

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: **SANCHEZ NEILA, NATALIA**
D.N.I./PASAPORTE: ****2887H

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 27/05/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **SERGIO VAÑO GALVAN // PEDRO JAEN OLASOLO**.

Sobre el siguiente tema: *ALOPECIA AREATA EXTENSA. EFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS MÉDICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A UNA MEJOR RESPUESTA. ESTUDIO PROSPECTIVO DE 81 PACIENTES CON SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **SOBRESALIENTE**

Alcalá de Henares, 27 de IV de 19

EL PRESIDENTE

Fdo.: MELCHOR ALVAREZ MON

EL SECRETARIO

Fdo.: ANA MARIA MOLINA RUIZ

EL VOCAL

Fdo.: MONTSERRAT FDEZ. GUARINO

Con fecha 24 de junio de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

La Secretaria de la Comisión Delegada

Fdo.: SANCHEZ NEILA, NATALIA

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de junio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **SANCHEZ NEILA, NATALIA**, el día 27 de mayo de 2019, titulada, **ALOPECIA AREATA EXTENSA. EFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS MÉDICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A UNA MEJOR RESPUESTA. ESTUDIO PROSPECTIVO DE 81 PACIENTES CON SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO** para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.


Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 24 de junio de 2019
EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
F. Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: SANCHEZ NEILA, NATALIA
Secretario del Tribunal: ANA MARIA MOLINA RUIZ
Directores de Tesis: SERGIO VAÑO GALVAN // PEDRO JAEN OLASOLO

Código Seguro De Verificación:	ME0pgEFDYmNGUmQbJApcyA==	Estado	Fecha y hora	
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	26/06/2019 09:09:42	
Observaciones		Página	11/14	
Uri De Verificación	https://vfirma.uah.es/vfirma/code/ME0pgEFDYmNGUmQbJApcyA==			



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: soporte electrónico impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20 _____



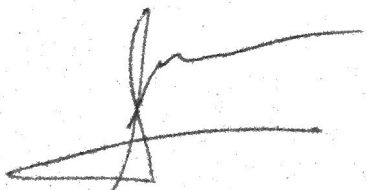
Fdo. El Funcionario

EL DIRECTOR DR. SERGIO VAÑÓ GALVÁN, DOCTORADO EN MEDICINA Y ADJUNTO ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA EN EL HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL DE MADRID, Y EL CODIRECTOR Y TUTOR DR. PEDRO JAÉN OLASOLO, PROFESOR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ Y JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL.

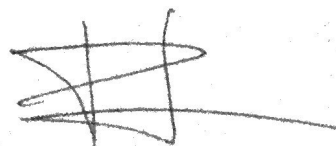
CERTIFICAN QUE:

El trabajo de investigación presentado por Dña. NATALIA SÁNCHEZ NEILA, titulado **"ALOPECIA AREATA EXTENSA. EFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS MÉDICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A UNA MEJOR RESPUESTA. ESTUDIO PROSPECTIVO DE 81 PACIENTES CON SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO"** realizado bajo nuestra dirección, reúne los requisitos científicos, metodológicos y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que surta los efectos oportunos, se firma la presente en Madrid a quince de abril de dos mil diecinueve.



Dr. Sergio Vañó Galván



Dr. Pedro Jaén Olasolo



Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **ALOPECIA AREATA EXTENSA. EFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS MÉDICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A UNA MEJOR RESPUESTA. ESTUDIO PROSPECTIVO DE 81 PACIENTES CON SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO**, presentada por Dña. **NATALIA SÁNCHEZ NEILA**, bajo la dirección del Dr. D. Sergio Vañó Galván y del Dr. D. Pedro Jaén Olasolo, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 29 de marzo de 2019.

Fdo.: Pedro de la Villa Polo



ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	5
ABREVIATURAS	7
INTRODUCCIÓN	9
1. Historia de la alopecia areata	9
2. Ontogenia, histología, anatomía, ciclo del pelo, células madre foliculares, glándulas asociadas, respuesta a andrógenos, relación con el sistema inmune y diferencias raciales	10
3. Epidemiología	20
a. Prevalencia e incidencia	20
b. Historia familiar	21
c. Distribución según sexo y edad	21
d. Zonas de afectación	22
4. Etiopatogenia de la alopecia areata	22
a. Factores genéticos	23
b. Enfermedades asociadas	24
c. Factores medioambientales	24
d. Factores neurológicos	28
5. Concepto y formas clínicas	35
a. Cuadros clínicos típicos	35
b. Cuadros clínicos no habituales	38
c. Asociaciones de la alopecia areata	41
6. Diagnóstico. Tricograma. Tricoscopia. Biopsia. Diagnóstico diferencial.....	46

7. Tratamiento de la alopecia areata	56
a. Tratamientos tópicos	56
b. Tratamientos sistémicos	69
8. Pronóstico	82
HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS	84
MATERIAL Y MÉTODOS	86
1. Diseño del estudio	86
2. Periodo del estudio	86
3. Sujetos del estudio	86
4. Variables estudiadas	86
5. Métodos estadísticos	89
RESULTADOS	92
1. Resultados descriptivos del estudio	92
2. Relación entre las variables clínico-epidemiológicas estudiadas	111
3. Relación entre las variables evolutivas estudiadas	134
4. Factores pronósticos asociados a una mejor respuesta terapéutica	146
DISCUSIÓN	150
1. Características epidemiológicas, clínicas y diagnósticas de la alopecia areata ..	155
2. Curso evolutivo y efectividad de los diferentes tratamientos médicos en la alopecia areata.....	160
3. Protocolo terapéutico propuesto	169
4. Limitaciones del estudio	172

CONCLUSIONES 173

RESUMEN 174

ABSTRACT 179

ANEXO I: cuestionario de calidad de vida SF 12 184

ANEXO II: cuestionario de calidad de vida validado para alopecia areata 187

BIBLIOGRAFÍA 188

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, mi fuente de inspiración, que siempre me apoyan y me animan a seguir en cada proyecto que emprendo.

A mis hermanas, por los buenos ratos que siempre compartimos.

A mis Jaimes, por tanto amor del que vivo rodeada y por el tiempo que he dejado de dedicarles para concluir este trabajo.

A mi director de tesis Sergio Vañó, por transmitirme sus conocimientos y confiar en mí desde el primer momento.

A mi codirector de tesis el Dr. Pedro Jaén por fomentar siempre nuestra formación y poner a nuestro alcance multitud de recursos.

A Antonio por sus conocimientos estadísticos, su paciencia y su flexibilidad.

A los compañeros dermatólogos que han participado en la recogida de datos: Dr. Vañó, Dra. Rodrigues, Dra Molina, Dr. Grimalt, Dr, Ferrando, Dr. Camacho, Dr. y Dra. Serrano, Dr. Brugués, Dr. Crehuet y Dr. Domínguez Cruz.

A todos mis compañeros y amigos del Hospital Ramón y Cajal con los que he compartido estos años de residencia, porque han hecho que sean inolvidables.

ABREVIATURAS

AA: Alopecia areata

AAT: Alopecia areata total

AAU: Alopecia areata universal

AAS: Alopecia areata en placa simple

AAM: Alopecia areata en múltiples placas

AAR: Alopecia areata reticular

AAO: Alopecia areata ofiásica

AAD: Alopecia areata difusa

DFCP: Difenciprona

GWAS: genomic wide association study.

MHC: major histocompatibility complex

NK: natural killer

CTLA4: Cytotoxic T-lymphocyte protein 4

IL2: Interleuquina 2

IL21: Interleuquina 21

MICA: MHC class I polypeptide-related sequence A

BTNL2: butyrophilin like 2

HLA-DRA: major histocompatibility complex, class II, DR alpha

HLA-DQA1: major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1

HLA-DQA2: major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 2

HLA-DQA3: major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 3

ULBP: UL16 binding protein 1

IL2RA: Interleukin-2 receptor subunit alpha

EGFR: epidermal growth factor receptor

ICAM: Intercellular Adhesion Molecule

DEBR: Dundee experimental bald rat

CD (4 y 8): cluster of differentiation

GDNF: Glial cell-derived neurotrophic factor

ATP: Adenosin triphosphate

CGRP: Calcitonin gene related-peptide

ADN: Ácido desoxirribonucleico

Trk: tyrosine kinase

RNA: rybonucleic acid

SALT: Severity of alopecia tool

TNF: Tumor necrosis factor

DNCB: dinitroclorobenzeno

SADBE: dibutiléster del ácido escuárico

PUVA: Psoraleno y ultravioleta A

UVB: ultravioleta B

IV: intravenoso

INTRODUCCIÓN

1. HISTORIA DE LA ALOPECIA AREATA (AA)

La alopecia areata es una enfermedad autoinmune que cursa con pérdida de densidad difusa o formando placas. Puede afectar a cualquier área pilosa, si bien, en el 90% de los casos la zona afectada es el cuero cabelludo¹.

Esta condición fue descrita por primera vez en el papiro de Ebers (1500 a. de C) con el nombre de enfermedad *nesseq* y que era encomendada a “*Atón, el que cura la hendidura*” o el que hace que se repoble la placa alopécica². Fue Hipócrates el primero que utilizó el término alopecia. Cornelio Celso en su tratado “De Re Medica”, muy importante para la medicina y para la dermatología, describe la ofiasis³, para referirse a la pérdida de pelo en la región parietooccipital y la diferencia del efluvio.

No fue hasta el Siglo XV con el Papa Nicolás V, quien da a conocer “De Re Medica”, cuando volvemos a encontrar descripciones del “Area Celsi” como se le conocía en aquel entonces. En aquella época, un dermatólogo en Ferrara, Juan Mainardi, amante de las enfermedades del cuero cabelludo, diferenció entre el Area Celsi y la alopecia “vulgar”, refiriéndose probablemente a la alopecia androgénica.

La primera definición de alopecia areata se la debemos al francés Sauvage en el año 1760. El inglés Robert Willan⁴ acuñó el término “porrigo tonsurans”. Posteriormente, Jean Louis Alibert, que llegaría a ser director del Hospital de San Luís en París, creó confusión con esta terminología al equiparlo al “porrigo decalvante”, enfermedad que afectaba a muchas universidades y hospicios de París, sugiriendo erróneamente el origen infeccioso de la enfermedad. En el año 1840, tras describir una epidemia de tiña de la cabeza, el dermatólogo A. Cazenave propuso el término de *herpes tonsurans capilliti* al observar la presencia concomitante de lesiones de herpes circinado⁵. En el

año 1843 David Gruby descubre las esporas de *microsporum* en las placas de alopecia, que siguiendo los dictados de Alibert, las llamaría “porrigo decalvante en el área de Celso”, lo que contribuiría a la errónea teoría infecciosa de la enfermedad.

No fue hasta 1851 cuando Hebra distingue el *herpes tonsurans* de la alopecia areata⁶. En 1858 Von Barenprung propone la teoría trofoneurótica como causa de la alopecia areata que consiste en una alteración del eje vascular del pelo como consecuencia de un vasoespasmó tras un proceso estresante. Jacquet, en 1902 postuló la teoría distrófica, en la que se pensaba que las infecciones dentarias eran las causantes de la patología.

Entre los años 30 y 50 del Siglo XX se empieza a considerar un origen endocrino de la enfermedad basándose en tres principios: la posible mejoría durante el embarazo, el peor pronóstico si la enfermedad debuta antes de la pubertad y la asociación a patología tiroidea.

Finalmente en la década de los 80 se produce el auge de la Inmunología, la enfermedad se enfoca como una enfermedad autoinmune y los tratamientos se orientan en base a esta hipótesis.

2. ONTOGENIA, HISTOLOGÍA, ANATOMÍA, CICLO DEL PELO, CÉLULAS MADRE FOLICULARES, GLÁNDULAS ASOCIADAS, RESPUESTA A ANDRÓGENOS, RELACIÓN CON EL SISTEMA INMUNE Y DIFERENCIAS RACIALES.

a. ONTOGENIA Y DESARROLLO DEL FOLÍCULO PILOSO

El desarrollo del folículo piloso es un proceso complejo en el que la epidermis y la dermis interactúan entre sí a través de numerosas señales.

El proceso⁷ se inicia entre la octava y la duodécima semana del desarrollo embrionario con la formación de unas condensaciones en la epidermis o

“placodas”, que aparecen con una distancia regular. Este proceso está controlado por el mesénquima subyacente a estas formaciones y es imprescindible para la formación del folículo. Las placodas, comienzan a aparecer en las cejas, el labio superior y el mentón y se van extendiendo caudalmente mediante oleadas. Este mesénquima también controla la invaginación de la epidermis formando un ángulo muy abierto con la superficie corporal, haciendo que sus células envuelvan a las epiteliales y formando, en última instancia, una condensación en la base del folículo que corresponderá a la papila dérmica del mismo. La amplitud de dicho ángulo depende de la localización anatómica en la que nos encontremos. La formación del músculo erector del pelo es independiente al del resto del folículo y no aparecen en aquellas zonas en las que el ángulo del folículo respecto a la epidermis es de 90°, como las pestañas, el conducto auditivo externo o los orificios nasales.

Durante el segundo trimestre, las células epiteliales más periféricas se separan de las centrales, que darán lugar a la vaina radicular externa. Las que se sitúan aún más centralmente darán lugar a la vaina radicular interna y al tallo piloso propiamente dicho.

Todos los folículos pilosos de un ser humano se forman durante el desarrollo embrionario. Después del nacimiento no se forman nuevos⁸.

Este proceso está controlado por estímulos paracrinos, autocrinos y endocrinos⁹.

En su regulación intervienen moléculas encargadas de la señalización celular que muchas de ellas han sido bien estudiadas⁹ como la β -catenina^{10,11}, ectodisplina¹², GATA-3¹³ y BMP2/BMP4¹⁴.

b. ANATOMÍA

Las glándulas sebáceas, el músculo piloerector y el folículo piloso constituyen la unidad pilosebácea. Se trata de una estructura compleja en el que coexisten hasta 20 tipos celulares⁷.

En un corte histológico transversal se pueden reconocer las siguientes estructuras:

- i. Unidades foliculares: En el cuero cabelludo los folículos emergen en grupos que incluyen de 1-6 pelos terminales y 1-2 vellos.
- ii. Folículos pilosos terminales: Corresponden al pelo de las axilas, la zona genital y los cabellos visibles del cuero cabelludo. Además se encuentran en las cejas, pestañas... y en los hombres en la barba, tórax y abdomen. Están pigmentados, son más gruesos que los vellos y llegan a anclarse hasta el tejido celular subcutáneo. Cumplen funciones muy diversas dependiendo de la localización: protección ocular, aislamiento térmico...
- iii. Vellos verdaderos: Son más cortos y finos que los folículos terminales llegando a alcanzar a lo sumo 1 cm de longitud. Aparecen por toda la superficie corporal exceptuando las palmas y las plantas. Microscópicamente no tienen pigmento, se anclan a un nivel más superficial en la dermis. No presentan médula ni músculo erector del pelo.
- iv. Folículos pilosos miniaturizados: Tienen un aspecto similar a los vellos y se trata de folículos terminales que se han miniaturizado por efecto de los andrógenos. En la práctica es difícil diferenciarlos de no ser por la localización y porque los folículos miniaturizados dejan una estela folicular profunda en la grasa subcutánea, que es un resto de los folículos terminales que fueron algún día.

- v. Folículos pilosos indeterminados: Es un concepto intermedio entre los folículos terminales y los vellos.

c. DIVISIÓN SEGMENTARIA DEL FOLÍCULO PILOSO

El folículo piloso puede dividirse anatómica y funcionalmente en 2 zonas o segmentos cuyo límite es el músculo erector del pelo.

- i. Segmento superior: El ciclo del pelo no afecta a esta sección. Se compone del *ostium* (apertura del folículo en la piel), infundíbulo (desde el ostium hasta la desembocadura de la glándula sebácea) y el istmo (desde la glándula sebácea hasta la unión con el músculo erector del vello).
- ii. Segmento inferior: Sí está influenciado por el ciclo del pelo, llegando a desaparecer casi por completo en anágeno y telógeno. Abarca desde la unión con el músculo erector del pelo hasta el bulbo piloso. Tiene dos componentes, el tallo y el bulbo y el límite entre ambas es la cresta de Adamson (la zona de transición en la que la vaina radicular interna y el pelo pierden sus células para convertirse en queratina sin núcleo). En el bulbo están las células matriciales y los melanocitos que rodean a la papila dérmica. Esta zona es la responsable de la pigmentación y formación del tallo piloso¹⁵⁻¹⁷.

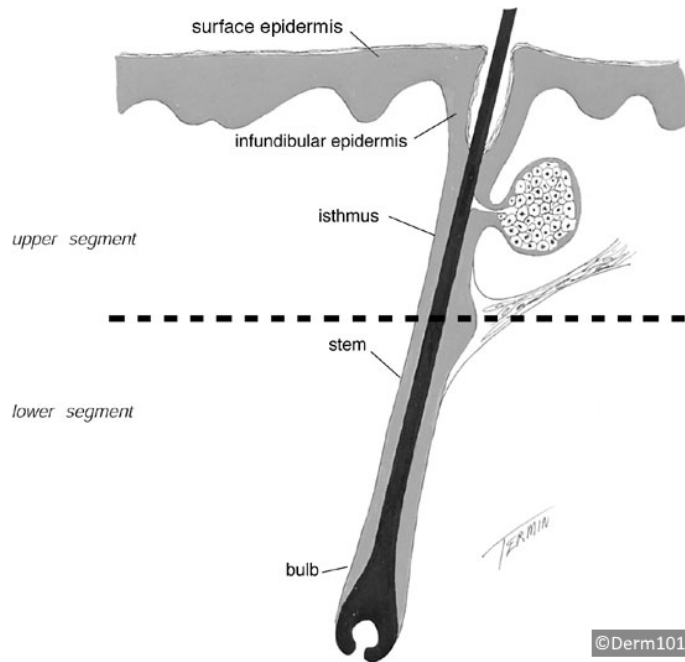


Figura 1: Estructura del folículo piloso¹⁸

d. CAPAS DEL TALLO PILOSO:

Corresponde al pelo como tal y está formado por queratina dura. A su vez está compuesto por:

- i. Médula: Es la porción más interna. Compuesta por células poligonales que en los mamíferos tienen la función de aislante térmico.
- ii. Corteza: Es la parte más gruesa, encargada de darle al pelo resistencia y fortaleza. Está formado por microfibrillas entrelazadas de queratina. El pelo, es además elástico, pudiendo aumentar su tamaño hasta un 10% sin dañarse¹⁹.
- iii. Cutícula: Es la parte más externa y contribuye a dar resistencia al pelo contra la agresión de agentes exógenos de tipo químico, térmico... Es una capa transparente por lo que permite que los melanosomas de la corteza interactúen con la luz.

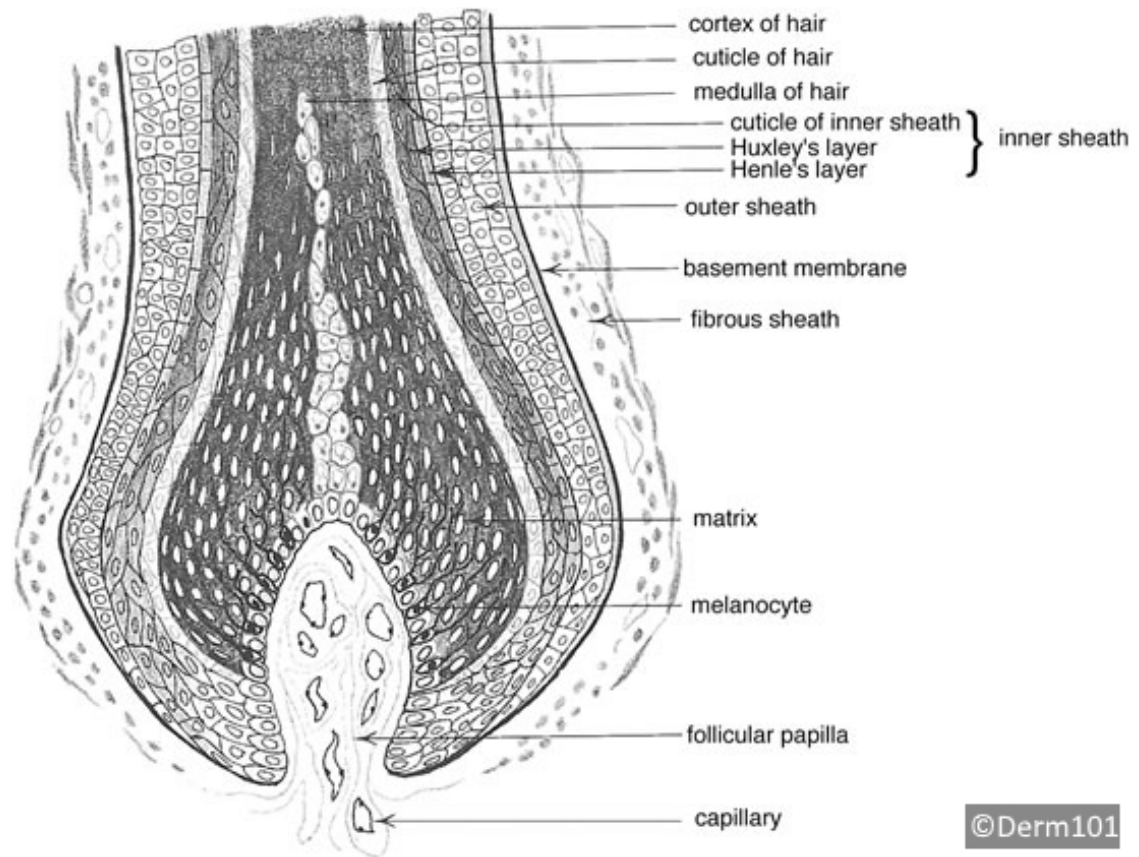


Figura 2: Estructura del folículo piloso²⁰

e. CAPAS DEL FOLÍCULO PILOSO:

El grosor y la composición de cada una de las capas varía en función del momento del ciclo del pelo en el que nos encontremos.

- i. En un corte a nivel del infundíbulo, lo que veríamos sería la epidermis invaginada que se recubre de queratina como es habitual.
- ii. A nivel del istmo sólo aparece la vaina radicular externa con ausencia de la interna.
- iii. A nivel del segmento inferior se puede encontrar desde el centro a la periferia:

1. Vaina radicular interna con sus tres subcapas: cutícula de la vaina radicular interna, capa de Huxley (células cúbicas) y capa de Henle (células elongadas)
2. Vaina radicular externa constituida por capas de células que pueden recubrirse de queratina.
3. Membrana basal que se continúa con la membrana basal epidérmica.
4. Tejido conjuntivo especializado perifolicular.

f. CICLO DEL PELO

En los animales, el crecimiento y pérdida de pelo se produce de forma periódica. No ocurre lo mismo en los humanos, en los que este ciclo ocurre de forma continua y asincrónica. Este ciclo afecta tanto al vello como al pelo terminal. Durante el mismo, se producen cambios importantes en el segmento inferior así como en los vasos, nervios, tejido conjuntivo y en las poblaciones celulares que se relacionan con el folículo piloso^{21,22}.

- i. Anágeno: Es la fase más larga del ciclo que puede durar hasta 7 años en el cuero cabelludo por lo que entre el 80 y el 100% de los folículos está en esta fase en un momento dado. En ella la actividad mitótica del bulbo se encuentra al máximo por lo que también es la fase más vulnerable a tóxicos, medicamentos y cambios hormonales. El pelo que más rápido crece en el ser humano es el del mentón (hasta 0.38 mm por día)²³.

Unidad pigmentaria folicular: la pigmentación del pelo sólo se produce en esta fase y es el resultado de una interacción entre los melanocitos, los

queratinocitos y los fibroblastos de la papila dérmica²⁴. Después de un número determinado de ciclos el pelo deja de pigmentarse, no se sabe bien si es por falta de funcionalidad de los melanocitos o por depleción de los mismos²⁵. Se ha observado también que las canas crecen a mayor velocidad que los pelos pigmentados, además de que son más toscas e inmanejables. Todo ello es el resultado de una alteración en las propiedades físicas y químicas²⁵.

- ii. Catágeno: Dura 2-3 semanas y es por tanto la fase más corta. En este periodo el folículo entra en reposo, se produce apoptosis del epitelio folicular y cesa la actividad mitótica y melánica. Sólo el 1-2% de los folículos se encuentra en esta fase en un mismo momento.
- iii. Telógeno: Esta fase dura una media de 100 días y en ella se encuentran entre el 10% y el 20% de los folículos. Histológicamente el folículo se encoge llegando a alcanzar como mucho la dermis media. En un corte longitudinal, adquiere una forma de porra. En la dermis profunda y en el tejido celular subcutáneo queda una cicatriz, la estela folicular, en el lugar que ocupaba el folículo.
- iv. Exógena: es el proceso por el cual se desprenden los cabellos en fase telógeno. Hace años se pensaba que se trataba de un proceso pasivo en el que el pelo emergente empujaba al que se desprendía²⁶ pero actualmente se conoce que es un proceso activo, muy controlado, en el que se produce proteólisis de las uniones presentes entre el bulbo piloso y la vaina radicular externa.
- v. Kenógena: es la fase en la que el folículo piloso permanece vacío desde que se desprende el pelo hasta que se inicia un nuevo ciclo en anágena²⁷.

En la alopecia androgénica está incrementado el número de pelos y la duración de esta fase²⁸.

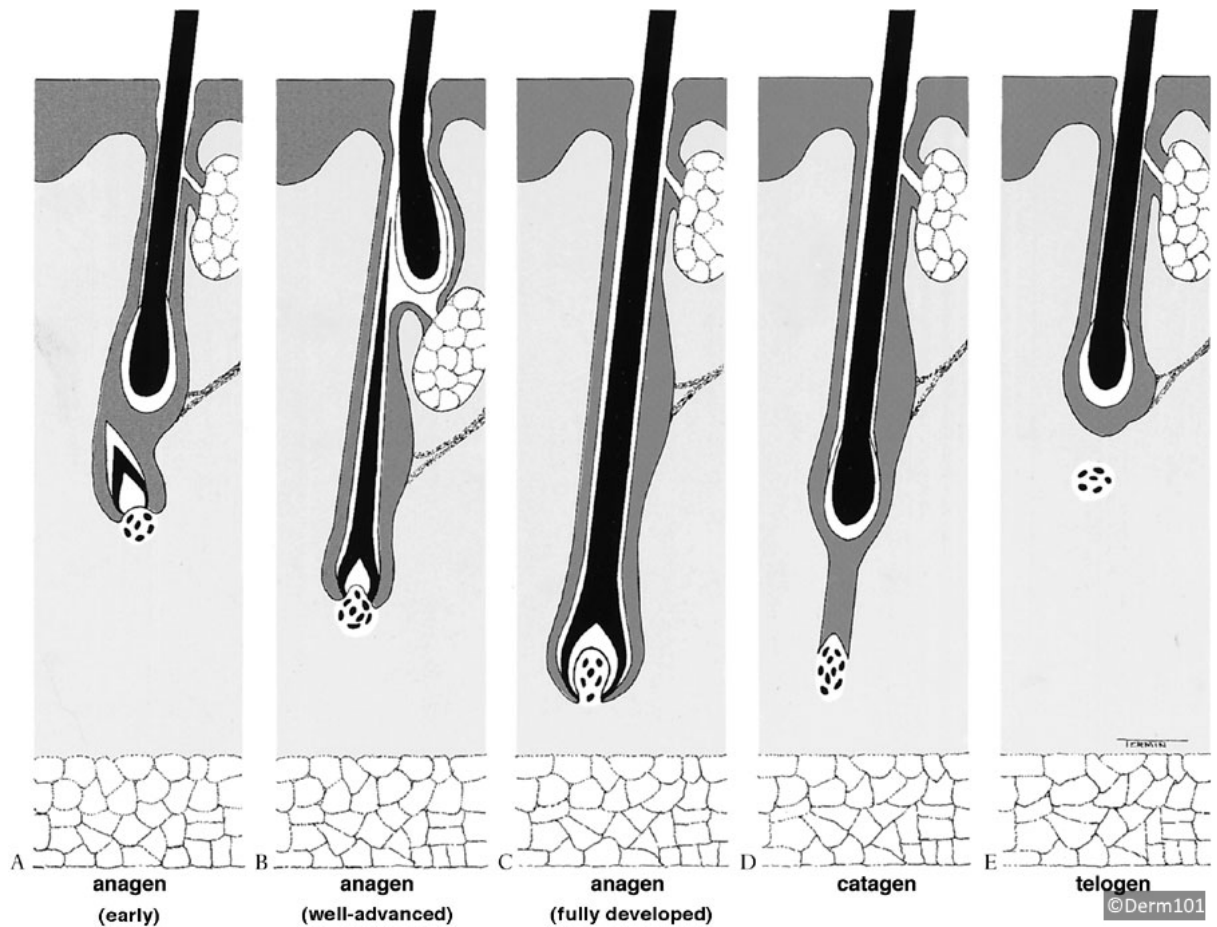


Figura 3: Ciclo del pelo²⁰

g. CÉLULAS MADRE FOLICULARES

Se ha demostrado que las células madre del folículo se encuentran en el promontorio, es decir, el punto de unión con el músculo erector del pelo. Estas células darían lugar no sólo al folículo sino también a las glándulas sebáceas y a la epidermis^{29,30}. La pérdida de las células del promontorio se produce en aquellas alopecias en las que el infiltrado inflamatorio afecta al segmento superior, como en las alopecias cicatriciales en las que la pérdida de pelo es permanente.

h. TEJIDO INMUNE DEL FOLÍCULO PILOSO

El folículo piloso es un sitio de gran interacción inmune por su proximidad con la superficie de la piel. Contiene gran cantidad de células presentadoras de antígenos sobre todo en el segmento superior, disminuyendo progresivamente a medida que nos acercamos al bulbo^{31,32}.

Es conocido que el folículo piloso tiene cierto privilegio inmune, sobre todo en la fase de anágeno^{33,34}. Este privilegio consiste en la ausencia de expresión de moléculas del complejo de histocompatibilidad de clase II, ausencia casi total de las de tipo I, e inhibición de las células *natural killer*. Además, no tiene vasos linfáticos y presenta un estroma especializado, lo que dificulta el tráfico de antígenos. Esta condición es muy importante ya que en la alopecia areata existe un infiltrado importante peribulbar, resultado de la pérdida de este privilegio inmune³⁵.

i. GLÁNDULAS ASOCIADAS

Los folículos pilosos están asociados a las glándulas sebáceas, que con su secreción, lubrican el canal folicular y la superficie cutánea. En las alopecias cicatriciales se pierden estas glándulas, siendo el signo más precoz³⁶.

j. RESPUESTA A LOS ANDRÓGENOS

Los folículos pilosos son capaces de responder a multitud de estímulos, siendo los andrógenos los más importantes. Además la respuesta a los andrógenos es variable dependiendo de la zona: en algunas zonas como las

pestañas es muy débil, otras zonas como la barba es muy dependiente de este estímulo. Dentro del cuero cabelludo las zonas más sensibles son la frontal y la parietal, pero paradójicamente este estímulo desencadena involución, provocando la alopecia androgénica.

k. DIFERENCIAS RACIALES

Las características microscópicas y químicas del folículo piloso prácticamente no varían de una raza a otra³⁷. Sí se han encontrado por el contrario diferencias entre la proporción de folículos terminales y vellos y entre los folículos en anágena y telógena. Además, los individuos asiáticos y los de raza negra tienen menos folículos pilosos y el número de folículos pilosos es mayor en niños que en niñas.

3. EPIDEMIOLOGÍA

a. PREVALENCIA E INCIDENCIA

Se han realizado 2 estudios poblacionales en EEUU, ambos en Minnesota.

- i. El primero fue llevado a cabo entre 1975 y 1989 con 292 pacientes de nuevo diagnóstico calculándose una incidencia global de 20,2 casos por cada 100000 habitantes/año y un riesgo acumulado a lo largo de la vida del 1,7%³⁸.
- ii. El segundo se realizó entre 1990 y 2009 con 530 pacientes obteniéndose una incidencia acumulada a lo largo de la vida de 2,1% y una incidencia global de 20,9 casos por 100000 habitantes/año³⁹.

iii. También se han realizado estudios transversales y retrospectivos con pacientes hospitalarios en los que la incidencia de AA abarca del 0,57% al 3,8%^{40,41}.

b. HISTORIA FAMILIAR

Hasta el 8,6% de los pacientes tienen familiares afectados de la enfermedad^{40,42,43}. En niños, este porcentaje puede ser desde el 10% al 56%⁴⁴⁻⁴⁶. Se ha reportado que las mujeres tienen más familiares afectados que los hombres⁴⁷.

c. DISTRIBUCIÓN SEGÚN SEXO Y EDAD

Los estudios poblacionales de pacientes de AA no revelan una preponderancia masculina ni femenina^{38,39}. Algunos estudios transversales realizados en hospitales sí obtienen como resultado una mayor proporción de casos tanto en hombres^{41,42} como en mujeres^{40,43}. En niños los resultados son también contradictorios, pues algunos concluyen con que los varones tienen una forma más agresiva de la enfermedad mientras que otros refieren que son las mujeres las que presentan formas más extensas de AA^{44,46}.

Algunas publicaciones refieren que el diagnóstico es más precoz en el hombre y que la mujer presenta formas más extensas de la enfermedad junto con mayor comorbilidad⁴⁷. Otros, sin embargo, no encuentran diferencias significativas entre la edad de inicio, el sexo y la gravedad de la alopecia⁴⁸.

En cuanto a la edad, la AA afecta clásicamente a gente joven⁴⁹. El grupo de edad con más individuos afectados es el de 21-40 años, seguido por el de 1-20 y después por el de 41-60⁴³. La media de la edad de debut varía entre 25,2 y 36,3^{39,42,43,50}.

d. ZONAS DE AFECTACIÓN

El cuero cabelludo es el lugar más frecuente de afectación pudiendo estar implicadas otras zonas como las pestañas, las cejas o el área de la barba. La zona afectada más frecuentemente es la occipital suponiendo un 38,4% de los hombres y el 33,4% de las mujeres⁵¹. El 58% de los pacientes adultos se presentan con la forma en placas afectando a menos de la mitad del cuero cabelludo. Esta forma de enfermedad supone hasta el 80-85% de los niños lo que traduce que a menor edad de debut, la evolución será menos agresiva^{44,46}. La alopecia areata total y universal afecta al 7,3% de los pacientes y cuando se da, aparece antes de los 30 años⁴³.

4. ETIOPATOGENIA DE LA ALOPECIA AREATA

El primero que sugirió un origen autoinmune de la AA fue Van Scott⁵² quien analizó muestras histológicas de placas de AA de 7 pacientes, concluyendo que:

- Los folículos de las placas de AA son similares a los de pacientes que no tienen la enfermedad.
- La mayoría de los folículos se encuentran en fases proliferativas aunque el ciclo parece detenido en anágeno precoz.
- Observó un infiltrado inflamatorio perivascular alrededor de los folículos, que ya había sido descrito por Sabouraud⁵³, una disminución del tamaño de la papila así como una degeneración del tejido conectivo alrededor de la papila.

Sin embargo, y aunque parece claro un mecanismo autoinmune en el origen de la enfermedad, existen otros factores subyacentes:

a. FACTORES GENÉTICOS^{54,55}:

Se trata de un campo en constante desarrollo que nos va a permitir conocer mejor la enfermedad y por tanto desarrollar nuevos tratamientos. La hipótesis de una base genética parece bien fundada por los estudios en gemelos⁵⁶ y el aumento de la prevalencia de AA en familiares de primer grado⁵⁷. Los primeros estudios, se basaban en el análisis de un único gen o pequeños grupos de genes, que eran conocidas sus funciones por lo que sus conclusiones eran limitadas. Sin embargo, los estudios más recientes analizan todo el genoma, por lo que se obtiene mucha mayor información. Son los estudios mediante la técnica GWAS (*genomic wide association study*). La tabla siguiente recoge la información sobre distintos genes que se han descrito asociados a la AA, muchos de ellos se han asociado ya a otras enfermedades autoinmunes. Su descubrimiento, conlleva la aparición en consecuencia de nuevas armas terapéuticas como por ejemplo el Abatacept. Esta molécula, que ya se emplea con éxito en enfermedades como la artritis reumatoide, es capaz de bloquear el CTLA4. Existe un ensayo clínico en fase 2 para el estudio de su eficacia en la AA.

Tabla 1: Genes implicados en el desarrollo de la AA.

Región	Gen	Función
2q33.2	CTLA4	Receptor de la membrana del linfocito T
4q27	IL2/IL21	IL 2: Factor de crecimiento de linfocitos T e induce proliferación de linfocitos B. IL 21: diferenciación de linfocitos B a plasmáticas y de linfocitos T.
6p21.32	MICA NOTCH4 C6orf10 BTNL2 HLA-DRA HLA-DQA1	Ligando activador de NKG2D Diferenciación hematopoyética Desconocido Coestimuladora Presentación de antígenos Presentación de antígenos

	HLA-DQA2 HLA-DQA3	Presentación de antígenos Presentación de antígenos
6q25.1	ULBP gene cluster (ULBP3 y ULBP6).	Ligando de la proteína NKG2D: activa a las células NK para que realicen citólisis.
9q31.1	Sintaxina 17	Proteína SNARE (autofagia): implicado en procesos de melanogénesis.
10p15.1	IL-2RA	Receptor alfa de la interleucina 2. Si se asocia: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Con otro alfa: baja afinidad por la IL-2 ➤ Con otro beta: alta afinidad por la IL-2 ➤ 2 receptores beta sin receptor alfa: afinidad media
11q13	Peroxiredoxina 5	Reducción del estrés oxidativo celular.
12q13	Dedo de zinc4 de la familia ikaro. Proteína ERBB3	Factor de transcripción de linfocitos T reguladores. Receptores de tirosina kinasa relacionados con el factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

b. ENFERMEDADES ASOCIADAS:

Tal como hemos mencionado antes, la AA se asocia a otras enfermedades autoinmunes⁵⁸, principalmente las de estirpe tiroidea aunque también a diabetes mellitus, colitis ulcerosa... Existe también asociación con la atopia⁵⁰ y con alteraciones cromosómicas como el Síndrome de Down⁵⁹ o el Síndrome de Turner.

c. FACTORES MEDIOAMBIENTALES: Existe una concordancia del 55% entre gemelos monocigóticos⁶⁰ por lo que la etiología de esta enfermedad no puede explicarse solamente por lo que hemos mencionado antes sino que también intervienen factores medioambientales. Durante mucho tiempo se

creyó que podía existir un factor infeccioso y se relacionó la AA con el citomegalovirus⁶¹ aunque estudios posteriores han desmentido esa asociación⁶². La regulación endocrina también jugaría su papel y explicaría, por ejemplo, la mejoría durante el embarazo y el empeoramiento después del parto.

Sin embargo, el factor externo que más se ha relacionado con la AA, tanto en el primer episodio como en desencadenar las recurrencias ha sido el estrés emocional^{63,64}.

Todos estos factores, interactúan entre sí y producen alteraciones a nivel histológico que se caracterizan por lo siguiente:

1. PATOGENIA E INMUNOPATOLOGÍA:

El infiltrado linfocitario alrededor de la papila dérmica y del epitelio del bulbo piloso se acompaña de un aumento de la expresión de antígenos MHC de clase I y II y de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1)⁶⁵, que es el resultado de la secreción focal de citocinas por parte de los linfocitos T, sobre todo interferón- γ . Cuando el infiltrado inflamatorio es importante, como ocurre en las fases iniciales de esta patología, puede existir expresión de CMH aberrantes que penetran en el interior de la región inferior del folículo. El papel de la inmunidad humoral en la AA no está del todo claro. En los pacientes con esta patología se han encontrado autoanticuerpos para antígenos del folículo piloso⁶⁶ pero la inmunización pasiva con el suero de los pacientes no indujo pérdida de pelo en la piel humana injertada en ratones desnudos⁶⁷. Estos mismos investigadores llegaron a la conclusión de que el pelo se recuperaba antes en la piel humana trasplantada a ratones atímicos desnudos⁶⁷. En sus experimentos posteriores utilizaron ratones con

inmunodeficiencia severa combinada, induciendo la formación de alopecia en la piel injertada a través de la inyección de linfocitos T autólogos que habían sido incubados con extractos del folículo piloso y células presentadoras de antígenos⁶⁸. Las células T no incubadas con extractos del folículo piloso no causaron pérdida de pelo. El análisis sobre los mecanismos de las células inmunes que producen la lesión celular se ha realizado con ratones CH3/HeJ y ratas DEBR, cepas de roedores que desarrollan de forma espontánea una pérdida de pelo de forma similar a la AA en humanos. Si desaparecen los linfocitos T CD4+ O CD8+ el pelo vuelve a crecer en ratas DEBR alopécicas, reiniciándose la pérdida de pelo cuando se recuperan las poblaciones de células T. La inyección de células T CD8+ de ratones CH3/HeJ afectados a ratones normales sin enfermedad produjo pérdida de pelo en el sitio de inyección mientras que la inyección de T CD4+ produjo alopecia en regiones más lejanas, lo que traduce que las T CD8+ son las más responsables de la agresión folicular⁶⁹.

2. DINÁMICA DEL PELO EN LA ALOPECIA AREATA: En la AA se produce una detención del ciclo en fase anágena precoz, pasando los cabellos rápidamente a fase telógena. No se llega a alcanzar la fase anágena 3-4 que es cuando se produce la formación del tallo piloso.

3. PRIVILEGIO INMUNE:

El folículo piloso es una zona de baja expresión de MHC de clase I comparada con otros epitelios. Esta característica la presentan otras áreas corporales como la cámara anterior del ojo y el sistema nervioso central. Todo ello conlleva que se traten de zonas inmunológicamente privilegiadas en las que existe menor riesgo de

atraer a linfocitos T CD8+ citotóxicos autorreactivos, que reconocen los antígenos presentados por el MHC de clase I³²⁻³⁴. Los folículos pilosos se protegen del ataque de las células NK, infrarregulando los ligandos que activan estas células y produciendo moléculas que inactivan tanto a los linfocitos T como a las NK³⁴.

Se cree, por tanto, que la AA se desarrollaría en un contexto de pérdida de ese privilegio inmune⁷⁰. Existen varios estudios que apoyan esta hipótesis. En uno de ellos, se observó, que antes de la caída del pelo, había una reducción de Red/IK, una citocina que antagoniza la expresión de MHC de clase II inducida por IFN- γ ⁷¹. Además, en las placas de AA existen abundantes células NK que no aparecen en personas sanas. Los folículos afectados sobreexpresan la proteína MICA del MHC⁷⁰, un agonista de NKG2D. Otros agonistas del NKG2D también se han relacionado con la AA como ULBP3 y ULBP6⁵⁵.

4. ÓRGANO DIANA DE LA ENFERMEDAD:

A día de hoy no se conoce bien. Existen varias hipótesis que pasan por la existencia de varios tipos de células y vías de diferenciación en el folículo en anágena.

- i. El proceso de diferenciación cortical está alterado. Por un lado, el epitelio de la corteza del pelo degenera y da lugar a los pelos en signo de admiración. Por otro lado, el ciclo se detiene en la fase 3-4 del anágeno que es cuando comienza la diferenciación cortical.
- ii. Otra de las dianas de esta patología constituiría la melanogénesis⁷², dado que la AA asocia numerosas alteraciones pigmentarias como serían las siguientes:
 1. Ausencia de afectación de pelos grises y blancos, aunque esto no siempre ocurre así.
 2. La melanogénesis también comienza en la fase 3 del anágeno.

3. Reducida pigmentación de los cabellos que vuelven a crecer.
 4. Asociación con vitíligo.
 5. Algunos pacientes tienen autoanticuerpos frente a antígenos asociados a los melanocitos⁷³.
- iii. Sin embargo, ambos procesos se relacionan de forma estrecha ya que la transmisión de los melanosomas se produce casi exclusivamente en las células corticales, por lo que el órgano diana podría relacionarse tanto con la diferenciación cortical como con la melanogénesis.

d. FACTORES NEUROLÓGICOS EN LA ETIOPATOGENIA DE LA ALOPECIA AREATA.

1. INERVACIÓN DEL FOLÍCULO PILOSO

Durante mucho tiempo se ha observado que existe relación entre la AA y el sistema nervioso y los acontecimientos vitales estresantes. Winkelmann⁷⁴ estudió la inervación del folículos piloso utilizando colinesterasa, tinciones de plata y azul de metileno y llegó a las siguientes conclusiones:

- i. A mayor tamaño del folículo, mayor grado de inervación.
- ii. Los nervios mielinizados de la dermis profunda forman un plexo perifolicular en el que algunas fibras se disponen paralelas al folículo y otras se disponen formando una red.
- iii. Estas estructuras nerviosas, rodean al folículo en la región de la protuberancia en los folículos de mayor tamaño y a nivel del bulbo en los cabellos pequeños y en los vellos.

iv. Las terminaciones nerviosas de los nervios longitudinales perifoliculares se componen de axones engrosados y vainas de Schwann no mielinizadas.

Estas afirmaciones han sido posteriormente corroboradas mediante técnicas de inmunohistoquímica, anticuerpos y microscopía confocal, pudiendo comprobarse la inervación del folículo en anágeno y la complejidad que existe en la región del bulbo y de la protuberancia⁷⁵.

2. FIBRAS NERVIOSAS CUTÁNEAS

La piel es un órgano que está inervado tanto por el sistema nervioso autónomo como por el sistema somático sensorial. Las fibras nerviosas pueden ser mielinizadas (fibras A) y no mielinizadas (fibras C).

Tabla II: Tipos de fibras nerviosas

Subtipos de nervios cutáneos sensoriales ⁷⁶			
Tipo de fibra	Frecuencia	Estructura	Función
A-beta	2000 Hz	Fibras grandes mielinizadas	Vibración Presión
A-delta	250 Hz	Fibras pequeñas mielinizadas	Dolor rápido Térmica
C	5 Hz	Fibras no mielinizadas	Dolor lento Térmica Picor

Los nervios epidérmicos se clasifican como peptidoérgicos y no peptidoérgicos. Las neuronas peptidoérgicas segregan hormonas peptídicas que actúan como factores de crecimiento, regulando su tiempo de supervivencia. Por el contrario, las neuronas no peptidoérgicas, unidas a la

lectina IB4, expresan el canal iónico P2X3, regulado por ATP y su supervivencia está condicionada por la señalización del factor neurotrófico derivado de las células gliales (GDNF).

Se han identificado importantes neuropéptidos como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la neurocinina A, el péptido intestinal vasoactivo, el neuropéptido Y, la histamina, la calretinina, la serotonina y la somatostatina. Las neurotrofinas polipeptídicas también regulan y modelan el crecimiento del pelo en un modelo de ratón⁷⁷.

3. NEUROPEPTIDOS:

Estas moléculas son expresadas tanto por los nervios como por las células inmunes por lo que ahí residiría la relación entre el sistema nervioso central y el sistema inmunológico.

- i. Sustancia P: Es importante su asociación con el dolor pero también tiene otras funciones.
 1. Degranulación de mastocitos.
 2. Expresión de la molécula de adhesión leucocitaria 1 en las células endoteliales.
 3. Aumento de la síntesis de ADN en los linfocitos de sangre periférica humana.
 4. Estimulación de la quimiotaxis de los leucocitos mononucleares y polimorfonucleares.
 5. En cultivos de folículos pilosos de cuero cabelludo normal, se ha comprobado que induce un colapso de los MHC de clase I sobre el privilegio inmune.

Se llevó a cabo un experimento para determinar el papel de la sustancia P sobre el ciclo del pelo. Se inyectó capsaicina intradérmica y unos dispositivos liberadores de sustancia P en ratones cuando todos los folículos estaban en fase telógena. Tanto la capsaicina como la sustancia P, produjeron un crecimiento del pelo en anágeno⁷⁸, demostrando la implicación del neuropéptido en el ciclo del pelo. Se observaron también variaciones en la concentración de sustancia P dependientes de la fase del ciclo del pelo. Otro estudio comprobó que dosis altas de sustancia P inducían la formación de pelos distróficos en catágeno, señalando la importancia del estrés oxidativo y de esta molécula a la hora de agravar la alopecia⁷⁹.

- ii. Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP): Al igual que con la sustancia P, también se han observado variaciones en la concentración del ciclo del pelo. Se han descrito las siguientes funciones de esta molécula:
 1. Proteger a los folículos en anágeno del colapso del privilegio inmune inducido o provocado por interferón gamma⁸⁰.
 2. Vasodilatación.
 3. Inhibición de la presentación de antígenos de las células de Langerhans⁸¹.
 4. Bloqueo de la acción de algunos mediadores inflamatorios.
 5. Inhibición de la proliferación de linfocitos T que han sido estimulados por mitógenos.
- iii. Neurotrofinas: En el ratón se han encontrado cuatro neurotrofinas, que

al igual que en las moléculas anteriores, presentan variaciones en su concentración dependiendo de la fase del ciclo del pelo en la que se encuentren. Se unen a la familia de receptores de alta afinidad Trk o al receptor de neurotrofinas p75 de baja afinidad.

1. Factor de crecimiento nervioso.
2. Factor neurotrófico derivado del cerebro.
3. Neurotrofina 3.
4. Neurotrofinas 4/5.

En estudios in vitro, pro-NGF/NGF actúa recíprocamente con el factor transformador del crecimiento beta 2 y con p75 para terminar la fase de anágena^{82,83}.

- iv. Galanina: Inhibe la liberación de neurotransmisores. En cultivos in vitro ha demostrado:
 - a. Reduce la proliferación in situ de los queratinocitos de la matriz del pelo.
 - b. Acorta la fase de anágeno in vitro.
 - c. Reduce la elongación del tallo piloso.

En resumen, la galanina tendría un efecto inhibitor sobre el ciclo del pelo⁸⁴. Se desconoce por el momento si tiene alguna implicación en la alopecia areata.

4. MICRO-RNA.

En la última década han adquirido importancia estas moléculas en el

desarrollo de enfermedades autoinmunes y cáncer. Se trata de pequeños fragmentos de RNA maduro no codificante que regulan la expresión de ciertos genes. No está claro el papel que desempeñan en la alopecia areata y simplemente ha sido nombrado en diversos estudios.⁸⁵ Sería interesante por este motivo, medir los niveles de micro-RNA en suero y a nivel tisular en los pacientes afectados de AA.

5. IMPLICACIÓN EN LA ALOPECIA AREATA:

El estrés emocional se ha descrito en múltiples ocasiones como desencadenante de los brotes. Por otro lado, muchos pacientes refieren sensación de picor, cosquilleo o dolor leve antes del comienzo del brote o coincidiendo con la repoblación.

Se han estudiado los neuropéptidos y su relación con la AA, encontrándose concentraciones bajas de CGRP y una gran respuesta vasodilatadora a su inyección. No se conoce el significado de estas observaciones pero parecen indicar que en la AA existiría una inflamación neurogénica⁸⁶. En lo que respecta a la sustancia P, se ha encontrado que puede haber tanto aumento como disminución de los niveles y se cree que es debido a las fluctuaciones que existen en las distintas fases del ciclo folicular⁸⁷. También se han encontrado alteraciones en la expresión del CGRP. Aún se desconoce si estos cambios tienen efectos sobre el ciclo del pelo en la AA.

Parece también haber una disfunción de las fibras C en la región ofiásica de pacientes con AA, frente a los controles sanos³⁷. Todo ello, tanto las alteraciones en los neuropéptidos como en las fibras nerviosas, parecen indicar que la función nerviosa podría desencadenar el crecimiento del pelo.

Para corroborar esta teoría se realizaron estudios con capsaicina tópica y toxina botulínica.

- i. Capsaicina tópica: Ha demostrado su efectividad en pacientes con AA, tal como demuestra el estudio de *Hordinsky et al.*⁸⁸ en el que se observó crecimiento de vello tras la aplicación de capsaicina. La capsaicina aumenta la liberación de CGRP y de sustancia P pero después de aplicarse de forma repetida, produce depleción de la sustancia P en las neuronas. Otro estudio posterior⁸⁹ lo comparó con clobetasol, y aunque no había diferencias significativas en cuanto al crecimiento de pelo estéticamente cosmético, sí lo había respecto al vello, cuyo crecimiento era mayor con la aplicación de capsaicina. Estas observaciones parecen indicar que la capsaicina en el vivo podría tener un efecto dual, estimulando la proliferación de los queratinocitos de la matriz pero por otro lado, inhibiendo la elongación del tallo piloso.
- ii. Toxina botulínica: ha demostrado ser efectiva en la alopecia areata cefalálgica, un tipo de alopecia en la que el trigémino y las ramas sensitivas de los nervios cervicales superiores estarían implicadas en la pérdida de pelo, tal como indican *Cutrer et al*⁹⁰. Una vez desaparecido el efecto de la toxina botulínica, los pacientes volverían al dolor y a la pérdida de pelo. Se cree que la toxina botulínica impediría la sinapsis entre las neuronas primarias y secundarias del núcleo caudal trigeminal y del asta dorsal de la médula espinal cervical. Esta teoría no se ha comprobado en otros pacientes, pero apoyaría la evidencia de la implicación del sistema nervioso en este proceso.

5. CONCEPTO Y FORMAS CLÍNICAS

La alopecia areata consiste en una forma de alopecia asintomática, que cursa habitualmente en parches y no presenta cambios epidérmicos. Es un tipo de alopecia no cicatricial.

Puede afectar a cualquier zona cubierta por pelo aunque lo más frecuente es que afecte al cuero cabelludo suponiendo el 90% de las localizaciones de los casos que se ven en las clínicas dermatológicas¹.

Esta enfermedad puede clasificarse en función de la extensión y de la localización de la pérdida del cabello:

a. CUADROS CLÍNICOS TÍPICOS:

- i. Alopecia areata en placa única o simple (AAS): Consiste en una única placa de bordes bien definidos que se localiza generalmente en el cuero cabelludo pero puede aparecer en el área de la barba, cejas, pestañas... En la periferia pueden encontrarse pelos en signo de admiración que se desprenden con la tracción suave. Generalmente es asintomática aunque algunos pacientes refieren parestesias e incluso dolor en la zona en la que posteriormente aparecerá la placa.
- ii. Alopecia areata en placas múltiples (AAM): aparecen varias placas alopécicas simultánea o sucesivamente pero que coexisten en el tiempo.

*Alopecia areata reticular (AAR): Se trata de una variante de la AAM en la que entre múltiples placas de AA persisten zonas respetadas con pelo, creando un aspecto como de malla o retículo.



Imagen 1: alopecia areata en múltiples placas.

- iii. Alopecia areata ofiásica (AAO): este tipo de alopecia suele comenzar en la zona occipital y se extiende a modo de dos serpientes por la zona temporal hasta la zona frontal. Es la localización más resistente a los tratamientos.



Imagen 2: alopecia areata ofiásica

- iv. Alopecia areata total (AAT): Consiste en la pérdida de pelo completa en el cuero cabelludo, respetando cejas, pestañas y resto del vello corporal.
- v. Alopecia areata universal (AAU): hace referencia al cuadro en el que la pérdida del pelo es completa, afectando no sólo al cuero cabelludo sino también a las cejas, pestañas y resto del vello corporal.



Imagen 3: alopecia areata universal

- vi. Alopecia areata difusa (AAD): consiste en una pérdida difusa del cabello sin llegar a formar placas circunscritas. El diagnóstico diferencial con el efluvio telógeno es difícil pues en un primer momento, cuando la pérdida capilar no es muy evidente, es indistinguible a la inspección ocular. En la AAD la pérdida de densidad capilar es mucho más evidente. Nos ayudará a establecer el diagnóstico definitivo, la exploración de las zonas temporales y occipitales, además del tricograma y si fuera necesario la biopsia cutánea.
- vii. Alopecia areata de la barba: aunque es una manifestación bastante común, existen pocos estudios al respecto. El que mayor número de pacientes presenta es el de Saceda y cols.⁹¹ que recoge 55 pacientes. 25 pacientes (45,5%) desarrollaron posteriormente AA en el cuero cabelludo. Más del 80% de ellos, lo hicieron durante el primer año.

b. CUADROS CLÍNICOS NO HABITUALES:

Unos suceden desde el principio pero la mayoría se producen durante la repoblación.

- i. Alopecia areata para el cabello oscuro y rubio (canicie súbita): Este tipo de alopecia le presentaron algunos personajes célebres como Tomás Moro o M^a Antonieta por lo que se tiende a denominar con su nombre. Consiste en la pérdida de los cabellos pigmentados y rubios, manteniendo los cabellos canosos, por eso pareciera que el pelo se hubiera vuelto completamente blanco de la noche a la mañana. En un primer momento pueden persistir cabellos pigmentados en la línea de implantación, que finalmente se pierden y cuando se completa la repoblación todo el pelo será canoso.⁹²



Imagen 4: repoblación de AA sólo con pelo canoso

- ii. Sisaifo: La pérdida de cabello afectaría a la zona interparietal y parietooccipital, respetando la región ofiásica (sisaifo es ofiasis escrito al revés). Algunos autores postulan que esta forma de alopecia es consecuencia de la propagación en ondas centrífugas.⁹³
- iii. Tipo alopecia androgénica: La alopecia areata puede simular una alopecia

androgénica tanto de patrón masculino como femenino. Pueden simularlo tanto en la forma de presentación de la alopecia como en la manera de repoblar. No nos referimos con esto a pacientes varones que tienen una alopecia areata, se recuperan y posteriormente por estar genéticamente predispuestos desarrollan una alopecia androgénica.⁹⁴



Imagen 6: alopecia areata simulando alopecia androgénica

- iv. Alopecia areata rectangular: Como su nombre indica se trata de una placa alopécica de morfología rectangular que aparece en la región occipital y a veces supraauricular. Se considera un síndrome paraneoplásico ya que las pocas veces que se ha descrito se ha visto asociado a linfoma B difuso de células grandes, sarcoma alveolar de partes blandas y fístula arteriovenosa del seno cavernoso⁹⁵.
- v. Alopecia areata anular: Las placas de alopecia adquieren una morfología anular.⁹⁶ Por lo demás, el tratamiento y los demás aspectos epidemiológicos son similares.

- vi. Alopecia areata lineal: La lesión presenta una morfología lineal. Existen muy pocos casos descritos y hay que hacer diagnóstico diferencial con el lupus profundo.⁹⁷
- vii. Formas difusas atípicas por su evolución o dificultades diagnósticas:
1. Alopecia difusa con transformación en alopecia total del cuero cabelludo femenino (ADAT) de buen pronóstico:⁹⁸ Comienza con una alopecia difusa que evoluciona rápidamente a una alopecia total. Sin embargo, se produce repoblación prácticamente inmediata e incluso sin tratamiento. Se ha descrito siempre en mujeres mayores de 20 años.
 2. Alopecia areata incógnita:⁹⁹ Se trata de un tipo de alopecia de evolución más lenta, a lo largo de meses o incluso años que afecta a mujeres. Las pacientes se quejan de adelgazamiento progresivo y pérdida del cabello sobre todo de áreas andrógeno dependientes como la región frontoparietal. La alopecia afecta a los folículos de la cara. Con frecuencia son mal diagnosticadas de alopecia androgénica o efluvio telógeno.
- viii. Repoblaciones paradójicas:
1. Fenómeno de Castling: Se produce cuando en pacientes tratados con inmunoterapia (se ha descrito tanto en pacientes tratados con difenciprona como con dibutil-éster del ácido escuárico) aparece pelo en otras zonas diferentes de las que se aplicó. Se produce porque el inmunomodulador hace que se liberen neurotransmisores que actúan a distancia.
 2. Fenómeno de Renbök:¹⁰⁰ Se produce por una interacción entre los pacientes en los que coexisten la AA con la psoriasis y consiste en que aparece pelo sobre las placas de psoriasis. Esto es debido al

microambiente inmunológico que se crea en estas lesiones.

3. Alopecia perinevoide:¹⁰¹ Es una forma rara de presentación de la alopecia areata en la que comienza a perderse el pelo de alrededor de los nevus. La apariencia histológica de estos nevus era de tipo halo nevus. La extirpación de las lesiones no pareció condicionar el curso de la enfermedad.
4. Crecimiento congénito (en diana):¹⁰² Aunque es una forma de repoblación muy rara se produce repoblación de la placa a modo de diana, alternando círculos de alopecia con círculos concéntricos de repoblación. No se conoce bien la causa pero se ha postulado que es debido a la mala aplicación del tratamiento, aunque esto no explicaría la aparición en casos que no han sido tratados.

c. ASOCIACIONES DE LA ALOPECIA AREATA

i. Alteraciones ungueales

Son más frecuentes en los niños que en los adultos, siendo a veces el primer signo de presentación⁷⁶. Pueden aparecer depresiones puntiformes, estrías longitudinales, lúnulas moteadas, onicomadesis, onicólisis, leuconiquia puntiforme, surcos transversales y longitudinales, coiloniquia, adelgazamiento y ruptura con aparición de hematomas subungueales. Es excepcional aunque muy característico la presencia de lúnulas rojas que se desarrollan durante la fase aguda y desaparecen poco a poco quedando como líneas de Beau. Normalmente la afectación ungueal no se da en todas

las uñas. Si esto no fuera así, el cuadro se conoce como “traquioniquia o distrofia de las 20 uñas”, que no es exclusiva de la AA y aparecen en otras patologías como eccema, psoriasis... A nivel histológico se puede observar una dermatitis espongiótica. Se ha propuesto que los casos de traquioniquia aislada correspondan en realidad a una AA con afectación exclusivamente ungueal¹⁰³. En varios estudios se ha demostrado que la afectación ungueal supone un signo de mal pronóstico^{104,105}.

ii. Enfermedades autoinmunes

Aunque no existen unos anticuerpos específicos para esta patología, dado que se ha establecido asociación con otras enfermedades autoinmunes, aparece infiltrado linfocitario peribulbar en los folículos afectos y la patología responde a tratamientos inmunosupresores, está bien aceptado la etiología autoinmune de la AA.

La patología endocrinológica autoinmune más frecuentemente asociada son las enfermedades del tiroides, desde la enfermedad de Graves hasta la tiroiditis de Hashimoto. También se da la existencia de anticuerpos antitiroideos sin alteración en la función del tiroides en sí. Estas enfermedades se han asociado con frecuencia a un peor pronóstico^{50,105}, no así, la presencia de autoanticuerpos sin enfermedad tiroidea⁵⁸. Es la asociación más importante con una incidencia de entre el 8% y el 28%.

iii. Atopia y vitíligo:

Se ha visto que la incidencia de atopia es el doble en AA respecto a individuos sanos⁵⁸.

iv. Procesos genéticos:

1. Síndrome de Down⁵⁹: Se asocia a varias enfermedades cutáneo mucosas como la atopia, la dermatitis seborreica, el vitíligo o las infecciones. Entorno al 6% y al 10% de los pacientes sufren AA. Esta incidencia es mayor en mujeres.
2. Síndrome de Turner: También se asocia a varias manifestaciones dermatológicas como la presencia de múltiples nevus, la psoriasis... La AA afecta a un 0,3% de los pacientes⁷⁶ y se relaciona con los HLA-DR y con los HLA-DQ. La respuesta a los tratamientos en estos pacientes es mala.

v. Manifestaciones psicológicas¹⁰⁶:

Aunque la etiopatogenia de la enfermedad no está clara, sabemos que juegan un papel fundamental los factores inmunológicos, los factores genético-hereditarios y los factores psicológicos.

1. Estrés psicosocial: Existen varios estudios que demuestran la existencia de un acontecimiento estresante en el debut de la alopecia¹⁰⁷. Esto provocaría una disfunción de los linfocitos T, interfiriendo en la modulación del sistema inmune del proceso.
2. Comorbilidad psiquiátrica: Los pacientes con AA presentan mayor incidencia de trastornos adaptativos, depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada y fobia social¹⁰⁸. La mayor gravedad de estos síntomas, se relaciona también con formas más extensas de AA, por lo que se deduce la gran carga psicológica como consecuencia de la

enfermedad. Colon y cols.¹⁰⁸ encontraron una prevalencia de trastornos psiquiátricos de hasta el 74% a lo largo de la vida. Además, obtienen una asociación entre el cociente CD4/CD8 de manera que, a cifras mayores, existe mayor gravedad del brote y mayor preocupación respecto a la alopecia. Los últimos estudios con respecto a este tema¹⁰⁹, señalan además, que esta comorbilidad psiquiátrica es mayor en los niños que en los adolescentes.

3. Rasgos de personalidad: Se han realizado varios trabajos que intentan establecer una asociación entre los distintos rasgos de la personalidad y la AA. Sin embargo, los resultados son muy dispares. Todo ello, sumado a la tendencia actual que abandona la idea de que los diferentes tipos de personalidad se asocien a determinadas patologías médicas, hace que no sean valorables los resultados con respecto a este tema.
4. Tratamiento psicológico y psiquiátrico de la alopecia areata: Las alteraciones psicológicas en la AA probablemente se encuentran infradiagnosticadas e infratratadas. Aunque algunos pacientes necesitarán ayuda especializada, existen ciertas premisas propuestas que todo dermatólogo debe ofrecer a sus pacientes⁷⁶:
 - Informar al paciente sobre su enfermedad y ayudarlo a adaptarse a ella.
 - Promover la expresión de sus emociones.
 - Mantener la esperanza por los nuevos tratamientos o investigaciones futuras.

Los fármacos que han sido utilizados para el tratamiento de la comorbilidad psiquiátrica son la imipramina, la doxepina, el alprazolam

y el citalopram. También pueden resultar útiles la psicoterapia orientada al insight¹¹⁰ y los grupos de autoayuda.

vi. Alteraciones oftalmológicas¹¹¹:

Ocurren con la misma frecuencia en pacientes con alopecia universal, total o en placa única. No existe relación tampoco con la duración de la enfermedad, con la edad del paciente ni con el tratamiento esteroideo⁷⁶. Al igual que pueden dañarse los melanocitos del bulbo, pueden afectarse las células del epitelio pigmentario de la retina.

i. Anormalidades del cristalino: La mayoría de los estudios^{112,113} demuestran que entre el 24% y el 78% de los pacientes presentan opacidades puntiformes en el cristalino. Pandhi y cols.¹¹⁴ demuestran que el 40,9% de los pacientes con AA tienen anormalidades en el cristalino (un 16,9% presentaban cataratas). Esta asociación es más frecuente en aquellos que añaden historia de atopia o enfermedades autoinmunes. Además asociaron mayor frecuencia de alteraciones retinianas por lo que concluyen que todos los pacientes con AA deberían realizarse un examen oftalmológico independientemente de su edad, severidad o el tiempo de evolución. La catarata se observó entre el 9,6 % y el 7,2%¹¹⁴. En algunos casos puede relacionarse con el tratamiento esteroideo prolongado pero en otros no existe este antecedente. Brown y cols.¹¹⁵ publicaron más tarde otras anomalías como el exoftalmos, cambios de la coloración del iris (unilaterales o bilaterales), despigmentación e hiperplasia pigmentaria de los epitelios pigmentarios retinianos y de la coroides.

ii. Anormalidades retinianas: Tal como hemos mencionando antes, al igual

que se alteran los melanocitos del bulbo piloso, pueden lesionarse los del epitelio pigmentario de la retina. Se han descrito alteraciones como la aglutinación pigmentaria, esclerosis coroidea y la degeneración macular^{111,114}.

- iii. Alteraciones corneales: Existe un caso publicado¹¹⁶ de un paciente con AA que presentaba además queratoconjuntivitis, queratocono y tiroiditis de Hashimoto. La asociación podría ser una consecuencia de la dermatitis atópica o estar directamente relacionada con la AA.

6. DIAGNÓSTICO. TRICOGRAMA. TRICOSCOPIA. BIOPSIA. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

a. MÉTODOS NO INVASIVOS

- i. Historia clínica: Deberemos preguntar inicialmente por los antecedentes familiares de esta patología y por los antecedentes personales de atopia, enfermedades autoinmunes... Es importante conocer cómo comenzó el episodio, el tiempo de evolución y si hubo otros cuadros previos similares.
- ii. Exploración clínica: Hay que hacer una valoración de los signos clásicos
 - 1. Maniobra de Sabouraud: Consiste en traccionar en la periferia de las placas o del centro y observar si se desprenden cabellos. Cuando la enfermedad está activa la tracción es muy positiva.
 - 2. Signo de Jacquet: La región frontoparietal del cuero cabelludo no se puede pellizcar ya que en personas sanas está llena de folículos pilosos muy

cerca de la galea. Algunos autores postulan que si observamos un signo de Jacquet positivo (se puede pellizcar) en la alopecia areata, la repoblación pilosa es improbable.

3. Valoración de la pérdida de cabellos (escala SALT): Es necesaria para valorar la severidad de la alopecia. Para ello se divide el cuero cabelludo en zonas en función de la proporción del área que representan: parietotemporales (18% a cada una), frontovertical 40% y occipital del 24%.

Tabla III: escala SALT para valorar la extensión de la alopecia

Escala SALT (Severity of Alopecia Tool) para la gradación de la AA	
S ₀ = Sin pérdida de pelo	S ₄ = Pérdida entre 75-95%
S ₁ = Pérdida < 25%	a = Pérdida del 75-95%
S ₂ = Pérdida 25-49%	b = Pérdida del 96-99%
S ₃ = Pérdida entre 50-74%	S ₅ = Pérdida del 100%

Además hay que indicar el tipo de alopecia según lo referido anteriormente y si existe afectación del vello corporal o las uñas. Es importante indicar también la mejoría del paciente para lo que también se utiliza la escala SALT.

Tabla IV: escala SALT para valorar la mejoría en la extensión de la alopecia

Gradación SALT para valorar la mejoría de la AA	
A ₀ = Sin cambio	A ₃ = Mejoría del 50-74%
A ₁ = Mejoría del 1-24%	A ₄ = Mejoría del 75-99%
A ₂ = Mejoría del 25-49%	A ₅ = Mejoría del 100%

4. Exploración de las uñas: Aproximadamente entre el 7 y el 66%¹¹⁷ de los pacientes puede tener afectación ungueal y está relacionado con la

gravedad de la enfermedad¹¹⁸. Lo que más frecuentemente se observa es el pitting^{117,119} aunque también pueden observarse otras alteraciones como líneas de Beau, onicorrexis, coiloniquia y lúnulas rojas, que aparecen al poco tiempo de la fase aguda y desaparecen lentamente dejando líneas de Beau. Las alteraciones ungueales pueden afectar sólo a algunas uñas o a todas conociéndose este cuadro como “traquioniquia” o “distrofia de las 20 uñas”.

5. Exploración de los reflejos: Muchos pacientes presentan abolición del reflejo corneal y palatino relacionado con anomalías en el funcionamiento del dermatomo C2.
6. Presencia de *nevus flammeus* en la nuca: Se ha demostrado en varios estudios que la presencia es un factor de mal pronóstico y curso más agresivo de la enfermedad¹²⁰.
7. Tricoscopia: Es una técnica no invasiva que puede ser de gran ayuda. Para el examen del cuero cabelludo se han utilizado sobre todo dermatoscopios de luz polarizada sin aceite de inmersión. Ninguno de los hallazgos es específico de la AA pero la combinación de todos ellos junto con la historia clínica y la exploración física puede ayudarnos sustancialmente a establecer el diagnóstico. Criterios¹²¹⁻¹²³:
 - Puntos amarillos: Se trata de unas estructuras redondas de color blanco-amarillento, con tamaño variable, que representan infundíbulos foliculares dilatados rellenos de queratina. Aparecen en la AA de largo tiempo de evolución.
 - Pelos fragmentados, pelos peládicos o “en signo de admiración” y puntos negros: Pueden verse a simple vista pero el dermatoscopio nos

permitirá identificarlos mejor. Los pelos fragmentados son pelos cortos, con el mismo grosor en la base que en el extremo distal. Los pelos en “signo de admiración” tienen el extremo distal de mayor grosor que el proximal. Finalmente, los puntos negros, son similares a comedones. Los pelos en “signo de admiración” y los puntos negros suelen verse en la periferia de la placa y son un signo de actividad de la enfermedad.

- Patrón en panal de abejas: Es el resultado de la exposición solar crónica sobre áreas desprovistas de pelo por lo que se puede ver en otras alopecias de largo tiempo de evolución. Se forma un retículo amarillento o marronáceo, no apreciable a simple vista, resultado del acúmulo de melanina en los procesos interpapilares. No existe un incremento del número de melanocitos.
- Bucles vasculares interfoliculares: Se trata de los vasos de las papilas dérmicas que se transparentan a través de la dermis. Los bucles simples aparecen cuando la epidermis está indemne como en la AA. Los bucles retorcidos aparecen cuando existe hiperplasia epidérmica como por ejemplo en la dermatitis seborreica. La ausencia de bucles es un signo de atrofia epidérmica y puede verse en patologías como el lupus.

El estudio con mayor número de pacientes realizado hasta la fecha es el de Inui y cols.¹²⁴ en el que se estudiaron los hallazgos dermatoscópicos en 300 pacientes con AA:

Tabla V: Hallazgos dermatoscópicos en AA

	Frecuencia (%)
Puntos amarillos	63,7
Puntos negros	44,3
Pelos peládicos	31,7
Pelos rotos	45,7

Recientemente se ha descrito que los hallazgos en pacientes de piel oscura son superponibles a los descrito para los blancos excepto porque se ha encontrado que los puntos amarillos son más frecuentes¹²⁵.



Imagen 7: Imagen tricoscópica de alopecia areata.

MÉTODOS SEMIINVASIVOS: TRICOGRAMA Y TRICHOSCAN®.

- i. Tricograma: Hay que realizar el proceso normal que consiste en tomar una muestra de pelos mediante las pinzas de Pean protegidas con goma.

Posteriormente se corta a 2,5 cm del bulbo para poder estudiar el tallo, se colocan sobre un porta, se añade bálsamo de Canadá y finalmente el cubre. Es necesario realizar el tricograma tanto de la placa de alopecia como de una zona sana ya que se ha demostrado que si el tricograma es normal en la zona sana, la AA tiene mejor pronóstico¹²⁶. Se encuentran diferentes tipos de pelo:

1. En signo de exclamación: Se produce por detención del ciclo del pelo en anágeno, que conlleva que se debilite el tallo piloso pudiendo llegar a romperse. Si no se rompe, se produce una contracción, debajo de la cual, no aparece pigmentación.
 2. Pelos afilados: Aparecen pelos afilados en el borde distal y partidos en el borde proximal.
 3. Anagénicos distróficos: Si la actividad de la enfermedad no es lo suficientemente intensa como para romper el pelo, una vez cesa la inflamación, el pelo llega a su diámetro normal pero sigue teniendo el bulbo afilado.
 4. Bolsas vasculares: se han visto en casos tratados con corticoides intralesionales. Se aprecian en la papila y vasos perifoliculares⁷⁶.
 5. Se han descrito recientemente casos de fenómeno de Koebner en AA en relación con el lugar donde se tomó la muestra del tricograma¹²⁷. Por ello, parece razonable no realizar esta prueba de manera sistemática y reservarla sólo para los casos dudosos.
- ii. Trichoscan[®]: Permite estudiar la densidad del cabello y la proporción de folículos en fase de anágeno o telógeno sin necesidad de extraer muestras de pelo del paciente. No es un método que se emplee de forma

rutinaria ya que está disponible en muy pocos centros. El estudio se lleva a cabo en dos sesiones:

1. Durante la primera, se elige la zona que se va a explorar (una superficie de 2 centímetros de diámetro, que presente el problema, pero que no sea visible con el peinado habitual del paciente). Se rasura y se tiñe el pelo, para asegurarse de captar y contar también el pelo más fino o más claro.
2. En la segunda sesión se toma una fotografía a 20 aumentos de la zona y se analizan los resultados. Esta sesión se realiza tres días después de la primera para distinguir el cabello que ha crecido (en fase de anágeno) del cabello que no (en telógeno). La fotografía de la zona sirve para contar el número de pelos en ese área (densidad del cabello) y clasificarlos en función de la fase de crecimiento en que están (proporción anágeno/telógeno). Últimamente se ha cuestionado mucho su uso por lo que no se emplea de forma rutinaria.

c. MÉTODOS INVASIVOS (BIOPSIA)¹²⁸:

Desde el punto de vista histológico, la AA se caracteriza por un infiltrado linfocitario predominantemente T CD4 y de células de Langerhans que aparece a nivel peribulbar e intrabulbar. El infiltrado adquiere una morfología en panal de abejas. Además, puede estar presente alguna célula plasmática, mastocitos, eosinófilos, histiocitos y células NK. Este infiltrado hace que se produzca una detención del ciclo en anágena y que el pelo pase rápidamente a telógena y catágena. Por ello, el número de pelos en telógena está aumentado respecto al cuero cabelludo normal. Otro de los signos de la

alopecia areata es la aparición de las “estelas fibrosas”, en aquellas zonas en donde había inicialmente un pelo. Este signo puede ser especialmente útil sobre todo en AA de larga evolución en el que el infiltrado inflamatorio puede estar ausente.

Los folículos también son de menor tamaño y se ha comprobado que no se desarrollan más respecto de la etapa 3-4, que es cuando empieza a formarse el tallo piloso⁵².

Otros signos que pueden ser útiles en estos casos, es el aumento de folículos en catágena y telógena, la incontinencia pigmentaria (tanto a nivel peribulbar como en la estela fibrosa) y la tricomalacia. Además, en estos casos existe una importante miniaturización folicular, con ausencia casi total de vellos terminales. Se ha descrito también una proliferación de ductus simulando un siringoma pero que carece del estroma esclerótico de este tumor, por lo que se trataría de una hiperplasia ductal reactiva¹²⁹.

En la AA el infiltrado inflamatorio es muy escaso alrededor del istmo folicular, es decir, alrededor de las células madre del folículo. Por eso no se ven afectadas y se mantiene la capacidad del folículo para seguir produciendo pelo.

En las etapas iniciales de esta enfermedad, el número de folículos es normal. Sin embargo cuando la AA lleva mucho tiempo de evolución y es resistente al tratamiento, se ha visto que el número de folículos disminuye significativamente y en su lugar aparecen nódulos de fibroplasia y colágeno formando capas de cebolla. Se trataría por tanto de un signo de mal pronóstico, siendo muy improbable la repoblación.

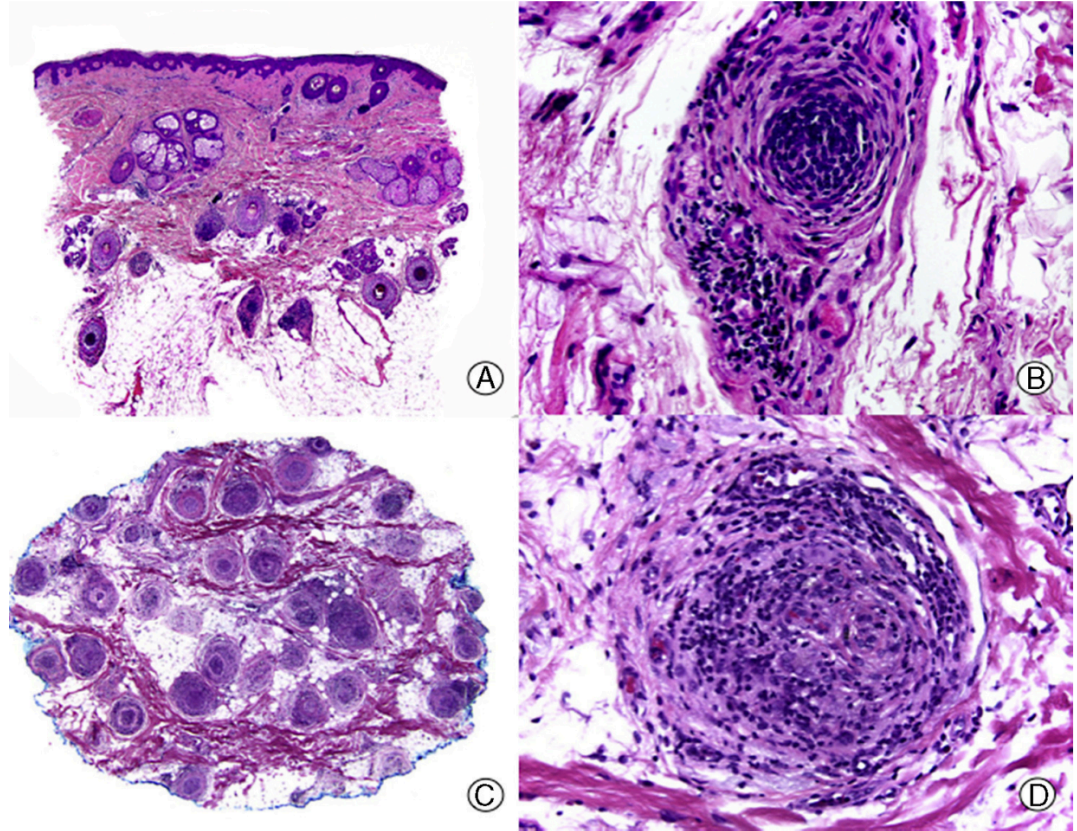


Imagen 8: Histopatología de la alopecia areata.¹²⁸ En cortes longitudinales se observa un infiltrado inflamatorio alrededor de los folículos terminales. En cortes transversales podemos observar que este infiltrado se encuentra mayoritariamente en el segmento inferior, compuesto por linfocitos.

d. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

i. En niños:

1. Tricotilomanía: Está producida por el hábito de arrancarse el cabello. Puede afectar a cualquier área aunque lo más frecuente es el cuero cabelludo, las cejas y las pestañas. La placa de alopecia tiene límites imprecisos y lo más característico es que presenta pelos de diferentes longitudes.
2. *Tinea capitis*: La lesión presenta eritema y escamas aunque a veces

estas alteraciones son de intensidad leve.

ii. En adultos:

1. Efluvio telógeno: El diagnóstico diferencial con la AA difusa puede ser complicado sólo con la clínica. Puede ser de gran utilidad el tricograma en el que veremos aumento de pelos en telógeno frente a la AA en la que observaremos cabellos anagénicos distróficos.
2. Mucinosiis folicular: Cuando afecta a cabellos del cuerpo puede confundirse con la AA. En estos casos sólo la biopsia nos permitirá el diagnóstico.
3. Liqueen plano folicular: Se caracteriza por la aparición de zonas de alopecia parcial con eritema folicular asociado, hiperqueratosis folicular y cicatrización. La sintomatología es variable (prurito, dolor, o incluso puede tratarse de lesiones que no causen molestias), y aunque puede aparecer en el contexto de un liquen plano cutáneo, en ocasiones lo hace de manera aislada
4. Lupus eritematoso discoide crónico: Es un tipo de alopecia cicatricial que se caracteriza por aparición de placas rojizas, con descamación y atrofia cutánea que al curar dejan placas de alopecia.
5. Alopecia frontal fibrosante: Se considera un tipo especial de liquen plano pilar que afecta sobre todo a mujeres postmenopáusicas, y que se presenta con afectación inicial de la línea de implantación frontotemporal y de las cejas.
6. Alopecia neoplástica: Se trata de una alopecia focal de tacto indurado que se produce como consecuencia de una metástasis de un tumor.¹³⁰ El más frecuentemente implicado es el de mama aunque

también se han descrito en el carcinoma gástrico, el de colon y el de cérvix.

7. TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA AREATA

Se han ensayado gran cantidad de tratamientos con resultados variables. Actualmente no existe ningún tratamiento curativo y no está definido qué tratamiento produciría mayor tiempo de remisión. A la hora de elegir uno u otro, tendremos en cuenta la edad del paciente, el grado de afectación, el tiempo de evolución, el sexo y las comorbilidades asociadas.

a. TRATAMIENTOS LOCALES:

i. Corticoides tópicos

Tienen un nivel de evidencia C2+⁷⁶. Existen numerosos estudios en los que se han utilizado con grados variables de eficacia. Se utilizan sobre todo para formas localizadas y en niños, ya que es un tratamiento que rara vez produce efectos sistémicos. El grupo de *Tosti et al.*¹³¹ realizó un estudio con propionato de clobetasol 0,05% en ungüento bajo oclusión en 28 pacientes con AAT o AAU, que habían sido refractarios al tratamiento con difenciprona o dibutiléster del ácido escuárico. Los pacientes aplicaban el clobetasol en la mitad del cuero cabelludo 6 veces por semana durante 6 meses. Se consideró que no había respuesta cuando no había repoblación o como mucho aparecía vello blanco, respuesta pobre cuando sólo aparecían parches de pelo pigmentado y respuesta completa cuando la repoblación era mayor del 75%. Al finalizar el tratamiento sólo 8 de los 28 pacientes (28,6%) presentaron respuesta completa, aunque posteriormente hubo recidiva en 3 de ellos

(10,8%) que no pudo ser controlada con la reintroducción del clobetasol (probablemente porque al haber pelo, el producto no llegaba al cuero cabelludo). Al final, sólo se beneficiaron de esta tratamiento por tanto, 5 de 28 pacientes (17,9%). En el fondo no se trata de un mal resultado ya que por un lado, es un tratamiento en el que sólo se observaron efectos secundarios locales leves y por otro, se trata de pacientes con formas extensas de alopecia areata, que ya eran refractarios a la inmunoterapia. El hecho de que el pelo sólo creciese en la zona tratada indica que no se trataba de una repoblación espontánea y que el tratamiento no difundía a nivel sistémico. Otro estudio, aleatorizado, controlado y doble ciego, observó repoblación de más del 75% en el 56,9% de los pacientes tratados con crema de dexametasona 0,25% frente al 39% de los pacientes tratados con placebo¹³². *Lenane y cols.*¹³³ compararon el propionato de clobetasol 0,05% frente a la hidrocortisona 1% en niños con alopecia areata en placas y concluyeron que el clobetasol era más efectivo a la hora de producir repoblación.

ii. Corticoides intralesionales:

A pesar de que es uno de los tratamientos más antiguos y más utilizados, no existen ensayos randomizados controlados. Sin embargo, constituye una de las primeras opciones de tratamiento, sobre todo en los adultos. En la mayoría de los estudios, se muestran grados variables de eficacia, que es mayor en los casos en los que la enfermedad lleva poco tiempo y es localizada¹³⁴. Este tratamiento fue descrito por primera vez en 1958 con inyecciones de hidrocortisona¹³⁵. Las inyecciones de triamcinolona cada 2 semanas produjeron repoblación en el 71% de los pacientes frente al 7% de los pacientes tratados con inyecciones de suero fisiológico¹³⁶. Otro estudio

demostró eficacia en 6 de 10 pacientes tratados (60%) y que presentaban AA con afectación de más del 50% del cuero cabelludo¹³⁷.

El modo de aplicación del acetónido de triamcinolona se realiza utilizando una aguja de 30G, inyectando un volumen de 0,03-0,1 ml cada 0,5-1cm en la dermis profunda o en la parte más alta del tejido celular subcutáneo. Las concentraciones ideales de la solución varían entre 0,25-0,5 mg/ml, no superando la cantidad de 20 mg por sesión¹³⁸. El tratamiento debe repetirse a intervalos de 12 semanas y si no existe mejoría en 6 meses puede considerarse que no es efectivo y suspenderse. La falta de respuesta en algunos pacientes podría explicarse por la baja expresión del enzima tioredoxina reductasa 1¹³⁹.

El efecto secundario más frecuente es la atrofia, que puede minimizarse intentando no inyectar muy superficial, espaciando adecuadamente las inyecciones y utilizando los volúmenes adecuados.

iii. Tacrolimus y Pimecrolimus:

Ambos son inhibidores de la calcineurina. Tal como demuestran los estudios parecen ser menos efectivos que los corticoides. De hecho, en un estudio en el que se comparaban los corticoides intralesiones y tópicos frente al tacrolimus, éste último parece ser el menos efectivo de los tres¹⁴⁰. Otro estudio, concluye que el tacrolimus no tiene efectividad en esta patología, atribuyéndolo a que la aplicación en pomada podría no penetrar hasta el folículo piloso¹⁴¹. Sin embargo, un estudio sí demuestra la eficacia del pimecrolimus siendo comparable a la de los corticoides tópicos¹⁴². En definitiva, los resultados vuelven a ser variables dependiendo del estudio. A su favor, encontraríamos que no tiene como efectos secundarios la atrofia

por lo que pueden de gran utilidad en zonas como la barba o las cejas.

iv. Fenol: Existe un caso publicado¹⁴³ en el que una paciente con AA afectando a más del 50% del cuero cabelludo se trata con Fenol saturado al 88% y pulsos de dexametasona intravenosos cada 15 días. El procedimiento es muy doloroso por lo que administraban Diazepam antes de realizarlo. Se consiguió una repoblación cosméticamente aceptable en un periodo de 4 meses.

v. Minoxidil:

Se lleva utilizando durante más de 20 años pero lo cierto es que todavía no se conoce su mecanismo de acción. Se han propuesto diferentes teorías como la vasodilatación, la inducción de la angiogénesis, estimular la proliferación celular, la apertura de canales de potasio e incluso efectos de tipo inmunosupresor¹⁴⁴.

En un estudio controlado con placebo en pacientes con alopecia areata extensa¹⁴⁵, se observó repoblación en el 63,6% de los pacientes tratados con Minoxidil frente al 35,7% de los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, sólo en el 27,3% de los pacientes tratados con minoxidil, el pelo fue cosméticamente aceptable.

Otro estudio analizó la respuesta a diferentes dosis de minoxidil en pacientes con AA extensa, en concreto, al 1% y al 5%¹⁴⁶ y se encontraron tasas de respuesta del 38% y del 81% respectivamente. En general, en las formas más extensas de AA el minoxidil era menos efectivo. El minoxidil también ha sido estudiado en combinación con otros fármacos¹⁴⁷.

Los efectos secundarios de este fármaco se producen a nivel local. El más frecuente es el eccema de contacto local, que es menos frecuente si se aplica

en espuma en lugar de en solución, ya que la espuma no contiene propilenglicol¹⁴⁸. La hipertrichosis facial se observó en el 3% de los pacientes.¹⁴⁹

vi. Antralina:

Es uno de los tratamientos alternativos que se han utilizado en la AA. Los resultados que hablan de su efectividad son contradictorios. *Schoemoeckel et al.*¹⁵⁰ observaron tasas de eficacia de hasta el 75% en AA en placas y del 25 % en AAT. Otros estudios sólo obtuvieron una respuesta cosmética en el 25% de los pacientes tratados con antralina al 1% en crema¹⁵¹. El mecanismo de acción no se conoce aunque se ha visto que en ratones disminuye la expresión del TNF- α y β ¹⁵². La antralina se aplica en concentraciones del 0,5% al 1% a diario durante 20-30 minutos, aumentando el tiempo de contacto 10 minutos cada 2 semanas hasta un máximo de una hora o hasta que se produzca una dermatitis de contacto moderada. Esta dermatitis es necesaria para que el tratamiento tenga efecto. Si no existe respuesta en tres meses, debe suspenderse puesto que es poco probable que vaya a ser efectivo¹⁵¹.

Los efectos secundarios más frecuentes se producen a nivel local e incluyen irritación severa, foliculitis, linfadenopatía regional y manchas en la ropa, piel así como oscurecimiento del pelo rubio¹⁵⁰. Los pacientes deben evitar el contacto de este compuesto con los ojos y el área tratada debe protegerse de la exposición solar.

Al igual que en otros fármacos, se ha utilizado en combinación con otros, como minoxidil¹⁵³ y difenciprona¹⁵⁴, resultando en ambos casos ser más efectiva la combinación de ambos.

vii. Retinoides:

Los retinoides, se han utilizado para tratar muchas enfermedades mediadas por linfocitos T como los linfomas, el eccema crónico de contacto, la enfermedad de Darier o la pitiriasis rubra pilaris dado que los retinoides tienen efectos inmunomoduladores al inducir la apoptosis de las células T in vitro¹⁵⁵. La AA es al fin y al cabo una enfermedad mediada por linfocitos T. Además, se ha observado el recrecimiento de pelo en pacientes con micosis fungoide foliculotropa que han sido tratadas con Bexaroteno oral o tópico¹⁵⁶. A pesar de todo, no se trata de un tratamiento habitual en la práctica clínica diaria aunque sí que hay algunos estudios con resultados controvertidos. Uno de ellos¹⁵⁷, se ha desarrollado en 42 pacientes con AA extensa, en los que se ha aplicado Bexaroteno en gel al 1% en la mitad del cuero cabelludo a diario durante 2 semanas, respondiendo el 26% de los pacientes, algunos incluso tanto en la zona tratada como en la zona no tratada. El efecto secundario más frecuente fue algún grado de irritación, en algunos casos bilateral, sugiriendo una mala aplicación por parte del paciente o que el producto haya podido difundir. Uno de los pacientes, a pesar de no presentar respuesta, sí tuvo un rápido crecimiento del pelo en la zona previamente tratada con Bexaroteno al iniciar corticoides orales, por lo que quizás exista una asociación sinérgica entre ambos. Existe un caso en la literatura¹⁵⁸, de una paciente que presentaba eczema de contacto y AA tipo ofiasis, que se trató con Alitretinoína resolviéndose ambas patologías. Otro caso, sin embargo, describe el inicio de una AA de cejas y pestañas un mes después del inicio de acitretino para la psoriasis¹⁵⁹. En definitiva, se trata de resultados contradictorios en los que no se puede afirmar ni descartar la utilidad de los

retinoides en esta patología.

viii. Crioterapia: Después de la vasoconstricción inicial, produce vasodilatación, lo que conlleva un aumento del flujo sanguíneo a las células del folículo piloso. Además, este mismo efecto es producido acompañando al edema y a la inflamación tras el daño en los queratinocitos. La crioterapia actúa también sobre las células de Langerhans disminuyendo la presentación de antígenos a los linfocitos T¹⁶⁰. Se han realizado varios estudios con esta técnica:

1. Uno de ellos fue llevado a cabo con 11 pacientes en los que se realizaban sesiones de crioterapia cada 2 semanas. 5 de los pacientes (45,5%) presentaron una respuesta excelente (crecimiento de >75% del pelo de las placas).
2. Otro estudio,¹⁶¹ fue realizado con 240 pacientes en los que a 120 se les realizaron infiltraciones de corticoides y a los otros 120 se les realizó crioterapia. Las infiltraciones fueron más efectivas que la crioterapia pero el nitrógeno líquido por sí solo, fue capaz de producir repoblación.
3. Un estudio piloto realizado por nuestro grupo de trabajo del Hospital Ramón y Cajal mostró ausencia de repoblación en 5 pacientes con alopecia areata en placas tratados con crioterapia (datos no publicados).

ix. Inmunoterapia:

Los sensibilizantes de contacto que se han utilizado en la AA son el dinitroclorobenceno (DNCB), el dibutiléster del ácido escuárico (SADBE) y la difenciprona (DFCP). A efectos prácticos, sólo se emplea actualmente la DFCP porque el DNCB es un compuesto cancerígeno y el SADBE no es estable en acetona¹⁴⁴. Hay varios estudios que demuestran su eficacia. Uno de los últimos¹⁶² realizado en 133 pacientes, reporta respuesta en el 72%, aunque

sólo en el 16% se produjo repoblación mayor al 90% del cuero cabelludo. Se han propuesto varios mecanismos por los que podría ejercer su efecto la inmunoterapia, incluido la competición antigénica¹⁶³, la inducción de la apoptosis de los linfocitos¹⁶⁴ y los cambios en el cociente de linfocitos CD4/CD8¹⁶⁵ (4:1 en pacientes no tratados a 1:1 en pacientes que respondieron a DFCP). Hoffman y cols.¹⁶⁶ propusieron que se secretaba interleucina 10 (IL 10) en los queratinocitos basales después de la aplicación de DFCP, lo que tenía un efecto inhibitorio sobre los linfocitos T.

Cuando utilizamos la DFCP en el tratamiento de nuestros pacientes tenemos que es un compuesto muy sensible a la luz, por lo que deberemos conservarlo en botellas color ámbar para protegerlo de la luz ultravioleta¹⁶⁷.

Para administrarlo¹⁴⁴, DFCP al 2% en acetona se aplica inicialmente en un área circular de 4 cm x 4 cm en el cuero cabelludo para sensibilizar al paciente. Dos semanas más tarde, se aplica DFCP al 0,001% en el cuero cabelludo afectado. La concentración de DFCP se incrementa de forma gradual cada semana hasta que se obtiene una dermatitis leve. El objetivo es lograr un eritema y prurito leve en el área tratada 24-36 horas después de la aplicación. Una vez se consigue la concentración adecuada para cada paciente, debe repetirse la aplicación cada semana. La DFCP debe dejarse en el cuero cabelludo durante 48 horas. Después, el paciente debe lavarse la cabeza. Se debe evitar la exposición al sol del área tratada durante este tiempo. La respuesta normalmente tarda 3 meses en aparecer y hasta 12 meses para que sea aceptable cosméticamente¹⁶⁸. A nivel práctico, si no existe respuesta en 6 meses, puede abandonarse el tratamiento porque es poco probable que vaya a ser efectivo. Si el paciente no desarrolla una

reacción eczematososa con DFCEP al 2%, puede probarse el SADBE¹⁶⁹. Los últimos estudios afirman que no es necesario que se produzca irritación cutánea para obtener efectividad con SADBE¹⁷⁰. En general, una reacción eczematososa leve es intrínseca al tratamiento pero una reacción con ampollas o vesículas constituiría un efecto secundario indeseado. Otros efectos secundarios¹⁴⁴ posibles incluyen linfadenopatía cervical y occipital, edema facial y de cuero cabelludo, urticaria de contacto, sintomatología gripal, reacciones eritema multiforme like y trastornos de la pigmentación (hiperpigmentación, hipopigmentación, discromía en confeti o incluso vitíligo).

En cuanto a la efectividad de este tratamiento depende de las series pero en general la respuesta oscila entre el 40%-70%¹⁷¹⁻¹⁷³. A mayor extensión de la alopecia, la respuesta es peor y tarda más en obtenerse¹⁷³. Otro de los signos predictores de mala respuesta terapéutica serían las alteraciones ungueales^{173,174} y la historia personal de atopía¹⁷³. Las tasas de recaída oscilan entre el 10% y el 30%^{172,173}. Uno de los signos de buen pronóstico, sería el desarrollo precoz de dermatitis^{171,172}.

En definitiva se trata de un buen tratamiento que puede emplearse para AA extensa, sin efectos secundarios sistémicos. En contra, la gran cantidad de visitas que genera en los Servicios de Dermatología (no siempre compatible con la práctica clínica habitual), la incomodidad de aplicarlo todas las semanas y los efectos secundarios, que aunque locales, pueden ser muy molestos.

x. Análogos de prostaglandinas (Latanoprost y Bimatoprost)

Los análogos de las prostaglandinas F_{2α}, utilizados durante muchos años en

el tratamiento del glaucoma, tienen como efecto secundario la capacidad para producir hipertrichosis e hiperpigmentación. A través de los estudios en ratones, se descubrió el mecanismo de acción de estos fármacos, que alargan la fase de anágeno¹⁷⁵ e incluso pueden conseguir, que los folículos en fase de telógeno pasen a fase de anágeno¹⁷⁶. Por ello, las pestañas crecen más gruesas y más largas.

En cuanto a su efectividad, *Coronel Pérez et al.*¹⁷⁷ realizaron un estudio con 54 pacientes (44 pacientes, el 81,5%, siguieron tratamiento con latanoprost para la AA de las pestañas y 10 pacientes, el 18,5% no siguieron ningún tratamiento). 17,5% lograron una repoblación completa del área tratada, 27,5% un moderado recrecimiento, un 30% un crecimiento escaso y un 25 % no obtuvieron respuesta. El latanoprost fue bien tolerado por los pacientes. No se observó hiperpigmentación del iris ni del párpado. Un 17,5% de los pacientes experimentaron recurrencias, sobre todo los que sólo mejoraron parcialmente pero se recuperaron después. En total, el 45% de los pacientes de este estudio se beneficiaron significativamente del uso de este fármaco.

En otro estudio del grupo del Prof. Camacho¹⁷⁸ con 37 pacientes a los que se les aplicó Bimatoprost una vez al día en la zona de las pestañas, con resultados similares a los del artículo anterior. Tres pacientes presentaron conjuntivitis.

En definitiva, es un tratamiento útil para determinadas zonas como las cejas y las pestañas. En su contra, su eficacia limitada y su gran coste.

xi. Fototerapia

1. PUVA: Su mecanismo, se basa en la capacidad de erradicar el infiltrado inflamatorio mononuclear alrededor del folículo¹⁷⁹. Se han utilizado, con

eficacia limitada, la aplicación de psoralenos, tanto orales como tópicos y la posterior exposición a ultravioleta A. Su seguridad a largo plazo, sus potenciales efectos secundarios y la alta tasa de recaídas han limitado su uso. Los resultados varían según las series. Uno de ellos¹⁸⁰, recogía los datos de forma retrospectiva de 26 pacientes, que habían sido sensibilizados con 8-metoxipsoralen oral o tópico. En los resultados, no encontraron diferencias entre la administración tópica u oral. En total, 14 pacientes (53,9%) experimentaron una repoblación completa y de ellos, 11 (42,3%) mantuvieron el pelo durante el seguimiento. Estos resultados, son mejores que los de otras series. Otro estudio, comunicó dos casos en los que empleaba luz solar, con buenos resultados¹⁸¹ aunque otros estudios no lo recomiendan¹⁷⁹ por presentar mayor riesgo de quemadura y de efectos secundarios. De las series con mayor tamaño muestral, los resultados son controvertidos. Una de ellas, con 149 pacientes¹⁷⁹, presenta muy buenos resultados con respuesta buena o excelente en 105 (70,5%) de los apacientes tratados, con recidivas en sólo 5 de ellos (3,3%). Otras de las series más grandes, señalan que no es un tratamiento efectivo al no encontrar diferencias entre las tasas de repoblación espontánea y las observadas con este tratamiento^{182,183}.

2. UVB banda estrecha: no existe apenas estudios y los que existen no son con este tratamiento en monoterapia. No obstante, no refieren que sea un tratamiento eficaz para esta patología.¹⁸⁴
3. Láser: El láser de excímeros emite una radiación ultravioleta de alta intensidad circunscrita exclusivamente sobre las áreas afectadas. Tiene una longitud de onda de 308 nm y se considera una UVB de banda súper

estrecha. Es capaz de inducir apoptosis de linfocitos T in vitro, por lo que se ha utilizado para tratar otras enfermedades mediadas por linfocitos T como la psoriasis o el vitíligo.

Los estudios llevados a cabo en este tema, señalan, que el láser de excímeros, es más efectivo en AA en placas en el cuero cabelludo frente a las placas en la barba o extremidades, y que es menos efectivo en AAT o AAU¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. La mayoría de los estudios, comparan el área tratada frente a un área control no tratada, en el que no se apreciaba repoblación en ninguno de los estudios¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. Con este tratamiento, del 60% al 77% de los pacientes tratados, que además eran refractarios a otros tratamientos, respondían. El láser era bien tolerado y se apreciaba únicamente como efecto secundario, un mínimo eritema e hiperpigmentación del área tratada.

4. Radiación infrarroja: Se han realizado algunos estudios al respecto. El Super Lizer, es un sistema de luz polarizada infrarroja, utilizado tradicionalmente para tratar neuralgias y artralgias, que produce crecimiento en el 50% de los pacientes con enfermedad leve¹⁸⁸. Otro grupo, utilizó un láser infrarrojo de diodo de 904 nm, encontrando que crecía pelo en el 94% de los pacientes tratados, que ya habían sido refractarios a otros tratamientos convencionales. Las áreas no tratadas persistían sin pelo¹⁸⁹. El 90% de los parches que respondieron, presentaban crecimiento de pelo terminal mientras que, en el 10% restante, el pelo que crecía era vello.
5. La fototermólisis fraccional también se ha empleado en el tratamiento de la AA. Yoo y cols.¹⁹⁰ publicaron un caso de un paciente con AA en placas

que consiguió una repoblación completa después de 6 meses de tratamiento con sesiones semanales. Previamente se había realizado tratamiento con Minoxidil, corticoides tópicos e intralesionales sin encontrarse respuesta. No se encontró recidiva en los 6 meses de seguimiento y tampoco efectos secundarios. El mecanismo de acción por el que actúa es la inducción de la apoptosis de las células T.

Todos estos datos, deben interpretarse con cautela, debido al bajo número de pacientes con los que se llevan a cabo y a que no son ensayos clínicos controlados y randomizados.

6. Terapia fotodinámica: No ha demostrado ser efectiva en esta patología¹⁹¹.

xii. Capsaicina:

El motivo de utilizar la capsaicina parte de la teoría de la implicación del sistema nervioso y el papel de los neuropéptidos en el desarrollo de esta enfermedad. Este compuesto produce liberación de Sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina, y después de repetidas aplicaciones produce depleción de sustancia P en las neuronas¹⁴⁴. Tal como comentábamos en el apartado de los neuropéptidos existen algunos estudios sobre la capsaicina^{88,89}.

xiii. Candidina intralesional:

El antígeno de candida albicans se ha utilizado como una forma de inmunoterapia que previamente había sido útil en el tratamiento de verrugas recalcitrantes. El tratamiento (0,5 ml cada 4-6 semanas) se tolera bien, aunque está descrito que los pacientes pueden presentar fiebre y adenopatías. Si hay respuesta, esta ocurre aproximadamente a los dos meses de tratamiento.

xiv. Imiquimod:

Los resultados obtenidos son contradictorios pues algunas publicaciones reportan buenas tasas de respuesta¹⁹² mientras que otras no.¹⁹³

xv. Calcipotriol: Existen varios estudios que demuestran la eficacia del calcipotriol tópico en esta enfermedad.¹⁹⁴ Su eficacia parece estar relacionada con que se ha asociado la AA con los bajos niveles de vitamina D, siendo más efectivo cuanto más descendidos están.¹⁹⁵

xvi. Células madre: Existen algunas publicaciones en las que se ha demostrado que la infiltración de células madre es eficaz para algunos tipos de alopecia como la alopecia areata o la androgénica. En concreto, parece que no existe diferencia en cuanto a los resultados obtenidos si las células se obtienen del folículo o de la médula ósea.¹⁹⁶ Existe otra modalidad que consiste en la reeducación inmunológica con células madre (“stem cell educator therapy”).¹⁹⁷ Esta técnica consiste en la extracción de células mononucleares del paciente mediante aféresis y contacto con células madre alogénicas del cordón umbilical para su posterior reingreso en la circulación sanguínea del paciente. Esta terapia induce un cambio en el perfil de citoquinas Th1, Th2 y Th3 y en las células mononucleares del paciente. 8/9 pacientes obtuvieron al menos una respuesta parcial y todos ellos mantuvieron la repoblación durante el seguimiento de 2 años tras una única sesión.

b. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

i. Corticoides sistémicos:

Existen numerosas series en la literatura que describen pautas diarias,

semanales y mensuales con un porcentaje de efectividad variable. Su uso se ve limitado por su gran cantidad de efectos secundarios a largo plazo y su gran porcentaje de recidivas. Al igual que en otros tratamientos, los pacientes que mejor responden son aquéllos que presentan AA en múltiples placas frente a las AAT o AAU y los que llevan menos tiempo de evolución de la enfermedad. Queda por determinar, si los corticoides, en las primeras fases, influyen en el pronóstico.

El fármaco que más estudios presenta al respecto es la metilprednisolona. He aquí algunos ejemplos al respecto:

1. Un total de 24 niños¹⁹⁸ a los que se les administró metilprednisolona 8 mg/kg/día, 3 días al mes. 9 de los pacientes (37,5%) consiguieron una repoblación completa y 7 pacientes (29,2%) una respuesta parcial. 8 pacientes (33,3 %) no respondieron. 13 de los pacientes (54,2%) que respondieron recidivaron posteriormente y de ellos, 8 (33,3%) presentaron una recidiva importante.
2. Un total de 45 pacientes¹⁹⁹ a los que se les administró metilprednisolona intravenosa 250 mg cada 12 horas durante 3 días y se evaluó la respuesta en los meses 1, 3, 6 y 12. En 22 pacientes (48,9%) se frenó la caída del cabello y se obtuvo recrecimiento en más del 20% del cuero cabelludo. 23 pacientes (51,1%) no respondieron al tratamiento. De los que respondieron, 10 pacientes (22,2%) recidivaron posteriormente.
3. Un total de 139 pacientes a los que se trató con metilprednisolona 500 mg/día durante 3 días al mes. De los que llevaban menos de 6 meses de evolución 59,4% respondieron. De los que llevaban más de 6 meses de evolución 15,8% respondieron. En ambos grupos, a mayor extensión de

la enfermedad, peores tasas de respuesta.²⁰⁰

4. Un total de 30 pacientes fueron tratados con metilprednisolona intravenosa 8 mg/kg/día durante 3 días consecutivos 1 vez al mes durante al menos 3 meses²⁰¹. 67% de los pacientes con AA multifocal respondieron así como 1 paciente con ofiasis (33,3%). Ninguno de los pacientes con AAT o AAU repoblaron. En los pacientes con AA multifocal, respondieron mejor los que llevaban mayor tiempo de evolución de la enfermedad. 16 pacientes recidivaron (53,3%).
5. Un total de 60 pacientes tratados con bolos de metilprednisolona a dosis de 500 mg a 1 g/día en adultos y 10-20 mg/kg en niños diariamente durante 3 días consecutivos al mes, durante al menos 3 meses. Respondieron 10 pacientes (16,7%) y 6 de ellos (10%) alcanzaron una repoblación completa. 9 pacientes presentaron al menos una recaída. 22 pacientes (36,7%) presentaron efectos secundarios como hiperglucemias, náuseas... Los pacientes que respondían inicialmente tenían un curso menos agresivo por lo que proponen que si hay respuesta a los 6 meses se considere un signo de buen pronóstico²⁰².
6. En otro estudio llevado a cabo con 85 pacientes²⁰³, en el que se evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo tras el tratamiento con pulsos orales de prednisolona o intravenosos de metilprednisolona. En el 51,8% de los pacientes hubo una respuesta satisfactoria, el 32,9% presentó una repoblación completa. 10 pacientes (11,2%) de los 44 que mejoraron, presentaron una recidiva. La dosis, la frecuencia, el número de tratamientos así como la vía de administración, no influyeron para conseguir una mejor respuesta. Durante el tratamiento hubo efectos

secundarios leves y no se encontraron efectos secundarios a largo plazo. Se concluyó afirmando que, el tratamiento con pulsos de corticoides, prolonga el tiempo libre de enfermedad.

Además, existen estudios con Betametasona, no disponible en España: un estudio de 16 pacientes tratados con 5 mg/día, 1-2 días en semana durante al menos 3 meses, disminuyéndose la dosis cuando se alcanzaba una repoblación cosméticamente aceptable. De ellos, 7 presentaron una respuesta excelente (43,7%), 5 una respuesta buena (31,2%), 2 insatisfactoria (12,5%) y 2 no respondieron (12,5%). Aparecieron efectos secundarios leves. Concluyeron que el pelo de la cabeza responde en el primer mes y es cosméticamente aceptable entorno a los 2-8 meses. Las cejas y las pestañas reaparecían entre el primero y el cuarto mes²⁰⁴.

Otro de los fármacos que se ha empleado ha sido la prednisolona: En un estudio en 23 pacientes en los que se empleó este compuesto vía intravenosa a dosis de 100 mg al día durante 3 días consecutivos al mes, respondieron 14 (60,9%) y recayeron 6 de ellos²⁰⁵ (26,9%).

Otro estudio en 18 pacientes, utilizó como principios activos la Prednisona a dosis de 15-40 mg/día en 16 de ellos (88,9%) y las inyecciones de acetónido de Triamcinolona intramuscular una vez al mes en 2 de ellos. 7 pacientes (38,9%) respondieron al tratamiento pero posteriormente volvieron a perder el pelo²⁰⁶. Los autores proponen que dada la gran cantidad de recidivas y efectos secundarios de estos tratamientos, no se lleven a cabo, ya que creen que cuando se mantiene

el pelo es porque la repoblación ha sido espontánea.

Se realizó también un estudio en 89 pacientes a los que se trató en 3 grupos diferentes: por un lado, a unos se les administró dexametasona 0,5 mg/día durante 6 meses, a otros, triamcinolona intramuscular 40 mg 1 vez al mes y finalmente, en el resto, pulsos de prednisolona 80 mg/día 3 días al mes durante 3 meses. Los que mejor respondieron fueron los que recibieron triamcinolona y los que más recidivaron fue el grupo de la dexametasona²⁰⁷.

Finalmente, el último estudio publicado²⁰⁸ del Hospital Ramón y Cajal, evalúa la eficacia de los pulsos de dexametasona a una dosis inicial de 0,1 mg/kg dos días a la semana. 22 de los 31 pacientes incluidos (71%) en el estudio presentaron repoblación en más del 75% del cuero cabelludo. 10 de los pacientes (32,3%) mantuvieron la respuesta terapéutica 3 meses después haber suspendido el tratamiento.



Imagen 9: paciente de nuestro estudio tratado con pulsos de dexametasona en los meses 0, 3, 6 y 9 respectivamente. Obsérvese la respuesta excelente con repoblación en cejas y pestañas.

Tabla VI: Resumen de los artículos publicados sobre las distintas pautas de tratamiento con corticoides orales en alopecia areata

ESTUDIO	Nº DE PACIENTES	PAUTA	TASAS DE RESPUESTA	EFECTOS SECUNDARIOS
Friedland R. et al. ¹⁹⁸	24 niños	8 mg/kg de metilprednisolona iv 3 días consecutivos 1 vez al mes	9 pacientes (38%) respuesta completa, 7 (29%) respuesta parcial y 8 (33%) no respondieron. De los 16 respondedores, 13 (81%) recayeron	3 pacientes (12,5%) presentaron efectos secundarios leves.
Friedli A. et al. ¹⁹⁹	45	250 mg de metilprednisolona 2 veces al día durante 3 días consecutivos (pulso único).	Respondieron 19 pacientes (42,2%). A algunos de los que recidivaron se les administró otro pulso con respuesta variable.	No se encontraron efectos adversos importantes.

		Seguimiento durante 12 meses.	Los pacientes que mejor respondieron de forma significativa fueron aquellos en los que la enfermedad se presentaba como alopecia en placas multifocal. Tenían peor pronóstico las formas sisaifo, AAT y AAU.	
Nakajima et al. ²⁰⁰	139 (se dividió la muestra entre los que tenían una evolución mayor y menor de 6 meses)	Metilprednisolona 500 mg/día u 8 mg/kg/día durante 3 días al mes	De los que llevaban menos de 6 meses de evolución 59,4% respondieron. De los que llevaban más de 6 meses de evolución 15,8% respondieron. En ambos grupos, a mayor extensión de la enfermedad, peores tasas de respuesta.	No se encontraron efectos adversos importantes.
Seiter et al. ²⁰¹	30 pacientes (18 AA multifocal, 3 ofiasis, 4 con AAT y 5 con AAU)	Metilprednisolona 8 mg/kg/día durante 3 días al mes, cada 4 semanas, 3 ciclos de tratamiento.	67% de los pacientes con AA multifocal respondieron así como 1 paciente con ofiasis (33,3%). Ninguno de los pacientes con AAT o AAU repoblaron. En los pacientes con AA multifocal, respondieron mejor los que llevaban mayor tiempo de evolución de la enfermedad. 16 pacientes recidivaron.	Cefalea, cansancio, palpitaciones y náuseas.
Staumont-Sallé et al. ²⁰²	60	Metilprednisolona 500 mg a 1 g/día en adultos y 8 mg/kg/día en niños durante 3 días al mes cada mes.	Respondieron 10 pacientes (16,7%) y 6 de ellos (10%) alcanzaron una repoblación completa. 9 pacientes presentaron al menos una recaída. Los pacientes que respondían inicialmente tenían un curso menos agresivo.	22 pacientes (36,7%) presentaron efectos secundarios como hiperglucemias, náuseas...
Yang et al. ²⁰³	85	Se empleó	En el 51,8% de los	Flushing facial,

		prednisolona oral o metilprednisolona iv indistintamente en dosis de 2,5-10 mg/kg/día	pacientes hubo una respuesta satisfactoria, 32,9% presentaron una repoblación completa. 10 pacientes (11,2%), de los 44 que mejoraron, presentaron una recidiva. Los pacientes en los que el tiempo de evolución de la enfermedad había sido menor presentaron un curso menos agresivo.	hiperglucemia transitoria, aumento de apetito, insomnio, palpitaciones.
Khaitan et al. ²⁰⁴	16	Betametasona 5 mg/día, 1-2 días en semana durante al menos 3 meses, disminuyéndose la dosis cuando se alcanzaba una repoblación cosméticamente aceptable.	7 presentaron una respuesta excelente (43,7%), 5 una respuesta buena (31,2%), 2 insatisfactoria (12,5%) y 2 no respondieron (12,5%). El pelo de la cabeza responde en el primer mes y es cosméticamente aceptable entorno a los 2-8 meses. Las cejas y las pestañas reaparecían entre el primero y el cuarto mes	Efectos secundarios leves.
Efentaki et al. ²⁰⁵	23	Prednisolona 100 mg al día durante 3 días consecutivos al mes.	Respondieron 14 (60,9%) y recayeron 6 de ellos (26,9%).	Un paciente con herpes labial durante el tratamiento y otro con un episodio de broncoespasmo 2 días después.
Alabdulkareem et al. ²⁰⁶	18	16 pacientes con prednisona a dosis de 15-40 mg/día y 2 con acetónido de triamcinolona 40 mg intramuscular semanal	7 pacientes (38,9%) respondieron al tratamiento pero posteriormente volvieron a perder el pelo ²⁰⁶	Erupción acneiforme en 5 pacientes, estrías en 1 paciente y cara de luna llena en 1 paciente.
Kurosawa et al. ²⁰⁷	89	3 grupos diferentes: por un lado, a unos se les administró dexametasona 0,5	Los que mejor respondieron fueron los que recibieron triamcinolona y los que más recidivaron fue el	Dismenorrea, insuficiencia suprarrenal que se recuperó sin tratamiento (23% de

		mg/día durante 6 meses, a otros, triamcinolona intramuscular 40 mg 1 vez al mes y finalmente, a otros, pulsos de prednisolona 80 mg/día 3 días al mes durante 3 meses	grupo de la dexametasona.	los tratados con triamcinolona y 7% de los tratados con pulsos de corticoides)
Vañó et al. ²⁰⁸	31	Dexametasona a una dosis inicial de 0,1 mg/kg dos días a la semana.	22 de los 31 pacientes incluidos (71%) en el estudio presentaron repoblación en más del 75% del cuero cabelludo. 10 de los pacientes (32,3%) mantuvieron la respuesta terapéutica 3 meses después haber suspendido el tratamiento.	Ganancia de peso en 9 pacientes. Síndrome de Cushing, estrías e irritabilidad en 1 paciente

ii. Metotrexato: Es un fármaco del que existe mucha experiencia en su manejo para múltiples enfermedades. En general, se tolera muy bien con un perfil bajo de efectos secundarios.

El Dr. Joly, cuenta su experiencia con el uso del metotrexato en un estudio realizado con 22 pacientes²⁰⁹. Se utilizaron dosis de 15 mg, 20 mg y 25 mg. En 3 pacientes (13,6%) que no respondieron a la dosis inicial se subió a 30 mg. Si no alcanzaban mejoría a los 9 meses, se suspendía. En aquellos en los que había respuesta, se mantenía durante 18 meses y finalmente se disminuía hasta suspenderla. En 16 individuos (72,7%) se utilizó la combinación de metotrexato y corticoides y en los 6 restantes (27,3%) sólo metotrexato. 14 (63,6%) del total de pacientes consiguió alcanzar una repoblación completa mientras que en 8 (36,4%) no fue efectivo. De los

pacientes que respondieron, 11 pertenecían al grupo del tratamiento combinado (50%) y 3 al del tratamiento sólo con metotrexato (13,6%). 3 pacientes recidivaron (13,6%). De los pacientes que tomaban 15 mg/semana no se produjo ninguna repoblación. Sí repoblaron los que tomaban 20-25 mg. Las recaídas eran frecuentes pero casi siempre se trataban con corticoides intralesionales.

iii. Ciclosporina: Inhibe la activación de los linfocitos T y la producción de interferón γ . Las tasas de efectividad van del 25%²¹⁰ al 76%²¹¹ en aquellos casos en los que se combina con corticoides. Sin embargo, se han comunicado casos de desarrollo paradójico de AA en pacientes que estaban recibiendo ciclosporina por un trasplante renal²¹². En general, es un fármaco de segunda línea. No se emplea con frecuencia por sus altas tasas de recidivas y gran cantidad de efectos secundarios.

En una serie de 18 pacientes se correlacionó el prurito y el pitting como factor pronóstico de buena respuesta al tratamiento²¹³

iv. Azatioprina: Actúa inhibiendo el ciclo de las purinas cuya consecuencia son efectos citotóxicos e inmunosupresores. Es un fármaco bien tolerado con pocos efectos secundarios. El primer estudio que analiza la eficacia de este fármaco en la AA²¹⁴ se realizó con 20 pacientes con AAU y AAT a dosis de 2 mg/kg de peso y se encontró una mejoría global en la mayoría de ellos.

El último estudio publicado²¹⁵ ha sido llevado a cabo con 14 pacientes con AAU y AAT a dosis de 2,5 mg/kg/día (ajustado por los niveles individuales de TMTF). 6 pacientes (42,9%) presentaron un repoblación completa de los cuales, 4 de ellos (28,6%) la mantuvieron durante más de 6 meses después de haber suspendido el fármaco. Lo más reseñable fueron los importantes

efectos secundarios: 5 de los pacientes presentaron diarrea (35,7%), otro paciente (7%) elevación de enzimas hepáticas, otro (7%) una pancreatitis y finalmente hubo un caso (7%) de aplasia medular aguda. 4 pacientes (28,6%) tuvieron que suspender el tratamiento por estos motivos.

- v. Fotoféresis extracorpórea: Existen comunicaciones mostrando su ausencia de efectividad²¹⁶.
- vi. Zinc: Existen varios estudios que reportan que los pacientes con AA presentan un déficit de zinc respecto a la población general sana²¹⁷. Existe un artículo que va más allá y asocia el déficit de zinc con la gravedad, la duración y la resistencia a los tratamientos²¹⁸. Otra publicación sugiere que el aporte diario de 50 mg de gluconato de zinc en pacientes con AA extensa que tienen déficit de este mineral, puede ser un tratamiento coadyuvante ya que el 66% de los pacientes que presentaban déficit, mejoró con los suplementos. Así mismo, se observó que aquéllos en los que había sido efectivo eran los pacientes en los que el incremento de zinc sérico había sido mayor²¹⁹.
- vii. Biotina: Existe un estudio en el que se emplea biotina a dosis de 20 mg/día oral, junto con aspartato de zinc 100 mg/día oral y propionato de clobetasol al 0,025 % tópico, para el tratamiento de la AA en niños, con buenos resultados sin efectos secundarios.²²⁰ Otro estudio sugiere el efecto beneficioso del tratamiento a largo plazo con 10 mg de biotina al día vía oral en niños.²²¹
- viii. Sulfasalacina: Tiene efectos inmunomoduladores e inmunosupresores, inhibiendo la activación de los linfocitos T, la actividad de las células NK y la producción de anticuerpos. Varios estudios avalan su eficacia. Uno de ellos²²² que se realizó con 26 pacientes, reportó repoblación completa en el 27,3% de

los pacientes y parcial en el 41%. 10 pacientes (38,5%) sufrieron una recaída posterior. Es un buen tratamiento alternativo dado el buen perfil de seguridad y la buena tolerancia del fármaco.

ix. Alopecia areata secundaria a fármacos biológicos: Se han comunicado varios casos de AA secundaria a fármacos anti-TNF. Se ha postulado la hipótesis de que al inhibir al TNF se incrementaría la producción de interferón α en individuos genéticamente predispuestos, lo que llevaría a la activación de linfocitos T. Este tipo de AA se desarrolla muchas veces en el contexto de una psoriasis inducida por anti-TNF²²³. Estas placas tienen eritema y descamación y el infiltrado linfocitario no aparece sólo a nivel peribulbar sino a nivel de todo el folículo. Otras enfermedades que se han asociado han sido las enfermedades tiroideas y el vitíligo. La mayoría de los casos descritos son de AA en placas.

x. Simvastatina/Ezetimibe 40mg/10 mg: la combinación de estos fármacos ha demostrado ser útil para el tratamiento de la AA extensa. Estos beneficios parecen ser debidos a la acción inmunomoduladora de las estatinas potenciada con los fibratos, afectando a la regulación del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, interfiriendo en con las moléculas de adhesión celular y disminuyendo la citotoxicidad de las células NK²²⁴. Existen 2 estudios importantes que utilizan estas moléculas con resultados muy dispares:

1. Un primer estudio con 20 pacientes en los que se administra los fármacos una vez al día durante 6 meses. 14 pacientes (70%) presentaron respuesta positiva²²⁴.
2. Un segundo estudio también llevado a cabo con 20 pacientes en los que

no existe una respuesta significativa en ninguno de ellos²²⁵.

Los resultados tan diferentes pueden deberse a que en el segundo estudio los pacientes presentaban formas más graves de alopecia areata y a que se estableció como criterio de respuesta, la repoblación que fuera cosméticamente aceptable frente al crecimiento de más del 20% del pelo en el primer estudio.

xi. Inhibidores de JAK (Tofacitinib, Ruxolitinib y Baricitinib): Son fármacos aprobados para otras indicaciones en el momento actual (Tofacitinib: artritis reumatoide; Ruxolitinib: policitemia vera y mielofibrosis; Baricitinib: en proceso de aprobación para artritis reumatoide). Se administran vía oral y aparentemente tienen un perfil de seguridad y tolerancia buena a medio plazo. El principal problema es el coste (entre 2.000-4.000€/mes) y la confirmación de su seguridad a largo plazo.

Su modo de actuación se basa en disminuir los niveles de IFN- γ e IL-2 que son liberados por los linfocitos CD8+, evitando que los linfocitos se acumulen en la dermis produciendo la inflamación y de esta forma conseguir repoblación en las zonas afectadas²²⁶. Existen varios estudios que lo demuestran:

1. Estudio con ratones en los que se administró Ruxolitinib o Tofacitinib tanto de forma tópica como oral. En ambos casos se producía repoblación que era únicamente en el lugar de administración, cuando el fármaco se empleaba de forma tópica. No se produjo irritación local. El tratamiento se llevó a cabo con la administración diaria de ambos fármacos durante 12 semanas. Con respecto a Tofacitinib son ya varios los casos que se han reportado con repoblaciones completas en pacientes con alopecia areata universal²²⁷. También está publicado un único caso

de falta de respuesta a este fármaco²²⁸.

2. Baricitinib: Se trata de un inhibidor de JAK 1 y 2. Se empleó en un paciente diagnosticado de síndrome CANDLE que presentaba además, alopecia areata extensa. Consiguió una repoblación completa en 9 meses²²⁹.

Estos fármacos presentan un mejor perfil de seguridad con respecto a los tratamientos inmunosupresores clásicos, por lo que es de esperar, que supongan un avance importante en el futuro del tratamiento de esta enfermedad.

- xii. Trasplante de médula ósea: dada su gran comorbilidad no es un tratamiento válido para esta patología pero existe un caso publicado de un paciente con AAU que se resolvió tras el trasplante de médula por otra patología.²³⁰

9. **PRONÓSTICO**

La AA es una enfermedad con un curso completamente impredecible, en la que los tratamientos no han demostrado variar el pronóstico de la misma. La mayoría de los estudios mantienen un periodo de seguimiento de 1 ó 2 años por lo que es difícil establecer conclusiones. Aparentemente el factor pronóstico más claro es la severidad de la alopecia, determinando un carácter más recurrente, progresivo y refractario a los tratamientos. En adultos, a mayor severidad de la enfermedad en el debut, peor es el pronóstico.

En el caso de los niños, la evolución es más difícil de predecir. Hay bastantes casos en los que la forma inicial es moderada y posteriormente progresa a AAT o AAU, por lo que podríamos decir que la severidad en el inicio no es un factor tan

determinante como en los adultos¹⁴⁴.

El pronóstico también se ensombrece en los pacientes con historia familiar, atopia, y larga duración de la alopecia areata, así como en aquellos con alopecia total y alopecia universal, o con un patrón de AA “ofiásica”²³¹.

Los pacientes con AAU y AAT tienen un debut de la enfermedad a menor edad que aquellos que presentan la forma en placas. Además, suelen tener más comorbilidades asociadas, que son mayores aún en aquéllos en los que el debut ha sido en la infancia¹⁰⁴. Lo más frecuente es la dermatitis atópica seguida por la patología tiroidea.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La alopecia areata extensa, especialmente en sus formas total y universal, es una enfermedad crónica y muy resistente al tratamiento por lo que puede ser un verdadero reto terapéutico para el dermatólogo. Las constantes recaídas a los tratamientos originan en muchos casos una pérdida del seguimiento del paciente. Este hecho, junto a la baja frecuencia de la AAT y AAU, hacen que el seguimiento de los pacientes sea complicado por lo que existen escasos estudios con un tamaño muestral considerable en los que se recoja el seguimiento a largo plazo. Las publicaciones existentes, muchas veces son contradictorias en cuanto a los factores pronósticos, respuesta a los tratamientos e incluso datos epidemiológicos por lo que es necesario seguir realizando estudios epidemiológicos, así como estudios que describan la efectividad de las terapias y posibles factores predictivos de buena respuesta en pacientes con alopecia areata extensa.

No podemos olvidar que el impacto importante en la calidad de vida, la asociación con otras enfermedades autoinmunes y la comorbilidad de los tratamientos, hace que sea necesario un abordaje multidisciplinar.

El conocimiento de la evolución de la alopecia areata a lo largo de los años puede ayudarnos a entender mejor su comportamiento y elegir el tratamiento óptimo para cada paciente, así como guiar las investigaciones en futuras dianas terapéuticas (como ocurre con los nuevos fármacos inhibidores de la vía JAK, que dejan abierto un futuro esperanzador).

OBJETIVOS

1. Describir el perfil clínico-epidemiológico y analizar la evolución natural a largo plazo de los pacientes con alopecia areata extensa.
2. Evaluar la efectividad de los diferentes tratamientos médicos para la alopecia areata extensa y la duración de la remisión así como analizar los posibles factores pronósticos asociados a una mejor respuesta terapéutica.
3. Evaluar el impacto de la alopecia areata en la calidad de vida de los pacientes

MATERIAL Y MÉTODOS

i. Diseño del estudio

Estudio prospectivo multicéntrico.

ii. Centros participantes y periodo del estudio

El estudio se llevó a cabo con pacientes con alopecia areata extensa diagnosticados y en seguimiento en los siguientes centros: Hospital Ramón y Cajal (Madrid), Fundación Jiménez Díaz (Madrid), Clínica Grupo Pedro Jaén (Madrid), Hospital Reina Sofía (Córdoba), Hospital Virgen Macarena (Sevilla), Hospital Clinic (Barcelona), Hospital San Cecilio (Granada), Hospital Virgen de las Nieves (Granada) y Hospital Virgen del Rocío (Sevilla). Estos centros disponen de una unidad específica de Tricología. Se incluyeron pacientes con un mínimo de seguimiento de 5 años entre los años 1975 y 2012.

iii. Sujetos del estudio

Criterios de inclusión: Se incluyeron un total de 81 pacientes diagnosticados de alopecia areata total o universal para el análisis de los datos epidemiológicos. Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes con diagnóstico clínico de alopecia areata total y universal.
2. Pacientes con un seguimiento mínimo de 5 años en el mismo centro.

iv. Variables estudiadas

Todos los pacientes fueron registrados en una base de datos incluyendo variables epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, terapéuticas y evolutivas. Se han recogido asimismo fotografías digitales clínicas y dermatoscópicas.

1. Epidemiológicas:

- Sexo y edad
 - Datos demográficos
 - Antecedentes familiares de areata: miembros afectados, forma de alopecia areata, edad de inicio
 - Dermopatías asociadas
2. Variables clínicas:
- Fecha de inicio y aparición de repoblaciones completas.
 - Edad de inicio de la areata.
 - Forma de inicio de la areata.
 - Tiempo en meses desde forma de inicio de areata hasta que se hizo total o universal.
 - Afectación ungueal y tipo de afectación.
 - Zonas anatómicas afectadas describiendo la posible afectación del vello corporal.
 - Si hubo desencadenante para el brote total o universal y qué tipo de desencadenante.
3. Variables diagnósticas:
- Analítica: TSH, ac. Antitiroideos, ANAs.
4. Variables terapéuticas:
- Tipo de tratamiento realizado.
 - Respuesta al tratamiento: La respuesta al tratamiento se evaluó en las revisiones rutinarias clínicamente y se comparó entre revisiones mediante fotografías digitales.
0. No respuesta: ausencia de repoblación

1. Respuesta parcial: repoblación menor del 75% del cuero cabelludo
2. Respuesta total: repoblación mayor del 75% del cuero cabelludo
3. Respuesta sólo cejas: repoblación únicamente de cejas en las areatas universales.
 - Abandono del tratamiento y motivo.
5. Efectos secundarios del tratamiento.
 - Si requirió tratamiento ansiolítico o tuvo depresión.
 - Si usó prótesis capilares.
6. Variables evolutivas:
 - Mejoría o empeoramiento de los síntomas con la evolución.
 - Afectación de la calidad de vida del paciente.

La afectación de la calidad de vida del paciente se estimó según dos encuestas realizadas a los enfermos (cuestionario SF-12 y cuestionario específico para alopecia areata²³²). Se consideró que está afectada la calidad de vida si debido a la alopecia areata el paciente presentó dificultad en las relaciones sociales, problemas en la búsqueda de empleo o cualquier otra alteración en su vida cotidiana que otra persona sana de su misma edad no tuviese. El cuestionario se realizó cuando el paciente llevaba más de 5 años de evolución de la enfermedad, durante los diferentes tratamientos.

v. Co-investigadores

- a. Servicio de Dermatología (Hospital Ramón y Cajal): Dra. Natalia Sánchez Neila, Dr. Sergio Vañó Galván, Dra. Rita Rodrigues, Dr. Pedro Jaén Olasolo.
- b. Fundación Jiménez Díaz: Dra. Ana Molina.
- c. Hospital Virgen Macarena (Sevilla): Prof. Camacho.
- d. Hospital San Cecilio (Granada): Dr. Salvio Serrano.
- e. Hospital Virgen de las Nieves (Granada): Dr. Salvador Arias
- f. Hospital Clinic (Barcelona): Dr. Grimalt, Dr. Ferrando y Dr. A. Brugués.
- g. Hospital Reina Sofía (Córdoba): Dr. Fernández Crehuet
- h. Hospital Virgen del Rocío (Sevilla): Dr. Domínguez Cruz

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se trata de un estudio prospectivo, donde se estudia la efectividad de los diferentes tratamientos existentes para la alopecia areata extensa así como los factores pronósticos asociados a una mejor respuesta terapéutica. Se recogieron inicialmente 83 pacientes, de los cuales 2 fueron finalmente excluidos por no cumplir el criterio de 5 años de seguimiento en el mismo centro. Se realizaron los test estadísticos pertinentes en función del análisis realizado.

En el análisis descriptivo de los datos éstos se presentan como media \pm desviación típica, mediana (valor mínimo-valor máximo) o números crudos (porcentaje) según se traten de variables cuantitativas u ordinales y dependiendo de la normalidad de su distribución. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizaron la prueba t de Student, test de la U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis o prueba de la mediana, previa comprobación de la normalidad o no y de la distribución de las variables. Las

diferencias en frecuencias de variables cualitativas se analizaron mediante la χ^2 , razón de verosimilitudes o prueba exacta de Fisher según fue necesario. Se estableció como significativo un valor $p < 0,05$. La tabla VII recoge las pruebas estadísticas utilizadas en función de si se trataba de una variable que sigue una distribución normal o no.

Tabla VII: pruebas estadísticas utilizadas en función del tipo de variable.

VARIABLES	DISTRIBUCIÓN
Edad actual de los pacientes	Normal. Pruebas paramétricas.
Edad de inicio de la primera manifestación de alopecia areata.	No sigue una distribución normal. Pruebas no paramétricas.
Edad de presentación con alopecia areata extensa	No sigue una distribución normal. Pruebas no paramétricas.
Tiempo de seguimiento en años	No sigue una distribución normal. Pruebas no paramétricas.
Tiempo de evolución a areata extensa	No sigue una distribución normal. Pruebas no paramétricas.

A la hora de realizar el análisis estadístico y con el objetivo de simplificar los datos y dar respuestas más coherentes y objetivas, cuando se evaluó la respuesta al tratamiento se agruparon las categorías respuesta parcial y mala respuesta como “no respuesta”, considerándose sólo respondedores a aquéllos con respuesta total.

Se realizó un modelo de regresión logística múltiple con un enfoque estimativo, tras comprobación previa de las condiciones de aplicación de los mismos, mediante una estrategia de pasos hacia atrás.

Los criterios de selección de las variables en los modelos fueron: relevancia recogida en literatura científica, criterio clínico del autor y relevancia encontrada en los análisis previos de las variables. La variable dependiente fue la respuesta global al tratamiento. Se usó como criterio de salida del modelo una baja Odds Ratio (OR) en una

variable independiente; comprobándose a posteriori si la salida de esa variable independiente del modelo altera a éste de forma importante (>15% variación en OR); en cuyo caso se suspendería su salida y se procedería a cerrar el mismo. Se exploró multicolinealidad mediante análisis de Factor de Inflación de la Varianza (FIV) de los modelos, entendiéndose como asumibles FIVs menores de 10. Valores de “p” inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Se utilizó para el análisis de los datos los programas estadísticos SPSS Statistics v21 y Stata v14.

Se realizó un estudio de calidad de vida en un subgrupo de los pacientes a través de dos cuestionarios: el cuestionario SF 12 y otro cuestionario específico para pacientes con AA, que fue validado por Tosti et al²³² en 2013, aunque se utilizó una versión más corta del mismo con el fin de simplificar la recogida de datos en la consulta. Este procedimiento se ha utilizado en otros cuestionarios de calidad de vida en medicina, como el GHQ de Goldberg, siendo iguales de efectivos la forma corta del cuestionario que la versión larga.²³³ En él se valoraban 21 items, 9 que se trataban los síntomas subjetivos, 9 que hablaban de relaciones con los demás y 3 que trataban síntomas objetivos.

Previo al inicio del estudio, se obtuvo un informe de aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid

RESULTADOS

a. RESULTADOS DESCRIPTIVOS DEL ESTUDIO

i. Variables epidemiológicas

1. Género, edad:

Un total de 81 pacientes, 23 varones (28,4%) y 58 mujeres (71,6%) fueron incluidos en el estudio. La edad media en el momento de la inclusión en el estudio fue de 37 años [rango 5-73].

2. Datos demográficos: El lugar de origen de los pacientes se distribuyó de la siguiente forma:

- Comunidad de Madrid: 38 pacientes / 46,9%
- Andalucía: 19 pacientes / 23,5%
- Cataluña: 24 pacientes / 29,6%

3. Antecedentes personales y familiares:

- Antecedentes familiares de Alopecia Areata: En 80 de los 81 pacientes se preguntó si existía algún familiar afecto. 73 pacientes (91,3%) no presentaban antecedentes familiares y en 7 pacientes sí existía historia familiar (8,8%).
- Enfermedades autoinmunes asociadas (tabla VIII): 58 pacientes (71,6%) no tenían ninguna enfermedad autoinmune asociada y 23 (28,4%) sí la presentaban. La más frecuente encontrada fue la enfermedad tiroidea, estando afectados un total de 21 personas (25,9%). De ellas, 17 personas (80%) presentaban hipotiroidismo y las 4 restantes (20%) tiroiditis no especificada. La tabla VIII representa las comorbilidades autoinmunes encontradas en los pacientes de nuestro estudio.

Tabla VIII: pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS	NÚMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES DEL TOTAL QUE FUERON ENCUESTADOS
Enfermedad tiroidea	21 (25,9%)
Vitíligo	4 (4,9%)
Diabetes Mellitus tipo I	2 (2,5%)
Colitis linfocítica	1 (1,2%)
Enfermedad mixta del tejido conectivo	1 (1,2%)
Glomerulonefritis mesangial	1 (1,2%)
Psoriasis	1 (1,2%)
Síndrome de Sjögren	1 (1,2%)
Urticaria crónica	1 (1,2%)

- Otras enfermedades asociadas: 16 pacientes presentaban dermatitis atópica (20%), un paciente con asma (1,4%), uno con cáncer de mama (1,2%), uno con déficit parcial del factor VIII de la coagulación (1,2%), uno con depresión (1,2%), uno con dermatitis seborreica (1,2%), uno con escoliosis (1,2%), uno con glaucoma e HTA (1,2%), 2 con hipercolesterolemia (2,5%), uno con HTA aislada (1,2%), 2 con HTA e hipercolesterolemia (2,5%), 2 con migraña y ansiedad (2,5%), uno con síndrome de Down (1,2%), uno con un tumor neuroendocrino (1,2%), uno con sífilis (1,2%), uno con síndrome de Turner (1,2%) y uno con rosácea (1,2%).
- Desencadenante de la alopecia areata: De los 69 pacientes a los que se interrogó por la existencia de algún proceso desencadenante de la

enfermedad, en 27 de ellos (39,1%) sí existió mientras que en 43 (61,9%) no se relacionó con ningún factor. El desencadenante más frecuentemente encontrado fue el estrés (25 de 27 pacientes, 92,6% del total), un paciente presentó una faringoamigalitis pultácea previo al debut asociado también a estrés (3,7%) y otro una infección viral (3,7%).

ii. Variables clínicas

1. Alteraciones analíticas: En 73 pacientes (90,1% del total) se evaluó la presencia de alteraciones analíticas. 59 pacientes no presentaban alteraciones (80,8%) y 14 sí las tenían (19,2%). 9 pacientes tenían anticuerpos antitiroideos elevados (64,3%), un paciente aumento de TSH (7,2%), un paciente presentaba anticuerpos anti-Ro positivos (7,2%), un paciente aumento de colesterol (7,2%) y 3 pacientes aumento de IgE (21,4%).

4 personas presentaban ANAs positivos (28,6%). Los títulos de estos anticuerpos variaban de 1/80 a 1/160.

2. Forma de presentación de la alopecia: En 76 del total de 81 pacientes (93,8%) había datos de la forma inicial de la enfermedad. 29 pacientes (38,2%) debutaron con AA en placa única, 41 con AA en múltiples placas (53,9%) y 6 pacientes con AAT (7,9%).

3. Forma actual de alopecia: En 76 del total de 81 pacientes (93,8%) había datos de la forma actual de la enfermedad. 48 pacientes (63,2%) presentaban AAU frente a los 28 cuya forma actual de enfermedad era AAT (36,8%).

4. Afectación ungueal: En 78 del total de 81 pacientes (96,3%) se evaluó si había afectación ungueal. 61 pacientes (78,2%) no tenían alteraciones en las uñas frente a 17 que sí las presentaban (21,8%). Las alteraciones más frecuentemente encontradas fueron la traquioniquia (10 pacientes 12,3%), seguida de los pits (5 pacientes, 6,2%), líneas de Beau (1 paciente, 1,2%) y distrofia (1 paciente 1,2%).

Tabla IX: afectación ungueal

AFECTACIÓN UNGUEAL	NÚMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES DEL TOTAL QUE FUERON EVALUADOS
Traquioniquia	10 (12,3%)
Pits	5 (6,2%)
Líneas de Beau	1 (1,2%)
Distrofia	1 (1,2%)

5. Utilización de prótesis capilares: Se recogieron datos en 66 pacientes (81,5% del total) y de ellos, 26 (39,4%) sí habían utilizado las prótesis frente a los 40 que no las habían utilizado (60,6%). Tres de ellos eran varones (11,5%) frente a 23 que eran mujeres (88,5%).
6. Repoblación espontánea en algún momento de la evolución: De entre los 81 pacientes, 6 de ellos (7,4%) presentaron una repoblación espontánea en algún momento de su evolución. Cabe destacar que uno de los casos se produjo durante el embarazo aunque se perdió el pelo 4 meses después del parto.
7. La tabla X refleja los datos relativos a la edad actual de los pacientes, edad de inicio de la primera manifestación de AA, edad de presentación

con AA extensa, tiempo de seguimiento en años y tiempo de evolución a AA extensa.

Tabla X: resultados descriptivos de las variables temporales.

VARIABLES TEMPORALES	PARÁMETROS ASOCIADOS A CADA VARIABLE
Edad actual de los pacientes (años)	Mediana 37; Rango [5-73] N=81
Edad de inicio de la primera manifestación de alopecia areata (años)	Mediana=23; Rango [1-56] N=81
Edad de presentación con alopecia areata extensa (años)	Mediana=26; Rango [1-58] N=81
Tiempo de seguimiento (años)	Mediana=7; Rango [5-43] N=81
Tiempo de evolución a areata extensa (años)	Mediana=1; Rango [0-32] N=81

iii. Variables diagnósticas

El diagnóstico en todos los pacientes fue clínico y no se utilizó biopsia cutánea ni cultivos. Sí se recogieron imágenes de dermatoscopia en algunos pacientes.

iv. Variables terapéuticas

1. Respuesta global al tratamiento, entendiéndose como la respuesta global del paciente a todos los tratamientos, no a cada tratamiento individual.

- Mala: Se consideró que 23 pacientes tuvieron mala respuesta a los tratamientos (28,8%).
- Buena parcial: 42 pacientes tuvieron una respuesta parcial (52,5%).

- Excelente: 15 pacientes presentaron una respuesta global excelente a los tratamientos (18,8%). Un paciente no presentaba datos a este respecto.

Figura 4: respuesta global al tratamiento.



2. Tipo de tratamiento realizado (*tabla XI*): algunos de los tratamientos se utilizaron de forma combinada. Estas combinaciones se realizaron entre dos tratamientos tópicos o entre tópicos y sistémicos. No se realizaron combinaciones de tratamientos sistémicos a no ser las especificadas.

Tabla XI: Tipo de tratamiento realizado

TIPO DE TRATAMIENTO	NÚMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES
Corticoide tópico	50 (61,7%)
Minoxidil	47 (58%)
Corticoide intralesional	31 (38,2%)
Corticoide en pulsos	29 (35,8%)
Difenciprona	28 (34,6%)
Expectante	25 (30,9%)
Corticoide oral	24 (29,6%)

PUVA	8 (9,9%)
Azatioprina	8 (9,9%)
Complejos multivitamínicos	8 (9,9%)
Metotrexato	7 (8,6%)
Ciclosporina	5 (6,1%)
Corticoide + Metotrexato	3 (3,7%)
Corticoide + Azatioprina	3 (3,7%)
Tacrolimus/Pimecrolimus	3 (3,7%)
Láser	2 (2,5%)
UVA-Be	2 (2,5%)
Latanoprost colirio	2 (2,5%)
Simvastatina-Ezetimibe	1 (1,2%)
Micofenolato	1 (1,2%)
Etanercept	1 (1,2%)

3. *Tabla XII: Dosis, vía de administración y duración de los tratamientos empleados en los pacientes con alopecia areata extensa.*

FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS	DURACIÓN
Corticoide tópico	Tópica	Pautas intermitentes y continuas	-
Corticoide intralesional	Intradérmica	Infiltraciones cada 1, 2 o 3 meses	Ciclos de meses e incluso años.
Minoxidil	Tópica	2-5%	Ciclos de meses e incluso años.
Corticoide	Oral	Prednisona 0,1-1 mg/kg/día pauta continua.	Meses (menos de 2 años)

		Deflazacort 30-60 mg/día pauta continua.	Hasta 96 meses
		Dexametasona en pauta continua.	1 mes
		Dexametasona 0,1 mg/kg pauta en pulsos (2 días a la semana).	Meses (menos de 2 años)
		Prednisona 15-10-5 mg los 3 primeros días de la semana y pulsos de 1mg/kg.	32 meses
		Deflazacort 30 mg/semana en pulsos.	5 meses
	Intravenoso/ Intramuscular	Triamcinolona acetónido 40 mg cada 1 o 2 semanas, o cada 45 días.	Hasta 36 meses
		Betametasona im cada 15-20 días.	Hasta 7 meses
	Pulsos iv metilprednisolona 5 mg/kg 3 días seguidos al mes.	Hasta 3 meses	
	Inhalado	Budesonida 120 mcg/día	6 meses
Metotrexato	Oral o subcutánea	10-17,5 mg/semana	Hasta 34 meses
Azatioprina	Oral	100-150 mg/día (ajustado en función de los niveles de TMTP)	Hasta 16 años
Ciclosporina	Oral	175-200 mg/día	Meses (menos de 2 años)
Difenciprona	Tópica	0,001-0,8%	Hasta 2 años
PUVA	El psoraleno puede ser oral o tópico	3 sesiones semanales o similar.	Hasta 1 año
UVB-Be	Tópico	2-3 sesiones semanales	Hasta un año
Corticoide + Metotrexato	Oral	Pulsos de dexametasona (0,1 mg/kg)/ prednisona 0,5-1	Hasta un año

		mg/kg día + 15-20 mg Metotrexato semanal	
Corticoide + Azatioprina	Oral	Pulsos de dexametasona (0,1 mg/kg)/ prednisona 0,5-1 mg/kg día + Azatioprina 50-100 mg/día	Hasta 19 meses
Simvastatina-Ezetimibe	Oral	40 mg/10 mg diario	Hasta 8 meses
Micofenolato	Oral	360 mg cada 8 horas y descenso paulatino	32 meses
Complejos multivitamínicos	Oral	Aspartato de Zinc 100 mg/día y otros no especificados	Hasta 36 meses
Latanoprost colirio	Tópico	1 vez al día	Meses años
Tacrolimus/ Pimecrolimus	Tópico	1-2 veces al día	Meses-años
Láser	Tópico	3 veces a la semana	Hasta 8 meses
Etanercept	Subcutáneo	25 mg 2 veces a la semana	12 meses

1. Tabla XIII: Relación entre el tratamiento y la respuesta al tratamiento

TIPO DE TRATAMIENTO	RESPUESTA AL TRATAMIENTO		
	MALA	BUENA PARCIAL	BUENA TOTAL
Expectante N=25	20 (80%)	3 (12%)	2 (8%)
Corticoide tópico N=50	12 (24%)	33 (66%)	5 (10%)
Corticoide intralesional N=31	3 (9,7%)	25 (80,6%)	3 (9,7%)
Minoxidil N=47	14 (29,8%)	26 (55,3%)	7 (14,9%)

Corticoide oral (pauta continua) N=24	2 (8,3%)	12 (50%)	10 (41,7%)
Metotrexato N=7	3 (42,9%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)
Azatioprina N=8	5 (62,5%)	0	3 (37,5%)
Ciclosporina N=5	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)
Difenciprona N=28	13 (46,4%)	11 (39,3%)	4 (14,3%)
PUVA N=8	7 (87,5%)	0	1 (12,5%)
UVB-Be N=2	1 (50%)	0	1 (50%)
Corticoide + Metotrexato N=3	1 (33,3%)	0	2 (66,7%)
Corticoide + Azatioprina N=2	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
Simvastatina-Ezetimibe N=1	1 (100%)	0	0
Corticoide en pulsos N=29 (Pauta más frecuente: DXM 0,1 mg/kg x 2 días en semana, empleada en 15 de los 29 pacientes)	3 (10,3%)	13 (44,8%)	13 (44,8%)
Micofenolato N=1	0 (0%)	0	1 (100%)
Complejos multivitamínicos N=8	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0
Latanoprost colirio N=2	0 (0%)	2 (100%)	0
Tacrolimus/Pimecrolimus N=3	3 (100%)	0	0
Láser N=2	1 (50%)	0	1 (50%)
Etanercept N=1	1 (100%)	0	0

2. Duración del tratamiento

La duración total del tratamiento dependió del tipo de fármaco con el que se estuviese tratando y la respuesta al mismo.

3. Tabla XIV: Aparición de efectos adversos

TRATAMIENTO	EFECTO ADVERSO	NÚMERO DE PACIENTES
Corticoide tópico (clobetasol) N=50	Atrofia cutánea	1 (2%)
	Síndrome de Cushing	1 (2%)
Infiltraciones de corticoide N=31	Atrofia cutánea	7 (22,6%)
Corticoides sistémicos N=53	Aumento de peso	12 (22,6%)
	Edema	5 (9,4%)
	Síndrome de Cushing	3 (5,7%)
	Hirsutismo, astenia	2 (3,8%)
	Hiperglucemia o descontrol de DM	2 (3,8%)
	Osteoporosis	1 (1,9%)
	Amenorrea	1 (1,9%)
	Metrorragias	1 (1,9%)
	Retraso del crecimiento	1 (1,9%)
	Estrías	1 (1,9%)
	Insomnio de conciliación	1 (1,9%)
Minoxidil N=47	Hipertrichosis	3 (6,4%)
	Cefalea	3 (6,4%)
	Eccema irritativo	1 (2,1%)
Metotrexato N=7	Aumento de GGT (82)	1

		(14,3%)
Azatioprina N=8	Diarrea, cansancio, irritabilidad.	2 (25%)
	Aplasia medular	1 (12,5%)
	Pancreatitis	1 (12,5%)
	Neumonía	1 (12,5%)
Ciclosporina N=5	Hipertrigliceridemia	2 (40%)
	Hipertensión	2 (40%)
	Temblores	1 (20%)
	Debilidad, astenia	1 (20%)
Difenciprona N=28	Eccema irritativo intenso	8 (28,6%)
	Adenopatías cervicales	4 (14,3%)
	Eccema generalizado	2 (7,1%)
	Edema periorcular	2 (7,1%)
	Reacción anafiláctica	1 (3,6%)
	Prurito	1 (3,6%)
PUVA turbante N=8	Quemadura	1 (12,5%)
Combinación de Azatioprina y corticoide sistémico N=2	Vómitos, vértigos	1 (50%)
Combinación de Metotrexato y corticoide sistémico N=3	Aumento de transaminasas	1 (33,3%)

4. Inicio de la respuesta al tratamiento

Para valorar este parámetro, se ha incluido como respuesta positiva, la respuesta parcial con un fin meramente descriptivo. La razón, es que puede haber muchos pacientes, que el inicio de la respuesta sea parcial aunque con el tiempo la mejoría alcance la respuesta total. Por ello, y con respecto a la tabla anterior, el número de pacientes respondedores es mayor (*tabla XV*)

Tabla XV: Inicio de la respuesta al tratamiento

TIPO DE TRATAMIENTO	RESPUESTA (frecuencia y porcentaje de pacientes)		NÚMERO DE PACIENTES EN LOS QUE ESTÁN RECOGIDOS LOS DATOS	INICIO DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN MESES (mediana y rango)
	No respuesta	Sí respuesta		
Expectante N=25	20 (80%) pacientes	5 (20%) pacientes	4 (80%) pacientes	3 [2,3-3,8] meses
Corticoide tópico N=50	12 (24%) pacientes	38 (76%) pacientes	34 (89,5%) pacientes	3 [2-6] meses
Corticoide intralesional N=31	3 (9,7%) pacientes	28 (90,3%) pacientes	26 (92,8%) pacientes	2,5 [1-4,3] meses
Minoxidil N=47	14 (29,8%) pacientes	33 (70,2%) pacientes	29 (87,9%) pacientes	3 [2-6] meses
Corticoide (pauta continua) N=24	2 (8,3%) pacientes	22 (91,7%) pacientes	21 (95,5%) pacientes	2 [1-2] meses
Metotrexato N=7	3 (42,9%) pacientes	4 (57,1%) pacientes	3 (75%) pacientes	3 [3-3] meses
Azatioprina N=8	5 (62,5%) pacientes	3 (37,5%) pacientes	3 (100%) pacientes	4 [4-4] meses
Ciclosporina N=5	2 (40%) pacientes	3 (60%) pacientes	3 (100%) pacientes	3 [3-3] meses
Difenciprona N=28	13 (46,4%) pacientes	15 (53,6%) pacientes	14 (93,3%) pacientes	4 [2,8-4,3] meses
PUVA N=8	7 (87,5%) pacientes	1 (12,5%) paciente	1 (100%) paciente	4 meses
UVA-Be N=2	1 (50%) paciente	1 (50%) paciente	1 (100%) paciente	8 meses
Corticoide +	1 (33,3%)	2 (66,6%)	1 (50%)	2 meses

Metotrexato N=3	paciente	pacientes	paciente	
Corticoide + Azatioprina N=2	0 (0%) pacientes	2 (100%) pacientes	2 (100%) pacientes	3,5 meses
Simvastatina-Ezetimibe N=1	1 (100%) paciente	0 (0%) pacientes	-	-
Corticoide en pulsos N=29	3 (10,3%) pacientes	26 (89,7%) pacientes	24 (92,3%) pacientes	2 [1-3] meses
Micofenolato N=1	0 (0%) pacientes	1 (100%) paciente	1 (100%) paciente	1 mes
Complejos multivitamínicos N=8	3 (37,5%) pacientes	5 (62,5%) pacientes	5 (100%) pacientes	12 [9-12] meses
Latanoprost colirio N=2	0 (0%) pacientes	2 (100%) pacientes	2 (100%) pacientes	3 meses
Tacrolimus/Pimecrolimus N=3	3 (100%) pacientes	0 (0%) pacientes	-	-
Láser N=2	1 (50%) paciente	1 (50%) paciente	1 (100%) paciente	2 meses
Etanercept N=1	1 (100%) paciente	0 (0%) pacientes	-	-

5. Tabla XVI: Respuesta al tratamiento y el tiempo en meses desde que el paciente desarrolló alopecia areata extensa hasta que se inició el tratamiento

TIPO DE TRATAMIENTO	RESPUESTA (frecuencia y porcentaje de pacientes)		TIEMPO EN MESES DESDE QUE EL PACIENTE DESARROLLÓ AA EXTENSA HASTA QUE SE INICIÓ EL TRATAMIENTO	
	No respuesta (mala y buena parcial)	Sí respuesta	No respuesta (mala y buena parcial)	Sí respuesta
Expectante N=25	23 (92%) pacientes	2 (8%) pacientes	12 [1-24]	119 [60-179]
Corticoide tópico N=50	45 (90%) pacientes	5 (10%) pacientes	4 [2-6]	3 [3-3]
Corticoide intralesional N=31	28 (90,3%) pacientes	3 (9,7%) pacientes	12 [6-12]	7,5 [3-12]
Minoxidil N=47	40 (85,1%)	7 (14,9%)	5,5 [2-6]	3 [3-3]

	pacientes	pacientes		
Corticoide (pauta continua) N=24	14 (58,3%) pacientes	10 (41,7%) pacientes	18 [12-36]	5 [3-48]
Metotrexato N=7	5 (71,4%) pacientes	2 (28,6%) pacientes	15 [14-22]	4 [2-6]
Azatioprina N=8	5 (62,5%) pacientes	3 (37,5%) pacientes	36 [36-40]	20 [12-72]
Ciclosporina N=5	4 (80%) pacientes	1 (20%) pacientes	46,5 [19,5-86]	24 [24-24]
Difenciprona N=28	24 (85,7%) pacientes	4 (14,3%) pacientes	36 [24-120]	11 [8,5-26]
PUVA N=8	7 (87,5%) pacientes	1 (12,5%) pacientes	27 [15-42]	18 [18-18]
UVA-Be N=2	1 (50%) paciente	1 (50%) pacientes	36 [36-6]	24 [24-3]
Corticoide + Metotrexato N=3	1 (33,3%) paciente	2 (66,7%) pacientes	36 [36-36]	56 [6-106]
Corticoide + Azatioprina N=2	1 (50%) paciente	1 (50%) paciente	24 [24-24]	48 [48-48]
Simvastatina-Ezetimibe N=1	1 (100%) paciente	0 pacientes	60 [60-60]	[-]
Corticoide en pulsos N=29	16 (55,2%) pacientes	13 (44,8%) pacientes	[-]	118 [84-132]
Micofenolato N=1	0 (0%) pacientes	1 (100%) pacientes	[-]	60 [60-60]
Complejos multivitamínicos N=8	8 (100%) pacientes	0 pacientes	9 [3-12]	[-]
Latanoprost colirio N=2	0 (0%) pacientes	0 pacientes	32 [8-56]	[-]
Tacrolimus/Pimecrolimus N=3	3 (100%) pacientes	0 pacientes	96 [50-130]	[-]
Láser N=2	1 (50%) paciente	1 (50%) paciente	72 [72-72]	[-]
Etanercept N=1	1 (100%) paciente	0 pacientes	20 [20-20]	[-]

6. Tabla XVII: Existencia o no de recaída tras el fin del tratamiento. Y si recaída tiempo en meses hasta recaída.

TIPO DE TRATAMIENTO	NÚMERO DE PACIENTES				DURACIÓN DE LA RESPUESTA (MESES). Mediana y rango.
	Con respuesta parcial o total	Recaída		Con datos de la duración de la respuesta	
		SÍ	NO		
Expectante	5 (20%) pacientes	-	-	-	-
Corticoide tópico	38 (76%) pacientes	-	-	-	-
Corticoide intralesional	28 (90,3%) pacientes	-	-	-	-
Minoxidil	33 (70,2%) pacientes	-	-	-	-
Corticoide (pauta continua)	22 (91,7%) pacientes	12 (54,5%)	7 (31,8%)	1 (8,3%) paciente	4 meses
Metotrexato	4 (57,1%) pacientes	2 (50%)	2 (50%)	2 (100%) pacientes	3 meses
Azatioprina	3 (37,5%) pacientes	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (100%) paciente	3 meses
Ciclosporina	3 (60%) pacientes	3	0	3 (100%) pacientes	6 meses
Difenciprona	15 (53,6%) pacientes	6 (40%)	7 (46,7%)	6 (100%) pacientes	3 [2-6] meses
PUVA	1 (12,5%) paciente	0	1 (100%)	0 pacientes	-
UVA-Be	1 (50%) paciente	1 (100%)	0	1 (100%) paciente	6 meses
Corticoide + Metotrexato	2 (66,6%) pacientes	1 (50%)	0	1 (100%) paciente	4 meses
Corticoide + Azatioprina	2 (100%) pacientes	-	-	0	-
Simvastatina-Ezetimibe	0 (0%) pacientes	-	-	0	-
Corticoide en pulsos	26 (89,7%) pacientes	13 (50%)	7 (26,9%)	13 (100%) pacientes	2 [2-5] meses
Micofenolato	1 (100%) paciente	-	-	-	-
Complejos multivitamínicos	5 (62,5%) pacientes	0	5	0 pacientes	-
Latanoprost	2 (100%)	-	-	0 pacientes	-

colirio	pacientes				
Tacrolimus/Pimecrolimus	0 (0%) pacientes	-	-	0 pacientes	-
Láser	1 (50%) paciente	-	-	0 pacientes	-
Etanercept	0 (0%) paciente	-	-	0 pacientes	-

7. Tabla XVIII: Si no recaída: tiempo en meses de seguimiento desde la suspensión del tratamiento

TIPO DE TRATAMIENTO	NÚMERO DE PACIENTES			Tiempo de seguimiento (media)
	Con respuesta parcial o total	No recaída	Con datos del tiempo de seguimiento	
Expectante	5 (20%) pacientes	-	-	-
Corticoide tópico	38 (76%) pacientes	-	-	-
Corticoide intralesional	28 (90,3%) pacientes	-	-	-
Minoxidil	33 (70,2%) pacientes	-	-	-
Corticoide (pauta continua)	22 (91,7%) pacientes	7 (31,8%) pacientes	1 (14,3%) paciente	5 meses
Metotrexato	4 (57,1%) pacientes	2 (50%) pacientes	2 (100%) pacientes	Media= 3,5 meses
Azatioprina	3 (37,5%) pacientes	2 pacientes (66,6%)	2 (100%) pacientes	Media= 6,5 meses
Ciclosporina	3 (60%) pacientes	0	0 pacientes	-
Difenciprona	15 (53,6%) pacientes	7 pacientes	2 (28,6%) pacientes	Media= 8,5 meses
PUVA	1 (12,5%) paciente	1 paciente	1 (100%) paciente	10 meses
UVA-Be	1 (50%) paciente	1 paciente	-	-
Corticoide + Metotrexato	2 (66,6%) pacientes	0	-	-
Corticoide + Azatioprina	2 (100%) pacientes	-	-	-

Simvastatina-Ezetimibe	0 (0%) pacientes	-	-	-
Corticoide en pulsos	26 (89,7%) pacientes	7 pacientes	4 (57,1%) pacientes	Media= 3,25 meses
Micofenolato	1 (100%) paciente	-	-	-
Complejos multivitamínicos	5 (62,5%) pacientes	5 pacientes	-	-
Latanoprost colirio	2 (100%) pacientes	-	-	-
Tacrolimus/Pimecrolimus	0 (0%) pacientes	-	-	-
Láser	1 (50%) paciente	-	-	-
Etanercept	0 (0%) paciente	-	-	-

- v. Variables evolutivas: Afectación de la calidad de vida del paciente en el momento de la inclusión en el estudio.

Se realizaron 2 cuestionarios de calidad de vida en un subgrupo de 33 pacientes. 26 (78,8 % del total de encuestados) de ellos eran mujeres y 7 eran varones (21,2% del total de encuestados).

Tabla XIX: pacientes clasificados por sexo que rellenaron los cuestionarios.

	NÚMERO TOTAL INCLUIDO EN EL ESTUDIO	RELLENARON LOS CUESTIONARIOS
MUJERES	58 (71,6%)	26 (44,8% del total de mujeres)
HOMBRES	23 (28,7%)	7 (30,4% del total de varones)
TOTALES	81	33

- Se realizó el cuestionario de calidad de vida SF-12. En él, la mediana de puntuación en el componente sumario físico fue 53,48 [45,02-57,06] y en el componente sumario mental fue de 40,61 [26,09-49,61]. Hay que

tener en cuenta que las puntuaciones en la población sana tienen una media de 50 para ambos componentes por lo que los resultados se interpretarán en base a esto.

- Cuestionario de calidad de vida específico de alopecia areata.

Tabla XX: respuestas de los pacientes en el cuestionario específico de AA.

Síntomas subjetivos	SÍ	NO
Me siento incómodo/a al usar una peluca	26 (78,8%)	7 (21,2%)
Suelo ocultar mi alopecia con sombreros y pañuelos	20 (60,6%)	13 (39,4%)
Me siento mal por el aspecto de mi pelo, de mis pestañas y mis cejas	26 (78,8%)	7 (21,2%)
Me preocupa tener esta enfermedad del pelo el resto de mi vida	29 (87,9%)	4 (12,1%)
No puedo dejar de pensar en mi enfermedad del pelo	18 (54,5%)	15 (45,5%)
Me preocupa que la alopecia se extienda	23 (69,7%)	10 (30,3%)
No me quito la peluca/pañuelo delante de mis personas de confianza: amigos, familia	11 (33,3%)	22 (66,7%)
Me gasto mucho dinero en cuidar mi cabello	16 (48,5%)	17 (51,5%)
Tengo miedo de que mis hijos tengan alopecia areata	19 (57,6%)	14 (42,4%)
Relaciones con los demás		
Creo que a la gente le parece desagradable mirarme	7 (21,2%)	26 (78,8%)
Creo que otras personas se dan cuenta de mi problema del cabello/cejas/pestañas	24 (72,7%)	9 (27,3%)
Tengo miedo de que otras personas piensen que mi cabello no está aseado correctamente	9 (27,3%)	24 (72,7%)
Me da vergüenza acudir a una fiesta con el pelo así	15 (45,5%)	18 (54,5%)
Tengo que explicarles a los demás qué es lo que me ocurre en el pelo	14 (42,4%)	19 (57,6%)
Tengo la sensación de que muchas personas tienen miedo de que pueda contagiarles alguna enfermedad	2 (6,1%)	31 (93,9%)
Tengo dificultades en la esfera sexual por mi alopecia areata	10 (30,3%)	23 (69,7%)
Tengo dificultad para establecer relaciones con amigos y/o familiares	5 (15,3%)	28 (84,8%)
Mi trabajo y/o mis estudios han empeorado por mi alopecia areata	13 (39,4%)	20 (60,6%)
Síntomas objetivos		
Se me ve el cuero cabelludo	24 (72,7%)	9 (27,3%)
Se me caen mechones de pelo cuando me peino o me lavo la cabeza	16 (48,5%)	17 (51,5%)
Me pica el cuero cabelludo	14 (42,4%)	19 (57,6%)

QLI= 0,542 x Síntomas Subjetivos + 0,683 x Relaciones con los demás + 0,192 x Síntomas objetivos = 4,878+6,147+0,576=11,60

b. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS ESTUDIADAS.

RELACIÓN ENTRE LA FORMA DE PRESENTACIÓN Y OTRAS VARIABLES (tabla 21)

- i. **Relación entre la forma de presentación y la respuesta global al tratamiento:** No se encontró significación estadística aunque la $p=0,08$, muy cerca de ser estadísticamente significativa, podría demostrarnos asociación entre estas variables si ampliáramos el tamaño muestral. Aquellos que peor responderían son los que debutan como AA multifocal o como alopecia areata total.
- ii. **Relación entre la forma de presentación y la respuesta global real al tratamiento:** No se encontró asociación estadísticamente significativa.
- iii. **Relación entre la forma de presentación y la presencia de otras enfermedades autoinmunes:** No se encontró asociación estadísticamente significativa.
- iv. **Relación entre la forma de presentación y la existencia de antecedentes familiares de alopecia areata:** No se encontró significación estadística aunque la $p=0,13$, muy cerca de ser estadísticamente significativa, podría demostrarnos asociación entre estas variables si ampliáramos el tamaño muestral. Aquellos que tienen su debut como multifocal, tienen más antecedentes familiares que los que debutan en AA en placa única.
- v. **Relación entre la forma de presentación y la enfermedad tiroidea:** Se encontró asociación estadísticamente significativa ($p=0,05$). Aquellos que debutan como AA total tienen mayor prevalencia de enfermedad tiroidea que

los que debutan como AA multifocal y estos a su vez tiene mayor prevalencia de enfermedad tiroidea respecto a los que debutan como AA en placa única.

- vi. **Relación entre la forma de presentación y la dermatitis atópica:** No se encontró asociación estadísticamente significativa.
- vii. **Relación entre la forma de presentación y el vitíligo:** No se encontró asociación estadísticamente significativa.
- viii. **Relación entre la forma de presentación y la presencia de DM tipo I:** No se encontró asociación estadísticamente significativa.
- ix. **Relación entre la forma de presentación y la presencia de otras enfermedades:** No se encontró asociación estadísticamente significativa.
- x. **Relación entre la forma de presentación y la afectación ungueal:** No se encontró asociación estadísticamente significativa.
- xi. **Relación entre la forma de presentación y la presencia de anticuerpos antitiroideos:** No se encontró asociación estadísticamente significativa.
- xii. **Relación entre la forma de presentación y los ANAs:** No se encontró asociación estadísticamente significativa.

Tabla XXI: relación entre la forma de presentación y otras variables

FORMA DE PRESENTACIÓN	RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA "p"
	MALA	PARCIAL	TOTAL	
AA EN PLACA ÚNICA N=29 (36,3%)	7 (8,8%)	16 (20%)	6 (7,5%)	NS p=0,08
AA MULTIFOCAL N=43 (53,8%)	16 (20%)	19 (23,8%)	8 (10%)	
AA TOTAL N=8 (10%)	0	7 (8,8%)	1 (1,3%)	
SUMATORIO N=80	23 (38,8%)	42 (52,5%)	15 (18,8%)	

FORMA DE PRESENTACIÓN	RESPUESTA GLOBAL REAL AL TRATAMIENTO		VALOR DE LA "p"
	MALA	BUENA	
AA EN PLACA ÚNICA N=29 (36,3%)	23 (28,8%)	6 (7,5%)	NS
AA MULTIFOCAL N=43 (53,8%)	35 (43,8%)	8 (10%)	
AA TOTAL N=8 (10%)	7 (8,8%)	1 (1,3%)	
SUMATORIO N=80	65 (81,3%)	15 (18,8%)	
FORMA DE PRESENTACIÓN	PRESENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES		VALOR DE LA "p"
	SÍ	NO	
AA EN PLACA ÚNICA N=29 (35,8%)	6 (7,4%)	23 (28,4%)	NS
AA MULTIFOCAL N=44 (54,3%)	13 (16%)	31 (38,3%)	
AA TOTAL N=8 (9,9%)	4 (4,9%)	4 (4,9%)	
SUMATORIO N=81	23 (28,4%)	58 (71,6%)	
FORMA DE PRESENTACIÓN	PRESENCIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALOPECIA AREATA		VALOR DE LA "p"
	SÍ	NO	
AA EN PLACA ÚNICA N=29 (36,3%)	1 (1,3%)	28 (35%)	p=0,13 NS
AA MULTIFOCAL N=43 (53,8%)	6 (7,5%)	37 (46,3%)	
AA TOTAL N=8 (10%)	0	8 (10%)	
SUMATORIO N=80	7 (8,8%)	73 (91,3%)	
FORMA DE PRESENTACIÓN	PRESENCIA DE ENFERMEDAD TIROIDEA ASOCIADA		VALOR DE LA "p"
	SÍ	NO	
AA EN PLACA ÚNICA N=29 (35,8%)	5 (6,2%)	24 (29,6%)	p=0,05
AA MULTIFOCAL N=44 (54,3%)	11 (13,6%)	33 (40,7%)	

AA TOTAL N=8 (9,9%)	5 (6,2%)	3 (4,4%)	
SUMATORIO N=81	21 (25,9%)	60 (74,1%)	
FORMA DE PRESENTACIÓN	PRESENCIA DE DERMATITIS ATÓPICA ASOCIADA		VALOR DE LA "p"
	SÍ	NO	
AA EN PLACA ÚNICA N=29 (36,3%)	6 (7,5%)	23 (28,8%)	NS
AA MULTIFOCAL N=43 (53,8%)	8 (10%)	35 (43,8%)	
AA TOTAL N=8 (10%)	2 (2,5%)	6 (7,5%)	
SUMATORIO N=80	16 (20%)	64 (80%)	
FORMA DE PRESENTACIÓN	PRESENCIA DE VITÍLIGO ASOCIADO		VALOR DE LA "p"
	SÍ	NO	
AA EN PLACA ÚNICA N=29 (35,8%)	1 (1,2%)	28 (34,6%)	NS
AA MULTIFOCAL N=44 (54,3%)	2 (2,5%)	42 (51,9%)	
AA TOTAL N=8 (9,9%)	1 (1,2%)	7 (8,6%)	
SUMATORIO N=81	4 (4,9%)	77 (95,1%)	
FORMA DE PRESENTACIÓN	PRESENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO I ASOCIADA		
	SÍ	NO	
AA EN PLACA ÚNICA N=29 (35,8%)	1 (1,3%)	28 (35%)	NS
AA MULTIFOCAL N=43 (53,8%)	1 (1,3%)	42 (52,5%)	
AA TOTAL N=8 (10%)	0	8 (10%)	
SUMATORIO N=80	2 (2,5%)	78 (97,5%)	
FORMA DE PRESENTACIÓN	PRESENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS		
	SÍ	NO	
AA EN PLACA ÚNICA	6 (7,4%)	23 (28,4%)	NS

N=29 (35,8%)			
AA MULTIFOCAL N=44 (54,3%)	9 (11,1%)	35 (43,2%)	
AA TOTAL N=8 (9,9%)	1 (1,2%)	7 (8,6%)	
SUMATORIO N=81	16 (19,8%)	65 (80,2%)	
FORMA DE PRESENTACIÓN	PRESENCIA DE AFECTACIÓN UNGUEAL		VALOR DE LA "p"
	SÍ	NO	
AA EN PLACA ÚNICA N=28 (35,9%)	7 (19,2%)	21 (26,9%)	NS
AA MULTIFOCAL N=42 (53,8%)	9 (11,5%)	33 (42,3%)	
AA TOTAL N=8 (10,3%)	1 (1,3%)	7 (9%)	
SUMATORIO N=78	17 (21,8%)	61 (78,2%)	
FORMA DE PRESENTACIÓN	PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS		VALOR DE LA "p"
	SÍ	NO	
AA EN PLACA ÚNICA N=28 (37,3%)	3 (4%)	25 (33,3%)	NS
AA MULTIFOCAL N=40 (53,3%)	6 (8%)	34 (49,3%)	
AA TOTAL N=7 (9,3%)	0	7 (9,3%)	
SUMATORIO N=75	9 (12%)	66 (88%)	
FORMA DE PRESENTACIÓN	PRESENCIA DE ANAs		VALOR DE LA "p"
	SÍ	NO	
AA EN PLACA ÚNICA N=27 (35,5%)	1 (1,3%)	26 (34,2%)	NS
AA MULTIFOCAL N=41 (53,9%)	2 (2,6%)	39 (51,3%)	
AA TOTAL N=8 (10,5%)	1 (1,3%)	7 (9,2%)	
SUMATORIO N=76	4 (5,3%)	66 (86,4%)	

RELACIÓN ENTRE EL GÉNERO Y OTRAS VARIABLES (tabla XXII)

- i. **Relación entre el género (mujer/varón) y la respuesta global (buena/buena parcial/mala):** No se encontró asociación estadística entre estas variables.
- ii. **Relación entre el género (mujer/varón) y la respuesta global real (no buena total/buena total):** No se encontró asociación estadística entre estas variables aunque la $p=0,17$, muy cerca de ser estadísticamente significativa, podría demostrarnos asociación entre estas variables si ampliáramos el tamaño muestral. Los hombres responderían peor al tratamiento.
- iii. **Relación entre el género y la forma de presentación:** Se encontró asociación estadística entre estas variables ($p=0,03$). Las mujeres debutan sobre todo como AA multifocal y en placa única, aunque también como AA total. Los hombres debutan preferentemente como AA en múltiples placas y menos, como AA en placa única.
- iv. **Relación entre el género y los antecedentes familiares de alopecia areata:** No se encontró asociación estadística entre estas variables aunque la $p=0,07$, muy cerca de ser estadísticamente significativa, podría demostrarnos asociación entre estas variables si ampliáramos el tamaño muestral. Los varones tendrían más posibilidades de tener antecedentes familiares de AA.
- v. **Relación entre el género y las enfermedades autoinmunes:** No se encontró asociación estadística entre estas variables.
- vi. **Relación entre el género y la enfermedad tiroidea:** No se encontró asociación estadística entre estas variables
- vii. **Relación entre el género y la presencia de dermatitis atópica:** Se encontró asociación estadística entre estas variables ($p=0,04$). Los varones

tienen más prevalencia de dermatitis atópica que las mujeres.

- viii. **Relación entre el género y la presencia de vitiligo:** No se encontró asociación estadística entre estas variables.
- ix. **Relación entre el género y la presencia de diabetes mellitus tipo I:** No se encontró asociación estadística entre estas variables aunque la $p=0,07$, muy cerca de ser estadísticamente significativa, podría demostrarnos asociación entre estas variables si ampliáramos el tamaño muestral. Los varones tendrían mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 1.
- x. **Relación entre el género y la presencia de otras enfermedades:** No se encontró asociación estadística entre estas variables.
- xi. **Relación entre el género y la presencia de afectación ungueal:** No se encontró asociación estadística entre estas variables aunque la $p=0,13$ muy cerca de ser estadísticamente significativa, podría demostrarnos asociación entre estas variables si ampliáramos el tamaño muestral. Los varones tendrían mayor prevalencia de afectación ungueal
- xii. **Relación entre el género y la presencia de anticuerpos antitiroideos:** No se encontró asociación estadística entre estas variables.

Tabla XXII: Relación entre el género de los pacientes y otras variables.

GÉNERO	RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA "p"
	MALA	BUENA PARCIAL	BUENA TOTAL	
MUJER N=58 (72,5%)	15 (18,8%)	30 (37,5%)	13 (16,3%)	NS
VARÓN N=22 (27,5%)	8 (10%)	12 (15%)	2 (2,5%)	
SUMATORIO N=80	23 (28,8%)	42 (52,5%)	15 (18,8%)	
GÉNERO	RESPUESTA GLOBAL REAL AL TRATAMIENTO	VALOR DE LA "p"		

	MALA	BUENA		
MUJER N=58 (72,5%)	45 (56,3%)	13 (16,3%)	NS	
VARÓN N=22 (27,5%)	20 (25%)	2 (2,5%)	p=0,17	
SUMATORIO N=80	65 (81,2%)	15 (18,8%)		
GÉNERO	FORMA DE PRESENTACIÓN			VALOR DE LA
	AA EN PLACA ÚNICA	AA EN MÚLTIPLES PLACAS	AA TOTAL	“p”
MUJER N=58 (71,6%)	22 (27,2%)	28 (34,6%)	8 (9,9%)	p=0,03
VARÓN N=23 (28,4%)	7 (8,6%)	16 (19,8%)	0	
SUMATORIO N=81	29 (35,8%)	44 (54,3%)	8 (9,9%)	
GÉNERO	ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALOPECIA AREATA		VALOR DE LA “p”	
	SÍ	NO		
MUJER N=58 (72,5%)	3 (3,8%)	55 (68,8%)	NS	
VARÓN N=22 (27,5%)	4 (5%)	18 (22,5%)	p=0,07	
SUMATORIO N=80	7 (8,8%)	73 (91,3%)		
GÉNERO	ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS		TOTAL	
	SÍ	NO		
MUJER N=58 (71,6%)	18 (22,2%)	40 (49,4%)	NS	
VARÓN N=23 (28,4%)	5 (6,2%)	18 (22,2%)		
SUMATORIO N=81	23 (28,4%)	58 (71,6%)		
GÉNERO	ENFERMEDADES TIROIDEA ASOCIADA		TOTAL	
	SÍ	NO		
MUJER N=58 (71,6%)	16 (19,8%)	42 (51,9%)	NS	
VARÓN N=23 (28,4%)	5 (6,2%)	18 (22,2%)		

SUMATORIO N=81	21 (25,9%)	60 (74,1%)	
GÉNERO	DERMATITIS ATÓPICA ASOCIADA		TOTAL
	SÍ	NO	
MUJER N=57	8 (10%)	49 (61,3%)	p=0,04
VARÓN N=23	8 (10%)	15 (18,8%)	
SUMATORIO N=80	16 (20%)	64 (80%)	
GÉNERO	VITÍLIGO ASOCIADO		TOTAL
	SÍ	NO	
MUJER N=58 (71,6%)	4 (4,9%)	54 (66,6%)	NS
VARÓN N=23 (28,4%)	0 (%)	23 (28,4%)	
SUMATORIO N=81	4 (4,9%)	77 (95,1%)	
GÉNERO	DIABETES MELLITUS TIPO I ASOCIADA		TOTAL
	SÍ	NO	
MUJER N=57 (%)	0 (%)	57 (71,3%)	NS p=0,08
VARÓN N=23 (%)	2 (2,5%)	21 (26,3%)	
SUMATORIO N=80	2 (2,8%)	78 (97,5%)	
GÉNERO	OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS		TOTAL
	SÍ	NO	
MUJER N=58 (71,6%)	12 (14,8%)	46 (56,8%)	NS
VARÓN N=23 (28,4%)	4 (4,9%)	19 (23,5%)	
SUMATORIO N=81	16 (19,8%)	65 (80,2%)	
GÉNERO	AFECTACIÓN UNGUEAL		TOTAL
	SÍ	NO	
MUJER N=58 (77,3%)	14 (18,6%)	44 (58,7%)	NS p=0,13
VARÓN N=17 (22,7%)	7 (9,3%)	10 (13,3%)	
SUMATORIO N=75	21 (28%)	54 (72%)	
GÉNERO	ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS		TOTAL

	SÍ	NO	
MUJER N=54 (72%)	7 (9,3%)	47 (62,7%)	NS
VARÓN N=21 (28%)	2 (2,6%)	19 (25,3%)	
SUMATORIO N=75	9 (12%)	66 (88%)	

RELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO Y LAS DIFERENTES VARIABLES (tabla XXIII)

- i. **Respuesta global al tratamiento con presencia o no de enfermedades autoinmunes:** No se encontró asociación estadística entre estas 2 variables, tampoco cuando se agrupó la variable respuesta para analizar la respuesta global real.
- ii. **Respuesta global al tratamiento con antecedentes familiares de alopecia areata:** No se encontró asociación estadística entre estas 2 variables.
- iii. **Respuesta global al tratamiento con presencia de enfermedad tiroidea asociada:** No se encontró asociación estadística entre estas 2 variables aunque quedó cerca de la significación estadística ($p=0,07$) cuando se analizó la respuesta sin agruparla como respuesta real. Los pacientes con enfermedad tiroidea responderían peor al tratamiento.
- iv. **Respuesta global al tratamiento con dermatitis atópica asociada:** No se encontró asociación estadística entre estas 2 variables, tampoco cuando se agrupó la variable respuesta para analizar la respuesta global real.

- v. **Respuesta global al tratamiento con vitiligo asociado.** No se encontró asociación estadística entre estas 2 variables, tampoco cuando se agrupó la variable respuesta para analizar la respuesta global real.
- vi. **Respuesta global al tratamiento con diabetes tipo I asociada:** No se encontró asociación estadística entre estas 2 variables, tampoco cuando se agrupó la variable respuesta para analizar la respuesta global real.
- vii. **Respuesta global al tratamiento con afectación ungueal:** No se encontró asociación estadística entre estas 2 variables, tampoco cuando se agrupó la variable respuesta para analizar la respuesta global real.
- viii. **Respuesta global al tratamiento con presencia de desencadenante:** No se encontró asociación estadística entre estas 2 variables, tampoco cuando se agrupó la variable respuesta para analizar la respuesta global real, aunque los valores de la p en ambos análisis estuvieron muy cerca de la significación ($p=0,13$ y $p=0,07$ respectivamente). Aquellos pacientes en los que no ha existido un desencadenante, tendrían una respuesta global al tratamiento mejor.
- ix. **Respuesta global al tratamiento con alteraciones analíticas:** no se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables.
- x. **Respuesta global al tratamiento con presencia de ANAs:** No se encontró asociación estadística entre estas 2 variables, tampoco cuando se agrupó la variable respuesta para analizar la respuesta global real.

Tabla XXIII: Relación entre la respuesta global al tratamiento y otras variables

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS	RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA “p”
	MALA	PARCIAL	TOTAL	

NO N=58 (72,5%)	19 (23,8%)	30 (37,5%)	9 (11,3%)	NS
SÍ N=22 (27,5%)	4 (5%)	12 (15%)	6 (7,5%)	
SUMATORIO N=80	23 (28,8%)	42 (52,5%)	15 (18,8%)	
ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS	RESPUESTA GLOBAL REAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA “p”
	MALA	BUENA		
NO N=58 (72,5%)	49 (61,3%)	9 (11,3%)	NS	
SÍ N=22 (27,5%)	16 (20%)	6 (7,5%)		
SUMATORIO N=80	65 (81,3%)	15 (18,8%)		
ENFERMEDAD TIROIDEA ASOCIADA	RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA “p”
	MALA	PARCIAL	TOTAL	
NO N=60 (75%)	21 (26,3%)	29 (36,3%)	10 (12,5%)	p=0,07
SÍ N=20 (25%)	2 (2,5%)	13 (16,3%)	5 (6,3%)	NS
SUMATORIO N=80	23 (28,8%)	42 (52,5%)	15 (18,8%)	
ENFERMEDAD TIROIDEA ASOCIADA	RESPUESTA GLOBAL REAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA “p”
	MALA	BUENA		
NO N=60 (75%)	50 (62,5%)	10 (12,5%)	NS	
SÍ N=20 (25%)	15 (18,8%)	5 (6,3%)		
SUMATORIO N=80	65 (81,3%)	15 (18,8%)		
ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALOPECIA AREATA	RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA “p”
	MALA	PARCIAL	TOTAL	
NO N=73 (91,3%)	20 (25%)	38 (47,5%)	15 (18,8%)	NS
SÍ N=7 (8,8%)	3 (3,8%)	4 (5%)	0	
SUMATORIO N=80	23 (28,8%)	42 (52,5%)	15 (18,8%)	
ANTECEDENTES FAMILIARES DE	RESPUESTA GLOBAL REAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA “p”

ALOPECIA AREATA	MALA	BUENA		
NO N=73 (91,3%)	58 (72,5%)	15 (18,8%)	NS	
SÍ N=7 (8,8%)	7 (8,8%)	0 (%)		
SUMATORIO N=80	65 (81,3%)	15 (18,8%)		
DERMATITIS ATÓPICA ASOCIADA	RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA "p"
	MALA	PARCIAL	TOTAL	
NO N=63 (79,8%)	18 (22,8%)	32 (40,5%)	13 (16,5%)	NS
SÍ N=16 (20,3%)	5 (6,3%)	10 (12,7%)	1 (1,3%)	
SUMATORIO N=79	23 (29,1%)	42 (53,2%)	14 (17,7%)	
DERMATITIS ATÓPICA ASOCIADA	RESPUESTA GLOBAL REAL AL TRATAMIENTO		VALOR DE LA "p"	
	MALA	BUENA		
NO N=63 (79,8%)	50 (63,3%)	13 (16,5%)	NS	
SÍ N=16 (20,3%)	15 (19%)	1 (1,3%)		
SUMATORIO N=79	65 (82,3%)	14 (17,7%)		
VITÍLIGO ASOCIADO	RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA "p"
	MALA	PARCIAL	TOTAL	
NO N=76 (95%)	22 (27,5%)	40 (50%)	14 (17,5%)	NS
SÍ N=4 (5%)	1 (1,3%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)	
SUMATORIO N=80	23 (28,8%)	42 (52,5%)	15 (18,8%)	
VITÍLIGO ASOCIADO	RESPUESTA GLOBAL REAL AL TRATAMIENTO		VALOR DE LA "p"	
	MALA	BUENA		
NO N=76 (95%)	62 (77,5%)	14 (17,5%)	NS	
SÍ N=4 (5%)	3 (3,8%)	1 (1,3%)		
SUMATORIO N=80	65 (81,3%)	15 (18,8%)		

DIABETES MELLITUS TIPO I ASOCIADA	RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA "p"
	MALA	PARCIAL	TOTAL	
NO N=77 (97,5%)	22 (27,8%)	41 (51,9%)	14 (17,7%)	NS
SÍ N=2 (2,5%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0 (%)	
SUMATORIO N=79	23 (29,1%)	42 (53,2%)	14 (17,7%)	
DIABETES MELLITUS TIPO I ASOCIADA	RESPUESTA GLOBAL REAL AL TRATAMIENTO		VALOR DE LA "p"	
	MALA	BUENA		
NO N=77 (97,5%)	63 (79,7%)	14 (17,7%)	NS	
SÍ N=2 (2,5%)	2 (2,5%)	0		
SUMATORIO N=79	65 (82,3%)	14 (17,7%)		
DESENCADENANTE DE ALOPECIA AREATA	RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA "p"
	MALA	PARCIAL	TOTAL	
NO N=43 (62,3%)	11 (15,9%)	21 (30,4%)	11 (15,9%)	p=0,13
SÍ N=26 (37,7%)	10 (14,5%)	14 (20,3%)	2 (2,9%)	NS
SUMATORIO N=69	21 (30,4%)	35 (50,7%)	13 (18,8%)	
DESENCADENANTE DE ALOPECIA AREATA	RESPUESTA GLOBAL REAL AL TRATAMIENTO		VALOR DE LA "p"	
	MALA	BUENA		
NO N=43 (62,3%)	32 (46,4%)	11 (15,9%)	p=0,07	
SÍ N=26 (37,7%)	24 (34,8%)	2 (2,9%)		
SUMATORIO N=69	56 (81,2%)	13 (18,8%)	NS	
AFECTACIÓN UNGUEAL ASOCIADA	RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA "p"
	MALA	BUENA	TOTAL	
NO N=61 (78,2%)	17 (21,8%)	31 (39,7%)	13 (16,7%)	NS

SÍ N=17 (21,8%)	6 (7,7%)	9 (11,5%)	2 (2,6%)	
SUMATORIO N=78	23 (29,5%)	40 (51,3%)	15 (19,2%)	
AFECTACIÓN UNGUEAL ASOCIADA	RESPUESTA GLOBAL REAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA “p”
	MALA	BUENA		
NO N=61 (78,2%)	48 (61,5%)	13 (16,7%)		NS
SÍ N=17 (21,8%)	15 (19,2%)	2 (2,6%)		
SUMATORIO N=78	63 (80,8%)	15 (19,2%)		
ALTERACIONES ANALÍTICAS ASOCIADAS	RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA “p”
	MALA	PARCIAL	TOTAL	
NO N=59 (80,8%)	19 (26%)	29 (39,7%)	11 (15,1%)	p=0,008
SÍ N=14 (19,2%)	0 (%)	11 (15,1%)	3 (4,1%)	
SUMATORIO N= 73	19 (26%)	40 (54,8%)	14 (19,2%)	
ALTERACIONES ANALÍTICAS ASOCIADAS	RESPUESTA GLOBAL REAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA “p”
	MALA	BUENA		
NO N=59 (80,8%)	48 (65,8%)	11 (15,1%)		NS
SÍ N=14 (19,2%)	11 (15,1%)	3 (4,1%)		
SUMATORIO N=73	59 (80,8%)	14 (19,2%)		
PRESENCIA DE ANAs ASOCIADOS	RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA “p”
	MALA	PARCIAL	TOTAL	
NO N=72 (94,7%)	21 (27,6%)	38 (50%)	13 (17,1%)	NS
SÍ N=4 (5,3%)	0	3 (3,9%)	1 (1,3%)	
SUMATORIO N=76	21 (27,6%)	41 (53,9%)	14 (18,4%)	
PRESENCIA DE ANAs ASOCIADOS	RESPUESTA GLOBAL REAL AL TRATAMIENTO			VALOR DE LA “p”
	MALA	BUENA		

NO N=72 (94,7%)	59 (77,6%)	13 (17,1%)	NS
SÍ N=4 (5,3%)	3 (3,9%)	1 (1,3%)	
SUMATORIO N=76	62 (81,6%)	14 (18,4%)	

RELACIÓN ENTRE LA EDAD DE INICIO Y LAS DIFERENTES VARIABLES (tabla XXIV)

- i. **Relación entre el género y la edad de inicio de la alopecia areata:** Se encontró que existe relación significativa entre estas dos variables ($p=0,004$). Los varones tienen una edad de debut menor que las mujeres (12 años frente a 29,5).
- ii. **Relación entre la edad de inicio de la primera manifestación de alopecia areata y la forma de presentación:** No se encontró asociación estadística entre estas dos variables.
- iii. **Edad de inicio de la alopecia areata extensa y respuesta global mala, buena parcial o buena total:** No se encontró una relación estadísticamente significativa entre estas variables.
- iv. **Relación entre la edad de inicio de la primera manifestación de alopecia areata y la respuesta global real al tratamiento:** No se encontró una relación estadísticamente significativa entre estas variables aunque la $p=0,08$ sugiere que sí las encontraríamos si ampliáramos el tamaño muestral. A menor edad de inicio de la enfermedad, peor respuesta global.
- v. **Edad de inicio de la primera manifestación de alopecia areata y presencia de afectación ungueal:** Se encontró que existe relación

significativa entre estas dos variables ($p=0,03$). A menor edad de inicio, mayor presencia de afectación ungueal.

- vi. **Edad de inicio de la primera manifestación de alopecia areata y la presencia de otras enfermedades:** No se encontró una relación estadísticamente significativa entre estas variables.
- vii. **Edad de inicio de la primera manifestación de alopecia areata y presencia de antecedentes familiares:** No se encontró una relación estadísticamente significativa entre estas variables
- viii. **Edad de inicio de la primera manifestación de alopecia areata con presencia de otras enfermedades autoinmunes:** No se encontró una relación estadísticamente significativa entre estas variables.
- ix. **Edad de inicio de la primera manifestación de alopecia areata y presencia de enfermedad tiroidea asociada:** No se encontró una relación estadísticamente significativa entre estas variables
- x. **Edad de inicio de la primera manifestación de alopecia areata y presencia de dermatitis atópica asociada:** Se encontró relación estadísticamente significativa entre estas variables ($p=0,001$). Los pacientes que tienen la primera manifestación de AA más temprano, tienen más frecuentemente dermatitis atópica.

Tabla XXIV: relación entre la edad de inicio y las diferentes variables

SEXO N=81	EDAD DE INICIO DE LA ALOPECIA AREATA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
MUJER N= 58	29,5 [15-41]	p=0,004
VARÓN N= 23	12 [5-27]	

FORMA DE PRESENTACIÓN N= 81	EDAD DE INICIO DE LA ALOPECIA AREATA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
AA EN PLACA ÚNICA N=29	21 [12,5-38,5]	NS
AA EN MÚLTIPLES PLACAS N=44	24 [7-36,75]	
AA TOTAL N=8	22.5 [8,25-44,75]	
RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO N=80	EDAD DE INICIO DE LA ALOPECIA AREATA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
MALA RESPUESTA N=23	25 [8-40]	P=0,1 NS
RESPUESTA PARCIAL N=42	19 [7-32,5]	
RESPUESTA EXCELENTE N=15	31 [15-46]	
RESPUESTA GLOBAL REAL AL TRATAMIENTO	EDAD DE INICIO DE LA ALOPECIA AREATA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
MALA RESPUESTA N=65	21 [7-36,5]	p=0,081 NS
RESPUESTA EXCELENTE N=15	31 [15-46]	
AFECTACIÓN UNGUEAL N=78	EDAD DE INICIO DE LA ALOPECIA AREATA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
NO N=61	25 [15-40]	p=0,03
SÍ N=17	8 [4,5-34,5]	
PRESENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES N=81	EDAD DE INICIO DE LA ALOPECIA AREATA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"

NO N=65	21 [7,5-37]	NS
SÍ N=16	30 [11,25-49,75]	
ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALOPECIA AREATA	EDAD DE INICIO DE LA ALOPECIA AREATA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA “p”
NO N=73	23 [8-40]	NS
SÍ N=7	21 [6-36]	
PRESENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES	EDAD DE INICIO DE LA ALOPECIA AREATA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA “p”
NO N=58	21 [7-38,5]	NS
SÍ N=23	24 [15-35]	
PRESENCIA DE ENFERMEDAD TIROIDEA ASOCIADA	EDAD DE INICIO DE LA ALOPECIA AREATA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA “p”
NO N=60	22 [7,25-37,75]	NS
SÍ N=21	24 [11,5-38]	
PRESENCIA DE DERMATITIS ATÓPICA	EDAD DE INICIO DE LA ALOPECIA AREATA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA “p”
NO N=58	24 [14,25-40,75]	P=0,001
SÍ N=23	9 [5,25-17,25]	

RELACIÓN ENTRE LA EDAD DE INICIO DE ALOPECIA AREATA EXTENSA Y OTRAS VARIABLES (tabla XXV)

- i. **Edad de inicio de la alopecia areata extensa y el género:** Sí existe relación estadísticamente significativa entre estas dos variables ($p=0,01$). Los varones

comienzan con AA extensa de forma más precoz que las mujeres.

- ii. **Edad de inicio de alopecia areata extensa y asociación con otras enfermedades:** No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables.
- iii. **Edad de inicio de alopecia areata extensa y afectación ungueal:** No se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables.
- iv. **Edad de inicio de la alopecia areata extensa y antecedentes familiares de alopecia areata:** No se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables.
- v. **Edad de inicio de alopecia areata extensa con enfermedades autoinmunes asociadas:** No se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables.
- vi. **Edad de inicio de alopecia areata extensa y enfermedad tiroidea asociada:** No se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables.
- vii. **Edad de inicio de alopecia areata extensa y presencia de dermatitis atópica asociada:** Sí se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa ($p=0,009$) entre estas dos variables. Los pacientes con dermatitis atópica tenían una edad de inicio de AA extensa menor.

Tabla XXV: Relación entre la edad de inicio y otras variables.

GÉNERO	EDAD DE INICIO DE ALOPECIA AREATA EXTENSA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
MUJER N=58	31 [18,75-42,1]	p=0,01
VARÓN N=23	18 [6-28,5]	

ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES	EDAD DE INICIO DE ALOPECIA AREATA EXTENSA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
NO N=65	24 [12,75-38]	NS
SÍ N=16	32,5 [13,5-51]	
AFECTACIÓN UNGUEAL	EDAD DE INICIO DE ALOPECIA AREATA EXTENSA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
NO N=61	28,5 [18,5-41,5]	NS
SÍ N=17	13,5 [7-38,5]	
ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALOPECIA AREATA N=80	EDAD DE INICIO DE ALOPECIA AREATA EXTENSA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
NO N=73	26 [12,75-41,5]	NS
SÍ N=7	22 [9-37]	
ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS N=81	EDAD DE INICIO DE ALOPECIA AREATA EXTENSA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
NO N=58	23 [9-39,75]	NS
SÍ N=23	30 [19-40]	
ENFERMEDAD TIROIDEA ASOCIADA N=81	EDAD DE INICIO DE ALOPECIA AREATA EXTENSA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
NO N=60	24,5 [11,25-38,75]	NS
SÍ N=21	30 [18-40,5]	
DERMATITIS ATÓPICA ASOCIADA N=81	EDAD DE INICIO DE ALOPECIA AREATA EXTENSA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
NO N=64	29,5 [18,25-41,75]	p=0,009

SÍ N=16	13,5 [7-25,75]	
------------	----------------	--

RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN A ALOPECIA AREATA EXTENSA Y OTRAS VARIABLES (Tabla XXVI)

- i. **Tiempo de evolución a alopecia areata extensa y género:** No se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables.
- ii. **Tiempo de evolución a alopecia areata extensa y forma de presentación:** No se encontró relación entre estas variables.
- iii. **Tiempo de evolución a alopecia areata extensa y respuesta global mala, parcial o buena:** No se encontró relación estadísticamente significativa entre estas variables.
- iv. **Tiempo de evolución a areata extensa y presencia de otras enfermedades:** No se encontró relación entre estas dos variables.
- v. **Tiempo de evolución a alopecia areata extensa y afectación ungueal:** No se encontró relación estadísticamente significativa entre estas 2 variables.
- vi. **Tiempo de evolución a alopecia areata extensa y presencia de antecedentes familiares de alopecia areata:** No se encontró una relación estadísticamente significativa entre estas dos variables.
- vii. **Tiempo de evolución a alopecia areata extensa y enfermedades autoinmunes asociadas:** Sí se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables ($p=0,05$). Los pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas tenían un tiempo de evolución a AA extensa mayor.
- viii. **Tiempo de evolución a alopecia areata extensa y enfermedad tiroidea**

asociada: No se encontró relación estadísticamente significativa entre estas dos variables.

- viii. **Tiempo de evolución a extensa y dermatitis atópica asociada:** No se encontró relación estadísticamente significativa entre estas dos variables.

Tabla XXVI: relación entre el tiempo de evolución a AA extensa y otras variables

SEXO N=81	TIEMPO DE EVOLUCIÓN A ALOPECIA AREATA EXTENSA EN AÑOS (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA “p”
MUJER N=58	1 [0-2]	NS
VARÓN N=23	1 [0-3]	
FORMA DE PRESENTACIÓN	TIEMPO DE EVOLUCIÓN A ALOPECIA AREATA EXTENSA EN AÑOS (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA “p”
AA EN PLACA ÚNICA	1 [0-2,75]	NS
AA EN MÚLTIPLES PLACAS	1 [0-2]	
AA TOTAL	0 [0-0]	
RESPUESTA GLOBAL AL TRATAMIENTO	TIEMPO DE EVOLUCIÓN A ALOPECIA AREATA EXTENSA EN AÑOS (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA “p”
MALA N=23	1 [0,1-2]	NS
BUENA PARCIAL N=42	1,4 [0-2]	
EXCELENTE N=15	2 [1-3,5]	
ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES	TIEMPO DE EVOLUCIÓN A ALOPECIA AREATA EXTENSA EN AÑOS (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA “p”
NO N=65	1 [0-2]	NS
SÍ N=16	2 [0-3,75]	
AFECTACIÓN	TIEMPO DE EVOLUCIÓN A	VALOR DE LA “p”

UNGUEAL	ALOPECIA AREATA EXTENSA EN AÑOS (mediana, p25 y p75)	
NO N=61	1 [0-2]	NS
SÍ N=17	13,5 [7-38,5]	
ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALOPECIA AREATA N=80	TIEMPO DE EVOLUCIÓN A ALOPECIA AREATA EXTENSA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
NO N=73	1 [0-2]	NS
SÍ N=7	2 [1-2]	
ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS N=81	TIEMPO DE EVOLUCIÓN A ALOPECIA AREATA EXTENSA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
NO N=58	1 [0-2]	p=0,05
SÍ N=23	2 [1-3,5]	
ENFERMEDAD TIROIDEA ASOCIADA N=81	TIEMPO DE EVOLUCIÓN A ALOPECIA AREATA EXTENSA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
NO N=60	1 [0-2]	NS
SÍ N=21	2 [0-2-2,5]	
DERMATITIS ATÓPICA ASOCIADA N=81	TIEMPO DE EVOLUCIÓN A ALOPECIA AREATA EXTENSA (mediana, p25 y p75)	VALOR DE LA "p"
NO N=64	1,25 [0-2]	NS
SÍ N=16	1 [0-3]	

RELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA GLOBAL REAL AL TRATAMIENTO Y EL TIEMPO DESDE QUE EL PACIENTE DESARROLLÓ ALOPECIA AREATA EXTENSA HASTA QUE RECIBIÓ EL TRATAMIENTO (tabla XXVII)

Se llevó a cabo un análisis para demostrar si existe relación entre el momento de la enfermedad en que se pauta el tratamiento con la respuesta real al mismo. Este análisis solamente se llevó a cabo con los tratamientos sistémicos en monoterapia y la inmunoterapia. En ningún caso se encontró asociación estadística entre las variables por lo que se concluye que no se ha podido demostrar que el tiempo de evolución de la enfermedad influya en la respuesta al tratamiento.

Tabla XXVII: Relación entre la respuesta global real al tratamiento y el tiempo desde que el paciente desarrolló alopecia areata extensa hasta que recibió el tratamiento

TIPO DE TRATAMIENTO	RESPUESTA (frecuencia y porcentaje de pacientes)		TIEMPO (MESES) DESDE QUE EL PACIENTE DESARROLLÓ ALOPECIA AREATA EXTENSA HASTA QUE RECIBIÓ EL TRATAMIENTO	VALOR DE LA P
	No respuesta	Sí respuesta		
GLUCOCORTICOIDES (pauta continua)	3 (10,3%) pacientes	26 (89,7%) pacientes	15 [5-50]	NS
GLUCOCORTICOIDES (pauta en pulsos)	12 (24%) pacientes	38 (76%) pacientes	19 [10,5-84,5]	NS
DIFENCIPRONA	13 (46,4%) pacientes	15 (53,6%) pacientes	30 [12-60]	NS
OTROS INMUNOSUPRESORES	13 (50%) pacientes	13 (50%) pacientes	22 [14,5-44]	NS

c. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICO EVOLUTIVAS ESTUDIADAS

ANÁLISIS DEL CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA SF-12

- Relación entre la calidad de vida y la respuesta al tratamiento: En ningún caso se ha encontrado significación estadística aunque los resultados han estado al borde de la significación (probablemente por el bajo tamaño muestral).

Tabla XXVIII: Resultados globales del cuestionario de calidad de vida SF-12

TOTAL DE PACIENTES ENCUESTADOS N=33	COMPONENTE SUMARIO FÍSICO (CSF)	COMPONENTE SUMARIO MENTAL (CSM)
Mediana y rango	53,48 [45,02-57,06]	40,61 [26,09-49,61]

- Puntuación en el cuestionario (componente físico y mental) y relación con el género: aunque no se ha demostrado asociación estadísticamente significativa, parece que las mujeres tendrían puntuaciones más bajas en el componente mental, por tanto, mayor afectación psicológica con respecto a los hombres.

Tabla XXIX: Resultados por género del cuestionario de calidad de vida SF-12

Género	Componente físico	Componente mental
Mujer N=26	53,5 [42,9-56,9]	37,9 [26-44,7]
Hombre N=7	54,3 [53-58,9]	49,2 [39-53,9]
Valor de la "p"	NS	0,07 NS

- Puntuación del cuestionario de valoración de calidad de vida SF-12 según la respuesta al tratamiento: no ha podido demostrarse asociación estadísticamente significativa.

Tabla XXX: Puntuación del cuestionario de valoración de calidad de vida SF-12 según la respuesta al tratamiento

RESPUESTA AL TRATAMIENTO N=33	COMPONENTE SUMARIO FÍSICO (CSF)	VALOR DE LA "P"	COMPONENTE SUMARIO MENTAL (CSM)	VALOR DE LA "P"
MALA (Mediana y rango) N=10	53,61 [42,62-57,71]	P= 0,95 NS	43,99 [30,73-54,74]	P= 0,2 NS
PARCIAL (mediana y rango) N=14	54,22 [44,94-57,53]		40,61 [26,43-44,46]	
TOTAL (mediana y rango) N=9	53,48 [46,29-60,12]		26,12 [20,07-49,6]	
RESPUESTA AL TRATAMIENTO N=33	COMPONENTE SUMARIO FÍSICO (CSF)	VALOR DE LA "P"	COMPONENTE SUMARIO MENTAL (CSM)	VALOR DE LA "P"
MALA (Mediana y rango) N=10	53,61 [42,62-57,71]	P= 0,75 NS	43,99 [30,73-54,74]	P= 0,1 NS
BUENA (mediana y rango) N=23	53,48 [47,03-56,8]		40,18 [25,85-45,63]	
RESPUESTA AL TRATAMIENTO N=33	COMPONENTE SUMARIO FÍSICO (CSF)	VALOR DE LA "P"	COMPONENTE SUMARIO MENTAL (CSM)	VALOR DE LA "P"
MALA (Mediana y rango) N=24	53,61 [44,35-57,18]	P= 0,84 NS	40,9 [28,17-50,67]	P= 0,18 NS
TOTAL (mediana y rango) N=9	53,48 [46,29-60,12]		26,12 [20,07-49,6]	

- Datos de la puntuación del cuestionario en relación con la utilización de prótesis capilares: Aunque no se ha podido demostrar asociación estadísticamente significativa, la tendencia es que aquellos pacientes que utilizan peluca tienen peores índices de calidad de vida.

Tabla XXXI: Datos de la puntuación del cuestionario en relación con la utilización de prótesis capilares

Utilización de prótesis capilares	Componente físico	Componente mental
Sí (N=20)	54,4 [47,8-59,1]	31 [22-45,3]
No (N=3)	54,9	49,2
Valor de la "p"	NS	NS

- Datos de la puntuación del cuestionario en relación con la ingesta de ansiolíticos: no se ha podido demostrar que haya una asociación estadísticamente significativa y la tendencia es que las puntuaciones en los cuestionarios son similares en aquellos que utilizan ansiolíticos como en los que no.

Tabla XXXII: Datos de la puntuación del cuestionario en relación con la ingesta de ansiolíticos

Tratamiento con ansiolíticos	Componente físico	Componente mental
Sí (N=21)	53,5 [46,7-57,1]	40,6 [23,4-47,2]
No (N=12)	53,6 (40,5-58,3]	41,9 [32,8-51,5]
Valor de la "p"	NS	NS

- Relación entre la puntuación en el cuestionario y la edad de inicio de areata extensa y el tiempo de evolución a areata extensa. Aunque no se ha demostrado asociación estadísticamente significativa en ningún caso parece que:
 - A mayor edad de inicio: menor puntuación en el componente tanto físico como mental por lo que la calidad de vida sería menor en ambos aspectos.
 - A mayor tiempo de evolución: menor puntuación en el componente físico (disminuiría la calidad de vida a este nivel) pero mayor puntuación en el componente mental (aumentaría la calidad de vida a este nivel).

Tabla XXIII: Relación entre la puntuación en el cuestionario y la edad de inicio de areata extensa y el tiempo de evolución a areata extensa.

	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN		VALOR DE LA P
	COMPONENTE FÍSICO	COMPONENTE MENTAL	
EDAD DE INICIO DE ALOPECIA AREATA EXTENSA	-0,099	-0,18	NS
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE ALOPECIA AREATA EXTENSA	-0,123	0,07	NS

ANÁLISIS DEL CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA ESPECÍFICO DE ALOPECIA AREATA

- i. Relación entre la calidad de vida y la respuesta al tratamiento. En ningún caso se ha encontrado asociación estadísticamente significativa.
- Puntuación en el cuestionario y género del paciente (*tabla XXIX*): Aunque no se pudo demostrar asociación estadísticamente significativa, parece que las mujeres tendrían peores índices de calidad de vida (mayores puntuaciones)

Tabla XXXIV: Relación entre la calidad de vida y la respuesta al tratamiento según el género.

Género	Mediana y rango	Valor de la "p"
Mujer N=26	5,52 [3,44-7,99]	NS
Hombre N=7	3,18 [0,87-8,18]	

- Datos de la puntuación del cuestionario en relación con la respuesta global (*tablas XXXV y XXXVI*): no se ha conseguido demostrar una asociación estadísticamente significativa.

Tabla XXXV: Datos de la puntuación del cuestionario en relación con la respuesta global dividida en 3 categorías.

Respuesta	Mediana y rango	Valor de la "p"
Mala N=10	4,57 [2,24-7,12]	NS
Buena parcial N=14	5,45 [3,38-8,14]	
Excelente N=9	6,03 [3,16-8,21]	

Tabla XXXVI: Datos de la puntuación del cuestionario en relación con la respuesta global real.

Respuesta global real	Mediana y rango	Valor de la "p"
Mala N=24	5,13 [3,18-7,91]	NS
Excelente N=9	6,03 [3,16-8,2]	

Tabla XXXVII: Datos de la puntuación del cuestionario en relación con la respuesta global agrupando la respuesta excelente y buena parcial como "buena".

Respuesta global	Mediana y rango	Valor de la "p"
Mala N=10	4,57 [2,24-7,12]	NS
Buena N=24	5,68 [3,44-8,13]	

- Tabla XXXVIII: Datos de la respuesta a cada uno de los enunciados del cuestionario en función de la respuesta global al tratamiento

	RESPUESTA GLOBAL						VALOR DE LA "p"
	MALA		PARCIAL		TOTAL		
	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	
Síntomas subjetivos							
Me siento incómodo/a al usar una peluca	6	4	12	2	8	1	NS
Suelo ocultar mi alopecia con sombreros y pañuelos	5	5	9	5	6	3	NS
Me siento mal por el aspecto de mi pelo, de mis pestañas y mis cejas	6	4	13	1	7	2	NS
Me preocupa tener esta enfermedad del pelo el resto de mi vida	7	3	14	0	8	1	0,05

No puedo dejar de pensar en mi enfermedad del pelo	5	5	8	6	5	4	NS
Me preocupa que la alopecia se extienda	4	6	11	3	8	1	0,04
No me quito la peluca/pañuelo delante de mis personas de confianza: amigos, familia	4	6	5	9	2	7	NS
Me gasto mucho dinero en cuidar mi cabello	4	6	8	6	4	5	NS
Tengo miedo de que mis hijos tengan alopecia areata	7	3	8	6	4	5	NS
Relaciones con los demás							
Creo que a la gente le parece desagradable mirarme	1	9	3	11	3	6	NS
Creo que otras personas se dan cuenta de mi problema del cabello/cejas/pestañas	8	2	11	3	5	4	NS
Tengo miedo de que otras personas piensen que mi cabello no está aseado correctamente	3	7	3	11	3	6	NS
Me da vergüenza acudir a una fiesta con el pelo así	3	7	8	6	4	5	NS
Tengo que explicarles a los demás qué es lo que me ocurre en el pelo	5	5	4	10	5	4	NS
Tengo la sensación de que muchas personas tienen miedo de que pueda contagiarles alguna enfermedad	1	9	0	14	1	8	NS
Tengo dificultades en la esfera sexual por mi alopecia areata	2	8	4	10	4	5	NS
Tengo dificultad para establecer relaciones con amigos y/o familiares	0	10	4	10	1	8	0,08 NS
Mi trabajo y/o mis estudios han empeorado por mi alopecia areata	3	7	7	7	3	6	NS
Síntomas objetivos							
Se me ve el cuero cabelludo	7	3	11	3	6	3	NS
Se me caen mechones de pelo cuando me peino o me lavo la cabeza	5	5	6	8	5	4	NS
Me pica el cuero cabelludo	5	5	5	9	4	5	NS

- *Tabla XXXIX: Datos de la respuesta a cada uno de los enunciados del cuestionario en función de la respuesta global real al tratamiento*

	RESPUESTA GLOBAL REAL				VALOR DE LA "p"
	MALA		EXCELENTE		
Síntomas subjetivos	SÍ	NO	SÍ	NO	
Me siento incómodo/a al usar una peluca	18	6	8	1	NS
Suelo ocultar mi alopecia con sombreros y pañuelos	14	10	6	3	NS
Me siento mal por el aspecto de mi pelo, de mis pestañas y mis cejas	19	5	7	2	NS
Me preocupa tener esta enfermedad del pelo el resto de mi vida	21	3	8	1	NS
No puedo dejar de pensar en mi enfermedad del pelo	13	11	5	4	NS
Me preocupa que la alopecia se extienda	15	9	8	1	P=0,14 NS
No me quito la peluca/pañuelo delante de mis personas de confianza: amigos, familia	9	15	2	7	NS
Me gasto mucho dinero en cuidar mi cabello	12	12	4	5	NS
Tengo miedo de que mis hijos tengan alopecia areata	15	9	4	5	NS
Relaciones con los demás					
Creo que a la gente le parece desagradable mirarme	4	20	3	6	NS
Creo que otras personas se dan cuenta de mi problema del cabello/cejas/pestañas	19	5	5	4	P=0,17 NS
Tengo miedo de que otras personas piensen que mi cabello no está aseado correctamente	6	18	3	6	NS
Me da vergüenza acudir a una fiesta con el pelo así	11	13	4	5	NS
Tengo que explicarles a los demás qué es lo que me ocurre en el pelo	9	15	5	4	NS
Tengo la sensación de que muchas personas tienen miedo de que pueda contagiarles alguna	1	23	1	8	NS

enfermedad					
Tengo dificultades en la esfera sexual por mi alopecia areata	6	18	4	5	NS
Tengo dificultad para establecer relaciones con amigos y/o familiares	4	20	1	8	NS
Mi trabajo y/o mis estudios han empeorado por mi alopecia areata	10	14	3	6	NS
Síntomas objetivos					
Se me ve el cuero cabelludo	18	6	6	3	NS
Se me caen mechones de pelo cuando me peino o me lavo la cabeza	11	13	4	4	NS
Me pica el cuero cabelludo	10	14	4	5	NS

- Relación entre el índice de calidad de vida y la utilización de prótesis capilares: No se ha podido demostrar que aquellos que utilizan prótesis capilares tengan peores índices de calidad de vida pero sí parece que esa es la tendencia. No obstante, el bajo tamaño muestral es un factor limitante.

Tabla XL: Relación entre el índice de calidad de vida y la utilización de prótesis capilares

		NÚMERO DE PACIENTES	PUNTUACIÓN EN EL CUESTIONARIO	VALOR DE LA "p"
UTILIZACIÓN DE PRÓTESIS CAPILARES	SÍ	20	6,4	NS
	NO	3	5,4 [4,82-8,09]	

- Relación entre el índice de calidad de vida y la necesidad de tratamiento ansiolítico o antidepresivo. No se ha podido demostrar que aquellos que tomen tratamiento antidepresivo/ansiolítico tengan peores índices de calidad de vida pero sí parece que esa es la tendencia. No obstante, el

bajo tamaño muestral es un factor limitante.

Tabla XLI: Relación entre el índice de calidad de vida y la necesidad de tratamiento ansiolítico o antidepresivo.

		NÚMERO DE PACIENTES	PUNTUACIÓN EN EL CUESTIONARIO	VALOR DE LA "p"
NECESIDAD DE TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO O ANSIOLÍTICO	SÍ	21	5,7 [3,4-7,6]	NS
	NO	12	4,7 [2,7-8,2]	

- Relación entre el índice de calidad de vida y la edad de inicio de alopecia areata extensa: Aunque no pudo demostrarse que la relación fuera estadísticamente significativa, parece que a menor edad de inicio, mayor puntuación en el cuestionario y por tanto, peores índices de calidad de vida.
- Relación entre el índice de calidad de vida y el tiempo de evolución de la enfermedad: Aunque no pudo demostrarse que la relación fuera estadísticamente significativa, parece que a mayor tiempo de evolución, menor puntuación en el cuestionario y por tanto, mejores índices de calidad de vida. Los pacientes irían aceptando poco a poco la enfermedad y por ello mejoran los índices de calidad de vida.

Tabla XLII: Relación entre el índice de calidad de vida y el tiempo de evolución de la enfermedad

	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN	VALOR DE LA "p"
EDAD DE INICIO DE ALOPECIA AREATA EXTENSA	-0,096	NS
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE ALOPECIA AREATA EXTENSA	-0,12	NS

a. FACTORES ASOCIADOS A BUENA RESPUESTA TERAPÉUTICA DE LA ALOPECIA AREATA

Se realizó un análisis multivariante de tipo regresión logística con finalidad estimativa (*tabla XXXIII*). Se estableció como variable dependiente la respuesta global al tratamiento, siendo ésta, la respuesta excelente por un lado y por otro la respuesta mala (que incluye mala y buena parcial). Se incluyeron las variables que alcanzaron mayor significación estadística en el análisis univariante y que tenían relevancia clínica. El modelo máximo incluyó las siguientes variables:

Variable dependiente: respuesta global al tratamiento

- Edad de inicio de la primera manifestación de alopecia areata: Por cada año que aumenta la edad de debut, aumenta en un 3% la posibilidad de presentar buena respuesta. Este resultado no fue estadísticamente significativo pero sí quedó cerca de la significación estadística ($p=0,08$)
- Enfermedad tiroidea asociada: Este resultado no fue estadísticamente significativo.
- Enfermedades autoinmunes asociadas: Este resultado no fue estadísticamente significativo.

Tabla XLIII: Factores asociados a mejor respuesta terapéutica.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
VARIABLE	ODDS RATIO	VALOR DE LA "p"
EDAD DE INICIO DE LA PRIMERA MANIFESTACIÓN DE ALOPECIA AREATA	1,036 (0,996-1,077)	p=0,078
ENFERMEDAD TIROIDEA ASOCIADA	0,73 (0,079-6,807)	p=0,783

ENFERMEDADES ASOCIADAS	AUTOINMUNES	2,307 19,407)	(0,274-	p=0,442
------------------------	-------------	------------------	---------	---------

De estos resultados se deduce que no se ha conseguido encontrar ningún factor que permita predecir la respuesta terapéutica.

b. TRATAMIENTOS ASOCIADOS A MEJOR RESPUESTA.

Se realizó un análisis multivariante de tipo regresión logística con finalidad estimativa de la respuesta a cada uno de los tratamientos (*tabla XXXIV*). La variable dependiente fue la respuesta a cada uno de los tratamientos de tal forma que sólo se da por buena la respuesta excelente y la respuesta buena parcial y mala quedan categorizadas como “mala respuesta”. Se incluyeron los tratamientos que fueron usados en monoterapia, que alcanzaron mayor significación estadística en el análisis univariante y que tenían relevancia clínica. El modelo máximo incluyó las siguientes variables:

- Expectante (tratamiento de referencia con el que se compara): 25 casos. 23 (92%) con mala respuesta y 2 (8%) con buena respuesta.
- Glucocorticoides orales (pauta continua): 24 casos. 14 (58,3%) con mala respuesta y 10 (41,7%) con buena respuesta. Este tratamiento aumenta la posibilidad de buena respuesta en 5,93 veces con respecto al tratamiento expectante (1,11-31,62) ajustado por el tiempo desde que el paciente desarrolló AA.
- Metotrexato: 7 casos. 5 (71,4%) con mala respuesta y 2 (28,6%) con buena respuesta. Este tratamiento aumenta la posibilidad de buena respuesta en 3,76

veces con respecto al tratamiento expectante (0,42-33,9) ajustado por el tiempo desde que el paciente desarrolló AA.

- Azatioprina: 8 casos. 5 (62,5%) con mala respuesta y 3 (37,5%) con buena respuesta. Este tratamiento aumenta la posibilidad de buena respuesta en 5,96 veces con respecto al tratamiento expectante (0,77-45,88) ajustado por el tiempo desde que el paciente desarrolló AA.
- Difenciprona: 28 casos. 24 (85,7%) con mala respuesta y 4 (14,3%) con buena respuesta. Este tratamiento aumenta la posibilidad de buena respuesta en 2,93 veces con respecto al tratamiento expectante (0,34-25,04) ajustado por el tiempo desde que el paciente desarrolló AA.
- Fototerapia: 10 casos. 8 (80%) con mala respuesta y 2 (20%) con buena respuesta. Este tratamiento aumenta la posibilidad de buena respuesta en 1,84 veces con respecto al tratamiento expectante (0,30-11,22) ajustado por el tiempo desde que el paciente desarrolló AA.
- Glucocorticoides (pulsos): 29 casos. 16 (55,2%) con mala respuesta y 13 (44,8%) con buena respuesta. Este tratamiento aumenta la posibilidad de buena respuesta en 9,64 veces con respecto al tratamiento expectante (1,88-49,29) ajustado por el tiempo desde que el paciente desarrolló AA. Ha sido el único tratamiento que ha presentado un resultado estadísticamente significativo.

Tabla XLIV: Tratamientos asociados a mejor respuesta

TRATAMIENTO	ODDS RATIO	INTERVALO DE CONFIANZA	VALOR DE LA "p"
EXPECTANTE			
GLUCOCORTICOIDE ORAL (PAUTA CONTÍNUA)	5,931	1,113-31,617	0,037
METOTREXATO	3,765	0,418-33,899	0,237
AZATIOPRINA	5,960	0,774-45,880	0,087
DIFENCIPRONA	1,838	0,301-11,217	0,51
FOTOTERAPIA	2,93	0,343-25,039	0,326
PULSOS DE GLUCOCORTICOIDE	9,639	1,885-49,293	0,007

DISCUSIÓN

En este trabajo se estudian por primera vez y de forma prospectiva los factores pronósticos asociados a una mejor respuesta terapéutica, así como la efectividad de los diferentes tratamientos existentes para la alopecia areata extensa. Esto ha sido posible gracias a la existencia de Unidades de Tricología en Centros de referencia españoles entre los que se encuentran los Servicios de Dermatología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, Clínica Grupo de Dermatología Pedro Jaén de Madrid, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Hospital Virgen Macarena de Sevilla, Hospital San Cecilio y Virgen de las Nieves de Granada, Hospital Clinic de Barcelona, Hospital Reina Sofía de Córdoba y Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

Hasta la fecha, existen muchas series de casos publicadas de esta enfermedad, pero muy pocas si nos centramos en la forma extensa que es el objeto de nuestro estudio. En cualquier caso es difícil obtener conclusiones estadísticamente significativas y congruentes en la mayoría de los estudios. Esto conlleva una gran dificultad a la hora de predecir el comportamiento evolutivo según el tratamiento e incluso según las variables epidemiológicas asociadas.

Tabla XLV: Series publicadas de alopecia areata

AUTORES	NÚMERO DE PACIENTES	HALLAZGOS RELEVANTES
García-Hernández M. et al ¹¹⁸	110	<ul style="list-style-type: none"> • La atopia no es un factor de mal pronóstico. • Indican peor pronóstico: <ol style="list-style-type: none"> a) Historia familiar b) Afectación ungueal. c) Menor edad en el debut.
Tosti A. et al. 2006 ¹⁰⁵	191	El objetivo del estudio es la alopecia areata (no se centra en la forma extensa).

		<ul style="list-style-type: none"> • 128 pacientes tenían una forma leve. • 63 pacientes tenían una forma extensa. • 55/128 tenían otra enfermedad autoinmune asociada. • Media de seguimiento 17,74 años. • 66 pacientes sin clínica en el momento del estudio (sólo 1 de 11 pacientes con AA total). • La clínica empeoraba con el tiempo (a mayor tiempo de evolución más extensión). • A menor edad de debut, peor pronóstico. • A mayor extensión de la enfermedad en el debut, peor pronóstico. • La respuesta a la inmunoterapia tópica se asocia a mejor pronóstico.
Vañó-Galván S. et al ²³⁴	132	<ul style="list-style-type: none"> • 132 pacientes (80 con AAU y 52 con AAT). • La mediana entre la presentación de la primera clínica de AA y el desarrollo de AA extensa fue de un año. • Respuesta inicial al tratamiento en el 64% de los pacientes aunque sólo 14% tenían una respuesta mantenida en el tiempo. • Efectos adversos de la medicación en el 33% de los pacientes. • Factores asociados a peor pronóstico: la presencia de AAU y los antecedentes familiares de AA.
Yong Hyun Jang et al ⁶⁴	61	<p>Se estudia la alopecia areata en el anciano (mayores de 60 años). No se centra en la AA extensa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se observa asociación entre el pelo más canoso y la extensión de la AA. • En general, enfermedad más leve y buena respuesta a los tratamientos.
Goh C. et al ⁵⁰	513	Datos de mal pronóstico: dermatitis atópica, enfermedad tiroidea y otras enfermedades autoinmunes, historia familiar de AA.

Barahmani, N. et al. ²³⁵	2613 casos y 558 controles	Estudio de casos-controles. La atopia y las enfermedades autoinmunes se asocian con la presencia de AA y con la severidad.
Seyrafi H. et al. ²³⁶	123	Estudio en la población iraní. 57 hombres y 66 mujeres. En la mayoría de los pacientes la primera manifestación de la enfermedad fue en las dos primeras décadas de la vida. <ul style="list-style-type: none"> • Se hallaron autoanticuerpos en el 51,4% de los pacientes pero no se asociaron a la extensión de la AA ni al tiempo de evolución. • Presentaban alteraciones tiroideas el 8,9% de los pacientes. • En este estudio no se encontró que a menor edad de debut, mayor extensión o mayor duración de la enfermedad.
Tan E. et al. ²³⁷	219	Estudio en la población de Singapur. <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de AA: 3,8%. • Hombres/mujeres 1:1,3. • La mayoría tuvieron su primer episodio antes de los 40 años. • De los que debutaron antes de los 40 años , el 36,5% lo hizo como AA extensa frente al 5,5% de los que lo hicieron a partir de la quinta década de la vida. • El 10,9% presentó alteraciones ungueales. • El 60,7% de los pacientes presentaba historia personal o familiar de atopia pero no se asociaba a la severidad. • Otras enfermedades asociadas: enfermedad tiroidea 2,3%, vitíligo 4,1%; DM 3,2%; Síndrome de Down 1,4%; Artritis reumatoide 0,9%; Historia familiar 4,9%; • Tratamiento de primera línea: para formas localizadas infiltraciones de acetónido de triamcinolona mientras que el dibutiléster del ácido escuárico se utilizó para formas extensas. • Factores de mal pronóstico: clínica extensa, menor edad en el debut,

		<p>síndrome de Down.</p> <ul style="list-style-type: none"> • El 9,8% de los pacientes identificaba el estrés emocional previo al debut.
Cho H. et al. ¹⁰⁴	287	<p>Dividieron a los pacientes en 2 grupos (los que debutaban de forma precoz y los que debutaban de forma tardía).</p> <ul style="list-style-type: none"> • La presencia de historia familiar, alteraciones ungueales y dermatitis atópica eran más comunes en los que debutaban de forma precoz. • En los que tenían un debut precoz, la presencia de historia familiar o AAU se asociaba a peor pronóstico, no así en los que tuvieron un debut tardío.
Sharma V. et al ⁴¹	808	<p>532 hombres y 276 mujeres con AA. 572 controles sanos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de AA 0,7%. • 46% de las mujeres tuvieron un debut durante la infancia frente al 19% de los varones. • 19% presentaba AA extensa. • El debut en las dos primeras décadas se asociaba a mayor extensión de la enfermedad, especialmente en el sexo masculino. • Variables que asocian peor pronóstico: antecedentes familiares de AA, alteraciones ungueales, antecedentes familiares de vitíligo. • La dermatitis atópica se asocia con la presencia de la enfermedad pero no con la extensión.
Safavi KH. et al ³⁸	530	<ul style="list-style-type: none"> • Media de edad al diagnóstico: 33,6. 259 varones. • La incidencia aumenta en la tercera y cuarta década de la vida y disminuye a partir de la sexta década.
Ro B. et al. ²³⁸	905	<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de AA: 1,5%. Hombres/mujeres: 1,3:1. • La incidencia más alta se da en la tercera y la cuarta década de la vida. • 11,5% de los pacientes tenían antecedentes familiares. • 46,7% de los pacientes tenían una única placa cuya localización más frecuente era la región occipital. • Otras enfermedades asociadas:

		<p>dermatitis seborreica, dermatitis atópica, hepatitis, hipertensión, cirugía cardíaca, enfermedad tiroidea, enfermedad pulmonar y vitíligo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes cuyo área afectada era menor de 50 cm² no existían diferencias entre el tratamiento con infiltraciones de corticoides y la inmunoterapia. Si el área era mayor de 50 cm² era más efectiva la inmunoterapia.
Guzmán-Sánchez D. et al. ⁴⁰	187	<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia 0,57% • Predominio de mujeres (57,7%) • Ningún paciente tenía antecedentes familiares de AA. • 33 pacientes con historia familiar de DM tipo 2. • 14 pacientes con dermatitis atópica • 60 pacientes habían sido vacunados durante los 6 meses previos. • Niveles de ASLO normales.
Yang S. et al. ⁴²	1032	<p>Estudio en la población china.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hombres/mujeres 1,1:1 • Edad de debut: 28,98 +/- 13,43. No hay diferencias en este aspecto entre hombres y mujeres. El 82,6% de los pacientes presentó el primer episodio en las primeras cuatro décadas de la vida. • Prevalencia de AA en familiares de primer, segundo y tercer grado: 1,6%, 0,19% y 0,03% fue significativamente mayor que en la población sana. • A menor edad de debut, mayor extensión y gravedad de la enfermedad. • La heredabilidad en primer, segundo y tercer grado fue de 47,16%, 42,53% y 22,29% sugiriendo un modelo de herencia poligénico con especial importancia de los factores ambientales como las infecciones y el factor psicológico.
Xiao F. et al. ⁴⁶	226	<ul style="list-style-type: none"> • Estudia la alopecia areata en la

		<p>infancia en la población china (<16 años).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niños/niñas: 1,4:1. Los niños tenían generalmente mayor extensión. • A menor edad de debut, mayor severidad. • 67 pacientes habían presentado episodios previos de AA. • 6 pacientes tenían otra enfermedad asociada (2,65%). • 25 pacientes presentaron antecedentes familiares de AA (11,06%). • La prevalencia de AA en primer, segundo y tercer grado fue de 2,87%, 0,40% y 0,13%.
Tan E. et al. ⁴⁴	392	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio en niños en la población de Singapur. • Niñas/niños: 1:1,4. • Media de edad al diagnóstico 11,2 • Las niñas parece que tenían una clínica más extensa. • Presentaron antecedentes familiares 33 pacientes (8,4%) • Indicadores de mala respuesta al tratamiento: menor edad al diagnóstico, varios episodios de AA, síndrome de Down y mayor extensión.

a. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS DE LA ALOPECIA AREATA EXTENSA.

La mayor parte de los pacientes de nuestro estudio proviene de la Comunidad de Madrid. Esto se debe, en gran parte, a la existencia de la Unidad de Tricología del Ramón y Cajal que acoge gran parte de los pacientes. También, existe un número importante de pacientes de la comunidad de Cataluña y Andalucía, donde existen dermatólogos de referencia en este campo.

- **Género:** Dentro de nuestra serie, existe un claro predominio de las mujeres

(58 versus 23 varones). Debido a la naturaleza de la enfermedad, sin apenas sintomatología clínica limitante y cuyo principal problema es el estético, esto supone un sesgo importante al ser el sexo femenino el que consulta más y el que más tiempo permanece durante el seguimiento. De hecho, la incidencia de alopecia areata parece ser similar en hombres y mujeres, aunque algunos estudios dan mayor incidencia a los varones²³⁸ y otros a las mujeres⁴³. Al relacionar el sexo con el resto de variables se encontró que:

- Los varones tienen una edad de debut inferior y más prevalencia de dermatitis atópica asociada. Este hallazgo ha sido descrito también en distintas publicaciones.⁴⁷ Las mujeres debutan sobre todo como AA multifocal y en placa única, aunque también como AA total. Los hombres debutan preferentemente como AA en múltiples placas y menos, como AA en placa única. Este hallazgo es difícil compararlo con los resultados de la literatura ya que en pocas ocasiones se recoge este dato. Sí está descrito que los varones en general tienen formas más extensas de la enfermedad.²³⁹
- El perfil clínico-epidemiológico del paciente en seguimiento por alopecia areata extensa, es una mujer cuyo debut de la enfermedad se ha producido entorno a los 23 años (este es un dato novedoso ya que la serie más larga hasta ahora descrita de pacientes con AA extensa²³⁴ no hace referencia a esta información).
- En cuanto a la **edad de inicio de la primera manifestación de la enfermedad** tuvo una mediana de 23, con el 75% de los pacientes por debajo de los 37,5 años, lo que es consistente con el resto de los estudios.⁴⁰ En la

mayoría de los pacientes pasó 1 año aproximadamente desde el inicio de la enfermedad hasta que se presentó como areata extensa. Este dato también lo señalan en la literatura²³⁴, por lo que parece lógico pensar que aquellos pacientes con alopecia areata en placas de largo tiempo de evolución tienen buen pronóstico. En nuestro estudio, en el análisis estadístico se encontró además:

- A menor edad de inicio de la enfermedad, mayor prevalencia de dermatitis atópica y afectación ungueal, lo que es similar a lo que se ha descrito en algunas series de casos.²⁴⁰ Así mismo se observó que los varones tenían una edad de debut menor que las mujeres, tal como se ha descrito previamente.
- En el análisis multivariante, aunque los resultados no tuvieron significación estadística, se asoció la menor edad de debut a peor pronóstico (peor respuesta al tratamiento). Esto es consistente con lo que se refleja en la literatura.¹¹⁸
- En 7 pacientes (8,8%) se encontraron **antecedentes familiares** de AA. Esto es similar a lo que ocurre en las otras series de casos^{238,237}. En muchas de las series descritas, asocian esta variable a un mal pronóstico dentro de la enfermedad. En nuestro estudio, al relacionarlo con la respuesta global al tratamiento, no se observó asociación estadísticamente significativa. Sí se encontró cerca de la significación estadística, que los varones tendrían más antecedentes familiares de AA. Este hallazgo también se ha descrito en la literatura.⁴⁷
- En nuestro estudio, la enfermedad autoinmune más frecuentemente asociada fue la **enfermedad tiroidea** (21 pacientes, 25,9%). Estos datos son

consistentes con los de la serie de Vañó y cols.²³⁴ en los que la prevalencia de patología tiroidea en estos pacientes fue del 19,7%. Otros estudios tienen resultados que van desde el 3% al 25%^{104,237}. La presencia de anticuerpos antitiroideos fue la alteración analítica más frecuentemente encontrada. En el análisis estadístico se encontró:

- Asociación estadísticamente significativa con la forma de presentación ($p=0,05$). Aquellos que debutan como AA total tienen mayor prevalencia de enfermedad tiroidea que los que debutan como AA en múltiples placas y estos a su vez que como los que debutan como AA en placa única.
- Estuvieron cerca de la significación estadística al relacionarlo con la respuesta global al tratamiento ($p=0,07$). Los pacientes con enfermedad tiroidea presentarían una peor respuesta global. Además, esta observación también se vio en el análisis multivariante, aunque los resultados no tuvieron significación estadística. Esto es consistente con los hallazgos publicados, en los que se asocia la presencia de enfermedad tiroidea a peor pronóstico.²⁴¹
- En nuestro estudio, 16 pacientes presentaban **dermatitis atópica** (20%), valores similares a otras series. En el análisis estadístico se encontró:
 - A menor edad de inicio de la enfermedad y menor edad de inicio de alopecia areata extensa, mayor prevalencia de dermatitis atópica. Los varones, a su vez, tienen mayor prevalencia de atopia. Estos hallazgos son similares a los descritos en otros artículos¹⁰⁴ y son coherentes con la historia natural de la enfermedad, al ser la dermatitis atópica una enfermedad mucho más frecuente en niños.
- Existía **afectación ungueal** en el 21,8% de los pacientes. La alteración más frecuentemente encontrada fue la traquioniquia (12,3%). Esta frecuencia es

similar a la que se incluye en otras series, aunque generalmente el trastorno más frecuente es el pitting ungueal.¹¹⁹ En el análisis estadístico se encontró:

- Asociación estadísticamente significativa con la edad de inicio de la enfermedad ($p=0,03$) por lo que a menor edad de inicio, mayor prevalencia de afectación ungueal, tal como se describe en la literatura.¹¹⁹
 - Estuvieron cerca de la significación estadística al relacionarlo con el sexo ($p=0,13$) lo que significaría que probablemente si tuviéramos un tamaño muestral mayor se encontraría asociación significativa. Los varones tendrían mayor grado de afectación ungueal que las mujeres, lo que es lógico si pensamos que la alopecia areata debuta generalmente con formas más extensas y más precoces en el sexo masculino.
- En cuanto al **desencadenante**, en 25 pacientes (36,2% de los encuestados) se encontró que el estrés emocional fue la causa identificable más frecuente, seguida en la distancia, por las infecciones (2 pacientes, 2,8%).²³⁷ En el análisis estadístico se encontró:
 - Estuvieron cerca de la significación estadística al relacionarlo con la respuesta global real al tratamiento ($p=0,07$). Aquellos pacientes que presentan un desencadenante conocido, presentaría peor respuesta global real. Generalmente es una variable que no se analiza con el pronóstico ni con la respuesta a los tratamientos por lo que no hemos encontrado datos en la literatura para comparar.
 - La **forma de presentación** inicial más frecuente fue la forma en múltiples placas (53,9% de los pacientes). En nuestro análisis estadístico:
 - Se encontró relación estadísticamente significativa en la relación con la enfermedad tiroidea asociada ($P=0,05$) y el sexo ($p=0,03$). Aquellos que

debutan como AA total tienen mayor prevalencia de enfermedad tiroidea que los que debutan como AA en múltiples placas y estos a su vez que como los que debutan como AA en placa única. Por otro lado, las mujeres debutan sobre todo como AA multifocal y en placa única, aunque también como AA total. Los hombres debutan preferentemente como AA en múltiples placas y menos, como AA en placa única.

- Estuvieron cerca de la significación estadística al relacionarla con los antecedentes familiares de alopecia areata ($p=0,13$), lo que significaría que probablemente si tuviéramos un tamaño muestral mayor se encontraría asociación significativa. Aquellos que tienen su debut en forma de múltiples placas, tienen más antecedentes familiares que los que debutan en AA en placa única.
- En 6 pacientes existió **re población espontánea** en algún momento de la evolución. Cabe destacar que una de las pacientes, la repoblación espontánea coincidió con un embarazo (tiene lógica en el contexto de la inmunosupresión fisiológica que se produce en este periodo), aunque se produjo una recaída 4 meses después del parto.

b. CURSO EVOLUTIVO Y EFECTIVIDAD DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS MÉDICOS EMPLEADOS EN LA ALOPECIA AREATA EXTENSA.

A día de hoy, no existe un protocolo terapéutico establecido para tratar esta enfermedad. Los tratamientos que se han utilizado, se basan en la literatura publicada al respecto^{131,134,143,167,181,189,191,200,201,208,210,213,215,216,218,242-244} y en la experiencia clínica acumulada a lo largo de los años.

Desgraciadamente no existe ningún tratamiento curativo para esta enfermedad.

Los diferentes fármacos consiguen repoblaciones parciales y en algunas ocasiones incluso excelentes, pero el porcentaje de pacientes que mantiene la repoblación es muy bajo (14%)^{144,234}. A todo ello hay que sumarle, que es una enfermedad en general asintomática o paucisintomática desde el punto de vista clínico y que los fármacos que se utilizan tienen un riesgo considerable de efectos adversos. Por ello es importante realizar un balance beneficio/riesgo en todos los casos, individualizando las características de cada paciente. Es necesario explicar esta situación al paciente y consensuar con él el tratamiento en cada fase de la enfermedad. En general se acepta que en la fase activa de la enfermedad se utilizan tratamientos más agresivos hasta inducir la repoblación y una vez se consigue que ésta sea cosméticamente aceptable, se utilizan otros tratamientos con mejor perfil de seguridad y efectos secundarios, para mantener la enfermedad sin actividad o tratar las recaídas leves. En la mayoría de los estudios coinciden en que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad, peor respuesta al tratamiento. Esto se basa en que la inflamación produciría con el tiempo, fibrosis en algunos folículos así como la permanencia de los folículos en fase telógeno. Sin embargo, esto no ocurre en nuestro estudio ni tampoco en el último estudio publicado.²³⁴ En ambos no se asocia el tiempo de evolución de la enfermedad con la capacidad de respuesta a los tratamientos, por lo que la respuesta inflamatoria no produciría cambios permanentes en el folículo.

Respuesta al tratamiento en nuestro estudio

Los tratamientos tópicos y los corticoides intralesionales constituyen la primera opción de tratamiento en los casos de recaídas localizadas, en asociación con tratamientos sistémicos y a veces en monoterapia en formas extensas. Son los

tratamientos con mejor perfil de seguridad, por lo que a pesar de su efectividad limitada, son ampliamente utilizados.

El corticoide tópico se utilizó en 61,7% de los pacientes. Generalmente se empleó el clobetasol, en alguna ocasión incluso en cura oclusiva. La aplicación suele ser diaria o cada 2-3 días. Las infiltraciones se realizan generalmente con acetónido de triamcinolona y se repiten cada 2-3 meses. Es llamativo, que en nuestro estudio no hay mucha diferencia en cuanto a la efectividad entre la aplicación tópica y las infiltraciones (ver *tabla XXXIV*). Aun así, dado que la mayoría de las ocasiones se utiliza como tratamiento coadyuvante en los casos extensos, es difícil establecer una conclusión objetiva. Generalmente en la literatura se describe mayor efectividad con la administración intralesional.¹⁴⁰ Lo que sí es destacable es que la presencia de efectos adversos es mayor con las infiltraciones, con 7 casos de atrofia cutánea frente a un único caso con la aplicación tópica. El tacrolimus y pimecrolimus tópico se empleó en 3 pacientes sin obtenerse ningún tipo de respuesta en ninguno de ellos. Estos hallazgos son similares a los encontrados en la literatura, donde se observa que estas moléculas son menos eficaces que los corticoides¹⁴⁰.

Otro de los tratamientos tópicos ampliamente usados es el minoxidil. Se empleó en el 58% de los pacientes con tasas de respuesta variables. 7 pacientes (14,9%) tuvieron una respuesta excelente. Las concentraciones variaban entre el 2-5% dependiendo de la tolerancia del paciente. La literatura reporta que es más eficaz la concentración al 5%¹⁴⁹. Los efectos secundarios que se encontraron fueron leves: irritación local, cefalea e hipertriosis.

El latanoprost tópico se empleó para la región de las pestañas y en ninguno de los 3 casos que se trataron se obtuvo respuesta.

La inmunoterapia con difenciprona fue otro de los tratamientos que se empleó en un gran número de pacientes (N=28, 34,6%). Sólo 4 pacientes (14,3%) presentaron una respuesta excelente. Esto contrasta con los resultados de la literatura¹⁷¹ en los que aprecian tasas de respuesta mayores. Esto puede ser debido a que en general, los estudios publicados presentan tiempos de seguimiento cortos. La difenciprona puede resultar útil para inducir la repoblación pero resulta complicada y poco cosmética a la hora de aplicar cuando el pelo está más largo, por lo que la efectividad a largo plazo es discreta. Además, se encontraron gran cantidad de efectos adversos que limitaron la utilización de esta molécula. Lo más frecuente, el eccema irritativo intenso en la zona de aplicación aunque se describieron también dos casos de eccema generalizado. Sin embargo, sigue siendo una opción de primera línea porque permite tratar recaídas extensas con muy buen perfil de seguridad, ya que no inmunodeprime y los efectos secundarios suelen ser principalmente locales. Por ello, en todo paciente con alopecia areata extensa, merece la pena realizar la sensibilización con difenciprona en algún momento del tratamiento e intentar esta terapia.

En 10 pacientes se utilizó el tratamiento con fototerapia (PUVA en 8 de ellos y UVB-be en 2). Sólo se obtuvo una respuesta excelente en 2 de ellos (un paciente de cada uno de los tratamientos). En general, en la revisión bibliográfica se aprecian tasas de respuesta mucho mayores cuando hablamos de la fototerapia con psoralenos, aunque hay algunas publicaciones que refieren que no hay diferencia entre los datos obtenidos con estos tratamientos y las tasas de repoblación espontánea. En nuestro estudio se evidenció un caso de quemadura con el PUVA turbante.

Otra forma de fototerapia es el láser de excímeros que en nuestro caso se empleó

en 2 pacientes con una respuesta excelente en uno de ellos. Es difícil establecer conclusiones con tan pocos datos.

Dentro de los tratamientos sistémicos, el más empleado fueron los corticoides. Estos fármacos se emplearon tanto en pauta continua (24 pacientes, 29,6%) como en pulsos (29 pacientes, 35,8%). Son los fármacos con peor perfil de seguridad, siendo causantes de osteoporosis, síndrome de Cushing, aumento de peso, hiperglucemias o descontrol de diabetes, estrías, insomnio de conciliación... pero también son aquellos que mejor tasa de respuesta producen por lo que son empleados para inducir la respuesta en brotes extensos que no se controlan con los tratamientos tópicos o las infiltraciones. Esta terapia induce respuestas completas (reoblación mayor del 75%) en un 44,8% de los pacientes, con una duración media de la respuesta de 2 meses (se trataría de un dato novedoso). Por ello, se han empleado múltiples pautas para intentar reducir al máximo los efectos secundarios y mantener las tasas de respuesta. En este sentido, los pulsos de corticoide han resultado ser más efectivos y tener menos efectos secundarios que las pautas continuas.

- El tratamiento más efectivo, mejor tolerado y con menores efectos secundarios para inducir la remisión en un brote de alopecia areata extensa, fueron los pulsos de corticoide oral. Esta terapia induce respuestas completas (reoblación mayor del 75%) en un 44,8% de los pacientes, con una duración media de la respuesta de 2 meses (se trataría de un dato novedoso). No se encontró ningún factor epidemiológico asociado de forma estadísticamente significativa a una peor respuesta terapéutica. Observamos tendencia hacia la significación estadística entre

peor respuesta y terapéutica y la menor edad de debut o la enfermedad tiroidea asociada.

Para el tratamiento de mantenimiento de los casos graves, se emplean los inmunosupresores clásicos: metotrexato, azatioprina, ciclosporina y micofenolato. A veces también se utilizan en combinación con los corticoides.

- 7 pacientes fueron tratados con metotrexato (8,6%) de los cuales respondieron de forma excelente 2. Estos resultados son similares a los descritos en la literatura²⁰⁹, aunque el Dr. Joly describe que necesita dosis más altas para inducir respuesta (a partir de 20 mg/semana frente a las dosis empleadas en nuestro estudio que fueron de entre 10-17,5 mg). Es un fármaco muy conocido por su uso en otras enfermedades, con un perfil de seguridad muy bueno, sobre todo a dosis bajas.
- 8 pacientes fueron tratados con azatioprina en monoterapia (9,9%) de los cuales respondieron de forma excelente 3. Estos resultados son similares a los obtenidos en la literatura donde reportan tasas de eficacia del 40%²¹⁵. El principal problema de la azatioprina es la diarrea, que hace que un 20% de los pacientes no lo tolere. Si esto no ocurre, tiene en general, un buen perfil de seguridad. Sus principales efectos secundarios son citotóxicos e inmunosupresores. En nuestro estudio hubo un caso de una paciente que desarrolló anemia aplásica.
- 5 pacientes fueron tratados con ciclosporina (6,1%) de los cuales respondió de forma excelente 1. En la literatura se publican casos muy dispares en cuanto a la respuesta (entre el 25% y el 75%)^{210,211,213}, teniendo en cuenta además, que

en muchos casos se combinan con corticoides. La ciclosporina es un fármaco con múltiples efectos secundarios, sobre todo cuando se realiza cierta dosis acumulada (hipertensión, insuficiencia renal, riesgo de linfoma...). En nuestro estudio, los efectos secundarios que se encontraron fueron leves (hipertriosis, hipertrigliceridemia...) pero fue debido a que no se mantuvo durante mucho tiempo el tratamiento. Por ello, se considera un buen fármaco para mantener la remisión pero utilizado durante un periodo de tiempo limitado, en general, inferior a dos años.

- 1 paciente fue tratado con micofenolato (1,2%) que respondió de forma excelente. Con sólo un paciente, es difícil establecer conclusiones. Hasta la fecha no existen estudios publicados al respecto.
- Simvastatina/Ezetimibe: Sólo se trató un paciente que no respondió. Inicialmente apuntaba como una buena alternativa dado que es un fármaco no inmunosupresor pero finalmente los resultados no han sido los esperados. En la literatura sí se describen casos de respuesta superiores²²⁴ pero también con resultados similares a nuestro estudio²²⁵.
- Compuestos vitamínicos: se utilizaron en 8 pacientes con tasas de respuesta muy pobres (ninguno respondió de forma excelente aunque 5 respondieron de forma parcial). Puede considerarse su utilización en niños tal como reporta la literatura^{220,221} por considerarse inocuos respecto a los efectos secundarios aunque normalmente hay que asociar algún otro tratamiento.
- Etanercept: Sólo existe un caso tratado que no respondió (un paciente con psoriasis que se trataba con este fármaco), como era esperable, ya que el efecto que se ha comunicado con los anti-TNF y la alopecia areata es paradójico, muchas veces existiendo brotes de esta enfermedad en el contexto

del tratamiento con estos fármacos.^{223,245.}

Estudio sobre la calidad de vida en los pacientes con alopecia areata extensa

Hay varios estudios que analizan este aspecto²⁴⁶. Es aceptado en la mayoría de las publicaciones, que estos pacientes tienen menores índices de calidad de vida que la población sana, similares a otras enfermedades dermatológicas como la dermatitis atópica y la psoriasis.²⁴⁷ En general se ha considerado que el uso de la prótesis capilar tiene un impacto positivo sobre la calidad de vida mientras que la mayor extensión de la enfermedad, los síntomas de ansiedad y la depresión tienen un impacto negativo. Respecto a la edad, sexo, estado civil, duración de la enfermedad... los resultados fueron contradictorios.

En nuestro estudio, aunque los análisis no han mostrado significación estadística, sí se aprecia que las mujeres tienen peores índices de calidad de vida que los hombres. No hemos podido establecer una relación estadísticamente significativa entre el tratamiento médico y los índices de calidad de vida, debido probablemente al bajo tamaño muestral. Sin embargo, podemos decir que los tratamientos probablemente tengan un impacto positivo en la calidad de vida a corto plazo pero no a largo plazo, dada la baja efectividad y el considerable porcentaje de efectos secundarios.

Cuando se analiza el uso de la peluca se ve que aquellos pacientes que la utilizan tienen peores índices de calidad de vida en ambos cuestionarios aunque los resultados no sean estadísticamente significativos. En la literatura se describe un impacto positivo de la peluca sobre la calidad de vida²⁴¹. Nuestros resultados no contradicen a la literatura ya que nosotros no hemos medido como tal el impacto (la calidad de vida antes de usar la peluca vs la calidad de vida después de haber

empezado a usarla). Aquellos que utilizan prótesis capilares tienen peores índices de calidad de vida porque probablemente su grado de aceptación de la enfermedad sea menor.

En la literatura, los pacientes que precisan tratamiento antidepresivo/ansiolítico, tienen peores índices de calidad de vida. En nuestro estudio, no hemos podido demostrar esta asociación posiblemente por el bajo tamaño muestral.

La edad de inicio de la enfermedad tiene un resultado paradójico cuando se analiza en los distintos cuestionarios. Cuando utilizamos el SF 12, la edad de inicio menor tiene un impacto positivo sobre la calidad de vida, es decir, a menor edad de inicio mejores índices de calidad de vida. Aunque los resultados no son estadísticamente significativos este resultado puede ser paradójico por el bajo tamaño muestral. Sin embargo, cuando analizamos la calidad de vida con el cuestionario específico de alopecia areata, la edad de inicio menor tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida, tal como se describe la literatura.²⁴¹ Si bien, estos datos tampoco tienen significación estadística.

El tiempo de evolución de la enfermedad tampoco es una variable que normalmente se estudie porque las publicaciones tienen normalmente pacientes con tiempo de seguimiento corto. En nuestro estudio, a mayor tiempo de evolución mejores índices de calidad vida. Los pacientes irían aceptando mejor su enfermedad a medida que pasa el tiempo.

c. PROTOCOLO TERAPÉUTICO PROPUESTO

En base a la revisión de la literatura y a nuestra experiencia personal, proponemos el siguiente protocolo (*figura 5*). Las bases del mismo son las siguientes:

- En un brote de AA extensa, el tratamiento más eficaz y mejor tolerado para inducir la remisión del brote son los pulsos de corticoides orales con dexametasona a 0,1 mg/kg 2 días consecutivos en semana, por lo que serán nuestra primera opción de tratamiento. Evaluaremos la respuesta a los 3 meses de haberlo iniciado. Durante este primer tratamiento, realizaremos además la sensibilización con difenciprona para poder utilizarla como terapéutica de mantenimiento posteriormente.
 - a) Si la respuesta es excelente (re población de más del 75%): mantendremos el tratamiento a dosis plenas hasta los 6-7 meses y a partir de entonces comenzaremos el descenso paulatino.
 - b) Si la respuesta es parcial (re población entre el 50-75%) añadiremos Ciclosporina a dosis de 4-5 mg/kg/día. Reevaluaremos a los 4 meses después de haber introducido la ciclosporina.
 - c) Si no hay respuesta o es cosméticamente inaceptable (<50%) suspendiremos los pulsos y podemos intentar azatioprina, metotrexato o difenciprona.

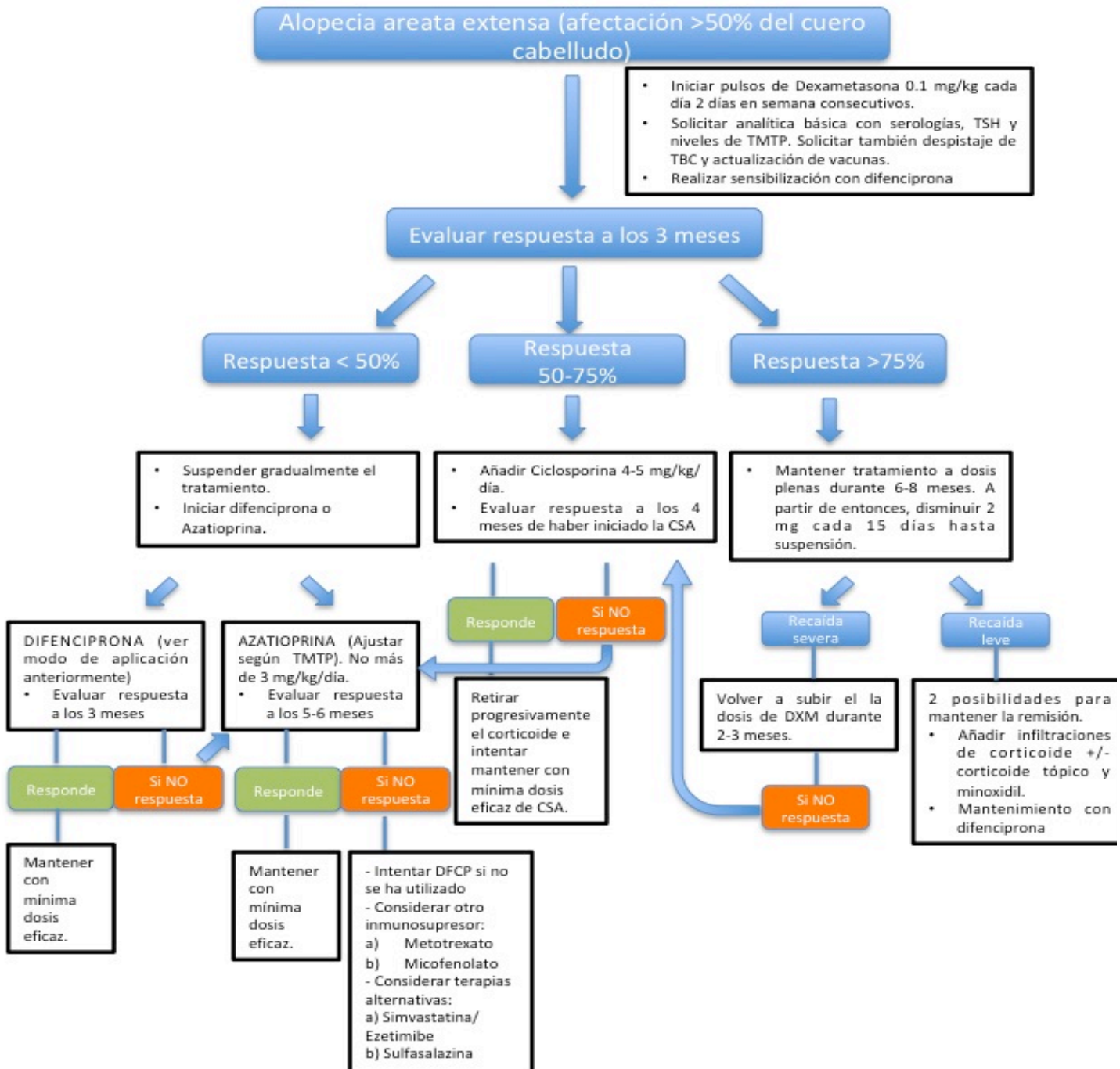
Las recaídas son frecuentes al bajar las dosis de los fármacos. Se tratarán (excepto si el paciente está con inmunoterapia):

- b) Si son leves, intentaremos tratamiento con tópicos (corticoides y/o minoxidil) e infiltraciones de triamcinolona. También podrían tratarse con difenciprona.

- c) Si son graves dependerá del fármaco con el que se esté tratando.
1. Si está con pulsos de corticoides: puede subirse la dosis de dexametasona durante 2-3 meses y luego volver a descender.
 2. Si el paciente está con un inmunosupresor clásico hay que tener en cuenta el tiempo en que tarda en verse si el inmunosupresor es o no efectivo (5-6 meses para azatioprina, 4 meses para metotrexato, 3-4 meses para ciclosporina). Puede subirse la dosis del mismo hasta la mínima dosis eficaz. Si no se controla, pueden asociarse pulsos de dexametasona.
 3. Si el tratamiento consiste en una asociación entre un inmunosupresor y pulsos de corticoides siempre hay que tener en cuenta que la estrategia es ir retirando el corticoide para realizar el tratamiento de mantenimiento con el inmunosupresor.
 4. La difenciprona también es un tratamiento que podríamos emplear en las recaídas severas.

El resto de terapias (simvastatina/ezetimibe, sulfasalacina, resto de tratamientos tópicos) no consideramos que deban ser las primeras opciones terapéuticas por lo que quedarán relegadas a falta de efectividad o tolerancia/contraindicación/negativa por parte del paciente al resto de fármacos.

Figura 5: Protocolo terapéutico propuesto



d. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los resultados de este trabajo de investigación deben ser considerados en el contexto de algunas limitaciones que se enumeran a continuación.

1. La principal limitación de este estudio es el tamaño muestral bajo dado que se trata de una enfermedad muy poco frecuente. Además, muchos pacientes abandonan el seguimiento antes de los 5 años ante la tasa baja de respuesta, los efectos secundarios de los fármacos y la poca sintomatología clínica que produce, siendo el aspecto estético el más perjudicado. Todo ello ha contribuido a que muchos de los resultados no hayan sido estadísticamente significativos dado el bajo tamaño muestral.
2. Dado que es un estudio multicéntrico en el que han participado varios observadores no podemos evitar que exista cierta variabilidad interobservador a la hora de evaluar las variables subjetivas como la respuesta al tratamiento. Además, no quedaron recogidos todos los datos de todos los pacientes.

CONCLUSIONES

1. El perfil clínico-epidemiológico del paciente con AA extensa es un paciente adulto joven entre los 20-30 años, con predominio por el género femenino. El tiempo de evolución a AA extensa desde el debut suele ser de aproximadamente 1 año. La evolución natural de la enfermedad es en brotes con periodos de actividad y remisión, siendo la repoblación espontánea posible en algún momento de la evolución en un porcentaje pequeño de pacientes (7,4% en nuestra serie). La enfermedad autoinmune más frecuentemente asociada fue la enfermedad tiroidea (25% de los pacientes) y un 10% de los pacientes tiene antecedentes familiares de AA. El desencadenante más habitual fue el estrés emocional. Por tanto, hemos podido comprobar que las características epidemiológicas de los pacientes con AA extensa no difieren respecto a lo publicado en los pacientes con otras formas de AA.
2. El tratamiento más efectivo, mejor tolerado y con menores efectos secundarios para inducir la remisión en un brote de AA extensa fueron los pulsos de corticoide oral. Esta terapia induce respuestas completas (repoblación mayor del 75%) en un 45% de los pacientes, con una duración media de la respuesta de 2 meses. No se encontró ningún factor epidemiológico asociado de forma estadísticamente significativa a una peor respuesta terapéutica.
3. Los pacientes con AA tienen una afectación importante en la calidad de vida, sobre todo en la esfera psicológica. Las mujeres tienen mayor afectación que los hombres. Hasta ahora, no se ha podido demostrar que los tratamientos produzcan una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes.

RESUMEN

ALOPECIA AREATA EXTENSA: EFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS MÉDICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A UNA MEJOR RESPUESTA. ESTUDIO PROSPECTIVO DE 81 PACIENTES CON SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO.

INTRODUCCIÓN

La alopecia areata es una enfermedad autoinmune que cursa con la caída del cabello de forma difusa o formando placas. Puede afectar a cualquier área pilosa, si bien, en el 90% de los casos la zona afectada es el cuero cabelludo. El 5% de los casos evoluciona a formas extensas (AT/AU), en las que son frecuentes las respuestas pobres a los tratamientos y la recidiva al suspenderlos. Dado que es una enfermedad muy poco frecuente, es muy difícil establecer factores pronósticos asociados a una mejor respuesta así como la elaboración de un protocolo terapéutico.

REVISIÓN DE CONOCIMIENTOS

Los trabajos publicados hasta la fecha son en general con un número de pacientes bajo y en ellos se estudian aspectos descriptivos de dichos pacientes. Por otra parte, cuando se estudian los diferentes tratamientos, se realizan también análisis descriptivos de las respuesta pero pocas veces se comparan con varios tratamientos. Además, no existe ningún estudio prospectivo hasta la fecha con seguimiento a largo plazo, capaz de establecer factores clínicos, epidemiológicos y pronósticos que permitan predecir el comportamiento evolutivo de la enfermedad.

HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

La alopecia areata extensa tiene un curso en brotes y a menudo supone un reto terapéutico. Existen diferentes alternativas de tratamiento, pero no existe un consenso acerca de qué terapia es la más idónea en estos pacientes. Nuestro objetivos fueron principalmente 3:

1. Describir el perfil clínico-epidemiológico y analizar la evolución natural a largo plazo de los pacientes con alopecia areata extensa.
2. Evaluar la efectividad de los diferentes tratamientos médicos para la alopecia areata extensa y la duración de la remisión así como analizar los posibles factores pronósticos asociados a una mejor respuesta terapéutica.
3. Evaluar el impacto de la alopecia areata en la calidad de vida de los pacientes

MÉTODOS

Se ha realizado un estudio prospectivo multicéntrico con 81 pacientes diagnosticados de alopecia areata extensa en varios hospitales españoles que llevan al menos 5 años de seguimiento. Todos los pacientes han sido registrados en una base de datos incluyendo variables epidemiológicas, clínicas, terapéuticas y evolutivas. Se han recogiendo así mismo fotografías digitales clínicas y dermatoscópicas. La respuesta al tratamiento se evaluó en las revisiones rutinarias clínicamente y se comparó entre revisiones mediante fotografías digitales. Se clasificó como no respuesta o ausencia de repoblación, respuesta parcial que consistía en una repoblación menor de 75% y una respuesta total cuando es mayor del 75% del cuero cabelludo. También se recogieron los efectos secundarios del tratamiento. Se realizó un estudio de la calidad de vida de los pacientes en una muestra de 33 pacientes que completaron dos cuestionarios. Se consideró que estaba afectada la calidad de vida si debido a la alopecia areata el paciente presenta dificultad en las

relaciones sociales, problemas en la búsqueda de empleo o cualquier otra alteración en su vida cotidiana que otra persona sana de su misma edad no tuviese.

RESULTADOS

Un total de 81 pacientes, 23 varones (28,39%) y 58 (71,6%) mujeres fueron incluidos en el estudio. La distribución de la edad en el momento de la inclusión en el estudio presentó una media de 37 años y una desviación estándar de 15 años. Los varones presentan una edad de debut menor que las mujeres (12 años frente a 29). El tiempo de evolución a alopecia areata extensa desde el inicio de la enfermedad suele ser de aproximadamente 1 año. La comorbilidad más frecuentemente asociada fue la enfermedad tiroidea (en el 25% de los pacientes). El 10% de los sujetos incluidos en el estudio tenían antecedentes familiares de AA.

La evolución natural de la enfermedad es en brotes con periodos de actividad y remisión. En nuestro estudio, 6 pacientes (7,4% del total) presentaron repoblación espontánea sin tratamiento, en algún momento de la evolución.

Se analizó la respuesta a los diferentes tratamientos y se encontró que el tratamiento más eficaz, más seguro y mejor tolerado para inducir la remisión del brote de alopecia areata extensa fueron los pulsos de corticoide oral con dexametasona a dosis de 0,1 mg/kg 2 días en semana. Como datos destacados se encontró también eficacia similar entre el tratamiento tópico con corticoides, el tratamiento con infiltraciones locales de corticoides y el tratamiento expectante. El 53,6% de los pacientes tratados con DFCP obtuvieron algún tipo de respuesta terapéutica, aunque sólo en el 14,3% esa respuesta fue completa.

Se realizó un análisis multivariante de tipo regresión logística y se encontró como factores predictores de mala respuesta la presencia de enfermedad tiroidea y la menor

edad de debut. Indicaban mayor probabilidad de buena respuesta la presencia de enfermedades autoinmunes. Ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo.

Se analizó el impacto sobre la calidad de vida en un subgrupo de pacientes (N=33) sin encontrarse resultados significativos, pero se encontró una tendencia en las siguientes asociaciones:

- Las mujeres tenían peores índices de calidad de vida que los hombres.
- Los usuarios de prótesis capilar también tenían una calidad de vida menor que aquellos que no la usaban.
- Los pacientes con tratamiento ansiolítico tenían unas puntuaciones similares en los cuestionarios que los que no lo tomaban.
- A mayor tiempo de evolución, los índices de calidad de vida eran mejores.

CONCLUSIONES

1. El perfil clínico-epidemiológico del paciente con AA extensa es un paciente adulto joven entre los 20-30 años, con predominio por el género femenino. El tiempo de evolución a AA extensa desde el debut suele ser de aproximadamente 1 año. La evolución natural de la enfermedad es en brotes con periodos de actividad y remisión, siendo la repoblación espontánea posible en algún momento de la evolución en un porcentaje pequeño de pacientes (7,4% en nuestra serie). La enfermedad autoinmune más frecuentemente asociada fue la enfermedad tiroidea (25% de los pacientes) y un 10% de los pacientes tiene antecedentes familiares de AA. El desencadenante más habitual fue el estrés emocional. Por

- tanto, hemos podido comprobar que las características epidemiológicas de los pacientes con AA extensa no difieren respecto a lo publicado en los pacientes con otras formas de AA.
2. El tratamiento más efectivo, mejor tolerado y con menores efectos secundarios para inducir la remisión en un brote de AA extensa fueron los pulsos de corticoide oral. Esta terapia induce respuestas completas (reoblación mayor del 75%) en un 45% de los pacientes, con una duración media de la respuesta de 2 meses. No se encontró ningún factor epidemiológico asociado de forma estadísticamente significativa a una peor respuesta terapéutica.
 3. Los pacientes con AA tienen una afectación importante en la calidad de vida, sobre todo en la esfera psicológica. Las mujeres tienen mayor afectación que los hombres. Hasta ahora, no se ha podido demostrar que los tratamientos produzcan una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes.

ABSTRACT

EXTENSIVE ALOPECIA AREATA:

**EFFECTIVENESS OF MEDICAL THERAPIES AND PROGNOSTIC FACTORS
ASSOCIATED WITH A BETTER RESPONSE. A PROSPECTIVE STUDY OF 81
PATIENTS WITH LONG-TERM FOLLOW-UP.**

BACKGROUND

Alopecia areata is an autoimmune disease that occurs with diffuse hair loss or forming plaques. It can affect any hairy area, although in 90% of cases the affected area is the scalp. 5% of cases progress to extensive forms (AT / AU), in which poor responses to treatments are frequent and recurrence when discontinuing them. Since it is a very rare disease, it is very difficult to establish prognostic factors associated with a better response as well as the development of a therapeutic protocol.

LITERATURE REVIEW

The works published to date are in general with a low number of patients and they study descriptive aspects of these patients. On the other hand, when the different treatments are studied, descriptive analyzes of the response are also carried out, but they are rarely compared with several treatments. In addition, there is no prospective study to date with long-term follow-up, able to establish clinical, epidemiological and prognostic factors that allow predicting the evolutionary behavior of the disease.

WORK HYPOTHESES AND OBJECTIVES

Extensive alopecia areata has a course in outbreaks and is often a therapeutic challenge. There are different treatment alternatives, but there is no consensus about which therapy is the most suitable in these patients. Our objectives were mainly 3:

1. Describe the clinical-epidemiological profile and analyze the natural long-term evolution of patients with extensive alopecia areata.
2. To evaluate the effectiveness of different medical treatments for extensive alopecia areata and the duration of the remission as well as to analyze the possible prognostic factors associated with a better therapeutic response.
3. To evaluate the impact of alopecia areata on the quality of life of patients

METHODS

A multicenter prospective study was performed with 81 patients diagnosed with extensive alopecia areata in several Spanish hospitals who have had at least 5 years of follow-up. All patients have been registered in a database including epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary variables. Clinical and dermatoscopic digital photographs have also been collected. The response to treatment was evaluated in the routine clinical reviews and a comparison was made between revisions using digital photographs. It was classified as no response or absence of repopulation, a partial response that consisted of a repopulation of less than 75% and a total response when it is greater than 75% of the scalp. The side effects of the treatment were also collected. A study of the quality of life of patients was carried out in a sample of 33 patients who completed two questionnaires. It was considered that the quality of life was affected if due to alopecia areata the patient presented difficulty in social relationships, problems in the search for employment or any other alteration in his daily life that another healthy person of his same age did not have.

RESULTS

A total of 81 patients, 23 men (28.39%) and 58 (71.6%) women were included in the study. The distribution of age at the time of inclusion in the study showed an average of 37 years and a standard deviation of 15 years. Males have a lower debut age than women (12 years vs. 29). The evolution time to alopecia areata from the beginning of the disease is usually about 1 year. The most frequently associated comorbidity was thyroid disease (in 25% of patients). 10% of the subjects included in the study had a family history of AA.

The natural course of the disease is in outbreaks with periods of activity and remission. In our study, 6 patients (7.4% of the total) presented spontaneous regrowth without treatment, at some point in the evolution.

The response to the different treatments was analyzed and it was found that the most effective, safest and best tolerated treatment to induce the remission of the outbreak of extensive alopecia areata were pulses of oral corticosteroid with dexamethasone at a dose of 0.1 mg / kg 2 days a week. As outstanding data, similar efficacy was also found between topical treatment with corticosteroids, treatment with local steroid infiltrations and expectant management. 53.6% of patients treated with DFCP obtained some type of therapeutic response, although only in 14.3% that response was complete.

A multivariate logistic regression analysis was performed and the presence of thyroid disease and the younger age of debut were found as predictors of poor response. The presence of autoimmune diseases was indicative of a better response. None of these results was statistically significant.

The impact on the quality of life in a subgroup of patients (N = 33) was analyzed without

finding significant results, but a tendency was found in the following associations

- Women had worse quality of life indices than men.
- Capillary prosthesis users also had a lower quality of life than those who did not.
- Patients with anxiolytic treatment had similar scores on the questionnaires than those who did not.
- Longer evolution, the quality of life indexes were better.

CONCLUSIONS

1. The clinical-epidemiological profile of the patient with extensive AA is a young adult patient between 20-30 years, with predominance by the female gender. The time of evolution to AA extended from the debut is usually about 1 year. The natural evolution of the disease is in outbreaks with periods of activity and remission, being the spontaneous repopulation possible at some point of the evolution in a small percentage of patients (7.4% in our series). The most frequently associated autoimmune disease was thyroid disease (25% of patients) and 10% of patients have a family history of AA. The most common trigger was emotional stress. Therefore, we have been able to verify that the epidemiological characteristics of patients with extensive AA do not differ to that published in patients with other forms of AA.
2. The most effective, best tolerated treatment with the least side effects to induce remission in an extended AA flare were the oral corticoid pulses. This therapy induces complete responses (repopulation greater than 75%) in 45% of patients, with an average response duration of 2 months. No epidemiological factor was

found associated in a statistically significant way with a worse therapeutic response.

3. Patients with AA have a significant impact on the quality of life, especially in the psychological sphere. Women are more affected than men. Until now, it has not been possible to demonstrate that the treatments produce a significant improvement in the quality of life of the patients.

ANEXO I

NºID

SF-12® Cuestionario para el paciente

Número de identificación: ____ Fecha de realización: ____/____/____

Médico responsable: _____

Esta información ayudará a tu médico a conocer su estado de salud global y cómo influye en sus actividades diarias. **Las respuestas serán analizadas de forma anónima y confidencial.**

Conteste cada pregunta con una marca sobre la línea que hay delante de la respuesta apropiada. Si no está segura de cómo contestar alguna de las preguntas, marque la mejor respuesta posible y haga un comentario al lado de su respuesta.

1. En general, usted diría que su salud es:
 - ____ Excelente (1)
 - ____ Muy Buena (2)
 - ____ Buena (3)
 - ____ Apropiaada (4)
 - ____ Mala (5)

Las dos siguientes preguntas tratan de las actividades que podría realizar en un día cotidiano y cómo su SALUD GENERAL pueden influir en ellas:

2. Su salud actual, ¿le limita para hacer ESFUERZOS MODERADOS, como mover una mesa, pasar la aspiradora, practicar deporte o caminar más de una hora?
 - ____ Sí, me limita mucho
 - ____ Sí, me limita un poco
 - ____ No, no me limita para nada

3. Su salud actual, ¿le limita para SUBIR VARIOS PISOS por una escalera?
 - ____ Sí, me limita mucho
 - ____ Sí, me limita un poco
 - ____ No, no me limita para nada

¿En las ÚLTIMAS 4 SEMANAS ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en otras actividades diarias COMO CONSECUENCIA DE SU SALUD FÍSICA?

4. HIZO MENOS de lo que le hubiese gustado hacer:
 - ____ Sí
 - ____ No

5. DEJÓ DE HACER algunas tareas de su trabajo o de sus actividades cotidianas:

- ___ Sí
- ___ No

En las ÚLTIMAS 4 SEMANAS, ¿ha estado limitada en su trabajo o en otras actividades diarias COMO CONSECUENCIA DE ALGÚN PROBLEMA EMOCIONAL (como sentirse triste, deprimida o con ansiedad)?

6. HIZO MENOS de lo que le hubiese gustado hacer:

- ___ Sí
- ___ No

7. No realizó su trabajo u otras actividades tan CUIDADOSAMENTE como es habitual:

- ___ Sí, no lo realicé como es habitual
- ___ No, pude realizarlo con normalidad

8. En las ÚLTIMAS 4 SEMANAS, ¿hasta qué punto interfirió el DOLOR con su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las labores del hogar)?

- ___ Nada
- ___ Un poco
- ___ Moderadamente
- ___ Bastante
- ___ Mucho

Las 3 preguntas siguientes tratan de cómo se ha sentido EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS. Por favor, señale para cada pregunta la respuesta que más se adapte a la realidad.

En las ÚLTIMAS 4 SEMANAS -

9. ¿Con qué frecuencia se ha sentido tranquila y relajada?

- ___ Todo el tiempo
- ___ La mayor parte del tiempo
- ___ Una buena parte del tiempo
- ___ Algunos momentos
- ___ Pocos momentos
- ___ En ningún momento

10. ¿Con qué frecuencia se ha sentido con energía?

- ___ Todo el tiempo
- ___ La mayor parte del tiempo
- ___ Una buena parte del tiempo
- ___ Algunos momentos
- ___ Pocos momentos
- ___ En ningún momento

11. ¿Con qué frecuencia se ha sentido desanimada o con triste?

- Todo el tiempo
- La mayor parte del tiempo
- Una buena parte del tiempo
- Algunos momentos
- Pocos momentos
- En ningún momento

12. En las ÚLTIMAS 4 SEMANAS, ¿con qué frecuencia la SALUD FÍSICA O PROBLEMAS EMOCIONALES le han dificultado las actividades sociales (como visitar amigos o familiares)?

- Todo el tiempo
- La mayor parte del tiempo
- Una buena parte del tiempo
- Algunos momentos
- Pocos momentos
- En ningún momento

ANEXO II

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ALOPECIA AREATA (Responda por favor SÍ o NO)

NID:

Síntomas subjetivos	SÍ	NO
Me siento incómodo/a al usar una peluca		
Suelo ocultar mi alopecia con sombreros y pañuelos		
Me siento mal por el aspecto de mi pelo, de mis pestañas y mis cejas		
Me preocupa tener esta enfermedad del pelo el resto de mi vida		
No puedo dejar de pensar en mi enfermedad del pelo		
Me preocupa que la alopecia se extienda		
No me quito la peluca/pañuelo delante de mis personas de confianza: amigos, familia		
Me gasto mucho dinero en cuidar mi cabello		
Tengo miedo de que mis hijos tengan alopecia areata		
Relaciones con los demás		
Creo que a la gente le parece desagradable mirarme		
Creo que otras personas se dan cuenta de mi problema del cabello/cejas/pestañas		
Tengo miedo de que otras personas piensen que mi cabello no está aseado correctamente		
Me da vergüenza acudir a una fiesta con el pelo así		
Tengo que explicarles a los demás qué es lo que me ocurre en el pelo		
Tengo la sensación de que muchas personas tienen miedo de que pueda contagiarles alguna enfermedad		
Tengo dificultades en la esfera sexual por mi alopecia areata		
Tengo dificultad para establecer relaciones con amigos y/o familiares		
Mi trabajo y/o mis estudios han empeorado por mi alopecia areata		
Síntomas objetivos		
Se me ve el cuero cabelludo		
Se me caen mechones de pelo cuando me peino o me lavo la cabeza		
Me pica el cuero cabelludo		

BIBLIOGRAFÍA

1. Wasserman, D., Guzman-Sanchez, D. A., Scott, K. & McMichael, A. Alopecia areata. *Int. J. Dermatol.* **46**, 121–31 (2007).
2. Sierra, X. <http://xsierrav.blogspot.com.es/2015/05/enfermedades-de-la-piel-en-los-papiros.html>.
3. Restrepo, R. Alopecia areata , nuevos hallazgos en histopatología y fisiopatología. *Rev. la Asoc. Colomb. Dermatología* (**Enero-mar**, 41–53 (2012).
4. Bernard Cribier, Bruno Halioua, J. R. *Quelques cas historiques en dermatologie.* (2011).
5. Clavijo, P. M. Estudio a microscopía electrónica de ciertas especies de dermatofitos zoofílicos. (2009).
6. Rivitti, E. Alopecia areata: A revision and update. *An. Bras. Dermatol.* **80**, 57–68 (2005).
7. Restrepo, R. Anatomía microscópica del folículo piloso. 123–138 (2010).
8. MH, H. The secret life of the hair follicle. *Trends Genet* **8(2)**, 55–61
9. Millar, S. E. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J. Invest. Dermatol.* **118**, 216–225 (2002).
10. Gat, U., DasGupta, R., Degenstein, L. & Fuchs, E. De Novo hair follicle morphogenesis and hair tumors in mice expressing a truncated beta-catenin in skin. *Cell* **95**, 605–614 (1998).
11. Chan EF, Gat U, M. J. A common human skin tumour is caused by activating mutations in beta-catenin. *Nat Genet* **21**, 410–3 (1999).
12. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, ZonanaJ, Thomas N, Ferguson B, Munoz F, Morgan D, Clarke A, Baybayan P, Chen EY, Ezer S, Saarialho-Kere U, de la Chapelle A, S. D. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet* **13(4)**, 409–16
13. Kaufman, C. K. *et al.* GATA-3: An unexpected regulator of cell lineage determination in skin. *Genes Dev.* **17**, 2108–2122 (2003).
14. Noramly, S. & Morgan, B. a. BMPs mediate lateral inhibition at successive stages in feather tract development. *Development* **125**, 3775–3787 (1998).
15. Poblet E, Ortega F, J. F. The arrector pili muscle and the follicular unit of the scalp: a microscopic anatomy study. *Dermatol Surg* **28(9)**, 800–3
16. LC, S. Hair anatomy for the clinician. *J Am Acad Dermatol* **25**, 1–17
17. JT, H. Transverse microscopic anatomy of the human scalp. A basis morphometric approach to disorders of the hair follicle. *Arch Dermatol* **4**, 449–56
18. Achenbach, R. & Greco, C. Folículo piloso. Promontorio. *Rev. argentina Dermatologia*

95,

19. Whiting. *Hair and nail histology. Atlas of hair and nails.* (Churchill Livingstone, 2000).
20. Embryologic, Histologic, and Anatomic Aspects | Hair Follicles. *Derm101*
21. Krause K, F. K. Biology of the hair follicle: the basics. *Semin Cutan Med Surg* **25 (1)**, 2–10
22. Peters, E. M. J. *et al.* Control of human hair growth by neurotrophins: Brain-derived neurotrophic factor inhibits hair shaft elongation, induces catagen, and stimulates follicular transforming growth factor $\beta 2$ expression. *J. Invest. Dermatol.* **124**, 675–685 (2005).
23. Myers RJ, H. J. Regeneration and rate of growth of hairs in man. *Ann Y Acad Sci* **53(3)**, 562–8
24. Manuscript, A., Disorders, I. & Technology, A. R. Hair follicle pigmentation. **27**, 417–428 (2009).
25. Van Neste, D. & Tobin, D. Hair cycle and hair pigmentation: dynamic interactions and changes associated with aging. *Micron* **35(3)**, 193–200 (2004).
26. Van Neste D, Leroy T, C. S. Exogen hair characterization in human scalp. *Ski. Res Techol* **13(4)**, 436–43
27. M., R. A. G. Telopsis and kenogen: two new concepts in human trichology. *Arch Dermatol* **140(5)**, 619–20 (2004).
28. Guarrera M, R. A. Kenogen in female androgenetic alopecia. A longitudinal study. *Dermatology* **210(1)**, 18–20 (2005).
29. Cotsarelis, G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J. Invest. Dermatol.* **126**, 1459–1468 (2006).
30. M, O. Hair follicle bulge: a fascinating reservoir of epithelial stem cells. *J Dermatol Sci* **46(2)**, 81–9
31. Thomas, J., Biggerstaff, M., Sloane, J. & Easton, D. Immunological and histochemical analysis of regional variations of epidermal Langerhans cells in normal human skin. *Histochem J* **16(5)**, 507–19
32. Christoph, T. *et al.* The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. **142(5)**, 862–73
33. Paus, R., Nickoloff, B. & Ito, T. A ‘hairy’ privilege. *Trends Immunol.* **26(1)**, 32–40
34. Ito, T. *et al.* Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J. Invest. Dermatol.* **128**, 1196–1206 (2008).
35. Ito, T., Meyer, K., Ito, N. & Paur, R. Immune privilege and the skin. *Curr Dir Autoimmun.* **10**, 27.52 (2008).
36. Sundberg, J. P. *et al.* Asebia-2J (Scd1(ab2J)): a new allele and a model for scarring

- alopecia. *Am. J. Pathol.* **156**, 2067–2075 (2000).
37. Franbourg, A., Hallegot, P., Baltenneck, F., Toutain, C. & Leroy, F. Current research on ethnic hair. *J. Am. Acad. Dermatol.* **48(6Suppl)**, S155-9
 38. Safavi, K., Muller, S., Suman, V., Moshell, A. & Melton, L. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin. Proc.* **70**, 628–633 (1995).
 39. Mirzoyev, S., Scrum, A., Davis, M. & Torgerson, R. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project. *J. Invest. Dermatol.* **134**, 1141–1142 (2014).
 40. Guzmán-Sánchez, DA Villanueva-Quintero, GD Alfaro-Alfaro, N. & McMichael, A. A clinical study of alopecia areata in Mexico. *Mex. Int. J. Dermatology* **46**, 1308–1310 (2007).
 41. Sharma, V., Dawn, G. & Kumar, B. Profile of alopecia areata in Northern India. *Int. J. Dermatol.* **35**, 22–27 (1996).
 42. Yang, S. *et al.* The genetic epidemiology of alopecia areata in China. *Br. J. Dermatol.* **151**, 16–23 (2004).
 43. Tan, E., Tay, Y., Goh, C. & Chin Giam, Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore. *Int. J. Dermatol.* **41**, 748–753 (2002).
 44. Tan, E., Tay, Y. & Giam, Y. A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore. *Pediatr. Dermatol.* **19**, 298–301 (2002).
 45. Rocha, J. *et al.* Alopecia areata: a retrospective study of the paediatric dermatology department (2000–2008). *Acta Med. Port.* **24**, 207–214 (2011).
 46. Xiao, F. *et al.* The epidemiology of childhood alopecia areata in China: a study of 226 patients. *Pediatr. Dermatol.* **23**, 13–18 (2006).
 47. Lundin, M. *et al.* Gender differences in alopecia areata. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(4):409–413. *J. drugs dermatology* **13**, 409–413 (2014).
 48. Villasante Fricke AC, M. M. Epidemiology and burden of alopecia areata.28, April. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **8**, 397–403 (2015).
 49. Muller, S. & Winkelmann, R. Alopecia areata. An evaluation of 736 patients. *Arch Dermatol.* 1963;88:290–297. *Arch. Dermatol.* **88**, 290–7 (1963).
 50. Goh, C., Finkel, M., Christos, P. J. & Sinha, a. a. Profile of 513 patients with alopecia areata: Associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **20**, 1055–1060 (2006).
 51. Tak, W., Chung, Y. & Ro, B. A clinical study on alopecia areata. *Korean J. Dermatology* **40**, 791–800 (2002).
 52. VAN SCOTT, E. J. Morphologic changes in pilosebaceous units and anagen hairs in alopecia areata. *J. Invest. Dermatol.* **31**, 35–43 (1958).

53. Sabouraud, R. *Pelades et Alopecies en Aires*.
54. Petukhova, L. & Christiano, A. M. The genetic architecture of alopecia areata. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* **16**, S16-22 (2013).
55. Petukhova, L. *et al.* Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature* **466**, 113–117
56. Rodriguez, T. a., Fernandes, K. E., Dresser, K. L. & Duvic, M. Concordance rate of alopecia areata in identical twins supports both genetic and environmental factors. *J. Am. Acad. Dermatol.* **62**, 525–527 (2010).
57. Van der Steen, P. *et al.* The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. An estimate. *Acta Derm. Venereol.* **72**, 373–5
58. Alkhalifah, A., Alsantali, A., Wang, E., McElwee, K. J. & Shapiro, J. Alopecia areata update. Part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **62**, 177–188 (2010).
59. Schepis, C., Barone, C., Siragusa, M., Pettinato, R. & Romano, C. An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatology* **205**, 234–8 (2002).
60. Jackow, C. *et al.* Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J. Am. Acad. Dermatol.* **38**, 418–25
61. Skinner, R. J., Light, W., Bale, G., Rosenberg, E. & Leonardi, C. Alopecia areata and presence of cytomegalovirus DNA. *Arch. Dermatol.* **273**, 1419–20
62. García-Hernández, M. *et al.* No evidence of cytomegalovirus DNA in alopecia areata. *J. Invest. Dermatol.* **110**, 185
63. Picardi, A. *et al.* Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. *Psychosomatics* **44**, 374–81
64. J.S., L. *et al.* Alopecia areata in the elderly: A 10-year retrospective study. *J. Invest. Dermatol.* **133**, 1392 (2013).
65. Mcdonagh, A., Snowden, J., Stierle, C., Elliott, K. & Messenger, A. HLA and ICAM-1 expression in alopecia areata in vivo and in vitro: the role of cytokines. *Br. J. Dermatol.* **129**, 250–6
66. Tobin, D., Sundberg, J., King, L. J., Boggess, D. & Bystryrn, J. Autoantibodies to hair follicles in C3H/HeJ mice with alopecia areata-like hair loss. *J. Invest. Dermatol.* **109**, 329–33
67. Gilhar, A., Pillar, T., Assay, B. & David, M. Failure of passive transfer of serum from patients with alopecia areata and alopecia universalis to inhibit hair growth in transplants of human scalp skin grafted on to nude mice. *Br. J. Dermatol.* **126**, 166–71
68. Gilhar, a, Ullmann, Y., Berkutzki, T., Assy, B. & Kalish, R. S. Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T lymphocytes to human scalp explants on SCID mice. *J. Clin. Invest.* **101**, 62–67 (1998).

69. McElwee, K. J. *et al.* Transfer of CD8+ cells induces localized hair loss whereas CD4+/CD25- cells promote systemic alopecia areata and CD4+/CD25+ cells blockade disease onset in the C3H/HeJ mouse model. *J. Invest. Dermatol.* **124**, 947–957 (2005).
70. Paus, R. & Bertolini, M. The role of hair follicle immune privilege collapse in alopecia areata: status and perspectives. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* **16**, S25-7 (2013).
71. Kang, H. *et al.* Hair follicles from alopecia areata patients exhibit alterations in immune privilege-associated gene expression in advance of hair loss. *J. Invest. Dermatol.* **130**, 2677–2680 (2010).
72. Paus, R., Slominski, a. & Czarnecki, B. M. Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb? *Yale J. Biol. Med.* **66**, 541–554 (1993).
73. Kemp, E., Sandhu, H., Weetman, A. & McDonagh, A. Demonstration of autoantibodies against tyrosine hydroxylase in patients with alopecia areata. *Br. J. Dermatol.* **165**, 1236–43
74. Winkelmann, R. The innervation of a hair follicle. *Ann. New York Acad. Sci.* **20**, 400–1
75. Hordinsky, M., Ericson, M., Snow, D., Boeck, C. & Lee, W. Peribulbar innervation and substance P expression following nonpermanent injury to the human scalp hair follicle. *J. Investig. dermatology. Symp. Proc. / Soc. Investig. dermatology [and] Eur. Soc. dermatological Res.* **4**, 316–9
76. Camacho-Martinez, F. M. & Tosti, A. *Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo. Volumen II.* (Aula médica, 2013).
77. Peters, E. M. J. *et al.* Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biology: physiological and clinical significance. *J. Invest. Dermatol.* **126**, 1937–1947 (2006).
78. Paus, R. *et al.* Hair growth induction by substance P. *Lab. Investig. a J. Tech. methods Pathol.* **71**, 134–40
79. Peters, E. M. J. *et al.* Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle: substance P holds central position. *Am. J. Pathol.* **171**, 1872–1886 (2007).
80. Kinori, M. *et al.* Calcitonin gene-related peptide (CGRP) may award relative protection from interferon- γ -induced collapse of human hair follicle immune privilege. *Exp. Dermatol.* **21**, 223–6
81. Ganor, Y. *et al.* Calcitonin gene-related peptide inhibits Langerhans cell-mediated HIV-1 transmission. *J. Exp. Med.* **210**, 2161–70 (2013).
82. Peters, E. M. J. *et al.* p75 Neurotrophin Receptor-Mediated Signaling Promotes Human Hair Follicle Regression (Catagen). *Am. J. Pathol.* **168**, 221–234 (2006).
83. Botchkarev, V. a *et al.* Neurotrophins in skin biology and pathology. *J. Invest. Dermatol.* **126**, 1719–1727 (2006).
84. Holub, B. *et al.* The neuropeptide galanin is a novel inhibitor of human hair growth. *Br. J. Dermatol.* **167**, 10–6

85. Tavakolpour, S. & Elkaei Behjati, S. The ignored roles of microRNAs in alopecia areata. *Dermatol. Ther.* **30**, 1–2 (2017).
86. Daly, T. Alopecia areata has low plasma levels of the vasodilator/immunomodulator calcitonin gene-related peptide. *Arch. Dermatol.* **134**, 1164–5
87. Siebenhaar, F. *et al.* Substance P as an immunomodulatory neuropeptide in a mouse model for autoimmune hair loss (alopecia areata). *J. Invest. Dermatol.* **127**, 1489–1497 (2007).
88. Hordinsky, M. & Ericson, M. Autoimmunity: Alopecia Areata. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* **9**, 73–8
89. Ehsani, a. H. *et al.* Capsaicin vs. clobetasol for the treatment of localized alopecia areata. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **23**, 1451–1453 (2009).
90. Cutrer, F. & Pittelkow, M. Cephalalgic alopecia areata: a syndrome of neuralgiform head pain and hair loss responsive to botulinum A toxin injection. *Cephalalgia* **26**, 747–51
91. Saceda-Corralo, D. *et al.* Beard alopecia areata: a multicentre review of 55 patients. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **31**, 187–192 (2017).
92. Goldenhersh, M. Rapid whitening of the hair first reported in the Talmud. Possible mechanisms of this intriguing phenomenon. *Am. J. Dermatopathol.* **14**, 367–8
93. Muñoz, M. & Camacho, F. Sisaipho: a new form of presentation of alopecia areata. *Arch. Dermatol.* **132**, 1255–6
94. Priego-Recio, C., Rodríguez-Pichardo, A. & Camacho-Martínez, F. Unusual forms of alopecia areata in a Trichology Unit. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **28**, 1394–6
95. Shin, J., Jang, H. S. & Cho, S. Bin. Rectangular-patterned occipital alopecia areata: a report of three cases. *Int. J. Trichology* **4(3)**, 164–6
96. Bansal, M., Manchanda, K. & Pandey, S. Annular alopecia areata: a report of two cases. *Int. J. Trichology* **5**, 91–3
97. Shetty, S., Rao, R., Kudva, R. & Subramanian, K. Linear alopecia areata. *Int. J. Trichology* **8**, 144–5
98. Lew, B., Shin, M. & Sim, W. Acute diffuse and total alopecia: A new subtype of alopecia areata with a favorable prognosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **60**, 85–93
99. Rebora, A. Alopecia areata incognita: a hypothesis. *Dermatologica* **174**, 214–8 (1987).
100. Schepis, C., Siragusa, M. & Happle, R. Psoriasis and alopecia areata in a Down syndrome patient: a Renbök phenomenon. *Eur. J. Dermatology* **27**, 300–301
101. Yesudian, P. & Thambiah, A. Perinevoid alopecia. An unusual variety of alopecia areata. *Arch. Dermatol.* **112**, 1432–4
102. Delorenze, L., Gavazzoni-Dias, M., Teixeira, M. & Aide, M. Concentric Polycyclic

- Regrowth Pattern in Alopecia Areata. *Int. J. Trichology* **8**, 35–7
103. José, M. & Hernández, G. FORMACIÓN MÉDICA CONTINUADA Epidemiología clínica de la alopecia areata. **93**, 223–228 (2002).
 104. Cho, H. H. *et al.* Clinical characteristics and prognostic factors in early-onset alopecia totalis and alopecia universalis. *J. Korean Med. Sci.* **27**, 799–802 (2012).
 105. Tosti, A., Bellavista, S. & Iorizzo, M. Alopecia areata: A long term follow-up study of 191 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* **55**, 438–441 (2006).
 106. McGettigan, M. L. Alopecia areata and its effects on patients. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* **16**, S41 (2013).
 107. Wygledowska-Kania, M. & Bogdanowski, T. Psychic factors in case histories of patients with alopecia areata. Preliminary report. *Psychiatr. Pol.* **30**, 669–76
 108. Colón, E., Popkin, M., Callies, A., Dessert, N. & Hordinsky, M. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata. *Compr. Psychiatry* **32**, 245–51
 109. Bilgiç, O. *et al.* Psychiatric symptomatology and health-related quality of life in children and adolescents with alopecia areata. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 1463–1468 (2013). doi:10.1111/jdv.12315
 110. Koblenzer, C. Psychotherapy for intractable inflammatory dermatoses. *J. Am. Acad. Dermatol.* **32**, 609–12
 111. Recupero, S. *et al.* Ocular alterations in alopecia areata. *Eye (Lond)*. **13**, 643–6
 112. Muller, S. & Brunsting, L. Cataracts in alopecia areata. Report of five cases. *Arch. Dermatol.* **88**, 202–6
 113. Summerly, R., Watson, D. & Monckton, P. Alopecia areata and cataract. *Arch. Dermatol.* **93**, 411–2
 114. Pandhi, D., Singal, A., Gupta, R. & Das, G. Ocular alterations in patients of alopecia areata. *J. Dermatol.* **36**, 262–8
 115. Brown, A., Pollard, Z. & Jarrett, W. Ocular and testicular abnormalities in alopecia areata. *Arch. Dermatol.* **118**, 546–54
 116. Koçak Altintas, A., Gül, U. & Duman, S. Bilateral keratoconus associated with Hashimoto's disease, alopecia areata and atopic keratoconjunctivitis. *Eur. J. Ophthalmol.* **9**, 130–3
 117. Gandhi, V., Baruah, M. C. & Bhattacharaya, S. N. Nail changes in alopecia areata: incidence and pattern. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* **69**, 114–115 (2003).
 118. Garcia-Hernandes, M., Rodriguez-Pichardo, A. & Camacho, F. Multivariate Analysis in Alopecia Areata: risk factors and validity of clinical forms. *Arch. Dermatol.* **135**, 998–9 (1999).
 119. Kasumagic-Halilovic, E. & Prohic, A. Nail changes in alopecia areata: frequency and

- clinical presentation. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **23**, 240–1 (2009).
120. Akhyani, M. *et al.* The association between nuchal nevus flammeus and alopecia areata: A case-control study. *Dermatology* **211**, 334–337 (2005).
 121. Jain, N., Bhavana, D. & Khopkar, U. Trichoscopy in alopecias: diagnosis simplified. *Int. J. Trichology* **5**, 170–8 (2013).
 122. Rudnicka, L., Olszewska, M., Rakowska, A. & Slowinska, M. Trichoscopy update 2011 Corresponding author : Trichoscopy structures. 82–88 (2011). doi:10.3315/jdcr.2011.1083
 123. Thappa, D., Mane, M. & Nath, A. Utility of dermoscopy in alopecia areata. *Indian Journal of Dermatology* **56**, 407 (2011).
 124. Inui, S., Nakajima, T., Nakagawa, K. & Itami, S. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: Analysis of 300 cases. *Int. J. Dermatol.* **47**, 688–693 (2008).
 125. Ghodake Bapu, N., Chandrashekar, L., Munisamy, M., Mohan Thappa, D. & Mohanan, S. Dermoscopic findings of alopecia areata in dark skinned individuals- An analysis of 116 cases. *Int. J. Trichology* **6**, 156–159 (2014).
 126. Peereboom-Wynia, J., Beek, C., Mulder, P. & Stolz, E. The trichogram as a prognostic tool in alopecia areata. *Acta Derm. Venereol.* **73**, 280–2 (1993).
 127. D'Ovidio, R. Koebner phenomenon in alopecia areata: rapid appearance after trichogram. Implications for the pathogenesis and therapy. *G. Ital. di dermatologia e Venereol.* **148**, 225–9 (2013).
 128. Bernárdez, C., Molina-Ruiz, a. M. & Requena, L. Histopatología de las alopecias. Parte I: alopecias no cicatriciales. *Actas Dermosifiliogr.* **106**, 158–167 (2015).
 129. Mehregan, A. H. & Mehregan, D. A. Siringoma-like sweat duct proliferation in scalp alopecias. *Pathol. J. Cutan.* **17**, 355–357 (1990).
 130. Conner, K. & Cohen, P. Cutaneous metastasis of breast carcinoma presenting as alopecia neoplastica. *South. Med. J.* **102**, 385–9
 131. Tosti, A., Piraccini, B. M., Pazzaglia, M. & Vincenzi, C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **49**, 96–98 (2003).
 132. Charuwichitratana, S Wattanakrai, P Tanrattanakorn, S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. *Arch. Dermatol.* **136**, 1276–7
 133. Lenane, P. *et al.* Clobetasol propionate, 0.05%, vs hydrocortisone, 1%, for alopecia areata in children: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatology* **150**, 47–50 (2014).
 134. Kassim, J. M. *et al.* How effective is intralesional injection of triamcinolone acetonide compared with topical treatments in inducing and maintaining hair growth in patients with alopecia areata? A Critically Appraised Topic. *Br. J. Dermatol.* **170**, 766–71 (2014).

135. Garg, S. & Messenger, A. Alopecia areata: evidence-based treatments. *Semin. Cutan. Med. Surg.* **28**, 15–8
136. Abell, E. & Munro, D. Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone acetonide by jet injector. *Br. J. Dermatol.* **88**, 55–9
137. Chang, K., Rojhirunsakool, S. & Goldberg, L. Treatment of severe alopecia areata with intralesional steroid injections. *J. drugs dermatology* **8**, 909–12
138. Shapiro, J. & Price, V. Hair regrowth. Therapeutic agents. *Dermatol. Clin.* **16**, 341–56
139. Sohn, K. *et al.* Effect of thioredoxin reductase 1 on glucocorticoid receptor activity in human outer root sheath cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **356**, 810–5
140. Kuldeep, C. *et al.* Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. *Int. J. Trichology* **3**, 20–4
141. Price, V., Willey, A. & Chen, B. Topical tacrolimus in alopecia areata. *J. Am. Acad. Dermatol.* **52**, 138–9
142. Ucak, H., Kandi, B., Cicek, D., Halisdemir, N. & Dertlioğlu, S. The comparison of treatment with clobetasol propionate 0.05% and topical pimecrolimus 1% treatment in the treatment of alopecia areata. *J. Dermatolog. Treat.* **23**, 410–20
143. Kar, S. & Singh, N. Alopecia Areata Treated with Phenolisation and Intravenous Dexamethasone Pulses. *Int. J. Trichology* **5**, 47–49
144. Alkhalifah, A., Alsantali, A., Wang, E., McElwee, K. J. & Shapiro, J. Alopecia areata update. Part II. Treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* **62**, 191–202 (2010).
145. Price, V. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J. Am. Acad. Dermatol.* **16**, 730–6
146. Fiedler-Weiss, V. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. *J. Am. Acad. Dermatol.* **16**, 745–8
147. Shapiro, J., Tan, J., Ho, V. & Tron, V. Treatment of severe alopecia areata with topical diphenylcyclopropanone and 5% minoxidil: a clinical and immunopathologic evaluation. *J. Invest. Dermatol.* **104**, 36S
148. Olsen, E. *et al.* A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J. Am. Acad. Dermatol.* **57**, 767–74
149. Lucky, A. *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J. Am. Acad. Dermatol.* **50**, 541–53
150. Schmoeckel, C., Weissmann, I., Plewig, G. & Braun-Falco, O. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis. *Arch. Dermatol.* **115**, 1254–5
151. Fiedler-Weiss, V. & Buys, C. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. *Arch. Dermatol.* **123**, 1491–3

152. Tang, L., Cao, L., Sundberg, J., Lui, H. & Shapiro, J. Restoration of hair growth in mice with an alopecia areata-like disease using topical anthralin. *Exp. Dermatol.* **13**, 5–10
153. Fiedler, V., Wendrow, A., Szpunar, G., Metzler, C. & DeVillez, R. Treatment-resistant alopecia areata. Response to combination therapy with minoxidil plus anthralin. *Arch. Dermatol.* **126**, 756–9
154. 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.* **72**, 640–50
155. Zhang, C., Hazarika, P. & Ni, X. Induction of Apoptosis by Bexarotene in Cutaneous T-Cell Lymphoma Cells : Relevance to Mechanism of Therapeutic Action Induction of Apoptosis by Bexarotene in Cutaneous T-Cell Lymphoma Cells : Relevance to Mechanism of. **8**, 1234–1240 (2002).
156. Hanson, M., Hill, A. & Duvic, M. Bexarotene reverses alopecia in cutaneous T-cell lymphoma. *Br. J. Dermatol.* **149**, 193–6
157. Talpur, R., Vu, J., Bassett, R., Stevens, V. & Duvic, M. Phase I/II randomized bilateral half-head comparison of topical bexarotene 1% gel for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* **61**, 592 e1-9 (2009).
158. Kolesnik, M., Gollnick, H. & Bonnekoh, B. Complete remission of alopecia areata under treatment of chronic hand eczema with alitretinoin. *Eur. J. Dermatology* **23**, 110–111 (2013).
159. Ozlu, E., Karadag, A., Akdeniz, N. & Uzuncakmak, T. Acitretin-induced alopecia areata: a case report. *Cutan. Ocul. Toxicol.* **34**, 24–50
160. Zawar, V. & Karad, G. Liquid Nitrogen Cryotherapy in Recalcitrant Alopecia Areata: A Study of 11 Patients. *Int. J. Trichology* **Jan-Mar 8**, 15–20 (2016).
161. Amirnia, M. *et al.* Comparative study of intralesional steroid injection and cryotherapy in alopecia areata. *Niger. Med. J.* **Jul-Aug 56**, 249–252 (2015).
162. Lamb, R. C., Young, D. & Holmes, S. Retrospective review of diphenylcyclopropenone in the treatment of alopecia areata. *Clin. Exp. Dermatol.* **41**, 352–8 (2016).
163. Happle, R. Antigenic competition as a therapeutic concept for alopecia areata. *Arch. Dermatol. Res.* **267**, 109–14 (1980).
164. Herbst, V. *et al.* Diphenylcyclopropenone treatment of alopecia areata induces apoptosis of perifollicular lymphocytes. *Eur. J. Dermatology* **16**, 537–42
165. Wasylyszyn, T., Kozłowski, W. & Zabielski, S. Changes in distribution pattern of CD8 lymphocytes in the scalp in alopecia areata during treatment with diphenylcyclopropenone. *Arch. Dermatol. Res.* **299**, 231–7
166. Hoffmann, R. *et al.* Cytokine mRNA levels in Alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphenylcyclopropenone. *J. Invest. Dermatol.* **103**, 530–3

167. Wilkerson, M., Henkin, J. & Wilkin, J. Diphenylcyclopropenone: examination for potential contaminants, mechanisms of sensitization, and photochemical stability. *J. Am. Acad. Dermatol.* **11**, 802–7
168. Wiseman, M. C., Shapiro, J., MacDonald, N. & Lui, H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *Arch Dermatol* **137**, 1063–1068 (2001).
169. Dall’oglio, F. *et al.* Topical immunomodulator therapy with squaric acid dibutylester (SADBE) is effective treatment for severe alopecia areata (AA): results of an open-label, paired-comparison, clinical trial. *J. Dermatolog. Treat.* **16**, 10–4
170. Vedak, P. & Kroshinsky, D. Squaric acid sensitization is not required for response in the treatment of alopecia areata. *J. Am. Acad. Dermatol.* **73**, 471–6
171. Sotiriadis, D. *et al.* Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in the treatment of chronic extensive alopecia areata. *Clin. Exp. Dermatol.* **32**, 48–51 (2007).
172. Tosti, A., Guidetti, M. S., Bardazzi, F. & Misciali, C. Long-term results of topical immunotherapy in children with alopecia totalis or alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol* **35**, 199–201 (1996).
173. El-Zawahry, B. M., Bassiouny, D. a, Khella, a & Zaki, N. S. Five-year experience in the treatment of alopecia areata with DPC. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **24**, 264–269 (2010).
174. Singh, G. & Lavanya, M. Topical immunotherapy in alopecia areata. *Int. J. Trichology* **2**, 36–39 (2010).
175. Tauchi, M. *et al.* Characterization of an in vivo model for the study of eyelash biology and trichomegaly: mouse eyelash morphology, development, growth cycle, and anagen prolongation by bimatoprost. *Br. J. Dermatol.* **162**, 1186–97
176. Sasaki, S., Hozumi, Y. & Kondo, S. Influence of prostaglandin F2a and its analogues on hair regrowth and follicular melanogenesis in a murine model. *Exp. Dermatol.* **14**, 323–8
177. Coronel-Pérez, I. M., Rodríguez-Rey, E. M. & Camacho-Martinez, F. M. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **24**, 481–485 (2010).
178. Vila, T. & Camacho Martinez, F. M. Bimatoprost in the treatment of eyelash universalis alopecia areata. *Int. J. Trichology* **2**, 86–88 (2010).
179. Mohamed, Z. *et al.* Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **19**, 552–555 (2005).
180. Whitmont, K. J. & Cooper, A. J. PUVA treatment of alopecia areata totalis and universalis: a retrospective study. *Australas J Dermatol* **44**, 106–109 (2003).
181. Sornakumar, L., Sekar, C. S. & Srinivas, C. Turban PUVASOL: An Effective Treatment in Alopecia Totalis. *Int. J. Trichology* **2**, 106–107 (2010).

182. Taylor, C. R. & Hawk, J. L. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St John's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol* **133**, 914–918 (1995).
183. Healy, E. & Rogers, S. PUVA treatment for alopecia areata--does it work? A retrospective review of 102 cases. *Br. J. Dermatol.* **129**, 42–4
184. Bayramgurler, D., Demirsoy, E. O., Akturk, A. S. & Kiran, R. Narrowband ultraviolet B phototherapy for alopecia areata. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **27**, 325–327 (2011).
185. Gundogan, C., Greve, B. & Raulin, C. Treatment of alopecia areata with the 308-nm xenon chloride excimer laser: case report of two successful treatments with the excimer laser. *Lasers Surg. Med.* **34**, 86–90 (2004).
186. Zakaria, W., Passeron, T., Ostovari, N., Lacour, J. & Ortonne, J. 308-nm excimer laser therapy in alopecia areata. *J. Am. Acad. Dermatol.* **51**, 837–8
187. Al-Mutairi, N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata. *Dermatologic Surg.* **33**, 1483–7
188. Yamazaki, M., Miura, Y., Tsuboi, R. & Ogawa, H. Linear polarized infrared irradiation using Super Lizer is an effective treatment for multiple-type alopecia areata. *Int. J. Dermatol.* **42**, 738–40
189. Waiz, M., Saleh, A., Hayani, R. & Jubory, S. Use of the pulsed infrared diode laser (904 nm) in the treatment of alopecia areata. *J. Cosmet. laser Ther.* **8**, 27–30
190. Yoo, K., Kim, M., Kim, B. & Kim, C. Treatment of alopecia areata with fractional photothermolysis laser. *Int. J. Dermatol.* **29**, 845–7
191. Fernández-Guarino, M. *et al.* Failure to treat alopecia areata with photodynamic therapy. *Clin. Exp. Dermatol.* **33**, 585–7
192. Letada, P., Sparling, J. & Norwood, C. Imiquimod in the treatment of alopecia universalis. *Cutis* **79**, 138–40
193. D'Ovidio, R., Claudatus, J. & Di Prima, T. Ineffectiveness of imiquimod therapy for Alopecia Totalis/Universalis. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **Jul 16**, (2002).
194. Kim, D. H. *et al.* Successful Treatment of Alopecia Areata with Topical Calcipotriol. *Ann. Dermatol.* **24**, 341–344
195. Narang, T., Daroach, M. & Kumaran, M. Efficacy and safety of topical calcipotriol in management of alopecia areata: A pilot study. *Dermatol. Ther.* **30**,
196. ZA, I. *et al.* Stem cell therapy as a novel therapeutic intervention for resistant cases of alopecia areata and androgenetic alopecia. *J. Dermatolog. Treat.* **Aug**, 1–30 (2016).
197. Li, Y. *et al.* Hair regrowth in alopecia areata patients following Stem Cell Educator therapy. *BMC Med.* **Apr 20**, 87 (2015).
198. Friedland, R., Tal, R., Lapidoth, M., Zvulunov, A. & Ben Amitai, D. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata in children: A retrospective study. *Dermatology* **227**, 37–

- 44 (2013).
199. Friedli, A. *et al.* Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: An open prospective study of 45 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* **39**, 597–602 (1998).
 200. Nakajima, T., Inui, S. & Itami, S. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: Study of 139 patients. *Dermatology* **215**, 320–324 (2007).
 201. Seiter, S., Ugurel, S., Tilgen, W. & Reinhold, U. High-Dose Pulse Corticosteroid Therapy in the Treatment of Severe Alopecia areata. *Dermatology* **202**, 230–234 (2001).
 202. Staumont-Sallé, D., Vonarx, M., Lengrand, F., Segard, M. & Delaporte, E. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: Long-term outcome after 10 years. *Dermatology* **225**, 81–87 (2012).
 203. Yang, C. C. *et al.* Early intervention with high-dose steroid pulse therapy prolongs disease-free interval of severe alopecia areata: a retrospective study. *Ann Dermatol* **25**, 471–474 (2013).
 204. Khaitan, B. K., Mittal, R. & Verma, K. K. Extensive alopecia areata treated with betamethasone oral mini-pulse therapy: An open uncontrolled study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* **70**, 350–353 (2004).
 205. Efentaki, P., Altenburg, A., Haerting, J. & Zouboulis, C. C. Medium-dose prednisolone pulse therapy in alopecia areata. *Dermatoendocrinol.* **1**, 310–313 (2009).
 206. Alabdulkareem, A. S., Abahusseini, A. a. & Okoro, A. Severe alopecia areata treated with systemic corticosteroids. *Int. J. Dermatol.* **37**, 622–624 (1998).
 207. Kurosawa, M. *et al.* A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatology* **212**, 361–365 (2006).
 208. Vaño-Galvan, S. *et al.* Pulse corticosteroid therapy with oral dexamethasone for the treatment of adult alopecia totalis and universalis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **74**, 1005–1007 (2016).
 209. Joly, P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **55**, 632–636 (2006).
 210. Shapiro, J., Lui, H., Tron, V. & Ho, V. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. *J. Am. Acad. Dermatol.* **36**, 114–7
 211. Kim, B. *et al.* Combination therapy of cyclosporine and methylprednisolone on severe alopecia areata. *J. Dermatolog. Treat.* **19**, 216–20 (2008).
 212. Phillips, M., Graves, J. & Nunley, J. Alopecia areata presenting in 2 kidney-pancreas transplant recipients taking cyclosporine. *J. Am. Acad. Dermatol.* **53**, S252-5
 213. Shaheedi-Dadras, M., Karami, A., Mollaei, M., Moravej, T. & Malekzad, F. The effect of methylprednisolone pulse-therapy plus oral cyclosporine in the treatment of

- alopecia totalis and universalis. *Arch. Iran. Med.* **11**, 90–93 (2008).
214. Farshi, S., Mansouri, P., Safar, F. & Khiabanloo, S. R. Could azathioprine be considered as a therapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? A pilot study. *Int. J. Dermatol.* **49**, 1188–1193 (2010).
 215. Vaño-Galvan, S. *et al.* Treatment of recalcitrant adult alopecia areata universalis with oral azathioprine. *J. Am. Acad. Dermatol.* **74**, 1007–1008 (2016).
 216. Kopera, D. & Wolf, P. Failure of prolonged extracorporeal photopheresis in the treatment of alopecia areata universalis in two patients [11]. *Dermatology* **207**, 427–428 (2003).
 217. Kil, M. S., Kim, C. W. & Kim, S. S. Analysis of Serum Zinc and Copper Concentrations in Hair Loss. **25**, 405–409 (2013).
 218. Abdel Fattah, N., Alef, M. & Al-Qaradaghi, S. Evaluatrion of serum zinc level in patients with newly diagnosed and resistant alopecia areata. *Indian J. Dermatol.* **55**, 24–9
 219. Park, H., Kim, C., Kim, S. & Park, C. The therapeutic effect and the changed serum zinc level after zinc supplementation in alopecia areata patients who had a low serum zinc level. *Ann. Dermatol.* **21**, 142–6 (2009).
 220. Camacho, F. & García-Hernández, M. Zinc aspartate, biotin, and clobetasol propionate in the treatment of alopecia areata in childhood. *Pediatr. Dermatol.* **16**, 336–8 (1999).
 221. Ferrando, J., Grimalt, R., Lacueva, L Artuch, R. & Vilaseca, M. Biotinidase activity and biotin treatment in alopecia areata. in *Second Intercontinental Meeting of Hair Research Societies. Washington.* (1998).
 222. Anghaei, S. An uncontrolled, open label study of sulfasalazine in severe alopecia areata. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* **74**, 611–3
 223. L.B.P., R. *et al.* Alopecia secondary to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *An. Bras. Dermatol.* **90**, 232–235 (2015).
 224. Lattouf, C. *et al.* Treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe. *J. Am. Dermatology* **72**, 359–361 (2013).
 225. Otes, N. Alopecia areata (AA) and treatment with simvastatin/ezetimibe: Experience of 20 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* **74**, e99–e100 (2016).
 226. Xing, L. *et al.* Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med* **20**, 1043–1049 (2014).
 227. Gupta, A., Carviel, J. & Abramovits, W. Efficacy of tofacitinib in treatment of alopecia universalis in two patients. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **Jun 15**, (2016).
 228. Navarini, P. D. A. A. Transient Efficacy of Tofacitinib in Alopecia Areata Universalis. *Case Rep. Dermatol.* **8**, 102–106 (2016).
 229. Jabbari, A. *et al.* Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK1 / 2 Inhibitor Baricitinib. *EBIOM* **2**, 351–355 (2015).

230. Feher, O., Sant'Ana, R. O. & Domingues Valadares, A. Alopecia Universalis Completely Resolved Following Autologous Bone Marrow Transplantation. *Arch. Dermatol.* **138**, 1102–1103 (2002).
231. Shapiro, J. Dermatologic therapy: Alopecia areata update. *Dermatol. Ther.* **24**, 301 (2011).
232. Fabbrocini, G. *et al.* Quality of life in alopecia areata : a disease-specific questionnaire. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **27**, 276–281 (2013).
233. Isabel, C. V. G., Arboleda, C. Z. & Restrepo Roldán, L. F. Propiedades psicométricas del cuestionario de Salud General de Goldberg GHQ-12 en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín. *Av. en Psicol. Latinoam.* **31**, 532–545 (2013).
234. Vaño-Galvan, S. Fernández-Crehuet, P. Grimalt, R. Garcia-Hernandez, M.J. Rodrigues-Barata, R. Arias-Santiago, S. Molina-Ruiz, A. Garcia-Lora, E. Dominguez-Cruz, J. Bruges, A. Ferrando, J. Serrano-Falcón, C. Serrano, S. Paoli, J. Camacho, F. Alopecia areata totalis and universalis : a multicenter review of 132 patients in Spain. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **31**, 550–556 (2017).
235. Barahmani, N. Schabath, MB. Duvic, M. N. A. A. R. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J. Am. Acad. Dermatol.* **Oct**, 581–91 (2009).
236. Seyrafi, H. Akhiani, M. Abbasi, H. Mirpour, S. Gholamrezanezhad, A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol.* **5**, (2005).
237. Tan, E., Tay, Y. K., Goh, C. L. & Giam, Y. C. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore - A study of 219 Asians. *Int. J. Dermatol.* **41**, 748–753 (2002).
238. Ro, B. I. Alopecia areata in Korea (1982-1994). *J. Dermatol.* **22**, 858–864 (1995).
239. Sharma, V. K., Dawn, G. & Kumar, B. Profile of alopecia areata in Northern India. *Int. J. Dermatol.* **35**, 22–7 (1996).
240. Lee, N. R. *et al.* Differences in comorbidity profiles between early-onset and late-onset alopecia areata patients: A retrospective study of 871 Korean patients. *Ann. Dermatol.* **26**, 722–726 (2014).
241. You, H. R. & Kim, S.-J. Factors Associated with Severity of Alopecia Areata. *Ann. Dermatol.* **29**, 565 (2017).
242. Tsai, Y. M., Chen, W., Hsu, M. L. & Lin, T. K. High-dose steroid pulse therapy for the treatment of severe alopecia areata. *J Formos Med Assoc* **101**, 223–226 (2002).
243. Cannarozzo, G. *et al.* Deep Pulse Fractional CO₂ Laser Combined with a Radiofrequency System: Results of a Case Series. *Photomed. Laser Surg.* **32**, 409–412 (2014).
244. Wiseman, M., Shapiro, J., MacDonald, N. & Lui, H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. *Arch. Dermatol.* **137**, 1063–8
245. Tauber, M. *et al.* Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy: A national

- multicenter prospective study. *J. Am. Acad. Dermatol.* **70**, 1146–1149 (2014).
246. Rencz, F. *et al.* Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* **175**, 561–71
247. Karia, S., De Sousa, A., Shah, N., Sonavane, S. & Bharati, A. Psychiatric morbidity and quality of life in skin diseases: A comparison of alopecia areata and psoriasis. *Ind. Psychiatry J.* **24**, 125–8