

## Tratamientos emergentes de la alopecia areata

### *Emerging treatments of alopecia areata.*

Wendy Carolina González-Hernández,<sup>1</sup> Andrea Méndez-Juárez,<sup>2</sup> Israel Sánchez-Álvarez<sup>3</sup>

#### Resumen

La unidad folicular constituye un modelo inmunológico no completamente comprendido; a pesar de los avances moleculares, seguimos ignorando su maquinaria inmunológica. La autorreactividad contra autoantígenos y antígenos desconocidos, los puntos de control inmunológico y el estado del microbioma intestinal son piezas fundamentales de este rompecabezas. Esta enfermedad afecta la calidad de vida de los pacientes por el aspecto estético y en algunos casos por los efectos adversos de los tratamientos debido a la falta de respuesta. El arsenal terapéutico hoy en día es vasto; existen múltiples fármacos con resultados inferiores comparados con los de las terapias de primera línea (corticosteroides); sin embargo, han surgido nuevas terapias dirigidas con resultados prometedores. El propósito de esta revisión es mencionar las opciones emergentes para el tratamiento de la alopecia areata.

**PALABRAS CLAVE:** Alopecia areata; autoinmunidad; pelo.

#### Abstract

*The follicular unit constitute an immunological model not completely elucidated, besides all the molecular advances, we still ignore its immunological machinery. The autoreactivity against own and unknown antigens, the immune checkpoints and the status of the intestinal microbiome are novel key pieces of this puzzle. This disease affects quality of life among patients because aesthetics and in some cases due to adverse reactions of treatments because of a lack of response. Therapy nowadays is coarse; there are multiple drugs with inferior results in comparison to first line therapy (corticosteroids); nevertheless, there are new target therapies with promising results. This review will mention the emerging options for the management of this disease.*

**KEYWORDS:** Alopecia areata; Autoimmunity; Hair.

<sup>1</sup> Residente de primer año de Dermatología, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Residente de Dermatooncología y Cirugía Dermatológica. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

**Recibido:** octubre 2018

**Aceptado:** diciembre 2018

#### Correspondencia

Israel Sánchez Álvarez  
dr.israelsanchez@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

González-Hernández WC, Méndez-Juárez A, Sánchez-Álvarez I. Tratamientos emergentes de la alopecia areata. Dermatol Rev Mex. 2019 septiembre-octubre;63(5):469-480.

## ANTECEDENTES

La alopecia areata es un tipo de alopecia no cicatricial de causa autoinmunitaria, inflamatoria, la fisiopatología no es del todo conocida, actualmente se sabe que muchos son los factores implicados en la aparición de esta enfermedad y la evidencia muestra una estrecha relación con la inmunidad celular y genética.

Su prevalencia global aproximada es de 0.1 a 0.2%,<sup>1</sup> afecta por igual a hombres y mujeres,<sup>2</sup> la edad media de manifestación es a los 40 años y se vincula en 16% con enfermedades autoinmunitarias, como hipotiroidismo, dermatitis atópica (14.5%), vitíligo, psoriasis (3.6%), enfermedad de Crohn (5.4%) y asma (3.6%).<sup>3</sup>

## CUADRO CLÍNICO

Inicialmente la alopecia areata se manifiesta como zonas alopécicas focales, principalmente en la piel cabelluda, aunque puede afectar cualquier parte del cuerpo, como la barba, las cejas o las pestañas, generalmente asintomáticas y sin signos clínicos de inflamación o proceso cicatricial.<sup>4</sup> En términos clínicos, la piel de la placa se palpa suave y a menudo se describe como "abullonada" sin mostrar alguna otra alteración, en la periferia de la placa, la pilotracción evalúa la actividad al desprenderse 6 o más pelos de un mechón de 60.<sup>5</sup> Los patrones clínicos en la alopecia areata son muy distintos; el más común se manifiesta como una o varias zonas circulares bien delimitadas y es conocida como alopecia areata en placas, éstas pueden ser uni o multifocales, manifestándose como placas separadas o unidas; la variedad total afecta toda la piel cabelluda y la variedad universal afecta la totalidad de las zonas pilosas de cuerpo, cuando estas variedades (total y universal) ocurren antes de los 30 años de edad se asocian con alopecia areata ungueal, cuya manifestación es la existencia de hoyuelos o *pits* distribuidos uniforme y simétri-

camente sobre la lámina ungueal.<sup>6</sup> En 10-20% de los casos puede haber traquioniquia;<sup>7,8</sup> la variedad ofiasis es menos frecuente y se manifiesta como una zona alopécica que sigue un patrón en banda en la línea de implantación temporo-occipital; el patrón sisaifo hace alusión a un tipo ofiasis invertida y se manifiesta como una zona alopécica que afecta la línea de implantación fronto-parietal, confundiendo con el patrón de la alopecia androgenética. Existen otras formas clínicas aún menos comunes, como la alopecia areata incógnita, en la que hay pérdida difusa de pelo con pilotracción positiva;<sup>9,10</sup> la alopecia areata reticular está constituida por un patrón multifocal con persistencia de pelos entre ellas; la forma enrocada se manifiesta como uno o más mechones de pelo terminal sobre un fondo alopécico total y las variantes con patrón de distribución androgenética, formas perinevoides o nevocéntricas y el síndrome de María Antonieta también se consideran parte del espectro de la alopecia areata.<sup>11</sup>

La evolución es impredecible, las placas iniciales pueden extenderse en superficie hasta progresar a alopecia total o universal, en aproximadamente 5% de los casos; es posible que los pacientes tengan repoblación espontánea en pocos meses con rangos de remisión de 8 a 68% según la gravedad de la alopecia areata o aparezcan nuevas placas en intervalos indefinidos aun con tratamiento.<sup>9</sup> La repoblación inicia con crecimiento de pelo fino no pigmentado que recupera su color y grosor habituales gradualmente.<sup>12</sup> El pronóstico se correlaciona inversamente con la extensión afectada, excepto en la variedad aguda difusa, que muestra un alto porcentaje de recuperación. Los factores de mal pronóstico que se traducen en menor probabilidad de repoblación son: la concomitancia con otras enfermedades autoinmunitarias, datos clínicos de dermatitis atópica,<sup>13</sup> inicio a edades tempranas, las variedades extensas, el patrón ofiasis y la afección ungueal.<sup>4,13</sup>

### Escalas de gravedad y métodos diagnósticos

El *Severity of Alopecia Areata Tool (SALT)* se ha usado para determinar clínicamente la gravedad de la alopecia areata al separar la piel cabelluda en cuatro cuadrantes para determinar visualmente la cantidad de pérdida de pelo, es útil para evaluar el seguimiento y respuesta al tratamiento. El SALT II es el sistema de puntuación más reciente que mide la gravedad de la alopecia areata, divide la piel cabelluda en segmentos más pequeños para estimar la densidad del pelo, además de ayudar a la diferenciación de los diferentes patrones clínicos de la enfermedad y a su diagnóstico diferencial.<sup>4</sup>

La tricoscopia es una herramienta útil para el diagnóstico diferencial de la alopecia areata;<sup>14</sup> los signos tricoscópicos más comunes son los puntos amarillos, pueden observarse en 79.1% de los casos; sin embargo, no se correlacionan con el tipo clínico de alopecia areata o su gravedad, además de poderse encontrar en otros tipos de alopecia; los puntos negros se encuentran en 70.8% de los casos, así como los pelos cortos vellosos en 43.5% y pelos en signo de exclamación en 31.7%;<sup>15</sup> los pelos cortos, los puntos negros y los pelos en signo de admiración indican enfermedad activa; también pueden observarse pelos en cola de cochino, pelos de Pohl-Pinkus y los *cloudability hairs*, descritos como pelos largos, estrechos en el extremo proximal, que al ser presionado sobre sí mismo desde el extremo distal se aprecia una torsión o quiebre del mismo,<sup>16</sup> este efecto de acodamiento ocurre debido al adelgazamiento que sobreviene por destrucción de la vaina radicular externa, debilitando el tallo capilar y produciendo su acodamiento o ruptura.<sup>17</sup>

En algunas ocasiones cuando la pérdida del pelo es difusa y crónica sin hallazgos tricoscópicos que orienten a alopecia areata puede recurrirse

a la toma de biopsia, ésta debe tomarse del margen de las placas, se recomiendan al menos dos punciones de 4 mm para cortes horizontales y verticales para obtener el mayor rendimiento de la muestra.<sup>18</sup> En etapas tempranas se observa un infiltrado linfocitario peri e intrabulbar de folículos en anágeno, algunos eosinófilos, células de Langerhans y linfocitos CD1+ y CD8+ que causan necrosis de las células matriciales del bulbo,<sup>19</sup> en fases tardías existe un notable incremento en el número de folículos en fase catágena y telógena acompañados de una estela fibrosa,<sup>1</sup> en esta etapa el infiltrado peribulbar destruye las capas que forman la vaina radicular externa y la corteza del folículo piloso, lo que se correlaciona clínicamente con el adelgazamiento del tallo capilar formando los pelos en signo de exclamación.<sup>20</sup> En cuadros crónicos el infiltrado típico puede estar disminuido o ausente, es entonces cuando deben buscarse otras características, como caída del pigmento, melanófagos, células plasmáticas en las estelas fibrosas e hiperplasia ductal reactiva.<sup>5,21</sup> Algunas series reportan la existencia de eosinófilos dentro de los tractos fibrosos o a nivel peribulbar en alopecias areatas agudas en 18.5% y en 7% en formas crónicas,<sup>22</sup> mientras que otras series reportan dilataciones infundibulares que ocurren como un patrón en queso suizo hasta en 66% en alopecia areata en fase de recuperación y en 33% en pacientes con alopecia areata incógnita.<sup>23</sup>

### Diagnósticos diferenciales

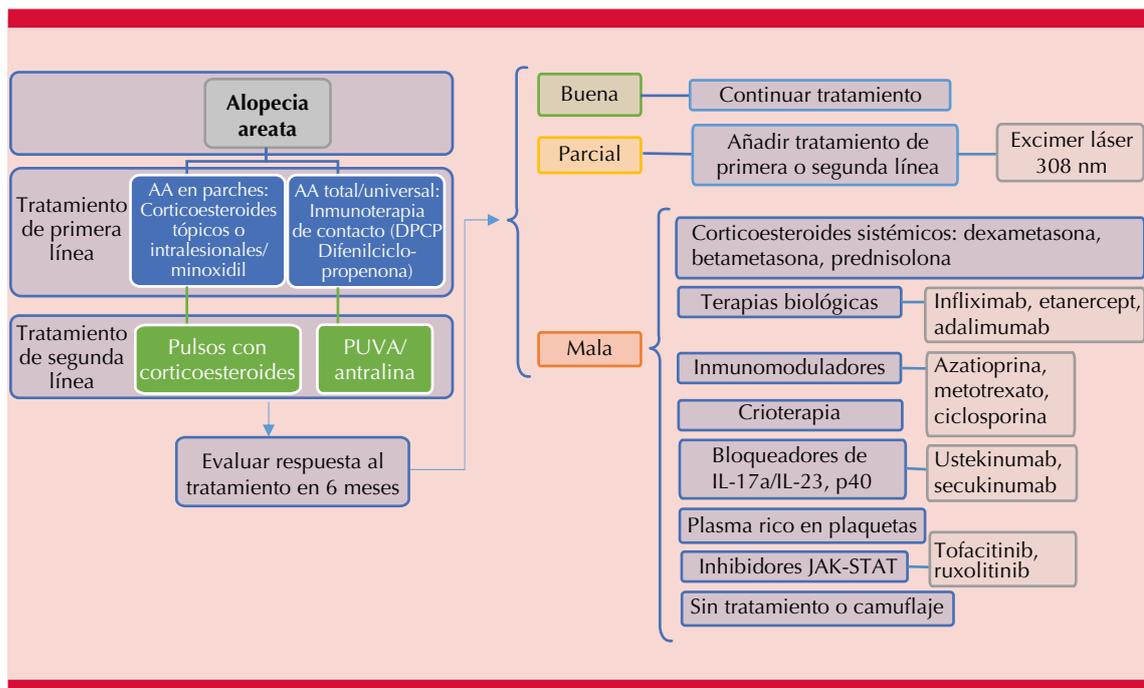
Los principales diagnósticos diferenciales son: tricotilomanía, que muestra habitualmente un patrón de alopecia incompleta con pelos rotos, en parche único de forma asimétrica principalmente en la región frontotemporal que no responde a tratamiento. La alopecia areata difusa puede ser difícil de diferenciar del efluvio telógeno, por lo que es de suma importancia la identificación de posibles desencadenantes en

la historia clínica del paciente, así como realizar una toma de biopsia para su diagnóstico. Otros posibles diagnósticos diferenciales pueden ser sífilis secundaria, lupus eritematoso sistémico, alopecias cicatriciales incipientes y tiña de la cabeza.<sup>4</sup>

**Tratamiento**

Antes de iniciar un tratamiento debe considerarse la extensión (se reportan tasas de remisión espontánea de 30-50% en alopecia areata en placas en 6-12 meses),<sup>24</sup> la edad de inicio (50% de las alopecias areatas antes de la pubertad pueden ser alopecia areata total), el tiempo de evolución, el pronóstico de la variedad clínica,<sup>25</sup> los efectos adversos y costo de algunos tratamientos, el apego terapéutico y la amplia variación en la respuesta terapéutica hacen que el tratamiento de la alopecia areata sea un verdadero reto (**Figura 1**).<sup>26</sup>

Existe un amplio arsenal de tratamiento disponible contra la alopecia areata, esto habla de que no existe una terapia estandarizada para inducir y mantener la remisión con la menor cantidad de efectos adversos.<sup>27</sup> Los tratamientos más prescritos son los corticoesteroides tópicos e intralesionales de alta potencia, aceptados por diversas guías de tratamiento como terapias de primera línea, pero con diversos efectos adversos asociados, como atrofia cutánea, reacciones acneiformes, glaucoma, cataratas, infecciones, síndrome de Cushing, hiperglucemia y supresión del eje hipotálamo-hipofisario.<sup>23</sup> El minoxidil 2-5% es otro agente comúnmente prescrito para el tratamiento de la alopecia areata que podría ser insuficiente como monoterapia para la estimulación del crecimiento de pelo; sin embargo, ha demostrado ayudar a mantener el crecimiento estimulado por otros tratamientos con efectos adversos leves, como ardor, prurito local e infrecuentes sistémicos como taquicardia.<sup>28</sup>



**Figura 1.** Primera y segunda líneas de tratamiento simplificadas. Los casos severos y con mal pronóstico que no responden pueden beneficiarse de tratamientos de tercera línea que pueden combinarse.

Debido a que la patogénesis de la enfermedad no está bien dilucidada, se han puesto a prueba varias opciones terapéuticas locales y sistémicas, con resultados variables. A continuación se mencionan algunos de ellos.

### Fotobiomodulación

La fotobiomodulación es mediada por luz de baja energía emitida por diodos emisores de luz (LED por sus siglas en inglés), a sus efectos en la inflamación, dolor, edema, fibrosis, reparación de heridas, circulación e inmunidad se les conoce como efectos fotobiomoduladores.<sup>29</sup> Sus efectos en alopecia areata, alopecia androgénica y alopecia inducida por quimioterapia se basan en la hipertriosis paradójica observada en la foto-depilación con luz pulsada intensa que tiene como objetivo la melanina en el tallo piloso, el bulbo y el epitelio pigmentado, mientras que el promontorio carente de pigmento apenas percibe daño térmico, básicamente la fluencia es demasiado baja para causar fototermólisis sobre el cromóforo, pero lo suficiente para estimular el folículo. De esta manera se postula que la activación de células no pigmentadas del promontorio, la papila dérmica o ambas pueden ser estimuladas en ciertas condiciones de energía.<sup>30</sup> Otra teoría es la movilización de las células madre fuera de sus nichos hipóxicos, promoviendo su diferenciación y proliferación.<sup>25</sup> Además, se ha evidenciado disminución de la expresión de prostaglandina E2 (PGE2) y citocinas proinflamatorias, aumento de la liberación de NO<sub>2</sub> que produce vasodilatación estimulando el metabolismo folicular. Algunos de los efectos adversos reportados han sido cefalea, prurito, ardor, eritema, acné, parestesias y efluvio telógeno de corta duración.<sup>29</sup>

### Láser Excimer

El láser Excimer es un tipo de láser con longitud de onda dentro del espectro UVB (308 nm) que

induce la apoptosis de células T y la liberación de mediadores antiinflamatorios, como IL-4, IL-10, factor activador de plaquetas (FAP) y ácido cis-urocánico,<sup>31</sup> produciendo inmunosupresión e induciendo un estado de inmunotolerancia. Los reportes refieren efectos con 30-50% de la dosis eritematosa mínima para inducir inmunosupresión local impidiendo la activación de hipersensibilidad retardada, esto se logra mediante la apoptosis de células T inducida por radiación ultravioleta (RUV), la inhibición de la migración y presentación de las APC (células dendríticas periféricas y células de Langerhans), activación de linfocitos Treg, CD4+, CD25+.<sup>32</sup> Se ha observado repoblación en ácido cis-urocánico con esta terapia a partir de la semana 12, con algunas recurrencias a seis meses de seguimiento.<sup>30</sup> Los efectos adversos son eritema y ardor leves; no obstante, su elevado costo y baja asequibilidad lo relegan de los tratamientos de primera línea.<sup>33</sup>

### Plasma rico en plaquetas (PRP)

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un concentrado de plasma autólogo preparado mediante centrifugación y aislamiento de plaquetas concentradas y activadas. Su administración es por un sistema de microagujas o *microneedling* que estimula directamente la liberación de factores de crecimiento foliculares mediante el incremento de VEGF y Wnt/ $\beta$ -catenina contenidos en los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas. Éstos han demostrado estimular la angiogénesis, proliferación y diferenciación en el folículo piloso, incrementando la duración de la fase anágena, promoviendo el crecimiento del pelo. El plasma rico en plaquetas es un potente agente antiinflamatorio local por su alto contenido de TGF- $\beta$ .<sup>34</sup> En diversos estudios doble ciego comparados contra triamcinolona más minoxidil 5% demostró superioridad.<sup>35</sup> En una comparación contra acetónido de triamcinolona en plasma rico en plaquetas en parches mostró mayor crecimen-

to del pelo y proliferación celular, además de reducir distrofias pilosas y el prurito. Trink y su grupo<sup>36</sup> estudiaron la aplicación intralesional de plasma rico en plaquetas, que resultó en incremento significativo del crecimiento del pelo en 60% de los pacientes después de 12 meses de tratamiento.<sup>25</sup> Los efectos adversos incluyen dolor, inflamación e infección.<sup>37</sup> Esta terapia se reserva para casos leves de alopecia areata.<sup>33</sup>

### **Crioterapia**

La crioterapia superficial basa sus efectos en la vasoconstricción y vasodilatación reactiva, ocasionando mejoría de la microcirculación al aumentar el flujo sanguíneo posterior a la exposición al nitrógeno líquido en un periodo corto. Además, se ha descrito la destrucción de melanocitos aberrantes localizados alrededor de los folículos pilosos de pacientes con plasma rico en plaquetas y la disminución de la función de las células de Langerhans en los tejidos criogenizados. La respuesta es mayor en etapas incipientes con duración menor de un mes, extensión  $\leq 30\%$  con intervalos de aplicación de dos semanas. Los efectos adversos son principalmente dolor, prurito e inflamación local que desaparece 48 horas después de la aplicación. En comparación con grupos tratados con esteroides intralesionales, mostró repoblación más lenta en los pacientes tratados con crioterapia ( $p = 0.001$ ).<sup>38</sup> Con base en lo anterior, aunque los tratamientos de primera línea son evidentemente superiores, su bajo costo y sus efectos terapéuticos hacen considerar este método una opción viable en alopecia areata leve a moderada en la que los esteroides estén limitados o contraindicados.<sup>27,29</sup>

### **Inmunoterapia de contacto**

La inmunoterapia tópica se administra mediante sensibilizantes tópicos seguros para el tratamiento de la alopecia areata. En la actualidad se prescribe el dibutil éster del ácido escuárico

(DBEAE),<sup>38,39</sup> cuyo efecto se basa en la desviación de la inmunidad, al generar dermatitis por contacto alérgica. Se cree que los compuestos funcionan como haptenos que al ligarse a proteínas epidérmicas reaccionan como antígenos completos, observándose regresión de la proporción CD4+/CD8+ de 4:1 a 1:1 y disminución de células de Langerhans,<sup>40</sup> además, promueve la apoptosis de LT autorreactivos.<sup>41</sup> Los esquemas de aplicación son variados según el sensibilizante, las tasas de respuesta en general son de 78%, con remisión completa de 38%. La difenilcicloprofenona (DPCP) muestra remisiones de seis meses a tres años, incluso, en formas severas, como alopecia areata total (51%) o universal (56%).<sup>38</sup> Con la administración de DBEAE se reportan tasas de respuesta de 29 a 87%.<sup>39</sup> Los efectos adversos son prurito, eccema, hipo o hiperpigmentación de la zona tratada, síntomas gripales, formación de vesículas, ampollas, folliculitis y linfadenosis benigna cutis inducida por haptenos.<sup>40-42</sup>

### **Ezetimibe/simvastatina**

Los efectos inmunológicos de las estatinas incluyen la inhibición del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC-II), la presentación de antígenos mediante CD1d, el bloqueo de la función linfocitaria asociada con antígenos, la interacción con ICAM-1, la disminución de la citotoxicidad de las células NK y la posible inducción de las células Treg por medio de la expresión de Foxp3. Asimismo, el ezetimibe disminuye la expresión de la molécula de adhesión vascular tipo I, el marcador de infiltración mononuclear a nivel endotelial (CD14), la proteína quimiotáctica de monocitos macrófagos (MCP-I) e interfiere con la acción del NF- $\kappa$ B. Cuando se administra en conjunto con simvastatina disminuyen la producción de TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, teniendo mayor efecto inmunomodulador.<sup>43</sup> Existen varios estudios contradictorios con resultados

variables: remisión de 50% en alopecia areata en placas de menos de un año de evolución con repoblación de 20% según la escala NAHRS a la semana 24 de tratamiento sin efectos adversos.<sup>44</sup> En otro estudio 82% de los pacientes no mostraron repoblación significativa en alopecia areata con  $\geq 30\%$  de superficie afectada, no se observó repoblación en 67% de los pacientes y solo se observó 24% de repoblación difusa transitoria a los seis meses.<sup>45-47</sup> La variación metodológica puede influir en los resultados, por lo que se requieren más estudios para su recomendación.<sup>45</sup>

### Inhibidores JAK

Uno de los nuevos blancos terapéuticos moleculares es el transductor de señal de cinasa janus (JAK) que se une a ligandos intracelulares activadores de la vía de transcripción (STAT), ambos constituyen un punto pivote para la producción de citocinas proinflamatorias y diferentes factores de crecimiento, su pérdida o mutación ocasiona inmunodeficiencias, procesos linfoproliferativos y enfermedades autoinmunitarias.<sup>48</sup> El tofacitinib y ruxolitinib se prescriben en alopecia areata por su efecto antiinflamatorio, sus efectos promotores de la fase anágena y en el crecimiento folicular a través de la activación de las vías Sonic Hedgehog (SHH), Wnt/ $\beta$ -catenina, receptor de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGFR1), sobreexpresión de NOTCH e inducción de VEGF.<sup>48</sup> Las dosis aprobadas por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos de tofacitinib en el tratamiento de algunas enfermedades cutáneas inflamatorias es de 5-10 mg dos veces al día (debe ajustarse en enfermedad renal, hepatopatía y en administración conjunta de fluconazol/ketoconazol), la dosis de ruxolitinib es de 5-25 mg dos veces al día;<sup>49</sup> sin embargo, aunque existen varios reportes de caso y pequeñas series no se han aprobado para el tratamiento de la alopecia areata. Los efectos adversos concomitantes han sido infecciones de

vías urinarias y piel (incluidas diseminación de molusco contagioso y reactivación de virus del herpes simple), anemia, citopenias (eosinófilos, neutrófilos), elevación de LDL y colesterol total; por ello, debe monitorizarse al paciente durante su tratamiento, además de realizar estudios de tuberculosis, hepatitis B, C y VIH anualmente.<sup>4,48,49</sup> Debido a los notables efectos adversos que podrían causar las terapias prolongadas con inhibidores JAK sistémicos se ha considerado su administración tópica; sin embargo, esta modalidad proporciona escasa respuesta terapéutica y aún no se ha evaluado en estudios a largo plazo.<sup>4,50</sup> Debido a sus efectos adversos, su alto costo y las recidivas tras la suspensión, no se recomiendan hasta tener mayor evidencia en alopecia areata.

### Inhibidores de PDE4

Otro inhibidor de la activación de los LT es apremilast, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) aprobado por la FDA para el tratamiento de psoriasis y artritis psoriásica. Las concentraciones altas de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), resultado de la inhibición de PDE4, disminuyen las citocinas proinflamatorias implicadas en la regulación de la inflamación y la apoptosis.<sup>51</sup> El PDE4 está aumentado en las lesiones de la piel cabelluda en pacientes con alopecia areata, lo que representa un potencial blanco terapéutico. Su administración en alopecia areata es reciente y limitada aun después de mostrar eficacia clínica y molecular en modelos murinos humanizados con resultado de preservación, pero no en el resurgimiento de folículos pilosos y regulación a la baja de marcadores inflamatorios.<sup>52</sup> La administración de apremilast 30 mg dos veces al día durante tres a seis meses en alopecia areata de mal pronóstico (larga duración de 23.3 años, 50% de superficie afectada, enfermedades autoinmunitarias concomitantes y multitratados) no mostró repoblación, por lo que todavía no existe evidencia clínica suficiente

que respalde la administración de inhibidores de PDE4 en pacientes con alopecia areata.<sup>53</sup>

#### **Inhibidores de la respuesta Th17/IL-23**

La IL-23 es un importante mediador de la activación inmunológica en enfermedades autoinmunitarias al inducir la producción de citocinas proinflamatorias y la activación de JAK2 y TyK2 en los queratinocitos. En la alopecia areata se ha observado que las subunidades de IL-23, p19 y p40 muestran un patrón de expresión elevado. El ustekinumab, un anticuerpo monoclonal IgG1, se une a la subunidad p40 compartida por IL-12 e IL-23, y el secukinumab inhibe selectivamente IL-17a, bloqueando indirectamente la acción de IL-23 con la consecuente reducción de IFN- $\gamma$ . En la actualidad se encuentra en ensayos clínicos en alopecia areata (NCT02599129). Existen tres reportes en los que se demostró repoblación extensa en pacientes con formas severas de alopecia areata, por lo que se ha considerado útil en el tratamiento; sin embargo, aún no existe suficiente evidencia para su recomendación como tratamiento de la alopecia areata, pero podría ser una excelente herramienta en un futuro.<sup>54</sup>

#### **Inhibidores de CTLA-4 (abatacept)**

El antígeno citotóxico de los linfocitos T (CTLA-4) tiene la función de inhibir a las células T CD28+ y CD80+ y CD86+. Sus variaciones genéticas se relacionan con la aparición de alopecia areata y con la severidad del cuadro clínico.<sup>55</sup> Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del CTLA-4 y un fragmento modificado de inmunoglobulina humana G1 (IgG1), su función es disminuir la producción de citocinas proinflamatorias IL-2, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ .<sup>33</sup> En la actualidad está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y en proceso de investigación para su administración en pacientes con alopecia

areata (NCT02018042). Se espera que pueda ser un tratamiento útil en el futuro.<sup>25,55</sup>

#### **Antagonismo de TH2**

Un análisis de la piel de pacientes con alopecia areata mostró que su transcriptoma está compuesto por genes Th1/IFN- $\gamma$  y se encontró fuertemente polarizado hacia Th2, también se demostró la regulación a la alza de marcadores relacionados con TH2 pretratamiento, así como regulación a la baja de productos Th2 postratamiento.<sup>5</sup> El dupilumab es un inhibidor Th2 que actúa por medio de bloqueo del receptor  $\alpha$  para IL-4 inhibiendo las dos citocinas pivote de la respuesta Th2 (IL-4 e IL-13). Tralokinumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que inhibe a IL-13; ambos se encuentran en estudios clínicos en alopecia areata que esperan aclarar el papel de Th2 y de IL-13 en el proceso inflamatorio de la alopecia areata. Se esperan resultados prometedores.<sup>56</sup>

#### **Dosis bajas de IL-2 e IL-22**

Se ha comprobado que la administración de dosis bajas de IL-2 promueve el reclutamiento de LT reguladores. En un estudio clínico, 4 de 5 pacientes con alopecia areata universal mostraron un resurgimiento parcial de pelo después de seis meses de administración subcutánea de IL-2 a dosis bajas, por lo que puede considerarse una futura opción de tratamiento de la alopecia areata resistente, además, los efectos adversos reportados se han catalogado como leves a moderados, principalmente son astenia, artralgias, urticaria y reacciones locales en el sitio de administración.<sup>56</sup> Asimismo, existen otros prototipos de tratamiento en enfermedades autoinmunitarias que teóricamente podrán ser útiles en el manejo de la alopecia areata, entre éstos está la aplicación de IL-22 para restaurar la función tímica y con esto restablecer la tolerancia central. Estos tratamientos podrían ser extrapolados a la

alopecia areata por la similitud de sus mecanismos inmunológicos, no obstante, la evidencia actual es insuficiente para su recomendación.<sup>2</sup>

### Células madre y bioingeniería

Recientemente se publicaron estudios en terapia educadora de células madre (Tianhe Stem Cell Biotechnologies®, China). El procedimiento consiste en realizar un dializado extracorpóreo de células mononucleares sometiendo a una breve convivencia de dos a tres horas con células madre pluripotenciales derivadas de cordón umbilical de donadores alogénicos, retornando a la circulación del paciente. Los estudios reportados muestran repoblación en pacientes con alopecia areata en parches y total, 75% de los pacientes con alopecia areata universal mostraron repoblación de cejas y pestañas a la semana 12 y crecimiento de pelos vellosos en la piel cabelluda con recuperación parcial que se mantuvo hasta los dos años de seguimiento. Se presume que la mediación inmunológica se efectúa a través de la producción de factores solubles como TGF- $\beta$ , pero además,<sup>56</sup> la identificación y aislamiento de las células madre del bulbo pueden utilizarse para producir folículos pilosos modificados por medio de bioingeniería para tratar las alopecias en un futuro.<sup>57</sup> Se espera que sea posible la creación de un folículo piloso *de novo* usando células madre y tecnología en ingeniería de tejidos para reemplazar todos los cabellos perdidos por edad, enfermedad o traumatismo.<sup>58</sup> En la actualidad la escasa evidencia en su uso como tratamiento en alopecia areata no permite su recomendación.

### CONCLUSIÓN

El desarrollo del campo inmunológico ha descubierto nuevas moléculas, vías de señalización y factores humorales que parecen determinar en gran medida la respuesta inflamatoria, el

resultado común es la inducción de inmunidad órgano-específica contra el pelo. Al no encontrar un determinante único en la patogenia de la alopecia areata, los tratamientos se diversifican, con respuestas variables; sin embargo, esto orienta a buscar nuevas terapéuticas dirigidas al origen de la enfermedad, esperando poder ofrecer un resultado óptimo para mayor beneficio en los pacientes resistentes a tratamiento o con variedades clínicas agresivas.

### REFERENCIAS

1. Pratt CH, King LE, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3:17011.
2. Skogberg G, Jackson S, Astrand A. Mechanisms of tolerance and potential therapeutic interventions in alopecia areata. *Pharmacol Ther* 2017;179:102-110.
3. Cervantes J, Fertig RM, Maddy A, Tosti A. Alopecia areata of the beard: A review of the literature. *Am J Clin Dermatol* 2017 Dec;18(6):789-796.
4. Strazzulla LC, Wang EH, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata. Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(1):1-12.
5. Restrepo R, Calonje E. *McKee's Pathology of the Skin*. Elsevier. 2012; 967-1050.
6. Goh C, Finkel M, Christos P, Sinha A. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(9):1055-60.
7. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(2):240-1.
8. Gandhi V, Baruah MC, Bhattacharaya SN. Nail changes in alopecia areata: Incidence and pattern. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003 Mar-Apr;69(2):114-5.
9. Molina L, Donati A, Valente NSY, Romiti R. Alopecia areata incognita. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(3):513-5.
10. Pratt H, King L, Messenger A, et al. Alopecia areata. *Nature Rev* 2017;3:1-17.
11. Galán-Gutiérrez M, Rodríguez-Bujaldón A, Moreno-Giménez JC. Actualización terapéutica en alopecia areata. *Actas Dermo-Sifiligráficas* 2009;100(4):266-76.
12. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: A long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):438-41.
13. Spano F, Donovan JC. Alopecia areata: Part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Can Fam Physician* 2015 Sep;61(9):751-5.

14. Jha AK, Udayan UK, Roy PK, Amar AKJ, Chaudhary RKP. Dermoscopy of alopecia areata-a retrospective analysis. *Dermatol Pract Concept*.2017;7(2):53-7.
15. Mane M, Nath AK, Thappa DM. Utility of dermoscopy in alopecia areata. *Indian J Dermatol* 2011;56(4):407-11.
16. Guttikonda AS, Aruna C, Ramamurthy D, Sridevi K, Alagappan SKL. Evaluation of clinical significance of dermoscopy in alopecia areata. *Indian J Dermatol* 2016;61(6):628.
17. Pirmez R. Revisiting Coudability hairs in Alopecia areata: The story behind the name. *Skin Appendage Disord* 2016;2(1-2):76-8.
18. Navarrete-Dechent C, Moll-Manzur C, Droppelmann N, González S. Actualización en el uso de la biopsia de piel por punch. *Rev Chil Cir* 2016;68(6):467-73.
19. Werner B1, Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata - part II. *An Bras Dermatol* 2012 Nov-Dec;87(6):884-90.
20. Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch Dermatol* 2003 Dec;139(12):1555-9.
21. Bernárdez C, Molina-Ruiz AM, Requena L. Histopatología de las alopecias. Parte I: alopecias no cicatriciales. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2015;106(3):158-67.
22. Yoon TY, Lee DY, Kim YJ, Lee JY, Kim MK. Diagnostic usefulness of a peribulbar eosinophilic infiltrate in alopecia areata. *JAMA Dermatol* 2014;150(9):952-6.
23. Müller CSL, Shabrawi-Caelen LE. 'Follicular Swiss cheese' pattern – another histopathologic clue to alopecia areata. *J Cutan Pathol* 2011;38(2):185-9.
24. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG, British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003;149(4):692-9.
25. Trüeb RM, Dias MFRG. Alopecia areata: a comprehensive review of pathogenesis and management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018 Feb;54(1):68-87.
26. Santos Z, Avci P, Hamblin M. Drug discovery for alopecia: gone today, hair tomorrow. *Expert Opin Drug Discov* 2015;10(3):269-92.
27. Hordinsky, M. Current treatments for alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp* 2015;17:44-6.
28. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2018 Jan;78(1):15-24.
29. Jun M, Lee N, Lee W. Efficacy and safety of superficial cryotherapy for alopecia areata: A retrospective, comprehensive review of 353 cases over 22 years. *J Dermatol* 2017;44:386-93.
30. Zarei M, Wikramanayake TC, Falto-Aizpurua L, Schachner LA, Jimenez JJ. Low level laser therapy and hair regrowth: an evidence-based review. *Lasers Med Sci* 2016;31(2):363-71.
31. Wikramanayake TC, Villasante AC, Mauro LM, Nouri K, Schachner LA, Perez CI, et al. Low-level laser treatment accelerated hair regrowth in a rat model of chemotherapy-induced alopecia (CIA). *Lasers Med Sci* 2013;28(3):701-6.
32. Mlacker S, Aldahan AS, Simmons BJ, Shah V, McNamara CA, Samarkandy S, et al. A review on laser and light-based therapies for alopecia areata. *J Cosmet Laser Ther* 2017 Apr;19(2):93-99.
33. Escalas J. *Fotodermatología*. 4ª Ed. México, 2014; cap 5.
34. Gupta A, Carviel J, Abramovits W. Treating alopecia areata: Current practices *versus* new directions. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:67-75.
35. Strazzulla LC, Avila L, Lo Sicco K, Shapiro J. An overview of the biology of platelet-rich plasma and microneedling as potential treatments for alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2018 Jan;19(1):S21-S24.
36. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, Rinaldi F. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of plateletrich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol* 2013;169(3):690-694.
37. Lee S, Lee W-S. Management of alopecia areata: Updates and algorithmic approach. *J Dermatol* 2017 Nov;44(11):1199-1211.
38. Amirnia M, Mahmoudi S-S, Karkon-Shayan F, Alikhah H, Piri R, Naghavi-Behzad M, et al. Comparative study of intralesional steroid injection and cryotherapy in alopecia areata. *Niger Med J* 2015 Jul-Aug;56(4):249-52.
39. Chiang KS, Mesinkovska NA, Piliang MP, Bergfeld WF. Clinical efficacy of diphenylcyclopropenone in alopecia areata: Retrospective data analysis of 50 patients. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2015 Nov;17(2):50-5.
40. Yoshimasu T, Furukawa F. Modified immunotherapy for alopecia areata. *Autoimmun Rev* 2016;15(7):664-7.
41. Hill ND, Bunata K, Hebert AA. Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Clin Dermatol* 2015;33(3):300-4.
42. Durdu M, Özcan D, Baba M, Seçkin D. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: a retrospective case series. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(4):640-50.
43. Barbosa CP, Bracht L, Ames FQ, de Souza Silva-Comar FM, Tronco RP, Bersani-Amado CA. Effects of ezetimibe, simvastatin, and their combination on inflammatory parameters in a rat model of adjuvant-induced arthritis. *Inflammation* 2017;40(2):717-24.
44. Lattouf C, Jimenez J, Tosti A, et al. Treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe. *J Am Acad Dermatol* 2014;72(2):359-61.
45. Ali A, Martin JM. Hair growth in patients alopecia areata totalis after treatment with simvastatin and ezetimibe. *J Drugs Dermatol* 2010;9(1):62-4.

46. Loi, C, Starace, M, Piraccini, B. Alopecia areata (AA) and treatment with simvastatin/ezetimibe: Experience of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* 2016 May;74(5):e99-e100.
47. Freitas M, Trüeb RM. Unsuccessful treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe: experience in 12 patients. *Skin Appendage Disord* 2017 Aug;3(3):156-60.
48. Damsky W, King B. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol* 2017 Apr;76(4):736-744.
49. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Zlotgorski A. Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2017.
50. Meephanan J, Thummakriengkrai J, Ponnikorn S, Yingmema W, Deenonpoe R, et al. Efficacy of topical tofacitinib in promoting hair growth in non-scarring alopecia: possible mechanism via VEGF induction. *Arch Dermatol Res* 2017;309(9):729-38.
51. Sakkas LI, Mavropoulos A, Bogdanos DP. Phosphodiesterase 4 inhibitors in immune-mediated diseases: Mode of action, clinical applications, current and future perspectives. *Curr Med Chem* 2017;24(28):3054-67.
52. Gilhar A, Schrum AG, Etzioni A, Waldmann H, Paus R. Alopecia areata: Animal models illuminate autoimmune pathogenesis and novel immunotherapeutic strategies. *Autoimmun Rev* 2016 Jul;15(7):726-35.
53. Liu LY, King BA. Lack of efficacy of apremilast in 9 patients with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(4):773-4.
54. Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M, Duras J, Hajek R. PD-1/PD-L1 inhibitors in haematological malignancies: update 2017. *Immunology* 2017 Nov;152(3):357-371.
55. John KK-G, Brockschmidt FF, Redler S, Herold C, Hanneken S, Eigelshoven S, et al. Genetic variants in CTLA4 are strongly associated with alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2011;131(5):1169-72.
56. Renert Y, Guttman E. The changing landscape of alopecia areata: The therapeutic paradigm. *Adv Ther* 2017 Jul;34(7):1594-1609.
57. Li Y, Yan B, Wang H, Li H, Li Q, et al. Hair regrowth in alopecia areata patients following. *Stem Cell Educator therapy. BMC Med* 2015;13:87.
58. Hoang MP, Keady M, Mahalingam M. Stem cell markers (cytokeratin 15, CD34 and nestin) in primary scarring and nonscarring alopecia. *Br J Dermatol* 2009 Mar;160(3):609-15.

## EVALUACIÓN

1. Patrón que se vincula con mal pronóstico en alopecia areata:
  - a) ofiasis
  - b) placas
  - c) incógnita
  - d) sisaífo
2. Sistema de puntuación más reciente para determinar la gravedad clínica de la alopecia areata:
  - a) SALT
  - b) SALT II
  - c) Hamilton-Norwood
  - d) Ludwig
3. ¿En qué porcentaje de casos se observa el signo tricoscópico de puntos amarillos?
  - a) 90%
  - b) 79%
  - c) 50%
  - d) 100%
4. Son efectos inmunológicos de las estatinas, excepto:
  - a) inhibición de complejo mayor de histocompatibilidad II
  - b) disminución de citotoxicidad de células NK
  - c) interferencia de acción de NF- $\kappa$ B
  - d) activación de vía Wnt/ $\beta$ -catenina
5. ¿Qué vía inhiben tofacitinib y ruxolitinib?
  - a) PDE4
  - b) AMPc
  - c) JAK-STAT
  - d) CTLA-4
6. ¿Qué molécula inhibe selectivamente apremilast?
  - a) fosfodiesterasa 4
  - b) APC
  - c) IL-12
  - d) JAK

7. ¿Qué son dupilumab y tralokinumab y qué antagonizan?
- a) anticuerpos monoclonales quiméricos, antagonistas de Th2
  - b) anticuerpos monoclonales humanizados, antagonistas de Th2
  - c) anticuerpos monoclonales IgG1, antagonistas de TNF- $\alpha$
  - d) anticuerpos monoclonales humanos, agonistas de Th1
8. Promueve el reclutamiento de linfocitos T reguladores:
- a) IL-16
  - b) TGF- $\beta$
  - c) IL-2
  - d) IL-13
9. Agente actualmente prescrito en la inmunoterapia de contacto:
- a) dibutil éster del ácido escuárico (DBE-AE)
  - b) minoxidil 5%
  - c) aminexil
  - d) dibutil éter
10. ¿En qué consiste la terapia educadora de células madre?
- a) cultivo *in vitro* de células totipotenciales de cordón umbilical
  - b) dializado extracorpóreo de células mononucleares en conjunto con células madre pluripotenciales que retornan a la circulación del paciente
  - c) creación de *novo* de folículos pilosos
  - d) centrifugación y aislamiento de células madre totipotenciales

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2019 a la siguiente dirección electrónica: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

**Fecha límite de recepción de evaluaciones:** 15 de enero de 2020