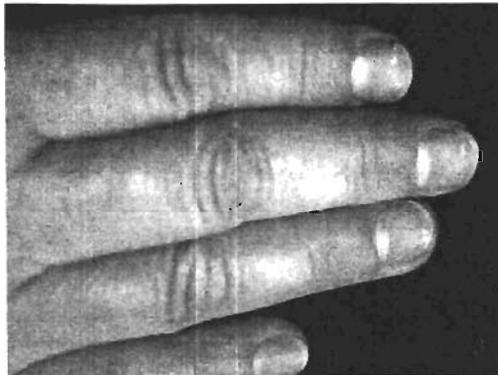


Imagen 17. paciente con alopecia areata y traquioniquia

8.5.2. ASOCIACIONES SISTEMICAS

Como ya se mencionó, la A.A. se asocia a diversas patologías, en especial con aquellas de origen auto inmune, por lo que debemos de realizar una búsqueda intencionada.

8.5.3. OTRAS ASOCIACIONES:

a) ALTERACIONES OCULARES

La afección ocular es objeto de discusión, algunos autores han observado anomalías especialmente del cristalino (catarata) y del iris (modificaciones de color). También se han manifestado cambios asintomáticos del epitelio retiniano, debido a una disminución de las respuestas al electro-oculograma, especialmente en las alopecias aretas graves, lo anterior es consecuencia del compromiso de las células pigmentarias retinianas. Langhof y Lenke encontraron asociaciones con el síndrome de Horner, ectopia de la pupila, atrofia del iris o tortuosidad de los vasos (32)

IX.-HISTOLOGIA.

La biopsia de piel cabelluda, es un instrumento de gran utilidad para diversos tipos de alopecia. Las biopsias de alopecias no cicatrizales, deben ser tomadas del área de menos pelo, se deben obtener biopsias por sacabocados de 2 a 4 mm hasta tejido celular subcutáneo.

La biopsia debe ser seccionada en forma vertical o sobre su eje horizontal, esta última ofrece mayores ventajas, ya que incluye más folículos por sección el análisis más fácil, Así como la determinación del diámetro de la vaina y posibilidad de cuantificar el porcentaje de folículos en cada fase del ciclo del folículo piloso.

La principal desventaja de las secciones horizontales es que muchos dermatopatólogos no están familiarizados con la técnica.

El ciclo del pelo es anormal, ya que los folículos pilosos entran en fase telógena o catágena tardía prematuramente.

La histopatología de la A.A. se divide en 4 etapas.

- 1) Pérdida Aguda.
- 2) Alopecia persistente.
- 3) Recuperación.

9.1. PÉRDIDA AGUDA

Existe un infiltrado inflamatorio peribulbar linfocitario en "enjambre de abejas", el infiltrado está compuesto por linfocitos T activos, macrófagos y células de Langerhans, eosinófilos tanto en el infiltrado como en el interior de los trayectos fibrosos, la miniaturización del pelo, presentándose a lo largo numerosos tractos fibrosos con incontinencia pigmentaria en su interior.

Durante la fase aguda fallan las células de la matriz, incluyendo los melanocitos, dando como resultado la formación de una vaina pilosa displásica, disminución del radio anágeno /telógeno con un marcado incremento de los pelos catágenos y telógenos.

El arresto anágeno termina el crecimiento del pelo en un corto periodo de tiempo, lo que debilita la porción inferior de la vaina pilosa, la fase catágena sigue automáticamente y el pelo se rompe cuando el pelo debilitado alcanza la superficie y se expone al trauma; después de dos semanas de catágeno la vaina pilosa asciende 3 mm. como cualquier folículo normal y posteriormente crece 3 mm. más a partir de la porción fracturada, siendo este el típico pelo en signo de exclamación.



Imagen 18 infiltrado peribulbar linfocitario en "enjambre de abejas"

9.2. FASE PERSISTENTE

La mayoría de los folículos se encuentran en la etapa tardía de la fase telógena, disminuye la fase folicular, pero se incrementan las células de Langerhans, además de miniaturizar el folículo piloso

En la fase crónica, existe un ratio pelo terminal/vello disminuido, ya que se observan una gran cantidad de pelos miniaturizados a expensas de pelo terminal, siendo el ratio 1:1, cuando en la normalidad es de 7:1, la inflamación más común en que se presenta es la dermis papilar alrededor del bulbo miniaturizado, en lugar de en la dermis reticular o tejido subcutáneo, debido a que el pelo miniaturizado asciende a la dermis superficial.

9.3. FASE DE RECUPERACIÓN

En la fase de recuperación, los pelos miniaturizados crecen y se transforman en terminales, en este caso la proporción pelo terminal/vello se restablece; el porcentaje de pelos anágenos aumenta, con la correspondiente disminución de los telógenos, con escaso o ningún infiltrado inflamatorio. Las características histopatológicas de la A.A. dependen del estadio y debe ser sospechada cuando se presenta un alto porcentaje de pelos telógenos o miniaturizados, incluso en ausencia de infiltrado linfocítico.

La biopsia ayuda a distinguir la A.A. de diversos simuladores, como pueden ser: la alopecia androgenética, alopecia sifilítica y efluvio telógeno

Lo que caracteriza a la A.A. de los simuladores es que muestra un infiltrado linfocítico peri bulbar y miniaturización en el folículo piloso, en caso de duda, la presencia de eosinófilos es el factor que determina su diferencia, sin embargo su identificación no es tan frecuente y no se considera una característica diagnóstica.

Por otro lado parece ser que es más frecuente la presencia de mastocitos que de eosinófilos ^(30,31,32).

En la *alopecia androgenética* la miniaturización de los pelos está presente, con ausencia de infiltración linfocitaria a nivel del infundíbulo y sin incontinencia del pigmento dentro de los trayectos fibrosos.

En el *efluvio telógeno* el número de los folículos es normal sin miniaturización, y se puede observar una disminución leve de la relación anágeno-telógeno. La tricotilomanía se caracteriza por varios folículos en anágeno, numerosos pelos en catágeno, tricomalacia (folículos lesionados con pelos finamente retorcidos) y defectos pigmentarios en el infundíbulo folicular.

En el diagnóstico se realiza una biopsia utilizando la técnica estandarizada de sacabocados de 4 mm de diámetro con secciones horizontales para cuantificar en forma local el número de folículos pilosos persistentes, la evaluación de su diámetro y de la profundidad de su implantación. Según Whiting si el número de folículos pilosos es inferior a $1/\text{mm}^2$ la repoblación pilosa será inexistente o muy pobre, pero si el número es superior a $1/\text{mm}^2$ será de mínima a completa ^(33,34).

X.-DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de A.A. se hace en base al cuadro clínico; sin embargo se ha utilizado el tricograma como un procedimiento auxiliar, la técnica consiste en encontrar la relación de pelos anágenos y telógenos, establecida mediante el examen microscópico de los pelos arrancados. El paciente debe presentarse sin lavar el cabello desde una semana antes del examen ya que el lavado elimina los que están llegando al final de la fase telogena, al arrancarse más de 50 pelos, los resultados se consideran fiables.

El tricograma puede mostrar 3 diferentes tipos de pelo:

- a. En signo de exclamación.
- b. En forma de clava: El pelo se elimina en la fase de catágeno normal.

- c. Anagénicos distróficos: El folículo sólo se afecta lo suficiente como para que se produzcan cambios distróficos.

Se puede efectuar el tricograma del borde de la lesión alopécica y de una zona no alopécica que sirva como control, pues se ha demostrado que si el tricograma de la zona control es normal hay muchas posibilidades de que la evolución sea favorable³¹, no debemos olvidar realizar una exploración clínica completa en busca de alteraciones ungueales, así como datos de enfermedades autoinmunes y trastornos psicológicos asociados.

XI.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Clínicamente el diagnóstico diferencial se efectúa con la tricotilomanía, el efluvio telógeno, la alopecia androgenética y la sífilis.

La tricotilomanía es un trastorno obsesivo compulsivo que predomina en mujeres; se observan placas de alopecia únicas o múltiples a nivel parietal o frontal, con pelos rotos y ensortijados.

En el efluvio telógeno la pérdida es más generalizada ya que ocurre en toda la piel cabelluda, con pérdida de más de 120 pelos al día. Existen múltiples etiologías, entre ellas las enfermedades crónicas y desgastantes, así como el puerperio. El 95% se resuelve en un año, aunque puede persistir en la A.A. los pelos que se caen están en telógeno o en anágeno distrófico mientras que en el efluvio se caen en telógeno. Los pacientes con alopecia androgenética presentan el patrón típico de calvicie acompañado de datos de androgenización, como hirsutismo y alteraciones menstruales. En algunas ocasiones, en caso de pacientes femeninas la prueba de arrancamiento por lo general es negativa. (1,15 y 16).

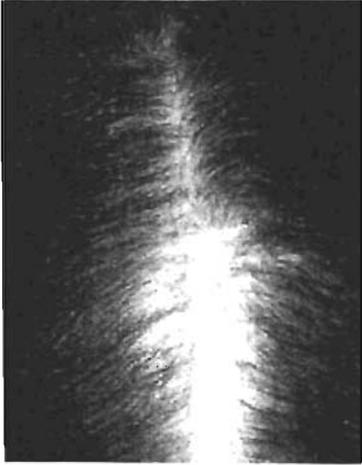


Imagen 19. Alopecia androgénica



Imagen 20. Efluvio telógeno



Imagen. 21. Alopecia traccional



Imagen 22. Moniletrix



Imagen 23. Alopecia cicatrizal

XII.-TRATAMIENTO

A los pacientes se les debe dar una explicación simple de su patología, acabando con cualquier sentimiento de misterios, desesperanza o culpa ⁽³⁵⁾.

Hasta el momento, todos los tratamientos son paliativos, éstos ciertamente no curan el padecimiento, todos los tratamientos locales pueden ayudar para mejorar las zonas afectadas, pero no previenen eventos futuros ó extensión de la enfermedad, debido a la naturaleza crónica de la A.A. Cualquier forma de tratamiento debe ser utilizada por largos periodos de tiempo.

En el tratamiento de la A.A. se han utilizado los esteroides intralesionales y sistémicos, la inmunoterapia sistémica y tópica, la antralina, minoxidil y foto quimioterapia.

La eficacia del tratamiento depende de la edad del paciente y la extensión de la pérdida del cabello.

12.1. Plan de tratamiento:

La Universidad de British Columbia y la Universidad de San Francisco proponene un protocolo para el tratamiento de la A.A. (Figura 6), que los dividen en menores y mayores de 10 años de edad. Los pacientes de más de 10 años se subdividen en aquellos con menos del 50% de pérdida del cabello y en aquellos con más del 50%.

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

Para pacientes con compromiso mayor del 50% la primera línea de tratamiento es la inmunoterapia tópica. Si no hay respuesta a las 24 semanas se discontinúa; otras opciones son la fototerapia, minoxidil solución al 5%, antralina de contacto corto y esteroides tópicos de alta potencia.

Para los niños menores de 10 años las opciones podrían ser, minoxidil en solución al 5% con o sin esteroides tópicos de mediana potencia o antralina de contacto corto.

El tratamiento es más efectivo en los casos moderados, pero ningún tratamiento es del todo efectivo en pacientes con pérdida total del pelo en piel cabelluda, sin embargo debido a que los folículos pilosos no son destruidos en pacientes con alopecia areata, la capacidad para recrecimiento permanece⁽¹⁾.

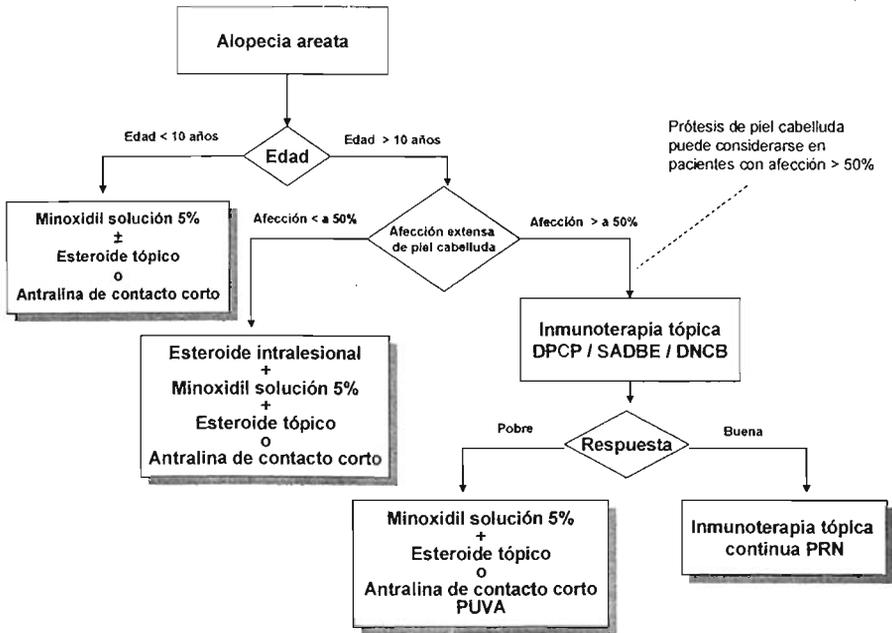


Figura 6 Protocolo de tratamiento para alopecia areata

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

XIII.-ESTEROIDES.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los efectos farmacológicos de los glucocorticoides tópicos son similares a los observados, después de la administración sistémica y como resultado de su interacción con receptores citoplasmáticos presentes en las células dérmicas y epidérmicas, los corticoesteroides suprimen la inflamación, disminuyen la quimiotaxis de los leucocitos y la actividad fagocitaria de monocitos y macrófagos, inhibe la capacidad de presentación antigénica de las células de Langerhans y disminuye el rango de mitosis de los fibroblastos, la síntesis de colágeno y aumento del catabolismo del mismo⁽³⁶⁾.

FARMACOCINÉTICA

El principal glucocorticoide (cortisol), normalmente esta ligado a su globulina fijadora, menos del 5% se encuentra libre, constituyendo la porción activa. La secreción diaria es de 10 a 20 mgs. con un pico máximo a las 8 de la mañana, tiene una vida media de 90 minutos, se metaboliza principalmente en el hígado, ejerce sus efectos en prácticamente todos los tejidos y sus metabolitos se eliminan por hígado y riñón ^(37,38).

13.1. ESTEROIDES TÓPICOS

Los esteroides tópicos no han demostrado efectos benéficos cuando se emplean solos en piel cabelluda, pero pueden tener efectos benéficos al combinarse con otras terapias tales como minoxidil o antralina, se deben utilizar en baja potencia a nivel de cejas o de la barba debido a los riesgos locales, como foliculitis y erupciones acneiformes. ^(1,39)

13.2. ESTEROIDES INTRALESIONALES

INDICACIONES

En Estados Unidos los esteroides intralesionales se consideran como el tratamiento de elección en adultos con afección menor del 50% de la piel cabelluda, cejas y barba, sin embargo, en Europa y México, no es así debido a sus efectos adversos ⁽¹⁾

ENSAYOS CLÍNICOS

El compuesto preferido es el acetato de triamcinolona 10 mg/ml. se administran con una jeringa de 3ml. se inyecta 0.1 ml o menos en la dermis media en múltiples sitios a una distancia de 1cm. no se debe introducir la aguja o inyectar en el tejido celular subcutáneo, se repite cada 4 a 6 semanas, si ocurre atrofia, no se debe inyectar en el sitio afectado, hasta que la atrofia se resuelva en un tiempo promedio de 4 a 6 semanas.

PIEL CABELLUDA

La dosis máxima es de 15 a 20 mgs por visita. Cuando esta afectada menos del 50% de la piel cabelluda se debe inyectar solo en los sitios afectados.

CEJAS y BARBA

En cada tratamiento realizado la dosis máxima en que se puede aplicar es de 1.25 mg en cada ceja y de 7.5 mgs, en la barba ⁽³⁹⁾.

TOXICIDAD.

El principal efecto adverso es la atrofia, la cual se puede prevenir al evitar inyecciones dentro de la epidermis o hipodermis.

Existe un riesgo de catarata y aumento de la presión intraocular si el esteroide intralesional se utiliza cerca del ojo, se conoce un solo caso publicado de anafilaxia en un paciente con A.A., tratado con acetato de triamcinolona.

Si después de 6 meses de tratamiento no se observa una respuesta adecuada, se debe suspender la dosis de aplicación. La causa puede ser a la falta de receptores para glucocorticoides en la piel cabelluda.

No se recomienda en alopecia de rápida aparición o en áreas extensas y por el dolor que provoca, tampoco en niños menores de 10 años ⁽⁴⁰⁾.

13.3. MINOXIDIL

MECANISMO DE ACCIÓN

El minoxidil se desarrolló para el tratamiento de la hipertensión, al permitir la apertura de los canales de calcio; sin embargo su acción en el crecimiento del pelo, es independiente de su acción vasodilatadora ⁽³⁹⁾. Es un modificador de la respuesta biológica que aumenta el crecimiento del cabello, estimula la síntesis de DNA al tener un efecto directo en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos foliculares, no tiene un efecto inmunomodulador ⁽¹⁾.

FARMACOCINETICA

ENSAYOS CLINICOS

La solución mas efectiva es al 5% , el crecimiento cosmeticamente aceptable en pacientes con alopecia areata es del 20 al 45% cuando la afección es del 20 al 99%, los casos más efectivos se observan en afecciones menos severas, no siendo efectivo en la alopecia universal o total.

Se debe administrar 2 veces al día, el crecimiento del pelo generalmente ocurre a las 12 semanas y la respuesta máxima es generalmente al año.

DOSIS.

En piel cabelluda y barba.

La dosis máxima es de 1 ml. por aplicación, se debe aplicar 2 veces al día, en los sitios afectados, expandir la solución con los dedos usando un espejo para la precisa administración y se deben lavar las manos después de a la aplicación ⁽³⁹⁾.

La eficacia del minoxidil puede aumentarse al combinarse con antralina o dipropionato de betametasona.

En combinación con minoxidil tópico:

- La antralina se aplica 2 horas después de la segunda aplicación de minoxidil.
- El Dipropionato de betametasona crema, se aplica 2 veces al día, 30 minutos después de cada aplicación de minoxidil.

A pesar de que la terapia combinada ha demostrado ser más efectiva que la monoterapia, no es efectiva en alopecia total o universal.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos son raros, sin embargo cuando se presentan son: irritación local, dermatitis por contacto alérgica y crecimiento de pelo facial.

El minoxidil al 2 y 5% no alteran la presión sanguínea, frecuencia cardiaca o peso corporal, cuando se aplica 2 veces al día, al 5%, el nivel serico es de 1.2 ng por

mililitro, mientras que para que ocurran cambios hemodinámicos se requieren de 20 ng por mililitro ⁽³⁹⁾

13.4. ANTRALINA

MECANISMO DE ACCIÓN

La antralina tiene efecto inmunomodulador inespecífico, anti células de Langerhans, la irritación no es necesaria para su eficacia y la terapia de corto contacto es efectiva para resultado cosméticos.

No requiere irritación para su efecto.

FARMACOCINÉTICA

INDICACIONES.

Es segura y por lo tanto es frecuentemente utilizado en niños y adultos, con A.A. extensa, incluyendo aquellas con pérdida total del pelo en piel cabelluda (actualmente no se encuentra disponible en México) ⁽¹⁾.

Se aplica 0.5 a 1% de antralina crema, durante la noche, en la piel cabelluda afectada, a razón de 20-30 minutos diarios por 2 semanas, aumentar gradualmente a 45 minutos diarios por 2 semanas, hasta un máximo de 1 hora diaria, remover de la piel cabelluda con aceite mineral y posteriormente lavar con jabón. (No usar en cejas ni barba) ⁽³⁹⁾.

ENSAYOS CLÍNICOS

El crecimiento cosméticamente aceptable varía del 20 a 25%, el crecimiento usualmente se ve a las 12 semanas y toma 24 o más semanas para obtener una respuesta cosméticamente aceptable.

Se considera una buena opción en niños.

TOXICIDAD

Irritación, foliculitis, linfadenopatía regional.

Se debe evitar el contacto con los ojos y la exposición solar. (1,39)

13.5. INMUNOMODULADORES TÓPICOS.

Los inmunomoduladores tópicos son la terapéutica más efectiva en el tratamiento de la alopecia areata severa.

El efecto inmunomodulador de los sensibilizantes tópicos es evidente, ya que disminuyen la proporción CD4/CD 8 peribulbar.

La primer teoría de acción sugirió que el inmunógeno podía atraer una población de células T en la piel cabelluda tratada, pudiendo de esta manera eliminar el antígeno estimulante, presente en la alopecia areata.

Otra teoría más tardíamente propuesta fue el concepto de competencia antigénica, esta teoría propone que la generación de células T supresoras dentro del área, puede generar un efecto inhibitorio inespecífico en la reacción auto inmune a los antígenos presentes en el pelo, y así, inducir su crecimiento, además los inmunógenos pueden interferir con la producción inicial o continua de citocinas pro inflamatorias, de los queratinocitos foliculares contribuyendo a su acción.

HISTORIA.

La terapia tópica con sensibilizadores por contacto, se realiza desde 1960 para el tratamiento de enfermedades relacionada con alteraciones de la inmunidad celular.

El dinitroclorobenceno (DNCB), ácido esquárico dibutil ester (SADBE) y la difenciprona o difenilciclopropenona (DPCP), son los más empleados en el tratamiento de la A.A. y verrugas vulgares.

Los sensibilizantes por contacto utilizados en terapia deben ser seguros, no encontrarse en la naturaleza y carecer de sensibilidad cruzada con otras sustancias.

En 1965, se utilizó un agente alquilante la tri-etilendiaminobenzoquinona como el primer sensibilizador tópico, para tratar diversas enfermedades cutáneas tales como carcinomas basocelulares y epidermoides superficiales, pero su utilización fue suspendida al demostrarse sus características mutagénicas.

EL DNCB se utilizó como sensibilizante tópico por primera vez en 1973, para el tratamiento de las verrugas vulgares y en 1976 por Rosenber y Drake, para el tratamiento de la A.A.

El SADBE se utilizó para la A.A. en 1979 y en 1981 para el tratamiento de las verrugas vulgares, al igual que el DPCP, utilizándose en 1983 y 1984 respectivamente.

A continuación realizaremos una descripción de los inmunomoduladores empleados en alopecia areata.

DINITROCLOROBENCENO.

Su capacidad como alergeno potente se demostró en 1912, siendo la primera sustancia con propiedades sensibilizantes utilizada en alopecia areata y verrugas vulgares.

Existen numerosos estudios no controlados en diversas patologías, tales como carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide, enfermedad de Bowen, queratosis actínicas, linfoma de células T cutáneo, melanoma maligno e infecciones por HIV, con resultados variables y publicaciones de casos tratados "exitosamente" en liquen nitidus, prurigo nodular, neoplasia vulvar intraepitelial, enfermedad de Paget, condilomas acuminados, etc; sin embargo, sólo se ha comprobado su eficacia en las patologías en las que se utilizó inicialmente.

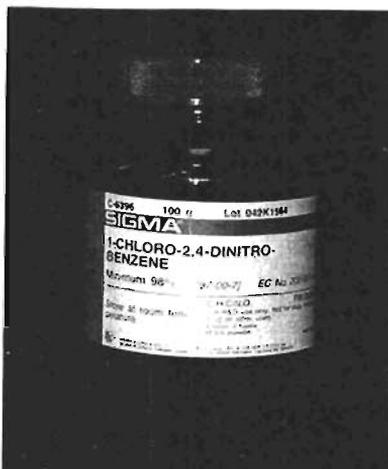


Imagen 24,- Dinitroclorobenceno

FARMACOCINÉTICA.

Después de la aplicación se absorbe rápidamente, recobrándose en orina hasta en un 53%, siendo su excreción principalmente renal, con una vida media sérica de 4 hrs.

Según diversos estudios su eficacia varía de 4 al 100%; sin embargo, esta sustancia fue abandonada, al demostrar por la prueba de AMES que era un mutagénico *in Vitro* de *salmonella typhimurium*, además de que presentaba reacción cruzada con cloramfenicol.

Generalmente se encuentra contaminada por mononitroclorobenceno, el cual probablemente sea el causante de la mutagenicidad, por lo que recientemente se han utilizado otros sensibilizantes considerados más seguros ^(41,42,43,44).

DIFENILCICLOPROPENONA (DPCP)

Fue sintetizada por primera vez en 1959 y desde entonces a la fecha se ha utilizado en el tratamiento de la alopecia areata y verrugas.

Aunque no se considera mutagénico, en algunas ocasiones puede contener un precursor llamado alfa-dibromodibenzilquetona que es considerado un potente mutagénico, por lo tanto, se debe excluir para evitar un efecto relacionado ⁽⁴³⁾

La DPCP es estable en acetona, pero es extremadamente sensible a la luz, ya que se reacciona con la luz solar como con la luz fluorescente en menos de 2 semanas; si se guarda en un recipiente ámbar a 70° C y lejos de la luz, puede mantenerse estable durante 4 semanas, es menos cara que SADBE, pero mucho más cara que el DNCB, siendo su precio de 87.2 dólares por 5 grs.

No se ha demostrado toxicidad en animales y después de su aplicación tópica al 1% no se detectan concentraciones sericas ni urinarias ^(42,43,44,45,46).

ÁCIDO ESQUÁRICO DIBUTIL ESTER (SABDE).

Por primera vez se sintetizó en 1979, es un potente sensibilizador y se considera el inmunomodulador ideal, debido a que no se encuentra en la naturaleza y no produce reacción cruzada con otros químicos; sin embargo es caro, tiene un costo de 149.5 dólares por 5 grs.

No es estable en acetona como los dos anteriores, por lo que requiere solventes y aditivos especiales, además de refrigeración, para mantener la potencia, por su tendencia a la hidrólisis.

No es mutagénico. ^(42,43,36)

Ninguno de estos productos está probado por la FDA.

MECANISMO DE ACCION.

El mecanismo de acción de estos sensibilizantes tópicos es poco conocido, los 3 poseen una estructura molecular distinta, pero causan un resultado similar; sin embargo, cuando se analizan demuestran que tienen 3 puntos dobles altamente reactivos, alternando con grupos reactivos de O₂, y con esta estructura pueden actuar como háptenos y unirse a sustratos proteicos, creando antígenos completos, convirtiéndose en estimuladores verdaderos.

Existe fuerte evidencia de que su principal mecanismo de acción es la inmunomodulación, ya que reducen la proporción CD4/CD8 peri folicular, así como también disminuyen en número de linfocitos CD6 y Cel de Langerhans intrabulbares.

La expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad I y II, que están presentes en las áreas afectadas por AA, desaparecen después del tratamiento e incluso disminuyen la hipersensibilidad tardía a antígenos, en sitios remotos, en pacientes tratados durante largos periodos.

Otro mecanismo es la competencia antigénica; al aumentar los CD8 producen un efecto inhibitor inespecífico, en la respuesta inmune en contra del folículo, permitiendo el crecimiento del pelo.

Aún se desconoce si su efecto es local o sistémico, ya que se puede producir crecimiento de pelo en sitios distantes a su aplicación, además del fenómeno de *castling*, con repoblación en el sitio contra lateral a su aplicación o el fenómeno de *crossing*, con crecimiento a distancia.

Más recientemente, se ha sugerido, que el inmunoestimulante puede interferir con la producción inicial o continua de citosinas proinflamatorias, por los queratinocitos foliculares.

Como ya se describió en la etiopatogenia, en la alopecia total existe un aumento de los niveles de interferón gama, IL1 (beta) e IL2; el DPCB aumenta los niveles de IL10 y disminuye los linfocitos lesionares.

Sus efectos no parecen depender de su efecto irritante, ya que tanto el DPCP o DNCB causan crecimiento, mientras que la isotretinoína no, a pesar de ser un irritante tóxico, pero se requiere una reacción alérgica previa para inducir el crecimiento.^(1,43)

MÉTODO DE APLICACIÓN.

La piel cabelluda es el sitio habitual de sensibilización.

Se aplica un algodón saturado con DNCB al 2% en un área 10-16 cm 2,

El paciente no debe lavarse el sitio de aplicación y protegerse del sol durante 48 horas para evitar que la sustancia se degrade.

La respuesta eczematososa ocurre 5 días después, lo que indica que la sensibilización se llevó a cabo; se valora 2 semanas después de la aplicación para iniciar el tratamiento a concentraciones menores, que se incrementará gradualmente de acuerdo a la evolución, ó se aplicara una segunda dosis sensibilizante ya que el 2% de los pacientes no se sensibilizan en la primera ocasión.

El tratamiento se lleva a cabo en el área afectada en forma unilateral, utilizando el lado contrario como control, para excluir una remisión espontánea.

Distintos autores ⁽⁴²⁾ han publicado que la concentración inicial puede ser de 0.0001% 0.001 (1) 0.01 -0.1% y se repite semanalmente para inducir dermatitis por contacto moderada, adecuando la concentración a la respuesta, hasta alcanzar una concentración del 2%.

Si la reacción inicial es severa se suspende el tratamiento durante 1 semana, el objetivo es mantener un grado tolerable de eritema y prurito en el lado tratado durante 24 a 36 hrs. después de la aplicación.

Cada semana se va aumentando la concentración, de acuerdo a la severidad de respuesta de la semana previa, las concentraciones varían de 0.001 %, 0.01%, 0,025%, 0.05%, 0.1%, 0.25%, 0.5% y 1% .

Cada día de aplicación se deja el DNCB 48 hrs. protegiéndose del agua y de la luz.

Generalmente en la semana 12 el pelo crece, después se inicia el tratamiento en la totalidad de la piel cabelluda (tanto en la zona repoblada como en la no repoblada).

Si no se observa crecimiento en 20 a 30 semanas de tratamiento, se considera falla terapéutica.

Una vez que el crecimiento se mantuvo estable por un periodo de 3 meses, se disminuyen las aplicaciones, hasta después de 9 meses, como terapia de mantenimiento para evitar recaídas. El tratamiento máximo es de 3 años.

Las cejas pueden ser tratadas cuando sea necesario, pero no está indicado en pestañas. ^(1,42,43)

NO RESPÓNDEDORES Y TOLERANCIA

Van der Oteen y Happle han estimado que el 2 % de todos los pacientes no pueden ser sensibilizados, e incluso en algunos pacientes sensibilizados se puede desarrollar tolerancia.

La tolerancia se define como la ausencia de respuesta inmunológica a un antígeno, en alopecia areata. Van der Oteen y colaboradores definieron la tolerancia, como la necesidad de un continuo incremento en la concentración del DPCP hasta un 2%, sin producir una adecuada dermatitis, con esta definición la incidencia de tolerancia es del 10.8% ⁽⁴⁶⁾.

Los antagonistas de la histamina 2, tales como la cimetidina, pueden romper la tolerancia al DNCB, restaurando la dermatitis por contacto y el crecimiento del pelo, presumiblemente por un aumento de la hipersensibilidad tardía.

La dosis varían de 300 mgs. a 1 gr 4 veces al día, en los primeros días, sin embargo, algunas veces es imposible obtener una respuesta adecuada ⁽⁴³⁾.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

El consentimiento informado debe ser firmado previo al tratamiento, en el se explica su naturaleza experimental, y la posibilidad de los efectos adversos, los cuales no pueden ser excluidos, así como la eventualidad de falla terapéutica y recaída.

Se les debe advertir a los pacientes que la inducción de una dermatitis por contacto alérgica es un efecto colateral deseado y que es necesario para un buen resultado terapéutico, así como la necesidad de acudir al hospital continuamente por largos periodos.

La mayoría de los autores no tratan pacientes menores a 12 años, sin embargo los resultados en este grupo de edad han sido exitosos.

Las mujeres deberán tomar anticonceptivos orales y en caso de embarazo, el tratamiento deberá suspenderse.

Algunos clínicos monitorizan biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático y química sanguínea cada 3 meses, a pesar de que no existe evidencia de efectos sistémicos indeseables.

Se requieren fotografías al inicio, durante intervalos y al final del tratamiento, para documentar la mejoría, lo cual favorece el apego terapéutico ⁽⁴²⁾.

PRECAUCIÓN PARA EL PERSONAL MÉDICO.

El personal deberá estar entrenado en el manejo del químico y deberá usar guantes de látex o vinil para todas las etapas del tratamiento, ya que puede presentarse dermatitis por contacto irritativa severa y/o sensibilización.

EFICACIA Y RESULTADOS.

Los resultados de crecimiento completo con inmunomoduladores tópicos, en alopecia areata, varía de acuerdo al medicamento aplicado:

Medicamento	variación
difenilciclopropenona	4 a 60%
ácido escuarico dibutilester	17 a 70%
Dinitroclorobenceno	43 a 100%

La diferencia entre los resultados en diversos estudios puede atribuirse a diversos factores: diferentes criterios de selección, presencia o ausencia de factores pronósticos, terminología no uniforme en la descripción de los resultados y variabilidad en el tiempo de seguimiento. Por otra parte se ha demostrado que en un 24% de casos de 3 a 5 años de evolución, sin tratamiento, la alopecia areata puede revertirse espontáneamente, por lo que cualquier interpretación de la eficacia de la inmunoterapia tópica es confusa.

Los pacientes afectados con más del 40% de la piel cabelluda sometidos a inmunoterapia unilateral solo del 3 al 7% presenta remisión bilateral durante el curso de su tratamiento ⁽⁴²⁾.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

La evaluación de la eficacia se realiza tanto clínica como fotográficamente.

La respuesta clínica después de 6 meses de tratamiento se valora de acuerdo al sistema de graduación propuesto por Mc Donald Hull y Norris.

GRADO I Crecimiento de pelo velloso.

GRADO II Crecimiento parcial esparcido, de pelo terminal pigmentado.

GRADO III Crecimiento de pelo terminal, con áreas de alopecia.

GRADO IV Crecimiento de pelo terminal, en toda la piel cabelluda.

Otra escala de evaluación propuesta por diversos autores es:

RESPUESTA COMPLETA: Denota un crecimiento cosméticamente aceptable, con crecimiento mayor del 90%, (No requiere peluca.)

RESPUESTA PARCIAL

Denota un crecimiento del cabello de moderado a bueno, entre un 30 y 90% (requiere peluca).

RESPUESTA INADECUADA

Crecimiento de pelo veloso, pelo terminal irregularmente pigmentado o no pigmentado o pobre crecimiento ⁽⁴³⁾.

Los resultados de la inmunoterapia tópica en la A.A., muestra un total crecimiento en un 30%, en un periodo de tiempo menor a 12 meses; de algún modo mejor del esperado al azar. Desafortunadamente los 2 únicos trabajos publicados aleatorizados controlados con placebo fallaron en demostrar un efecto estadísticamente significativo, en la A.A. en placas que afecta menos del 40% de la piel cabelluda. Sin embargo estos trabajos tenían un pequeño número de pacientes y no eran adecuados para demostrar los efectos terapéuticos, que serían de significancia clínica; los estudios donde se afectaba más de la mitad de la cabeza, mostraron un efecto inequívoco del 30 a 57%, lo que fue estadísticamente significativo.⁽⁴²⁾

Swason y colaboradores compararon la eficacia de la acción irritante del aceite de croton, con el DNCB en un estudio doble ciego aleatorizado, produciendo una respuesta inflamatoria similar en ambos grupos; en el grupo DNCB respondió el 63%, mientras que ninguno en el grupo con croton. ^(47,48) En nuestro medio el tratamiento más utilizado en la A.A. es a base de éter sulfúrico más ácido acético glacial un irritante primario, desafortunadamente hasta el momento no se habían realizado estudios que avalaran su eficacia.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores que influyen en el pronóstico de la A.A. varían de un autor a otro.

- La duración, los cambios ungueales y antecedentes de atopía no se consideran de importancia pronóstica en estudios americanos, no así en los europeos.
- La duración y los altos requerimientos de inmunomoduladores tópicos, así como su largo periodo de aplicación, antes de que se presente crecimiento, representan un factor desfavorable ⁽⁴⁵⁾.
- Otros factores que influyen son: el tipo, la extensión, y la duración de la enfermedad ⁽⁴³⁾, siendo la edad de inicio un factor dudoso ⁽⁴⁶⁾
- Los índices de recaída pueden ser altos, sobre todo si no se lleva a cabo una terapia de mantenimiento.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de los inmunomoduladores tópicos no son considerables, la inducción de una reacción inflamatoria tolerable es una parte deseable del tratamiento y no se considera un efecto adverso; sin embargo la mayoría de los médicos no les dan a los pacientes el tratamiento para aplicar en casa por las complicaciones que se pueden presentar.

Los efectos comunicados son: eccema generalizado (1-40%), urticaria (2-10%), pompholix, dermatitis a distancia por transferencia pasiva, linfadenopatía regional, eritema polimorfo, fiebre, palpitaciones, cefalea, hipopigmentación e hiperpigmentación residual y aunque se ha informado de casos de vitiligo en un 4 a 9%, esto ocurre también en un 7% de los pacientes no tratados ⁽⁴²⁾.

13.6. CICLOSPORINA

Por su efecto inmunosupresor al disminuir las células T e IL2.

Se utilizó en A.A. y a pesar de que se ha utilizado en alopecia areata universal, con buenos resultados, al suspenderla su efecto no es duradero.

Se requieren dosis de 7.5 mgs/kg/día, con efectos adversos comparables a los de los esteroides.

Hay un caso publicado de tratamiento con ciclosporina tópica que empeoró ⁽⁴⁹⁾.

13.7. ZINC

Uno de los principales problemas en el tratamiento de la alopecia areata, son los efectos adversos especialmente los causados por esteroides sistémicos y sensibilizantes tópicos, por lo que se han propuesto diversos tratamientos alternativos.

Como se ha reportado deficiencia de zinc en los pacientes con alopecia areata, se realizó un estudio comparativo con propionato de clobetasol, aspartato de zinc 100mg y 20 mgs de biotina vs deflazacort, a una dosis de 1 mg / kg/día inicial, en dosis reductiva hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5mgs.

Se demostró una diferencia no significativa a los 6 meses, con una diferencia significativa a los 12 meses, a favor del grupo tratado con zinc; sin embargo el grupo fue muy pequeño (18 niños) y solo se les dio seguimiento durante 6 a 12 meses, por lo que se requieren estudios con un mayor seguimiento ⁽⁵⁰⁾.

13.8. TACROLIMUS TÓPICO

El tacrolimus es un poderoso macrólido inmunomodulador, utilizado en trasplantes para prevenir el rechazo del injerto. El tacrolimus tópico se utiliza principalmente en el tratamiento de la dermatitis atópica y otras patologías; inhibe la activación y maduración de células T y bloquea la activación transcripcional de muchos genes de linfoquinas. *In vitro* e *in vivo* es 100 veces más efectivo que la ciclosporina ⁽⁵¹⁾

Por su efecto inmunosupresor se pensó que tendría utilidad; sin embargo existe un caso de un niño tratado con tacrolimus tópico al 0.3%, 2 veces al día sin respuesta, incluso empeoró 6 meses después a alopecia total.

13.9. ÓXIDO NÍTRICO

Las citocinas de células Th1 juegan un papel, en la patogénesis de la alopecia areata, y los linfocitos Th2 puede inhibir los daños producidos por los primeros. Se sugiere que el óxido nítrico produce un *switch* (cambio) de Th1 a Th2, y disminuye el Gen relacionado con el péptido de calcitonina (CGRP), lo que sugiere que podría ser útil en el tratamiento de la A.A., sin embargo no existen estudios válidos.

13.10. INTERFERON:

Un estudio de 11 pacientes con alopecia areata en placas y alopecia universal, demostró que ninguno tuvo mejoría con el uso de interferón -2 intralesional, (1.5 millones de UI 3 veces por semana por 3 semanas)⁽²⁷⁾.

13.11. PUVA.

El mecanismo de acción de la PUVA, en alopecia areata, se cree que es por una acción foto dinámica; puede afectar la función de las células T y la presentación de antígenos y posiblemente inhibe el ataque inmunológico local del folículo piloso al activar las células de Langerhans.

El psoraleno se aplica localmente, mediante un turbante impregnado con 8 metoxipsoraleno, a una concentración de 0.0001% durante 20 minutos previos a UVA, o por vía oral 1 a 2 hrs previas a la aplicación de UVA, 2 a 4 veces por semana.

No existe diferencia en los resultados en ambas modalidades, sin embargo las dermatitis por contacto son más frecuentes cuando se aplican localmente, pero se evitan los efectos gastrointestinales y la afección ocular provocado con la PUVA vía oral.

La tasa de respuesta inicial va del 20 al 73%, pero la tasa de recaída es alta (50-88%); La mayoría de los pacientes recaen en pocos meses (promedio de 4 a 8) después de suspender el tratamiento; la mayoría de los pacientes requieren de terapia de mantenimiento.^{(25) (1,39)}

XIV. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

14.1. TACROLIMUS SISTÉMICO

En un estudio realizado en modelos animales, se comparó tacrolimus a dosis de 2 mgs /kg/día Vs ciclosporina 10mgs /kg/día; en los pacientes tratados con ciclosporina se observó repoblación y disminución del infiltrado perifolicular, sin mejoría clínica ni histológica, en el grupo tratado con tacrolimus.

14.2. PAROXETINA

De acuerdo a la teoría psicogenética en la cual se atribuye un papel importante a los factores psicológicos y psiquiátricos, en la génesis de la alopecia, Perini y colaboradores realizaron un estudio en pacientes con alopecia areata y trastornos psiquiátricos con imipramina, con buena respuesta. Realizó posteriormente un estudio comparativo con paroxetina, con igual eficacia en el 70% de los pacientes, pero con menos efectos adversos; en base a estos resultados Cipriano y colaboradores realizaron un estudio comparativo en este tipo de pacientes, 8 fueron tratados con paroxetina a 20 mgs y 5 con placebo durante 3 meses observando crecimiento completo en 2 pacientes y en 4 crecimiento parcial, en el grupo con paroxetina. Solo 1 tuvo crecimiento casi completo en el grupo placebo. Por lo que este medicamento, se ha sugerido como una herramienta útil, en aquellos pacientes con alopecia areata y trastornos psiquiátricos ⁽⁵²⁾.

14.3. SULFAZALASINA

Es un agente antiinflamatorio inicialmente utilizado en la artritis reumatoide.

Existen casos publicados de alopecia areata, en los cuales se utilizó sulfazalasina, iniciando con 500 mgs /día, incrementándose 500 mgs cada semana hasta llegar a 3 grs; observándose mejoría en sólo el 23 % de los casos.

Este tratamiento en general fue bien tolerado, pero pueden aparecer efectos adversos como náusea, vómito, alteraciones hematológicas y hepáticas, las cuales son más frecuentes, cuando la dosis es mayor de 4 gr/día.

Los resultados son anecdóticos y se requieren estudios prospectivos. ⁽⁵³⁾

14.4. AROMATERAPIA

Se ha utilizado la aplicación de masaje con aceites de rosemary, cedar Wood, y de jojoba. En un estudio de 86 pacientes randomizados doble ciego, se obtuvo un 44 % de mejoría en el grupo tratado Vs 15 % del grupo placebo, con seguimiento a 7 meses.⁽⁵⁴⁾

14.5. HIPNÓSIS

Se han reportado casos anecdóticos con mejoría, sin embargo no se puede proponer como terapéutica aislada⁽⁵⁵⁾.

14.6. ESTEROIDES SISTÉMICOS.

El consenso general es que no deben ser usados por sus efectos adversos y alta tasa de recaídas al disminuir la dosis, sin embargo algunos autores consideran que pueden controlar la fase aguda y proponen el siguiente esquema:

Prednisona en >60 kgs.

40 mgs /día por 1 semana

35 mgs/día por 1 semana

30 mgs/día por 1 semana

25 mgs/día por 1 semana

20 mgs/día por 3 días

10 mgs/día por 3 días

5 mgs/día por 3 días

Se deben utilizar con minoxidil y esteroides intralesionales los cuales se continúan al suspender los esteroides sistémicos que se ha propuesto.

Otro recurso terapéutico son los pulsos de metilprednisolona a dosis de 250 mgs 2 veces al día por 3 días, con las mismas consideraciones de efectos adversos y poca efectividad mencionados en el apartado anterior.

XV. PROTOCOLO DE ESTUDIO

JUSTIFICACIÓN.

El principal enfoque de la terapia tópica en alopecia areata es inducir irritación o inmunomodulación por hipersensibilidad, sin embargo existen muy pocos estudios comparativos entre estos dos tipos de terapéutica.

En nuestro medio se ha utilizado durante más de medio siglo los toques de éter como irritantes tópicos para el tratamiento de diversas patologías con fondo auto inmune, entre ellas la alopecia areata. A pesar de su bajo costo y escasos efectos adversos, su efectividad no se había sometido a evaluación científica ni comparado con otros tratamientos; por lo que consideramos interesante un estudio comparativo entre esta sustancia y el dinitroclorobenceno.

Se eligió este producto sensibilizante por su actividad inmunomoduladora comprobada, por su bajo costo y por ser único en nuestro país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es superior el tratamiento tópico, de alopecia areata mayor del 50%, con Dinitroclorobenceno (DNCEB), en relación al éter sulfúrico más ácido acético glacial?

OBJETIVOS:

OBEJETIVOS GENERALES

Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento tópico con DNCEB, en relación al tratamiento tópico con éter sulfúrico más ácido acético glacial. En pacientes que acudieron al Centro Dermatológico Pascua, durante el período comprendido de mayo de 2003 a mayo de 2004

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.-Determinar las características clínicas y epidemiológicas, de los pacientes con diagnóstico de alopecia areata, mayor del 50%
- 2.-Determinar la respuesta clínica al tratamiento establecido en cada grupo
- 3.-Describir los efectos adversos relacionados con ambos tratamientos

HIPÓTESIS GENERAL.

Ha.- En los pacientes afectados en más del 50% de la piel cabelluda con alopecia areata el tratamiento con (DNCB) es más efectivo que con eter sulfúrico más ácido acético glacial

TIPO DE ESTUDIO:

Se realizo un estudio clínico, longitudinal, comparativo y aleatorizado

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1.-Pacientes con diagnóstico clínico de alopecia areata, mayor del 50% en piel cabelluda.
- 2.-Ambos sexos.
- 3.-Mayores de 10 años.
- 4.-Sin tratamiento, un mes previo al inicio de protocolo.
- 5.-Aceptación para participar en el estudio previo consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.-Pacientes con patología agregada, que limite el tratamiento con inmunomoduladores tópicos o irritantes.
- 2.-Mujeres embarazadas o en etapa reproductiva sin anticonceptivos.
- 3.-Dificultad para acudir al Centro Dermatológico.
- 4.-Pacientes que no quieran participar en el estudio.
- 5.- Pacientes cuya biopsia inicial no mostrara folículos pilosos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Pacientes que suspendieran el tratamiento o que lo abandonaran de manera voluntaria.
2. Embarazo.

MATERIAL Y METÓDOS

El estudio se llevó a cabo en el Centro Dermatológico "Ladislao de la Pascua", en colaboración con el servicio de histopatología del hospital de especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, en el periodo comprendido de mayo del 2003 a mayo del 2004.

Se incluyeron 26 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

En la primera visita, a todos los pacientes se les realizó: 1° exploración física detallada sobre el tipo y extensión de la alopecia areata, 2° sobre las alteraciones ungueales, 3° una historia clínica sobre el padecimiento actual, así como de cualquier evento previo de pérdida de pelo, y antecedentes personales o familiares de hipertensión, alopecia areata, enfermedad tiroidea auto inmune, vitiligo, diabetes y atopia.

A todos los pacientes se les explicaron los efectos benéficos y posibles eventos adversos relacionados con los tratamientos: de igual manera se firmó hoja de consentimiento informado.

Se les realizó biopsia con sacabocado de 3 mm, al inicio y a las veinte semanas de tratamiento. Las biopsias se tiñeron con hematoxilina y eosina y se analizaron por el servicio de patología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El dinitroclorobenceno se compró en laboratorios SIGMA Toluca, México, con clave-6396; su costo fue de 280 pesos mexicanos por 100 gramos, más gastos de envío. La preparación en acetona a las concentraciones deseadas fue elaborada en Farmacia dermatológica, sucursal Centro Médico.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos al azar.

Grupo 1 (DINITROCLOROBENCENO): El Dinitroclorobenceno fue aplicado por la tesista. En la primera sesión, a una concentración del 2% en acetona, en un área de 4 x 4 cms en piel cabelluda, con la finalidad de sensibilizar al paciente y producir una reacción intensa, caracterizada por eritema y vesículas. Si a la semana no se lograba dicha reacción, se repetía la sensibilización. Una vez llevada a cabo la sensibilización, se aplicó una solución al 0.001% en el mismo lado de la piel cabelluda, (una semana después), y se incrementó en forma semanal, de 0.01%, a 0.025%, 0.05%, 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1.0% hasta 2%, tratando de mantener un grado de eritema y prurito leve en el sitio tratado, durante 24 a 36 horas posterior a la aplicación.

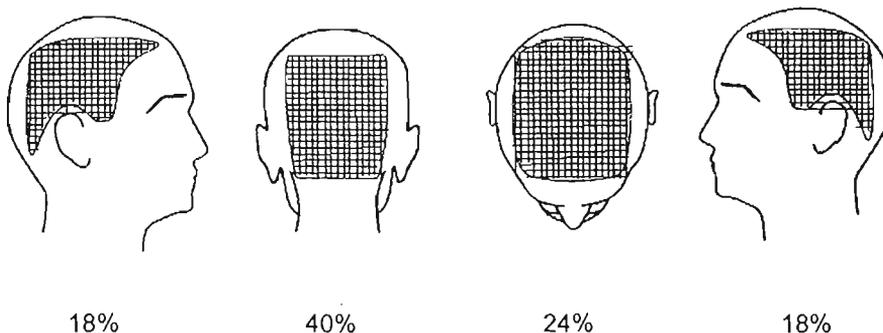
Los pacientes mantuvieron cubierta y sin lavar la piel cabelluda durante 48 horas en cada sesión y una vez que el crecimiento se estableció en un lado, se trató el contralateral, en la forma ya descrita.

En el grupo 2 (TOQUES DE ÉTER 90CC+ ACIDO ACETICO GLACIAL 3CC), la solución se distribuyó con un aplicador con algodón 2 veces al día en las áreas afectadas, sin lavarse o exponerse al sol, posterior a dicho tratamiento.

Los toques de éter fueron aplicados por el propio paciente en su domicilio, 2 veces al día.

La valoración clínica en ambos grupos se realizó semanalmente, durante 20 semanas, ésta se llevó a cabo valorando el porcentaje de piel cabelluda afectada, el cual se determinó mediante un diagrama cuadrículado, que divide la piel evaluada en 4 cuadrantes, que representan el 100%. El cuadrante superior corresponde al 40%, el lado derecho e izquierdo, representan el 18% y la parte posterior, corresponde al 24%.

La cuadrícula de medición utilizó una escala de 1 mm², que es equivalente a 1 cm² en la piel cabelluda del paciente.



Tomado de Olsen EA, Canfield DC. Canfield Scientific; Fairfield, NJ.⁶²

Modificado por Gutiérrez-Domínguez.

En el esquema anterior están marcadas, las áreas de piel cabelluda afectada y se contabilizó el número de mm^2 por cuadrante. Para determinar el porcentaje total de afección, se sumaron todos los cuadrantes.

Se comparó el porcentaje de afección inicial con el porcentaje de afección al término del tratamiento, esto es en la semana 20.

Al área de la lesión inicial, se le restó la de la lesión al término del tratamiento, con lo que se determinó el porcentaje de mejoría, por regla de tres.

Se consideró la siguiente escala de respuesta:

- Sin cambios: 0%.
- Leve: 1- 50%.
- Moderada: 51-75%.
- Excelente: 76- 100%.

VARIABLES

Variable dependiente

Variable	Definición	Definición operacional	Escala	Unidades de medida
Alopecia areata	padecimiento común del folículo piloso, no cicatrizal que produce una pérdida súbita del pelo	Area de piel cabelluda afectada	Ordinal	Sin cambios: 0% Leve: 1- 50% Moderada: 51-75% Excelente: 76- 100%

Variable independiente

Variable	Definición	Definición operacional	Escala	Unida de de medida
Toques de eter	Sustancia irritante	Un mililitro dos veces al día durante 20 semanas	Razón	mL.
DNCB	Sustancia sensibilizante	Suministro gradual del 0.01 al 2% durante 20 semanas	Razón	concentración

Variables concursantes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional.	Escala	Unidad de medida
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Edad en años en el momento del estudio	Continua-proporcional	Años
Sexo	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino	Se registra con base al sexo de asignación social	Nominal	Femenino Masculino
Topografía	Sitio anatómico referido del cuerpo	Sitio anatómico en el que se manifiesta la alopecia areata	Nominal	Cm2
Evolución	Tiempo desde el momento de aparición de las verrugas	Meses transcurridos al momento del estudio	Nominal	Meses

Plan de análisis

Análisis descriptivo.

Los datos obtenidos de las diversas variables involucradas en los grupos en estudio, fueron analizadas a través de medidas de tendencia central y medidas de dispersión para establecer su homogeneidad o bien algún sesgo que modifique la

valoración de la eficacia de los tratamientos aplicados. Sus resultados fueron presentados por medio de porcentajes y tablas.

ASPECTOS ÉTICOS

Se informó a los pacientes sobre los posibles efectos adversos, locales y sistémicos del tratamiento en estudio, incluyendo el riesgo de teratogenicidad del dinitroclorobenceno, así como la posibilidad de recibir otro tipo de tratamiento. Se explicó la necesidad de realizar biopsia anterior y posterior a tratamiento.

VXI. RESULTADOS

Se incluyó un total de 26 pacientes, 13 en cada grupo, de los cuales todos terminaron el periodo de estudio, con seguimiento posterior a tratamiento de 6 meses.

En el grupo de Dinitrocloroibenceno encontramos 5 hombres y 8 mujeres, mientras que en el de toques irritantes, 6 hombres y 7 mujeres. La edad en el grupo de Dinitroclorobenceno varió de los 10 a los 55, años de edad con un promedio de 32 años; en el grupo de toques de eter, fue de 10 a 42 con un promedio de 27 años.

Tabla 1.- Datos clínicos y epidemiológicos

Variabes	DNCB	Toques de éter	Total
pacientes	13	13	26
Sexo			
Masculino	5	6	11
Femenino	8	7	15
Edad			
Rango	10 a 55	10 a 42	
Promedio	32	27	

El promedio del tiempo de evolución en el grupo de DNCB fue de 34 meses con una dispersión muy amplia desde unos pocos meses hasta años. En el grupo de eter sulfúrico más ácido acético glacial el promedio fue de 32 meses presentando 4 casos menores a 3 meses y 5 casos mayores a 2 años.

El porcentaje de afección varió de 50 a 98%, con un promedio de 64% en el de Dinitroclorobenceno y en el grupo de eter, el porcentaje de afección es del 50 al 100%, con un promedio de 61% En el grupo de eter sulfúrico más asido acético glacial, el porcentaje de afectación es del 50 al 100%, con un promedio de 61%

Tiempo de evolución	DNCB	Toques de éter	Total
Menor a 3 meses	3	4	7
3 a 12	3	1	4
13 a 24	3	3	6
mayor de 24	4	5	9
Promedio	34	32	

Afección	DNCB	Toques de éter	Total
Rango	50 a 98%	50 a 100%	
Promedio	64	61	

Evaluación clínica

La respuesta al tratamiento en el grupo de Dinitroclorobenceno fue excelente en 5 (38.5%), leve en 4, moderado en 3, nula en un paciente.

Tabla 2.- Evaluación clínica con DNCB

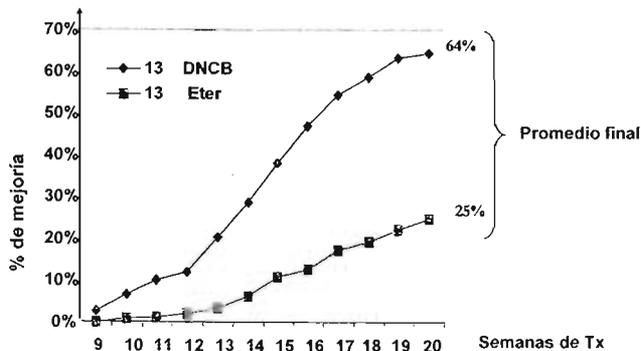
Sexo	Edad (años)	Evolución (meses)	Superficie afectada al inicio	Superficie afectada al final	Porcentaje de mejoría	Evaluación clínica
M	16	8	50%	0%	100%	Excelente
F	55	12	58%	0%	100%	Excelente
F	27	24	52%	0%	100%	Excelente
M	33	60	72%	0%	100%	Excelente
M	31	2	56%	11.2%	80%	Excelente
F	30	24	86%	21.5%	75%	Moderada
F	41	1	50%	12.5%	75%	Moderada
M	18	3	54%	13.5%	75%	Moderada
F	23	60	98%	49%	50%	Leve
F	55	120	62%	31%	50%	Leve
F	42	24	56%	44.8%	20%	Leve
F	32	60	78%	70.2%	10%	Leve
M	10	48	54%	54%	0%	sin cambios

En el grupo de toques de eter la respuesta fue excelente en 1 (7.7%), fue leve en 5, moderada en 2 no se obtuvo mejoría en 5.

Tabla 3.- Evaluación clínica con toques de eter

Sexo	Edad (años)	Evolución (meses)	Superficie afectada al inicio	Superficie afectada al final	Porcentaje de mejoría	Evaluación clínica
M	23	1	48%	0%	100%	Excelente
M	18	1	50%	12.5%	75%	Moderada
F	17	1	62%	15.5%	75%	Moderada
M	42	102	68%	34%	50%	Leve
F	41	60	58%	43.5%	25%	leve
F	31	60	50%	37.5	25%	leve
M	42	60	50%	45%	10%	leve
F	26	48	54%	48.6	10%	leve
F	36	24	52%	52%	0%	Sin cambios
F	25	12	50%	50%	0%	Sin cambios
F	21	24	100%	100%	0%	Sin cambios
M	10	24	100%	100%	0%	Sin cambios
M	14	1	54%	54%	0%	Sin cambios

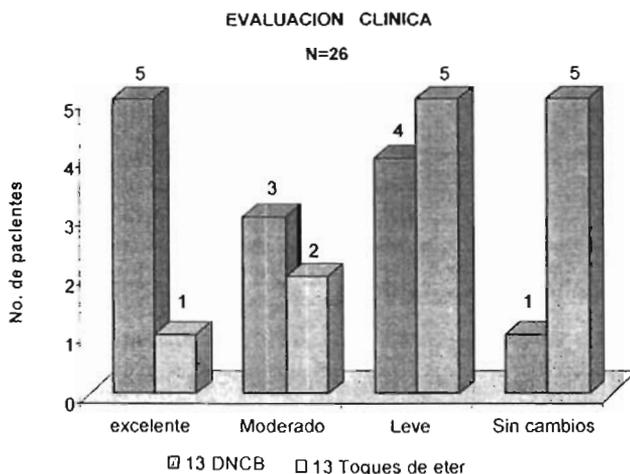
La mejoría se observó a partir de la novena semana en ambos grupos; sin embargo, los pacientes tratados con DNCB lo hicieron con un ritmo más constante, de manera que al final de la semana 20, el promedio de la eficacia terapéutica fue del 64% para DNCB y del 25% con los toques de eter.



Gráfica 1

Tabla 4.- Grado de respuesta

Tratamientos	DNCB	Toques de eter	Total
Excelente	5	1	6
Moderado	3	2	5
Leve	4	5	9
Sin cambios	1	5	6
Total	13	13	26



Gráfica 2

Efectos adversos:

Los efectos adversos fueron mayores en el grupo de DNCB; 13 casos presentaron irritación local, 11 linfadenopatía, 2 erupción morbiliforme y 2 urticaria. En el grupo de toques de eter, solo 3 presentaron irritación local y 1 linfadenopatía.

XVII. CONCLUSIONES

La efectividad clínica del DNCB es superior a los toques de éter en pacientes con afección mayor del 50%

Los efectos adversos del DNCB son mayores que los de los toques irritantes

XVIII. COMENTARIO

Los efectos adversos del DNCB derivan de su capacidad inmunoestimulante. En pacientes con compromiso mayor del 50%, los beneficios del tratamiento con DNCB superan los efectos adversos, que aunque se presentaron en la totalidad de los pacientes, no fueron motivo de abandono de tratamiento.

En el grupo de toques de éter, el apego terapéutico fue difícil, debido a que algunos pacientes no mostraron ningún cambio con la terapéutica utilizada.

De acuerdo a la literatura internacional, un solo ciclo de tratamiento no es suficiente para la remisión de la patología y en términos generales se considera conveniente la combinación de más de un recurso terapéutico. En el caso que nos ocupa se utilizó monoterapia, debido a que nuestro estudio perseguía fines comparativos.

Una vez demostrada la superioridad clínica del DNCB en el tratamiento de la alopecia areata, con compromiso mayor del 50%; es importante determinar las modificaciones inmunológicas que se condicionan, al aplicar este tratamiento.

El DNCB es un recurso que se reserva para casos que han sido refractarios a todo tratamiento y con afección mayor al 50%.

XIX. ICONOGRAFIA

Caso 1

Paciente masculino de 11 años de edad con alopecia areata de 48 meses de evolución con onicodistrofia asociada sin respuesta a tratamiento con DNCB.



Imagen 25 inicio de tratamiento



Imagen 26 final de tratamiento

Caso 2

Paciente Masculino de 16 años de edad con alopecia areata de 3 meses de evolución, sin onicodistrofia asociada con respuesta a tratamiento.



Imagen 27 inicio de tratamiento



Imagen 28 final de tratamiento

Caso 3

Paciente masculino de 33 años de edad con alopecia areata en ofiasis de Celso de 60 meses de evolución con respuesta a DNCB



Imagen 29.- inicio de tratamiento



Imagen 30 final de tratamiento

Caso 4

Paciente femenina de 55 años de edad con alopecia areata en sisaifo de 12 meses de evolución con respuesta a DNCB



Imagen 31 inicio de tratamiento



Imagen 32 final de tratamiento

Caso 5

Paciente femenina de 27 años de edad con alopecia areata de 24 meses de evolución con respuesta a DNCB.



Imagen 33 inicio de tratamiento

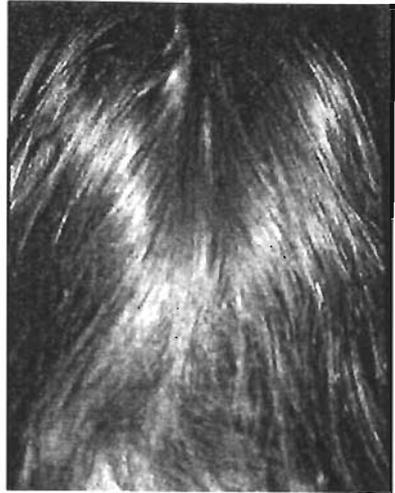


Imagen 34 final de tratamiento

Caso 6

Paciente femenina con alopecia areata de 8 meses de evolución con respuesta a DNCB



Imagen 35 inicio de tratamiento



Imagen 36 final de tratamiento

Caso 7

Paciente femenina de 30 años de edad, con alopecia areata de 24 meses de evolución, esterilidad y depresión, sin respuesta a DNCB



Imagen 35 inicio de tratamiento



Imagen 36 final de tratamiento

Caso 8

Paciente masculino de 18 años de edad con alopecia de 1 mes de evolución sin respuesta a tratamiento.



Imagen 37 inicio de tratamiento

Caso 9

Paciente femenina de 41 años de edad con alopecia areata de 60 meses de evolución, sin respuesta a toques de eter.



Imagen 38 inicio de tratamiento

Caso 10

Paciente masculino de 42 años de edad con alopecia areata de 102 meses de evolución y vitiligo asociado, sin respuesta a toques de eter



Imagen 39 inicio de tratamiento

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Caso 11

Paciente femenina de 17 años de edad con alopecia areata de 1 mes de evolución con respuesta a toques de eter



Imagen 40 inicio de tratamiento



Imagen 41 final de tratamiento

XX. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Registro No. _____

No. Expediente _____

Fecha: _____

Nombre: _____

Domicilio: _____

Calle

Número

Colonia

Municipio

Código postal

Estado: _____

Teléfono: _____

Lugar de origen: _____

Lugar de residencia: _____

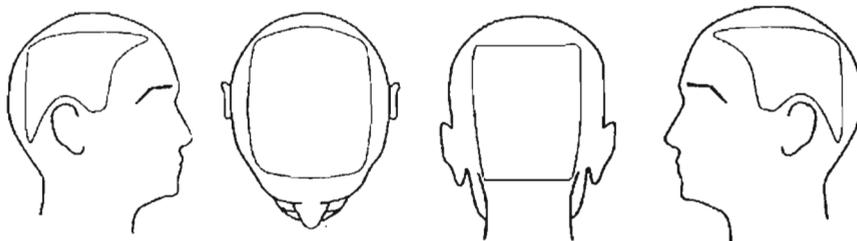
Escolaridad: _____

Estado civil: () soltero () casado () viudo () unión libre otro _____

Edad: _____ Sexo () Femenino: () Masculino

Fecha de estudio: _____

I.- Topografía



II.- Compromiso ungueal:

No _____

Si _____

Distrofia de las 20 uñas/Traquioniquia _____

III. -Inicio Agudo _____

Insidioso: _____

IV.-Tiempo de evolución

V.- Síntomas: _____

VI.- desencadenante _____

Factor

VII.- Tratamiento previo

- a) Esteroides tópicos especifique: _____
- b) Esteroides sistémicos especifique _____
- c) Minoxidil: _____
- d) Toques irritantes: _____
- e) Otros, especifique: _____
- f) Desconoce: _____

VIII Antecedentes familiares

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

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

XI.- Antecedentes personales patológicos

¿Padece alguna de las siguientes enfermedades? SI ó NO

Diabetes Mellitus _____

Hipertensión arterial _____

Dermatitis atópica _____

Asma _____

Rinitis alérgica _____

Hipertiroidismo _____

Hipotiroidismo _____

Vitiligo _____

Cataratas _____

Claustrofobia _____

Otros:especifique_____

Anemia perniciosa _____

Colitis ulcerativa _____

Artritis Reumatoide _____

Inmunodeficiencia _____

Cáncer de piel _____

Enfermedad celiaca _____

Psoriasis _____

Síndrome de Down _____

Fotodermatitis _____

Lupus eritematoso _____

Anexo 2

XXI.- CARTA DE CONSENTIMIENTO

CARTA RESPONSIVA

-A---de -----200----

México D.F.

Por medio de la presente, manifiesto:

Que tengo conocimiento respecto a la naturaleza crónica e impredecible de la alopecia areata, la cual en la mayoría de las ocasiones requiere de un tratamiento prolongado con posibilidad de recidivas.

Que se me ha informado sobre el protocolo de estudio que se lleva a cabo para su tratamiento, el cual consiste en la realización de una biopsia con sacabocado, previa y posterior al tratamiento y que dicho procedimiento de biopsia deja cicatriz en piel cabelluda.

Por último manifiesto expresamente conocer que el tratamiento que se llevara a cabo durante el protocolo es mediante toques de éter (sustancia inerte) o Dinitroclorobenceno, los cuales como efectos causan enrojecimiento de la piel al igual que cualquier sustancia o medicamento aplicado sobre la misma, pudiendo a su vez ocasionar reacciones adversas a nivel local o sistémico.

En virtud de lo anterior, deslindo de cualquier tipo de responsabilidad a la Dra. Diana Laura Sánchez Sánchez con cedula profesional número 3189892, expedida a su favor por la Dirección General de Profesiones de la Secretaría De Educación Pública, por el tratamiento a realizarme, y por tener la suscrita pleno conocimientos de los efectos colaterales y reacciones secundarias sobre el mismo.

Por lo tanto, manifiesto desde este momento mi voluntad expresa de someterme al tratamiento de la alopecia areata BAJO MI MAS ESTRICTA RESPONSABILIDAD, con conocimiento pleno de sus efectos, manifestando así mismo bajo protesta de decir verdad, que actualmente no me encuentro embarazada, comprometiéndome a no embarazarme durante el tratamiento.

Nombre-----

Firma-----

XXII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Madani, Shapiro, Alopecia areata update. J Am Acad Dermatol 2000;42 (4):549-66.
- 2.-Mc Elwee KJ, Oliver R. Alopecia areata. Int J Dermatol 1998;37:210.
- 3.-P. Bernard , E Arnopult-Coudoux- Pelade: Stratégie de prise en charge. Ann Dermatol Venereol 2001 ;128 :177-9.
- 4.-Crowder J, Ilona J. Alopecia areata in infants and newborns. Pediatric Dermatology 2002 ;19(2):155-158..
- 5.-Viendra N , Sehgal. Alopecia areata : Past perceptions.Int J Dermatol 2002;41:189-190.
- 6.-Christine Jaworsky, Immunopathology of the human hair follicle .Dermatologic clinics 1999;17:561-567.
- 7.-Bodemer, et al , Role of citotoxic T cells in chronic alopecia areata. J Invest Dermatol 2000;114: 112-116.
- 8.-Desmond J, Tabin P . Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. Arch Dermatol 1997;133:57-61.
- 9.-Teraki Yuichi, Imanishi K cytokines in alopecia areata contrasting cytokine profiles in localized form and extensive form. Acta Der Venereol 1996;76:421-423.
- 10.-Buckley D A, Vivier A W. The therapeutic use of topical contact sensitizer in benign dermatoses. Br J Dermatol 2001,145:385-405.
- 11.-. Cameron K, et al Efficacy of topical sensitizer in the treatment of alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1998,39:751-757.
- 12.-Price Vera H Drug Therapy: Treatment of hair loss. N. Engl J. Med 1999; 341:964-973.
- 13.- Epitome of the pharmacopoeia and national formulary,1936 11-19.
- 14.Garcia Hernandez MJ y col. Alopecia areata, stress and psychiatric disorders: A review . T J Dermatol 1999;26:625-632.
- 15.- Elise Olsen MD y col . Alopecia areata investigational assesment guidelines. J Am Acad Dermatol 1999 ;40 (2):440-442.
- 16.- Ayse Kavac, MD y col . HLA in alopecia areata. IJDermatol 2000;39:589-592.

- 17.- Jaworsky C, Gilliam A. Immunopathology of the human hair follicle 1999;17:561-567.
- 18.-Analysis of the expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen on the peripheral blood and cutaneous lymphocytes of alopecia areata patients. Source Acta Dermato-Venereologica. 82(2):82-5, 2002.
- 19.- Bystryń JC, Tamesi J: Immunologic aspects of hair loss. J Invest Dermatol 1991;96:88.
- 20 -Freidmann PS. Alopecia areata and autoimmunity. Br J Dermatol 1981;105:153.
- 21.-Lyle S, Elder DE, Cotsarelis G. A cellular marker for the human hair follicle bulge identifies hair follicle stem cells (abstract) J Invest Dermatol 1998;110:491.
- 22.-Yuichi Teraki, Kentchi Imanishi, Shiohara T. Cytokines in alopecia areata: Contrasting cytokine profiles in localized form and extensive form (alopecia universalis). Acta Derm Venereol 1996;76:421-423.
- 23 Desmond J et al Hair Follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. Arch Dermatol 1997;133:57-61.
- 24.- Daly TJ et al. Alopecia areata has low plasma levels of the vasodilator / Immunomodulator Calcitonin Gene related peptide. Arch Dermatol 1998 ;134:1164.
- 25.- Tosti A, Bardazzi F, Piraccini BM, Fanti PA, Cameli N, Pileri S. Is trachyonychia, a variety of alopecia areata, limited to the nails? J Invest Dermatol 1995; 104: 27S-28S.
- 26 Gutierrez Zambrano. Tesis de Post Grado CDP, Puvaterapia Topica Oclusiva en el tratamiento de alopecia areata de piel cabeluda sin respuesta a tratamientos conservadores. 2004
- 27.- Toyoda M et al Expressio of neuropeptide-degrading enzymes in alopecia areata: an immunohistochemical study 2001;144(1):46-51.
- 28.- Rook A, Dawber R. Diseases of the hair and Scalp, Espaxs S. A. 1a edicion 1984: 331-341.

- 29 -Dawber RPR, Ebling FJG, Wojnarowska FT. Disorders of hair. Alopecia areata. Textbook of Dermatology. Blackwell Scientific Publications Fifth Edition 1992: 2586-2594.
- 30.-Hoss DM, Grant Kets JM. Diagnosis:Alopecia areata or not. Seminars in cutaneous Medicine and surgery 1999;18(1):84-90.
- 31.-Nunez J, Grande K, Hsu S. Alopecia areata with features of loose anagen hair .Pediatric Dermatology 1999;16(6):460-462.
- 32.-Lee et al. Hair counts from scalp biopsy specimens in Asians.J Am Acad Dermatol 2002;46:218-221.
- 33.-Assouly P. Alopecia areata. Enciclopédie Médico -Chirurgicale Dermatologia. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier: E-98-810-C-10.
- 34.-Camacho F, Montagna W. Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo. Grupo Aula Médica S.A., 1996: 417-462.
- 35.- Assouly PH. Actualités thérapeutiques dans la prise en charge des pelades. Ann Dermatol Venereol 2002 ;129 :831-836.
- 36.- Van der Steen, Happle R topical immunotherapy of alopecia areata. Dermatol Clin 1993;11:619-22.
- 37.- Alonzo R. Pareyón L. Corticoterapia Tópica. PAC Dermatología 2000; vol 3:39-45
- 38.- Olsen E Trastornos de los anexos epidérmicos y enfermedades relacionadas. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Fifth edition McGraw-Hill 1999: 2880-2891.
- 39.- Price Vera . Drug therapy : treatment of hair loss. The New England Journal of medicine 1999;341(13):964-973.
- 40.-MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger Ag. Guidelines for the management of alopecia areata. Br J Dermatol 2003; 149: 692-699.
- 41.- Behrens Williams S et al . The PUVA turban as a new option of applying a dilute psoralen solution selectively tothe scalp of patients with alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2001;44:248-52.
- 42.- Buckley DA, Vivier P. The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. Br J Dermatol. 2001 ;145 (3):385-405.

- 43.- Rokhsar C et al Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 751-61.
- 44.-Daman L et al treatment of alopecia areata with Dinitrochlorobenzene.
- 45.- Happle R et al. Diphenycprone for the treatment of alopecia areata. Arch Dermatol 2002;138:112.
- 46.- Costellesa C et al. The use of topical diphenilcyclopropenona for the treatment of extensive alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2001 ;44 :73-6.37.- Wiseman M et al. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphenycprone. Arch Dermatol 2001;137:1063-1068.
- 47.- Swanson NA, Mitchel AJ, Leahy MS et al Topical treatment of alopecia areata : contact a allergen Vs primary irritant therapy Arch Dermatol 1981;112:1549-1552.
- 48 Fisher D Desideratum dermatologica- wanted: a dependable and safe means to prevent alopecia areata progresion to the totalis/universalis state I J Dermatol 1998;37:497-499.
- 49.- Capella, Della Casa, Finzi. I J Dermatol 2001;40:551-561.
- 50.- Camacho F, Garcia Hernandez MJ, Zinc Aspartate, biotin, and clobetasol propionate in the treatment of alopecia areata in childhood. Pediatric Dermatol 1999;16(4):336-337.
- 51.-Hay I C, Jamieson M, Ormerod AD. Randomized trial of aromatherapy. Successful treatment for alopecia areata. Arch Dermatol 1998; 134: 1349-1352.
- 52.- Cipriani R et al Paroxetine in alopecia areata I J Dermatol 2001 597-604. 45.
- 53.- Ellis N et al Sulfasalazine for alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2002;46:541-
- 54.-Kalish R et al. Randomized trial of aromaterapy: Successful treatment for alopecia areata Arch Dermatol 1999;135: 602.
- 55.-Shenefelt P Hypnosis in dermatology. Arch Dermatol 2000;136:393-399.