



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

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

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

**"ESTUDIO TRANSVERSAL COMPARATIVO SOBRE LA DETECCIÓN DE
BACTERIAS PATÓGENAS EN FARINGE Y EL ANTECEDENTE DE
INMUNIZACIONES COMO FACTORES DE RIESGO PARA ALOPECIA
AREATA EN POBLACIÓN ADULTA MEXICANA QUE ACUDE A UN CENTRO
DERMATOLÓGICO"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR
DRA. MARTHA ALEJANDRA MORALES SÁNCHEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGÍA

DIRECTOR.
DIRECTORES DE TESIS.

DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ
DRA. MARÍA ANTONIETA DOMÍNGUEZ GÓMEZ
M en C. MARÍA LUISA PERALTA PEDRERO



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 TRANSVERSAL COMPARATIVO SOBRE LA DETECCIÓN DE BACTERIAS PATÓGENAS EN FARINGE Y EL ANTECEDENTE DE INMUNIZACIONES COMO FACTORES DE RIESGO PARA ALOPECIA AREATA EN POBLACIÓN ADULTA MEXICANA QUE ACUDE A UN CENTRO DERMATOLÓGICO

Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez

Vo. Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

Profesor Titular del Curso de Especialización
en Dermatología.

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación.

ESTUDIO TRANSVERSAL COMPARATIVO SOBRE LA DETECCIÓN DE BACTERIAS PATÓGENAS EN FARINGE Y EL ANTECEDENTE DE INMUNIZACIONES COMO FACTORES DE RIESGO PARA ALOPECIA AREATA EN POBLACIÓN ADULTA MEXICANA QUE ACUDE A UN CENTRO DERMATOLÓGICO

Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez

Vo. Bo.

Dra. María Antonieta Domínguez Gómez

Directora de Tesis
Jefa del Servicio de Fototerapia

Vo. Bo.

M en C. María Luisa Peralta Pedrero

Directora de Tesis

ÍNDICE

RESUMEN

I. ANTECEDENTES	1
EPIDEMIOLOGÍA	1
ETIOLOGÍA	1
FACTORES DE RIESGO	3
A) FACTORES GENÉTICOS	3
B) FACTORES PSICOLÓGICOS	6
FACTORES PRONÓSTICOS	7
CUADRO CLÍNICO.....	7
TRATAMIENTO	9
EVOLUCIÓN	11
GUÍAS PARA LA INVESTIGACIÓN EN ALOPECIA AREATA	12
II. MARCO DE REFERENCIA	14
FACTORES INFECCIOSOS	14
INMUNIZACIONES	19
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
IV. JUSTIFICACIÓN.....	22
V. OBJETIVOS.....	24
OBJETIVOS GENERALES.....	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
VI. HIPÓTESIS DE TRABAJO	25
VII. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
LUGAR	26
TIEMPO.....	26
DISEÑO DEL ESTUDIO	26
POBLACIÓN EN ESTUDIO	26
DEFINICIÓN DE GRUPOS DE ESTUDIO	27
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	27
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	27
TIPO DE MUESTREO	28
TAMAÑO DE MUESTRA.....	29
DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	30
VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
IX. PLAN DE TRABAJO	34
X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
XI. RESULTADOS.....	36
XII. DISCUSIÓN	47
ANEXOS	52
BIBLIOGRAFÍA.....	55

Resumen

Introducción y Objetivos: La Alopecia Areata es una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta al pelo. Actualmente se estudia si las bacterias patógenas y las inmunizaciones son inductores de la respuesta autoinmune en pacientes con susceptibilidad genética. El objetivo de este estudio fue determinar si las bacterias patógenas en faringe y el antecedente de haber recibido inmunizaciones están asociados a la enfermedad.

Materiales y métodos: En el Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" de septiembre 2008 a febrero 2009, se estudiaron 65 pacientes con alopecia areata y 65 controles con otras dermatosis, excluyendo las de piel cabelluda, de 18 a 59 años de edad y de ambos sexos. A todos se les interrogó sobre inmunizaciones recibidas 6 meses previos y se les realizó cultivo de exudado faríngeo.

Resultados: Haber recibido inmunizaciones, la presencia de bacterias patógenas en faringe y ser portador de *S. pyogenes* se comportaron como factores de riesgo para alopecia areata con razón de momios de 3.3 (IC_{95%} 1.6-6.7; p=0.001), 2.6 (IC_{95%} 1.1-6.2; p=0.033) y 2.1 (IC_{95%} 1.7-2.5; p=0.042) respectivamente. Las bacterias aisladas fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Serratia marcescens* y *Escherichia coli*.

Conclusiones: Este es el primer estudio que apoya la asociación entre el estado de portador de bacterias patógenas en faringe y la aplicación de inmunizaciones como factores de riesgo para desarrollar alopecia areata. Por las características de nuestra población, esta asociación es válida para los pacientes con menos del 25% de pérdida de pelo y evolución menor a un año.

Palabras clave: Alopecia areata, inmunizaciones, bacterias en faringe, estado de portador de *S.pyogenes*.

I. ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGÍA

La Alopecia Areata (AA) es una enfermedad inflamatoria autoinmune localizada al folículo piloso y láminas ungueales.^{1,2} Tiene una incidencia de 20.2 casos por 100,000 personas/año, 0.57% en México, y una prevalencia de 1.7%.³ En México, en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” durante 2007 se atendieron 460 pacientes con AA, de los cuales 257 fueron casos nuevos.⁴

La mitad de las personas afectadas tiene menos de 20 años y un 2% de los casos inician antes de los 2 años de edad.⁵ La incidencia familiar varía del 10 al 27%.⁶ El riesgo de desarrollar alopecia areata es del 6% si uno de los padres la presenta y para desarrollar una alopecia areata grave es del 2%.⁷ No existe predominio de sexo.

En México, sobre alopecia areata, sólo existe un estudio realizado en el Instituto Dermatológico de Jalisco “Dr. José Barba Rubio” que analizó los datos de 187 pacientes de primera vez que acudieron a este centro de concentración de padecimientos dermatológicos. Los resultados contrastan con los reportados previamente en la literatura, específicamente que es más frecuente en mujeres y en la ausencia de antecedentes familiares de AA.⁸

ETIOLOGÍA

Actualmente se sabe que la alopecia areata se origina por el ataque del sistema inmunológico, principalmente de linfocitos T, contra las células que conforman el folículo piloso.

En condiciones normales, los queratinocitos del folículo piloso mantienen inactivadas las funciones de las células NK (natural killer cells) durante la fase de anágeno y la presentación de antígenos no se lleva a cabo porque las células de Langerhans no expresan moléculas clase II del complejo

mayor de histocompatibilidad (CMH) y tampoco existe expresión de las clase I en las porciones proximales o inferiores del folículo piloso. Además a nivel folicular se expresan moléculas inmunosupresoras como el TGF- β 1 y la α -MSH.

Por lo tanto, el folículo piloso (FP) se encuentra en un ambiente de privilegio inmunológico, en el que sus antígenos no se reconocen ni como propios ni como extraños. Sin embargo este ambiente se colapsa por 4 eventos que tienen lugar en individuos con una predisposición o susceptibilidad determinada genéticamente. Estos eventos son:

1. Aumento de los niveles de IFN- γ (interferon γ) que ocasiona la expresión de las moléculas del CMH clase I y II en todo el folículo piloso
2. Entrada del FP a la fase de anágeno, en la cual se lleva a cabo la melanogénesis
3. Reconocimiento de las moléculas del CMH clase I por parte de los linfocitos T CD8+ a nivel del bulbo del folículo piloso y
4. La presencia de señales coestimuladoras para reclutar linfocitos T CD4+ e incrementar el ataque al FP.⁹

La AA se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio intra- y perifolicular constituido por linfocitos T CD4+ y CD8+, macrófagos y células de Langerhans dirigidas contra los queratinocitos del folículo piloso, melanocitos y fibroblastos de la dermis papilar. La importancia del infiltrado de linfocitos T CD4+ y CD8+, es que se ha demostrado que su eliminación, usando anticuerpos monoclonales, revierte el proceso y promueve el crecimiento del folículo piloso. En el estudio de McElwee se observó que la transferencia de linfocitos CD8+ ocasionaba alopecia localizada; mientras que si se implantaban linfocitos CD4+/CD25- en la piel cabelluda se provocaba una alopecia sistémica.^{10, 11}

Histológicamente, en la fase aguda del episodio de AA se observa el infiltrado inflamatorio alrededor del bulbo piloso rodeando la papila dérmica;

en la fase subaguda se incrementa el número de FP en fase catágena y telógena y finalmente en la fase crónica sólo se observa la presencia de numerosos pelos en miniatura, vellos.¹²

La AA puede presentarse junto con otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad celíaca.¹³ Sin embargo, las enfermedades autoinmunes que se presentan más frecuentemente en pacientes con AA son las enfermedades tiroideas, principalmente la tiroiditis de Hashimoto en población pediátrica, en donde sólo se recomienda solicitar pruebas de función tiroidea y anticuerpos antitiroideos cuando existe antecedente familiar o en AA de larga evolución sin respuesta a los tratamientos convencionales.¹⁴

FACTORES DE RIESGO

La respuesta autoinmune localizada al FP es desencadenada por la interacción de los factores genéticos, ya comprobados, con otros aún en investigación como los psicológicos, los infecciosos (infecciones de aparatos respiratorio superior e infecciones dentales) y otros como inmunizaciones y cirugías que se han relacionado temporalmente con el inicio del episodio de AA en reportes de casos. En la actualidad se considera una enfermedad poligénica multifactorial.

El mecanismo propuesto para desencadenar el episodio de AA en pacientes sometidos a cirugía, es la isquemia por presión cuando son procedimientos que duran más de tres horas.¹⁵

A) FACTORES GENÉTICOS

Se reconoce que la AA es una enfermedad autoinmune que afecta a individuos genéticamente susceptibles.¹⁶

El estudio en el campo de la genética inició con el reconocimiento de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y II asociadas a

la AA. Los primeros detectados fueron los siguientes HLA (human leukocyte antigen) clase I: B44 (B12), B18, B13, B27, Cw3 y A28 y los HLA clase II: DR4, DR5 (DR11) y DQ3.²

Posteriormente se reconoció que existían 2 tipos de alopecia areata de acuerdo a las características clínicas y a los HLA asociados. La AA en placas de larga evolución asociada al HLA DQ3 (DQB1*03) y la total y universal vinculada con los HLA DQ3, DQ7(DQB1*0301), DR4(DRB1*0401), DR11(DRB1*1104).¹⁷

Recientemente, Xiao y colaboradores descubrieron que los HLA de riesgo para AA en población china son los HLA-DQA1*0104-DQB1*0604, DQA1*0104-DQB1*0606 y DQA1*0302-DQB1*0606 y los 2 más frecuentes en AA de larga evolución, el HLA-DQA1*0104 y el DQB1*0604.¹⁸ Simultáneamente, Aliagaoglu y colaboradores en Turquía identificaron al HLA-B62 como el más frecuente en pacientes con AA.¹⁹

Tiempo después, Entz en población alemana y belga detectó que el HLA-DRB1*03 confiere efecto protector para AA y confirmó que el HLA-DRB1*04 es un factor de riesgo con el alelo DRB1*0401 portando la mayor proporción del efecto.²⁰

Barahmani en la Universidad de Texas investigó el papel del gen MICA (major histocompatibility complex class I chain-related gene A) en la AA, ya que es el ligando del receptor NKG2D-DAP10 de las células NK, células T $\gamma\delta$ CD8+ $\alpha\beta$ células epiteliales, endoteliales, fibroblastos, queratinocitos y monocitos que participan en la respuesta autoinmune contra el folículo piloso.²¹

Otro descubrimiento importante fue el de Tazi-Ahnini y McDonagh en Reino Unido, quienes descubrieron que los polimorfismos dentro del receptor de la IL-1 (interleucina 1) predisponen a la AA total y universal; así como el papel que juega el gen AIRE (autoinmune regulator gene) localizado en el cromosoma 21q22.3 y responsable de la asociación de la AA con el

síndrome de Down y de la etiología del síndrome poliglandular autoinmune (APECED: autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy).^{22, 23}

A pesar de que el polimorfismo p.Ser278Arg del gen AIRE no se asoció con la AA en un estudio posterior, el alelo AIRE7215C representa un riesgo 3 veces mayor para la AA.^{24, 25} En un estudio de casos y controles el alelo AIRE 961G se asoció con un riesgo 3 veces mayor de desarrollar AA extensa (total o universal) y también el polimorfismo T+1297C del gen Notch4, involucrado en el arresto del crecimiento de los queratinocitos y en su diferenciación.^{26, 27}

Otro factor de riesgo para desarrollar una forma extensa de AA de inicio temprano son los polimorfismos en el gen que codifica el MIF (macrophage migration inhibitory factor), descubrimiento realizado por Shimizu en Japón.²⁸

Al ser una enfermedad autoinmune también se ha investigado el papel del gen PTPN22, que está involucrado en otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Graves y diabetes mellitus tipo 1, y se ha asociado sólo a las formas graves de la AA y de inicio temprano.²⁹

Finalmente, en los estudios realizados a familias de pacientes afectados por la AA se han identificado 4 locus de susceptibilidad en los cromosomas 6, 10, 16 y 18.³⁰ Y se ha determinado que la frecuencia de AA en familiares de primer grado es del 1.6%, de segundo grado es del 0.19% y de tercer grado es del 0.03% y se considera que el factor genético influye con un 47.16% en los familiares de primer grado, sustentando un modelo de etiología poligénico y multifactorial.³¹ De este tipo de estudios surge la estimación del riesgo para familiares, el cual es de 7.1% para los hermanos, 7.8% para los padres y de 5.7% para los hijos de los pacientes con AA.³²

B) FACTORES PSICOLÓGICOS

Uno de los factores que más se ha estudiado como inductor tanto en la alopecia areata como en otras dermatosis es el estrés, y fue Peters quien demostró que la sustancia P (SP) juega un papel importante en la vía del estrés promoviendo un catágeno prematuro, el aumento de las endopeptidasas (que degradan la SP) y la degranulación de mastocitos en la vaina de tejido conectivo del folículo piloso.^{33, 34}

La relación entre el estrés y las enfermedades de la piel se explica también por el hecho de que tanto el sistema nervioso central (SNC) como la piel se originan del ectodermo y comparten hormonas, neurotransmisores y receptores. Dependiendo del estudio, el número de pacientes estudiados y el instrumento de medición, la frecuencia del estrés como factor precipitante de la AA varía desde el 4.8% hasta el 82%.³⁵

La investigación inició en 1957 con los 42 casos de AA estudiados y tratados con psicoterapia por Reinhold, quien encontró que el 23% de los pacientes habían experimentado un evento emocional importante o de ansiedad previo al inicio de la AA el cual actuó como precipitante.³⁶ Treinta años después, Van der Oteen y colaboradores estudiaron a 12 pacientes con AA extensa y encontraron que sólo el 6.7% de los pacientes referían un “trauma emocional” previo al inicio de la AA como muerte de un familiar, divorcio, enfermedad grave y desempleo.³⁷ Posteriormente Koo investigó la frecuencia de trastornos psiquiátricos en 294 pacientes con AA y encontró que el 18.2% cumplían los criterios del DSM-III para el trastorno de ansiedad generalizado, 8.8% de depresión mayor, 4.4% rasgos paranoides y 3.5% tenían fobias sociales.³⁸ Hallazgos que fueron confirmados por Jackow en 16 pacientes con AA total y 28 con AA universal, ya que en aquellos que sufrían depresión, la AA se vinculaba con el estrés.³⁹ Reeve evaluó a 12 niños con AA y encontró que 7 presentaban un trastorno de ansiedad.⁴⁰

Recientemente, en estudios de casos y controles que midieron eventos estresantes con instrumentos como el Paykel Interview for Recent Events y el Lemyre and Tessier's Measure de Stress Psychologique no se logró demostrar la asociación entre la AA y el estrés.^{41, 42} De hecho, en el estudio de Gülec y colaboradores en Turquía se identificó que los pacientes que atribuyen su enfermedad al estrés reportan un mayor número de eventos estresantes y en el estudio de Firooz se observó que el 76.9% de los pacientes atribuyen su enfermedad al estrés.^{43, 44} El último estudio sobre el estrés como factor precipitante de AA realizado por Manolache en Bucarest si logró demostrar esta asociación pero sólo en pacientes con menos de 3 meses de evolución y un sesgo fue que los resultados de los pacientes con AA se combinaron con los de un grupo de pacientes con vitiligo.⁴⁵

FACTORES PRONÓSTICOS

De acuerdo a los resultados de varios estudios en pacientes con AA se consideran factores de mal pronóstico: atopia, enfermedades autoinmunes, historia familiar, edad temprana de inicio, distrofia ungueal y una AA extensa: ofiasis, total y universal.⁴⁶ Tanto la atopia, el inicio durante la 1ª y 2ª décadas de la vida y el antecedente familiar de vitiligo son factores de riesgo para una AA extensa.⁴⁷ Incluso, García-Hernández y colaboradores describieron un síndrome de AA benigno caracterizado por: AA en placas y ausencia de las siguientes características: cambios ungueales, antecedentes familiares, historia personal de atopia y eventos estresantes como desencadenantes.⁴⁸

CUADRO CLÍNICO

El diagnóstico es clínico y se basa en la presencia de placas de alopecia de forma circular u oval, bien delimitadas y con orificios foliculares visibles, generalmente asintomáticas. Se extienden de manera centrífuga y los pelos en el borde se rompen con una tracción ligera y pueden encontrarse los denominados “pelos peládicos” o en forma de “signo de admiración”, los cuales miden 3-5 mm y presentan un extremo distal oscuro y abultado.

También se observan orificios foliculares llenos de restos de pelos, llamados “cadavéricos”. La repoblación inicial es con vello y pelos terminales blancos.

Existe afectación ungueal en un 10 a 20% de los pacientes y en los niños aumenta hasta el 50%.⁴⁹ Las alteraciones ungueales que se han observado son: depresiones punteadas (pits), uñas ásperas o traquioniquia, eritema moteado de la lúnula (spotting), onicomadesis, onicolisis, coiloniquia, estrías longitudinales, uñas frágiles y perionixis en casos graves.

La clasificación clínica de la alopecia areata es la siguiente:

1. Alopecia areata en placa única o simple
2. Alopecia areata en placas múltiples
 - a. Alopecia areata reticular
 - b. Alopecia areata ofiásica
 - c. Alopecia areata total
 - d. Alopecia areata universal
3. Alopecia areata difusa

Se considera a la alopecia total y universal como las formas graves de la enfermedad, ya que en la primera se presenta alopecia de toda la piel cabelluda y en la segunda alopecia de todo el cuerpo.

Es importante recordar que la primera clasificación clínica fue la de Ikeda, la cual se basaba en las comorbilidades asociadas, reconociendo 4 tipos de AA: común, atópica, prehipertensiva y autoinmune o endocrina. Otra clasificación divide a los pacientes en dos grupos de acuerdo a la extensión de la AA, considerando que es circunscrita cuando se encuentran menos de 10 placas y extensa cuando afecta más del 40% de la piel cabelluda o existen más de 10 placas.⁵⁰

TRATAMIENTO

Actualmente no existe una cura definitiva para la alopecia areata y los tratamientos que se utilizan están enfocados a disminuir la actividad de la enfermedad y lograr la repoblación de las placas. La modalidad de tratamiento más frecuente son los corticosteroides, por su papel en disminuir el proceso inflamatorio.⁵¹

En el trabajo de Ikeda se reporta que la AA en placas puede remitir espontáneamente en el 80% de los casos, cuando la evolución es menor a un año, por lo que se ha considerado el no administrar tratamiento alguno.⁵² Generalmente durante los primeros 3 meses de evolución no se presenta repoblación de forma espontánea.

De acuerdo a los datos de los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de varios tratamientos con un seguimiento de 12 semanas, los pacientes tratados con placebo experimentan una repoblación que varía del 6.25% al 28.5%,^{53, 54, 55, 56} y cuando el seguimiento se prolonga a 28 semanas sólo el 15% experimenta repoblación.⁵⁷

Cuando la enfermedad tiene repercusiones psicológicas y sociales o la alopecia es extensa, es necesario iniciar tratamiento.

Estudios previos que han evaluado el uso de esteroides tópicos como el clobetasol y la desoximetasona en alopecia areata total y en placas han reportado repoblación buena o completa en el 80% de los pacientes estudiados comparado con el 30 al 40% de repoblación en los pacientes tratados con placebo.^{58, 59}

Las guías de tratamiento de la British Association of Dermatologists para el manejo de la alopecia areata recomiendan lo siguientes tratamientos de acuerdo a la forma clínica:⁶⁰

1. Alopecia areata en placas limitada: Corticosteroides intralesionales (Nivel de evidencia B III)
2. Alopecia areata en placas extensa: Inmunoterapia de contacto (Nivel de evidencia B II-ii)
3. Alopecia total y universal: Inmunoterapia de contacto (Nivel de evidencia B II-ii)

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

- 1) *Corticosteroides tópicos* (Nivel de evidencia C III). Existe evidencia de que promueven la repoblación de las placas, aunque en algunos ensayos clínicos no se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparan con placebo. No son eficaces en la alopecia total ni en la universal.
- 2) *Corticosteroides intralesionales* (Nivel de evidencia B III). El acetónido de triamcinolona y el acetato de hidrocortisona aplicados de forma intralesional estimulan la repoblación de las placas cuando se aplican mensualmente y en placas menores de 3 cm. de diámetro. Los corticosteroides se aplican entre la dermis y la hipodermis. El efecto adverso es la atrofia, la cual es reversible después de varios meses. Si se aplica cerca de los ojos, para las cejas, puede causar cataratas y elevación de la presión intraocular.
- 3) *Corticosteroides sistémicos* (Nivel de evidencia C III). Existen diferencias entre los protocolos empleados, desde 40 mg/día de prednisolona oral, 2 g de prednisolona intravenosa, metilprednisolona 250 mg 2 veces al día por 3 días, prednisolona oral 300 mg mensual hasta dexametasona 5 mg 2 veces por semana.^{53, 61} Los resultados varían desde 10% de respuesta en pacientes con alopecia areata total, universal y ofiásica hasta 60% de repoblación en pacientes con alopecia areata en placas. No se han reportado efectos adversos significativos con la administración en pulsos, pero existen riesgos

cuando se emplean a largo plazo, los cuales no se justifican si se evalúa la poca efectividad clínica que tienen.

- 4) *Inmunoterapia de contacto* (Nivel de evidencia B II-ii). Los alérgenos de contacto que se han utilizado son los siguientes: 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno (DNCB), ácido escuárico dibutylester (SADBE) y 2,3-difenilciclopropenona (DPCP). El DNBCB es mutagénico y ya no se utiliza. Actualmente el DPCP es el agente de elección y se aplica iniciando con una concentración de 0.001% y se aumenta la concentración cada semana hasta lograr una dermatitis de contacto. Las respuestas con este tratamiento se han reportado desde un 9 hasta un 87%. Los efectos adversos son linfadenopatía cervical y occipital, urticaria, hiperpigmentación e hipopigmentación. Este tratamiento no es seguro por la sensibilización que ocasiona.
- 5) *Psoralenos con luz ultravioleta A* (Nivel de evidencia C III). Se pueden utilizar psoralenos por vía tópica⁶² u oral. El éxito de este tratamiento es del 60 al 65% con una frecuencia alta de recidivas.
- 6) *Minoxidil* (Nivel de evidencia C IV). Se aplica a concentraciones de 1, 3 y 5%, y su efectividad es variable. Es ineficaz para la alopecia areata total y universal,
- 7) *Ditranol o antralina* (Nivel de evidencia C IV). Funciona como irritante con respuestas del 18% en pacientes con alopecia areata extensa. Sólo existen reportes de casos, ningún ensayo clínico.
- 8) *Otros*. Otros tratamientos que han demostrado cierta eficacia son: ciclosporina, aromaterapia, ácido azelaico⁶³, alefacept⁶⁴, mostaza nitrogenada⁶⁵ y paroxetina⁶⁶.

Algunos tratamientos que se han probado en ensayos clínicos y que no han demostrado eficacia son el etanercept⁶⁷, el ácido 5-aminolevulínico⁶⁸, el efalizumab y el tacrolimus⁶⁹.

EVOLUCIÓN

El episodio de alopecia areata puede limitarse a una o varias placas que evolucionarán durante semanas o meses y posteriormente remitirán de

forma espontánea. Sin embargo, hay pacientes que inician con AA total y universal, en cuyos casos, los tratamientos son mayores a un año para lograr una repoblación completa

En la mayoría de los casos, la AA tiene una evolución crónica cursando con múltiples episodios estacionales a lo largo de la vida, y es poco frecuente que se manifieste como un episodio único.⁷⁰

Las estadísticas de centros de segundo y tercer nivel de atención indican que del 35 al 65% de los pacientes afectados presentarán una remisión completa desde los 6 meses hasta 2 años después del inicio del cuadro; mientras que el porcentaje restante evolucionará hacia la extensión de las lesiones o la alopecia total; siendo peor el pronóstico para aquellos cuyo primer episodio tuvo lugar durante la infancia. Sólo del 15 al 25% progresarán a la alopecia total y/o universal, y de éstos menos del 10% lograrán su recuperación total.

GUÍAS PARA LA INVESTIGACIÓN EN ALOPECIA AREATA

Debido a que la alopecia areata es una enfermedad crónica, de curso impredecible y con remisiones espontáneas sin tratamiento, es difícil planear y ejecutar ensayos clínicos para investigar nuevos tratamientos. Por este motivo, la Fundación Nacional de Alopecia Areata (National Alopecia Areata Foundation), NAAF por sus siglas en inglés, en conjunto con un grupo de expertos en la enfermedad elaboraron y publicaron las Guías para la Investigación en Alopecia Areata (Alopecia Areata Investigational Assessment Guidelines) que se dieron a conocer en 1999 en Journal of the American Academy of Dermatology. Posteriormente, en 2004, publicaron la segunda parte de las mismas. La importancia de estas guías estriba en que explican detalladamente las variables de respuesta terapéutica a evaluar en los ensayos clínicos, así como la descripción del SALT score o Severity Alopecia Tool score para determinar el grado de pérdida de pelo por medio de 4 fotografías panorámicas. Este índice permite valorar tanto la densidad del pelo como la extensión de la pérdida en la piel cabelluda de una forma

visual. Una mejoría en el 50% del índice SALT se considera una buena respuesta en pacientes con alopecia areata extensa, pero no lo es en pacientes con alopecia areata en placas. Y aunque no es un instrumento validado, el SALT score es el que se utiliza en todos los ensayos clínicos sobre alopecia areata. Sin embargo, existe una variabilidad intra e interobservador por ser un instrumento que se basa en una calificación visual subjetiva. Recientemente se ha propuesto el utilizar fotografías dermatoscópicas de las placas de alopecia y realizar un conteo tanto manual como computarizado del número de pelos.⁷¹ De hecho, existe un sistema llamado Trichoscan que utiliza imágenes dermatoscópicas para realizar un conteo computarizado de los pelos y determinar en que fase del ciclo se encuentran: anágena, catágena y telógena.⁷² Este último instrumento aún no está validado y no se recomienda su uso para el conteo de pelos en ensayos clínicos por sus fallas en la detección de pelos no pigmentados y muy delgados.⁷³

¹ Randall VA. Is alopecia areata an autoimmune disease? *Lancet* 2001;9297: 1922-1924.

² Gilhar A, Kalish RS. Alopecia Areata: A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmunity Reviews* 2006;5:64-69.

³ Safavi KH, Muller SA, Moshell AN, Melton RJ. Incidence of alopecia areata in Olmsted county, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 628-33.

-
- ⁴ Registro de la Consulta Externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”
- ⁵ Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata an evaluation of 763 patients. *Arch Dermatol* 1963; 88: 290-7.
- ⁶ Jackow C, Buffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand J, Duvic M. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: Genes versus environment?. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 418-25.
- ⁷ Van der Oteen P, Traupe H, Happle R, Boezeman J, Strater R, Hamm H. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 373-5.
- ⁸ Guzmán-Sánchez DA, Villanueva-Qintero GD, Alfaro NA, McMichel A. A clinical study of alopecia areata in Mexico. *Int J Dermatol* 2007;46:1310-1312.
- ⁹ Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007; 117(8): 2019-2027.
- ¹⁰ McElwee KJ, Hoffman R. Alopecia areata-animal models. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 410-417.
- ¹¹ McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R et al. Transfer of CD8+ Cells Induces Localized Hair Loss Whereas CD4+/CD25- Cells Promote Systemic Alopecia Areata and CD4+/CD25- Cells Blockade Disease Onset in the C3H/HeJ Mouse Model. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 947-957.
- ¹² Whiting DA. Histopathologic Features of Alopecia Areata. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1555-1559.
- ¹³ Fessatou S, Kostaki M, Karpathios T. Coeliac disease and alopecia areata in childhood. *J Pediatr Chil Health* 2003; 39:152-154.
- ¹⁴ Kakourou T, Karachristou K, Chrousos G. A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity. *JEADV* 2007; 21:356-359.
- ¹⁵ Khalaf H, Negmi H, Hassan G, Al-Sebayel M. Postoperative alopecia areata: is pressure-induced ischemia the only cause to blame? *Transplantation Proceedings* 2004;36:2158-2159.
- ¹⁶ Colombe BW, Lou CD, Price VH. The genetic basis of alopecia areata: HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and alopecia universalis. *J Inv Dermatol, Symposium proceedings* 1999;4(3):216-9.

-
- ¹⁷ Price VH, Colombe BW. Heritable factors distinguish two types of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1996;14(4):679-689.
- ¹⁸ Xiao FL, Zhou FS, Liu JB, Yan KL, Cui Y, Gao M, Liang YH, Sun LD, Zhou SM, Zhu YG, Zhang XJ, Yang S. Association of HLA-DQA1 and DQB1 alleles with alopecia areata in Chinese hans. *Arch Dermatol Res* 2005;297:201-209.
- ¹⁹ Aliagaoglu C, Pirim I, Atasoy M, Ejercí N, Aktas A. Association between alopecia areata and HLA class I and II in Turkey. *J Dermatol* 2005;32:711-714.
- ²⁰ Entz P, Blaumeiser B, Betz RC, Lambert J, Seymons K, Eigelshoven S, Hanneken S, Kruse R, Nürnberg P, Nagy M, Noten MM. Investigation of the HLA-DRB1 locus in alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2006;16(4):363-367.
- ²¹ Barahmani N, De Andrade M, Slusser JP, Zhang Q, Duvic M. Major histocompatibility complex class I chain-related gene A polymorphisms and extended haplotypes are associated with familial alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2006;126:74-78.
- ²² Tazi-Ahnini R, Cox A, McDonagh AJG, Nicklin MJH, Di Giovine FS, Timms JM, Messenger AG, Dimitropoulou P, Duff GW, Cork MJ. Genetic analysis of the interleukin-1 receptor antagonist and its homologue IL-1L1 in alopecia areata: strong severity association and posible gene interaction. *Eur J Immunogenetics* 2002;29:25-30.
- ²³ McDonagh AJG, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:409-413.
- ²⁴ Pforr J, Blaumeiser B, Becker T, Freudenberg-Hua Y, Hanneken S, Eigelshoven S, Cuyt I, De Weert J, Lambert J, Kruse R, Noten NM, Betz RC. Investigation of the p.Ser278Arg polymorphism of the autoimmune regulator (AIRE) gene in alopecia areata. *Tissue Antigens* 2006;68:58-61.
- ²⁵ Wengraf DA, McDonagh AJG, Lovewell TRJ, Vasilopoulos Y, Macdonald-Hull SP, Cork MJ, Messenger AG, Tazi-Ahnini R. Genetic analysis of autoimmune regulator haplotypes in alopecia areata. *Tissue Antigens* 2008;71:206-212.
- ²⁶ Tazi-Ahnini R, Cork MJ, Gawkrödger DJ, Birch MP, Wengraf D, McDonagh AJG, Messenger AG. Role of the autoimmune regulator (AIRE) gene in alopecia areata: strong association of a potentially functional AIRE polymorphism with alopecia universalis. *Tissue Antigens* 2002;60:489-495.
- ²⁷ Tazi-Ahnini R, Cork MJ, Wengraf D, Wilson AG, Gawkrödger DJ, Birch MP, Messenger AG, McDonagh AJG. Notch4, a non-HLA gene in the MHC is strongly associated with the most severe form of alopecia areata. *Hum Genet* 2003;112:400-403.

-
- ²⁸ Shimizu T, Hizawa N, Honda A, Zhao Y, Abe R, Watanabe H, Nishihira J, Nishimura M. Promoter region polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is strong risk factor for young onset of extensive alopecia areata. *Genes and Immunity* 2005;6:285-289.
- ²⁹ Betz RC, König K, Flaquer A, Redler S, Eidelshoven S, Kortüm AK, Hanneken S, Hillmer A, Tüting T, Lambert J, De Weert J, Kruse R, Lutz G, Blaumeiser B, Noten MM. The R620W polymorphism in PTPN22 confers general susceptibility for the development of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2008;158:389-391.
- ³⁰ Martínez-Mir A, Zlotogorski A, Gordon D, Petukhova L, Mo J, William TC, Londono D, Haynes C, Ott J, Hordinsky M, Nanota K, Norris D, Price V, Duvic M, Christiano AM. Genomewide scan for linkage reveals evidence of several susceptibility loci for alopecia areata. *Am J Hum Genet* 2007;80:316-328.
- ³¹ Yang S, Yang J, Liu JB, Wang HY, Yang Q, Gao M, Liang YH, Lin GS, Lin D, Hu XL, Fan L, Zhang XJ. The genetic epidemiology of alopecia areata in China. *Br J Dermatol* 2004;151:16-23.
- ³² Blaumeiser B, Van der Goot I, Fimmers R, Hanneken S, Ritzmann S, Seymons K, Betz RC, Ruzicka T, Wienker TF, De Weert J, Lambert J, Kruse R, Noten MM. Familial aggregation of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:627-632.
- ³³ Peters EMJ, Liotri S, Bodó E, Hagen E, Biró T, Arck PC, Paus R. Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle. *Am J Pathol* 2007;171:1872-1886.
- ³⁴ García-Hernández MJ, Ruiz-Doblado S, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Alopecia areata, stress and psychiatric disorders: a review. *J Dermatol* 1999;26:625-632.
- ³⁵ Picardi A, Abeni D. Stressful life events and skin diseases: Disentangling evidence from myth. *Psychother Psychosom* 2001;70:118-136.
- ³⁶ Reinhold M. Relationship of stress to the development of symptoms in alopecia areata and chronic urticaria. *BMJ* 1960, Mar 19;846-849.
- ³⁷ Van Der Oteen P, Boezeman J, Duller P, Happle R. Can alopecia areata be triggered by emotional stress? *Acta Derm Venereol* 1992;72:279-280.
- ³⁸ Koo J, Shellow W. Alopecia areata and increased prevalence of psychiatric disorders. *Int J Dermatol* 1994;33(12): 849-850.
- ³⁹ Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN. Stress and alopecia areata: a psychodermatologic study. *Acta Derm Venereol* 1997;77:296-298.

-
- ⁴⁰ Reeve EA, Savage TA, Bernstein GA. Psychiatric diagnosis in children with alopecia areata. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(11):1518-1522.
- ⁴¹ Picardi A, Pasquín P, Cattaruzza MS, Gaetano P et al. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. *Psychosomatics* 2003;44(5):374-381.
- ⁴² Brajac I, Tkalcic M, Dragojevic DM, Gruber F. Role of stress, stress perception and trait-anxiety in the onset and course of alopecia areata. *J Dermatol* 2003;30:871-878.
- ⁴³ Gülec AT, Tanriverdi N, Dürü C, Saray Y, Akcali C. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. *Int J Dermatol* 2004;43:352-356.
- ⁴⁴ Firooz A, Firoozabadi MR, Ghazisaidi B, Dowlati Y. Concepts of patients with alopecia areata about their disease. *BMC Dermatology* 2005;5(1):1-5.
- ⁴⁵ Manolache L, Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. *JEADV* 2007;21:921-928.
- ⁴⁶ Sehgal VN, Jain S. Alopecia areata: clinical perspective insight into pathogenesis. *J Dermatol* 2003;30:271-289.
- ⁴⁷ Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in northern India. *Int J Dermatol* 1996;35:22-27.
- ⁴⁸ García-Hernández MJ, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Multivariate analysis in alopecia areata: risk factors and validity of clinical forms. *Arch Dermatol* 1999;135(8):998-999.
- ⁴⁹ Tan E, Tay YK, Gima YC. A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore. *Pediatric Dermatol* 2002;19(4):298-301.
- ⁵⁰ Kumar V, Muralidhar S, Kumar B. Reappraisal of Ikeda's classification of alopecia areata: analysis of 356 cases from Chandigarh, India. *J Dermatol* 1998;25:108-111.
- ⁵¹ Wasserman D, Guzmán-Sánchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia Areata. *Int J Dermatol* 2007; 46: 121-131.
- ⁵² Ikeda T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica* 1965; 131: 421-45.
- ⁵³ Ranjan Kar B, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 287-90.

-
- ⁵⁴ Price VH, Hodinsky MK, Olsen EA, Roberts JL, Siegfried EC, Rafal ES, Korman NJ, Altrabulsi B, Leung HM, Garovoy MR, Caro I, Whiting DA. Subcutaneous efalizumab is not effective in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 395-402.
- ⁵⁵ Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *JEADV* 2006; 20: 1243-1247.
- ⁵⁶ Georgala S, Katoulis C, Befon A, Georgala K, Stavropoulos PG. Inosiplex for the treatment of Alopecia Areata: a randomized placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 422-424.
- ⁵⁷ Hay IC, Jamieson M, Ormerod AD. Randomized trial of Aromatherapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1349-1352.
- ⁵⁸ Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totales/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 96-98.
- ⁵⁹ Charuwichitratana S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximatosne cream. *Arch Dermatol* 2000: 136.
- ⁶⁰ MacDonald Hull SP, Word ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149: 692-699.
- ⁶¹ Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, Sasaki Y, Kawamura M, Saito M, Aiba S. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatology* 2006; 212: 361-365.
- ⁶² Domínguez MA, Gutiérrez-Zambrano S. PUVA tópica en el tratamiento de alopecia areata de piel cabelluda. *Dermatología Rev Mex* 2004; 48: 242-8.
- ⁶³ Sasmaz S, Arican O. Comparison of azelaic acid and anthralin for the therapy of patchy alopecia areata. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6(6): 403-406.
- ⁶⁴ Heffernan MP, Hurley MY, Martin KS, Smith DI, Anadkat MJ. Alefacept for alopecia areata. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1513-1516.
- ⁶⁵ Bernardo O, Tang L, Lui H, Shapiro J. Topical nitrogen mustard in the treatment of alopecia areata: a bilateral comparison study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 2: 291-4.
- ⁶⁶ Cipriani R, Perini GI, Rampinelli S. Paroxetine in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2001; 40(9): 600-601.

-
- ⁶⁷ Strober BE, Siu K, Alexis AE, Kim G, Washenik K, Sinha A, Shupack JL. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: An open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1082-4.
- ⁶⁸ Bissonnette R, Shapiro J, Zeng H, Malean DI, Lui H. Topical photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid does not induce hair regrowth in patients with extensive alopecia areata. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1032-1035.
- ⁶⁹ Price VH, Willey A, Chen BK. Topical tacrolimus in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 138-9.
- ⁷⁰ Assouly P. Pelade. EMC (Elsevier SAS, Paris), *Dermatologie*, 98-810-C-10, 2006.
- ⁷¹ Inri S, Nakajima T, Itami S. Dry dermoscopy in clinical treatment of alopecia areata. *J Dermatol* 2007; 34: 635-639.
- ⁷² Hoffmann R. TichoScan: a novel tool for the analysis of hair growth in vivo. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8(1): 109-115.
- ⁷³ Van Neste D, Trüeb RM. Critical study of hair growth analysis with computer-assisted methods. *JEADV* 2006; 20: 578-583.

II. MARCO DE REFERENCIA

Actualmente se conoce que la etiología de la alopecia areata (AA) es autoinmune por pérdida del privilegio inmunitario a nivel de folículo piloso; sin embargo aún se estudia que desencadena este ataque inmunológico al aumentar la expresión de antígenos propios y que sean reconocidos como extraños.¹ Desde la década de los 80's se inició la búsqueda de los factores de riesgo y hasta el momento se ha centrado en los factores genéticos y dentro de los ambientales, el papel de los trastornos psiquiátricos y el estrés en el inicio de la alopecia areata. Sin embargo, poco se ha estudiado sobre los factores infecciosos y las inmunizaciones como desencadenantes de la respuesta autoinmune contra el folículo piloso.

FACTORES INFECCIOSOS

Se reconoce que es difícil establecer una relación causal entre algún microorganismo patógeno y las enfermedades autoinmunes, debido a las siguientes circunstancias:²

1. El intervalo de tiempo entre la infección y la presentación de la enfermedad es variable, puede ser incluso de años, como en la enfermedad de Chagas, ocasionada por el *Trypanosoma cruzi*.
2. El aislamiento de la gente infeccioso puede ser difícil o imposible, especialmente cuando el paciente permanece asintomático o el cuadro clínico es insidioso, ya que en el momento de aparición de la enfermedad autoinmune, puede que éste ya no está presente en el organismo.
3. El microorganismo infeccioso puede ser frecuente en la población general, pero sólo desencadenar mecanismos de autoinmunidad en individuos genéticamente susceptibles.

Los criterios para establecer la asociación entre un agente infeccioso y una enfermedad autoinmune son: establecer la relación temporal de ambos eventos o demostrar su asociación en un modelo animal, realizar estudios

epidemiológicos que apoyen la asociación y finalmente estudios de laboratorio que demuestren la respuesta inmunológica ante el agente infeccioso

Los agentes infecciosos causan enfermedades autoinmunes por diferentes mecanismos, los cuales se dividen en dos categorías: específicos y no específicos en relación al antígeno. En la primera categoría, los antígenos del patógeno desencadenan la respuesta autoinmune, como sucede con los superantígenos y en el mimetismo molecular. Mientras que en la segunda categoría, el patógeno crea un ambiente de inflamación que origina los siguientes cambios: aumento del procesamiento y presentación de autoantígenos, aumento de la expresión de las moléculas del CMH, liberación de citocinas y activación del sistema inmune, principalmente de los linfocitos.³

Es posible que varios mecanismos actúen simultáneamente en diferentes etapas de las enfermedades autoinmunes. A continuación se explicarán los mecanismos más comunes: el mimetismo molecular y los superantígenos.

Los microorganismos infecciosos desencadenan respuestas autoinmunes al expresar antígenos que son similares en estructura y secuencia a componentes celulares, este fenómeno se conoce con el nombre de mimetismo molecular u homología molecular. En individuos con una susceptibilidad genética y establecida la respuesta inmune estará dirigida en contra de los microorganismos patógenos y las células del huésped simultáneamente. Las células T reconocen a los antígenos propios como extraños, al confundirlos con el microorganismo patógeno, e inician la expansión clonal de células T autorreactivas y simultáneamente la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y la cascada de citocinas inflamatorias.⁴ Es decir, los anticuerpos o las células T generadas en respuesta a un agente infeccioso presentan reacción cruzada con antígenos propios

Los microorganismos patógenos que pueden desencadenar una respuesta autoinmune por mimetismo molecular son los siguientes: bacterias (*Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*), hongos (*Malassezia* y *Candida albicans*) y virus (virus del papiloma humano y retrovirus).

Los superantígenos son proteínas producidas por células infectadas por microorganismos patógenos (bacterias y virus) que se pueden unir al receptor de los linfocitos T en la región V de la cadena beta de las moléculas clase II del CMH, independientemente de la especificidad antigénica del receptor. Como resultado, los superantígenos activan numerosas clonas de linfocitos T con diferentes especificidades, especialmente los autorreactivos. También pueden activar a las células presentadoras de antígenos y éstas aumentar la presentación de antígenos propios a los linfocitos T autorreactivos.

El patógeno más asociado a este último mecanismo es el *Streptococcus pyogenes*,⁵ ya que al ser internalizado por las células epiteliales de las amígdalas, constituye un reservorio de superantígenos (toxinas activadoras de los linfocitos T) que activan a los linfocitos T autorreactivos, los cuales migran a la piel desencadenando la respuesta inflamatoria. Hasta el momento no se ha investigado su papel como factor inductor de la respuesta autoinmune a nivel de folículo piloso, pero ya se ha demostrado su papel en la aparición de los brotes de psoriasis en gotas, ya que en la mayoría de los pacientes la reactivación de la enfermedad coincide temporalmente con un cuadro de amigdalitis 1 o 2 semanas previas⁶

El *Streptococcus pyogenes* o estreptococo del grupo A es una bacteria Gram positiva de 0.6 a 1.0 micras de diámetro. Por su metabolismo es catalasa negativa y anaerobia facultativa. Tiene una cápsula que ocasiona hemólisis beta en agar sangre. Se estima que la prevalencia global de portación del *S. pyogenes* es del 15 al 20% en vías respiratorias. Como patógeno es causante de infecciones supurativas y no supurativas; siendo las más importantes las siguientes: faringitis, escarlatina, erisipela, impétigo, celulitis y síndrome de choque tóxico. Ocasiona secuelas graves como la fiebre

reumática y la glomerulonefritis. El estándar de oro para su diagnóstico es el cultivo, aunque también se pueden realizar la detección de anticuerpos y de antígenos.⁷

Otra de las bacterias que pueden desencadenar una respuesta autoinmune por mimetismo molecular es el *S. aureus*, aunque no se ha comprobado su participación porque es un colonizante normal de faringe en personas sanas. Sin embargo, es probable que otras bacterias patógenas al encontrarse en contacto con el epitelio respiratorio estimulen la activación de linfocitos T autorreactivos.

Finalmente, los microorganismos infecciosos pueden desencadenar una respuesta autoinmune al exponer los antígenos conocidos como crípticos, que son antígenos propios que no fueron presentados a los linfocitos T para inducir una tolerancia inmunológica. Y que cuando son expuestos por el daño tisular ocasionado por los patógenos, los linfocitos T reaccionan ante ellos, desencadenando una respuesta de ataque, a pesar de ser propios.

En la alopecia areata, se ha investigado el papel de algunos agentes infecciosos como inductores, aunque las conclusiones no han sido a favor de su participación. El primer estudio en humanos fue realizado por Jackow y colaboradores quienes midieron por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) la presencia de Citomegalovirus (CMV) en sangre periférica en 10 pares de gemelos con AA, siendo los resultados negativos, ya que los títulos de IgG fueron positivos en gemelos con o sin AA.⁶ Estudios posteriores en ratones C3H/HeJ tampoco han demostrado la participación del CMV en la inducción de la alopecia areata.⁸ De hecho, Ofidani y colaboradores buscaron la presencia no sólo de CMV sino también del virus Epstein Barr (VEB) y Herpes en biopsias de placas de alopecia areata utilizando PCR, con resultados negativos.⁹

Recientemente, Rodríguez y colaboradores revisaron la base de datos del Registro Nacional de Alopecia Areata de E.U.A y encontraron que de 6256 pacientes, el 25% (1586) atribuía el inicio de la AA a algún factor ambiental.

El objetivo de este estudio era relacionar el papel del virus de Epstein Barr como inductor; sin embargo, encontraron que sólo 12 pacientes referían un cuadro de mononucleosis infecciosa desde una semana hasta 6 meses antes del episodio actual de AA. La edad de los pacientes fue de 5 hasta 25 años. Estos autores no pudieron demostrar la asociación entre el VEB y la alopecia areata.¹⁰ Otro agente infeccioso que se investigó fue el virus de hepatitis C, con resultados negativos.¹¹

Otro de los agentes infecciosos que se han implicado en la etiología de la alopecia areata es el *Helicobacter pylori*.^{12,13,14} Para demostrar su asociación Rigopoulos midió los niveles de anticuerpo IgG contra *H pylori* en 30 pacientes con alopecia areata y en 30 voluntarios sanos y no encontró diferencias entre los niveles de IgG entre ambos grupos.¹⁵

El antecedente más relevante sobre el tema es el de Guzmán-Sánchez, quien realizó un estudio descriptivo de 187 pacientes con AA en el Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio". De los 187 pacientes, todos de primera vez, el 39% mencionaron haber padecido una infección previa al inicio del episodio de alopecia areata. Sólo se tomaron en cuenta las siguientes infecciones: amigdalitis, sinusitis, otitis y abscesos dentales. En la discusión del artículo mencionan que la frecuencia de infecciones fue similar a lo reportado en la población general, aunque sólo pudieron documentar 56 cuadros infecciosos y algunos pacientes presentaron más de una infección.⁸

Sin embargo, aún no se ha investigado si el estado de portador de bacterias patógenas en faringe, que no son parte de la flora normal, como el *S. pyogenes*, pudiera estar relacionado con la aparición de los episodios de alopecia areata. En este caso, tanto el *S. pyogenes* como otras bacterias patógenas actuarían como inductores de la respuesta autoinmune por la activación de linfocitos que reaccionen de forma cruzada con los antígenos del folículo piloso por el mecanismo de mimetismo molecular.

Es importante señalar que el estado de portador de bacterias en faringe es cuando se recuperan o aíslan bacterias que no forman parte de la flora normal, como el *S. pyogenes*, de la nasofaringe en ausencia de evidencia de infección aguda.¹⁶ Las bacterias que forman parte de la flora normal de la nasofaringe son: estreptococos alfa-hemolíticos (*S. mutans*, *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*), *Actinomyces sp.*, *Lactobacillus sp.*, *Bacteroides sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Peptococcus sp.*, *Peptostreptococcus sp.*, *Ruminococcus sp.*, *Mycoplasma sp.* y *Candida sp.*¹⁷

INMUNIZACIONES

Las inmunizaciones son consideradas como una causa de alopecia súbita desde el estudio de Wise y colaboradores, quienes analizaron casos de alopecia en pacientes que habían recibido alguna vacuna.¹⁸ De los 60 casos de alopecia identificados, 46 recibieron la vacuna contra hepatitis B recombinante. Todos los casos fueron de alopecia difusa y reversible, con edades desde los 2 meses hasta los 67 años y 84% ocurrieron un mes después de la vacunación.

Los mecanismos propuestos inicialmente fueron el eflujo en anágeno y en telógeno, similar a lo que ocurre con los fármacos cuyo efecto adverso es la alopecia. Sin embargo, la vacuna contra hepatitis B recombinante contiene HBsAg (antígenos de superficie del virus de hepatitis B) que actúan como epítopes con potencial para desencadenar respuestas inmunes contra el virus y al mismo tiempo, en personas susceptibles genéticamente, respuestas de tipo autoinmune. Esta relación la observó Geier en su estudio de casos y controles en donde encontró que las personas que habían sido vacunadas contra la hepatitis B (vacuna recombinante) tenían mayor riesgo de presentar las siguientes patologías de etiología autoinmune: esclerosis múltiple, neuritis óptica, vasculitis, artritis reumatoide, lupus eritematoso, trombocitopenia y alopecia. Este último efecto, con un riesgo 6 veces mayor que en la población general.¹⁹ Además, la vacuna contra hepatitis B contiene otros componentes antígenicos: aluminio (adyuvante), mercurio (timerosal como conservador) y levaduras que trabajan de forma sinérgica

para desencadenar respuestas auto inmunes en las personas con una susceptibilidad genética para estos fenómenos.^{20, 21}

Los casos reportados son pocos en relación con las más de 12 millones de dosis que se aplicaron durante el tiempo que duraron los estudios que investigaron los efectos adversos de la vacuna para hepatitis B.²², Ninguno relacionado con episodios de alopecia areata.

Sin embargo, en el estudio epidemiológico realizado en el Instituto Dermatológico de Jalisco “Dr. José Barba Rubio”, que analizó los datos de 187 pacientes con alopecia areata se encontró que el 66.6% había recibido una inmunización 6 meses previos al inicio del episodio de alopecia.⁸ Aunque no refieren si esta cifra es mayor de lo que ocurre en la población general.

Debido a datos de estudios epidemiológicos que asocian la aplicación de vacunas, con el desarrollo de fenómenos de autoinmunidad y a su posible relación con la alopecia areata, Sundberg y cols. realizaron un estudio experimental en ratones C3H/HeJ, los cuales desarrollan alopecia areata, para probar si la aplicación de la vacuna recombinante para hepatitis B actúa como iniciadora o activadora de la AA. Los ratones que recibieron la vacuna desarrollaron de forma más temprana el episodio de AA que en el grupo control; sin embargo, no se comprobó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.²³

Las inmunizaciones que actualmente se aplican a la población adulta son las siguientes: Hepatitis A, Hepatitis B, Triple viral (sarampión, rubéola y parotiditis), Toxoi de tetánico, Varicela, Neumococo, Influenza, Tifoidea y Fiebre amarilla. El esquema de vacunación para la población adulta en México comprende las siguientes vacunas: influenza (mayores de 60 años), neumocócica (mayores de 60 años) y tétanos y difteria (un refuerzo cada 10 años. El resto de las vacunas (hepatitis A, hepatitis B, sarampión/rubéola/parotiditis, varicela, meningocócica, cólera, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, antirrábica) tienen indicaciones específicas.²⁴

-
- ¹ Alexis AF, Dudda R, Sinha AA. Alopecia areata: autoimmune basis of hair loss. *Eur J Dermatol* 2004;14:364-370.
- ² Samarkos M, Vaiopoulos G. The role of infections in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Curr Drug Targets Inflammation & Allergy*, 2005;4:99-103.
- ³ Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001;108:1097-1104.
- ⁴ Tsonis PA, Dwivedi B. Molecular mimicry: Structural camouflage of proteins and nucleic acids. *Biochimica et Biophysica Acta* 1783 2008; 177-187.
- ⁵ Proft T, Fraser JD. Bacterial superantigens. *Clin Exp Immunol* 2003;133:299-306.
- ⁶ Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infection and medications. *Clin Dermatol* 2007;25:606-615.
- ⁷ Giannelli SM, Posse GR. Prevalencia de portación asintomática del estreptococo beta hemolítico del grupo A. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(3):221-224.
- ⁸ McElwee KJ, Boggess D, Burgett B, Bates R, Bedigan HG, Sundberg JP, King LE. Murine cytomegalovirus is not associated with alopecia areata in C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol*. 1998 Jun;110(6):986-7.
- ⁹ Ofidani A, Amerio P, Bernardino ML, Feliciani C, Bossi G. Role of cytomegalovirus replication in alopecia areata pathogenesis. *J Cutan Med Surg*. 2000 Apr;4(2):63-5.
- ¹⁰ Rodríguez TA, Duvic M. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:137-9.
- ¹¹ Jadali Z, Mansouri O, Jadali F. There is no relationship between hepatitis C virus and alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2006;16:94-95.
- ¹² Prelipcean CC, Mihai C, Gogalniceanu P, Mitrica D, Drug VL, Stanciu C. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi*. 2007 Jul-Sep;111(3):575-83.
- ¹³ De Koster E, De Bruyne I, Langlet P, Deltenre M. Evidence based medicine and extradigestive manifestations of Helicobacter pylori. *Acta Gastroenterol Belg*. 2000 Oct-Dec;63(4):388-92.
- ¹⁴ Boni R, Buró G, Wirth HP. Helicobacter pylori and skin diseases--a (still) intact myth? *Schweiz Med Wochenschr*. 2000 Sep 16;130(37):1305-8.

-
- ¹⁵ Rigopoulos D, Katsambas A, Karalexis A, Papatheodorou G, Rokkas T. No increased prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(1):141.
- ¹⁶ Pichichero ME, Casey JR. Defining and dealing with carriers of group A streptococci. *Contemporary Pediatr* 2003;20:46-56.
- ¹⁷ Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Flora normal En: *Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg*, 16ª ed, Manual Moderno, México, p:218-219.
- ¹⁸ Wise RP, Kiminyo KP, Salive ME. Hair loss after routine immunizations. *JAMA* 1997;278:1176-1178.
- ¹⁹ Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity*. 2005 Jun;38(4):295-301.
- ²⁰ Schoenfeld Y, Aharon-Maor A, Sherer Y. Vaccination as an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:181-184.
- ²¹ Schoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-“vaccinosis”: A dangerous liaison? *J Autoimmunity* 2000;14:1-10.
- ²² Sepkowitz S. Hair loss after immunization. *JAMA* 1998;279(2):117-118.
- ²³ Sundberg JP, Silva KA, Zhang W, Sundberg BA, Edwards K, King LE, Davis RL, Black S. Recombinant human hepatitis B vaccine initiating alopecia areata: testing the hypothesis using the C3H/HeJ mouse model. *ESVD ACVD* 2009;20:99-104.
- ²⁴ Gómez-Samano MA, Bourlon-Cuéllar RA, Bourlon MT, Coronel-Ayala OF. Vacunación en el adulto. *Med Int Mex* 2007;23(5):408-414.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, está claro que la alopecia areata tiene un origen autoinmune en individuos con una susceptibilidad genética ya establecida; sin embargo aún se desconoce que factores ambientales pueden desencadenar este ataque autoinmune.

En algunos estudios de pacientes con alopecia areata se ha observado que la presencia de infecciones, principalmente de aparato respiratorio superior y la aplicación de inmunizaciones tienen relación temporal con la aparición del cuadro de alopecia areata, de primera vez o de repetición. Pero, hasta el momento no se ha realizado ningún estudio para comparar la frecuencia de las infecciones y las inmunizaciones tanto en pacientes con alopecia areata como en población sana.

Y lo que es más importante, aún no se ha explorado si la presencia de bacterias patógenas, que no forman parte de la flora normal de orofaringe y que no dan sintomatología de cuadro infeccioso, es mayor en pacientes con alopecia areata que en población sana. Ya que si se plantea un mecanismo similar al estudiado para el *S. pyogenes*, el cual por mimetismo molecular con las células humanas puede ocasionar que el ataque linfocitario se dirija también en contra del propio huésped, el erradicar estas bacterias de orofaringe puede aportar un beneficio en cuanto a la resolución del episodio actual de alopecia areata. Porque aunque no se puede modificar la susceptibilidad genética de estos pacientes, si podríamos influir en su ambiente.

De esta forma nos preguntamos ¿si la presencia o estado de portador de bacterias patógenas (que no forman parte de la flora normal) en faringe, como *Streptococcus pyogenes* y el antecedente de la aplicación de inmunizaciones son más frecuentes en pacientes con alopecia areata que en pacientes sin la enfermedad?

IV. JUSTIFICACIÓN

Aunque la alopecia areata es un padecimiento con baja prevalencia poblacional, 1.7%, pertenece al grupo de las dermatosis más frecuentes en la consulta dermatológica en México. Afecta a todas las edades y tiene una evolución crónica con recurrencias a lo largo de la vida. Está bien establecido que algunos pacientes pueden tener remisión espontánea del episodio de alopecia areata; sin embargo, esto ocurre principalmente en población pediátrica y en las formas localizadas. El reto terapéutico surge en las formas de placas múltiples extensas, o fiasis, total y universal, en su mayoría, en población adulta.

La alopecia areata ocasiona problemas psicosociales a los pacientes que la padecen; ya que el cabello es parte importante de la apariencia física y de la individualidad. Por lo tanto, la alopecia areata afecta negativamente la calidad de vida y la autoestima de los pacientes.^{43,44} Además, la naturaleza impredecible y crónica de esta enfermedad produce ansiedad en las personas que viven con ella.¹ Por ello es necesario, no sólo buscar tratamientos efectivos, sino investigar sobre los inductores o desencadenantes de la enfermedad, para evitar las recurrencias y/o disminuir el tiempo de tratamiento. Así como informar a los pacientes sobre lo que pueden modificar en su vida para controlar la enfermedad y disminuir los niveles de ansiedad e incertidumbre.

Hasta el momento no se han investigado todos los probables factores de riesgo que están involucrados en la patogénesis de la alopecia areata; ya que, aunque se ha comprobado que existe un componente genético que influye en la severidad y evolución de la enfermedad, se sospecha que los factores ambientales contribuyen como inductores de la respuesta autoinmune contra el folículo piloso.

De hecho, la mayoría de los estudios se han centrado en descubrir el papel que tienen: el complejo mayor de histocompatibilidad, los genes y los factores psicológicos, como los trastornos psiquiátricos y el estrés, en el

desencadenamiento de los episodios de alopecia areata. Y poco se ha estudiado sobre los factores infecciosos y las inmunizaciones.

La importancia de identificar estos factores en población mexicana es su utilidad para la prevención de episodios posteriores y la posibilidad de disminuir el tiempo de evolución de la enfermedad al eliminar o modificar los factores involucrados. Así como valorar el efecto de su eliminación en el tratamiento de la alopecia areata en cuanto a efectividad en investigaciones futuras.

Actualmente no podemos modificar ni corregir los factores genéticos, pero si podríamos modificar los factores infecciosos y las inmunizaciones en caso de estar relacionadas con la alopecia areata.

¹ Smith JA. The impact of skin disease on the quality of life of adolescents. *Adolesc Med*, 2001; 12(2): 343-353.

V. OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

Determinar si la frecuencia del estado de portador de bacterias patógenas en faringe, como el *Streptococcus pyogenes*, es mayor en pacientes con episodio activo de alopecia areata que en pacientes sin la enfermedad. Y si existen diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos.

Determinar si la aplicación de inmunizaciones 6 meses previos al inicio del episodio de alopecia areata es diferente en ambos grupos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar si el antecedente de faringoamigdalitis 6 meses previos al inicio del episodio de alopecia areata es diferente en ambos grupos.
2. Determinar si la presencia de *S. pyogenes* se asocia a la alopecia areata

VI. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La presencia o el estado de portador de bacterias patógenas en faringe como el *Streptococcus pyogenes* y el antecedente de aplicación de inmunizaciones 6 meses previos al inicio del episodio de alopecia areata son diferentes en pacientes con alopecia areata que en pacientes sin la enfermedad, es decir, su prevalencia en ambos grupos difiere estadísticamente.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre el estado de portador de bacterias patógenas en faringe y la aplicación de inmunizaciones con el inicio de los episodios de alopecia areata.

VII. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” ubicado en avenida Dr. Vértiz 464, Col. Buenos Aires, México D.F., el cual pertenece a los Servicios de Salud del Departamento del Distrito Federal con turnos de atención matutino y vespertino. Ofrece servicio de consulta externa general en dermatología, unidad de fototerapia y clínicas de dermatitis por contacto, dermatología pediátrica, enfermedades ampollosas, dermatoncología, enfermedades de transmisión sexual, cirugía dermatológica, oftalmología, odontología y rehabilitación; así como laboratorio de micología y dermatopatología. En total se otorgan aproximadamente 42,000 consultas de primera vez al año y en 2007, 257 fueron por alopecia areata.

LUGAR

Consulta externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”.

TIEMPO

El trabajo de campo se llevó a cabo de septiembre de 2008 a febrero de 2009.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal comparativo.

POBLACIÓN EN ESTUDIO

Pacientes de origen mexicano de 18 a 59 años de edad de primera vez o subsecuentes que cumplan criterios para pertenecer a los dos grupos de estudio.

DEFINICIÓN DE GRUPOS DE ESTUDIO

Grupo 1: Pacientes con diagnóstico clínico de alopecia areata.

Grupo 2: Pacientes sin diagnóstico clínico de alopecia areata actual o previo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Grupo 1

- Sexo masculino o femenino.
- Episodio activo de alopecia areata, definido por placas de alopecia sin repoblación y cuando existe debe ser menor del 50% en cada una de las placas, únicamente con pelo velloso.
- Evolución del episodio actual menor a un año.
- Aceptar participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.
- Aceptar realizarse los estudios y exámenes complementarios.

Grupo 2

- Sexo masculino o femenino
- Aceptar participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.
- Aceptar realizarse los estudios y exámenes complementarios.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Grupo 1

- Episodio de alopecia areata en resolución: repoblación igual o mayor al 50% con pelo terminal en cada una de las placas de alopecia areata.

- Dermatitis coexistente en piel cabelluda que evolucione a alopecia cicatrizal como lupus eritematoso, foliculitis decalvante y liquen plano pilar, entre otras.
- Pacientes que por su lugar de residencia no puedan acudir a una segunda cita para la revisión de los estudios y exámenes complementarios
- Pacientes en tratamiento antibiótico actual, cualquiera que sea el esquema y durante las cuatro semanas previas.
- Pacientes en los que el interrogatorio directo no pueda llevarse a cabo por hablar otra lengua o dialecto o por discapacidad intelectual.

Grupo 2

- Sin dermatosis de piel cabelluda, tricopatías, tanto congénitas como adquiridas
- Pacientes con diagnóstico de psoriasis
- Pacientes con dermatosis de etiología bacteriana y/o autoinmune
- Pacientes que por su lugar de residencia no puedan acudir a una segunda cita para la revisión de los estudios y exámenes complementarios
- Pacientes en tratamiento antibiótico actual, cualquiera que sea el esquema y durante las cuatro semanas previas.
- Pacientes en los que el interrogatorio directo no pueda llevarse a cabo por hablar otra lengua o dialecto o por discapacidad intelectual.

TIPO DE MUESTREO

Grupo 1

No probabilístico de casos consecutivos

Grupo 2

Probabilístico aleatorio simple

TAMAÑO DE MUESTRA

Se calculó con base en la fórmula para estimar dos proporciones con una hipótesis unilateral, alfa de 0.05 y potencia de 0.80. Se consideró una proporción del 20% de portadores de bacterias patógenas en faringe, de acuerdo a lo reportado para el *Streptococcus pyogenes*, para el grupo 2 sin AA y esperando una proporción del doble en pacientes con AA, se requieren 64 pacientes en cada grupo.

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

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado, 1.645
- Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado, 0.842
- p_1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia, grupo 2 sin AA, 0.20
- p_2 = Valor de la proporción en el grupo de estudio, grupo 1 con AA, 0.40
- p = Media de las dos proporciones p_1 y p_2 , 0.30

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

$$n = \frac{[1.645 * \sqrt{2(0.30)(1-0.30)} + 0.842 * \sqrt{0.20(1-0.20) + 0.40(1-0.40)}]^2}{(0.20-0.40)^2}$$

$$n = \frac{[(1.645 * 0.648) + (0.842 * 0.632)]^2}{0.04}$$

$$n = 63.8$$

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable dependiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de Medida
Alopecia Areata	Dermatosis inflamatoria autoinmune que afecta al folículo piloso caracterizada por placas alopécicas circulares, con orificios foliculares visibles, de extensión centrifuga en la piel cabelluda y áreas pilosas.	Se realizó el diagnóstico clínico de alopecia areata por dos dermatólogos del CDP. En caso de duda diagnóstica el paciente no se incluyó en el estudio	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

Variables Independientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de Medida
Estado de portador de bacterias patógenas en faringe	Es cuando se recuperan o aislan bacterias patógenas, excluyendo a las de la flora normal, de la naso y orofaringe en ausencia de evidencia de infección aguda. ⁸⁹	Se realizó cultivo de exudado faringeo y se consideró flora normal a los siguientes microorganismos: estreptococos alfa-hemolíticos (<i>S. mutans</i> , <i>S. sanguis</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. salivarius</i>), <i>Actinomyces sp.</i> , <i>Lactobacillus sp.</i> , <i>Bacteroides sp.</i> , <i>Fusobacterium sp.</i> , <i>Peptococcus sp.</i> , <i>Peptostreptococcus sp.</i> , <i>Ruminococcus sp.</i> , <i>Micoplasma sp.</i> y <i>Candida sp.</i>	Cualitativa Nominal	Presencia Ausencia En caso de presencia de bacterias patógenas en faringe se registró el nombre de la bacteria
Estado de portador de <i>S. pyogenes</i> en faringe	Es cuando se recupera o aísla <i>S. pyogenes</i> de la naso y orofaringe en ausencia de evidencia de infección aguda. ⁸⁹	Se realizó cultivo de exudado faringeo para conocer la presencia o ausencia de <i>S. pyogenes</i> .	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Inmunizaciones	También llamada vacuna. Es la suspensión de microorganismos vivos atenuados, inactivados o sus fracciones, que son aplicados a individuos con el objeto de inducir inmunidad activa protectora contra la enfermedad infecciosa correspondiente. ¹	Se interrogó en forma directa sobre la aplicación de inmunizaciones durante los 6 meses previos al inicio del episodio de alopecia areata. Se consideraron las inmunizaciones de la población adulta: Hepatitis A, Hepatitis B, Triple viral (sarampión, rubéola y parotiditis), Toxoide tetánico, Varicela, Neumococo, Influenza, Tifoidea y Fiebre amarilla.	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia Si el paciente recibió alguna inmunización se registró el nombre de la misma.
Faringoamigdalitis	Inflamación de faringe y amígdalas de origen infeccioso, principalmente viral. Clínicamente se caracteriza por tos,	Se interrogó de forma directa al paciente por cuadros de faringoamigdalitis 6 meses previos al inicio de la alopecia areata. Se preguntó por los hallazgos clínicos comunes: tos,	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia

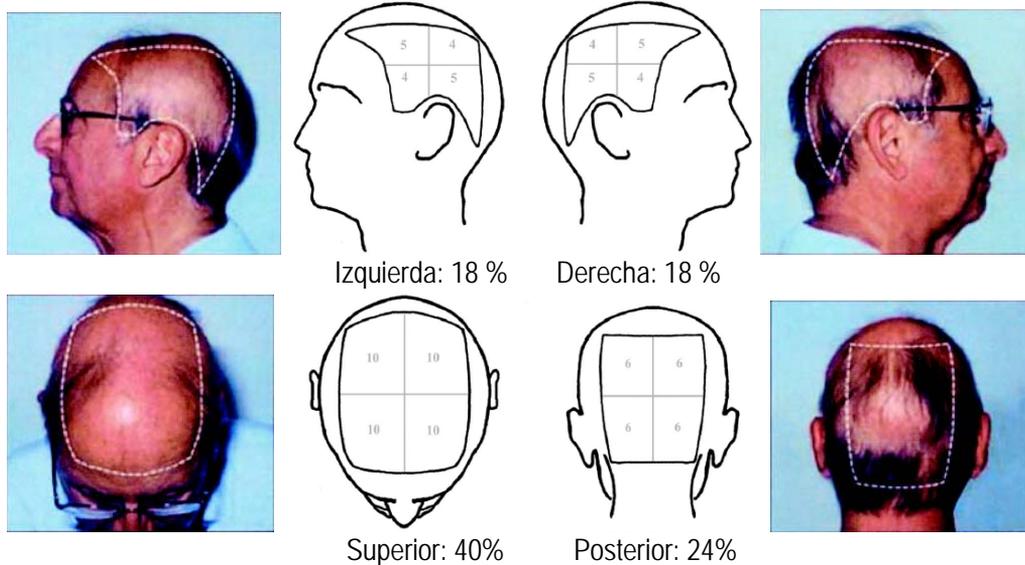
	dolor faríngeo que impide la deglución, fiebre, y síntomas generales como: mialgias, artralgias, anorexia y cefalea. A la exploración física: faringe hiperémica, edematosa, con exudado purulento con crecimiento de ganglios linfáticos de cadenas cervicales.	dolor faríngeo que impide la deglución, fiebre, y síntomas generales como: mialgias, artralgias, anorexia y cefalea. Y se consideró positivo si además del cuadro clínico descrito el paciente consulto al médico o requirió tratamiento farmacológico.		
--	--	---	--	--

Variables de contexto

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de Medida
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el día de la evaluación como parte de este estudio.	Se registró la edad en años cumplidos hasta el momento del estudio.	Cuantitativa Razón	Números enteros, años
Sexo	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino.	Se registró en base al sexo de asignación social.	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Estado Civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes.	Se interrogó en forma directa al paciente. Se tomaron en cuenta dos estados civiles: soltero y casado. Las personas viudas o divorciadas se consideraron como solteras y por el contrario las personas en unión libre se consideraron casadas.	Cualitativa Nominal	Soltero Casado
Lugar de origen	Lugar de nacimiento del sujeto a estudiar	Se interrogó de forma directa por el estado de la República Mexicana en donde nació.	Cualitativa Nominal	1. Distrito Federal 2. Estado de México 3. Otros estados
Escolaridad	Es el grado de preparación académica alcanzado por el sujeto a estudiar.	Se interrogó de forma directa al paciente por su escolaridad en grados determinados.	Cualitativa Ordinal	1. Ninguno 2. Primaria 3. Secundaria 4. Bachillerato o técnico 5. Profesional
Ocupación	Es la actividad laboral que efectúa el paciente en el momento del estudio.	Se interrogó en forma directa al paciente. En caso de no realizar actividad laboral se preguntaba si era estudiante o se dedicaba a las actividades del hogar.	Cualitativa Nominal	1. Amas de casa 2. Estudiantes 3. Profesionista 4. Empleados de oficina 5. Trabajadores de servicios y vendedores 6. Obreros u operarios de máquinas 7. Campesinos 8. Desempleados

Pérdida de pelo	Extensión de la alopecia areata en piel cabelluda.	<p>Se determina utilizando el SALT score o Severity of Alopecia Tool en donde visualmente se evalúan las cuatro caras o vistas panorámicas de la cabeza, sumando el porcentaje de pérdida de pelo en cada una. Con un resultado máximo de 100.</p> <p>Se calcula multiplicando el porcentaje de pérdida de pelo de cara área por el porcentaje de superficie que representa *(ejemplo: 95% de pérdida de pelo en la vista superior que representa el 40% es igual a $95 \times 0.40 = 38$) y al final se suman las cuatro cifras.</p> <p>De acuerdo al porcentaje total de pérdida de pelo se clasifica en 6 categorías de S0 a S5, de menor a mayor.</p>	Cuantitativa Razón	<p>Se registró el porcentaje en números hasta con 2 decimales y posteriormente se clasificará de acuerdo al SALT score o Severity of Alopecia Tool en las siguientes categorías:</p> <p>S0= ninguna S1= <25% S2= 25-49% S3= 50-74% S4= 75-99% a= 75-95% b= 96-99% S5= 100%</p>
Evolución	Tiempo desde el momento de aparición de la dermatosis.	Meses transcurridos desde el inicio del episodio de alopecia areata hasta el momento del estudio.	Cuantitativa Razón	Meses

*Cálculo del SALT score



VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio representa un riesgo mínimo para los sujetos de estudio, ya que implica la toma de un estudio de diagnóstico rutinario, la toma de cultivo de exudado faríngeo. A todos se les explicó en que consistiría su participación y si aceptaban, se solicitaba su autorización mediante la lectura y firma del consentimiento informado.

Por lo tanto, se considera que este estudio no tiene implicaciones éticas que comprometan el estado de salud de los sujetos de estudio. Se garantiza la confidencialidad de los pacientes y los resultados se darán a conocer en forma general sin datos que identifiquen a ningún paciente.

IX. PLAN DE TRABAJO

Después de la aprobación del proyecto de tesis, éste se dio a conocer a los médicos de la consulta externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” para solicitarles la referencia de los pacientes con alopecia areata que cumplieran con los criterios de inclusión.

Todos los pacientes con diagnóstico clínico de alopecia areata fueron entrevistados por el investigador principal y si aceptaban participar, se les solicitaba la firma del consentimiento informado. Posteriormente se les interrogaba sobre las variables de estudio y se tomaban 4 fotografías panorámicas de la piel cabelluda para evaluar la extensión de la pérdida de pelo. Finalmente, se les otorgaba una cita para obtener la muestra para el cultivo de exudado faríngeo. Todas las muestras fueron procesadas por el mismo laboratorio de análisis clínicos.

Simultáneamente, se realizaba el mismo procedimiento para reclutar a los sujetos del grupo control.

Al final del estudio, se solicitó a tres dermatólogos que evaluaran la extensión de la pérdida de pelo de los pacientes con alopecia areata mediante el “SALT score”.

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos fueron procesados en una computadora personal con el programa estadístico SPSS versión 17.0. Para el análisis descriptivo de las variables con escala nominal se calcularon las proporciones. Mientras que para el análisis de las variables con escala de razón se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión, como media y desviación estándar si tenían distribución normal o mediana, moda y rangos intercuartílicos en caso contrario. Los resultados se presentarán por medio de tablas y gráficas de barras y pastel.

La prueba estadística que se utilizó para encontrar si existen diferencias entre ambos grupos para las variables de estudio fue la χ^2 . También se calculó la magnitud de la asociación de las variables de estudio con la alopecia areata mediante la razón de momios con sus intervalos de confianza.

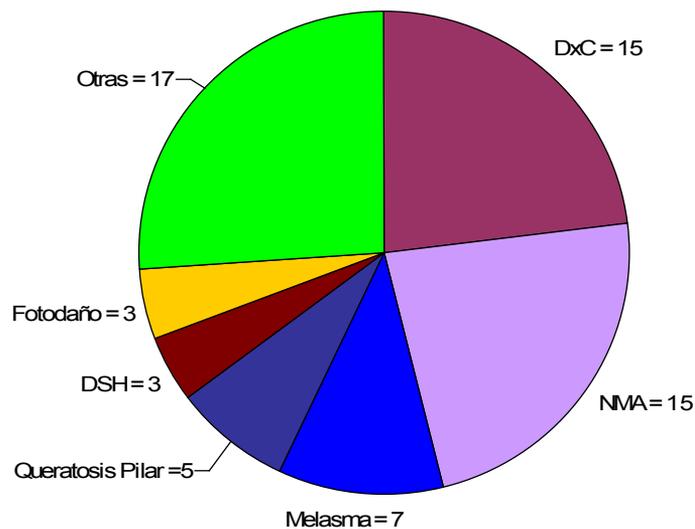
¹ NORMA Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano.

XI. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 130 pacientes, 65 con alopecia areata y 65 sin alopecia areata.

Las dermatosis que presentaba el grupo de pacientes sin alopecia areata incluyeron: dermatitis por contacto (23.1%), nevos melanocíticos adquiridos (23.1%), melasma (10.8%), queratosis pilar (7.7%), dermatosis solar hipocromiante (4.6%), fotodaño (4.6%), dermatitis actínica (3.1%), fotosensibilidad (3.1%), hiperplasias sebáceas (3.1%), lentigos solares (3.1%), rosácea (3.1%), cicatrices (1.5%), corticoesteroideo (1.5%), neurofibromatosis tipo 1 (1.5%), oncodistrofia traumática (1.5%), queratosis actínica (1.5%), queratosis seborreica (1.5%) y quiste tirogloso (1.5%).

Diagnóstico dermatológico del grupo de pacientes sin AA
Centro Dermatológico Pascua
2008-2009



Fuente: Expediente Clínico CDP

Abreviaturas: DxC: dermatitis por contacto, NMA: nevo melanocítico adquirido, DSH: dermatosis solar hipocromiante.

Figura 1. Diagnóstico dermatológico del grupo de pacientes sin alopecia areata

En la figura 1, se agruparon en otras, a las dermatosis que representaban menos del 4% del total.

Las características generales de los dos grupos de pacientes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes.
Centro Dermatológico Pascua
2008-2009

Características	Pacientes con AA n= 65 (%)	Pacientes sin AA n= 65 (%)	p*
EDAD en años (x,DS)	32 , 10	32 , 10	0.659
SEXO			
Masculino	25 (39)	27 (42)	0.720
Femenino	40 (62)	38 (59)	
ESTADO CIVIL			
Soltero	32 (49)	41 (63)	0.132
Casado	33 (51)	24 (37)	
LUGAR DE ORIGEN			
D.F.	48 (74)	48 (74)	0.126
Edo. Mex	6 (9)	6 (9)	
Otros estados	11 (17)	11 (17)	
ESCOLARIDAD (completa)			
Primaria	15 (23)	11 (17)	0.659
Secundaria	18 (28)	18 (28)	
Preparatoria	19 (29)	25 (38)	
Licenciatura	13 (20)	11 (17)	
OCUPACIÓN			
Amas de casa	14 (21)	13 (20)	0.210
Estudiantes	11 (17)	20 (31)	
Profesionista	11 (17)	5 (8)	
Empleados de oficina	9 (14)	11 (17)	
Trabajadores de servicios y vendedores	9 (14)	11 (17)	
Obreros u operarios de máquinas	9 (14)	3 (5)	
Campesinos	0	1 (1)	
Desempleados	2 (3)	1 (1)	

x,DS: Promedio y desviación estándar

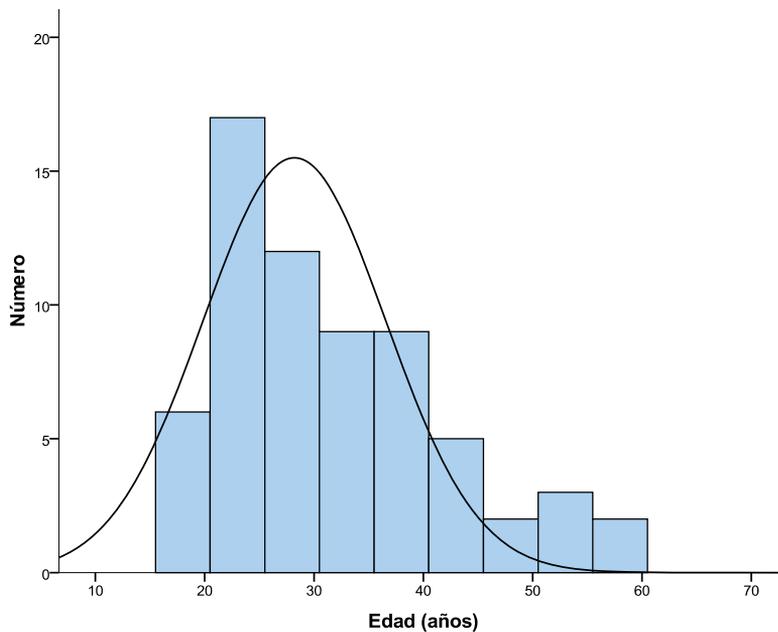
* χ^2

Fuente: Hoja de registro de datos, 2008-2009

En el grupo de pacientes con alopecia areata el 61.5% fueron mujeres, mientras que en el grupo sin alopecia areata representaron el 58.5%; es decir, por cada hombre hay 1.6 mujeres en el primer grupo y 1.4 mujeres en el segundo.

En cuanto a la edad, la mitad de los pacientes de alopecia areata tenían hasta 29 años de edad y en el grupo sin alopecia areata fue hasta 30 años de edad. El 75% de los pacientes con alopecia areata tenían hasta 38 años, mientras que en el otro grupo tenían hasta 39.5 años de edad. La edad mínima en ambos grupos fue de 18 años y la máxima de 59 años, de acuerdo a los criterios de inclusión del estudio.

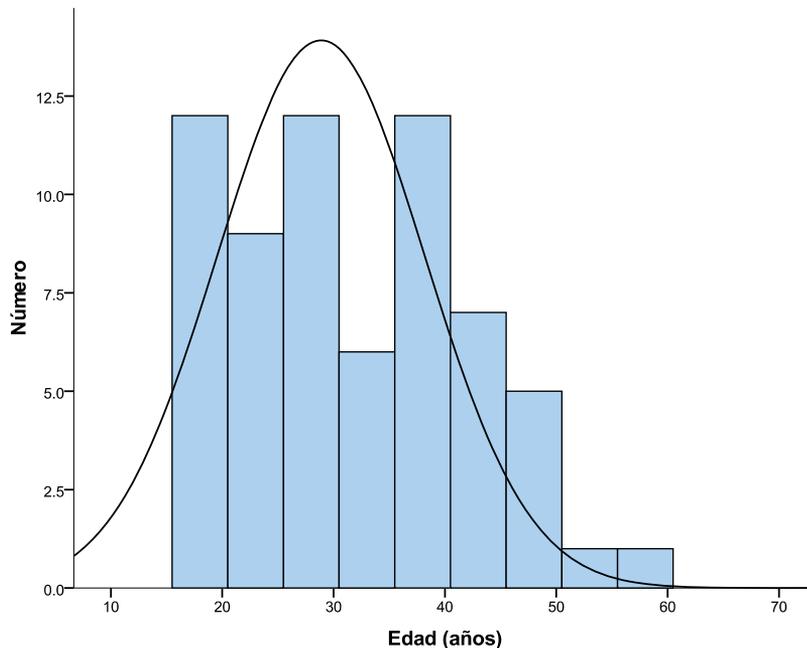
Distribución por edad de los pacientes con Alopecia Areata
Centro Dermatológico Pascua
2008-2009



Fuente: Expediente Clínico CDP

Figura 2. Distribución por edad de los pacientes con alopecia areata

Distribución por edad de los pacientes sin Alopecia Areata
 Centro Dermatológico Pascua
 2008-2009



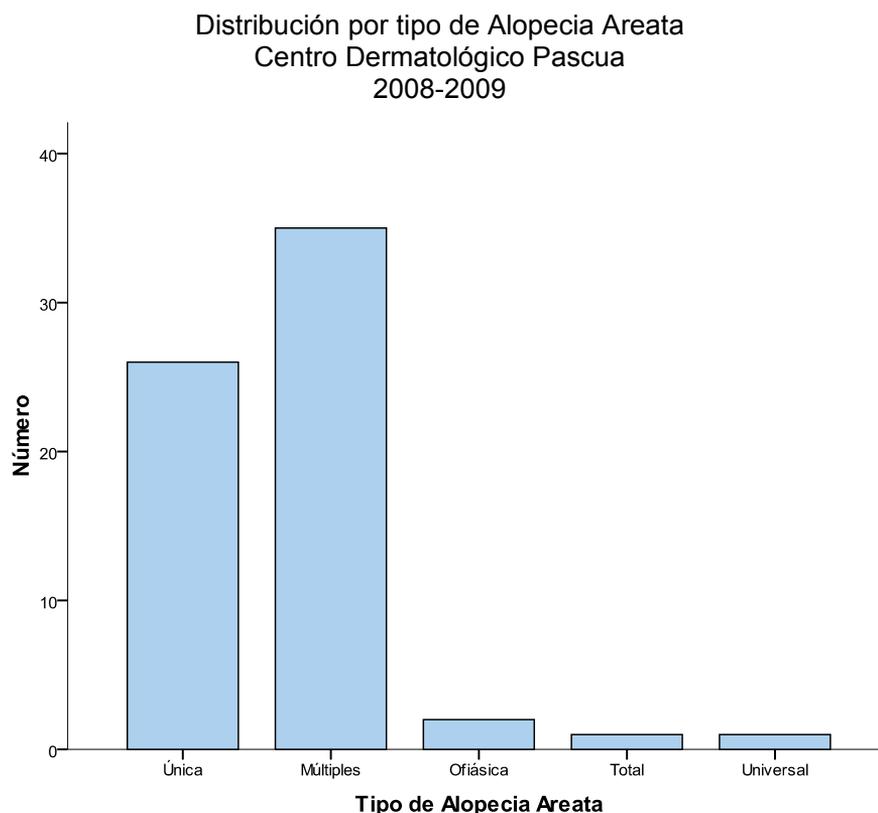
Fuente: Expediente Clínico CDP

Figura 3. Distribución por edad de los pacientes sin alopecia areata

El 50.8% de los pacientes con alopecia areata eran casados con trario al grupo sin alopecia areata en donde el 63.1% eran solteros. En ambos grupos, el 73.8% de los pacientes eran originarios del Distrito Federal, el resto provenían del Estado de México (9.2%) y otros estados de la República Mexicana como Aguascalientes, Coahuila, Guanajuato, Guerrero, Puebla, Veracruz, Hidalgo, Jalisco y Michoacán.

La mitad de los pacientes de ambos grupos tienen una escolaridad de preparatoria y licenciatura, y en ambos grupos el nivel preparatoria es el que predomina con 29.2% y 38.5% respectivamente. En relación a la ocupación, en el grupo de pacientes con alopecia areata, los estudiantes y amas de casa representan casi al 40% del total, mientras que en el grupo de pacientes sin alopecia areata representan el 50%; el resto de las ocupaciones representan menos de la quinta parte del total.

La distribución por tipo de alopecia areata del primer grupo se muestra en la figura 4. El 93.8% de los pacientes tenían la variedad en placas, el 40% del total en placa única y el 53.8% en placas múltiples. El 6.2% (4 pacientes) restante presentaba las variedades ofiásica, total y universal.

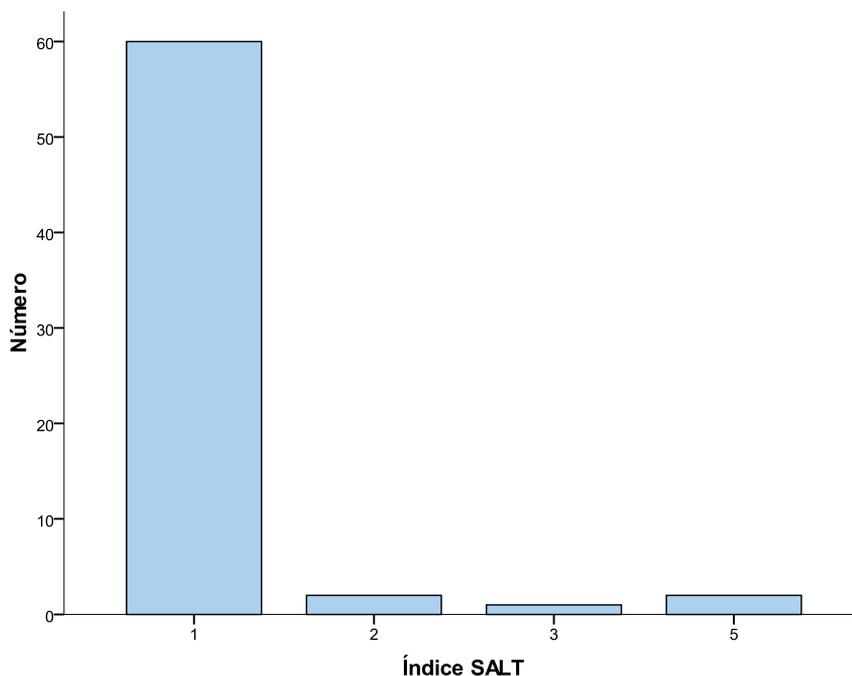


Fuente: Hoja de registro de datos.

Figura 4. Distribución por tipo de alopecia areata

La extensión de la alopecia areata fue clasificada por 3 dermatólogos de acuerdo al índice SALT. La mitad de los pacientes tenía una extensión del 4.9% y el 75% de hasta 9.4%. El paciente con menos extensión tenía 1.3% y el de máxima 100%. En relación a las categorías propuestas por las guías de investigación en alopecia areata para el índice SALT, el 92.3% de los pacientes fueron clasificados en S1 (<25%), 3.1% en S2 (25-49%), 1.5% en S3 (50-74%) y 3.1% en S5 (100%).

Distribución por extensión de la pérdida de pelo
Centro Dermatológico Pascua
2008-2009



SALT = Severity alopecia tool score, S1=<25%, S2=25-49%, S3=50-74%, S4=75-99%, S5=100%.

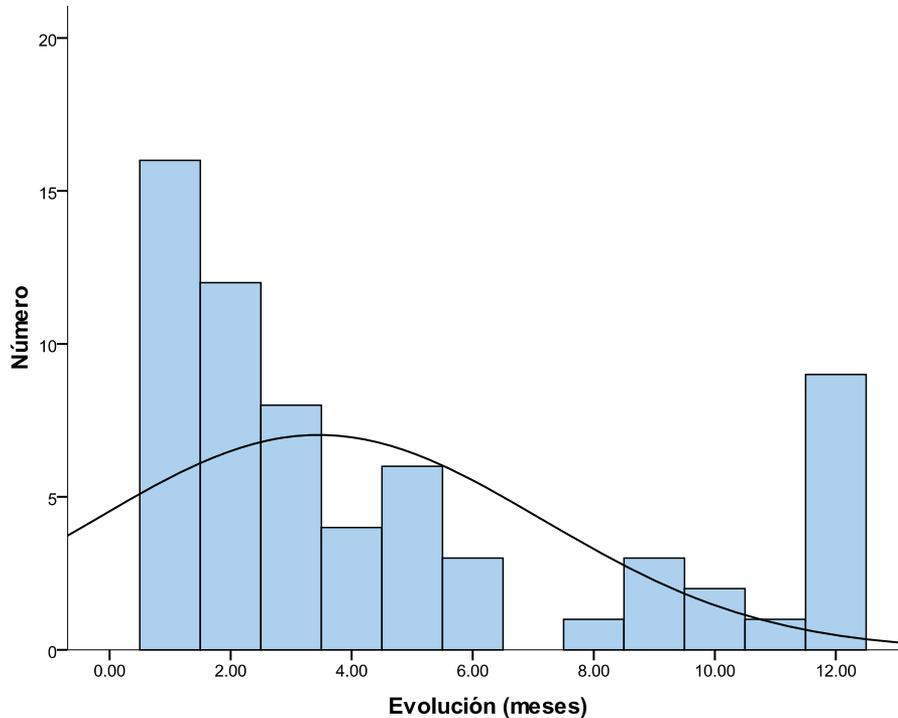
Fuente: Hoja de registro de datos.

Figura 5. Distribución por extensión de la pérdida de pelo

Para evaluar la concordancia entre las mediciones del índice SALT entre los 3 dermatólogos se calculó el coeficiente de correlación intraclass, obteniendo un resultado de 0.986, con intervalos de confianza de 0.979 a 0.991. El resultado nos indica una concordancia muy buena entre los 3 observadores.

El tiempo de evolución del episodio de alopecia areata por el cual fueron incluidos en el estudio mostró una distribución bimodal y con una curva con sesgo a la derecha, como se puede observar en la figura 6. El 25% de los pacientes tuvieron una evolución de hasta 1.5 meses y el 50% hasta de 3 meses. El paciente con mayor tiempo de evolución fue de 12 meses y el de menor fue de un mes, de acuerdo a los criterios de inclusión. El 75% de los pacientes tuvieron una evolución menor a 7 meses.

Distribución por tiempo de evolución de la Alopecia Areata
Centro Dermatológico Pascua
2008-2009



Fuente: Hoja de registro de datos.

Figura 6. Distribución por tiempo de evolución de la alopecia areata

ANÁLISIS BIVARIADO

Para realizar el análisis bivariado y determinar si existían diferencias entre ambos grupos de pacientes con respecto a las variables de estudio y determinar su asociación, éstas se agruparon en tablas de 2x2. Se calculó la razón de momios con sus intervalos de confianza y la prueba de significancia estadística utilizada fue la X^2 .

En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos para las cuatro variables de estudio: portador de bacterias patógenas en faringe, portador de *S. pyogenes*, antecedente de inmunizaciones y antecedente de faringoamigdalitis 6 meses previos al episodio de alopecia areata.

Tabla 2. Análisis bivariado de las variables de estudio de la Alopecia Areata
Centro Dermatológico Pascua
2009

Variable	Pacientes con AA n= 65	Pacientes sin AA n= 65	RM	IC _{95%}	X ²	p
INMUNIZACIONES						
Presencia	35	17	3.3	1.6 – 6.9	10.4	0.001
Ausencia	30	48				
PORTADOR DE BACTERIAS PATÓGENAS EN FARINGE						
Presencia	19	9	2.6	1.1 – 6.2	4.6	0.033
Ausencia	46	56				
PORTADOR <i>S.pyogenes</i>						
Presencia	4	0	2.1	1.7 – 2.5	4.1	0.042
Ausencia	61	65				
ANTECEDENTE DE FARINGOAMIGDALITIS						
Presencia	33	31	1.1	0.6 – 2.3	0.1	0.726
Ausencia	32	34				

RM = Razón de momios
IC_{95%} = Intervalos de confianza del 95%
X² = Chi cuadrada

Fuente: Base de datos SPSS.

A todos los pacientes se les preguntó sobre la aplicación de inmunizaciones 6 meses previos y en el caso del grupo de pacientes con alopecia areata se les interrogó sobre los 6 meses previos al inicio del episodio por el cual fueron incluidos en el estudio.

La prevalencia del antecedente fue de 53.8% en los pacientes con alopecia areata y del 26.2% en el grupo sin la enfermedad. Al calcular la razón de momios (RM= 3.294, IC95% 1.576-6.887) se observó que los pacientes que se aplicaron alguna inmunización 6 meses previos tenían 2.3 veces más riesgo de presentar un episodio de alopecia areata en comparación con aquellos que no se aplicaron ninguna inmunización. Esta asociación fue estadísticamente significativa con un p de 0.001. Las inmunizaciones que se aplicaron los pacientes de ambos grupos se mencionan en la tabla 3 y es importante señalar que algunos pacientes se aplicaron más de una.

Tabla 3. Antecedente de inmunizaciones en los grupos de estudio
Centro Dermatológico Pascua
2008-2009

Vacuna	Pacientes con AA n = 35 (%)	Pacientes sin AA n = 17 (%)
Hepatitis B	5 (11.4)	1 (4.8)
Influenza	11 (25)	7 (33.3)
Toxoide tetánico	10 (22.7)	5 (23.8)
Triple viral	17 (38.6)	6 (28.6)
Varicela	1 (2.3)	2 (9.5)
Total*	44	21

* El total de inmunizaciones no coincide con el total de pacientes con el antecedente de inmunizaciones porque algunos pacientes recibieron más de una inmunización.

Fuente: Hoja de registro de datos.

De los pacientes con alopecia areata el 7.7% de ellos recibieron 2 inmunizaciones y el 3.1% 3 inmunizaciones durante los 6 meses previos al episodio; mientras que en el grupo de pacientes sin la enfermedad sólo el 3.1% de ellos se vacunó dos veces.

Como parte del estudio, a cada uno de los pacientes se le realizó cultivo de exudado faríngeo, el desarrollo de bacterias patógenas en faringe (excluyendo a la flora normal) fue positivo en el 29.2% de los pacientes con alopecia areata y en el 13.8% de los pacientes sin la enfermedad. Las bacterias patógenas en faringe que se aislaron en los dos grupos de pacientes se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Bacterias patógenas aisladas en los grupos de estudio
 Centro Dermatológico Pascua
 2008-2009

Microorganismo	Pacientes con AA n = 19 (%)	Pacientes sin AA n = 9 (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (47.4)	6 (66.7)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4 (21.1)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (15.8)	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (5.3)	0
<i>Serratia marcescens</i>	1 (5.3)	1 (11.1)
<i>Escherichia coli</i>	1 (5.3)	2 (22.2)

Fuente: Hoja de registro de datos.

En cuanto a las bacterias que forman parte de la flora normal de faringe, se aisló *S. aureus* en el 47.7% de los pacientes con alopecia areata y en 43.1% de los pacientes sin la enfermedad, est reptococos alfa hem olíticos en el 30.8% y 40%, respectivamente; así como levaduras del género *Candida* en el 23.1% y 26.2%.

La prevalencia del aislamiento de bacterias patógenas en faringe en el grupo de pacientes con alopecia areata fue del 29.2%, mientras que en el grupo sin la enfermedad fue del 13.8%. Al calcular la razón de momios se observó que los pacientes con bacterias patógenas en faringe tenían 1.57 veces más riesgo (RM= 2.57, IC95% 1.06-6.220) de presentar alopecia areata en comparación con los pacientes sin bacterias patógenas en faringe. Esta asociación fue estadísticamente significativa con una p de 0.033.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para el estado de portador de *S. pyogenes*, representando un riesgo para el grupo de pacientes con alopecia areata. Sin embargo, esta diferencia debe tomarse con reserva, ya que sólo en 4 pacientes con AA se aisló la bacteria mientras que en el grupo control no se encontró en ningún paciente.

Es importante señalar, que ninguno de los pacientes estaba en tratamiento antibiótico o lo había estado el mes previo y ninguno presentaba datos clínicos de infección de vías respiratorias superiores. Al interrogar sobre el antecedente de infecciones de vías respiratorias superiores que hubieran ameritado tratamiento antibiótico y visita a l médico durante los 6 meses previos, y en el caso de los pacientes con alopecia areata en los 6 meses previos al episodio por el cual fueron incluidos en el estudio; se encontró que 50.8% de los pacientes con alopecia areata y 47.7% de los pacientes sin la enfermedad recordaban este hecho. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Como parte de la historia clínica de los pacientes con alopecia areata es necesario interrogar sobre eventos que pudieran participar en el desencadenamiento del episodio, y que aunque no esta comprobada su participación en la enfermedad, por si solos son causa de efluvio telógeno. Y ya que uno de los cambios que se observa en alopecia areata es el acortamiento del periodo de anágeno y la transición a telógeno, se considero importante mencionar los resultados obtenidos. Del total de pacientes del grupo con alopecia areata 4.6% habían sido sometidos a cirugías 6 meses previos al episodio de alopecia areata, 12.3% refería haber realizado alguna dieta para bajar de peso, 35.4% aplicó tintes en el pelo o realizó enrizado o alaciado del mismo con productos químicos no especificados. Mientras que en el grupo de pacientes sin la enfermedad la prevalencia de los mismos sucesos fue similar: 3.1% para cirugías, 12.3% para dietas y 38.5% para los procedimientos realizados en el pelo mencionados anteriormente. Sólo una paciente por grupo refirió haber estado embarazada durante los 6 meses previos. El único evento que fue diferente en ambos grupos fue el antecedente de hospitalizaciones 6 meses previos, ya que ninguno de los pacientes sin la enfermedad lo presentó en comparación con el 10% (7 pacientes) en el grupo de alopecia areata.

XII. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que encuentra una asociación entre la Alopecia Areata y el estado de portador asintomático de bacterias patógenas en faringe; así como con el antecedente de aplicación de inmunizaciones. Los estudios previos sólo reportaban una prevalencia mayor de estos dos eventos en pacientes con la enfermedad, pero no se había comparado con población sana.

Sin embargo, el diseño del estudio sólo nos permite demostrar la asociación de estos dos eventos con la enfermedad y aunque seleccionaron pacientes de reciente diagnóstico no podemos afirmar que tanto el estado de portador de bacterias patógenas como el antecedente de inmunizaciones sean iniciadores de la respuesta autoinmune. Pero si podemos inferir su participación en el desarrollo de esta respuesta inmunológica a nivel del folículo piloso.

Entre las limitantes de este estudio fue que el número de pacientes no permitió estimar con precisión el nivel de asociación, lo cual se ve reflejado en los intervalos de confianza, aunque está claro que ésta existe. Cabe mencionar, que las características de la población no son homogéneas, es decir, la mayoría de los pacientes (>90%) tiene una extensión o severidad de la enfermedad definida como leve y en menos del 8% se clasifica como grave. Y aunque la población estudiada no representa de forma equitativa todos los grados de severidad de la enfermedad, si representa lo observado a nivel poblacional, ya que la mayoría de los casos entran en la categoría S1,S2, clasificada como leve, de acuerdo al índice SALT.³

Entre los sesgos de este estudio se debe mencionar que el antecedente de inmunizaciones fue interrogado de forma directa a los sujetos de estudio, pero al preguntar por un evento que tuvo lugar 6 meses antes, siempre tendremos un sesgo de memoria. Se buscó disminuir el efecto de este sesgo al interrogar de la misma forma a ambos grupos de estudio, mencionándoles todas las vacunas que se aplican en la edad adulta y recordándoles las

fechas de las campañas de vacunación a nivel nacional, principalmente la de la triple viral. Otro sesgo, en este caso de selección, que pudo ocurrir en el grupo control, fue que los pacientes que aceptaban participar en el estudio, aunque su selección fuera aleatoria, tuvieran sintomatología de infección de vías respiratorias altas y que ese hubiera sido el motivo real para participar, ya que en los criterios de exclusión de ambos grupos no se contempló. Sin embargo, si este sesgo, hubiera influido en los resultados, la prevalencia del estado de portador de bacterias patógenas en faringe hubiera sido mayor en la población sana, lo cual no sucedió.

Otro hecho, que puede tener relevancia y que es una limitante en este estudio, es que no se incluyó en la revisión de los pacientes una exploración de vías respiratorias altas, es decir, fosas nasales, orofaringe y como en otros estudios, ótica. Con el objetivo de detectar cuadros infecciosos actuales desde el punto de vista clínico y así poder correlacionarlos con el resultado del cultivo de exudado faríngeo. Pero es una su gerencia para estudios posteriores al respecto.

La distribución de los pacientes con AA de acuerdo a sexo (38.5% hombres y 61.5% mujeres), fue similar a lo reportado por Safavi (49% v s. 51%),³ García-Hernández (1:1.1)⁴⁸ y Guzmán-Sánchez (42.3% v s. 57.7%),⁸ con ligero predominio del sexo femenino. Contrario a lo reportado por Sharma⁴⁷ en población hindú, en donde predomina el sexo masculino con un 64.6%. Las otras variables demográficas no pueden compararse, ya que en ningún estudio previo se han descrito, pero son similares en ambos grupos de estudio.

En cuanto a la extensión de la enfermedad, el 95.4% fueron clasificados como leve, que corresponde a la categoría S1 y S2 del índice SALT y sólo el 4.6% se clasificaron como grave, categorías S3, S4 y S5. La proporción es diferente a lo reportado por Tosti,¹ de 67% con AA leve y 33% grave. Sin embargo, es similar a lo comunicado por Guzmán-Sánchez⁸ en población mexicana, en donde la mayoría de los pacientes tiene enfermedad leve y sólo un caso fue de AA universal, como en nuestro estudio.

En relación al antecedente de infecciones previas, el 51% de los pacientes refirieron un cuadro de faringoamigdalitis previo, mientras que en el estudio de Guzmán-Sánchez, se reportaron 73 cuadros infecciosos previos en 90 pacientes estudiados, aunque algunos presentaron más de un cuadro infeccioso. Ellos interrogaron sobre otros cuadros infecciosos como sinusitis, otitis y abscesos dentales. En nuestro estudio la proporción del antecedente de faringoamigdalitis fue similar en ambos grupos.

La proporción de pacientes de AA con el antecedente de aplicación de inmunizaciones 6 meses previos fue de 53.8%, menor a lo reportado por Guzmán-Sánchez, del 66.6%.⁸ Representando un riesgo 2.3 veces mayor para los pacientes con AA. No se encontró asociación con alguna vacuna en específico, las más frecuentes fueron la triple viral y el toxoide tetánico. Sólo 6 pacientes, 5 con AA y uno en el grupo control, recibieron la vacuna recombinante para hepatitis B, lo cual no fue estadísticamente significativo, considerando que esta vacuna se creía relacionada con la alopecia.

Las principales bacterias aisladas en pacientes con alopecia areata fueron: *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus pneumoniae*, las tres últimas no se aislaron en el grupo control. Y aunque se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el *S. pyogenes* y la AA, es importante señalar que en ninguno de los pacientes del grupo control se aisló esta bacteria, como cabría esperar, si se considera que del 15 al 20% de la población sana puede ser portadora asintomática de esta bacteria. Aunque, los estudios que reportan este porcentaje de portadores asintomáticos fueron realizados en población pediátrica. Lo que sí es relevante es la asociación entre el ser portador de una bacteria patógena en faringe y el diagnóstico de AA.

Por las características de la población estudiada, la cual proviene de un centro de referencia de enfermedades dermatológicas, los resultados de este estudio pueden extrapolarse a los pacientes con evolución de la enfermedad menor a un año, de la variedad en placas, única o múltiples y

con una extensión de la alopecia menor al <25% de la superficie de piel cabelluda.

La importancia de este estudio radica en sugerir un estudio más amplio del paciente con AA, en relación al antecedente de infecciones de vías respiratorias previas y explorar en caso necesario sobre cuadro infeccioso actuales, además del beneficio de realizar un cultivo de exudado faríngeo, con o sin sintomatología sospechosa. Y en un futuro valorar el beneficio de la erradicación de las bacterias patógenas en faringe con ciclos cortos de antibióticos, en relación a la evolución de la AA. Con la finalidad de evitar las recurrencias, acortar el tiempo de evolución y mejorar la respuesta al tratamiento de la enfermedad.

Las inmunizaciones son útiles para prevenir enfermedades que pudieran ser mortales, es por ello, que aunque estén relacionadas con los episodios de alopecia areata, sería incongruente y poco ético no aplicarlas cuando son necesarias. La relevancia de este conocimiento radica en poder explicarle a los pacientes con AA que posterior a la aplicación de una vacuna pudiera presentarse un episodio de caída de pelo, ya que en esta enfermedad, algo muy importante es que el paciente conozca todo aquello que esté relacionado con las recurrencias de la misma. Este conocimiento, ayuda a tranquilizar al paciente y darle un sentido de control sobre su enfermedad.

Este estudio es un precedente para estudiar los factores inductores de la respuesta autoinmune en el folículo piloso; ya que señala que tanto la presencia de bacterias patógenas como el antecedente de inmunizaciones están relacionados. Sin embargo, son necesarios estudios analíticos, iniciando con estudios de casos y controles y posteriormente con estudios de cohorte, enfocados en la causalidad de la enfermedad que apoyen esta teoría.

Al igual que en todas las enfermedades autoinmunes, en la AA, el papel de las infecciones se está estudiando, y se sabe que no se puede atribuir a un solo agente patógeno la etiología de la enfermedad, sino que se debe en

gran parte a todos los mecanismos de activación de linfocitos autorreactivos y de presentación de auto antígenos que éstos desencadenan al estar presentes en nuestro cuerpo.

Finalmente, surgen nuevas interrogantes como las siguientes:

- ¿Cuál sería la participación de los factores infecciosos y las inmunizaciones en pacientes con alopecia total y universal? Ya que la mayoría de los estudios se enfocan a pacientes con alopecia areata de menor extensión, valdría la pena estudiar a esta población de pacientes, en donde sabemos que el componente genético influye en gran proporción.
- ¿Cuál es el comportamiento de la enfermedad a lo largo de la vida de paciente? y si los cuadros infecciosos se relacionan siempre con actividad de la enfermedad. Se requieren estudios de seguimiento en población mexicana.
- ¿Cuál sería el efecto de la resolución oportuna de los cuadros infecciosos sobre el tratamiento de la alopecia areata?

Para concluir, debemos estudiar cuál es la diferencia entre los pacientes que presentan repoblación espontánea temprana y aquéllos que evolucionan por años sin mejoría, porque tal vez en los primeros se encuentre la clave para la cura de esta tricopatía.

¹ Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: A long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:438-41.

ANEXOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS: Pacientes con Alopecia Areata (GRUPO1)

Fecha: _____ de _____ de 20__.

Ficha de Identificación

Nombre: _____

Sexo: (F) (M) Edad: _____ años Lugar de origen: _____

Estado Civil: _____ Ocupación: _____

Escolaridad: _____ Teléfono: _____

Variables de la Enfermedad:

1. Tiempo de evolución del episodio actual: _____ meses
2. Tipo de Alopecia Areata: (placa única) (múltiples) (reticular) (ofiásica) (total) (universal) (difusa)
3. Cálculo del Severity of Alopecia Tool o SALT score: _____ (porcentaje de pérdida de pelo)

Variables de Estudio:

4. Antecedente de faringoamigdalitis 6 meses previos al episodio actual: (Si) (No)
5. Antecedente de inmunizaciones 6 meses previos al episodio actual: (Si) (No)
En caso afirmativo ¿cuál? (Hepatitis A) (Hepatitis B) (Triple viral) (Toxoide tetánico) (Varicela) (Neumococo) (Influenza) (Tifoidea) (Fiebre Amarilla)
6. Resultado del Cultivo de Exudado Faríngeo: _____
7. Portador de *S. pyogenes*: (Si) (No)

HOJA DE CAPTURA DE DATOS: Pacientes sin Alopecia Areata (GRUPO2)

Fecha: _____ de _____ de 20__.

Ficha de Identificación

Nombre: _____

Sexo: (F) (M) Edad: _____ años Lugar de origen: _____

Estado Civil: _____ Ocupación: _____

Escolaridad: _____ Teléfono: _____

Variables de la Enfermedad:

1. Dermatitis diagnosticada: _____
2. Tiempo de evolución: _____
3. Tratamiento actual: _____

Variables de Estudio:

4. Antecedente de faringoamigdalitis 6 meses previos al episodio actual: (Si) (No)
5. Antecedente de inmunizaciones 6 meses previos al episodio actual: (Si) (No)
En caso afirmativo ¿cuál? (Hepatitis A) (Hepatitis B) (Triple viral) (Toxoide tetánico)
(Varicela) (Neumococo) (Influenza) (Tifoidea) (Fiebre Amarilla)
6. Resultado del Cultivo de Exudado Faríngeo: _____
7. Portador de *S. pyogenes*: _____ (Si) (No)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, Distrito Federal a ____ de _____ de 20__

Yo _____

Por medio de la presente, manifiesto:

Que se me ha informado sobre el protocolo de estudio que se lleva a cabo para investigar los factores desencadenantes de la Alopecia Areata. Y que se me ha explicado que mi participación en el estudio consiste en responder un cuestionario y la toma de un cultivo de exudado faríngeo, además de permitir la toma de fotografías de mi piel cabelluda donde se encuentran las lesiones.

Con pleno conocimiento de lo anterior, acepto participar voluntariamente en el estudio titulado:

“Estudio transversal comparativo sobre la detección de bacterias patógenas en faringe y el antecedente de inmunizaciones como factores de riesgo para alopecia areata en población adulta mexicana que acude a un centro dermatológico”

Entiendo que el objetivo de este estudio es conocer cuáles son los factores de riesgo que desencadenan la caída de pelo en la Alopecia Areata.

El investigador responsable se ha comprometido a darme los resultados de las evaluaciones que se me realizarán y de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio. También se me ha informado que todos los datos que proporcione serán manejados en forma confidencial.

Nombre y firma del paciente: _____

Nombre y firma del investigador responsable: _____

Testigo 1: _____

Testigo 2: _____

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Randall VA. Is alopecia areata an autoimmune disease? *Lancet* 2001;9297: 1922-1924.
- ¹ Gilhar A, Kalish RS. Alopecia Areata: A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmunity Reviews* 2006;5:64-69.
- ¹ Safavi KH, Muller SA, Mo shell AN, Melton RJ. Incidence of alopecia areata in Olmsted county, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 628-33.
- ¹ Registro de la Consulta Externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”
- ¹ Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata an evaluation of 763 patients. *Arch Dermatol* 1963; 88: 290-7.
- ¹ Jackow C, Buffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand J, Duvic M. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: Genes versus environment?. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 418-25.
- ¹ Van der Oteen P, Traupe H, Happle R, Boezeman J, Strater R, Hamm H. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 373-5.
- ¹ Guzmán-Sánchez DA, Villanueva-Qintero GD, Alfaro NA, McMichel A. A clinical study of alopecia areata in Mexico. *Int J Dermatol* 2007;46:1310-1312.
- ¹ Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007; 117(8): 2019-2027.
- ¹ McElwee KJ, Hoffman R. Alopecia areata-animal models. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 410-417.
- ¹ McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R et al. Transfer of CD8+ Cells Induces Localized Hair Loss Whereas CD4+/CD25- Cells Promote Systemic Alopecia Areata and CD4+/CD25- Cells Block Disease Onset in the C3H/HeJ Mouse Model. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 947-957.
- ¹ Whiting DA. Histopathologic Features of Alopecia Areata. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1555-1559.
- ¹ Fessatou S, Kostaki M, Karpathios T. Coeliac disease and alopecia areata in childhood. *J Pediatr Chil Health* 2003; 39:152-154.

¹ Kakourou T, Karachristou K, Chrousos G. A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity. *JEADV* 2007; 21:356-359.

¹ Khalaf H, Negmi H, Hassan G, Al-Sebayel M. Postoperative alopecia areata: is pressure-induced ischemia the only cause to blame? *Transplantation Proceedings* 2004;36:2158-2159.

¹ Colombe BW, Lou CD, Price VH. The genetic basis of alopecia areata: HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and alopecia universalis. *J Invest Dermatol*, Symposium proceedings 1999;4(3):216-9.

¹ Price VH, Colombe BW. Heritable factors distinguish two types of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1996;14(4):679-689.

¹ Xiao FL, Zhou FS, Liu JB, Yan KL, Cui Y, Gao M, Liang YH, Sun LD, Zhou SM, Zhu YG, Zhang XJ, Yang S. Association of HLA-DQA1 and DQB1 alleles with alopecia areata in Chinese hans. *Arch Dermatol Res* 2005;297:201-209.

¹ Aliagaoglu C, Pirim I, Atasoy M, Ejercí N, Aktas A. Association between alopecia areata and HLA class I and II in Turkey. *J Dermatol* 2005;32:711-714.

¹ Entz P, Blaumeiser B, Betz RC, Lambert J, Seymons K, Eigelshoven S, Hanneken S, Kruse R, Nürnberg P, Nagy M, Noten MM. Investigation of the HLA-DRB1 locus in alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2006;16(4):363-367.

¹ Barahmani N, De Andrade M, Slusser JP, Zhang Q, Duvic M. Major histocompatibility complex class I chain-related gene A polymorphisms and extended haplotypes are associated with familial alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2006;126:74-78.

¹ Tazi-Ahnini R, Cox A, McDonagh AJG, Nicklin MJH, Di Giovine FS, Timms JM, Messenger AG, Dimitropoulou P, Duff GW, Cork MJ. Genetic analysis of the interleukin-1 receptor antagonist and its homologue IL-1L1 in alopecia areata: strong severity association and possible gene interaction. *Eur J Immunogenetics* 2002;29:25-30.

¹ McDonagh AJG, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:409-413.

¹ Pforr J, Blaumeiser B, Becker T, Freudenberg-Hua Y, Hanneken S, Eigelshoven S, Cuyt I, De Weert J, Lambert J, Kruse R, Noten NM, Betz RC. Investigation of the p.Ser278Arg polymorphism of the autoimmune regulator (AIRE) gene in alopecia areata. *Tissue Antigens* 2006;68:58-61.

¹ Wengraf DA, McDonagh AJG, Lovewell TRJ, Vasilopoulos Y, Macdonald-Hull SP, Cork MJ, Messenger AG, Tazi-Ahnini R. Genetic analysis of autoimmune regulator haplotypes in alopecia areata. *Tissue Antigens* 2008;71:206-212.

¹ Tazi-Ahnini R, Cork MJ, Gawkrödger DJ, Birch MP, Wengraf D, McDonagh AJG, Messenger AG. Role of the autoimmune regulator (AIRE) gene in alopecia areata: strong association of a potentially functional AIRE polymorphism with alopecia universalis. *Tissue Antigens* 2002;60:489-495.

¹ Tazi-Ahnini R, Cork MJ, Wengraf D, Wilson AG, Gawkrödger DJ, Birch MP, Messenger AG, McDonagh AJG. Notch4, a non- HLA gene in the MHC is strongly associated with the most severe form of alopecia areata. *Hum Genet* 2003;112:400-403.

¹ Shimizu T, Hizawa N, Honda A, Zhao Y, Abe R, Watanabe H, Nishihira J, Nishimura M. Promoter region polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is strong risk factor for young onset of extensive alopecia areata. *Genes and Immunity* 2005;6:285-289.

¹ Betz RC, König K, Flaquer A, Redler S, Eidelshoven S, Kortüm AK, Hanneken S, Hillmer A, Tüting T, Lambert J, De Weert J, Kruse R, Lutz G, Blaumeiser B, Noten MM. The R620W polymorphism in PTPN22 confers general susceptibility for the development of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2008;158:389-391.

¹ Martínez-Mir A, Zlotogorski A, Gordon D, Petukhova L, Mo J, Williams TC, Londono D, Haynes C, Ott J, Hordinsky M, Nanota K, Norris D, Price V, Duvic M, Christiano AM. Genomewide scan for linkage reveals evidence of several susceptibility loci for alopecia areata. *Am J Hum Genet* 2007;80:316-328.

¹ Yang S, Yang J, Liu JB, Wang HY, Yang Q, Gao M, Liang YH, Lin GS, Lin D, Hu XL, Fan L, Zhang XJ. The genetic epidemiology of alopecia areata in China. *Br J Dermatol* 2004;151:16-23.

¹ Blaumeiser B, Van der Goot I, Fimmers R, Hanneken S, Ritzmann S, Seymons K, Betz RC, Ruzicka T, Wienker TF, De Weert J, Lambert J, Kruse R, Noten MM. Familial aggregation of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:627-632.

¹ Peters EMJ, Liotri S, Bodó E, Hagen E, Biró T, Arck PC, Paus R. Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle. *Am J Pathol* 2007;171:1872-1886.

¹ García-Hernández MJ, Ruiz-Doblado S, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Alopecia areata, stress and psychiatric disorders: a review. *J Dermatol* 1999;26:625-632.

¹ Picardi A, Abeni D. Stressful life events and skin diseases: Disentangling evidence from myth. *Psychother Psychosom* 2001;70:118-136.

- ¹ Reinhold M. Relationship of stress to the development of symptoms in alopecia areata and chronic urticaria. *BMJ* 1960, Mar 19;846-849.
- ¹ Van Der Oteen P, Boezeman J, Duller P, Happle R. Can alopecia areata be triggered by emotional stress? *Acta Derm Venereol* 1992;72:279-280.
- ¹ Koo J, Shellow W. Alopecia areata and increased prevalence of psychiatric disorders. *Int J Dermatol* 1994;33(12): 849-850.
- ¹ Gupta MA, Gupta AK, Wateel GN. Stress and alopecia areata: a psychodermatologic study. *Acta Derm Venereol* 1997;77:296-298.
- ¹ Reeve EA, Savage TA, Bernstein GA. Psychiatric diagnosis in children with alopecia areata. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(11):1518-1522.
- ¹ Picardi A, Pasquín P, Cattaruzza MS, Gaetano P et al. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. *Psychosomatics* 2003;44(5):374-381.
- ¹ Brajac I, Tkalcic M, Dragojevic DM, Gruber F. Role of stress, stress perception and trait-anxiety in the onset and course of alopecia areata. *J Dermatol* 2003;30:871-878.
- ¹ Gülec AT, Tanriverdi N, Dürü C, Saray Y, Akcali C. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. *Int J Dermatol* 2004;43:352-356.
- ¹ Firooz A, Firoozabadi MR, Ghazisaidi B, Dowlati Y. Concepts of patients with alopecia areata about their disease. *BMC Dermatology* 2005;5(1):1-5.
- ¹ Manolache L, Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. *JEADV* 2007;21:921-928.
- ¹ Sehgal VN, Jain S. Alopecia areata: clinical perspective insight into pathogenesis. *J Dermatol* 2003;30:271-289.
- ¹ Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in northern India. *Int J Dermatol* 1996;35:22-27.
- ¹ García-Hernández MJ, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Multivariate analysis in alopecia areata: risk factors and validity of clinical forms. *Arch Dermatol* 1999;135(8):998-999.
- ¹ Tan E, Tay YK, Gima YC. A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore. *Pediatric Dermatol* 2002;19(4):298-301.

- ¹ Kumar V, Muralidhar S, Kumar B. Reappraisal of Ikeda's classification of alopecia areata: analysis of 356 cases from Chandigarh, India. *J Dermatol* 1998; 25:108-111.
- ¹ Wasserman D, Guzmán-Sánchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia Areata. *Int J Dermatol* 2007; 46: 121-131.
- ¹ Ikeda T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica* 1965; 131: 421-45.
- ¹ Ranjan Kar B, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 287-90.
- ¹ Price VH, Hodinsky MK, Olsen EA, Roberts JL, Siegfried EC, Rafal ES, Korman NJ, Altrabulsi B, Leung HM, Garovoy MR, Caro I, Whiting DA. Subcutaneous efalizumab is not effective in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 395-402.
- ¹ Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *JEADV* 2006; 20: 1243-1247.
- ¹ Georgala S, Katoulis C, Befon A, Georgala K, Stavropoulos PG. Inosiplex for the treatment of Alopecia Areata: a randomized placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 422-424.
- ¹ Hay IC, Jamieson M, Ormerod AD. Randomized trial of Aromatherapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1349-1352.
- ¹ Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 96-98.
- ¹ Charuwichitratana S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. *Arch Dermatol* 2000: 136.
- ¹ MacDonald Hull SP, Word ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149: 692-699.
- ¹ Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, Sasaki Y, Kawamura M, Saito M, Aiba S. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatology* 2006; 212: 361-365.

- ¹ Domínguez MA, Gutiérrez-Zambrano S. PUVA tópica en el tratamiento de alopecia areata de piel cabelluda. *Dermatología Rev Mex* 2004; 48: 242-8.
- ¹ Sasmaz S, Arican O. Comparison of azelaic acid and anthralin for the therapy of patchy alopecia areata. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6(6): 403-406.
- ¹ Heffernan MP, Hurley MY, Martin KS, Smith DI, Anadkat M J. Alefacept for alopecia areata. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1513-1516.
- ¹ Bernardo O, Tang L, Lui H, Shapiro J. Topical nitrogen mustard in the treatment of alopecia areata: a bilateral comparison study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 2: 291-4.
- ¹ Cipriani R, Perini GI, Rampinelli S. Paroxetine in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2001; 40(9): 600-601.
- ¹ Strober BE, Siu K, Alexis AE, Kim G, Washenik K, Sinha A, Shupack JL. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: An open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1082-4.
- ¹ Bissonnette R, Shapiro J, Zeng H, Maelen DI, Lui H. Topical photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid does not induce hair regrowth in patients with extensive alopecia areata. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1032-1035.
- ¹ Price VH, Willey A, Chen BK. Topical tacrolimus in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 138-9.
- ¹ Assouly P. Pelade. EMC (Elsevier SAS, Paris), *Dermatologie*, 98-810-C-10, 2006.
- ¹ Inri S, Nakajima T, Itami S. Dry dermoscopy in clinical treatment of alopecia areata. *J Dermatol* 2007; 34: 635-639.
- ¹ Hoffmann R. Trichoscan: a novel tool for the analysis of hair growth in vivo. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8(1): 109-115.
- ¹ Van Nest e D, Trüeb RM. Critical study of hair growth analysis with computer-assisted methods. *JEADV* 2006; 20: 578-583.
- ¹ Alexis AF, Dudda R, Sinha AA. Alopecia areata: autoimmune basis of hair loss. *Eur J Dermatol* 2004; 14:364-370.
- ¹ Samarkos M, Vaiopoulos G. The role of infections in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Curr Drug Targets Inflammation & Allergy*, 2005;4:99-103.
- ¹ Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001;108:1097-1104.

¹ Tsonis PA, Dwivedi B. Molecular mimicry: Structural camouflage of proteins and nucleic acids. *Biochimica et Biophysica Acta* 1783 2008; 177-187.

¹ Proft T, Fraser JD. Bacterial superantigens. *Clin Exp Immunol* 2003;133:299-306.

¹ Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infection and medications. *Clin Dermatol* 2007;25:606-615.

¹ Giannelli SM, Posse GR. Prevalencia de portación asintomática del estreptococo beta hemolítico del grupo A. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(3):221-224.

¹ McElwee KJ, Boggess D, Burgett B, Bates R, Bedigan HG, Sundberg JP, King LE. Murine cytomegalovirus is not associated with alopecia areata in C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol*. 1998 Jun;110(6):986-7.

¹ Ofidani A, Amerio P, Bernardino ML, Feliciani C, Bossi G. Role of cytomegalovirus replication in alopecia areata pathogenesis. *J Cutan Med Surg*. 2000 Apr;4(2):63-5.

¹ Rodríguez TA, Duvic M. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:137-9.

¹ Jadali Z, Mansouri O, Jadali F. There is no relationship between hepatitis C virus and alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2006;16:94-95.

¹ Prelipcean CC, Mihai C, Gogalniceanu P, Mitrica D, Drug VL, Stanciu C. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi*. 2007 Jul-Sep;111(3):575-83.

¹ De Koster E, De Bruyne I, Langlet P, Deltenre M. Evidence based medicine and extradigestive manifestations of Helicobacter pylori. *Acta Gastroenterol Belg*. 2000 Oct-Dec;63(4):388-92.

¹ Boni R, Buró G, Wirth HP. Helicobacter pylori and skin diseases--a (still) intact myth? *Schweiz Med Wochenschr*. 2000 Sep 16;130(37):1305-8.

¹ Rigopoulos D, Katsambas A, Karalexis A, Papatheodorou G, Rokkas T. No increased prevalence of Helicobacter pylori in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(1):141.

¹ Pichichero ME, Casey JR. Defining and dealing with carriers of group A streptococci. *Contemporary Pediatr* 2003;20:46-56.

¹ Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Flora normal En: *Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg*, 16ª ed, Manual Moderno, México, p:218-219.

¹ Wise RP, Kiminyo K P, Salive ME. Hair loss after routine immunizations. *JAMA* 1997;278:1176-1178.

¹ Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity*. 2005 Jun;38(4):295-301.

¹ Schoenfeld Y, Aharon-Maor A, Sherer Y. Vaccination as an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:181-184.

¹ Schoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-“vaccinosis”: A dangerous liaison? *J Autoimmunity* 2000;14:1-10.

¹ Sepkowitz S. Hair loss after immunization. *JAMA* 1998;279(2):117-118.

¹ Sundberg JP, Silva KA, Zhang W, Sundberg BA, Edwards K, King LE, Davis RL, Black S. Recombinant human hepatitis B vaccine initiating alopecia areata: testing the hypothesis using the C3H/HeJ mouse model. *ESVD ACVD* 2009;20:99-104.

¹ Gómez-Samano MA, Bourlon-Cuellar RA, Bourlon MT, Coronel-Ayala OF. Vacunación en el adulto. *Med Int Mex* 2007;23(5):408-414.

¹ Smith JA. The impact of skin disease on the quality of life of adolescents. *Adolesc Med*, 2001; 12(2): 343-353.

¹ NORMA Oficial Mexicana NOM-036-SA2-2002, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano.

¹ Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: A long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:438-41.