



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

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

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGÍA

**"EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON
ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA
LÍNEA "**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
ESTUDIO PRE- EXPERIMENTAL

PRESENTADO POR: DRA. DIANA ALINE GARCIA ARTEAGA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

DIRECTOR: DR. FERMIN JURADO SANTACRUZ

ASESORES DE TESIS: DR. FERMÍN JURADO SANTACRUZ
DRA. MARIA ANTONIETA DOMINGUEZ GÓMEZ

ASESOR METODOLOGICO: M.en C. DRA. MARTHA ALEJANDRA MORALES SÁNCHEZ

México, D.F.

2015



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.

ÍNDICE

| | |
|---|-------|
| Aspectos conceptuales | 3-45 |
| Marco de referencia | 46-54 |
| Planteamiento del problema | 55-56 |
| Justificación | 57 |
| Hipótesis | 58 |
| Objetivos | 59 |
| Metodología | 60 |
| Criterios de inclusión, exclusión | 61 |
| Definición de variables | 63-67 |
| Método | 68-71 |
| Resultados | 72-79 |
| Discusión | 80-84 |
| Conclusiones..... | 84 |
| Iconografía | 85-94 |
| Anexos | 95-99 |
| Bibliografía | 100 |

ASPECTOS CONCEPTUALES

ANTECEDENTES

La alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinmune, crónica, órgano específica, mediada por linfocitos T autoreactivos que afecta a los folículos pilosos y ocasionalmente a las uñas. Constituye la causa más frecuente de pérdida de pelo no cicatrizal, de origen inflamatorio.^{1,2}

En estados Unidos afecta a 4.5 millones de personas, a nivel mundial se estima una prevalencia de 0.1-0.2%, afecta por igual a niños que adultos sin embargo es poco frecuente que se presente en menores de 3 años de edad, el 66% de los casos son en pacientes menores de 30 años y solo el 20% en mayores de 40 años.²

La alopecia areata es una enfermedad relativamente frecuente, tiene una incidencia de 20.2 casos por 100.000 personas al año, en México el 0.57% con una prevalencia de 1.7%. Representa entre el 0.7 al 3.8% de la consulta dermatológica, en el centro dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" en el 2012 se atendieron 650 pacientes con diagnóstico de alopecia areata .³

El curso clínico de la alopecia areata es altamente impredecible y puede ocurrir a cualquier edad

EMBRIOLOGIA DEL FOLICULO PILOSO

El desarrollo del folículo piloso se divide en 8 etapas consecutivas, cada etapa se caracteriza por un patrón de expresión único de factores de crecimiento y sus receptores, antagonistas de los factores de crecimiento, moléculas de adhesión y componentes de transducción de señales intracelulares.

En el útero la formación de los folículos comienza en la cabeza y luego continúa hacia abajo en el resto del cuerpo. Los primeros pelos que se forman son los del lánugo, el cual se pierde entre la semana 32 y 36 aunque un tercio de los recién nacidos los conservan durante varias semanas después de nacer.^{4,5}

GERMEN PILOSO PRIMARIO

Los folículos pilosos se desarrollan a partir de pequeños grupos de células llamadas placodas epiteliales, que corresponden a la etapa 1 del desarrollo del folículo piloso y aparecen alrededor de la semana 10 de gestación. La placoda epitelial luego se expande para formar el “germen piloso primario” cuya progenie finalmente genera la porción epitelial completa del folículo piloso. Las células dérmicas ubicadas por debajo de la placoda forman un grupo que más tarde se transforma en la papila dérmica.

La formación del folículo piloso depende de una serie de interacciones entre mesénquima y epitelio.

El bulbo que es el segundo paso del desarrollo del pelo, se forma con la elongación del germen piloso, en forma de cordón de células epiteliales. Las células mesénquimales a los lados de la elongación se transformarán en la vaina fibrosa del folículo piloso y las que se encuentran en la punta formarán la papila

dérmica. Estas células epiteliales se convertirán en la matriz del folículo piloso, que dará origen al tallo del pelo y a la vaina radicular interna. La vaina radicular externa forma dos protuberancias a los lados del folículo, la protuberancia más superficial formará la glándula sebácea, la más profunda servirá como sitio futuro para las células madre epiteliales que formarán en nuevo folículo durante el ciclo folicular.

El músculo erector del pelo se une a la zona de la protuberancia. A medida que el bulbo del folículo piloso aparece durante la etapa de proyección se forman 8 capas diferentes de células que constituyen todos los componentes del folículo maduro.

4,5

FOLÍCULO PILOSO MADURO

La luz central del que emergerá el tallo del pelo está formada por la necrosis y la cornificación de las células epiteliales del infundíbulo. A medida que se produce el tallo piloso, varias vías de señales participan en su diferenciación.

ESTRUCTURA DEL FOLÍCULO PILOSO

El folículo piloso puede dividirse en lanugo, vello y pelo terminal, los cuales difieren en diámetro, longitud y pigmentación. El mismo folículo es capaz de producir lanugo durante el periodo fetal, vello en la infancia y pelo terminal en la vida adulta.

A pesar de que el vello es estructuralmente similar al pelo terminal, difieren en histomorfología y en su histoquímica. El vello es fino, delgado, generalmente sin médula, sin pigmento y menor en diámetro menos de 30nm y crece menos de 2

cms de longitud. El pelo terminal tiene más de 60nm de diámetro, posee médula central y puede crecer hasta más de 100 cms de longitud.

El bulbo de los pelos terminales en anágeno se localiza en el tejido celular subcutáneo y el del vello en la dermis reticular. ^{4,5}

Los pelos terminales se encuentran en piel cabelluda, cejas y pestañas al nacer; el vello en el resto del cuerpo; en la pubertad los folículos de la zona genital, la axila, el tronco y la barba en los varones se transforman en folículos de pelos terminales bajo la influencia de las hormonas sexuales.

ANATOMIA

El folículo superior está formado por el infundíbulo y el istmo, y el folículo inferior por las áreas bulbar y suprabulbar. El folículo superior es permanente pero el inferior se regenera con cada ciclo folicular.

Los principales compartimentos del pelo del mas externo al más interno son la vaina de tejido conectivo, la vaina radicular externa, la vaina radicular interna, la cutícula, la corteza del pelo y la médula del pelo, cada una caracterizada por una expresión diferente de las queratinas específicas del folículo piloso.

VAINA RADICULAR EXTERNA

Esta vaina es la continuación de la epidermis en el infundíbulo y se continúa en el bulbo. Los queratinocitos de esta vaina forman la protuberancia o *bulge* en la base del istmo y contiene a las células madre del folículo piloso.

VAINA RADICULAR INTERNA

Esta vaina se extiende desde la base del bulbo hasta el istmo; contiene cuatro partes desde la más interna a la más externa: La capa acompañante, la capa de Huxley, la capa de Henle y la cutícula de la vaina radicular interna. Se cree que esta vaina determina la forma del pelo.

La vaina radicular interna que rodea el canal del folículo piloso determina la forma, mientras que la vaina radicular externa tiene funciones reguladoras mediante el contacto con células presentadoras de antígeno y melanocitos.⁴

TALLO DEL PELO

Junto con la vaina radicular interna se origina de los queratinocitos de la matriz del bulbo en rápida proliferación. Las células del futuro tallo piloso se ubican en el vértice de la papila dérmica y formarán la médula, la corteza y la cutícula del tallo piloso.

Dentro de la cutícula, la corteza forma la mayor parte del pelo y contiene melanina. La médula se ubica en el centro de los pelos más grandes y las queratinas específicas expresadas en esta capa celular están bajo el control de los andrógenos.

PAPILA DÉRMICA

En la base del folículo piloso en el bulbo se encuentra la papila dérmica que determina el grosor y longitud del pelo. En esta zona se originan muchos factores de crecimiento como el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) que se produce en el estadio anágeno. El volúmen de la papila dérmica se correlaciona con el número de células de la matriz y con el tamaño del tallo piloso.^{4,5}

INERVACIÓN DEL FOLÍCULO PILOSO

Formada por varios tipos diferentes de terminales nerviosas, células de Merkel corpúsculos pilosos de Ruffinise encuentran alderedor de los folículos pilosos. Las terminales nerviosas transmiten el dolor, las lanceoladas detectan la aceleración, las células de Merkel detectan la presión y las estructuras de Ruffini la tensión.

Los nervios perifoliculares contienen neuromediadores y neuropéptidos, como la sustancia P o el péptido relacionado con la calcitonina, que influyen en los queratinocitos foliculares y alteran el ciclo del folículo piloso.^{4,5}

CICLO DEL FOLÍCULO PILOSO

El folículo piloso es el único órgano en el cuerpo humano que sufre una transformación cíclica y prolongada a lo largo de la vida, cambia de un periodo de rápido crecimiento denominada fase anágena o fase activa de crecimiento a una fase corta de apoptosis o de involución denominada catágeno para culminar con una fase de reposo denominada telógena en la que hay caída del pelo muerto⁶

En la fase anágena se da la pigmentación del pelo, tiene una duración de 1 a 8 años dependiendo de factores genéticos y raciales. La duración de esta fase determina la longitud final del pelo, y por lo tanto, varía de acuerdo al sitio corporal. Alrededor del 90 al 93% de los folículos pilosos de piel cabelluda se encuentran en esta fase.

El anágeno puede dividirse en 7 etapas:

Etapa I: Hay crecimiento de la papila dérmica e inicio de la actividad mitótica en el epitelio germinal que la recubre.

Etapa II: Las células de la matriz del bulbo cubren la papila dérmica y comienzan a diferenciarse, el bulbo en desarrollo comienza a descender a lo largo del canal fibroso.

Etapa III: Las células de la matriz del bulbo muestran diferenciación hacia todos los componentes del folículo.

Etapa IV: Se reactivan los melanocitos de la matriz

Etapa V: El tallo piloso emerge y desplaza al pelo telógeno

Etapa VI: El pelo nuevo aparece en la superficie de la piel

Etapa VII: Continúa el crecimiento estable⁷

En la fase de anágeno hay remodelación de redes neurocutáneas y vasculares, los melanocitos se regeneran y vuelven a poblar el nuevo bulbo piloso. Hay proliferación endotelial y angiogénesis en la papila dérmica que marca el momento en el cual el folículo inferior está completamente restaurado y produce activamente el tallo del nuevo pelo.^{8,9}

CATÁGENO Y TELÓGENO

El 1-2% del pelo se encuentra en fase de catágeno o de reposo. Su inicio está marcado por el cese de la actividad mitótica de las células de la matriz y por la apoptosis bien coordinada en el ciclo del folículo piloso. La producción de pigmento por parte de los melanocitos, cesa antes de que se detenga la producción de las células de la matriz; se produce así un extremo proximal no pigmentado en el pelo telógeno “en clava”.

La vaina perifolicular se colapsa y la membrana vítrea se engrosa. El folículo inferior se retrae hacia arriba con la papila dérmica la cual es protegida de la apoptosis y la destrucción gracias a que expresa un factor antiapoptótico Bcl-2. Posteriormente para que continúe el ciclo folicular la papila dérmica migra desde el tejido celular subcutáneo hasta la dermis. Los folículos pilosos finalmente en esta fase acortan su longitud.¹⁰

Después de la fase catágena el folículo piloso entra a una fase de relativa calma denominada telógeno, en la que el folículo piloso se prepara para expulsar el pelo. Alrededor del 1% de los folículos en telógeno se desprenden por día. Esta fase precede al reinicio de la fase de anágeno y tiene una duración de 10 días. Del 13-14% del pelo se encuentra en esta fase.

Este ciclo regenerativo del folículo piloso es posible debido a la presencia de abundantes células madre de queratinocitos y melanocitos localizadas principalmente en la protuberancia (*bulge*) que permiten la rápida proliferación y predominan en la fase de anágeno. Dicho ciclo se regula y se mantiene mediante una estricta interacción entre las células madre foliculares y las células mesenquimales y epiteliales.¹¹

La pigmentación del pelo es resultado de un programa coordinado de síntesis y transporte de melanina desde los melanocitos del bulbo piloso a los queratinocitos del tallo piloso que se están diferenciando. Este proceso está estrictamente acoplado con el anágeno y cesa durante el catágeno y telógeno. Numerosas moléculas de señalización, proteínas, estructurales, enzimas, cofactores y reguladores de la transcripción controlan la pigmentación del pelo.¹²

Ciclo del folículo piloso en alopecia areata

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

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

En la fase anágena del folículo piloso se presenta un infiltrado inflamatorio que mantiene un estado en anágeno distrófico, incapaz de producir pelo de integridad

estructural o tamaño adecuado. Cuando existe mayor grado de inflamación los folículos pueden ser forzados a una fase telógena y pueden ciclar a través de múltiples fases anágeno- telógeno de duración breve.

Cuando la alopecia areata es crónica los folículos pilosos tienden a persistir en una fase de telógeno prolongado.¹³

Inmunobiología del folículo piloso

Una característica crucial del folículo piloso es la creación de un ambiente de relativo privilegio inmunológico que hace poco probable que sufra un ataque autoinmune o que exprese autoantígenos intrafoliculares.¹

Este relativo privilegio inmunológico se establece principalmente por la supresión de moléculas de superficie necesarias para presentar autoantígenos a los linfocitos T CD8+. Ejemplos de estas moléculas son el complejo mayor de histocompatibilidad clase Ia (MHC Ia) y MHC clase II, el antígeno leucocitario humano (HLA) tipo A, B y C y β 2 microglobulina, además de producir señales locales inmunoinhedoras.¹

- En el epitelio folicular normal no hay expresión de MHC clase I y II
- Hay disminución en las células de Langerhans
- Hay producción de citocinas inmunosupresoras como alfa-MSH, TGF-beta e IGF-1^{14,15}

El complejo mayor de histocompatibilidad clase I se expresa fuertemente en las placas de alopecia areata aumentando la posibilidad de que las células T CD8+ reaccionen hacia autoantígenos. Por otra parte el interferón gama (IFN- γ) una citocina crucial en la patogénesis de alopecia areata estimula la expresión del MHC clase I en el epitelio folicular. Se ha demostrado que las infecciones virales pueden incrementar la producción de IFN- γ desencadenando alopecia areata o exacerbándola.

Múltiples estudios sugieren que los péptidos expresados por folículos pilosos productores de melanina en la fase de anágeno son los autoantígenos blanco por las células T citotóxicas son altamente inmunogénicos como se ha visto en vitiligo y en el halo nevo, y se ha postulado que estos pudieran constituir un riesgo para atraer linfocitos T CD8+ autoreactivos.

Como se ha observado en otros órganos que son protegidos por este ambiente de privilegio inmunológico como la cámara anterior del ojo, el sistema nervioso central, parte de testículos y ovarios, la corteza adrenal, y la placenta, la regulación a la baja del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC I), pudiera servir para disminuir el riesgo de que los autoantígenos producidos en las fases de pigmentación del pelo sean presentados a linfocitos T CD8+.

Sin embargo esta regulación a la baja del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC I) supone un riesgo para que el folículo piloso sea atacado por células natural killer (NK) ya que son las primeras en reconocer y eliminar células

negativas del MHC I. Para disminuir este riesgo los folículos pilosos sanos regulan a la baja la expresión de ligandos que estimulan la activación de receptores de células NK (NKG2D) y secretan moléculas que inhiben las funciones de las células NK y de las células T como factores de crecimiento transformante $\beta 1$ y $\beta 2$, hormona estimulante de melanocitos y factor de inhibición migratoria de melanocitos.¹

El privilegio inmunológico se pierde en las fases de telógeno y catágeno, sin embargo se desconoce si el colapso del privilegio inmune es un evento secundario o si es el evento que precipita la alopecia areata.

Etiopatogenia

Considerada una enfermedad autoinmune mediada por células T citotóxicas autoreactivas que reconocen proteínas asociadas al melanocito (como la tirosinasa). Estos autoantígenos son presentados a linfocitos TCD8+ por moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad expresado quizá durante el anágeno o la melanogénesis asociada con el anágeno)¹⁶

Se ha demostrado una disminución brusca del privilegio inmunológico en el bulbo piloso en la fase de anágeno inducido por interferón gamma (IFN- γ) lo que desempeña una función fundamental en la patogenia primaria de la enfermedad.^{17,18}

Desde el punto de vista histológico en la alopecia areata se observa un infiltrado inflamatorio perifolicular característico constituido principalmente por linfocitos T localizados en los folículos pilosos anágenos, mastocitos, células natural killer (NK) y células dendríticas que producen acortamiento en el ciclo del pelo principalmente en la fase de pigmentación (estadios III- VI de la fase de anágeno). Los linfocitos T CD8+ son las primeras células inflamatorias observadas en el epitelio del bulbo del folículo piloso.

Sin embargo las características histopatológicas de la alopecia areata dependen del estadio, y los signos clásicos pueden estar ausentes en las lesiones subagudas y crónicas.¹⁹

Los folículos anágenos atacados por este infiltrado inflamatorio ingresan prematuramente en el catágeno, seguido del telógeno y, después, pasan a un estado anágeno distrófico. La mayoría de los folículos pueden continuar con su ciclo, pero mientras la enfermedad permanece activa, no pueden progresar más allá de un estadio temprano de desarrollo anágeno y por lo tanto no producen tallos pilosos normales.²⁰

Los folículos pilosos no están destruidos en la alopecia areata por que la enfermedad respeta el compartimiento de células madres foliculares en la región media y externa de la vaina radicular.

Los eventos iniciales que llevan al desarrollo de alopecia areata son:

1.-Neuropéptidos como el gen relacionado a la calcitonina (CGRP) y expresión de sustancia P.

2-. Ausencia de CGRP conlleva a vasoconstricción y autoinmunidad

3.- El aumento de sustancia P incrementa la expresión de células CD8+ que conlleva a acúmulo de células inmunes activadas y producción de INF- γ , induciendo la expresión de MHC I y MHC II en el epitelio folicular dando como resultado la presentación de autoantígenos foliculares y la pérdida de tolerancia inmunológica.²¹

- La expresión de MHC clase I y MHC clase II en el epitelio folicular traduce la pérdida del privilegio inmunológico.

- El interferón γ induce la expresión de moléculas MHC clase I y MHC clase II, activa además células CD4 que ayudan a la función efectora de linfocitos T CD8+

- La liberación de citocinas pro inflamatorias por un estímulo no específico (microtrauma localizado, inflamación neurogénica, infecciones o superantígenos microbianos) puede llevar a la expresión del MHC I en el epitelio folicular y en el bulbo exponiendo péptidos inmunogénicos y células autoreactivas probablemente derivado de melanocitos o en el proceso de melanogénesis.

- Se han establecido a los melanocitos foliculares como posible blanco en el proceso autoinmune de la alopecia areata ya que los epítopes de melanocitos asociados a células T son capaces de funcionar como autoantígenos.

Teoría Genética

A pesar de que aún no se conocen por completo las bases genéticas de la alopecia areata, se sabe que este componente juega un papel importante en su patogénesis. Del 10 al 20% de los pacientes tienen antecedentes familiares de la enfermedad.

En múltiples líneas de investigación se ha observado el patrón hereditario en familiares de primer grado, en estudios gemelares y recientemente se han identificado múltiples locus que contribuyen a la susceptibilidad y desarrollo de la enfermedad.²²

Se han identificado alelos específicos como DQB1*03 (HLA- DQ7) y DRB1* 1104 (HLA-DR11) reportados como marcadores de susceptibilidad principalmente para alopecia total y universal.²³

La mayoría de estos locus asociados están agrupados en 8 regiones cromosómicas: Cromosoma 2q33.2 que codifica para *CTLA4*, cromosoma 4q27 que codifica para *IL-2* e *IL-21*, cromosoma 6p21.32 que codifica para el *HLA*, cromosoma 6q25.1 que codifica para los genes *ULBP*, cromosoma 10p15.1 que codifica para *IL-2RA* (CD25) y el cromosoma 12q13 que codifica para *Eos*. Un polimorfismo de nucleótidos reside en el cromosoma 9q31.1 y otro polimorfismo identificado reside en el cromosoma 11q13.²²

Estos genes están involucrados en el control de la activación y proliferación de células T reguladoras cuya función es prevenir la respuesta inmune en contra de

autoantígenos, controlan la expresión de linfocitos T citotóxicos asociados a antígeno 4 (CTLA4), participan en la activación de ligandos NKG2D y en la regulación de factores de transcripción y presentación de antígenos.

Se ha identificado una nueva clase de ligandos de NKG2D. El gen de ULBP que radica en el cromosoma 6q25.1 y que funciona activando directamente ligandos de NKG2D como MICA/B Y ULBP estas moléculas son inducidas por estrés y actúan como señales de peligro para alertar a las células NK y linfocitos T CD8+. Estos cambios contribuyen a la pérdida del privilegio inmunológico y al inicio de la autoinmunidad.

Se ha postulado que si hay sobreexpresión de ligandos NKG2D en individuos genéticamente susceptibles, puede desencadenarse una respuesta autoinmune, observándose sobre expresión marcada de ULBP3 en la vaina radicular y en la papila dérmica en placas activas de alopecia areata, lo que no se ha demostrado en pacientes sanos.

Por otra parte se sabe que existen genes asociados entre alopecia areata y otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, diabetes tipo 1, enfermedad celiaca, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y psoriasis. En particular los locus asociados a la expresión de CTLA4, IL2-IL-21 y genes cruciales para mantener las células T reguladoras.²²

Teoría neural

Se ha sugerido que cambios locales en el sistema nervioso periférico a nivel de la papila dérmica o la región de la protuberancia (bulge) pueden desempeñar un papel en la evolución de la alopecia areata debido a que el sistema nervioso periférico libera neuropéptidos que modulan un tipo de procesos inflamatorios y proliferativos. Los neuropéptidos moduladores mayormente implicados incluyen la sustancia P y el gen relacionado con el péptido de la calcitonina (CGRP)

La sustancia P es una neurocinina liberada de las terminaciones nerviosas, forma parte de la respuesta a estímulos dolorosos e incrementa la permeabilidad a las proteínas de las paredes de los vasos causando vasodilatación y edema, se ha encontrado que a grandes concentraciones la sustancia P tiene la capacidad de promover la progresión de las fases anágena tempranas (I-II) a la fase intermedia (III), inhibe el crecimiento de queratinocitos foliculares mediante la liberación de citocinas como el TNF y la IL-1 a través de los macrófagos y la degranulación de mastocitos e induce su apoptosis.²⁴

Los niveles de sustancia P fluctúan en la piel afectada por alopecia areata, los cuales están aumentados en las primeras etapas y disminuidos mediante la enzima degradadora de sustancia P en las fases tardías (NEP, neural endopeptidase).

En muestras de piel humana se ha observado que niveles elevados de sustancia P promueven la regresión del folículo piloso, incrementando los folículos pilosos en fase catágena y el infiltrado linfocitario principalmente CD8+.

En un estudio realizado por Hordinsky et al demostraron una disminución en el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP). Este neuropéptido es liberado por nervios cutáneos, tiene efecto antiinflamatorio e inmunosupresor y se encuentra disminuido en pacientes con alopecia areata. Su déficit puede generar aumento en la respuesta inmune y vasoconstricción en la vasculatura de la piel, lo que explica su papel en la patogenia de la alopecia areata. ²⁵

Teoría infecciosa

Un agente infeccioso puede desarrollar una enfermedad autoinmune mediante mecanismos específicos y no específicos en relación con el antígeno. En la primera categoría los antígenos del patógeno son los responsables como sucede con los superantígenos, en la segunda categoría el patógeno crea un ambiente inflamatorio que origina aumento del procesamiento y presentación de autoantígenos, incremento en la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, liberación de citocinas y activación del sistema inmune especialmente de linfocitos T. ²⁶

Se ha investigado el papel que desempeñan los agentes infecciosos en el desarrollo de alopecia areata especialmente su asociación con virus como citomegalovirus, virus de Epstein Barr, Herpes virus o virus de hepatitis C sin encontrar asociación directa.^{27,28}

El *Streptococcus pyogenes* del grupo A es el patógeno que mayormente se ha asociado como desencadenante de una respuesta autoinmune.

En un estudio realizado en el 2008 en el centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Morales y colaboradores encontraron como factor de riesgo para el desarrollo de alopecia areata el ser portador de *Streptococcus pyogenes* en orofaringe, tener el antecedente de inmunizaciones recientes principalmente las vacunas triple viral y el toxoide tetánico en los 6 meses previos al cuadro en pacientes con afección menor del 25% y con menos de un año de evolución, apoyando la teoría de que los procesos infecciosos pudieran ser inductores de la respuesta autoinmune contra el folículo piloso.²⁵

Presentación clínica

La alopecia areata típicamente se manifiesta como áreas sin pelo, bien circunscritas de piel aparentemente normal, lo más frecuente es que afecte piel cabelluda y la región de la barba, sin embargo puede afectar cejas, pestañas, uñas o la totalidad del cuerpo.¹

Típicamente tiene inicio rápido y puede progresar hasta que haya pérdida de la totalidad del pelo. La presentación clínica se subdivide de acuerdo al patrón o extensión de la pérdida de cabello.

De acuerdo al patrón de observan las siguientes formas:

- 1.- Alopecia areata en placas (únicas o múltiples) y pueden ser redondeadas u ovals. Constituyen la forma más frecuente.
- 2.- Alopecia areata reticular: con patrón reticulado de la pérdida de pelo en placas, persistiendo zonas de cabello entre ellas.
- 3.- Alopecia areata ofiásica (ofiasis): con pérdida de pelo a nivel de la línea de implantación pilosa fronto-parieto-occipital; se inicia en la región occipital y se extiende como dos serpientes por la región supraauricular hasta la región frontal donde convergen. Suele progresar a la alopecia total y es la forma de más difícil tratamiento.²⁹
- 4.- Ofiasis inversa (sisaifo): un patrón con aspecto de banda en la región fronto-parieto- temporal, variedad poco frecuente.
- 5.- Alopecia areata difusa: se observa disminución difusa en la densidad del pelo sobre la totalidad de la piel cabelluda. Generalmente se presenta como una alopecia tipo calvicie masculina o femenina en grado avanzado. Se debe explorar bien las regiones parietales y occipitales pues a diferencia de la alopecia androgenética masculina y femenina la pérdida de pelo también se produce en la región occipital.²⁸

Basado en la extensión de pérdida de pelo se denomina alopecia areata en placas cuando hay pérdida parcial de pelo, alopecia areata total cuando hay pérdida del 100% en piel cabelluda, y cuando afecta la totalidad de piel cabelluda y cuerpo se denomina alopecia areata universal.¹

“sudden whitening of the hair”: variante en la que hay un inicio abrupto de alopecia desencadenada por estrés, angustia o miedo intenso. Característicamente sólo hay pérdida del pelo pigmentado, mientras que los pelos blanquecinos persisten.

El compromiso de más del 40% se observa en el 11% de los pacientes mientras que la alopecia total o universal ocurre en el 7% de los pacientes. También puede presentarse alopecia areata de barbas, de pestañas, de cejas o de una zona localizada del cuerpo.

Ikeda propuso una clasificación que toma en cuenta otras características clínicas además de la alopecia.

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

TIPO II (tipo atópico) afecta al 10% de los pacientes, se inicia en la infancia y su evolución es prolongada en ocasiones por más de 10 años; tiene antecedente de asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica, el tipo de alopecia que se desarrolla al principio es reticular y hay exacerbaciones estacionales; se observan acúmulos aislados de cabellos que persisten durante más de un año y un 75% de los casos desarrollan alopecia total.

TIPO III (tipo prehipertensivo): Se observa en el 4% de los pacientes, generalmente adultos jóvenes, tiene una rápida evolución con tendencia a la alopecia total en el 39% de los casos; presenta un patrón reticular, en el 95% de los familiares se encuentra hipertensión arterial comparado con el 21% de la población general.

TIPO IV (tipo combinado): Se presenta en el 5% de los pacientes, especialmente en mayores de 40 años; tiene una evolución prolongada y causa alopecia total en el 10% de los afectados, se encuentra alguna alteración endocrinológica y la alopecia areata se mantiene por muchos años en forma reticular u ofiásica.

Diagnóstico

En la exploración física el hallazgo diagnóstico característico es la presencia de placas alopécicas bien circunscritas o grandes áreas sin pelo que alternan con áreas de pelo normal, la piel subyacente es lisa, brillante y da la impresión de acolchonada, las áreas alopécicas no muestran cicatriz ni escama y se pueden pellizcar con facilidad por lo cual se deberá efectuar el “signo del pliegue, del

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

El pelo pigmentado es el más afectado en las fases activas de la enfermedad por lo que cuando hay repoblamiento es característico que el pelo sea blanquecino.

La placa alopécica por lo general se extiende de manera centrífuga y posteriormente se estabiliza. Durante la fase de extensión, los cabellos situados en el borde de la placa se rompen con una tracción ligera; a menudo en esta zona fronteriza aparecen los característicos “pelos peládicos” que tienen forma de “signo de admiración”, miden de 3-5mm de longitud y presentan un extremo distal oscuro y abultado. Se desprenden con facilidad lo que indica actividad de la alopecia.

La repoblación inicial suele estar formada por vello o incluso por pelos terminales blancos ya que el pelo pigmentado es el mayormente afectado.³⁰

Los cambios ungueales asociados se manifiestan en un 10-20% de los pacientes, aunque en niños se han reportado hasta en un 50% .

Se observa distrofia ungueal en el 10-66% de los casos, los cambios pueden presentarse en una uña, en varias o en todas las uñas. La distrofia puede preceder, coincidir o presentarse después de la resolución de la alopecia areata.³¹

Otros cambios ungueales son la presencia de depresiones punteadas superficiales (pits) que corresponden a una afección de la matriz proximal y pueden estar distribuidas en forma geométrica o dispersas. Uñas ásperas y traquioniquia (estriaciones longitudinales que resultan en una apariencia de papel de lija); se observa en un 15% de casos pediátricos y en un 4% de los adultos.

Eritema moteado (spotting) de la lúnula, que aparece irregularmente roja en algunos casos de alopecia areata activa. Onicorrexia (hendeduras superficiales que se extienden al borde libre de la uña), onicomadesis (onicolisis con pérdida de la uña, onicolisis, coiloniquia, estrías longitudinales, uñas frágiles.

Cuando la afección es intensa puede observarse perionixis con pérdida de adherencia del pliegue. Estas alteraciones pueden afectar a una o a todas las uñas, y pueden preceder, evolucionar en paralelo o seguir a la alopecia areata. La etiología de la denominada distrofia de las veinte uñas suele ser una alopecia areata.³⁰

OTRAS AFECCIONES

Puede ocurrir afección ocular en forma de catarata subcapsular y alteración en la pigmentación del epitelio de la retina.

A la tricoscopía se han descrito hallazgos que apoyan el diagnóstico de alopecia areata como son: puntos amarillos (yellow dots) representan la distensión del infundíbulo folicular con queratina y secreción sebácea, son frecuentes pero no

son específicos; puntos negros o pelos cadavéricos son considerados restos foliculares de los pelos afilados y rotos, pelos en signo de admiración (tapering hairs) en los que la parte proximal es afilada con ensanchamiento leve en su extremo distal, son distróficos, pelos rotos (broken hairs) son también distróficos y por su fragilidad se doblan sobre su propio eje y vellos cortos, son menores a 1mm, indican repoblación o remisión del episodio de alopecia areata.³²

Se observan aperturas foliculares a través de las cuales emergen fibras pilosas, estas se preservan en la alopecia areata comparada con las alopecias cicatrizales en las que están ausentes, la tricoscopía es útil principalmente para realizar diagnóstico diferencial con dermatosis que ocasionen alopecia cicatrizal durante su evolución, como el líquen plano, lupus eritematoso y foliculitis queiloidea principalmente y como herramienta para evaluar la respuesta al tratamiento.

Los hallazgos que tienen mayor importancia para el diagnóstico de alopecia areata son los puntos amarillos 63.7% y los vellos cortos que representan el 72.7%. Los puntos negros y amarillos se asocian con placas alopécicas extensas, mientras que los vellos cortos predominan en placas pequeñas o únicas. Los puntos negros, los pelos afilados y los pelos rotos están en relación con la actividad de la enfermedad. Los vellos cortos se observan cuando la alopecia areata está estable o está en remisión.³³

Los hallazgos dermatoscópicos más específicos para el diagnóstico de alopecia areata son los puntos negros, pelos afilados y rotos.

La prueba de tracción es positiva en el borde de las placas alopécicas

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

Histopatología

A pesar de que la biopsia no es necesaria para el diagnóstico de alopecia areata, los hallazgos han sido de gran valor para el conocimiento de lo que sucede a nivel folicular. En casos en los que el diagnóstico no es claro después de una adecuada evaluación clínica, como puede ocurrir en la variante de alopecia areata difusa, la histopatología es diagnóstica.

En la alopecia areata activa en fase temprana el ciclo del pelo es anormal con los folículos pilosos entrando a la fase de telógeno o de catágeno tardío en forma prematura en las áreas afectadas. Los pelos fragmentados son pelos en telógeno y se forman debido al daño que compromete tanto a la corteza como a la médula, provocando una afección distal, pelos descritos en signo de exclamación.

Se observan 4 estadios diferentes en la histopatología de la alopecia areata:

- 1.- Pérdida de pelo aguda
- 2.- Alopecia persistente
- 3- Conversión de telógeno parcial a anágeno
- 4- Recuperación

En la alopecia areata aguda se observa un denso infiltrado linfocitario perifolicular “en panal de abeja” principalmente en los folículos que se encuentran en la fase de anágeno. En pacientes con alopecia areata crónica este patrón puede estar ausente.

El infiltrado celular inflamatorio está compuesto principalmente por linfocitos T activados junto con macrófagos y células de langerhans. Adicionalmente se aprecia miniaturización de los pelos con numerosos tractos fibrosos e incontinencia del pigmento. Durante la fase aguda, las células de la matriz y sus melanocitos favorecen la formación de tallos pilosos displásicos; después la matriz completa falla y compromete al folículo totalmente al último estadio del telógeno.

Una disminución de la relación anágeno- telógeno resulta en un aumento marcado de pelos en telógeno y catágeno que se puede observar en los cortes horizontales de las biopsias de piel cabelluda. En los pacientes de larga evolución los folículos pilosos comprometidos se detienen en la última fase de telógeno. En estos casos junto con la infiltración peribulbar pueden presentarse un aumento en el número de células de Langerhans, una disminución en la densidad folicular y miniaturización folicular. En los pacientes con recuperación completa se observan

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

Los eosinófilos también se observan en todos los estadios dentro de los infiltrados peribulbares y en los tractos fibrosos, este hallazgo puede ser de ayuda en el diagnóstico en caso de no encontrarse el infiltrado linfocítico peribulbar característico.³⁴

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

La alopecia areata puede diferenciarse histológicamente de la alopecia androgenética, efluvio telógeno, tricotilomanía y alopecia sifilítica. En la alopecia androgenética la miniaturización de los pelos está presente con ausencia de infiltración linfocitaria a nivel del infundíbulo y sin incontinencia del pigmento dentro de los tractos fibrosos.

En el efluvio telógeno el número de los folículos es normal sin miniaturización y se puede observar una disminución leve de la relación anágeno- telógeno. La tricotilomanía se caracteriza por varios folículos en anágeno, numerosos pelos en catágeno, tricomalacia (folículos lesionados con pelos finamente retorcidos) y defectos pigmentarios en el infundíbulo folicular.³⁵

La alopecia sifilítica es muy difícil de diferenciar histopatológicamente de la alopecia areata, la presencia de células plasmáticas con pocos o ningún eosinófilo peribulbar y abundantes linfocitos en el área del istmo o peribulbar son características de la alopecia sifilítica mientras que la presencia de eosinófilos peribulbares sugieren alopecia areata.³⁶

Pronostico

Se estima que del 34-50% de los pacientes con alopecia areata tendrán repoblación espontánea en el primer año, a pesar de que la mayoría presentarán más de un episodio. En la mayoría de los casos cuando la pérdida de pelo está limitada a zonas pequeñas se ha reportado remisión espontánea en cerca del 80%.³⁷

Sin embargo del 14-25% tienen riesgo de progresar a alopecia areata total o universal, en los cuales el pronóstico no es tan favorable y repoblación será en menos del 10% de los pacientes.³⁸

Otras manifestaciones que se asocian a mal pronóstico son comienzo en la infancia, la forma ofiásica, que haya pérdida del vello corporal, compromiso ungueal, atopia y antecedentes familiares de alopecia areata.³⁷

Diagnósticos Diferenciales

Aunque el diagnóstico clínico no suele ser complicado, en general deben considerarse otros cuadros como:

Tiña de la cabeza en la que también hay pérdida de pelo en parches sin embargo se acompaña de descamación y pelos cortos, gruesos y quebradizos, en casos de tiña inflamatoria se acompaña de pústulas y abscesos.³⁹

Tricotilomanía: Se presenta en forma de placas pseudoalopécicas con pelos sanos cortados a diferentes niveles. La pérdida de pelo rara vez es completa, los pelos quebrados suelen estar fijos con firmeza a la piel cabelluda, sin embargo puede ser difícil distinguir de la alopecia areata ya que incluso puede estar asociada con esta.⁴⁰

Alopecia triangular temporal: Se presenta como parche focal de pérdida de pelo en la línea de implantación pilosa frontotemporal o inmediatamente por detrás de ella. La pérdida de pelo puede ser completa o pueden persistir pelos vellosos finos. Suele aparecer en la niñez y tiene a ser persistente. Histológicamente la región afectada muestra una transición de pelo terminal a velloso.

Secundarismo sifilítico: Se observa alopecia en “mordida de ratón” en región occipital, temporoparietal y cejas, aunque puede presentarse también alopecia de forma difusa.

Asociaciones

La alopecia areata se asocia con el riesgo de presentar otras enfermedades autoinmunes hasta en un 16% siendo la más frecuente la enfermedad tiroidea autoinmune en un 8-28%, seguida de vitiligo en 4% y lupus eritematoso en el 0.6% de los pacientes.¹ Se han reportado asociaciones específicas con enfermedad celiaca, artritis reumatoide y diabetes tipo 1.⁴¹

Tratamiento^{42, 43, 44, 45, 46}

Es esencial asesorar a los pacientes sobre el carácter de la alopecia areata, su pronóstico y las opciones terapéuticas. En la mayoría de los casos representa un problema estético, que puede causar problemas emocionales graves.

Debido a la eficacia limitada de las formas actuales de tratamiento, el médico ejerce un papel importante en ayudar a los pacientes a adaptarse a la falta de pelo, en ocasiones requiriendo la colaboración de otros profesionales de la salud como un psicólogo.

Las guías de tratamiento de la British Association of Dermatologists para el manejo de la alopecia areata publicadas en 2012 recomiendan lo siguientes tratamientos de acuerdo a la forma clínica:

- **Alopecia areata en placas:** Corticoesteroides intralesionales hasta 2ml inyectados/sesión (Nivel de evidencia B III)
 - Corticoide tópico de alta potencia 1-2x/día
 - Antralina tópica 0.1-2.0% una vez por día. Lavar después de 10-20 minutos, aumentar en forma sostenida la duración del contacto, cambiar a una dosis más alta si no hay irritación significativa.
 - Loción de minoxidil al 5% dos veces por día
- **Alopecia areata en placas extensa o rápidamente progresiva:**
 - Inmunoterapia de contacto (Nivel de evidencia B II-ii)
 - Corticoesteroides sistémicos: los beneficios son inciertos, se deben valorar los riesgos por el uso a largo plazo de los esteroides
- **Alopecia total y universal:**
 - Inmunoterapia de contacto (Nivel de evidencia B II-ii)
 - Corticoesteroides tópicos o sistémicos

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

1) **Corticosteroides tópicos** (Nivel de evidencia C III).

- Los esteroides tópicos de alta potencia pueden ser utilizados en forma continua durante 3 meses antes de que el recrecimiento pueda esperarse y la terapia de mantenimiento es necesaria con frecuencia.

-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 compara con placebo. No son eficaces en la alopecia total ni en la universal.

2) **Corticosteroides intralesionales** (Nivel de evidencia B III)

- Los esteroides intralesionales constituyen la primera línea de tratamiento para pacientes adultos con menos del 50% de piel cabelluda afectada. Su principal mecanismo de acción es la inmunosupresión.

El acetónido de triamcinolona de 5mg/mL aplicado mensualmente de forma intralesional en placas menores de 3 cms de diámetro, estimula la repoblación del pelo. Se aplica entre dermis e hipodermis, la dosis aplicada es de 0.1 mL por zona, con 1 cm de distancia aproximadamente, y se extienden para cubrir las áreas afectadas con un volumen máximo de 3 mL, el efecto reversible que se presenta con mayor frecuencia es la atrofia hasta en un 15%.

Los pacientes con alopecia areata extensa, progresiva o de larga evolución tienen poca respuesta.

3) **Corticosteroides sistémicos** (Nivel de evidencia C III).

Son efectivos pero su uso es limitado por sus efectos colaterales, presentan alta tasa de recaída después de disminuir la dosis y hay necesidad de continuarlos por tiempos prolongados por lo que su uso a largo plazo no se justifica debido a la poca efectividad clínica que tienen.

Existen diferencias entre los protocolos empleados, algunos han utilizado 40mg/día de prednisolona oral, 2 gr de prednisolona intravenosa, metilprednisolona 250 mgs 2 veces al día por 3 días, prednisolona oral 300 mgs cada mes o dexametasona 5 mgs 2 veces por semana. Los resultados reportados son variables desde un 10% de respuesta en pacientes con alopecia areata total, universal y ofiásica hasta un 60% de repoblación en pacientes con alopecia areata en placas.

Su mecanismo de acción es por su efecto inmunomodulador, ya que disminuyen la producción y/o secreción de interleucina 1, interleucina 2, factor quimiotáctico de monocitos y por su inhibición en la actividad de los linfocitos T por inducción de apoptosis. Los efectos adversos de la terapia sistémica incluyen supresión reversible del eje hipotálamo hipofisiario, insuficiencia suprarrenal, síndrome de Cushing, hiperglucemia, glucosuria, elevación de la presión arterial, osteoporosis, glaucoma, cataratas.⁴⁷

3) **Inmunoterapia de contacto** (Nivel de evidencia B II-ii).

La inmunoterapia de contacto es la modalidad de tratamiento más efectiva y aceptada en el tratamiento de la alopecia areata crónica y severa. Consiste en la inducción y estimulación periódica de una dermatitis de contacto alérgica por la aplicación tópica de alergenos de contacto potentes.

Los alérgenos que se han utilizado son 1-cloro-2,4-dinitrobenceno(DNCB), ácido escuárico dibutylester (SADBE) y 2,3-difenilciclopropenona (DPCP). El DNCB es mutagénico por lo que ya no se utiliza.

Su mecanismo de acción es desconocido sin embargo se ha descrito un efecto inmunomodulador debido a la disminución de la relación de los linfocitos CD4+/CD8+ de 3-4:1 a nivel peribulbar.

La teoría inicial sugería que el inmunógeno puede atraer a una nueva población de células T en el área tratada de la piel cabelluda lo cual podría eliminar el estímulo antigénico presente en la alopecia areata; posteriormente se propuso el concepto de competencia antigénica en la que se establece que la introducción de un segundo antígeno con la subsecuente generación de células T supresoras en el área puede ejercer un efecto inhibitorio no específico en la reacción autoinmune del antígeno asociado al pelo y así permitir que el pelo crezca de nuevo ⁴⁸.

Actualmente el DPCP es el agente de elección y se aplica iniciando con una concentración de 0.001% aumentando la concentración cada semana hasta lograra una dermatitis de contacto, el objetivo es mantener un eritema tolerable de bajo grado. La tasa de repoblamiento reportada va de un 9 hasta un 87%. Los efectos adversos observados con esta terapia son eccema, formación de ampollas, linfadenopatía cervical y occipital, urticaria, hiper e hipopigmentación, fiebre y artralgias. Se considera que no hay respuesta al tratamiento si no se observa crecimiento dentro de las primeras 24 semanas. La tasa de recaída una vez suspendido el tratamiento es de 11-45% con seguimiento a 6 y 16 meses.

4) **Psoralenos con luz ultravioleta A** (Nivel de evidencia C III).

Se considera que el mecanismo de acción de la PUVA en alopecia areata es debido a una acción fotoinmunológica; esta puede afectar la función de las células T, la presentación de antígenos y posiblemente inhiba el ataque inmunológico local contra el folículo piloso. Su acción inmunosupresora es importante, reduce el número y la función de las células de Langerhans, disminuye los linfocitos T cooperadores circulantes, genera linfocitos T supresores específicos de alérgenos, favorece la producción de citoquinas por los queratinocitos irradiados, tiene efecto citotóxico selectivo en ciertas células. Los diversos efectos inmunológicos y antiinflamatorios de la fototerapia explican su uso en diversas dermatosis.⁴⁹

Se pueden utilizar psoralenos por vía tópica u oral; Los 3 psoralenos utilizados en el tratamiento con UVA son: 5-metoxipsoraleno (bergapteno), 8- metoxipsoraleno (metoxsaleno) y 4,5 8 trimetilpsoraleno (trioxsaleno). En México se utiliza principalmente el 8- metoxipsoraleno cuya vida media plasmática es de 1 hora, pero la piel permanece sensible a la luz durante 8-12 hrs. A pesar de la distribución del medicamento en todo el organismo únicamente se activa en la piel donde penetra la UVA.

La tasa de respuesta inicial va del 20-73% pero la tasa de recaída es alta (50-88%). La mayoría de los pacientes recaen en pocos meses (promedio de 4-8 meses) después de suspender el tratamiento, requiriendo terapia de mantenimiento.

La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la PUVAterapia debe reservarse para casos de alopecia areata recalcitrantes a otras terapias, es difícil establecer conclusiones ante la variabilidad en la selección de pacientes, los protocolos terapéuticos y los criterios de valoración

5) **Minoxidil** (Nivel de evidencia C IV)

Es un modificador de la respuesta biológica que aumenta el crecimiento del pelo, estimula la síntesis de DNA folicular, con efecto directo en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos foliculares in vitro. Su mecanismo de acción en la alopecia areata es desconocido sin embargo se ha sugerido que su mecanismo de acción podría relacionarse con la oposición a la entrada de calcio intracelular. Normalmente la entrada de calcio intracelular aumenta los factores de crecimiento epidérmico lo cual inhibe el crecimiento del pelo. Uno de los productos de degradación del minoxidil (minoxidil sulfato) es un agonista de los canales de potasio, aumentando su permeabilidad y oponiéndose así a la entrada de calcio dentro de las células; se han descrito otros efectos in vitro como la estimulación de la proliferación celular, la estimulación de factor de crecimiento endotelial vascular y la síntesis de prostaglandinas.⁵⁰

Se aplica en concentraciones de 1,3 y 5%, con efectividad variable, no es útil en alopecia areata total y universal. El recrecimiento del pelo puede observarse después de 12 semanas y debe mantenerse la aplicación para alcanzar un crecimiento cosméticamente aceptable.

Los efectos adversos del minoxidil son poco frecuentes, se ha reportado irritación local, dermatitis de contacto alérgica y crecimiento de vello en cara.⁵¹

6) **Ditranol o antralina** (Nivel de evidencia C IV).

El mecanismo de acción es desconocido, se ha postulado que produce inflamación por la generación de radicales libres, los cuales tienen una acción antiproliferativa e inmunosupresora inhibiendo la quimiotaxis, la producción de interleucina 2, la actividad de las células natural killer y la transformación de linfocitos B y T.

Se usa en concentraciones del 0.25% a 1.0%, puede tener un efecto inmunomodulador no específico, consiguiendo el re crecimiento del pelo. La irritación clínica no es necesaria para la eficacia y una terapia de contacto corta es efectiva. Se han reportado tasas de éxito de un 18% en pacientes con alopecia areata extensa, sin embargo solo existen reportes de casos, ningún ensayo clínico.

Los efectos adversos incluyen: irritación, prurito, foliculitis y linfadenopatía regional.⁵²

Según la revisión sobre intervenciones en alopecia areata realizada por el grupo Cochrane en 2008 los tipos de intervenciones en alopecia areata se dividen en:

Terapias de inmunosupresión

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

Inmunoterapia tópica

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

Estimulantes del crecimiento del pelo

Minoxidil tópico

Otras terapias

- Crioterapia
- Aromaterapia
- Antidepresivos
- Antivirales

Se concluye que en el tratamiento de la alopecia areata especialmente en estadios tempranos, los pacientes deben ser informados de la historia natural de la enfermedad, de la posibilidad de remisión espontánea y la falta de evidencia de los diferentes tratamientos. Consideran que por la posibilidad de remisión espontánea y la falta de eficacia de los tratamientos, se considera a la opción de no dar tratamiento como la mejor.⁵³

Para los pacientes con alopecia areata extensa se puede utilizar peluca, y los médicos juegan un papel importante en el soporte psicosocial.

En el 2010 Alkhalifah, Shapiro y colaboradores publicaron una actualización sobre las opciones terapéuticas en alopecia areata.

- En adultos mayores con afección menor al 50% se recomiendan los corticoesteroides intralesionales (acetónido de triamcinolona 5mg/mL) y en casos de afección mayor al 50% la difenilcicloprofenona (DPCP). En niños un esteroide tópico de alta potencia combinado con minoxidil al 5%.

ESTEROIDES INTRALESIONALES

Los esteroides aplicados en forma intralesional constituyen la primera línea de tratamiento para pacientes adultos con menos del 50% de piel cabelluda afectada. La inmunosupresión es el principal mecanismo de acción; una concentración de acetónido de triamcinolona

En febrero de 2012 se publicaron las guías de la asociación Británica de Dermatólogos para el tratamiento de alopecia areata en los cuáles se proponen los siguientes puntos:

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

2.Tratamiento:

2.1 No tratamiento:

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

INTERVENCIONES: FEXOFENADINA EN ALOPECIA AREATA

| FEXOFENADINA EN ALOPECIA AREATA | | |
|--|---|---|
| <p>2012 Otsuka</p> <p>Paciente de 19 años de edad con alopecia areata tipo ofiásica de 5 meses de evolución, antecedente de dermatitis atópica en la infancia</p> | <p>Fexofenadina a dosis de 120 mgs/día</p> | <p>Presentando repoblamiento a los 3 meses de iniciado el tratamiento, a los 8 meses con repoblamiento cosméticamente aceptable</p> |
| <p>2007 Inui</p> <p>2 pacientes con alopecia areata universal de más de 2 años de evolución</p> | <p>Fexofenadina a dosis de 120 mgs/día</p> | <p>Se observó repoblamiento de pelo en piel cabelluda y cejas con repoblamiento cosmeticamente aceptable a los 6 meses</p> |
| <p>2009 Inui</p> <p>Estudio retrospectivo: 121 pacientes con alopecia areata extensa (>50%)</p> | <p>Tratados con inmunoterapia (difenciliclopropenona o ácido escuárico dibutiléster) con o sin fexofenadina 60 mgs/día seguimiento a 12 meses</p> | <p>La fexofenadina es efectiva en pacientes con antecedente de atopia. Se observó repoblamiento mayor en el grupo con fexofenadina 21.6% comparado con el grupo control</p> |
| <p>2012 ITO</p> <p>Artículo de revisión: Estudios previos sugieren un efecto aditivo de los antihistamínicos en pacientes con alopecia areata extensa y antecedente de atopia</p> | | <p>Los antihistamínicos pueden ser utilizados como tratamiento adyuvante en pacientes con alopecia areata extensa y componente atópico</p> |

Guías para la investigación en alopecia areata

En 2011 Olsen⁵⁴ realiza una actualización de las guías para la investigación en Alopecia areata. Se mencionan en dicho artículo los siguientes puntos: 1) el diseño de estudio a seguir: a) Media piel cabelluda: El medicamento tópico se aplicara en media piel cabelluda y el otro lado se deja sin tratamiento como control. b) Estudios doble ciego comparados con placebo: Se utiliza para valorar la eficacia de tratamientos tópicos, intralesionales o sistémicos en AA. c) Estudios doble ciego que comparan un activo con un control d) Estudios cruzados: En este estudio los pacientes son aleatorizados para recibir ya sea placebo o la sustancia activa y después de un periodo de tiempo alternan con el otro tratamiento. 2) DURACION DEL ESTUDIO: Se sugiere un tiempo al menos de 3 meses para poder evaluar la repoblación. 3) SELECCIÓN DE LOS PACIENTES: Toma en cuenta la edad, duración del episodio actual, actividad, patrón de pérdida de pelo, cantidad de pelo perdida, presencia de pérdida de pelo en cuerpo o involucro de las uñas, condiciones concomitantes 4) EFECTIVIDAD DE LA INTERVENCIÓN: Evaluación cuantitativa de la repoblación: SALT e índice de crecimiento de pelo. 5) Criterios de respuesta. 6) Biopsia

MARCO DE REFERENCIA

La alopecia areata es una enfermedad autoinmune del folículo piloso dependiente de células T CD8+, en la que el colapso del privilegio inmunológico juega un papel importante. Los mastocitos son células inmunomoduladoras implicadas en la regulación de la inmunidad dependiente de células T, del privilegio inmunológico y el crecimiento del pelo. Se ha descrito recientemente la importancia de su interacción con los linfocitos T CD8+ y su contribución en la patogénesis de la alopecia areata comprobando que el número, degranulación y proliferación de mastocitos perifoliculares está incrementada de forma significativa en placas de pacientes con alopecia areata comparada con áreas de piel sana o de pacientes control sin alopecia areata, principalmente en las fases agudas y subagudas de la enfermedad aunque también están presentes en pacientes con alopecia areata de larga evolución .

Se ha demostrado en las placas de alopecia areata que los mastocitos perifoliculares muestran disminución de TGFβ1(considerado el guardián del privilegio inmunológico) y disminución de IL-10, pero muestran inmunoreactividad incrementada a triptasa sugiriendo que cambian de un estado inmunoinhibitorio a un fenotipo pro inflamatorio.⁵⁵

Durante la interacción con los linfocitos T CD8+, los mastocitos perifoliculares expresan MHC clase I e ICAM-1, lo que sugiere que pueden presentar autoantígenos a los linfocitos T CD8+ y co estimular vías de señalización.

Este fenómeno inmunológico sugiere el nuevo concepto en la fisiopatología de la alopecia areata, en el que los mastocitos perifoliculares conllevan a un estado pro inflamatorio que facilita su interacción con los linfocitos T CD8+ contribuyendo al colapso del privilegio inmunológico en el folículo piloso. Por lo que esta interacción pudiera ser un nuevo blanco terapéutico en el manejo de la alopecia areata.

En modelos murinos (C3H/HeJ) la transferencia de linfocitos T CD8+ induce placas localizadas de alopecia areata, mientras que su depleción anula el inicio de la enfermedad.

El folículo piloso en su fase de crecimiento (anágeno) se caracteriza por su relativo ambiente de privilegio inmunológico, dado por la supresión en la superficie de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC clase I) y por la sobre expresión de guardianes de este privilegio como el TGFβ1/2. El desarrollo de alopecia areata requiere del colapso de este privilegio inducido por la liberación excesiva de interferón -γ (IFN-γ). (2)

El infiltrado inflamatorio perifolicular en alopecia areata está constituido principalmente por linfocitos T CD8+ y linfocitos T CD4+, células natural killer, células de Langerhans y un incremento notable en el número de mastocitos. Mientras que los linfocitos T CD8 + han sido el blanco de investigaciones en la patogénesis de la alopecia areata, los mastocitos han tenido mucho menos atención.

Se ha observado incremento importante en el número de mastocitos en las placas de alopecia areata, y han sido reconocidos por algunos autores (14,16) como moduladores en el crecimiento del pelo ya que se han encontrado células

precursoras de mastocitos en el mesénquima del folículo piloso que alcanzan su diferenciación y maduración en la piel.⁵⁶

Se ha descrito una función dual de los mastocitos como inmunomoduladores, inicialmente tienen una función inmuno inhibitoria contribuyendo a mantener el privilegio inmunológico en el folículo piloso, sin embargo por otra parte son capaces de secretar sustancias proinflamatorias que pudieran romper rápidamente ese ambiente de tolerancia inmunológica pudiendo crear un ambiente de autoinmunidad.⁵⁷

Se ha demostrado mediante inmunohistomorfometría (c-Kit, TB, Ki-67 triptasa) un incremento importante en la densidad, proliferación y degranulación perifolicular de mastocitos en las placas de alopecia areata tanto en humanos con en modelos murinos (modelo C3H/HeJ) comparado con pacientes control ⁵⁸

En estudios recientes se ha demostrado en las placas de pacientes con alopecia areata que hay incremento importante en la densidad, proliferación y degranulación de mastocitos tanto en el mesénquima folicular como en la dermis perifolicular comparado con áreas sin placas alopécicas y comparado con piel de pacientes sanos, sugiriendo la posibilidad de que este incremento de mastocitos no solo es resultado de una proliferación intradérmica sino también de una proliferación y maduración de células progenitoras de mastocitos que residen en la piel o que provienen de la circulación sistémica.^{59,60}

Se ha evaluado si el grado de degranulación de los mastocitos es dependiente de la fase de la alopecia (aguda, subaguda o crónica) observando que hay mayor degranulación en pacientes con alopecia areata subaguda, sin embargo esta degranulación está presente en las tres fases.

Los mastocitos tienen una función inicial inmunoinhibitoria dada principalmente por la liberación de TGF β 1 considerado el principal guardián del privilegio inmunológico, que característicamente se encuentra disminuido en la vaina radicular externa del folículo piloso en las placas de pacientes con alopecia areata.^{61,62}

Otra enzima importante que se encuentra involucrada es la triptasa, una proteasa con actividad proinflamatoria que es liberada durante la degranulación de histamina dada por los mastocitos. Sus funciones están mediadas por vías de señalización del receptor PAR-2 y por activación de otras proteasas como colagenasa, estudios adicionales han demostrado incremento significativo de triptasa en placas de alopecia de areata. Lo cual apoya la hipótesis de que los mastocitos cambian de una actividad inicial inmunoinhibitoria a un estado proinflamatorio involucrado en la patogénesis de la alopecia areata

INTERACCIÓN ENTRE LINFOCITOS TCD8+ Y MASTOCITOS

Se ha demostrado recientemente que los mastocitos pueden activar linfocitos T CD8+ los cuales se encuentran incrementados de manera importante en las placas alopécicas y como ya se ha descrito en la literatura son los principales involucrados en la patogénesis de la alopecia areata.^{63, 64}

Por otra parte análisis subsecuentes han demostrado que los mastocitos interactúan de manera importante con los linfocitos T CD8+ alrededor del folículo piloso y que el 50% de estos mastocitos muestran degranulación de histamina. Estos mastocitos perifoliculares son fuertemente positivos para MHC clase I demostrando su capacidad para presentar autoantígenos a linfocitos T CD8+.

Los mastocitos pueden expresar moléculas de superficie con función co estimuladora o inhibitoria para los linfocitos T CD8+ en la cual intervienen diferentes vías de señalización. De las moléculas co estimuladoras mayormente identificadas es la glicoproteína transmembrana OX40L que estimula la proliferación de linfocitos T, participa en su sobrevivencia y en la producción de citocinas. Esta glicoproteína muestra mayor expresión en las placas de alopecia areata comparada con piel sana, por otra parte la mayoría de los mastocitos que interactúan con los linfocitos T CD8+ muestran mayor expresión de esta glicoproteína^{65, 66}

Otra molécula implicada es CD30L expresada por mastocitos bajo condiciones pro inflamatorias y por linfocitos T activados, esta molécula también se encuentra incrementada en las placas de alopecia y participa en la producción de citocinas y en el control y proliferación de linfocitos T.^{67, 68}

4-1 BBL es expresado por mastocitos activados y participa en la sobrevivencia y expansión de los linfocitos T CD8+ activados, se encuentra de forma excepcional en pacientes sanos y en piel que no esté afectada por alopecia areata; característicamente se presenta en las placas alopécicas principalmente en la región peribulbar junto con el infiltrado inflamatorio característico⁶⁹

ICAM-1 puede inducir proliferación de linfocitos T y producción de citocinas, también se encuentra incrementado en las placas alopécicas⁷⁰

Conjuntamente estos resultados apoyan la teoría de que los mastocitos activados o en degranulación tienen una actividad proinflamatoria en alguna fase de la alopecia areata y que estas vías de señalización (OX40L, 4-1 BBL, e ICAM-1) pudieran estar involucradas en la interacción de los mastocitos con los linfocitos T CD8+.

PAPEL INMUNOINHIBITORIO DE LOS MASTOCITOS EN ALOPECIA AREATA

Las sustancias inmunoinhedoras secretadas por los mastocitos en el folículo piloso se encuentran disminuidas en pacientes con alopecia areata. Ya que de forma característica se ha encontrado que la IL-10 una citocina tipo II con actividad inmunoinhedoras está presente en la vaina radicular externa y en la dermis perifolicular de piel de pacientes sanos comparada con la piel de pacientes con alopecia areata en la que se encuentra disminuida o ausente.^{71, 72}

PD-L1 proteína transmembrana tipo I implicada en el mantenimiento del privilegio inmunológico en el folículo piloso, que envía señales inhibitorias mediante su receptor en las células T (PD-1), inhibiendo la producción y proliferación de citocinas y estimulando la apoptosis de células T. Los mastocitos de piel sana puede expresar diferentes cantidades de PD-L1^{73,74}

CD200 marcador inmunoinhedoras que juega un papel importante en el mantenimiento del privilegio inmunológico del folículo piloso y cuyo receptor se expresa en las células T y que en piel sana no existe interacción con los mastocitos⁷⁵

La función tan importante de estas sustancias inmunoinhibitorias expresadas en piel sana apoya la hipótesis de que los mastocitos perifoliculares de forma fisiológica promueven la tolerancia inmunológica en el folículo piloso. Estas moléculas se encuentran disminuidas en pacientes alopecia areata principalmente durante su interacción con los linfocitos T CD8+, lo que lleva a la conclusión por varios autores de que los mastocitos cambian de una función inmunoinhibitoria a un estado pro inflamatorio principalmente durante su interacción con los linfocitos T CD8+.

La teoría de que los mastocitos están involucrados en la patogénesis de la alopecia areata se ha propuesto desde hace varias décadas, confirmándose ya en varios estudios el papel que desempeñan en la patogénesis de la alopecia areata y su interacción con los linfocitos T CD8+ para controlar respuestas antigénicas específicas en contra del folículo piloso incrementando la secreción de IFN- γ citocina fundamental en la patogénesis de la alopecia areata que induce la regresión prematura del folículo piloso y el colapso del privilegio inmunológico en humanos y en modelos murinos.

Partiendo del punto en que los tratamientos actuales para alopecia areata no son del todo eficaces y debido al impacto psicológico que tiene esta enfermedad en los pacientes que la padecen, es de suma importancia investigar sobre opciones terapéuticas que pudieran ser efectivas para el manejo de estos pacientes; por lo que se han propuesto a los antihistamínicos como opción terapéutica cuya función sería suprimir o regular a la baja el cambio de los mastocitos a un estado pro inflamatorio

FEXOFENADINA Y ALOPECIA AREATA

La fexofenadina es un antihistamínico H1 de segunda generación aprobado para el tratamiento de trastornos alérgicos y urticaria crónica idiopática, sin embargo debido a sus múltiples propiedades se ha utilizado en diversas patologías.

La histamina se produce y se libera principalmente por los mastocitos y los basófilos. Se han identificado 4 receptores de histamina (H1-H4), siendo el receptor H1 el principal implicado en la respuesta alérgica, los receptores H2, H3 y H4 incrementan la expresión de moléculas de adhesión y juegan un papel menor en la producción de citocinas pro inflamatorias.

Los antihistamínicos de primera generación se desarrollaron en 1930, debido a que son altamente lipofílicos son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica e interactuar con los receptores H1 en el sistema nervioso central, sin embargo debido a su pobre selectividad para estos receptores tienen la habilidad de unirse a receptores muscarínicos teniendo efectos anticolinérgicos, por lo que su uso es limitado.⁷⁶

Los antihistamínicos de segunda generación tienen mayor selectividad para los receptores H1, tienen menor capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y por lo tanto sus efectos sedantes y anticolinérgicos son mínimos o nulos. Debido a su mayor tiempo de acción se administran una vez al día.

La fexofenadina es un antihistamínico H1 de segunda generación, miembro de la familia de derivados de piperidina, similar a loratadina, desloratadina y ebastina. La mayoría de sus beneficios clínicos son por su efecto antihistamínico, sin embargo recientemente se han demostrado in vitro sus efectos antiinflamatorios

debido a que inhibe la expresión de moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), inhibe la liberación de IL-6 e IL-8 mediada por factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factores quimiotácticos responsables del reclutamiento de mediadores inflamatorios , IgE mediada por histamina y liberación de IL-4 por basófilos. ⁷⁷

El metabolismo hepático de la fexofenadina es menor al 5%, se excreta sin cambios en la orina en un 10% y en heces en un 80%, por lo tanto su interacción con fármacos o alimentos es mínima o nula. Su coadministración con inhibidores de CYP 3A4 como eritromicina, azitromicina, ketoconazol , itraconazol, verapamil puede incrementar la concentración de fexofenadina hasta en un 20% sin embargo no sufre cambios importantes en su metabolismo . ⁷⁸

El porcentaje de receptores H1 corticales que ocupa la fexofenadina en el SNC es del 0% comparado con el 25% de cetirizina y el 70% de antihistamínicos de primera generación lo que explica los efectos sedantes de esta familia de antihistamínicos.

Los efectos adversos mayormente asociados a fexofenadina son náusea y cefalea, se presentan en menos del 5% de los pacientes. La fexofenadina es el metabolito activo del antihistamínico de segunda generación terfenadina, el cual se retiró del mercado debido a su cardiotoxicidad, como prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares; Sin embargo con fexofenadina en dosis de 800 mgs/día y dosis de 690 mgs dos veces al día no se ha reportado ningún efecto tóxico cardiovascular. Por otra parte la fexofenadina no tiene efectos anticolinérgicos y no se une a receptores muscarínicos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que la alopecia areata es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes la fisiopatología de esta enfermedad crónica y recidivante no ha sido del todo establecida.

Se sabe que en ausencia del infiltrado inflamatorio perifolicular característico no hay pérdida de pelo, por lo que el principal reto terapéutico es disminuir el infiltrado inflamatorio y prevenir tanto la recurrencia como la extensión a folículos no afectados.⁷⁹

Actualmente se cuenta con dos principales opciones de tratamiento: El uso de inmunosupresores en pacientes con alopecia areata aguda y rápidamente progresiva o el uso de agentes que desvíen la respuesta inmune modificando la respuesta inflamatoria local utilizados en pacientes con alopecia areata crónica o recidivante.

Los tratamientos que al momento alcanzan buen nivel de evidencia son los esteroides Intralesionales y la inducción de dermatitis de contacto con difenilciclopropenona (DPCP 2,3), sin embargo no han sido del todo efectivas y han mostrado resultados variables por lo que no se han podido implementar como tratamiento de elección.

La alteración observada en pacientes con alopecia areata es un acortamiento en el ciclo del pelo en la que un infiltrado inflamatorio constituido principalmente por linfocitos T, mastocitos, células NK y células dendríticas que atacan al folículo piloso en las fases de pigmentación III a VI del anágeno. Los linfocitos T CD8+ son las primeras células inflamatorias en atacar el epitelio del bulbo piloso⁸⁰

Se ha observado a su vez incremento importante en el número de mastocitos en el folículo piloso y aumento en su degranulación. La histamina incrementa la expresión de interferón gamma (INF- γ) que a su vez induce la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo I y tipo II, moléculas de adhesión intercelular (ICAM)-1 y el antígeno leucocitario humano (HLA-DR) en el epitelio del folículo piloso y en la papila dérmica, causando el colapso del privilegio inmunológico.⁸¹

Es por esto que la terapia con antihistamínicos se ha propuesto como una opción terapéutica, ya sea como tratamiento combinado en pacientes que están en tratamiento con difenciclopropenona para potenciar su efecto o como un tratamiento alternativo en el manejo de la alopecia areata.

Desafortunadamente con los tratamientos actuales no se ha logrado restaurar o prevenir el colapso del privilegio inmunológico debido a que al momento no existen estudios controlados a largo plazo que los evalúen por lo que es necesario realizar estudios experimentales bien controlados que permitan ofrecer nuevas opciones terapéuticas.

A pesar de que las guías británicas de manejo de alopecia areata no incluyen a los antihistamínicos en el tratamiento, su eficacia ha sido probada con resultados prometedores en estudios realizados en Japón.

La hipótesis sobre esta respuesta es que la fexofenadina disminuye la producción de IFN- γ de los linfocitos T así como la degranulación de mastocitos disminuyendo la producción de histamina.

En base a las consideraciones previas nos preguntamos lo siguiente:

¿Cuál será la efectividad de la fexofenadina 120 mg/día durante 12 semanas para el tratamiento de alopecia areata recalcitrante en términos de porcentaje de repoblación, antes y después de su administración?

JUSTIFICACION

El impacto que tiene la alopecia areata en la calidad de vida de las personas que la padecen tiende a ser subestimado, ya que en muchas ocasiones puede ser considerado como un problema “cosmético”; sin embargo el efecto que tiene en el autoestima de los pacientes que la padecen debido a su naturaleza impredecible y su curso crónico con posibilidad de un tratamiento a la largo plazo puede ser devastador y afectar negativamente la calidad de vida.

Debido a que al momento no existe un tratamiento que restaure o que evite el colapso del privilegio inmunológico es necesario continuar la investigación sobre alternativas terapéuticas. Se ha propuesto el uso de antihistamínicos debido a su efecto sobre los mastocitos inhibiendo la liberación de histamina y por lo tanto la expresión de interferón gamma (IFN- γ), moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC I) en los queratinocitos, factores implicados de manera importante en la patogenia de la alopecia areata.

Conjuntamente se ha llegado a la conclusión de que los antihistamínicos pudieran ser efectivos en pacientes con alopecia areata y se pudieran considerarse como una opción de tratamiento.

La fexofenadina en comprimidos de 120 mgs administrada por vía oral es un tratamiento no invasivo, sin los efectos adversos de los esteroides a largo plazo, de bajo costo que ha mostrado eficacia clínica en reportes de casos por lo que sería una buena opción terapéutica en caso de mostrar su eficacia clínica

HIPOTESIS

La efectividad de la fexofenadina 120 mg/día durante 12 semanas para el tratamiento de alopecia areata recalcitrante, en términos de repoblación, será de al menos un 30% más que la medición basal.

Se considerará que un paciente tiene alopecia areata recalcitrante cuando a pesar de la administración de tratamientos de primera y segunda línea durante 12 meses, éste no haya presentado repoblación.

OBJETIVOS

General

Determinar la efectividad de la fexofenadina 120 mg/día durante 12 semanas para el tratamiento de alopecia areata recalcitrante en términos de porcentaje de repoblación, antes y después de su administración.

Objetivos Específicos

- Determinar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes en estudio
- Evaluar el porcentaje de repoblación de las placas de alopecia areata de piel cabelluda con el instrumento SALT (Severity Alopecia Tool) antes y después de la intervención
- Determinar la seguridad de la intervención en términos de eventos adversos.
- Evaluar la adherencia al tratamiento con fexofenadina

PACIENTES Y MÉTODOS

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

Diseño del estudio: Estudio pre-experimental

Universo de estudio: Pacientes de la clínica de fototerapia del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” con diagnóstico de alopecia areata de más de un año de evolución que no hayan tenido respuesta a tratamientos de primera y segunda línea.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Evolución de más de un año
- Historia de tratamiento previo con inmunosupresores (esteroides tópicos, intralesionales u orales), y/o inmunoterapia tópica durante al menos 12 semanas sin respuesta.
- Historia de tener al menos un año con tratamientos consecutivos sin respuesta en términos de cambios en el porcentaje de repoblación.
- Sin tratamiento para la alopecia areata durante al menos 3 meses previos a su inclusión en el estudio
- Aceptar participar voluntariamente en el estudio.
- Posibilidad de asistir a citas de seguimiento cada 4 semanas durante 12 semanas
- Firmar el consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Estar en tratamiento con los fármacos enumerados en el anexo 1, cuyo efecto adverso es la alopecia, un mes previo al momento de su inclusión en el estudio
- Pacientes con alergia conocida a la fexofenadina

- Enfermedades crónico-degenerativas cuyo tratamiento sea con alguno de los fármacos enumerados en el anexo 1 y que pueden causar alopecia como efecto adverso.
- Dermatitis en piel cabelluda de naturaleza inflamatoria coexistentes que ocasionen alopecia cicatrizal como lupus discoide, foliculitis decalvante y liquen plano pilar.
- Alteraciones del ritmo cardiaco detectadas por electrocardiograma basal.
- Enfermedades cardiovasculares en tratamiento.

CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

- Pacientes que se embaracen durante el período de la investigación.
- Presentar arritmias cardiacas durante el tratamiento
- Náusea que ocasione pérdida de apetito, disminución de la ingesta calórica y pérdida de peso
- Cefalea, somnolencia y vértigo incapacitantes

INTERVENCIÓN

Fexofenadina comprimidos de 120 mgs al día durante 12 semanas

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables universales

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

Variables de resultado

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

EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| | | <p>pérdida de pelo de cara área por el porcentaje de superficie que representa.) y al final se suman las cuatro cifras.</p> <p>De acuerdo al porcentaje total de pérdida de pelo se clasifica en 6 categorías de S0 a S5, de menor a mayor.</p> <p>Se realizaran 2 mediciones una basal y una final por un observador estandarizado. La efectividad será la diferencia entre la medición basal y la final.</p> | | |
|--|--|---|--|--|

Variables de proceso

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo/Escala de medición | Unidad de medición (codificación) |
|------------|--|---|-------------------------|---|
| Adherencia | Implicación voluntaria del paciente en el tratamiento de mutuo acuerdo con el fin de producir un resultado terapéutico deseado | Se medirá en Base al número de días de consumo del medicamento que se registrara en un diario, y al número de | Cualitativa Nominal | <p><u>Mala</u>: El paciente cumplió con menos del 80% del consumo del tratamiento</p> <p><u>Regular</u>: El paciente cumplió con más del 80% del consumo del tratamiento pero</p> |

EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

| | | | | |
|------------------|---|--|------------------------------------|---|
| | | citas programadas a las que acude el paciente. | | menos del 95% Buena: El paciente cumplió con más del 95%del consumo del tratamiento |
| Efectos adversos | Respuesta a un fármaco que es nociva o tóxica y se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. | Se interrogará por la presencia de urticaria, cefalea, somnolencia, náuseas, vértigo, fatiga, paroniria (lateraciones del sueño) | Cualitativa Nominal/Nominal | 1 Presente 2 Ausente |

Variables de la enfermedad

| | | | | |
|--|---|---|---------------------------------|--|
| Tiempo de evolución de la enfermedad | Tiempo transcurrido desde la aparición de la primera placa de alopecia areata al día en que el paciente es incluido en el estudio | Se registra en base a la fecha de inicio de las placas de alopecia y la fecha de valoración por primera vez | Cuantitativa discreta/ Razón | Se registrará en meses y posteriormente se clasificarán en 5 grupos: a) <3 meses b) 3-12 meses c) 12-24 meses d) >2-5 años e) >5 años |
| Número de episodios de alopecia areata | Es la cantidad de veces que ha sufrido el mismo evento | Se registra el número de veces que el pacientes haya presentado la enfermedad con | Cuantitativa discreta/ Razón | Números enteros |

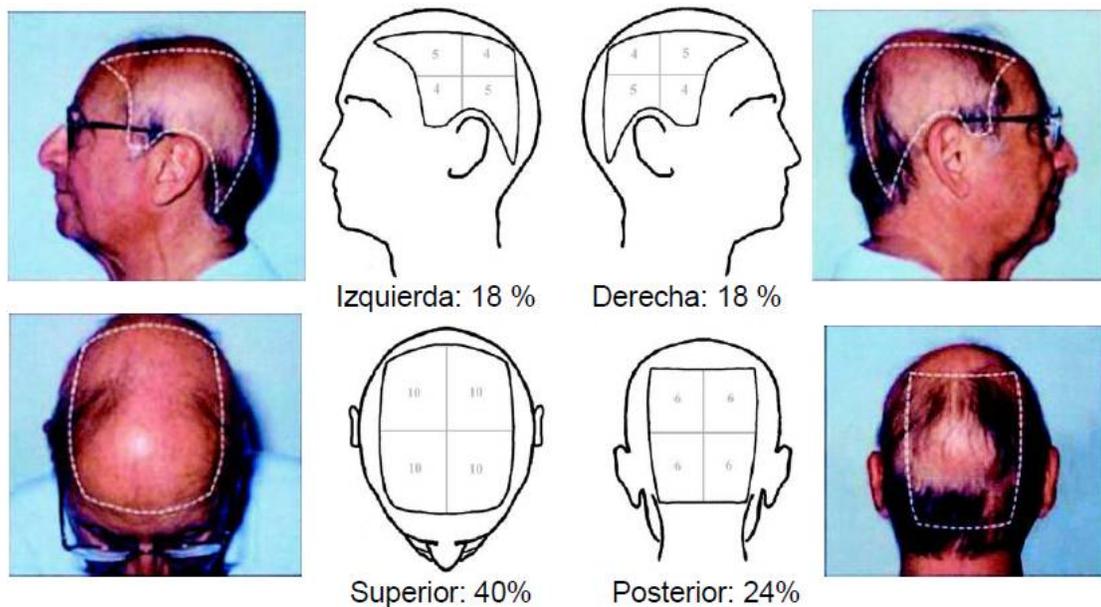
EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

| | | | | |
|--|--|---|------------------------------|---|
| | | repoblación completa de las placas antes del episodio por el cual fue incluido en este estudio | | |
| Tratamientos previos | Medios o prácticas reconocidas por la ciencia médica para el tratamiento de la alopecia areata utilizadas hasta 3 meses previos antes de su ingreso al estudio | Se interrogará acerca de los tratamientos empleados | Cualitativa/ordinal | 1) Esteroides tópicos 2) Esteroides intralesionales 3) Esteroides orales 4) Irritantes 5) Inmunomoduladores (Metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida) 6) Otros (multivitamínicos, neurofármacos, inhibidores de calcineurina) |
| Tiempo sin utilizar ningún tratamiento | Tiempo transcurrido desde la última vez que utilizó algún tratamiento | Se interrogará cuando fue la última vez que aplicó algún tratamiento | Cuantitativa/numérica | Días |
| Pérdida de pelo en cuerpo | Define si el paciente ha perdido pelo en otra área del cuerpo que no sea la piel cabelluda | Se registra como la pérdida de pelo en cejas, barba, axilar, tronco, genitales y extremidades. De acuerdo a la pérdida de pelo se | Cualitativa ordinal /ordinal | B0= sin pérdida de pelo B1= alguna pérdida de pelo B2= 100% de pérdida de pelo |

EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

| | | | | |
|------------------|--|--|-----------------------------|--|
| | | clasificará en 3 grupos: B0, B1 y B2. | | |
| Afección ungueal | Define si el paciente tiene afección de las láminas ungueales en relación con la alopecia areata | Se realiza mediante la exploración visual de las 20 láminas ungueales y se registra si existen las siguientes alteraciones: depresiones punteadas (pits), traquioniquia, eritema moteado de la lúnula (spotting), onicomadesis, onicólisis Y coiloniquia. Posteriormente se clasificarán en 2 categorías: N0 y N1. | Cualitativa nominal/nominal | N0= sin afectación N1= afectación ungueal En caso de afectación ungueal se registrará el tipo 1) PITS 2) Traquioniquia 3) Eritema moteado 4) Onicomadesis 5) Onicolisis 6) Coiloniquia |

*Calculo de SALT score



RECURSOS HUMANOS

Dra. Diana Aline García Arteaga

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

Investigador responsable: Dra. Antonieta Domínguez Gómez

Actividad: revisión y autorización del protocolo de investigación y supervisión final de la respuesta terapéutica de la intervención.

Asesor metodológico: M.C. Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez

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

Dermatólogos que Evaluaran las fotografías de SALT score

Dra. María Antonieta Domínguez, Dr. César Maldonado García, Dra. María Barrera Pérez

RECURSOS MATERIALES

- 15 copias con consentimiento informado para el paciente
- 15 copias de las hojas de recolección de datos
- 50 copias para bitácora del paciente de consumo de medicamentos
- Fexofenadina en comprimidos de 120 mgs (caja con 10 comprimidos)
- 1 Cámara digital para las fotografías panorámicas (Panasonic Lumix DMC-FH25)
- 1 Computadora con los siguientes programas: Microsoft Office XP, SPSS 21.

RECURSOS FÍSICOS

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

FINANCIAMIENTO: Mixto

La Fexofenadina en comprimidos de 120 mgs y los estudios de laboratorio (Biometría hemática, pruebas de función hepática y electrocardiograma serán

financiados por el paciente durante todo el tratamiento. El resto de los recursos materiales serán financiados por el investigador principal

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se identificaron a los pacientes del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” de la clínica de fototerapia con diagnóstico de alopecia areata de más de un año de evolución, sin respuesta a tratamientos de primera y segunda línea, que cumplieran con los criterios de inclusión, se propuso participación en el estudio, los pacientes que aceptaron firmaron consentimiento informado.

Se hizo la evaluación inicial: llenando el cuestionario con las variables descritas previamente (Anexo) y se tomaron fotografías panorámicas basales (4 vistas) mostrando las placas de alopecia areata.

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

Se realizó la estandarización de los tres dermatólogos que medirían el desenlace mediante 2 pruebas piloto, cada dermatólogo evaluó 11 pacientes con alopecia areata mediante un registro de fotografías de evaluación SALT inicial y final.

La repoblación se evaluó en base a los resultados de las evaluaciones de fotografías de SALT inicial y al final de las 12 semanas de tratamiento, los efectos adversos se interrogaron al paciente en sus visitas de seguimiento. La adherencia al tratamiento se evaluó mediante la bitácora otorgada al paciente en la visita inicial. (Anexo).

CONSIDERACIONES ETICAS

RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN: Riesgo mayor al mínimo

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

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

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

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

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

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó un análisis descriptivo para la variable edad (años), tiempo de evolución (meses) consistente en obtener la mediana y el rango intercuartilar

A las variables: género, episodios, tratamientos previos, esteroide intralesional, esteroide tópico, esteroide oral, irritantes, inmunomoduladores, y otros; tipos de alopecia, alopecia en cuerpo, afección ungueal, SALT inicial y SALT final, se les obtuvo su distribución por frecuencia absoluta y relativa, medida esta como proporción.

El análisis gráfico consistió de obtener la gráfica de barras y de sectores para las variables cualitativas.

Previamente a la comparación de medias se realizó la prueba de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. (Kuehls, 2001).

Dado que intervinieron tres evaluadores para calificar el SALT de cada uno de los once pacientes, se procedió a comparar las medias de SALT inicial con el objeto de evaluar la homogeneidad de sus calificaciones. Lo mismo se hizo con los valores de SALT final. En ambos casos se utilizó la técnica de análisis de varianza, donde previamente se realizó la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene. (Van Belle *et al*, 2004).

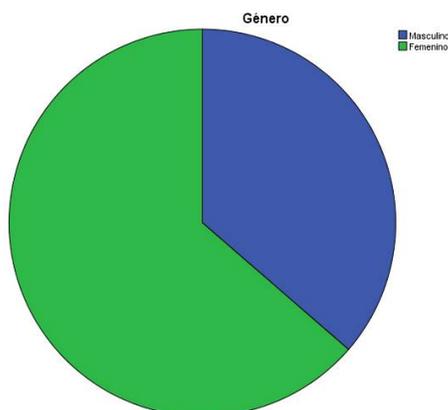
En el caso de que las medias de calificaciones de SALT inicial y final de los tres evaluadores resultasen no ser significativamente diferentes se procederá a evaluar la efectividad del tratamiento obteniendo la diferencia de SALT inicial menos SALT final en las 33 observaciones mediante la prueba de hipótesis de nulidad de la media de diferencias con la estadística t de Student. . (Van Belle *et al*, 2004).

Para el procesamiento de la información se elaboró una base de datos en Excel, de Microsoft, y el análisis estadístico se realizó con el paquete computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21, mientras el de la función o curva de sobrevivida se procesó con el paquete computacional JMP versión 5.^{82, 83}

RESULTADOS

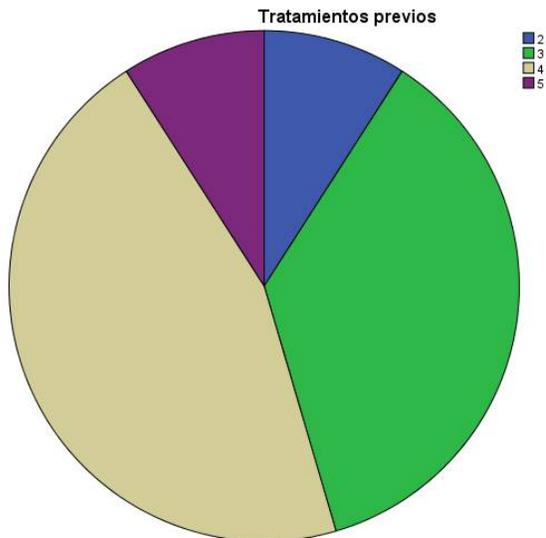
Variables sociodemográficas

Se estudiaron 11 pacientes, 4 del género masculino (36%) y 7 del género femenino (64%). La mediana de edad fue de 20 años y el rango intercuartil: tercer cuartil-Primer cuartil



En cuanto a los tratamientos utilizados previamente, se reportaron de 2 a 5, siendo los valores de mayor frecuencia de 3 y 4, tal como se muestra en la tabla 2 y gráfica 2.

| | Pacientes | Porcentaje |
|----------------|-----------|------------|
| 2 | 1 | 9.1 |
| 3 | 4 | 36.4 |
| Tratamientos 4 | 5 | 45.5 |
| 5 | 1 | 9.1 |
| Total | 11 | 100.0 |



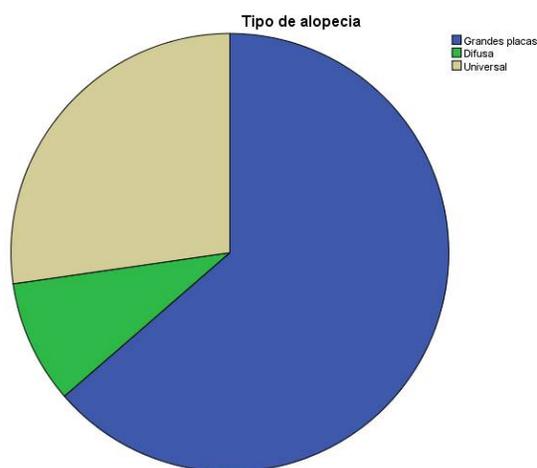
En cuanto a los tratamientos utilizados previamente, se reportaron los esteroides considerados de primera línea en administración intralesional, tópica y oral; de estos el más utilizado fue la vía tópica en un 63%, seguido de la vía intralesional y oral en un 45%.

El 45% de los pacientes reportó haber utilizado irritantes; Sin embargo la terapia que más se utilizó previamente por los pacientes fue la que se agrupó en otros

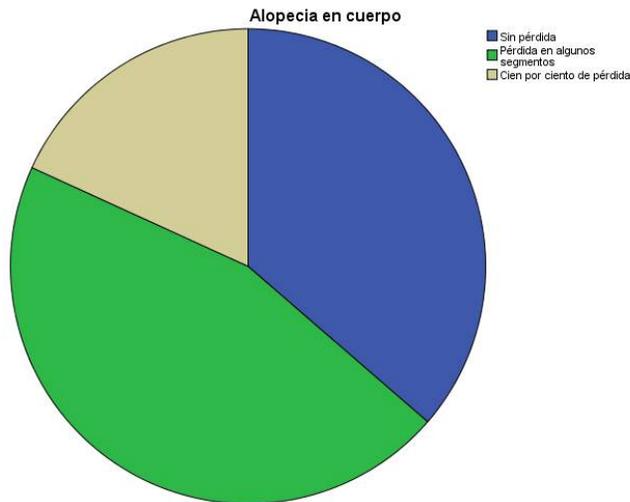
EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

tratamientos en los que se incluyeron multivitamínicos, antidepresivos y ansiolíticos reportada en un 73% de los casos.

En cuanto al tipo de alopecia que presentaron los pacientes, la de grandes placas fue la que se presentó con mayor frecuencia en un 63% de los casos, 27% presentaron alopecia universal y el 9% alopecia difusa.



El 36% de los pacientes no presentaron afección en cuerpo, el 45% presentaron pérdida de pelo en algunos segmentos y el 18% presentaron pérdida total.



El 81% de los pacientes no manifestó afección ungueal, el 9% presentó traquioniquia y el 9% onicolisis.

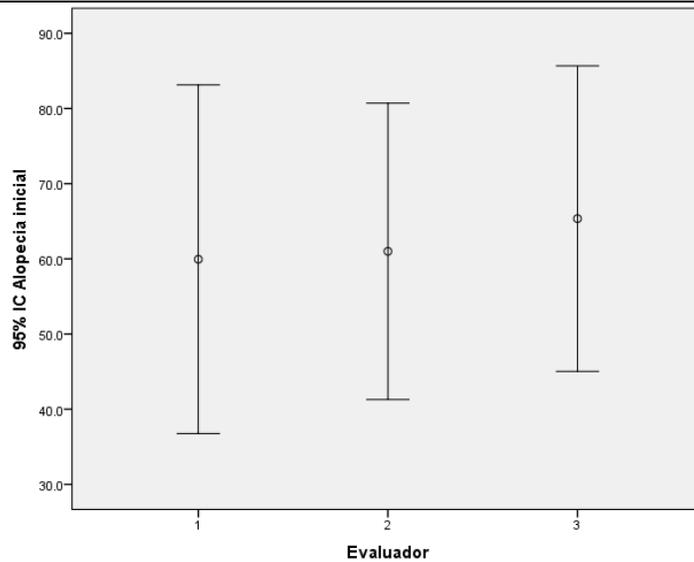
Gravedad de la alopecia areata por SALT score

Se recordará que para la evaluación del SALT tanto inicial como final, fue realizada por 3 dermatólogos con el objetivo de unificar criterios.

En la gráfica se muestran las estadísticas descriptivas de los resultados de alopecia inicial que arrojaron los tres evaluadores que participaron en este trabajo.

No hubo diferencia en las medias del SALT que dieron los 3 evaluadores en los 11 pacientes en estudio $p= 0.913$

EFICACIA DE FEXOENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA



En cuanto al análisis de la varianza para comparar las medias de los valores de SALT inicial, en la gráfica se muestran las medias y los intervalos al 95% de confianza de cada uno de los evaluadores que participaron en este trabajo.

En la tabla se muestran las estadísticas descriptivas para los valores de alopecia final e inicial de cada uno de las 33 observaciones (11 pacientes – 3 evaluadores)

Estadísticos de muestras relacionadas

| | | Media | N | Desviación típ. | Error típ. de la media |
|-------|------------------|--------|----|-----------------|------------------------|
| Par 1 | Alopecia final | 67.133 | 33 | 30.2209 | 5.2608 |
| | Alopecia inicial | 62.097 | 33 | 30.5449 | 5.3172 |

En la tabla se muestran los resultados de las diferencias en los valores de SALT inicial menos SALT final resultando que el valor medio de la alopecia se incrementó en 5.0364% $p = .024$

| Prueba de muestras relacionadas | | | | | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------|------------------------|---|----------|
| | | Diferencias relacionadas | | | | |
| | | Media | Desviación típ. | Error típ. de la media | 95% Intervalo de confianza para la diferencia | |
| | | | | | Inferior | Superior |
| Par 1 | Alopecia final - Alopecia inicial | 5.0364 | 12.2533 | 2.1330 | .6915 | 9.3812 |

Este resultado indica el incremento de la alopecia en los pacientes, lo que se traduce en la poca efectividad del tratamiento en estudio.

Evaluación de la adherencia

En los 11 pacientes la adherencia fue superior al 95%

Efectos adversos

No se reportaron efectos adversos asociados a la administración de fexofenadina en comprimidos de 120 mgs durante el periodo de estudio.

DISCUSIÓN

La alopecia areata es un padecimiento dermatológico frecuente con una importante repercusión psicosocial para el paciente. Sin embargo a pesar de los avances que se han hecho en su fisiopatología los tratamientos actuales aún son limitados ya que no son del todo efectivos y no logran en muchos casos la remisión completa de la enfermedad; especialmente para los pacientes con las formas severas, lo que justifica la investigación en esta área.

Se sabe que la alopecia areata es un proceso autoinmune mediado por células T, desencadenado por estímulos endógenos y/o exógenos que se mantiene por la interacción de múltiples moléculas en individuos genéticamente predispuestos.

En su mecanismo patogénico se sugiere un complejo en el que se mantiene el componente inflamatorio que conlleva a la pérdida del pelo. En los últimos años múltiples estudios se han enfocado en tratar de identificar el origen de la alopecia areata y los factores que contribuyen en su evolución, se han estudiado múltiples citocinas como el TNF- α , interleucinas e IFN – γ y muchas otras intentando identificar posibles blancos terapéuticos.

Tanii y cols demostraron que hay degranulación de mastocitos adyacentes a los folículos pilosos afectados, la histamina (cuyo receptor H1 se encuentran en nervios periféricos, queratinocitos y células endoteliales) incrementa la expresión de IFN- γ e induce la expresión de ICAM-1 y de MHC clase I en los queratinocitos. En estudios experimentales se ha demostrado que esta degranulación disminuye

en pacientes tratados con antihistamínicos y no se encuentra presente en pacientes sanos.

Se sabe que el IFN- γ induce la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y II, la expresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM)-1 y de antígeno leucocitario humano (HLA)-DR en el epitelio del pelo y en la papila dérmica en pacientes con alopecia areata, causando el colapso del privilegio inmunológico

Debido a que la fexofenadina disminuye la expresión de IFN- γ por los linfocitos T, la expresión de ICAM- 1 en las células epiteliales y la migración de células T, logrando modular localmente el comportamiento de los mastocitos se ha sugerido su uso en alopecia areata.

Existen estudios previos en donde se sugiere un efecto aditivo de los antihistamínicos en pacientes con alopecia areata extensa (>50%) y antecedente de atopia, pudiendo ser utilizados como tratamiento adyuvante con buenos resultados. *Inui 2007, Otsuka 2012, Ito 2012.*

En el 2009 Inui y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en 121 pacientes con alopecia areata extensa tratados con inmunoterapia (difenilciclopropenona o ácido escuárico dibutiléster) con o sin fexofenadina en

dosis de 60 mgs/día con seguimiento a 12 meses, se observó repoblamiento mayor en el grupo de fexofenadina en un 21.6% comparado con el grupo control.

En nuestro estudio la mayoría de los pacientes fueron mujeres en un 64%, con una edad media de 35 años y evolución crónica, el 36% fueron hombres, la mayoría de los pacientes con múltiples episodios y múltiples tratamientos previos incluidos tratamientos de primera y segunda línea, sin respuesta satisfactoria.

Llama la atención que la terapia más utilizada por la mayoría de los pacientes fueron multivitamínicos, ansiolíticos y antidepresivos en un 73%, siendo recetados por médicos de primer contacto antes de ser referidos al dermatólogo, lo que marca la importancia del componente emocional percibido tanto por el médico como por el paciente.

El tipo de alopecia que predominó en nuestros pacientes fue la de grandes placas en un 63%, como se ha descrito en la mayoría de los casos cuando la pérdida de pelo está limitada a zonas pequeñas se puede esperar remisión espontánea en cerca del 80% de los pacientes, siendo menos probable en pacientes con alopecia de grandes placas, ofiasis, total o universal.

Al igual que en nuestro trabajo existen estudios publicados sobre el efecto benéfico de los antihistamínicos en los que se han incluido formas severas de alopecia (alopecia total, universal y la forma ofiásica) con más de dos años de

evolución; Como se señala en las guías de investigación publicadas por Olsen en el 2011, la duración del episodio actual al momento del estudio es un marcador de potencial repoblación espontánea, siendo mayor en los 2 primeros años y menor después de los 5. Por lo que todos los pacientes del estudio se encuentran fuera de este rango.

La afección ungueal se manifestó en un 9% lo que concuerda con lo reportado en la literatura de hasta un 10%, siendo esta traquioniquia y onicolisis.

En la mayoría de los pacientes se incrementó la alopecia inicial medida por el SALT score comparada con el SALT al final del tratamiento hasta en un 5.03%, lo que traduce la poca efectividad del tratamiento; sin embargo una de las deficiencias de este sistema de medición es que no evalúa cambios mínimos.

Otro punto a considerar es la probable influencia genética relacionada con el metabolismo o la forma de respuesta de cada individuo a ciertos fármacos, así como la susceptibilidad genética con alelos específicos ya que la fexofenadina ha sido probada en pacientes asiáticos con buena respuesta; sin embargo en nuestra población no se ha estudiado si existe alguna susceptibilidad genética relacionada.

Adicionalmente la sustancia P pudiera ser otra molécula blanco para la fexofenadina, ya que la degranulación de los mastocitos es desencadenada por esta sustancia, la fexofenadina suprime su producción tanto en piel como en las células ganglionares de la raíz dorsal.

ICONOGRAFIA:



Inicial

Final

EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA



Inicial

Final

EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA



Inicial

Final

EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA



Inicial

Final

EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA



Inicial

Final

EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA



Inicial

Final

EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA



Inicial

Final

EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA



Inicial

Final

EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA



Inicial

Final

EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA



Inicial

Final

EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

ANEXOS

FARMACOS CUYO EFECTO ADVERSO ES LA ALOPECIA

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

FARMACOS UTILIZADOS EN QUIMIOTERAPIA QUE OCASIONAN ALOPECIA POR EFLUVIO TELOGENO

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

Citas bibliograficas:

- Tosti A, Pazzaglia M. Drug reactions affecting hair: Diagnosis. Dermatol Clin 2007; 25: 223-231.

• **HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

No. Expediente: _____

Fecha: _____

Nombre: _____

Domicilio: _____

Calle

Número

Colonia

Municipio

Código postal

Estado: _____

Telefono: _____

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

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

Edad : _____ Sexo: () Femenino () Masculino

Tiempo de evolución (<3meses, 3-12 meses, 12-24meses, >2-5 años, > 5 años)

No. De episodios previos: _____

No. Placas de alopecia:

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

Tiempo de utilización de tratamientos previos: _____

Tiempos sin utilizar ningún tratamiento: _____

PERDIDA DE PELO EN CUERPO:

B0= sin perdida de pelo

B1=Alguna perdida de pelo segmentos afectados _____

B2= 100% de perdida de pelo

AFECCIÓN UNGUEAL

N0= Sin afección ungueal

N1= Afección ungueal. Tipo de afección: _____

EFFECTOS ADVERSOS: Presente () Ausente ()

HOJA DIARIA DE CONSUMO DEL MEDICAMENTO PARA EL PACIENTE

Nombre del paciente: _____

Fecha de inicio: _____

Medicamento: _____

| Día | Consumo del medicamento | | ¿Por qué? |
|-----|-------------------------|----|-----------|
| | Sí | No | |
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |
| 5 | | | |
| 6 | | | |
| 7 | | | |
| 8 | | | |
| 9 | | | |
| 10 | | | |
| 11 | | | |
| 12 | | | |
| 13 | | | |
| 14 | | | |
| 15 | | | |
| 16 | | | |
| 17 | | | |
| 18 | | | |
| 19 | | | |
| 20 | | | |
| 21 | | | |
| 22 | | | |
| 23 | | | |
| 24 | | | |
| 25 | | | |
| 26 | | | |
| 27 | | | |
| 28 | | | |
| 29 | | | |
| 30 | | | |
| 31 | | | |

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

México D.F. a _____ de _____ del 20

A quién corresponda

Por medio de la presente yo:

declaro libre y voluntariamente que acepto ser ingresado en el presente protocolo:

“EFICACIA DE FEXOFENADINA EN COMPRIMIDOS DE 120 MGS EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA SIN RESPUESTA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA”

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

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

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

Nombre del paciente: _____

Firma del Paciente

Nombre y firma del Testigo

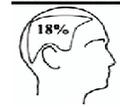
HOJA DE RECOLECCION DE SALT

FOTOGRAFIA 1

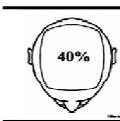
FOTOGRAFIA 2



X 0.18 =



X 0.18 =



X 0.40 =



X 0.24 =

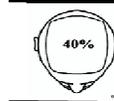
S0: Sin pérdida de pelo
 S1: <25%
 S2: 25-49%
 S3: 50-74%
 S4: 75-99%
 S5: 100% pérdida



X 0.18 =



X 0.18 =



X 0.40 =



X 0.24 =

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

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med* 2012;366: 1515-1525
- ² Mc Michael AJ, Pearse DJ, et al. Alopecia in the United States: outpatient utilization and common prescribing patter. *J Am Acad Dermatol* 2007;57: Suppl:S49-S51
- ³ Morales M.A, Domínguez M.A. Immunization and bacterial pathogens in the oropharynx as risk factors for alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(5):437-443
- ⁴ Fitzpatrick's *Dermatology in general medicine*, seventh edition 2008. Mc Graw Hill. 739-748
- ⁵ Paus R, Peker S. *Biología del pelo y las uñas.* Bologna J. *Dermatología.* Volumen 1, capítulo 68 pag: 1007-1029
- ⁶ Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev* 81;449,2001
- ⁷ Muller- Rover S et al: A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycles stages. *J Invest Dermatol.* 117:3,2001
- ⁸ Botchkareva NV et al:SCF/c kit signaling is required for cyclic regeneration of the hair pigmentation unit. *FASEB J* 15:645, 2001
- ⁹ Pierard GE, de la Brassinne M: Modulation of dermal cell activity during hair growth in the rat. *J Cutan Pathol* 2:35, 1975
- ¹⁰ Cotsarelis G, Millar SE: Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med* 7: 293, 2001
- ¹¹ Blume-Peytavi U, Vogt A. Human hair follicle:reservoir function and selective targeting. *British Journal of Dermatology.* 2011;165:13-17
- ¹² Slominski A et al: melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev* 84: 1155, 2004
- ¹³ Gaxiola E, Jurado F. Efectividad de la capsaicina en ungüento 0.075% en el tratamiento de la alopecia areata en placas: ensayo clínico aleatorizado triple ciego comparado con placebo. Trabajo de investigación. Ensayo clínico. Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" 2012
- ¹⁴ Gilhar A, Kalish R. Alopecia Areata:A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmunity Reviews* 2006;5:64-69
- ¹⁵ McDonald A.J, Messenger A.G. The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol Clin Invest* 2007;8:2019-2027
- ¹⁶ Mak SS et al: indispensable rol of Bcl2 in the development of the melanocyte stem cell.*Dev Biol* 291:144, 2006.

- ¹⁷ Commo S, Bernard BA: Melanocyte subpopulation turn over during the human hair cycle: An immunohistochemical study. *Pigment Cell Res* 13;253:2000
- ¹⁸ Nishimura EK, Granter SR, Fisher DE: Mechanism of hair graying: Incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche. *Science* 307:720, 2005
- ¹⁹ Abdel-Malek ZA et al: The melanocortin-1 receptor and human pigmentation. *Ann NY Acad Sci* 885:117, 1999
- ²⁰ Ha T et al: Defining the quantitative contribution of the melanocortin 1 receptor (MC1R) to variation in pigimentary phenotype. *Ann NY Acad Sci* 994:339, 2003
- ²¹ Gilhar A, Kalish R. Alopecia Areata: A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmunity Reviews* 2006;5:64-69
- ²² Petukhova L, Duvic M. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature*. 2010; July 1; 466(7302): 113-117
- ²³ N. Morling, G. Frenzt. "DNA polymorphism of HLA class II genes in alopecia areata", *Disease markers*, Vol. 9, No.1, pp 35-42, 1991.
- ²⁴ Siebenhaar F, Sharov AA, Substance P as an immunomodulatory neuropeptide in a mouse model for autoimmune hair loss (Alopecia areata). *J Invest Dermatol* 2007;127:1489-1497.
- ²⁵ Hordinsky M, Kennedy W. Structure and function of cutaneous nerves in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995;104:28S-29S
- ²⁶ Morales M.A, Domínguez M.A. Immunization and bacterial pathogens in the oropharynx as risk factors for alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(5):437-443
- ²⁷ Jackow C, Pharm D. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: Genes versus environment? *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:418-25
- ²⁸ Rodríguez TA, Duvic M. Onset of alopecia areata after Epstein Barr infectious mononucleosis. *J Am Dermatol*. 2008;59:137-9
- ²⁹ Gutierrez S, Rodriguez O . Puvaterapia tópica oclusiva en el tratamiento de alopecia areata de piel cabelluda sin respuesta a tratamientos conservadores. Trabajo de investigación reporte de casos. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. 2004:33-34
- ³⁰ P. Assouly. Alopecia areata. EMC - Dermatología 2006; Elsevier. 1-15
- ³¹ Tosti A, Morelli R, Prevalence of nail abnormalities in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 1994;11:112-5
- ³² Morales ME, Morales MA. Dermatoscopia en alopecia areata. *Rev Cent Dermatol Pascua*. Vol.18, Núm 3, Sep-Dic 2009
- ³³ Inui S, Nakajima T- Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases. *Int J Dermatol* 2008;47:688-693

- ³⁴ Headington JT. Abstract: The histopatology
- ³⁵ Whiting DA. Histopathology of alopecia areata in horizontal sections of scalp biopsies. *J Invest Dermatol* 1995;104:26S-27S
- ³⁶ Lever W, Schaumburg- Lever G. Histopatología de la piel. 7a edición. Ed. Intermédica 1991;557-580
- ³⁷ Olsen EA. Hair, in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. In: Freedberg IM. New York: McGraw-Hill, 2003: 641–643
- ³⁸ Mac Donald H, Wood ML. Guidelines for the management of alopecia areata. *British Journal of Dermatology*. 2003;149: 692-699
- ³⁹ Arenas R. Micología médica ilustrada. 3era edición, Ed. Mac Graw Hill pp. 72-73
- ⁴⁰ Arenas R. Atlas de dermatología diagnóstico y tratamiento. 3era edición Ed. Mc Graw Hill pp.214
- ⁴¹ Kurtev A, Iliev E. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with alopecia areata. *Int J Dermatol* 2005; 44:457-61
- ⁴² Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999;38(suppl:19-24
- ⁴³ Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, Alopecia areata update. Part I: Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:177-188
- ⁴⁴ Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:549-566
- ⁴⁵ Price VH. Therapy of alopecia areata: on the cusp and in the future. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003;8:207-11
- ⁴⁶ Messenger A. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *British Association of Dermatologists* 2012;166: 916–926
- ⁴⁷ Hengge Ruzicka, Schwartz. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54 (1):1-15
- ⁴⁸ Micali G, Licastro- Cicero R, Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Int J Dermatol* 1996;35:52-56
- ⁴⁹ Sahin S, Yalcun B. PUVA treatment for alopecia areata Experience in a turkish population. *Dermaatology* 1998;197:245-247
- ⁵⁰ Buhl E. Minoxidil's action in hair follicles. *J Invest Dermatol*;96:73S-74S
- ⁵¹ Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanism of action on hair growth. *Br J Dermatol* 2004;150:186-194
- ⁵² Rokhsar CK, Shupack JL, Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:751-761
- ⁵³ Delamere FM, Sladden MJ, Dobbins HM. J interventions for alopecia areata. *Cochrane Database of systematic reviews* 2008, Issue 2. Art No. : CD004413
- ⁵⁴ Olsen E. Investigative guidelines for Alopecia Areata. *Dermatologic Therapy* 2011;24:311-319

- ⁵⁵ McElwee KJ, Freyschmidt. 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;124:947-57
- ⁵⁶ McDonagh, A.J., and Messenger, A.G. The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol. Clin* 1996;14:661-670
- ⁵⁷ Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol* 1996; 35:22-27
- ⁵⁸ Bertolini M, Zilio F. Abnormal interactions between perifollicular mast cells and CD8+T cells may contribute to the pathogenesis of Alopecia Areata. [PLoS One](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094260). 2014 May 15;9(5):e94260.doi: 10.1371/journal.pone.0094260.eCollection 2014
- ⁵⁹ Ito N, Sugawara K. Corticotropin-releasing hormone stimulates the in situ generation of mast cells from precursors in the human hair follicle mesenchyme. *J Invest Dermatol* 2010; 130:995-1004
- ⁶⁰ Sugawara K, Biro T. Endocannabinoids limit excessive mast cell maturation and activation in human skin. *J Allergy Clin Immunol* 2012 129:726-728
- ⁶¹ Gri G, Frossi B. Mast cell: an emerging partner in immune interaction. *Front Immunol* 2012; 3:120
- ⁶² Harvima IT, Nilsson G. Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. *Acta Derm Venereol* 2011; 91:644-650
- ⁶³ Brown MA, Hatfield JK. Mast cells are important modifiers of autoimmune disease: with so much evidence, why is there still controversy?. *2012*;3:147
- ⁶⁴ Frenzel L, Hermine O. Mast cells and inflammation. *2013 Joint Bone spine* 80:141-145
- ⁶⁵ Kashiwakura J, Yokoi H. T cell proliferation by direct cross talk between OX40 ligand on human mast cell costimulatory molecules and secreted TNF. *J Immunol* 176:2238-2248
- ⁶⁶ Nakae S, Suto H. Mast cells enhance T cell activation: importance of mast cell costimulatory molecules and secreted TNF. *J Immunol*. 2006; 176:2238-2248
- ⁶⁷ Kober J, Leitner J. The capacity of the TNF family members 4-1BBL, OX40L, CD70, GITRL, CD30L and LIGHT to costimulate human T cells. *Eur J Immunol*.2008;38:2678-2688
- ⁶⁸ Zhang Z, Sferra TJ. T cell co-stimulatory molecules: a co-conspirator in the pathogenesis of eosinophilic esophagitis? *Dig Dis Sci* 2013;58:1497-1506
- ⁶⁹ Cetin ED, Savk E. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata. *Am J Dermatopathol* 2009; 31:53-60
- ⁷⁰ Galli SJ, Nakae S, Tsai M: Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2005;6:135-142
- ⁷¹ Gri G, Frossi B. Mast cell: an emerging partner in immune interaction. *Front Immunol* 2012; 3:120
- ⁷² Harvima IT, Nilsson G. Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. *Acta Derm Venereol* 2011; 91:644-650
- ⁷³ Keir ME, Butte MJ. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677-704
- ⁷⁴ Podojil JT, Miller SD. Targeting the B7 family of co-stimulatory molecules: successes and challenges. *Bio Drugs*. 2013; 27:1-13

- ⁷⁵ Rygiel TP, Meyaard L. CD200R signaling in tumor tolerance and inflammation: A tricky balance. *Curr Opin Immunol* 2012; 24:233-238
- ⁷⁶ Smith S, Gums J. Fexofenadine: biochemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its unique role in allergic disorders. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* (2009) 813-821
- ⁷⁷ Katagiri K, Arakawa S. Fexofenadine, an H1-receptor antagonist, partially but rapidly inhibits the itch of contact dermatitis induced by diphenylcyclopropanone in patients with alopecia areata.
- ⁷⁸ Smith S, Gums J. Fexofenadine: biochemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its unique role in allergic disorders. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* (2009) 813-821
- ⁷⁹ Frossi B, Gri G. Exploring a regulatory role for mast cells: *Trends immunol.* 2010; 31:97-102
- ⁸⁰ Galli SJ, Grimbaldeston M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:478-486
- ⁸¹ Sayed BA, Christy A. The master switch: the role of mast cells in autoimmunity and tolerance. *Annu Rev Immunol.* 2008; 26:705-739
- ⁸² Van Belle G, Fisher DL, Heagerty JP, Lumley T. *Biostatistics. A methodology for the health sciences.* Willey-Interscience. 2004
- ⁸³ Kuehl, Robert O. *Diseño de experimentos.* 2da edición. Internacional Thompson Editores México, 2001