



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL
TRATAMIENTO CON DUTASTERIDA EN
ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE EN LA
PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL**

Tesis Doctoral presentada por

CRISTINA PINDADO ORTEGA

Directores:

DR. DAVID SACEDA CORRALO

DR. SERGIO VAÑÓ GALVÁN

DR. PEDRO JAÉN OLASOLO

Alcalá de Henares, 2021

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	13
ABREVIATURAS	15
INTRODUCCIÓN	21
1 <i>HISTORIA DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE</i>	21
2 <i>ONTOGENIA, ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA DEL FOLÍCULO PILOSO</i>	24
3 <i>ETIOLOGÍA DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE</i>	41
4 <i>PATOGENIA DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE</i>	59
5 <i>DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE</i>	70
6 <i>EPIDEMIOLOGÍA DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE</i>	72
7 <i>CLÍNICA DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE</i>	78
8 <i>DIAGNÓSTICO DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE</i>	98
9 <i>TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE</i>	122
10 <i>PRONÓSTICO DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE</i>	143
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	147
1 <i>HIPÓTESIS DE TRABAJO</i>	147

ÍNDICE

2	<i>OBJETIVOS</i>	149
MATERIAL Y MÉTODOS		151
1	<i>DISEÑO DEL ESTUDIO</i>	151
2	<i>PERIODO DEL ESTUDIO</i>	151
3	<i>SUJETOS DEL ESTUDIO</i>	151
4	<i>MÉTODOS ESTADÍSTICOS</i>	156
RESULTADOS		157
1	<i>DESCRIPCIÓN DE LA SERIE DE PACIENTES CON ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE</i>	157
2	<i>COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA A LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS</i>	173
DISCUSIÓN		189
1	<i>COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICAS CON LA LITERATURA</i>	189
2	<i>VALORACIÓN DE LOS HALLAZGOS HISTOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS</i>	201
3	<i>VALORACIÓN DE LA RESPUESTA DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS MÉDICOS Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA</i>	203
4	<i>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</i>	232
CONCLUSIONES		233

RESUMEN	235
ABSTRACT	241
BIBLIOGRAFÍA	247

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a todas las personas que han participado de una u otra manera en este proyecto.

En especial, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento al Doctor David Saceda, por su apoyo a lo largo de estos años.

Al Doctor Sergio Vañó, por su energía y entusiasmo por la Tricología y la investigación.

Al Doctor Pedro Jaén, por su confianza, el tiempo que me ha dedicado y su orientación en el proyecto.

Gracias también al Doctor Cristian Perna, por su apoyo en la revisión de las biopsias; a Alberto, por su ayuda en la recogida de datos; y a todos mis compañeros del Servicio de Dermatología del Hospital Ramón y Cajal, con los que he tenido el honor de formarme y compartir el día a día de esta bella profesión.

Finalmente, gracias a mi familia, por acompañarme durante este viaje y ayudarme a llegar hasta aquí.

Y, sobre todo, gracias a Luis Miguel, mi pareja y mi mejor amigo, por hacerme feliz cada día.

ABREVIATURAS

AFF: Alopecia frontal fibrosante

LPP: Liquen plano pilar

VCP: Vaina conectiva perifolicular

VRE: Vaina radicular externa

VRI: Vaina radicular interna

TCF/LEF: Factor de célula T/Factor potenciador linfoide (*T-Cell Factor/Lymphoid Enhancer Factor*)

BMP: Proteína morfogénica del hueso

SHH: *Sonic hedgehog*

Ptc 1: *Patched 1*

K: Citoqueratina

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad

TGF: Factor de crecimiento transformante

MSH: Hormona estimulante de melanocitos

AA: Alopecia areata

HLA: Antígeno humano leucocitario

ABREVIATURAS

ICAM: Molécula de adhesión intercelular

AAG: Alopecia androgenética

IGF: Factor de crecimiento similar a la insulina

HGF: Factor de crecimiento de hepatocitos

CRH: Hormona liberadora de corticotropina

E2: Estradiol

LES: Lupus eritematoso sistémico

GWAS: Estudio de asociación del genoma completo (*Genome-Wide Association Study*)

CYP1B1: Citocromo P450 1B1

IFN: Interferón

SLGP: Síndrome de Lassueur-Graham-Little-Piccardi

TiO₂: Dióxido de titanio

UV: Ultravioleta

OR: *Odds ratio*

THS: Terapia hormonal sustitutiva

ER: Receptor de estrógenos

Treg: T reguladora

5 α R: Inhibidor de la 5 α -reductasa

LH: Hormona luteinizante

FSH: Hormona estimulante del folículo

DHEA-S: Dehidroepiandrosterona-sulfato

DHEA: Dehidroepiandrosterona

PPAR: *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*

SP: Sustancia P

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

ULBP: *UL-16-Binding Protein*

NK: *Natural Killer*

TNF: Factor de necrosis tumoral

EMT: Transición epitelio-mesénquima

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

FFASI: Índice de gravedad de la alopecia frontal fibrosante (*Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index*)

ABREVIATURAS

FASS: Escala de gravedad de la alopecia frontal fibrosante (*Frontal Fibrosing Alopecia Severity Score*)

LPPigm: Liquen plano pigmentoso

LED: Lupus eritematoso discoide

DLQI: Índice de calidad de vida dermatológica (*Dermatology Life Quality Index*)

HADS: Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)

IPQ-R: Cuestionario revisado de percepción de enfermedades (*Revised Illness Perception Questionnaire*)

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

FANLTC: Evaluación funcional de afecciones que no amenazan la vida (*Functional Assessment of Non-Life-Threatening Conditions*)

FD: Foliculitis decalvante

NAHRS: Sociedad norteamericana de investigaciones del pelo (*North American Hair Research Society*)

FAPD: Alopecia fibrosante en patrón androgenético (*Fibrosing Alopecia in a Pattern Distribution*)

LPPAI: Índice de actividad del liquen plano pilar (*Lichen Planopilaris Activity Index*)

DHT: Dihidrotestosterona

CI₅₀: Concentración inhibitoria 50

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

LLLT: Terapia láser de baja potencia (*Low-Level Laser Therapy*)

DIU: Dispositivo intrauterino

HTA: Hipertensión arterial

VHC: Virus de la hepatitis C

INTRODUCCIÓN

1 HISTORIA DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

La historia de la alopecia frontal fibrosante (AFF) comenzó en 1994 cuando el Profesor Steven Kossard describió una serie de seis mujeres postmenopáusicas que desarrollaron un cuadro de recesión frontal progresiva de la línea del cabello asociado a eritema perifolicular.¹ Tras la descripción inicial de Kossard, Feldmann *et al.*² describieron dos pacientes con las mismas características, una de ellas asociada a liquen escleroatrófico vulvar y, en 1997, Kossard *et al.*³ aumentaron la serie inicial hasta sumar 16 pacientes. En este artículo, tomaron muestras del cuero cabelludo del margen frontal del cabello de seis pacientes objetivando fibrosis perifolicular e inflamación linfocítica concentrada alrededor del istmo y el infundíbulo del folículo piloso, no pudiendo diferenciarlo de la histología del liquen plano pilar (LPP) y considerándolo una variante frontal de éste.³ La denominaron “alopecia frontal fibrosante postmenopáusica” debido al estado climatérico de las pacientes y plantearon la posibilidad de que los esteroides orales y los antipalúdicos orales pudieran enlentecer su curso evolutivo.

Se ha especulado acerca de si la AFF existió antes de la descripción original del Profesor Kossard, ya que las representaciones artísticas de los siglos XV-XVI a menudo muestran una línea del cabello fronto-temporal alta asociada a alopecia de cejas. Sin embargo, el afeitado o la extracción de los cabellos de las sienes y las cejas fue una práctica frecuente durante el final de la Edad Media, representando esta moda una forma de alopecia traccional o una tricotilomanía.^{4,5} Ejemplos conocidos de esta práctica son La mujer de la perla, de Johannes Vermeer, o La Gioconda.^{5,6} No obstante, hay pruebas más convincentes de que la AFF efectivamente existió antes de 1994 a partir de la descripción del ama de llaves del médico sueco

Axel Munthe en 1929 en su relato autobiográfico “*Tenía mechones dorados delgados dispuestos en una especie de moda victoriana temprana... Una frente excepcionalmente alta y estrecha, sin cejas*”.²

A medida que aumentaron las descripciones de series cortas de esta entidad, se ratificó la presentación clínica característica descrita por el Profesor Kossard. En 2002 Faulkner *et al.*⁷ describieron la primera paciente premenopáusica y Stockmeier *et al.*⁸ el primer paciente varón, lo que motivó el abandono del adjetivo “postmenopáusica” y se cambió su denominación inicial a la que ahora conocemos, alopecia frontal fibrosante. Asimismo, en esta década comenzó la búsqueda de opciones terapéuticas eficaces. En 2005, la Profesora Antonella Tosti *et al.*⁹ describieron la efectividad de la finasterida en la detención de la progresión de la enfermedad y los primeros hallazgos histopatológicos que diferenciaban la AFF del LPP, como la afectación predominante de los folículos intermedios y vellosos sobre los terminales de la línea de implantación frontal y cejas.

En esta misma década se consolidó la descripción por varios autores de otras manifestaciones frecuentes de la AFF^{7,9-15} y Abbas *et al.*¹⁶ realizaron la primera descripción clínico-histológica de las pápulas faciales foliculares.

En 2008 se describieron los hallazgos tricoscópicos de esta entidad (pérdida de orificios foliculares, eritema perifolicular e hiperqueratosis folicular)¹⁷ y surgieron los primeros casos familiares.^{18,19}

En 2009, dos grupos de trabajo independientes, Gerogala *et al.* y Katoulis *et al.*, describieron la opción de la dutasterida oral como posible tratamiento de la AFF al observar la detención de la progresión de la alopecia e incluso recrecimiento en cejas, axilas y cuero cabelludo en dos series de pacientes.^{20,21}

En la segunda década del siglo XXI el número de publicaciones relacionadas con la AFF ha presentado un crecimiento exponencial. Diferentes autores han apoyado la teoría de que la AFF representa un proceso inflamatorio generalizado que afecta los folículos pilosos terminales y vellosos de toda la superficie cutánea,^{22,23} siendo las pápulas faciales previamente mencionadas la manifestación de la afectación de los folículos pilosos vellosos de la cara,²⁴ y a la que se siguen sumando nuevas demostraciones como el hallazgo de cambios histológicos en áreas clínicamente no afectas de pacientes con LPP y AFF.²⁵

Sin embargo, pese a que en los últimos años se han publicado numerosos estudios, en su mayoría series de pacientes, analizando diversas opciones terapéuticas para esta enfermedad, los estudios con calidad metodológica continúan siendo muy escasos. La alopecia irreversible en las zonas afectadas, las peculiaridades de su forma de presentación y la incidencia creciente de casos han convertido a la AFF en una enfermedad de interés en auge en el mundo de la Dermatología.

2 ONTOGENIA, ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DEL FOLÍCULO PILOSO

2.1 ONTOGENIA

El conocimiento del folículo piloso humano es fundamental para el estudio de los cuadros de alopecia y su tratamiento. Las primeras descripciones de los folículos pilosos humanos datan de los siglos XIX y XX por autores alemanes como Koelliker, F. Pinkus y H. Pinkus, quienes describen de una manera detallada la ontogenia, estructura, distribución, patrones de crecimiento y embriología de los folículos pilosos.²⁶⁻²⁹

Todos los folículos pilosos de la superficie cutánea se desarrollan durante los periodos embrionario y fetal.³⁰ Aquellos de la porción cefálica se forman al final del segundo mes de embarazo (en primer lugar cejas, labio superior y barbilla; posteriormente cuero cabelludo y resto de la cara). El resto de folículos de la superficie corporal se forman durante el cuarto y quinto mes de embarazo a partir de pequeños agregados celulares denominados, por diferentes autores, placodas epiteliales, germen piloso primitivo o yemas, que dan origen a la totalidad de la porción epitelial del folículo piloso.^{31,32} Las células mesenquimales ubicadas bajo las placodas forman la papila dérmica primordial, la cual emite señales moleculares que promueven la proliferación y diferenciación de las células de la placoda. Posteriormente, la elongación de la placoda crea una cordón de células epiteliales que empuja al agregado dérmico en su segmento central para quedar rodeado por las células mesenquimales en la periferia.^{31,33} De esta manera se origina el folículo piloso primordial que continua su proliferación y diferenciación para, en última instancia, formar el folículo piloso maduro.

Las células mesenquimales que se encuentran a ambos lados de la región del bulbo darán lugar a las vainas conectivas perifoliculares (VCP) y las localizadas en el centro de esta estructura se convertirán en la papila folicular.³⁴ Las células más profundas de la proyección del folículo originarán el bulbo folicular y se situarán rodeando a las células mesenquimales de la papila dérmica. Por otro lado, la vaina radicular externa (VRE) a su vez origina tres protuberancias a ambos lados del folículo piloso, dispuestas en ángulo obtuso con respecto a la superficie cutánea. La más superficial de las tres será la precursora de la glándula apocrina, la cual existe en todos los folículos pilosos del embrión, pero posteriormente involuciona permaneciendo solamente en áreas como las axilas, areolas, zona periumbilical, región anogenital, párpados (denominadas glándulas especializadas de Moll) y conducto auditivo externo. La protuberancia intermedia es la precursora de la glándula sebácea y la más profunda el origen de la protuberancia o *bulge*, la cual aloja a las células madre epiteliales que originan un nuevo folículo durante el ciclo folicular. El músculo erector del pelo se une al folículo piloso en la zona de la protuberancia y su contracción causa una orientación más vertical del pelo que se conoce como piloerección.³⁴ Finalmente, las células del infundíbulo, mediante un proceso de necrosis y cornificación, originan la luz central por la que emergerá el tallo folicular. En la fase terminal de la formación del folículo piloso se produce la diferenciación de las células matriciales sobre la membrana basal del bulbo piloso que dan lugar al pelo y la vaina radicular interna (VRI).^{31,35}

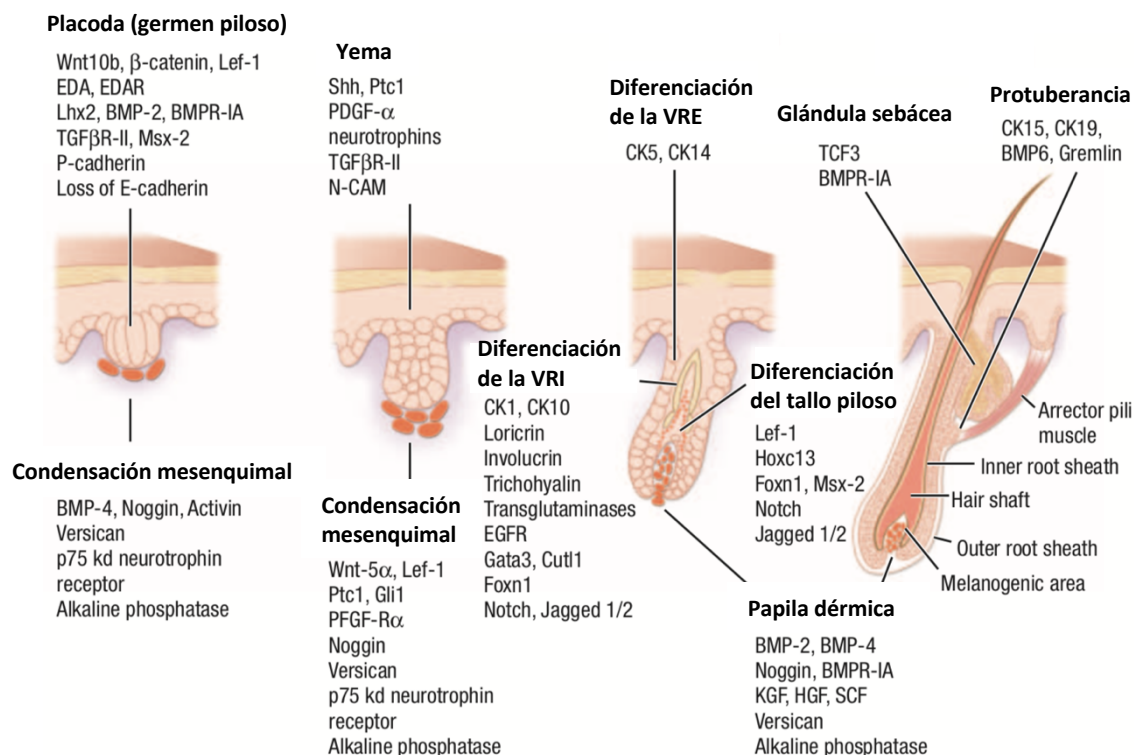
Para el desarrollo embrionario de los folículos pilosos es clave la interacción entre la epidermis, que deriva del ectodermo o primera hoja embrionaria, y la dermis, que deriva del mesodermo (Figura 1). Aunque se han identificado muchas de las moléculas implicadas en esta interacción, aún se desconoce si el inicio de la formación de los folículos pilosos comienza por señales moleculares provenientes de la epidermis o de la dermis. Se ha descrito que el principal factor de estimulación de la dermis originado en la epidermis es la vía Wnt/ β -catenina, pero aún se desconoce su equivalente procedente de la dermis.^{33,36} Las proteínas Wnt, tras su unión a

receptores específicos de membrana, inhiben la degradación de la β -catenina citoplasmática, la cual se trasloca al núcleo celular para formar un complejo con la familia de factores de transcripción factor de célula T/factor potenciador linfoide (TCF/LEF).^{36,37} Se ha postulado que este mecanismo es necesario para instaurar la competencia epitelial, estadio en el que el tejido epitelial obtiene la capacidad para desarrollarse hacia un folículo piloso.^{34,36}

Las moléculas de la familia de las proteínas morfogénicas del hueso (BMP) actúan como inhibidores de la formación de la placoda, suprimiendo la formación de folículos en la piel adyacente. Estas moléculas están antagonizadas por la proteína *Noggin*, secretada por papila dérmica.³⁴

Finalmente, entre las proteínas de gran importancia en la interacción epitelio-mesenquimal se encuentra la proteína el *Sonic hedgehog* (SHH), producida por la placoda. Su receptor *Patched 1* (Ptc 1) se expresa en las células germinales y en la papila folicular subyacente y estimula su proliferación para dar lugar al bulbo folicular.^{34,38}

Figura 1. Regulación molecular de la ontogénesis del folículo piloso.



Señales moleculares que intervienen en el desarrollo embrionario del folículo piloso. VRE: Vaina radicular externa; VRI: Vaina radicular interna. Extraído y adaptado de Cotsarelis et al.³⁴

2.2 ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

2.2.1 FOLÍCULO PILOSEBÁCEO

Existen tres tipos diferentes de folículos pilosos: el lanugo, los folículos pilosos vellosos y los folículos pilosos terminales. El lanugo es característico del periodo prenatal y se describe como pelo fino e incoloro. Se desprende intraútero en dos tercios de los recién nacidos y en los restantes a las pocas semanas del nacimiento.³⁴ Posteriormente, según la zona corporal, se forman bien los pelos vellosos o bien los terminales. Generalmente, los pelos terminales presentan un diámetro mayor de 60 μ m, médula central en el tallo piloso y pueden crecer hasta más de 100 cm de longitud. En la fase de anagen, el bulbo piloso de los folículos pilosos

se encuentra en la hipodermis. Por otro lado, los pelos vellosos exhiben un diámetro menor de 30 μm , no poseen médula y suelen tener una longitud menor de 2 cm. El bulbo piloso de estos folículos vellosos en fase de anagen se localiza en dermis reticular.^{34,39}

Independientemente del tipo de folículo piloso, éste puede encontrarse en cualquiera de las tres fases del ciclo folicular que describiremos posteriormente. Detallaremos en primer lugar la anatomía del folículo piloso en fase de anagen, ya que en ésta se presenta con todas sus estructuras y, posteriormente, describiremos las diferencias con las fases de catagen y telogen.

El folículo piloso se puede dividir funcionalmente en dos segmentos, el segmento variable o inferior, constituido por el bulbo piloso y la región suprabulbar, y el segmento fijo o superior, compuesto por el istmo y el infundíbulo folicular. La división entre ambos segmentos se ha establecido inmediatamente inferior al promontorio, en el lugar de inserción del músculo piloerector.

a) Bulbo piloso o raíz folicular: Se trata del extremo más profundo del folículo piloso y se extiende desde la base de la papila folicular hasta el área conocida como cresta de Adamson. Se sitúa en el tejido celular subcutáneo en el caso de los folículos pilosos del cuero cabelludo y en dermis reticular en los de otras regiones corporales. Se ha denominado línea de Auber o nivel crítico de Auber a la línea que se puede trazar a la altura de el diámetro mayor del bulbo y lo divide en dos porciones, superior e inferior.³¹ Esta división es importante porque en el segmento inferior se encuentra el estrato germinativo, formado por células matriciales indiferenciadas pluripotenciales con alta actividad mitótica que al multiplicarse originan el tallo piloso, la VRI y la capa compañera; y la papila dérmica o folicular, estructura mesenquimal formada por fibroblastos, fibras

nerviosas y un único bucle capilar. En el segmento superior del bulbo se localizan los melanocitos, cuya función es proveer de pigmento al tallo piloso.^{31,34}

b) La región suprabulbar o tallo (no confundir con tallo piloso): Se extiende desde la cresta de Adamson hasta la inserción del músculo erector pili. La cresta de Adamson se trata de la zona de transición, donde las células del tallo piloso y la VRI cornifican y se convierten en queratina anucleada.⁴⁰

c) Istmo: delimitado inferiormente por la inserción del músculo erector pili en la protuberancia y superiormente por la desembocadura del ducto sebáceo en el canal folicular. Esta región contiene dos estructuras importantes: la protuberancia y el trocánter folicular. La protuberancia es una región de la VRE localizada en el punto de inserción del músculo piloerector que contiene células madre foliculares, positivas para citoqueratina (K) 19, K15 y CD200. Hasta el momento poco se conoce sobre la función del trocánter folicular.⁴¹

d) Infundíbulo: La región más superficial del folículo piloso, cuyo límite inferior lo marca la desembocadura de la glándula sebácea y, el superior, la apertura del folículo piloso a la superficie epidérmica, conocido como *ostium*. Sus células de revestimiento muestran queratinización epidérmica.⁴¹

e) Tallo piloso: Tanto el tallo del pelo como la VRI derivan de los queratinocitos de la matriz del bulbo. En los folículos pilosos terminales, el tallo piloso está compuesto por tres capas concéntricas que de centro a periferia son la médula, la corteza y la cutícula. La médula forma el núcleo central del tallo piloso. El tamaño y la forma de la médula, al menos en el cuero cabelludo, están regulados por la etapa del ciclo folicular.⁴¹ La corteza constituye la mayor parte del tallo piloso y se compone de células queratinizadas que contienen cantidades variables de pigmento. Más externamente se sitúa la cutícula, formada por una sola fila de células queratinizadas.⁴¹

f) Vaina radicular interna (VRI): se sitúa externa a la cutícula del tallo piloso y se extiende desde la base del bulbo hasta el istmo. A su vez está compuesta por tres capas, las cuales se queratinizan mediante la formación de gránulos intracelulares de queratohialina. De más interna a más externa son:

1. Cutícula de la VRI: Es la capa más interna de la VRI. Consta de una hilera de células que se entrelazan y anclan fuertemente a las células de la cutícula del tallo piloso.^{31,34}

2. Capa de Huxley: Formada por un espesor de 2-4 filas celulares. Se queratiniza sobre la capa de Henle a la altura de la cresta de Adamson. Algunas de sus células presentan unos procesos citoplásmicos que sobresalen a través de la capa de Henle hasta llegar a la capa acompañante y son las conocidas como *Flügelzellen* o células en ala. Se desconoce la función de esta estructura y su posible papel en el crecimiento del cabello.^{34,42,43}

3. Capa de Henle: Está formada por una sola hilera celular. Es la primera en formar gránulos de queratohialina y en queratinizarse en la zona suprabulbar.⁴²

g) Capa compañera o acompañante: Capa unicelular que se extiende desde las células germinativas del bulbo hasta el istmo. Existe controversia sobre si se trata de la porción más interna de la VRE o de la más externa de la VRI. Se une estrechamente a la capa de Henle y asciende con la VRI, ofreciendo un plano de deslizamiento durante los ciclos foliculares entre la VRI y la VRE, la cual es estacionaria.³⁴

h) Vaina radicular externa: De procedencia epidérmica, se divide a su vez en tres estratos diferenciados según la composición de su queratina. En su porción inferior, a nivel del bulbo, se compone de una única hilera de células claras, ricas en glucógeno. Al llegar al istmo, comienza a queratinizarse y muestra una queratinización tricolémica, es decir, sin

gránulos de queratohialina. En el infundíbulo realiza una queratinización infundibular, con capa granulosa, idéntica a la de la epidermis adyacente. Como hemos comentado, los queratinocitos de la VRE forman la protuberancia en la base del istmo.³⁴

i) Lámina o membrana vítrea, hialina o cristalina: Se encuentra rodeando a la VRE. Se trata de una prolongación descendente de la membrana basal de la unión dermoepidérmica en toda la longitud del folículo piloso. Es más prominente alrededor del bulbo piloso en fase de anagen. Rodeando a ésta se encuentra una vaina de tejido conjuntivo constituida principalmente por colágeno tipo III. También es más prominente en el nivel inferior, donde las fibras de colágeno se organizan en dos direcciones, longitudinal y anular.^{31,34}

2.2.2 VASCULARIZACIÓN E INERVACIÓN FOLICULAR

El folículo piloso en fase de anagen se encuentra rodeado por densos plexos de arteriolas y capilares sanguíneos que discurren paralelos al folículo piloso desde la base del bulbo al canal piloso, y provienen de ramas de los plexos dérmicos. En el segmento inferior, los vasos se disponen formando una malla con conexiones y entrecruzamientos entre ellos. Algunas arteriolas de este plexo penetran en la papila dérmica y en su interior forman ovillos. Desde la región suprabulbar hasta la glándula sebácea el número de interconexiones disminuye y se forma una nueva red alrededor de las glándulas sebáceas. En los folículos en fase de telogen se observa un colapso de la vasculatura a la espera de un nuevo ciclo.³¹

La inervación está constituida por una red de terminaciones sensoriales mielinizadas que engloban y rodean al folículo desde la base del bulbo a la epidermis. Está mejor organizada a nivel de los folículos pilosos vellosos que de los folículos pilosos del cuero cabelludo. En los primeros se establece una red nerviosa en forma de collar de fibras longitudinales paralelas, a modo de una estructura nerviosa sensorial.^{44,45}

2.2.3 SISTEMA INMUNOLÓGICO DEL FOLÍCULO PILOSO

El sistema inmune desempeña un papel doble en el folículo piloso: por un lado, provee al bulbo y a la protuberancia de un “privilegio inmunológico” y, por otro lado, impide el paso de microorganismos desde el exterior.

2.2.3.1 Área de privilegio inmune

El bulbo capilar en fase de anagen y la protuberancia constituyen ejemplos de las pocas áreas inmunológicamente privilegiadas del cuerpo de los mamíferos. Esta situación de privilegio inmune se caracteriza principalmente por la baja expresión, o incluso ausencia, de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I, β 2-microglobulina, ausencia de células de Langerhans presentadoras de CMH de clase II, células CD4 + y CD8 +, y la producción local de citocinas inmunosupresoras como el factor de crecimiento transformante (TGF) - β 1/2, la interleuquina-10, la hormona estimulante de melanocitos (MSH) - α o el cortisol, y la ausencia de linfáticos.⁴⁶⁻⁴⁸ Este escenario inmunológico previene de la expresión de autoantígenos foliculares, potencialmente inmunogénicos, concediendo la situación de privilegio inmune.⁴⁹ El colapso del privilegio inmunitario del bulbo capilar en anagen desempeña un papel crucial en la patogénesis de la alopecia areata (AA) y las anomalías o la disfunción del sistema inmunitario del folículo piloso explican la alta incidencia de foliculitis en pacientes inmunocomprometidos.^{50,51}

El privilegio inmune tiene especial importancia en la protuberancia, lugar donde anidan las células madre foliculares. La evidencia ha demostrado que comparte las características inmunológicas anteriormente mencionadas para el bulbo en fase de anagen, pero también algunas diferencias, apuntando a que incluso podría tener una protección inmune más fuerte para proteger a las células madre del ataque del sistema inmune durante todo el ciclo

folicular.⁴⁸ En esta región, se han demostrado niveles más altos de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa y del factor inhibidor de la migración de macrófagos, así como la expresión de CD200 y del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase E, los cuales tienen funciones inmunomoduladoras. La pérdida del privilegio inmune de la protuberancia puede desempeñar un papel en la patogénesis de las alopecias cicatriciales primarias.⁵² En el futuro, la protección y la restauración de este privilegio inmune podría convertirse en un nuevo enfoque terapéutico para este grupo de alopecias.

2.2.3.2 Barrera inmunológica contra agentes externos

Por otro lado, dado que el canal folicular es una importante puerta de entrada para la invasión patógena en el organismo a través de la piel, existe un sistema de defensa en la región distal del folículo que previene de esta intrusión. Se ha demostrado, que la VRE distal está especializada en el reconocimiento y la presentación de antígenos microbianos por el hallazgo de células T CD4 + y CD8 + intrafoliculares, aumento de la expresión de moléculas de adhesión intercelulares (ICAM) -1, gran presencia de células que expresan CMH-II y una densidad relativamente alta de macrófagos y mastocitos alrededor de los folículos pilosos anágenos normales.⁵⁰

2.2.4 CONCEPTO DE UNIDAD FOLICULAR

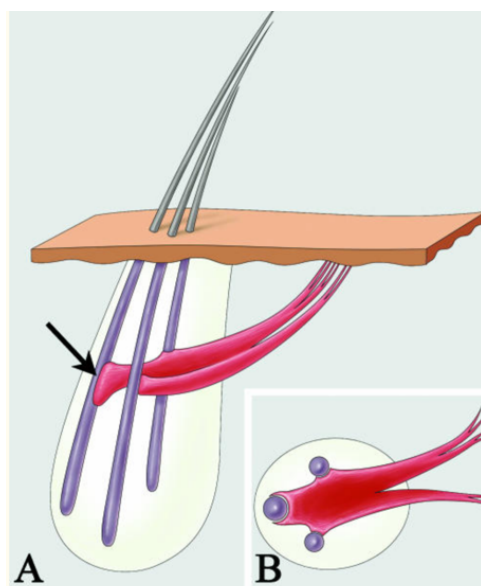
La unidad folicular es un término histopatológico que agrupa de dos o cuatro folículos pilosos, las glándulas sebáceas y un músculo piloerector. La visión tradicional de la unidad pilosebácea describe que cada músculo erector pili se inserta en un folículo piloso. Sin embargo, la evidencia reciente de pelos agrupados en unidades foliculares bien definidas ha dado una nueva visión de la anatomía de la unidad pilosebácea, de la que también son importantes estructuras las glándulas sebáceas y el músculo piloerector. En 2002 y 2004

Poblet *et al.*^{53,54} y Song *et al.*⁵⁵ en 2005 introdujeron el concepto anatómico de una unidad folicular demostrando, a partir de imágenes de secciones horizontales en serie, la existencia de una sola unidad muscular erector pili que se inserta en todos los folículos pilosos de la unidad folicular. Esta unidad muscular sería el resultado de la fusión de los músculos erectores que se originan en los folículos pilosos contenidos en esa unidad folicular. Posteriormente Song *et al.*^{55,56} basándose en la reconstrucción 3D de imágenes de secciones consideraron más apropiado hablar de “músculo erector pili” en lugar de “unidad muscular erector pili”, por la evidencia de una estructura muscular independiente de la cantidad de folículos pilosos contenidos en la unidad folicular. De esta manera, la porción distal del músculo erector pili se dividiría en ramas, como un árbol bronquial, y se insertaría en todos los folículos pilosos de la unidad. Existiría un folículo piloso principal, que es donde se insertaría firmemente el músculo erector pili, mientras que en el resto de folículos pilosos lo haría de manera suave (Figura 2).

Por otro lado, las glándulas sebáceas se localizan entre el músculo erector pili y las VRE.⁵⁴ Las glándulas sebáceas se unen al canal folicular mediante el conducto sebáceo, el cual establece el límite entre el istmo y el infundíbulo folicular. La función de las glándulas sebáceas es la de secretar el material lipídico que lubrica el canal folicular para facilitar la salida del tallo piloso. Se ha postulado que podrían estar implicadas en el desarrollo de las alopecias cicatriciales, incluida la AFF.⁵⁷⁻⁵⁹

En regiones como las axilas, areolas mamarias, zona periumbilical, región anogenital y conducto auditivo externo se observan también glándulas apocrinas asociadas a la unidad folículo-sebácea, componiendo en conjunto la unidad folículo-sebáceo-apocrina.

Figura 2. Modelo de unidad folicular.



Se observa un músculo erector pili asociado con folículos pilosos A) Músculo fuertemente insertado en el folículo principal más alejado. B) Vista basal. Flecha: folículo principal. Extraído de Song et al.⁵⁶

2.3 FISIOLÓGÍA

2.3.1 CICLO FOLICULAR

De vital importancia es comprender el ciclo folicular y los cambios que sufre el folículo piloso en cada una de sus fases para el estudio de las alopecias. Los folículos pilosos atraviesan tres estadios constantemente: anagen o de crecimiento, catagen o de involución y telogen o reposo. Del total de los 100.000-150.000 folículos pilosos presentes en el cuero cabelludo, alrededor del 90% se encuentran en fase de anagen, con una duración variable desde los 2 años hasta los 8 años, que determina la longitud del pelo.³⁴ La velocidad de crecimiento del pelo del cuero cabelludo es de 0.27-0.44 cm/día lo que equivale a 1 cm/mes. La duración de los periodos catagen y telogen es más constante.

La fase de anagen representa el periodo de síntesis de DNA y melanina, y origina la formación de un folículo inferior y un tallo piloso nuevos. Se puede dividir en 7 etapas:³⁴

- a) Crecimiento de la papila dérmica y comienzo de la actividad mitótica en el epitelio germinal que la recubre.
- b) Revestimiento de la papila dérmica por las células matriciales del bulbo, que comienzan a diferenciarse. Se inicia el descenso del bulbo a lo largo del canal fibroso.
- c) Diferenciación de las células de la matriz del bulbo en todos los componentes del folículo.
- d) Reactivación de los melanocitos de la matriz.
- e) Emersión del tallo piloso y desplazamiento del pelo en telógeno.
- f) Aparición del nuevo pelo en la superficie de la piel.
- g) Etapa de crecimiento estable. Representa la fase más vulnerable del folículo piloso y puede ser interrumpida de manera prematura ante una agresión, deteniendo las mitosis de los queratinocitos en la matriz capilar para evitar el daño irreversible sobre el folículo piloso.

Ante un insulto, es importante la fase del ciclo folicular en la que el folículo piloso se ve afectado así como la existencia de factores que puedan alterar la duración normal de las fases del ciclo, como por ejemplo la alopecia androgenética (AAG).⁶⁰ Cuando el insulto ocurre al inicio de la fase de anagen, en una etapa con alta actividad mitótica, se origina el desprendimiento de un pelo distrófico. Por el contrario, si se produce al final de la fase de anagen, cuando la tasa mitótica ya está disminuyendo, el resultado es una aceleración de la conversión normal a catagen y telogen precoz.⁶⁰

Tras el anagen comienza la fase de catagen, que representa la etapa más corta del ciclo folicular, con una duración entre 2-3 semanas. Se estima que solo el 1-2% de los folículos pilosos del cuero

cabelludo se encuentran en esta fase. El comienzo de esta fase lo determina la interrupción de la actividad mitótica de las células matriciales. La melanogénesis se detiene antes de que cese la proliferación de las células matriciales, lo que origina un extremo proximal sin pigmento en el pelo telógeno.³⁴ La matriz folicular desaparece y se sustituye por una fina capa de células epiteliales situada sobre la papila folicular y el epitelio del segmento inferior se desintegra por apoptosis celular. En la zona suprabulbar, que representa la zona queratígena del bulbo, las células se diferencian en una estructura queratinizada que rodea al folículo piloso, el cual adquiere una forma de porra o maza.⁴⁵ En esta fase el folículo inferior se retrae y asciende hacia la dermis superficial acompañado con la papila dérmica, la cual se sitúa finalmente en reposo inmediatamente debajo de la protuberancia, en la porción inferior del istmo. Este ascenso del folículo inferior provoca que la VRE se pliegue y adquiera un aspecto ondulado, la membrana vítrea se engrose y la VCP se colapse y forme un canal fibroso de trayecto vertical denominado estela fibrosa.^{34,61}

El telogen constituye la última fase del ciclo folicular y presenta una duración media de 3 meses. Se estima que el 10% de los folículos pilosos del cuero cabelludo se encuentran en telogen y que al día se desprenden alrededor de 50-100 pelos, lo que corresponde al 1% de los folículos pilosos en telogen.³⁴ Algunos autores defienden que el telogen no es un mero período de descanso, ya que el folículo piloso muestra una actividad metabólica centrada en el mantenimiento del tallo piloso. Además, los folículos pilosos en telogen pueden lanzar un nuevo ciclo de regeneración en respuesta a una variedad de estímulos originados en su microambiente autónomo, incluido su nicho de células madre. Por eso, se ha propuesto diferenciar el desprendimiento controlado del pelo como una fase independiente denominada exogen.⁶²⁻⁶⁴ Como hemos mencionado, la papila dérmica se sitúa inferior a la protuberancia y se forma el germen piloso secundario, un agregado de células basaloides formado a partir de células de la protuberancia inferior.³⁴ Al final de esta fase el tallo piloso se desprende y comienza un nuevo ciclo folicular.⁴⁵ El germen piloso

reactiva su actividad mitótica, se expande, forma la matriz del bulbo, que profundiza hasta localizarse en hipodermis, y se divide dando lugar al nuevo tallo piloso.⁶⁵

2.3.2 CÉLULAS MADRE FOLICULARES

Existen dos tipos de células madre foliculares: las epiteliales y las mesenquimales. Antiguamente se asumió que las células madre epiteliales del folículo piloso anidaban en la base del folículo piloso en telogen dado que el segmento inferior se regeneraba en cada ciclo folicular. Sin embargo, con posterioridad se ha demostrado mediante estudios inmunohistoquímicos que las células madre del folículo residen en la protuberancia o *bulge*, a la altura de la inserción del músculo erector pili.^{34,34,35,66,67} Su capacidad de diferenciación es monopotencial dando origen a todas las capas epiteliales del folículo piloso. A favor de esto, estudios han demostrado que la ablación selectiva de las células de la protuberancia producía la destrucción progresiva de los folículos pilosos sin inflamación acompañante.^{34,68,69} Hasta la fecha, el mejor marcador para las células madre de la protuberancia es la K15, la cual expresan selectivamente en todas las etapas del ciclo del folicular y en diferentes tipos de folículos.⁷⁰ Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la pérdida de las células madre foliculares en la protuberancia conduce a la alopecia permanente o cicatricial.⁷⁰ Además, la localización de estas células madre en la protuberancia puede explicar por qué algunos tipos de alopecia inflamatoria, como la AFF, el LPP y el lupus eritematoso discoide, cuyo infiltrado inflamatorio se localiza en el tercio superior del folículo e implica a la protuberancia, causan alopecia cicatricial, mientras que otras formas de alopecia, como la AA, con infiltrado inflamatorio localizado en el bulbo folicular, originan alopecias no cicatriciales.⁷⁰

Por otro lado, las células madre mesenquimales del folículo piloso se ubican en la papila dérmica y la vaina de tejido conjuntivo que rodea el segmento inferior del folículo piloso.^{66,67} Tienen

capacidad de diferenciación multipotencial, ya que pueden diferenciarse hacia diferentes estirpes celulares (células sebáceas, neurales, vasculares u óseas). Muestran positividad para CD34 y nestina.⁷¹

2.3.3 FACTORES ENDOCRINOS QUE INFLUYEN EN EL CICLO FOLICULAR

El folículo piloso, además de producir tallos pilosos, también es capaz de sintetizar una enorme cantidad de hormonas, neurotransmisores, neuropéptidos y factores de crecimiento. Por ejemplo, factores de crecimiento como TGF- β 1/2, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) -1, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF);^{72,73} y hormonas como la prolactina, hormona liberadora de corticotropina (CRH), cortisol y melatonina, además de sintetizarse en el folículo piloso y regulan su ciclo.^{47,74-76} Asimismo, los andrógenos se metabolizan a dihidrotestosterona o 17 β -estradiol, y la proopiomelanocortina a ACTH, MSH- α o β -endorfina.³⁷ No se conocen con exactitud las funciones biológicas exactas de los todos estos factores que se generan localmente, pero la expresión de sus receptores específicos a lo largo del ciclo folicular sugiere que estas moléculas actúan como factores autocrinos y paracrinos.

El principal estímulo endocrino de los folículos pilosos son los andrógenos y su principal función la conversión de los pelos vellosos en terminales en determinadas áreas corporales fuera del cuero cabelludo como la barba, el pecho o el abdomen. En contra, en las regiones frontal, parietal y vértex del cuero cabelludo los andrógenos muestran un efecto paradójico hacia la disminución del diámetro del folículo piloso (miniaturización), lo que conduce a la AAG. No se conoce con exactitud el porqué de esta respuesta paradójica pero se supone que se debe a la activación de diferentes vías moleculares.³⁷

Se ha observado que los estrógenos (17 β -estradiol, E2) también regulan la expresión génica en el folículo piloso de una forma dependiente tanto del género como de la localización de los

folículos pilosos en el cuero cabelludo. Experimentos *in vitro* en folículos pilosos occipitales femeninos y masculinos han demostrado una disminución de la tasa de telogen y prolongación de la fase de anagen.⁷⁷ Sin embargo, en la región fronto-temporal se han encontrado diferencias dependientes del género: en mujeres se ha observado una inhibición del alargamiento del tallo folicular mientras que en varones una estimulación tanto del alargamiento del tallo como de la proliferación de los queratinocitos de la matriz capilar.^{77,78} Esto justifica el uso de estrógenos tópicos en el tratamiento de AAG y efluvio telógeno. En mujeres embarazadas, el aumento de E2 prolonga la fase de anagen disminuyendo la tasa de telogen, mejorando notablemente, si hubiera, un efluvio telógeno preexistente, mientras que la abstinencia de E2 causa un efluvio telógeno postparto.⁷⁸ No se han observado efectos sobre la pigmentación del cabello.⁷⁸

3 ETIOLOGÍA DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

Hasta la fecha, la etiología de la AFF es desconocida. Como inicialmente se describió que la AFF se trataba de una variante de LPP, y todavía hasta la fecha existe debate sobre esta pregunta, muchos de las teorías etiológicas de la AFF se han extrapolado de estudios de LPP.⁵⁹ Las diferentes hipótesis etiológicas de la AFF descritas hasta el momento se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Hipótesis etiológicas de la alopecia frontal fibrosante.

HIPÓTESIS	EVIDENCIAS
Predisposición genética	<ul style="list-style-type: none"> - Casos familiares.⁷⁹⁻⁸⁷ Herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta.⁸⁸ - Estudio de asociación del genoma completo: alteración del metabolismo oxidativo de estrógenos endógenos y exógenos.⁸⁹ - Haplotipos de susceptibilidad.⁹⁰⁻⁹⁵ - Análisis de microRNAs.⁹⁶
Factor ambiental	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento exponencial de la incidencia.⁹⁷ - Casos connubiales.⁹⁸
Disbalance hormonal	<ul style="list-style-type: none"> - Predominio en mujeres postmenopáusicas.^{9,87} - Antecedentes personales de menopausia precoz,⁹⁹ histerectomía^{87,100,101} y/u ooforectomía.¹⁰² - Antecedentes de tratamiento con moduladores de los receptores de estrógenos.^{99,103} - Exposición a compuestos alquilfenólicos.¹⁰³ - Respuesta a antiandrógenos sistémicos.^{20,21,87}
Hipótesis autoinmune	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuente asociación con poliautoinmunidad.¹⁰⁴

3.1 PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Desde la primera descripción de la AFF, el número de casos familiares descritos ha sido creciente⁷⁹⁻⁸⁵ y según las grandes series de pacientes se ha estimado que presentan una historia familiar positiva entre el 5% y 13.8% de los pacientes.^{86,87} Incluso se ha propuesto un modelo mendeliano de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta basado en la observación de las personas afectadas de estas familias.⁸⁸ Un estudio de Navarro-Belmonte *et al.* analizó cuatro familias con un total de ocho casos de madres e hijas con AFF.⁸¹ Todas las madres desarrollaron AFF postmenopáusica mientras que las hijas la desarrollaron antes de la menopausia, por lo que los autores sugieren un fenómeno de anticipación génica.⁸¹ En una serie de tres parejas de gemelos monocigóticos de Tziotzios *et al.*⁸⁸ se identificaron dos parejas concordantes y una discordante (67% de concordancia frente a 33% de discordancia). Esta proporción de concordancia es mayor que la identificada en otras condiciones genéticamente determinadas como el lupus eritematoso sistémico (LES), lo que respalda la hipótesis de que la predisposición genética puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de AFF.

Un reciente estudio de asociación del genoma completo (GWAS, *Genome-Wide Association Study*) de Tziotzios *et al.*⁸⁹ realizado en una cohorte de mujeres de Reino Unido de 844 casos y 3 760 controles y una cohorte española de 172 casos y 385 controles observó una asociación significativa entre AFF y cuatro loci genómicos: 2p22.2, 6p21.1, 8q24.22 y 15q2.1. Específicamente, el mapeo del locus 6p21.1 indicó que la asociación estaba impulsada por el alelo HLA-B*07:02 y en el estudio de 2p22.1 se implicó una variante de sentido erróneo en CYP1B1 (citocromo P450 1B1), que codifica la enzima homónima. Esta enzima contribuye al metabolismo oxidativo del E2 y la estrona. Dado el papel de CYP1B1 en el metabolismo de las hormonas sexuales, junto con la preponderancia femenina de AFF y su rápido y reciente aumento en la incidencia, los autores especularon que un aumento en la exposición de las

mujeres a un sustrato del CYP1B1, endógeno o exógeno, podría contribuir al desarrollo de AFF. Sin embargo, no identificaron diferencias en dichos sustratos ni en ningún otro metabolito en su estudio metabolómico, aunque argumentaron que esto podría ser reflejo del poder limitado de su investigación inicial para observar una alteración sutil de esta vía metabólica. Además, realizaron un análisis transcriptómico de cuero cabelludo afecto en 7 casos de AFF postmenopáusica sin tratamiento previo comparado con piel de cuero cabelludo de 7 controles sanos emparejados y observaron la sobrerrepresentación de transcripciones que codificaban componentes de vías de respuesta inmune innata y adaptativa. Cabe destacar que cuatro de los 10 genes expresados más diferencialmente fueron genes con un papel en la vía del interferón (IFN) γ . De esta manera los autores caracterizaron a la AFF como un trastorno inmunoinflamatorio predisuesto genéticamente impulsado por HLA-B07:02.⁸⁹

Algunos estudios han intentado relacionar la AFF con determinados HLA, reforzando la teoría de la predisposición genética de la enfermedad. La positividad de HLA tipo DR1 en dos pacientes familiares que asociaron AFF y LPP⁹⁰ motivó el estudio de este HLA en casos familiares de AFF. Este antígeno se ha descrito en algunos casos de LPP⁹¹ y en la variante conocida como síndrome de Lassueur-Graham-Little-Piccardi (SLGP),¹⁶ sin embargo no se ha relacionado con la presencia de AFF en otros casos familiares sin LPP.^{92,93} En un estudio de casos y controles de tipificación genómica de alta resolución para los HLA de clase I y II y el gen CYP21A2 en pacientes con AFF familiar frente a controles sanos se identificó la mutación p.V281L del gen CYP21A2 ligado con el haplotipo HLA de clase I HLA-A33:01; B14:02; C08:02 como posible marcador genético de susceptibilidad a AFF familiar.⁹⁴ Finalmente, en una reciente cohorte familiar brasileña de seis hermanas y una hija con AFF, miembros no afectados y siete casos esporádicos se identificaron dos haplotipos de susceptibilidad entre los casos familiares y esporádicos.⁹⁵ Sin embargo, ambos alelos también se encontraron en familiares no afectados, lo que enfatizó el papel de los

desencadenantes ambientales en el desarrollo de la enfermedad en pacientes con haplotipos susceptibles.⁹⁵

Por último, se ha intentado caracterizar los microRNAs de la AFF e investigar la relevancia de la enfermedad mediante el análisis de la coexpresión de miRNA de cuero cabelludo y circulantes en pacientes con AFF recién diagnosticada y sin tratamiento previo frente a sujetos control emparejados. Se han identificado los miRNA circulantes hsa-let-7d-5p, hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-20a-5p y hsa-miR-19a-3p como altamente predictivos del estado de la enfermedad en AFF, aunque es preciso validar y explorar estos resultados en cohortes más grandes.⁹⁶

3.2 FACTOR AMBIENTAL

Además de la predisposición genética, la epigenética y la exposición a factores ambientales pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis de la AFF. El aparente aumento de la incidencia de esta alopecia, demasiado sustancial como para atribuirlo únicamente a un mayor diagnóstico o un mayor acceso a atención especializada de los pacientes, podría sugerir el papel de factores ambientales en su etiología.⁹⁷ Un ejemplo de esto es la descripción de casos connubiales.⁹⁸

En un primer estudio transversal sobre la exposición a sustancias químicas o tóxicas en mujeres con AFF se sugirió que la exposición crónica al tabaco podría desempeñar un papel protector en el desarrollo de la enfermedad.¹⁰⁵ Sin embargo, este hallazgo no ha sido confirmado en estudios posteriores.¹⁰³

El más notable de los factores ambientales es el uso de los protectores solares faciales. Su potencial papel en la patogénesis de la AFF ganó fuerza después de que un estudio retrospectivo de casos y controles informara de mayores tasas recordadas de uso de protector solar entre

pacientes con AFF en comparación con controles sanos.¹⁰⁶ Esta hipótesis es atractiva por varias razones:¹⁰⁷

1. La popularización del uso de fotoprotectores faciales encaja temporalmente con la creciente incidencia de AFF.
2. La AFF fue descrita por primera vez en Australia,¹ donde la campaña *Slip-Slop-Slap*, que promovió el uso de protector solar, fue lanzada en la década de 1980.
3. La distribución de AFF, en el margen de implantación del cuero cabelludo, corresponde aproximadamente con el área de aplicación del fotoprotector facial.

Existen varias hipótesis sobre cómo el protector solar podría precipitar o perpetuar la AFF:¹⁰⁷

- La teoría dominante es que el protector solar penetra en el infundíbulo folicular provoca una reacción inflamatoria que conduce a la ruptura del privilegio inmune folicular y precipita el desarrollo de AFF.^{106,108,109} En este escenario, la disminución de la eliminación de sustancias exógenas del infundíbulo folicular, como resultado de la disminución en la producción de sebo relacionada con la edad, podría explicar por qué las mujeres postmenopáusicas se ven desproporcionadamente afectadas por esta entidad. Algunos autores proponen que la respuesta inflamatoria inicial puede ser impulsada por una reacción alérgica mediada por células T.¹¹⁰ Otros han sugerido que podría producirse un daño directo en los tejidos causado por estrés oxidativo cuando se utiliza dióxido de titanio (TiO₂) como filtro ultravioleta (UV) expuesto a radiación UV.¹¹¹ Sin embargo, a pesar de que están descritas propiedades fotocatalíticas del TiO₂, las nanopartículas de TiO₂ utilizadas en los productos de protección solar y cosméticos están recubiertas con un químico no reactivo para evitar la liberación de especies reactivas de oxígeno al tejido.¹⁰⁷ Por otro lado, la teoría de la alergia de contacto al TiO₂ u otros filtros UV como causa de AFF no ha sido demostrada.^{112,113} La precipitación ambiental de la AFF podría responder a una reacción

liquenoide y no a hipersensibilidad retardada, como ocurre en la dermatitis alérgica de contacto cosmética pigmentada.¹¹⁴ Por el momento, algunos autores recomiendan evitar alérgenos relevantes en cara y cuero cabelludo para reducir la inflamación local.¹¹⁵

- Otra teoría es que el uso frecuente de protectores solares conduce a AFF a través de la disrupción endocrina. Existe cierta creencia de que la absorción sistémica de filtros UV, químicos u orgánicos, puede provocar efectos disruptivos endocrinos dado que han demostrado actividad estrogénica en estudios *in vitro* y en animales.¹¹⁶ Sin embargo, actualmente no hay evidencia de que la captación sistémica de filtros UV tenga impacto significativo en el sistema endocrino humano.^{103,106,117,118}
- Finalmente, se ha propuesto que el protector solar puede permitir que un proceso inflamatorio subyacente en el cuero cabelludo se perpetúe al bloquear el efecto inmunomodulador de la exposición a los rayos UV.¹¹⁹ La etiología de estos procesos primarios no estaría clara.

Varios factores hacen que parezca poco probable que el uso de protector solar sea el único agente causal de la AFF:¹⁰⁷

- I. La incidencia general de AFF sigue siendo muy baja en comparación con la incidencia de uso de protector solar.
- II. No todos los pacientes con AFF refieren exposición a productos que contienen filtros UV, con la consideración de que algunos pacientes pueden desconocer su exposición dada la ubicuidad de estos compuestos.
- III. Hasta el momento no se ha observado asociación entre la alopecia y el uso de protector solar en el resto de la superficie corporal.
- IV. El uso de productos capilares como tintes y champú no se ha asociado con AFF.^{103,106} Sin embargo, se podría esperar que estuvieran asociados positivamente con AFF, ya que a

menudo se agregan filtros UV a estos productos para la prevención de la fotodegradación y la protección del cabello.¹²⁰

- V. El creciente número de casos de AFF informados en pacientes con piel de color,⁸⁶ entre los cuales las tasas de uso de protectores solares es baja.
- VI. Las altas tasas de uso de protector solar en pacientes con AFF podría reflejar un cambio de comportamiento en respuesta a la pérdida de cabello en lugar de ser la causa de la alopecia.

En la Tabla 2 se recoge los estudios existentes hasta la fecha que investigan la asociación de AFF con el uso de protectores solares. Cabe destacar que solo los protectores solares faciales, y no los corporales, se han asociado con AFF.¹⁰³ Ninguno de los estudios pudo evaluar los ingredientes específicos de los protectores solares, pero, el estudio de Moreno-Arrones *et al.* señaló que los filtros solares químicos fueron el tipo más comúnmente referido por los pacientes.¹⁰³ Sin embargo, dado que los filtros UV químicos son los mayoritariamente utilizados en estos productos, no está claro si la asociación mencionada es un reflejo de que los pacientes estudiados tuvieron más probabilidad de usar protectores solares químicos.

Es importante tener en cuenta que esta asociación está respaldada solo por estudios retrospectivos y que estos estudios están sujetos a limitaciones metodológicas inherentes, como sesgo de memoria o ambigüedad temporal con respecto al inicio de los síntomas en relación con el uso de protector solar.^{103,106,108,109,121-124}

Tabla 2. Trabajos que estudian la asociación de AFF con filtros solares y cosméticos.

ESTUDIO	SUJETOS	RESULTADOS
Aldoori et al. 2016. (casos y controles)¹⁰⁶	205 mujeres: 105 con AFF y 100 controles emparejados por edad y género.	Uso de protector solar al menos dos veces por semana (48% frente a 24%, $p < 0.001$).
Debroy et al. 2017 (casos y controles)¹⁰⁸	90 varones: 17 con AFF y 73 controles emparejados por edad y género.	Uso de protector solar (35% frente a 4%, $p = 0.0012$). Uso de protector solar o una crema hidratante que contenga protector solar (71% vs 11%, $p < 0.001$). Uso de hidratante facial con protector solar no especificado al menos dos veces por semana (94% vs 32%, $p < 0.001$).
Moreno-Arrones et al. 2018 (casos y controles multicéntrico)¹⁰³	655 sujetos: 308 pacientes con AFF (289 mujeres y 19 varones) y 347 controles (289 mujeres y 58 varones) emparejados por edad y género.	En mujeres, asociación estadística entre AFF y uso de fotoprotector facial (OR = 1.6; 95% IC 1.06–2.41) y exposición a compuestos alquilfenólicos (OR = 1.48; 95% IC 1.05–2.08). En varones, asociación estadística con fotoprotector facial (OR = 11.6; 95% IC 1.7–80.9) y cremas antienvjecimiento (OR = 1.84; 95% IC 1.04–3.23).

Tabla 2. Trabajos que estudian la asociación de AFF con filtros solares y cosméticos (Cont.).

ESTUDIO	SUJETOS	RESULTADOS
Cranwell et al. 2019 (casos y controles)¹⁰⁹	260 mujeres: 130 mujeres con AFF y 130 controles emparejadas por edad y género (con ningún grado de AAG).	Uso de protector solar facial diario (92% AFF frente a 40% controles, $p < 0.001$) y de cosméticos (33% AFF frente a 21% controles, $p = 0.002$). Sin diferencias estadísticas entre el uso de hidratantes.
Cranwell et al. 2019 (caso clínico)¹¹⁹	Mujer caucásica perimenopáusica de 54 años.	Recrecimiento sustancial del cabello a lo largo de la línea de implantación 6 meses después de la interrupción del uso de protector solar mantenido 12 meses. No se especificaron los hábitos de protección solar de la paciente.
Brunet-Possenti et al. 2018 (caso clínico)¹¹⁰	Mujer de 73 años con AFF.	Aplicación diaria de fotoprotector con nanopartículas de TiO_2 durante 10 años Presencia de depósitos anormales de TiO_2 en la superficie del tallo folicular evaluado mediante microscopía electrónica de barrido y espectroscopía de rayos X con dispersión de energía.

Tabla 2. Trabajos que estudian la asociación de AFF con filtros solares y cosméticos (Cont.).

ESTUDIO	SUJETOS	RESULTADOS
Thompson et al. 2019 (casos y controles)¹¹¹	20 sujetos: 16 mujeres afectadas, 3 mujeres no afectadas y 1 hombre no afectado.	Nanopartículas de TiO ₂ en los tallos foliculares de todos los pacientes excepto el hombre control, que no informó sobre antecedentes de uso de hidratante facial, protector solar o tinte para el cabello.
Rocha et al. 2018 (serie de casos)¹¹²	63 pacientes con AFF.	No se encontró una prueba epicutánea o una prueba de fotoparche positiva a ninguno de los filtros solares químicos incluidos en la Serie Europea de <i>Photopatch Baseline</i> o la Serie de Prueba de Parche Estándar Brasileña.
Prasad et al. 2020 (serie de casos)¹¹⁵	41 mujeres y 1 hombre: <ul style="list-style-type: none"> ▪ LPP (61.9%), ▪ AFF (26.2%) ▪ Solapamiento LPP/AFF (11.9%). 	Pruebas de parche con la batería de referencia de América del Norte, una serie de cosméticos y peluquería, y otros 8 alérgenos potenciales (N-isopropil-N'-fenil-p-fenilendiamina, metilcloroisotiazolinona / metilisotiazolinona, benzofenona-4, avobenzona, cloruro de benzalconio, carvona, polisilicona-15 y aminoazobenceno). El 76.2% pacientes presentó una reacción positiva a alérgenos clínicamente relevantes. Los alérgenos relevantes más frecuentes fueron galatos (26.2%), linalool (19.0%) y mezclas de fragancias (19.0%).

Tabla 2. Trabajos que estudian la asociación de AFF con filtros solares y cosméticos (Cont.).

ESTUDIO	SUJETOS	RESULTADOS
Rudnicka et al. 2020 (casos y controles)¹²⁵	20 pacientes con AFF y 24 controles.	Pruebas de parche con la batería de referencia de América del Norte. Reacción positiva a uno o más alérgenos en el 65% de los casos frente al 37.5% de los controles ($p = 0.003$).

Adaptado de Robinson et al.¹⁰⁷ OR: Odds ratio

3.3 DISBALANCE HORMONAL

Del mismo modo, se ha sugerido la hipótesis de un mecanismo hormonal subyacente en la etiopatogenia de la AFF. En la Tabla 3 se recogen las pruebas y controversias con respecto al papel hormonal en la patogénesis de AFF.

Tabla 3. Observaciones que apoyan o descartan la etiopatogenia hormonal en la AFF.

A FAVOR DE LA HIPÓTESIS DEL BAJO NIVEL ESTRÓGENICO	EN CONTRA DE LA HIPÓTESIS DEL BAJO NIVEL ESTROGÉNICO
Predominio en mujeres postmenopáusicas	Casos en mujeres premenopáusicas y varones
Antecedentes personales de menopausia precoz	Aumento de la incidencia de AFF
Antecedentes personales de histerectomía y/u ooforectomía	Afectación occipital
Antecedentes de tratamiento con moduladores de los receptores de estrógenos	Ausencia de evidencia hormonal en la patogenia
Exposición a compuestos alquilfenólicos	Ausencia de alteraciones hormonales analíticas
Respuesta a antiandrógenos sistémicos	Ausencia de respuesta a terapia hormonal sustitutiva (THS)

a. Predominio en mujeres postmenopáusicas: Considerando la alta prevalencia de AFF en mujeres postmenopáusicas,^{9,87} la deficiencia de estrógenos podría considerarse como un factor desencadenante del inicio de AFF. Los estrógenos participan en la regulación del ciclo folicular, disminuyendo la tasa de telogen y prolongando la fase de anagen. Se ha planteado que la disminución sérica de estrógenos en la menopausia podría alterar el ciclo folicular y actuar como un desencadenante de la posterior reacción inflamatoria cicatricial.^{87,100} Además, los estrógenos han demostrado efecto antifibrótico *in vivo*¹²⁶ y capacidad inmunomoduladora mediante la

regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa.¹²⁷⁻¹²⁹ También modulan el equilibrio Th1/Th2 de tal forma que, situaciones con altos niveles de estrógenos, como el embarazo, pueden inclinar la respuesta inmune hacia las células Th2 y situaciones de bajo nivel estrogénico, como la menopausia, la inclinan hacia Th1.¹³⁰ Al mismo tiempo, la señalización mediada por el receptor de estrógeno (ER) - α regula positivamente la expresión de FOXP3 y CTLA-4, promoviendo la expansión de células T reguladoras (Treg), que son participantes críticas en la supresión de las respuestas inmunes.¹³¹ Sin embargo, se ha informado del caso de AFF en un varón que recibió estrógenos como parte de una terapia hormonal neoadyuvante para el cáncer de próstata.¹³²

b.Antecedentes personales de menopausia precoz: Buendía *et al.* describieron en su estudio de casos y controles que un 10.1% de las pacientes presentaban antecedentes personales de menopausia precoz, el doble del esperado en una población similar (4.8%), con diferencias significativas.⁹⁹ Sin embargo, se ha demostrado que las pacientes premenopáusicas con AFF no presentan niveles hormonales séricos alterados¹³³ y, de hecho, no se han encontrado diferencias entre los casos y los controles con respecto a los años reproductivos totales.¹⁰³

c.Antecedentes personales de histerectomía y/u ooforectomía: Se ha recogido una prevalencia entre 11 y 21% de mujeres con AFF e histerectomía.^{87,100,101} Se ha propuesto que la histerectomía podría alterar el flujo sanguíneo local y la producción de estrógenos en los ovarios.¹³⁴ En cuanto a los antecedentes personales de extirpación ovárica, solo una publicación de baja potencia estadística (n=4) sugiere su asociación con la AFF,¹⁰² mientras que en dos estudios de casos y controles no encontraron diferencias.^{99,103} Otras series no especificaron si la histerectomía se acompañó de ooforectomía o no.

d.Antecedentes de tratamiento con moduladores de los receptores de estrógenos: El antecedente de tratamiento con tamoxifeno⁹⁹ y raloxifeno¹⁰³ se ha asociado con riesgo de desarrollo de AFF en dos estudios de casos y controles.

e.Exposición a compuestos alquilfenólicos: Moreno-Arrones *et al.* encontraron diferencias entre los antecedentes de exposición a compuestos alquilfenólicos (moléculas xenobióticas con capacidad disruptiva de estrógenos) en su estudio de casos y controles.¹⁰³

f.Respuesta a antiandrógenos sistémicos: Los inhibidores de la 5 α -reductasa (I5 α R) se encuentran entre los pocos tratamientos basados en la evidencia que han demostrado que pueden ralentizar o detener la progresión de la AFF.^{20,21,87} La efectividad de los I5 α R en el manejo de AFF puede justificarse con la teoría de la deficiencia de estrógenos microambientales. La aromatasa es la enzima responsable de la conversión de andrógenos (específicamente la testosterona) en E2, y se encuentra en muchos tejidos, incluidos los folículos pilosos.¹³⁵ Tanto la finasterida como la dutasterida inhiben la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, lo que lleva a niveles más altos de testosterona en el cuero cabelludo. Esta testosterona acumulada se convierte en E2 por la aromatasa. El resultado es que los I5 α R aumentan el nivel de estrógenos en el microambiente del cuero cabelludo. La eficacia de I5 α R en pacientes con AFF no parece estar condicionada por su efecto sobre la mejora de AAG, dado que se ha reportado su efecto independientemente de este factor coexistente.⁸⁷

También hay argumentos en contra de esta etiología hormonal:

a.Casos en mujeres premenopáusicas y varones: Aunque la descripción inicial de la AFF incluyó el adjetivo “postmenopáusica”, éste se retiró debido a la descripción de casos de AFF en mujeres premenopáusicas y varones.^{11,86,87,100,105,136,137} En pacientes premenopáusicas con AFF no encontraron niveles hormonales séricos alterados, sugiriendo que los niveles hormonales sexuales en suero no estaban directamente implicados en la patogénesis de esta alopecia.¹³³ El descenso estrogénico en la menopausia quedaría descartado en este grupo poblacional. En varones los niveles séricos de testosterona disminuyen con la edad y, como resultado, también disminuye la conversión a estrógenos por la enzima aromatasa.¹³⁸

b. Aumento de la incidencia de AFF: El descenso de estrógenos durante la menopausia por sí solo no explica el aumento de la incidencia de AFF en las dos últimas décadas.⁹⁷

c. Afectación occipital: En teoría los folículos pilosos del área occipital son resistentes al efecto de la dihidrotestosterona y no sufren el proceso de miniaturización. Sin embargo, se ha recogido la afectación de los folículos pilosos de esta región con una prevalencia entre 3.6-35%.^{87,139} Además, se ha observado que el pelo trasplantado desde la región occipital a otras áreas también se afecta con el paso del tiempo.¹³

d. Ausencia de evidencia hormonal en la patogenia: A día de hoy no se ha demostrado un vínculo directo entre las hormonas esteroideas y la patogenia conocida de la AFF.

e. Ausencia de alteraciones hormonales analíticas: Varios estudios han medido los parámetros hormonales en pacientes con AFF en etapa postmenopáusica^{3,140} y premenopáusica, sin encontrar diferencias significativas,^{133,141} excepto un estudio de 54 pacientes con AFF que demostró un déficit de andrógenos adrenales.¹⁴² Los parámetros estudiados fueron la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), E2, progesterona, androstenediona, prolactina, δ -4 androstendiona, dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S), testosterona libre y globulina de unión a hormonas sexuales.

f. Ausencia de respuesta a terapia hormonal sustitutiva: No hay evidencia de que la THS impida o ralentice el curso de la AFF, incluso se han reportado casos de inicio de AFF durante THS.³ Tampoco se encontraron diferencias significativas de antecedentes de THS en un estudio de casos y controles que cuestionó el papel protector de los estrógenos en la AFF.¹⁰³ Cabe señalar que si el papel del desbalance hormonal fuera actuar como desencadenante de la AFF del posterior ataque inmunológico contra el folículo piloso, la corrección de los niveles hormonales no tendría efecto en el curso de la enfermedad.⁸⁸

3.3.1 BAJO NIVEL ANDROGÉNICO

Se ha discutido recientemente en la literatura una nueva teoría etiológica de la AFF sobre la base de un bajo nivel de andrógenos. Ranasinghe *et al.*¹⁴² informaron que la deficiencia de andrógenos, especialmente dehidroepiandrosterona (DHEA) y DHEA-S fue común en muchos pacientes con AFF. La DHEA y DHEA-S son las hormonas esteroideas circulantes más abundantes en los humanos. Su producción en mujeres alcanza los niveles más altos a la edad de 25-30 años y comienza a disminuir en torno a los 60 años, permaneciendo después en un 10% a 20% de los niveles máximos.¹⁴³

Se sabe que la DHEA tiene un efecto modulador sobre el sistema inmunitario, el metabolismo lipídico e incluso las vías de fibrosis por su efecto sobre la vía peroxisoma proliferador-activado (PPAR, *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) - γ . El desequilibrio de sus funciones puede desencadenar cambios inflamatorios y autoinmunes.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ La DHEA es esencial para la transcripción de genes del receptor nuclear PPAR- γ y tiene efecto inhibitorio sobre la vía de la fibrosis inducida por TGF- β 1.¹⁴⁵ Curiosamente, agregar DHEA en ensayos *in vitro* ha impedido la transición epitelio-mesenquimal.¹⁴⁵ La relación entre la actividad de la DHEA y AFF también se ha propuesto por la reducción de los niveles de DHEA en diferentes condiciones caracterizadas por fibrosis, como la fibrosis pulmonar idiopática.¹⁴⁵ Dado que un hecho esencial en la AFF es la disfunción de PPAR- γ , como veremos más adelante, y que la función de este receptor está vinculada a la estimulación de DHEA, se ha planteado la hipótesis de que la disminución patológica postmenopáusica de DHEA podría estar involucrada en la patogénesis de la AFF.¹⁴⁷ Sin embargo, en la literatura médica, no hay información sobre la relación entre el proceso fibrogénico de la AFF y la DHEA.

A nivel bioquímico, la DHEA muestra afinidad por el receptor de andrógenos y los receptores de estrógenos, con preferencia por ER- β .¹⁴⁸ Su principal función es su papel como precursor del resto de hormonas esteroideas. Aunque su actividad en concentraciones fisiológicas relevantes

es baja, se ha informado que tiene potencial para actuar como un agonista de ER- β o, a concentraciones sustancialmente más elevadas, como un antagonista de receptores de andrógenos.¹⁴⁹ Por lo tanto, teniendo en cuenta los efectos antiinflamatorios, antifibrogénicos, estrógenicos y antiandrogénicos, la DHEA podría ser un teórico tratamiento para la AFF.

3.3.2 HORMONAS TIROIDEAS

Por último, la asociación de AFF con hipotiroidismo puede apuntar a que las hormonas tiroideas intervengan en la patogenia de la AFF.¹⁵⁰ Se ha demostrado que las concentraciones fisiológicas de las hormonas tiroideas T3 y T4 mejoran la actividad y expresión del promotor de la K15 en las células madre epiteliales de los folículos pilosos del cuero cabelludo humano adulto *in vivo* e *in vitro*.¹⁵⁰ Además, T3 y T4 estimulan la expresión de la molécula de superficie inmunoinhibitoria CD200, esencial en el mantenimiento del inmunoprivilegio del *bulge*.¹⁵⁰ Estos datos sugieren que las hormonas tiroideas pueden tener un papel en el mantenimiento del privilegio inmune del nicho de células madre del folículo piloso.

3.4 HIPÓTESIS AUTOINMUNE

Varios factores respaldan la hipótesis de que la AFF podría ser un trastorno autoinmune. Atendiendo al tipo celular predominante en el infiltrado inflamatorio en los estudios histológicos, la AFF se clasifica como una alopecia cicatricial linfocítica. La presencia de infiltrados linfocíticos sugiere que algún antígeno en el folículo piloso pueda ser reconocido por linfocitos autorreactivos, conduciendo a la migración, infiltración y proliferación de los linfocitos. Hay que reconocer, que, sin embargo, una respuesta inmune innata aberrante inicial podría ser el evento desencadenante de la AFF, implicándose los linfocitos en el mantenimiento de la enfermedad y no necesariamente en el desencadenante. Por otro lado, estudios observacionales han informado de una prevalencia significativa de enfermedades autoinmunes

en pacientes con AFF, lo que apoya la teoría autoinmune de esta enfermedad.¹⁰⁴ El tercer factor es el hipoandrogenismo, en congruencia con las características epidemiológicas de la AFF. Es reconocido el papel protector de los andrógenos contra la pérdida de tolerancia a autoantígenos y que explica la preponderancia del género femenino de los trastornos autoinmunes.¹⁵¹ Finalmente, los buenos resultados de medicamentos inmunomoduladores en AFF en la detención o enlentecimiento de la progresión apoyan esta teoría autoinmune.⁸⁷

4 PATOGENIA DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

Aunque el desencadenante inicial se desconoce, existen varias hipótesis, algunas de ellas extrapoladas de estudios de patogenia de LPP, sobre la cadena de eventos que acaba dando lugar a esta alopecia cicatricial. Todos estos mecanismos propuestos comparten el mismo principio de patogénesis: la destrucción de las células madre residentes en el *bulge*, mediada por linfocitos T, conduce a la destrucción del folículo piloso. Las teorías propuestas son las siguientes:

1. Pérdida del privilegio inmune del folículo piloso
2. Inflamación cutánea neurogénica
3. Expresión de autoantígenos inmunorreactivos
4. Disfunción de las células madre foliculares
5. Afectación de las glándulas sebáceas
6. Deficiencia del receptor de peroxisoma-proliferador-activado (PPAR)- γ
7. Fenómeno de Koebner
8. Fibrosis: transición epitelio-mesenquimal
9. Melanocito: diana antigénica

4.1 PÉRDIDA DEL PRIVILEGIO INMUNE DEL FOLÍCULO PILOSO

El hallazgo de un infiltrado inflamatorio predominantemente localizado en la región que rodea el *bulge*, ha llevado a considerar la hipótesis etiopatogénica de la alteración o colapso del inmunoprivilegio como una de las etiologías más probables. Esta teoría defiende que un factor desconocido rompe el inmunoprivilegio del que gozan las células del *bulge* de forma natural, perdiendo su capacidad de regenerarse y destruyendo definitivamente el folículo piloso

afectado. Harries *et al.*¹⁵² observaron que marcadores inmunohibitorios esenciales en el mantenimiento del inmunoprivilegio del *bulge*, como CD200 y TGF β 2 se encontraban disminuidos, mientras que aparecían sobreexpresados indicadores del colapso de inmunoprivilegio, como son las moléculas CMH tipo I y II y β -2 microglobulina, cuando se comparó piel normal con piel lesional en pacientes con LPP.¹⁵² Debido a la similitud entre la AFF y el LPP se ha considerado que, aunque la causa primaria de la pérdida del inmunoprivilegio puede ser diferente, el mecanismo podría ser similar en ambos cuadros. Posteriormente estos autores demostraron una mayor expresión del marcador regulador T FOXP3 en LPP y AFF,¹⁵³ aunque no se ha confirmado que estas células FOXP3 + realmente representen Tregs. Curiosamente, el aumento de las células FOXP3 + también se ha identificado en áreas de fibrosis del lupus eritematoso discoide.¹⁵³ Estos datos alientan aún más a la exploración del papel de las células Tregs en la patogénesis de LPP y AFF.

Por otro lado, se ha publicado un reciente estudio de Del Duca *et al.*¹⁵⁴ que evaluó la expresión de genes y proteínas en biopsias de cuero cabelludo lesional y no lesional de pacientes con AFF, AA y controles sanos. Se observó en AFF un aumento significativo en las células T citotóxicas CD8 +, las células dendríticas CD11c +, las células T memoria residentes CD103 + y CD69 + y el correspondiente ARNm de granzima B. Además, los infiltrados celulares se concentraron principalmente en el *bulge* mientras que, en la AA, se localizaron principalmente en el bulbo. La AFF demostró una regulación positiva significativa de Th1 / IFN, vía JAK-STAT y de los productos relacionados con la fibrosis (Vimentina, Fibronectina), sin disminución de queratinas capilares y FOXP3, que se encontraron disminuidos en AA. Los marcadores de células madre CD200 y K15 demostraron una expresión significativamente reducida solo en AFF. Estos datos sugieren que el daño folicular y la pérdida de células madre en AFF puede estar mediado por un ataque inmune en la región de la *bulge*, con formación de una fibrosis secundaria y reducción de las

células madre, aunque aún detectables. Los tratamientos dirigidos a JAK / STAT podrían prevenir la destrucción folicular permanente y la fibrosis en las primeras etapas de la enfermedad.¹⁵⁴

4.2 INFLAMACIÓN CUTÁNEA NEUROGÉNICA

Por otro lado, existe una creciente evidencia de que la inflamación neurogénica puede desempeñar un papel en las alopecias cicatriciales primarias, incluida la AFF.¹⁵⁵ La evidencia de esto proviene de modelos animales en los que ratones estresados mostraron una mayor expresión de neuropéptidos, incluida la sustancia P (SP), mayor degranulación de los mastocitos y pérdida del privilegio inmune del folículo piloso.¹⁵⁶ Se conoce que las fibras nerviosas que liberan SP se localizan alrededor de la inserción del músculo piloerector, es decir, alrededor del *bulge*.¹⁵⁷ En cultivos de folículos pilosos humanos la SP ha demostrado que puede inducir el colapso del privilegio inmune del folículo piloso a través de la regulación positiva de la expresión de HLA de clase I y β -2 microglobulina.¹⁵⁸ Estos folículos pilosos cultivados respondieron mediante el desarrollo prematuro de catagen y la degranulación de mastocitos en la vaina de tejido conectivo.¹⁵⁸

Además, sabemos que en los ratones la señalización SHH de origen neuronal mantiene un subconjunto de células madre del *bulge* que expresan Gli1, un factor de transcripción de la vía *hedgehog*, sugiriendo un papel vital de la señalización nerviosa en el apoyo de la función de las células madre del folículo piloso.¹⁵⁶ En la clínica, muchos pacientes citan el estrés como un posible desencadenante de su pérdida de cabello.¹⁵⁹ El estrés podría inducir inflamación a través de la síntesis de moléculas como la prolactina, el cortisol, la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la propia SP.^{157,158} Además, la SP es un conocido factor de crecimiento de los fibroblastos, así que, teóricamente, la formación de fibrosis podría verse favorecida por la inflamación mediada por la SP.¹⁶⁰

Se han encontrado resultados opuestos en la expresión de SP y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en la piel de cuero cabelludo afectada y no afectada de pacientes con LPP y AFF usando técnicas inmunohistoquímicas y de microscopía confocal, sugiriendo que estas enfermedades podrían tener diferentes mecanismos patogénicos.¹⁶¹ Los pacientes con LPP mostraron una mayor expresión de SP en las áreas afectadas en comparación con sus áreas no afectadas.¹⁶¹ Sin embargo, se encontró una mayor concentración de SP en las áreas no afectadas de pacientes con AFF en comparación con sus áreas afectadas.¹⁶¹ En oposición, se encontró una mayor expresión de CGRP en áreas no afectadas de LPP y en áreas afectadas de AFF. En pacientes controles no se detectaron cantidades de SP y CGRP en la prueba ELISA. El aumento de SP y disminución de la expresión de CGRP en las áreas del cuero cabelludo más inflamadas podría explicar los síntomas que presentan estos pacientes y sugiere que la inflamación neurogénica podría tener un papel en el LPP y AFF.¹⁶¹

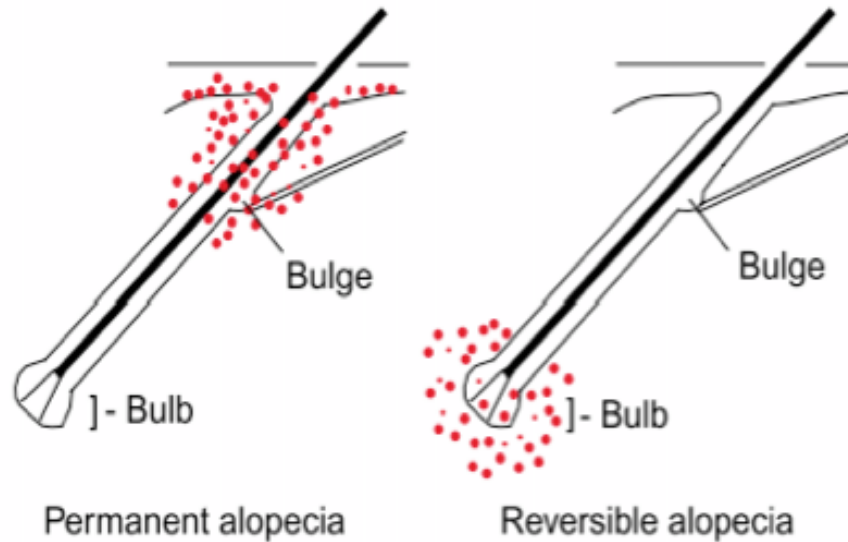
La SP y el CGRP son señales inflamatorias neurogénicas importantes en la regulación de la sudoración.¹⁵⁶ La evidencia clínica que apoya esta hipótesis se basa en una mayor sudoración del cuero cabelludo que se informó en una serie de pacientes con AFF.¹⁵⁶ Se postuló que esta hiperhidrosis podría estar relacionada con el proceso inflamatorio que ocurre localmente, ya sea induciendo un reflejo de sudoración axonal local o mediante la modulación directa de la secreción de las glándulas sudoríparas por los efectos de los neuropéptidos. Curiosamente, se informó que el tratamiento con toxina botulínica en dos pacientes mejoró tanto la hiperhidrosis como los signos y síntomas de AFF.¹⁵⁶ El papel de la inflamación neurogénica y el tratamiento con toxina botulínica se ha propuesto en otras enfermedades inflamatorias, incluida la psoriasis.¹⁵⁶ Estas observaciones resaltan la potencial interacción entre la inflamación neurogénica y la sudoración y proponen vías para el desarrollo futuro de posibles terapias (por ejemplo, inyecciones de toxina botulínica, capsaicina tópica, etc.).

4.3 EXPRESIÓN DE AUTOANTÍGENOS INMUNORREACTIVOS

Uno de los puntos clave en la patogenia de la enfermedad y de los motivos del colapso del inmunoprivilegio del folículo piloso es la expresión de moléculas del CMH en el folículo piloso, como se ha comentado en el apartado anterior. Estas moléculas del CMH de tipo I presentarían autoantígenos que serían reconocidos por los linfocitos T CD8 + y desencadenarían una respuesta inmunológica. Esta teoría se sustenta en estudios de patogenia de la AA.^{162,163} Un estudio GWAS liderado por la Profesora Christiano describió un componente genético involucrado en la patogenia de la AA representado por un conjunto de genes ULBP (*UL16-binding protein*) que codifican proteínas relacionadas con las moléculas CMH de clase I y funcionan como un ligando inducido por el estrés para el receptor NKG2D de las células *natural killer* (NK).¹⁶⁴ Estos genes aumentaron su expresión en la vaina dérmica y papila dérmica del folículo piloso en los periodos de actividad de la AA.¹⁶⁴ Se puede extrapolar esta teoría a la AFF, donde un grupo de genes expresarían moléculas que serían presentadas como autoantígenos mediante el CMH tipo I y serían reconocidas por el sistema inmune. La diferencia reside en que en la AFF la respuesta se produce en regiones más superficiales del folículo piloso afectando al *bulge* y las células madres foliculares (Figura 3).⁸⁸

Actualmente, no existe una teoría concluyente para justificar el patrón específico de afectación del cuero cabelludo en la AFF. Una causa podría ser la formación de una respuesta inmune aberrante contra algunos componentes de los folículos pilosos miniaturizados del cuero cabelludo.¹⁶⁵ Esta respuesta inmune aberrante podría estar relacionada con la formación de un autoantígeno durante el proceso de miniaturización del folículo piloso.¹⁶⁵ Sin embargo, hay que tener en cuenta que el cabello terminal también puede verse afectado por la AFF. Otra posibilidad es que los folículos pilosos del cuero cabelludo fronto-temporal podrían programarse de una manera diferente para la apoptosis promovida por cambios postmenopáusicos.¹⁶⁶

Figura 3. Localización del infiltrado inflamatorio en una alopecia permanente o irreversible y una alopecia reversible.



Extraído de Cotsarellis et al.¹⁶⁷ Puntos rojos: infiltrado inflamatorio; Bulb: bulbo piloso; Bulge: promontorio o protuberancia.

4.4 DISFUNCIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE FOLICULARES

Estudios en modelos experimentales con ratones demostraron que la irreversibilidad de las alopecias cicatriciales, incluida la AFF, deriva de la agresión a las células madre epiteliales ubicadas en la protuberancia del folículo piloso.⁷⁰ El hallazgo de un infiltrado inflamatorio de predominio en la región que rodea el *bulge* apoya esta teoría.¹⁶⁸ La pérdida de la expresión de la K15, marcador de las células madre epiteliales del folículo piloso en LPP, lupus discoide y AFF refleja una destrucción del área del *bulge*, incluso en enfermedades que no se dirigen específicamente a las células madre foliculares.¹⁶⁹ Esto apoya la idea de que la patogenia de la AFF implica la pérdida final de las células madre del folículo piloso. El mecanismo por el cual se pierden estas células madre no está del todo esclarecido. Se ha propuesto que una interferencia en la comunicación entre las células madre epiteliales y el mesénquima del folículo piloso podría ser

la causa de la desintegración del folículo piloso dado que es esencial para la supervivencia de las células madre.¹⁷⁰

4.5 AFECTACIÓN DE LAS GLÁNDULAS SEBÁCEAS

La pérdida de las glándulas sebáceas es un hallazgo común y precoz en las alopecias cicatriciales. En condiciones fisiológicas intervienen en las transiciones que la VRI experimenta durante el ciclo folicular.⁵⁸ Por ello, la alteración de las glándulas sebáceas y/o los ductos sebáceos podría desempeñar un papel en el inicio o mantenimiento del daño folicular durante el desarrollo de estas alopecias.¹⁷¹

En modelos murinos con una mutación en la estearil-coA desaturasa-1, enzima que cataliza la conversión de ácidos grasos saturados en sus correspondientes monoinsaturados, se observó una glándula sebácea hipoplásica y una producción sebácea anómala que impidió la descamación normal de la VRI y con ello la progresión normal del crecimiento del tallo piloso, que se vio forzado a crecer hacia la dermis, originando una reacción a cuerpo extraño en el bulbo folicular.^{52,57,170} Estos estudios sugieren que la inflamación en las alopecias cicatriciales podría ser un fenómeno secundario a un defecto intrínseco de la unidad pilosebácea.¹⁷¹ Estos hallazgos no se han demostrado en pacientes con AFF, pero sí la inflamación y la pérdida precoz de las glándulas sebáceas.¹⁷¹

4.6 DEFICIENCIA DEL RECEPTOR PEROXISOMA PROLIFERADOR-ACTIVADO (PPAR) - Γ

El PPAR- γ es un factor de transcripción dependiente de ligando que interviene en el metabolismo lipídico.¹⁷² Se requiere para la formación de las glándulas sebáceas y puede

modular la expresión de numerosos genes involucrados en el metabolismo de los lípidos, como la proteína 2 del adipocito, la acil-CoA sintasa y la lipoproteinlipasa.¹⁷³

Estudios de laboratorio demostraron que ratones con déficit del PPAR- γ presentaban alteración del metabolismo lipídico y unas manifestaciones clínicas similares al LPP.¹⁴⁷ Esta teoría se ha extrapolado a la AFF por su semejanza clínica e histológica con el LPP.

En los últimos años, los agonistas PPAR- γ han ganado interés como alternativa terapéutica para el LPP y la AFF.^{172,174,175} La pioglitazona, un agonista de PPAR- γ , ha demostrado que puede disminuir la proliferación y activación de las células T CD4 + y aumentar la proliferación y la función de las células Tregs.¹⁷⁶ Además, disminuye los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral (TNF) - α y la IL-1 β . La consecuencia es la disminución de las células T efectoras y una mayor activación de las reguladoras, lo que podría retrasar el colapso del inmunoprivilegio del folículo piloso y la fibrosis.¹⁷⁴

Por último, la disfunción PPAR- γ puede promover la fibrosis dado que su activación tiene efectos inhibitorios conocidos sobre la transición epitelio-mesenquimal inducida por TGF- β .¹⁷⁷

4.7 FENÓMENO DE KOEBNER

El desarrollo de LPP¹⁷⁸ y AFF¹⁷⁹ después de un trauma, como el trasplante capilar, *lifting* facial o incluso la utilización de peluca,¹⁸⁰ podría implicar el papel de la respuesta inmune innata en su patogénesis, dado que el sistema inmune innato es un participante activo en la respuesta al trauma.¹⁸¹

Dos pasos esenciales se han descrito en el desarrollo de un fenómeno de Koebner. Un primer paso inflamatorio inespecífico que contribuye a la producción de citocinas, proteínas de estrés, moléculas de adhesión y translocación de autoantígenos intracelulares. Un segundo paso en que

puede haber reacciones específicas de la enfermedad, que incluyen células T, células B, autoanticuerpos y depósitos inmunes bajo la restricción de los antecedentes genéticos.¹⁸¹ Según esta teoría, la agresión local en el cuero cabelludo desequilibraría los elementos que mantienen la integridad del privilegio inmune del folículo piloso, liberando factores inflamatorios locales y atrayendo linfocitos T. Además, se ha comprobado histológicamente que, al trasplantar unidades foliculares sanas a áreas afectadas de AFF, éstas muestran cambios de AFF.¹⁸²⁻¹⁸⁴

4.8 FIBROSIS: TRANSICIÓN EPITELIO-MESENQUIMAL

Cada vez hay más pruebas de que las vías fibróticas, específicamente la transición epitelio-mesénquima (EMT), están profundamente involucradas en la AFF. La EMT es una característica fisiológica durante la embriogénesis y la cicatrización de heridas, pero también ocurre en enfermedades fibróticas, transformación maligna de células epiteliales y metástasis.¹⁸⁵ Durante la EMT, las células epiteliales representan gradualmente una morfología similar a fibroblastos (ej. regulación positiva de Vimentina y Fibronectina) y supresión de E-cadherina a través de factores de unión E-box, como SNAI1, SNAI2 y TWIST.¹⁸⁵

Ito *et al.*¹⁸⁶ citaron por primera vez el concepto de participación de EMT en AFF después de que mostraran que la eliminación pura de las células madre epiteliales foliculares en ratones producía alopecia sin formación de cicatriz. Simultáneamente, se identificó la existencia anormal de células SNAI1 positivas en la dermis fibrótica de pacientes con AFF sugiriendo que los fibroblastos derivaban en parte de las células del folículo piloso a través de un proceso de EMT.¹⁸⁷ Recientemente, Imanishi *et al.*¹⁸⁸ investigaron la participación de EMT en el cuero cabelludo de pacientes con LPP y AFF encontrando una reducción de la expresión de la proteína E-cadherina, aumento de SNAI1 y SNAI2 en el epitelio del bulbo, y células Vimentina +, Fibronectina + en el *bulge* lesional, implicando la activación de la EMT dentro del nicho de células

madre epiteliales. Los investigadores también encontraron células K15 + / Vimentina +, apuntando a que las células madre epiteliales se convertirían en fibroblastos. Finalmente, indujeron EMT en folículos pilosos humanos en anagen mediante un cóctel que promuevía EMT (compuesto por factor de crecimiento epidérmico, TGF- β 1, IFN- γ y un péptido inhibidor selectivo de E-cadherina) concluyendo que estas señales moleculares fueron suficientes para inducir EMT en células madre epiteliales humanas. Los investigadores también demostraron que agregar pioglitazona al medio de cultivo que contenía el cóctel EMT podría prevenir la EMT mediante la regulación negativa de TGF- β 1, SMAD2 y SMAD3, especialmente si se añadía dentro de los primeros 3 días de agregar el cóctel EMT.

Desde un punto de vista terapéutico, los inhibidores de EMT pueden potencialmente detener la progresión de AFF. Además de los agonistas PPAR- γ , que tienen una eficacia documentada para obstaculizar la EMT,¹⁸⁹ se sabe que los retinoides tienen efectos inhibitorios probados contra las vías de fibrosis y pueden actuar como agonistas de PPAR- γ .¹⁹⁰ Como el TGF- β 1 es un inductor bien conocido de esta transición podría ser una diana terapéutica para la AFF en el futuro. En este sentido se ha sugerido en estudios en AAG que los 5 α R tiene efectos inhibitorios sobre la expresión de TGF- β 1 y el desarrollo de fibrosis perifolicular.^{191,192}

4.9 MELANOCITO: DIANA ANTIGÉNICA

La hipopigmentación que se observa comúnmente en el área afectada por la AFF, puede ser resultado del proceso de cicatrización o de la exposición por recesión frontal de áreas previamente protegidas del sol. Recientemente, Lin *et al.*¹⁹³ encontraron recuentos de melanocitos significativamente más bajos en muestras de piel lesional de pacientes con AFF, en comparación con pacientes con LPP y controles sanos. Por otro lado, se han informado casos de pacientes que desarrollaron AFF sobre áreas de vitiligo preexistente en la frente,¹⁹⁴ respaldando

la hipótesis de que podría existir un vínculo causal, en términos de eventos inmunológicos interrelacionados y procesos patológicos que puede ser la base de ambas afecciones.

Recapitulando, hay indicios de que el melanocito del folículo piloso podría ser un objetivo antigénico en la AFF, de manera similar a lo que se ha propuesto para la AA. Sin embargo, mientras que la AA se origina por antígenos expresados por los melanocitos del bulbo, la AFF podría ser provocada por estímulos antigénicos originados por los melanocitos del folículo piloso superior, especialmente el infundíbulo. Esta diferencia podría explicar por qué la AA y la AFF resultan en alopecia no cicatricial y cicatricial respectivamente. Además, puede ser la razón por la cual el color del cabello en la AFF no se ve afectado por la supuesta destrucción de los melanocitos en el folículo superior, ya que el pigmento del tallo se adquiere en el área del bulbo. Sin embargo, el papel del melanocito como diana antigénica en la AFF parece no ser tan fuerte ni tan claro como en la AA. Se necesitan más estudios para verificar esta hipótesis.¹⁹⁵

5 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

5.1 DEFINICIÓN DE ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

La AFF es un tipo de alopecia cicatricial primaria caracterizada clínicamente por la aparición de una banda de alopecia en la línea de implantación fronto-temporal capilar. En algunos pacientes las cejas, pestañas u otras partes del cuerpo también pueden estar afectadas.³ Las alopecias cicatriciales primarias representan un grupo bastante diverso de entidades inflamatorias donde el denominador común, en términos patológicos, es la destrucción irreversible de los folículos pilosos.

Inicialmente, la AFF se describió como una variante de LPP. Sin embargo, algunos autores defienden que debe reconocerse como una entidad independiente por sus diferencias clínicas e histológicas. Actualmente, la 11ª Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE, en inglés *International Disease Classification [ICD]*) de 2018 no reconoce a la AFF como un tipo concreto de alopecia, incluyéndose en la categoría *EA91.2 Liquen plano folicular*.¹⁹⁶

5.2 CLASIFICACIÓN DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

Las primeras series publicadas intentaron clasificar la AFF en función de su gravedad clínica, según la medida de la distancia entre la glabella y la línea de implantación frontal^{141,197} y la medida de la extensión de la AFF en las regiones temporales (en ocasiones desde la misma glabella y otras desde el canto externo de la órbita).^{141,197} Tosti *et al.* establecieron otro índice de extensión de la enfermedad basado en el ancho de la banda de piel cicatricial producida por la

recesión de la línea de implantación¹⁴⁰ y Vañó-Galván *et al.* especificaron 5 grados de gravedad en base a esta medida: I (<1 cm), II (1-2.99 cm), III (3-4.99 cm), IV (5-6.99 cm) y V (>7 cm).⁸⁷ Estas medidas se han utilizado para determinar la progresión o estabilización de la enfermedad con los diferentes tratamientos.^{87,97}

Recientemente, Moreno-Arrones *et al.*¹⁹⁸ propusieron una clasificación con implicaciones pronósticas en base a sus diferentes formas de presentación o progresión: patrón 1 (lineal), patrón 2 (difuso) y patrón 3 (doble línea). El patrón 3 fue el menos frecuente pero de mejor pronóstico, con menor recesión capilar y menor alopecia de cejas al momento del diagnóstico y después del tratamiento, mientras que el patrón 2 fue el de peor pronóstico con mayor recesión capilar.¹⁹⁸ Una línea de investigación interesante sería correlacionar cada patrón con una base genética predisponente.

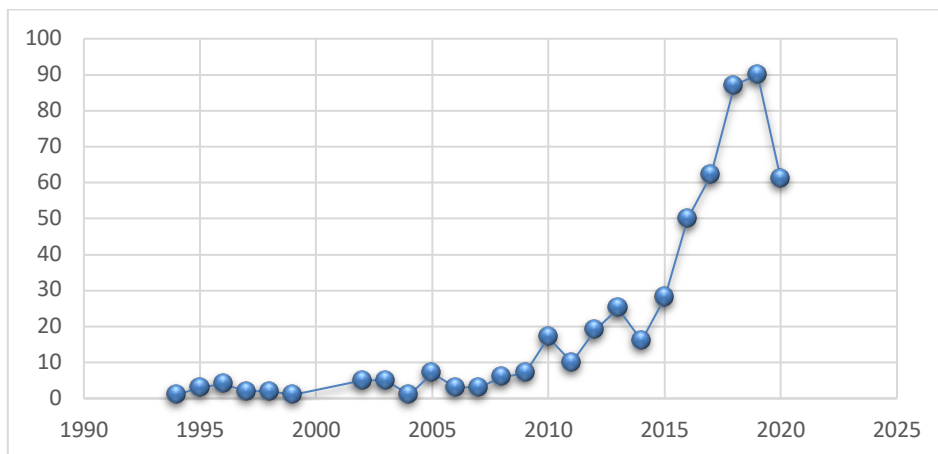
Por otro lado, se han diseñado varias escalas de gravedad en un intento de proporcionar un marco estandarizado para la evaluación de la gravedad de los pacientes con AFF. La primera en definirse fue la escala de gravedad FFASI (*Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index*) que incluyó el grado de extensión de la alopecia a lo largo de toda la línea de implantación capilar, la alopecia de cejas, de pestañas y vello corporal, junto con la aparición concomitante de liquen plano en todas sus variedades.¹⁹⁹ La escala demostró una buena validez externa, tanto interobservador como intraobservador, pero no se sometió a un proceso de validación interna, por lo que fue criticada²⁰⁰ y superada por la escala FASS (*Frontal Fibrosing Alopecia Severity Score*) que incluyó la extensión de la alopecia, signos de inflamación local y síntomas de los pacientes, y no incluyó la pérdida de vello corporal ni la presencia de liquen plano concomitante, ya que estas manifestaciones no se han asociado a formas más graves AFF.²⁰¹⁻²⁰³

6 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

6.1 PREVALENCIA E INCIDENCIA

Desde la primera descripción de la AFF en 1994, el número de artículos y pacientes reportados en cada uno de estos artículos ha presentado un aumento exponencial (Figura 4). La descripción inicial en 1994 fue de 6 mujeres;¹ en 1997, se amplió esta cohorte y se caracterizaron 10 pacientes más de Australia (un total de 16);³ en 2010, se informó una cohorte de 36 pacientes;¹³⁷ en 2013, se comunicaron 355 pacientes en la cohorte más grande hasta la fecha de España;⁸⁷ en 2019 se describió una serie de 490 pacientes;²⁰⁴ y en 2020 la más numerosa hasta la fecha con 711 pacientes.²⁰⁵

Figura 4. Resultado de la búsqueda “frontal fibrosing alopecia” en Pubmed hasta julio 2020.



Línea azul: número total de artículos publicados cada año.

Por el momento no existen datos ni de la incidencia ni de la prevalencia de la AFF en la población. La mayoría de las publicaciones sugieren que la incidencia de la AFF está aumentando e incluso recientemente se ha propuesto que podría tratarse de una epidemia emergente,^{206,207} por el

amplio rango geográfico de los casos reportados, no solo en países del primer mundo.²⁰⁷ Inicialmente se atribuyó este aumento de casos al mejor conocimiento de esta patología por los especialistas, siendo posible que antes de la descripción de AFF se hubieran agrupado bajo el término de LPP o SLGP. Sin embargo, esto es poco probable porque si se hubieran visto con suficiente frecuencia se hubieran identificado y caracterizado por separado.

6.2 GÉNERO, EDAD, RAZA Y ANTECEDENTES FAMILIARES

El grupo poblacional más afectado por la AFF es el de la mujer postmenopáusica, aunque también se han descrito casos en varones y mujeres premenopáusicas. En las grandes series descritas de pacientes con AFF, la proporción de varones osciló entre el 3.4-5%.^{87,204,208} Aunque no existen estudios poblacionales que establezcan la incidencia de AFF según el género, se ha propuesto que el ratio varón : mujer aproximado es de 1 : 289 a 1 : 31.⁹⁷

La edad media de comienzo de la AFF se ha situado entre los 51.3 y 62.5 años.^{87,100,101,139,208-211}

El curso progresivo hace difícil reconocer el comienzo y puede que el inicio de la enfermedad sea inferior. Sin embargo, el rango de edad de inicio es muy amplio, recogándose pacientes por encima de los 80 años.²⁰⁹ La paciente más joven se ha descrito en la serie de casos publicada por Banka *et al.* con 18 años.¹⁹⁷ En 2016 se publicaron casos pediátricos en dos hermanas gemelas de 14 años y una niña de 7 años²¹² aunque esta comunicación fue criticada por autores que dudaron del diagnóstico.²¹³

En cuanto a la prevalencia en las diferentes razas, la AFF se ha descrito en todas las razas de las poblaciones estudiadas: caucásica,^{87,101,137,197,209} afroamericana,^{137,209,214} africana,^{86,87} asiática,^{137,197,208,209,215} hispana o latinoamericana,^{197,209,214} hindú¹⁹⁷ y gitana.⁸⁷

6.3 ANTECEDENTES FAMILIARES

El porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de AFF oscila entre el 5 y el 13.8%.^{80,87,211}

Ya hemos comentado que, tras estudiar la distribución de la enfermedad en las familias afectadas, se ha propuesto que la enfermedad podría tener características mendelianas siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta. Sin embargo, también es posible que los casos familiares ocurran por mecanismos hereditarios no determinados por las leyes descritas por Mendel o por exposición común a un factor ambiental aún no identificado en pacientes susceptibles genéticamente.⁸⁰ Se requieren más estudios que se centren en esta línea de investigación en descendientes de pacientes con AFF.⁸¹

6.4 ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS

Diferentes estudios han descrito los antecedentes ginecológicos de las mujeres afectadas por AFF. Las principales series recogen una proporción de mujeres postmenopáusicas que ronda 73.2-95%,^{87,139,197,204,209,209,216} con una media de edad de inicio de la AFF de 58.4 años,⁸⁷ y de menopausia a los 47.7-48.9 años.^{99,209} La descripción de mujeres premenopáusicas en las grandes series descritas ronda 5-26.8%.^{80,87,100,137,139,141,197,205,208-211} La edad de inicio de la AFF en este grupo se ha descrito en torno a los 34 y 41.6 años.^{80,87,100,139}

En cuanto a los antecedentes ginecológicos, el estudio que más ha ahondado en este aspecto epidemiológico es la serie de pacientes de Moreno-Arrones *et al.*¹⁰³ Los autores encontraron una asociación estadística entre la alopecia y el antecedente de embarazo (83.4% de los pacientes, OR = 1.6; IC del 95%: 1.06-2.41), la THS (19% de los pacientes, OR = 1.76; IC del 95%: 1.11- 2.8) y el antecedente de terapia con raloxifeno (2.1% pacientes frente a 0.0% controles).¹⁰³

6.5 HÁBITOS TÓXICOS, EXPOSICIÓN A TÓXICOS AMBIENTALES Y USO DE COSMÉTICOS.

6.5.1 TABACO Y ALCOHOL

La exposición a tabaco ha sido recogida en diferentes estudios con resultados contradictorios. Inicialmente, tanto MacDonald *et al.* como Vañó-Galván *et al.* observaron altas prevalencias de mujeres no fumadoras en sus cohortes de pacientes, aunque sin diferencias respecto a la población general.^{87,139} Esto motivó a Fonda-Pascual *et al.* a realizar un análisis del impacto del tabaquismo en las pacientes con AFF.¹⁰⁵ En su serie describieron que el 40.3% de las pacientes eran fumadoras o exfumadoras, con una media de 15.2 paquetes-año y propusieron que el tabaquismo podría ser un factor protector de AFF. Describieron, además, que la exposición a tabaco se asoció a un grado de alopecia más leve (regresión frontal menor de 3 cm). Sin embargo, estudios más recientes no han encontrado diferencias entre el hábito tabáquico en pacientes con AFF y controles sanos.^{103,106,217}

Con respecto al consumo de alcohol, ni la gravedad ni la prevalencia de la enfermedad se han visto relacionadas con el consumo de alcohol.^{105,106,217}

6.5.2 EXPOSICIÓN A TÓXICOS

Como consecuencia del progresivo aumento del número de casos descrito en las dos últimas décadas, se ha especulado sobre la posibilidad de que un factor ambiental podría desencadenar o perpetuar la AFF. En un intento de evaluar una posible relación entre la exposición ocupacional y el desarrollo de AFF, Moreno-Arrones *et al.* encontraron una relación estadísticamente significativa con la exposición ocupacional a compuestos alquilfenólicos.¹⁰³ Los autores defendieron que estas moléculas xenobióticas tienen capacidad disruptiva de estrógenos, interactúan con PPAR- γ e inhiben la transformación de DHEA a la forma sulfatada.¹⁰³

Un reciente estudio histológico ha demostrado un aumento cuantitativo estadísticamente significativo del receptor de hidrocarburos de arilo en queratinocitos epidérmicos de muestras de cuero cabelludo no afectadas por LPP (n=10) y AFF (n=28), en comparación con un grupo control ($p = 0.03$).²¹⁸ Además, alrededor del 30% de los pacientes de ambos grupos mostró una mayor expresión del receptor en el cuero cabelludo afectado en comparación con el área no afectada (datos no mostrados). Las funciones fisiológicas de este receptor aún se están desvelando, pero se conoce que unes varios ligandos exógenos como las dioxinas, que son compuestos químicos producto de la combustión.

6.5.3 USO DE COSMÉTICOS

Teniendo en cuenta el patrón de afectación de la AFF sobre la línea de implantación del cabello y las cejas, se ha propuesto la hipótesis de una posible influencia de alérgenos específicos relacionados con el uso de cosméticos en la patogénesis de la AFF. Se ha investigado sobre productos tópicos faciales (lociones limpiadoras, toónicos, hidratantes, protectores solares), productos capilares (champús, acondicionadores, lacas, espumas, gominas), productos de peluquería (permanentes, tintes, peinados, extensiones), depilación (con cera, con pinzas, electrolisis, láser, luz pulsada) y técnicas estéticas (*peeling* químicos, *resurfacing* con láser).^{103,106,112,115}

Se ha descrito una alta prevalencia de pacientes con AFF con al menos una prueba de parche positiva, con una proporción que oscila entre 65-76.2%, aunque el espectro de baterías de referencia y de alérgenos utilizados fue distinto entre las diferentes series.^{106,112,115}

6.5.4 PERFIL SOCIOCULTURAL

Se han evaluado los factores demográficos, sociales y económicos de los pacientes con AFF y su asociación con la gravedad de la enfermedad.²¹⁷ Papanikou *et al.* describieron en su cohorte de 100 pacientes griegas que el 46% tenían un nivel educativo intermedio, el 12% graduación postsecundaria y el 42% educación universitaria.²¹⁷ En cuanto al estado civil, el 82% de las pacientes estaban casadas y el 50% tenían 2 hijos.²¹⁷ Referente al pronóstico de la enfermedad, se observó mayor gravedad en mujeres con un nivel educativo más bajo y con una ocupación no calificada o primaria. El porcentaje de pacientes que recibió terapia sistémica también fue diferente según el nivel educativo, observándose que las mujeres con alto nivel educativo recibieron menos terapias sistémicas. Esto puede explicarse por el hecho de que las mujeres con un mayor nivel educativo identifiquen precozmente la AFF y, por lo tanto, detengan antes la progresión de la enfermedad. La mejor respuesta terapéutica en pacientes con un nivel educativo más alto se debería entonces al diagnóstico precoz de la enfermedad.

7 CLÍNICA DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

7.1 SIGNOS CLÍNICOS DE ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

7.1.1 CUERO CABELLUDO

La AFF se caracteriza por un retroceso progresivo de la línea de implantación fronto-temporal del cuero cabelludo que deja tras de sí una banda de alopecia con datos de atrofia cutánea (Figura 5).³ Se ha estimado que la alopecia fronto-temporal es la primera manifestación de la enfermedad en el 61-94% de los pacientes,^{87,139,197} si bien puede que sea la primera en ser detectada por los pacientes por ser la más evidente.⁸⁸ Se han descrito formas incompletas con afectación exclusiva de la región frontal y otros casos con afectación únicamente de ambas regiones temporales.²¹⁹

Figura 5. Características clínicas de la alopecia frontal fibrosante.



En la imagen de la izquierda se observa la recesión frontal de la línea de implantación del cabello. En la imagen de la derecha se muestra la afectación de la zona temporal así como de las cejas, que aparecen micropigmentadas.

La banda de alopecia remanente presenta signos de atrofia cutánea, hipopigmentación y fibrosis, advirtiéndose una marcada diferencia entre la piel fotoexpuesta de la cara y la palidez de la banda cicatricial.¹³⁹ Es frecuente el hallazgo de una vascularización venosa prominente en la frente y sien de estos pacientes, advirtiéndose una marcada depresión en forma de surco con la palpación.²²⁰ El estudio histológico en el área de depresión de las venas frontales ha revelado atrofia y fibrosis dérmica con dilatación venosa en el tejido subcutáneo. Por este motivo, se ha descrito que la depresión de las venas frontales es un signo clínico distintivo de AFF,²²⁰ y su presencia se ha asociado con una mayor recesión inicial de la línea del cabello y mayor alopecia inicial y final de cejas.¹⁹⁸

Los folículos pilosos situados en la línea de implantación afectada presentan eritema en el 61-100% de los pacientes.^{87,100,140,141,197,204,209} Este eritema puede ir acompañado de hiperqueratosis, objetivable clínica o tricoscópicamente, y de depresión perifolicular, que puede llegar a ser muy manifiesta. La presencia de eritema e hiperqueratosis perifoliculares clásicamente se ha asociado a progresión de la enfermedad y su resolución a estabilización del retroceso,¹⁴¹ aunque también se han reportado casos de progresión de la alopecia en ausencia de signos inflamatorios y otros de estabilización a pesar de la persistencia del eritema.¹³⁹ Un reciente estudio prospectivo de 57 pacientes realizado por Saceda-Corralo *et al.* confirmó esta asociación.²²¹ Un total de 34 pacientes (60%) se mantuvieron estables de su recesión capilar con el tratamiento médico [dutasterida (0.5 mg 3 veces por semana), clobetasol tópico (dos veces por semana) e inyecciones de triamcinolona (4-8 mg/ml cada 6 meses)]. De estos, 26 (77%) también obtuvieron una mejoría de los signos inflamatorios, pero la inflamación persistió en 8 pacientes (24%). En 23 pacientes (40.4%), la línea del cabello retrocedió a pesar del tratamiento. En este grupo de pacientes, la inflamación persistió en 16 pacientes (70%), pero 7 pacientes (30%) no mostraron signos inflamatorios.

Se ha descrito la presencia de pelos terminales aislados (en inglés *lonely hairs*) situados en el área de la línea del cabello original, que pueden acompañarse o no de eritema e hiperqueratosis perifolicular.²²² Este vestigio distintivo es útil en el diagnóstico clínico diferencial de la AFF.²²² La presencia de pelos solitarios en el momento del diagnóstico se ha asociado con una peor recesión inicial y final.¹⁹⁸

Se han propuesto varios métodos para tratar de estandarizar la medida del retroceso de la línea de implantación. En la práctica clínica diaria, la medida más utilizada es la distancia entre la glabella y la línea de implantación frontal capilar. En algunas series de pacientes se ha utilizado esta medida y se ha descrito una longitud media de 8.5 cm (rango 6.5-12.5 cm).¹⁰⁰ En las regiones temporales se ha utilizado la distancia desde el reborde orbitario o canto externo ocular hasta línea de implantación temporal, siguiendo una línea que pase por el borde superior del hélix. Para la medición de la banda de alopecia cicatricial se ha propuesto la maniobra de pedir levantar las cejas al paciente, que permite la demarcación muscular entre la frente y el cuero cabelludo.²²³ Sin embargo, esta maniobra no se puede aplicar en otras partes del cuero cabelludo, como la región occipital. Por este motivo, dado que en la banda cicatricial se ha demostrado una reducción en el recuento de melanocitos y el grosor epidérmico, se ha descrito recientemente el examen con luz de Wood para demarcar los márgenes de piel afectada y no afectada frontal, temporal y occipital.²²⁴ En la serie de pacientes descrita por Vañó-Galván *et al.*⁸⁷ el 63% de los pacientes presentó una banda cicatricial menor de 3 cm de ancho, mientras que el 37% presentó una medida mayor de 3 cm, incluso mayor a 7 cm en el 4% de los casos. Hay que señalar que el ancho de la banda cicatricial, y por lo tanto el retroceso de la línea de implantación, se relacionó directamente con el tiempo de progresión de la AFF.⁸⁷ Otras series de casos objetivan medidas similares entre 1 y 9 cm.^{140,214}

Dado que pacientes con características clínicas similares, como la extensión de la enfermedad y el tiempo de evolución, pueden tener pronósticos completamente diferentes, Moreno-Arrones *et al.* describieron tres patrones clínicos de presentación y progresión de la AFF con implicaciones en el pronóstico y en la respuesta terapéutica:¹⁹⁸

- Patrón 1 o lineal: Retroceso fronto-temporal uniforme. Fue el más frecuente (48.8% pacientes) y presentó un pronóstico intermedio.
- Patrón 2 o difuso: Alopecia difusa con unos límites poco marcados. Representó el segundo más frecuente (45% pacientes) e implicó el peor pronóstico. En el momento del diagnóstico estos pacientes presentaron una recesión capilar frontal y lateral significativamente más alta y progresaron a pesar del tratamiento.
- Patrón 3 o doble línea: La alopecia respetó la línea de implantación anterior y se extendió por detrás de ella progresivamente. Se trató del patrón menos frecuente objetivándose en un 6.2% pacientes. Asoció el mejor pronóstico en cuanto al retroceso frontal y la alopecia de cejas. Estos pacientes también presentaron menos puntos rojos glabellares y menos eritema e hiperqueratosis perifolicular. Este patrón mostró el pseudo "signo del flequillo", descrito previamente por Pirmez *et al.* como la conservación de la primera línea del cabello a lo largo del margen fronto-temporal en pacientes con AFF.²²⁵

Se han descrito otros patrones inusuales de presentación como el "patrón similar a AAG masculina", el "patrón tipo escarpela" con parches ovales asimétricos de alopecia y una peculiar banda delgada de preservación temporal y el "patrón similar al ofiásico" con afectación continua de la línea del cabello desde las región frontal a occipital.²²⁶

La participación de la línea de implantación occipital ha recibido poca atención en la mayoría de los estudios publicados. Las posibles razones son la menor frecuencia de síntomas en el área occipital en comparación con la línea frontal, el menor impacto estético y las dificultades en la

exploración clínica. Su afectación se ha informado en el 3.6-35% de los pacientes.^{87,139,204,208,209,211,227}

7.1.2 CEJAS Y PESTAÑAS

La alopecia de cejas es una de las características definitorias de la enfermedad³ y ha sido posicionada como un criterio diagnóstico mayor.²²⁸ Generalmente es asintomática y a veces se asocia a eritema difuso o perifolicular.¹³⁹ Sin embargo, no se relaciona con fibrosis ni atrofia de la región ciliar.

La prevalencia de afectación es variable según las diferentes series. Una gran mayoría de los pacientes, entre el 64-100% según las grandes series, presenta algún grado de alopecia de cejas.^{80,87,137,139,197,208,211} Se ha diferenciado entre parcial o total, siendo la alopecia parcial (55.5-76%) más frecuente que la total (24-25%).^{87,140,197,204,229}

Se ha descrito que entre el 9-39% de los casos recuerdan la afectación ciliar como un signo inicial de su enfermedad,^{87,211} e Incluso puede ser el único signo clínico de AFF en algunos pacientes.²³⁰ Esta situación se ha estimado que ocurre en el 6-39% de los casos^{87,139,197} y hasta el 62.5% cuando se analizan casos familiares de AFF.⁸¹ Por ello, se ha propuesto que la primera posibilidad diagnóstica ante una paciente postmenopáusica con alopecia de cejas debería ser la AFF y se debería iniciar un tratamiento precoz para evitar la progresión de la alopecia irreversible.²³⁰

La alopecia de pestañas es infrecuente y por ello no se ha incluido entre los signos diagnósticos de AFF. Se ha descrito en el 3-26.1% de los pacientes y no se ha asociado a fibrosis ni a otros síntomas del borde libre palpebral.^{87,101,139,208,209,211,231}

7.1.3 REGIÓN FACIAL

a) PÁPULAS FACIALES

Las pápulas faciales en el contexto de pacientes con AFF se observaron por primera vez en 2007²³² y se han informado en 14-33.8% de los casos.^{87,209,211} Se describen como pápulas milimétricas, de color rosado, amarillento o similar a la piel adyacente, distribuidas aleatoriamente sobre la piel facial, pero más visibles en las regiones temporales. No se asocian a ningún signo inflamatorio y los vellos faciales están disminuidos o ausentes.²³³ Su presencia en un paciente con alopecia cicatricial apoya el diagnóstico de AFF por lo que se han incluido como un criterio diagnóstico menor.²²⁸ A nivel pronóstico, la presencia de pápulas faciales en el momento del diagnóstico se ha asociado tanto con compromiso inicial como final de cejas.¹⁹⁸

A nivel histológico, las pápulas faciales son una manifestación del compromiso liquenoide del folículo piloso del vello facial. Los autores que han estudiado su histología defienden que el sustrato histopatológico son glándulas sebáceas hipertróficas en un marco de fragmentación de las fibras elásticas y proponen que son el resultado residual tardío de un proceso inflamatorio insuficiente para causar la destrucción de la glándula sebácea.²³⁴⁻²³⁶ La excelente respuesta de las pápulas faciales a la isotretinoína oral apoya esta teoría.^{234,235,237,238}

b) PUNTOS ROJOS FOLICULARES FACIALES Y EXTRAFACIALES

Se ha descrito la aparición de puntos rojos foliculares localizados en la frente, glabella, cejas, mejillas e incluso escote en pacientes con AFF.^{100,139,239-241} En ocasiones distribuidos de forma difusa y otras con un patrón reticular. La distribución en mejillas exige el diagnóstico diferencial con rosácea, la cual se acompaña de lesiones inflamatorias como pápulas o pústulas,²³⁹ y en escote con el daño actínico y la poiquilodermia de Civatte.²⁴¹

A nivel histológico, se han vinculado los puntos rojos con una afectación subclínica liquenoide de los folículos pilosos de piel facial aparentemente normal.²⁴⁰ Los cambios atróficos focales permitirían la visualización de la vascularización del folículo velloso.²⁴⁰ Las biopsias del eritema difuso mostraron cambios liquenoides a nivel folicular y en la epidermis interfolicular, con vacuolización de la membrana basal e incontinencia del pigmento.²³⁹ También se ha propuesto que el patrón reticulado podría ser una manifestación temprana de un liquen plano pigmentoso.²⁴¹ A nivel pronóstico, la presencia de puntos rojos glabulares no se ha asociado con una peor recesión capilar o afectación ciliar.¹⁹⁸

7.1.4 VELLO CORPORAL

Los pacientes con AFF pueden asociar pérdida de vello corporal en una prevalencia estimada del 19-59%.^{87,100,101,139,197,209-211} Se considera que es una afectación infradiagnosticada dado que muchas veces pasa inadvertida para el paciente y requiere que el dermatólogo lo investigue de una manera abierta. Esta afectación respalda la reciente teoría de que la AFF es una enfermedad sistémica con afectación de los folículos pilosos de toda la superficie cutánea.^{87,242} Algunos pacientes reconocen pérdida de vello corporal de largo tiempo de evolución, previo al comienzo de la alopecia en el cuero cabelludo o en las cejas.⁸⁸ En algunos estudios se diferencia entre el vello de extremidades y el de pubis y axilas. La afectación del vello corporal se ha asociado con formas graves de AFF.⁸⁷

La afectación del vello en las extremidades se ha estimado entre 19-58.5%.^{87,137,139,204,208} Algunos pacientes refieren antecedentes de depilación definitiva lo que dificulta su evaluación. Cursa de manera asintomática, sin pápulas queratósicas asociadas a diferencia del SLGP, y no se ha establecido una mayor predilección por miembros inferiores o superiores.¹⁴¹ Excepcionalmente, se han descrito casos de curso agudo.²⁴³

La pérdida del vello axilar oscila entre 10.7 y el 53%,^{87,139,141,197,208-211,244} y la del vello púbico entre el 5.4 y el 44.6%.^{209,211,245} Al igual que en las extremidades, tampoco cursa con síntomas ni pápulas foliculares.²⁴³

7.1.5 OTRAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Se ha descrito afectación ungueal en el 6% de los pacientes con AFF.²⁴⁶ Las alteraciones descritas son similares a las del liquen plano ungueal con crestas, fisuras, fragilidad superficial y cicatrización con formación de pterigión.²⁴⁶

Se ha documentado un aumento de las líneas preauriculares en mujeres con AFF en comparación con los controles de la misma edad. El número de líneas no mostró correlación con la gravedad de la enfermedad. Aunque se desconoce la causa, la atrofia y pérdida de fibras elásticas demostrada en biopsias del área preauricular de pacientes con AFF podría contribuir a estos hallazgos.²⁴⁷

Anecdóticamente, se han descrito casos de pacientes con AFF y repigmentación del pelo canoso localizado en la banda de implantación afecta. Por el momento no se conoce su etiopatogenia ni repercusión.²⁴⁸

7.2 SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

Se considera que el prurito y la tricodinia en las áreas afectas por la AFF son síntomas clave en el diagnóstico de AFF y se debe preguntar específicamente sobre ellos en la anamnesis. Se ha recogido una prevalencia de prurito que oscila entre el 35-68%.^{86,87,137,197,204,209,211} La tricodinia o dolor en el cuero cabelludo es menos frecuente, oscilando entre el 10-28% de los casos.^{87,137,197,209-211} La sensación de escozor o ardor solo se ha descrito en dos series hasta el momento fluctuando entre el 8-18.4% de los casos.^{137,204}

Sigue habiendo controversia sobre el vínculo entre la presencia de estos síntomas, la inflamación clínica entendida como eritema e hiperqueratosis perifolicular y la progresión de la enfermedad. La mayoría de autores admiten que la presencia de estos síntomas se relaciona con actividad de la enfermedad de forma equivalente a lo que sucede en LPP,²⁴⁹ y por ello fueron elementos integrados en la escala FFASS de severidad.²⁰¹

7.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE EN EL VARÓN

Las series de casos de AFF en varones se informan cada vez con más frecuencia y son numerosas en la literatura actual.^{136,204,250,251} Se ha descrito que tienden a ser más jóvenes que las pacientes femeninas (media de 44 años, rango 35-71),¹⁹⁴ con menor probabilidad de asociar hipotiroidismo y menor afectación de cejas (43-58%).^{87,204,251}

La AFF en hombres con frecuencia se presenta como una recesión leve a moderada de la línea del cabello fronto-temporal que podría confundirse con una AAG.¹³⁶ En ocasiones su motivo de consulta es la pérdida de patillas^{252,253} o de barba (que puede afectarse hasta en el 50% de las ocasiones).⁸⁷

Se ha descrito que las pápulas faciales (33-57%), la pérdida de vello corporal y la presencia de AAG concomitante se encuentran con mayor frecuencia en pacientes masculinos en comparación con las series publicadas en mujeres.^{87,136,250,254} Dado que la presencia de pápulas faciales y la afectación del vello corporal se asocian a un peor pronóstico esto podría sugerir que el género masculino puede exhibir un pronóstico pobre.²⁵⁰

Existe controversia sobre si el uso de protector solar facial y de productos sin enjuague está relacionado con el desarrollo de AFF. Esta asociación se ha descrito más fuerte entre las series de casos masculinos.¹⁰⁸

Recientemente se ha presentado un caso de AFF extraordinariamente extensa en un varón diagnosticado erróneamente como alopecia universal.²⁵⁵

La descripción de casos en varones podría poner en duda el papel del desbalance hormonal en la etiopatogenia de la AFF, sin embargo, en varones se produce con la edad un descenso sérico de testosterona y como resultado también disminuye la conversión a estrógenos por la enzima aromatasa.¹³⁸

7.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE EN LA RAZA NEGRA

Parece haber una divulgación creciente de casos de AFF en mujeres de etnia africana. Es posible que esta entidad estuviera infradiagnosticada en estas pacientes dado que el diagnóstico diferencial con la alopecia traccional es en ocasiones un verdadero reto.^{86,256} En estos pacientes se ha descrito que la edad de inicio tiende a ser más temprana que la referida en los estudios en mujeres caucásicas.²⁵⁶ En la exploración, la hiperpigmentación folicular puede ser pronunciada, mientras que el eritema y las pápulas foliculares son infrecuentes.²⁵⁷ Además, es común la coexistencia con liquen plano pigmentoso (LPPigm) en áreas expuestas. Igualmente, se han publicado casos de AFF en varones de raza negra, por el momento sin características diferenciales con respecto a varones de otras etnias.⁸⁶

7.5 COMORBILIDADES EN LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

7.5.1 DERMATOLÓGICAS

a) LIQUEN PLANO PILAR

Aunque infrecuente, algunos pacientes con AFF presentan características clínicas de LPP asociado. Esta asociación ha sido largamente descrita en la literatura, de hecho, Kossard *et al.* ya recogieron esta asociación en un paciente de la primera serie publicada de AFF.^{3,80,87,90,101,137,159,159,258} Las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes que asocian ambas enfermedades fueron recogidas por Saceda-Corralo *et al.* en una serie de 17 pacientes.²⁵⁸ Los pacientes presentaron una edad promedio de inicio ligeramente superior que la descrita en otras series de casos [media 67.9 años (rango 44–85)] y la mayoría de ellos un grado de gravedad de AFF de bajo a moderado, por lo que los autores argumentaron que la coexistencia de estas 2 entidades no era una consecuencia de la evolución a largo plazo de la AFF.²⁵⁸

Además, se detectó una afectación de pestañas (41.2%) mayor que la informada en otras series de casos de AFF o LPP y una mayor presencia de pápulas faciales (35.3%).²⁵⁸ También se informó de un mayor porcentaje de prurito (64.7%) y tricodinia (41.2%) en estos pacientes. Una posible explicación es que los pacientes con AFF y LPP podrían tener una mayor susceptibilidad a producir reacciones liquenoides generalizadas que otros pacientes con AFF o LPP aislado.²⁵⁸ Entre otras formas clínicas de liquen plano observadas, la afectación de la mucosa oral se encontró en un número considerable de pacientes (23.5%), y un paciente presentó liquen plano ungueal.²⁵⁸

Entre otros casos publicados, se ha descrito el caso de una mujer con AFF cuya hija fue diagnosticada con LPP.⁹⁰ Ambas pacientes compartían idénticos HLA, lo que respaldó una relación fenotípica entre estas dos entidades clínicas.⁹⁰ También se ha descrito un paciente con

AFF, LPP y lupus eritematoso discoide,²⁵⁹ sugiriendo que la patogenia de estas enfermedades está próxima entre sí.

b) LIQUEN PLANO CUTÁNEO, DE LAS MUCOSAS Y PIGMENTOSO

Dado que inicialmente se consideró a la AFF una variante de LPP, ya desde las primeras descripciones de AFF se recogió la presencia o no concomitante de liquen plano cutáneo o mucoso en estos pacientes. Sin embargo, la asociación de AFF y liquen plano cutáneo parece que es menos frecuente que en pacientes con LPP y hasta 2002 no se publicó el primer caso de AFF asociado a liquen plano cutáneo.²⁶⁰ A día de hoy la prevalencia en las grandes series de pacientes es de solo un 1.9-18.2% de liquen plano cutáneo, 3-10.8% de liquen plano de mucosas y 10.1% de liquen plano vulvar.^{87,104,204,209}

Desde otra perspectiva, la prevalencia de LPP y AFF se estudió en una serie de pacientes con liquen plano vulvar.²⁶¹ Se detectaron 16 pacientes con AFF o LPP en una serie de 83 mujeres y, entre ellas, la AFF se encontró en el 50% de los casos. Curiosamente, los ocho pacientes con AFF también presentaron liquen plano oral. Siete de estos tenían la variante erosiva del liquen plano vulvar y uno liquen plano vulvar hipertrófico. El resto de pacientes con alopecia cicatricial presentó LPP en sus variantes cicatricial difusa (2 pacientes), parches múltiples (2 pacientes) y parche único (4 pacientes). En cuatro de los pacientes con LPP (50%), la pérdida de cabello precedió a los síntomas vulvares, y en el resto de los pacientes la pérdida de cabello ocurrió después.²⁶¹

El LPPigm es una forma infrecuente de liquen plano que afecta principalmente a individuos jóvenes y de mediana edad con fototipo Fitzpatrick III-V.²¹⁴ Se caracteriza por aparición de máculas de color gris pizarra a marrón en áreas fotoexpuestas (cara, región cervical anterior,

parte superior del pecho) y flexuras. Se han descrito diferentes patrones de pigmentación: difuso, reticular, macular y perifolicular, entre los cuales el difuso es el más común.²⁶²

Varias series de casos describen la asociación de LPPigm y AFF, en su mayoría en pacientes de etnia latina, hindú o africana, donde puede alcanzar una prevalencia de hasta el 22%,^{214,257,263-266} aunque también en caucásicos.²⁶²

Una clave para el diagnóstico de LPPigm en pacientes con AFF frente a otras entidades que cursan con hiperpigmentación facial, como el melasma, es la afectación del párpado superior en el LPPigm clásico, dado que este área no es una zona fotoexpuesta.²⁶⁷

Inicialmente se describió que el LPPigm podría preceder al debut de la AFF en una media de 14 meses.^{214,265} Sin embargo, en una serie posterior, *Uwakwe et al.* describieron que cuatro de siete pacientes (57%) fueron diagnosticados de AFF antes del inicio de LPPigm, con un intervalo medio de retraso de 2.25 años.²⁵⁷

En el estudio histológico se ha informado de una dermatitis de interfase con melanosis dérmica superficial e incontinenia pigmentaria, consistente con LPP.²⁶³ Algunos autores respaldan la teoría de que AFF y LPPigm probablemente existan en el mismo espectro de enfermedad.²⁶⁵

c) ROSÁCEA

Entre las enfermedades dermatológicas, la rosácea ha demostrado una prevalencia notablemente alta entre los pacientes con AFF.^{104,268} Nuestro grupo de trabajo describió una serie de 103 pacientes en la que la dermatosis más frecuente fue la rosácea (35 pacientes, 34%).¹⁰⁴ En cuanto a los subtipos, la rosácea eritemato-telangiectásica fue la más frecuente (28 pacientes), seguida de la pápulo-pustular (7 pacientes). La gravedad de los casos fue leve en 15 pacientes (14.6%), moderada en 18 pacientes (17.5%) y grave en 2 pacientes (1.9%). Ninguno de

los 35 pacientes realizaba tratamiento sistémico para la rosácea cuando se evaluó la gravedad. Esta prevalencia descrita contrasta con la de la población de la misma región geográfica, estimada en solo el 10%.¹⁰⁴

Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente en dos estudios de casos y controles, con resultados significativos,^{103,268} especialmente en aquellas pacientes con grados severos de alopecia (77.8% en grado V frente a 33.3% en grado I, $p = 0.02$).²⁶⁸ El eritema perifolicular, el índice de masa corporal elevado y los niveles bajos de progesterona se asociaron con un mayor riesgo de rosácea en el grupo con AFF.²⁶⁸

No se debe confundir la rosácea con los puntos rojos foliculares descritos en pacientes con AFF. La rosácea se localiza preferentemente en regiones malaras, en dermatoscopia se observa un patrón vascular formado por dilatación capilar y los pacientes pueden presentar historia de episodios de *flushing* facial. Sin embargo, los puntos rojos se han descrito perifoliculares y de localización preferente en glabella, si bien es cierto que también pueden aparecer en mejillas.²⁴⁰

La participación del sistema inmune innato se ha implicado tanto en rosácea como en AFF.¹⁰⁴ Podrían estar involucradas en la patogénesis de ambas enfermedades vías inflamatorias comunes que involucren la unidad folicular.¹⁰⁴

d) LUPUS ERITEMATOSO

Existen pocos estudios que hayan recogido la coexistencia de AFF y lupus eritematoso, siendo el lupus eritematoso discoide (LED) la asociación más frecuente. La distinción clínica e histopatológica entre ambas condiciones puede ser difícil, ya que en ambas condiciones se puede hallar un infiltrado liquenoide en la histología.^{197,269-272} El estudio más amplio que describe esta asociación fue presentado por del Rei *et al.*²⁵⁹ en una serie de AFF y LED de 7

pacientes, donde el LED precedió al debut de la AFF en 3 casos, la AFF al inicio del LED en un caso y las dos entidades se iniciaron al mismo tiempo en otros 3 casos. Banka *et al.*¹⁹⁷ describieron la asociación de AFF con LED en 2 casos y AFF con LES en otros 2 casos. Hasta el momento no se ha asociado la AFF con otras formas de lupus eritematoso cutáneo.

Los fármacos antipalúdicos, hidroxicloroquina y difosfato de cloroquina, se han descrito como opciones de tratamiento viables para ambas enfermedades, debido a un efecto antilinfocítico.²⁷³ Sin embargo, Contin *et al.* describieron 4 casos de esta asociación, 2 con LED y 2 con LES, con debut y progresión de la AFF a pesar del tratamiento con hidroxicloroquina.²⁷³

La coexistencia de AFF y lupus eritematoso puede no ser una coincidencia y podría ser el resultado de un trasfondo inmune común que sea responsable de ambos procesos bajo una predisposición genética.²⁷⁴ Por otro lado, la asociación de AFF con otras enfermedades cutáneas y sistémicas podría ser un signo de enfermedad grave y, en estos casos, la respuesta a la hidroxicloroquina podría ser pobre.²⁷³

e) ALOPECIA ANDROGENÉTICA

La asociación de AFF y AAG es variable según las diferentes series de casos publicadas, desde el 27.3-68%^{87,136,137,141,197,211,244} a porcentajes menores entre el 1.7-11%.^{101,139} Esta gran diferencia puede deberse a que la prevalencia de AAG es variable según la región geográfica de la población estudiada y de la experiencia del dermatólogo en el diagnóstico de AAG.

f) ALOPECIA AREATA Y OTRAS FORMAS DE ALOPECIA

Se han descrito casos aislados de coexistencia de AA y AFF.^{87,137,139,197,204} La serie de casos de Kanti *et al.*, con 490 pacientes, recogió una prevalencia de 2 pacientes (0.4%) con AA.²⁰⁴ Hasta

el momento no se han descrito características epidemiológicas ni clínicas distintivas de estos pacientes ni hipótesis sobre factores etiopatogénicos comunes.

La AFF también se ha asociado con frecuencia a alopecia traccional, especialmente en pacientes de raza negra, dado que habitualmente utilizan peinados que generan tracción sobre el folículo piloso.^{80,86,225} Anecdóticamente se han descrito casos de AFF en asociación con otras formas de alopecia, como el efluvio telógeno crónico y la alopecia cicatricial central centrífuga (1 paciente respectivamente).¹³⁷

g) VITÍLIGO

Se ha informado sobre la posibilidad de presentar vitíligo en algunas series de pacientes con AFF.^{87,100,139,197,209} Los casos más representativos de esta agrupación los describieron Miteva *et al.* al publicar cuatro casos de pacientes que desarrollaron AFF sobre un área de vitíligo preexistente en el cuero cabelludo.²⁷⁵ Dos de las pacientes eran gemelas y presentaban vitíligo estable desde la infancia.²⁷⁵ Las características demográficas de los casos informados no mostraron diferencias significativas en comparación con otros pacientes con AFF.

La preexistencia de vitíligo y coincidencia en la localización anatómica de estas dos entidades ha sido descrita en más casos posteriormente y es posible que esta asociación sea más que una casualidad.^{194,276} También se ha descrito un caso de AFF preexistente que experimentó una progresión rápida después del desarrollo de vitíligo.²⁷⁷ Es posible que, de alguna manera, en el contexto del vitíligo preexistente, varios mecanismos que incluyen daño actínico crónico, interrupción del privilegio inmune, exposición a antígenos y antecedentes genéticos podrían desempeñar un papel en el desarrollo de la AFF en este subgrupo específico. En la actualidad, no hay pruebas suficientes para resolver estas incertidumbres, pero la posible asociación inmunológica entre AFF y vitíligo parece merecer más estudios.^{194,276}

7.5.2 COMORBILIDADES NO DERMATOLÓGICAS

a) ALTERACIONES TIROIDEAS

El hipotiroidismo ha sido la comorbilidad más frecuentemente descrita entre los pacientes con AFF, con una prevalencia variable entre el 12-60% de los pacientes.^{87,103,204,205,209,278,279} En un estudio de casos y controles de Moreno-Arrones *et al.* la proporción de pacientes con hipotiroidismo fue del 20.8% en los pacientes con AFF frente al 13.1% de los controles sanos emparejados por edad y género con $p < 0.02$.¹⁰³

Este hipotiroidismo muestra una predilección por el género femenino, con una prevalencia del 8.7% en varones frente al 12.4% en mujeres.²⁰⁴ En esta cohorte de pacientes de Kanti *et al.*, el examen analítico demostró que todos los hombres evaluados presentaron anticuerpos antitiroideos y valores de TSH ubicados dentro del rango de la normalidad, mientras que el 22% de las pacientes femeninas evaluadas mostraron anticuerpos antitiroideos positivos y el 6% valores anormales de TSH.²⁰⁴

Aunque la asociación más sólida es con el hipotiroidismo, de cualquier origen, se han informado pacientes con hipertiroidismo, con una prevalencia del 2.2%, y de enfermedad de Hashimoto en el 5.3% de los pacientes.²⁰⁴

Como comentamos en el epígrafe correspondiente, las hormonas tiroideas pueden jugar un potencial papel en el mantenimiento del privilegio inmune del folículo piloso y, por lo tanto, en la patogénesis de AFF.^{150,204} La diferencia de géneros entre varones y mujeres está en consonancia con la clara predilección femenina de la incidencia total de disfunción tiroidea en Europa (419.72 por 100 000 por año frente a 85.36 por 100 000 por año para mujeres y hombres, respectivamente).²⁰⁴ Sin embargo, todavía son necesarios más estudios para dilucidar el papel

de las hormonas tiroideas en la patogénesis de la enfermedad y el posible beneficio de una medición de rutina de los parámetros de la función tiroidea y los autoanticuerpos tiroideos en el momento del diagnóstico de AFF.

b) ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y OTRAS COMORBILIDADES

Del mismo modo, estudios observacionales han reportado una alta prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con AFF, estimada en torno al 7.1% (7.3% mujeres vs 4.3% hombres).²⁰⁴ Sin embargo, la prevalencia de antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes es baja (3.3%).¹³⁹

Los trastornos autoinmunes o inmunomediados descritos, tanto dermatológicos como sistémicos, incluyen, entre otras, artritis reumatoide,²⁰⁴ síndrome de Sjogren,²⁰⁴ penfigoide,²⁰⁴ enfermedad de Crohn,²⁰⁴ psoriasis,²⁰⁴ esclerosis múltiple,²⁰⁴ esclerodermia localizada,²⁰⁴ hepatitis autoinmune,²⁰⁴ arteritis de células gigantes²⁰⁴ o enfermedad celiaca.²⁰⁴

También se ha descrito una alta prevalencia de diátesis atópica (asma, dermatitis, rinitis) en hasta el 43.9% en algunas series,²⁰⁹ aunque la prevalencia desciende hasta el 3.5% si solo se investiga sobre la dermatitis atópica.²⁰⁴

La coexistencia de enfermedades autoinmunes e inmunomediadas en una misma persona no es infrecuente. La mayor tendencia autoinmune en las mujeres se ha relacionado con las hormonas sexuales. En situaciones en las que hay un déficit estrogénico, como en la menopausia, se produce un cambio inmune hacia la respuesta de linfocitos Th1, aumentando el riesgo de patologías autoinmunes.¹⁰³

7.6 IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

Los pacientes perciben las alopecias cicatriciales primarias como enfermedades crónicas con importantes consecuencias personales e impacto emocional.¹⁵⁹

Existen dos estudios descriptivos que han evaluado la afectación de la calidad de vida específicamente en pacientes con AFF. El primero de ellos, realizado por Saceda-Corralo *et al.* incluyó 82 pacientes y utilizó como cuestionarios el Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI, por las siglas en inglés de *Dermatology Life Quality Index*), la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*), y el Cuestionario Revisado de Percepción de Enfermedades (IPQ-R, *Revised Illness Perception Questionnaire*).²⁸⁰ El DLQI mostró una ligera asociación entre la alopecia y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (mediana de la puntuación total de DLQI, 2; rango, 0-22), siendo grave en 4 (4.9%) de los pacientes encuestados. Con respecto al HADS, el 18.8% y el 6.3% de los pacientes presentaron síntomas de ansiedad y depresión moderados a severos, respectivamente. El IPQ-R indicó que los pacientes percibían a la AFF como una enfermedad crónica con un curso impredecible. Las mujeres consideraron que la alopecia tenía consecuencias significativas en sus vidas. Los participantes creían que podían controlar la progresión de la alopecia con su propio tratamiento y con tratamiento médico y consideraron el estrés, la alteración inmune, el envejecimiento y la mala suerte como las causas más comunes de la enfermedad. Se encontró una correlación negativa entre la edad de inicio de AFF y la puntuación de HADS y entre el grado de gravedad y el control personal de la enfermedad. Los pacientes que presentaron tricodinia tuvieron un mayor deterioro de la CVRS por lo que el control de este síntoma podría ayudar a mejorar la CVRS de los pacientes con AFF. Curiosamente el estudio no encontró ninguna asociación de la CVRS con la gravedad de la alopecia.²⁸⁰

Posteriormente, otro estudio de menor tamaño muestral, con 12 pacientes con AFF de más de 2 años evaluó la CVRS utilizando como sistemas de medida la Puntuación Atópica de Erlanger

(*Erlanger Atopic Score*) y la Evaluación Funcional de Afecciones que No Amenazan la Vida (FANLTC, *Functional Assessment of Non-Life-Threatening Conditions*).²⁷⁸ No se encontró correlación entre la calidad de vida y la extensión de la AFF, la duración de la enfermedad o la disposición atópica. Los autores defendieron que la alteración en la calidad de vida podría ser menor entre esta población de pacientes, cuya edad media osciló los 70 años y presentaba una duración prolongada de la enfermedad. En comparación, en pacientes con AA, que suelen ser más jóvenes (edad media 30-36 años), sí que se ha observado una correlación positiva entre la calidad de vida y la gravedad de la enfermedad o el inicio temprano.²⁷⁸

8 DIAGNÓSTICO DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

En el año 2017, Tolkachjov *et al.* propusieron unos criterios de diagnóstico para facilitar el reconocimiento de la AFF tanto en hombres, mujeres como en casos atípicos. Estos autores incluyeron las características clínico-patológicas descritas Kossard *et al.*³ así como la afectación de otras áreas corporales descritas posteriormente.²⁸¹ Estos criterios diagnósticos fueron posteriormente precisados por Vañó-Galván *et al.*²²⁸ y por los propios Tolkachjov *et al.*²⁸² hasta conseguir los más aceptados en la actualidad (Tabla 4).

Tabla 4. Criterios actualizados para el diagnóstico de AFF.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MAYORES
1. Alopecia cicatricial de la región frontal, temporal o cuero cabelludo fronto-temporal, en ausencia de pápulas queratósicas foliculares corporales.
2. Alopecia difusa bilateral de cejas.
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MENORES
1. Eritema perifolicular, hiperqueratosis perifolicular o <i>lonely hairs</i> en el examen físico o tricoscópico de un área de alopecia cicatricial frontal o fronto-temporal.
2. Características histopatológicas de alopecia cicatricial con patrón de AFF y LPP.
3. Afectación (alopecia o eritema perifolicular) de regiones adicionales de AFF: área occipital, vello facial, patillas o vello corporal.
4. Pápulas faciales no inflamatorias.
5. Síntomas anteriores o concurrentes, como prurito o dolor, en áreas de afectación.

*Extraído de Tolkachjov et al.*²⁸²

De acuerdo con los autores, el criterio más importante es la participación predominante de alopecia cicatricial del cuero cabelludo frontal, temporal o fronto-temporal en el examen en ausencia de pápulas queratósicas foliculares en el cuerpo para descartar el SLGP. El otro criterio principal es la alopecia bilateral de cejas, dado que es un hallazgo frecuente en AFF y en ocasiones la afectación inicial de la enfermedad.²²⁸ El diagnóstico requiere 2 criterios principales o 1 criterio mayor y 2 criterios menores.²⁸²

8.1 TRICOSCOPIA

La tricoscopia es una herramienta de diagnóstico no invasiva, en desarrollo, esencial para el diagnóstico de las alteraciones del pelo y el cuero cabelludo, incluida la AFF.²⁶⁴ La mayoría de los trabajos han estudiado las características de las regiones clínicamente activas e inactivas. Además de para el diagnóstico, la tricoscopia puede usarse para identificar la zona de biopsia adecuada y ayudar en el seguimiento evolutivo.²⁶⁴

Se ha informado que el examen con tricoscopia y luz ultravioleta puede ser una herramienta complementaria para predecir la potencial eficacia de los tratamientos médicos en AFF. Cuando se utiliza esta técnica se puede observar un patrón positivo de fluorescencia dentro de los ostium foliculares, que Rodrigues-Barata *et al.* describieron como "signo del cielo nocturno estrellado" por reminiscencia del cuadro de Van Gogh "Noche estrellada sobre el Ródano".²⁸³ Tras 6 meses de tratamiento médico, se observó un recrecimiento parcial del cabello en el 57.1% de los pacientes que presentaron este patrón y estabilización de la enfermedad el 42.9% restante. En pacientes con la prueba negativa, no se observó crecimiento del vello. Los autores defienden que si la fluorescencia es positiva se puede suponer la presencia de *Cutibacterium acnes* (antiguamente conocido como *Propionibacterium acnes*) y, por lo tanto, la posible preservación de la viabilidad de la unidad folicular, lo que indica un mejor pronóstico. Por el

contrario, si la unidad folicular está fibrosada, esta actividad no se observa. De esta manera, si el "signo del cielo nocturno estrellado" es positivo se pueden usar tratamientos locales para estabilizar la alopecia e incluso lograr una repoblación parcial. En ausencia de este signo, el tratamiento local con corticoides tópicos o infiltrados no sería aconsejable debido a la baja probabilidad de mejoría.²⁸³

8.1.1 HALLAZGOS TRICOSCÓPICOS EN LA LÍNEA DE IMPLANTACIÓN FRONTAL

8.1.1.1 ORIFICIOS FOLICULARES

▪ **Pérdida o ausencia de orificios foliculares:** Se ha descrito en el 64.7-100% de los pacientes con AFF,^{208,284-287} siendo más prevalente en formas avanzadas de la enfermedad.²⁸⁴ Está presente en otras alopecias cicatriciales como LED, foliculitis decalvante (FD) y LPP, ya que es un signo que refleja la destrucción del folículo piloso por el proceso de fibrosis.

▪ **Hiperqueratosis folicular:** Consiste en descamación que se retiene en el orificio del folículo piloso. Para poder observarla se debe utilizar tricoscopia sin líquido de inmersión. Se ha descrito en el 68.5-90.9% de los pacientes con AFF en forma de una fina lámina (Figura 6).^{208,286-288} La hiperqueratosis y el eritema perifolicular se consideran marcadores de actividad de la enfermedad.²²¹

Figura 6. Imagen tricoscópica que muestra hiperqueratosis perifolicular en AFF.



▪ **Eritema perifolicular:** Se puede encontrar en el 65.9-82.8% de los pacientes con AFF.^{208,286,289}

El eritema perifolicular se ha propuesto como marcador directo de la actividad de la enfermedad en AFF. Se ha asociado estadísticamente con la fase de progresión de la enfermedad²⁸⁹ y con la presencia de prurito.²⁸⁶

▪ **Puntos blancos:** Imagen que representa la fibrosis del folículo piloso y posterior destrucción. Su frecuencia es variable en las diferentes series de AFF, oscilando entre el 5.2 y 44.1% de las series.^{285,287} Es un signo que se puede observar en otras alopecias cicatriciales.²⁸⁵

▪ **Puntos rojos:** Son un signo tricoscópico típico del LED, pero no de AFF. Solo se han descrito en el cuero cabelludo del 5.7-14.3% de los pacientes, aunque muestran una prevalencia ligeramente superior en cejas (31.6%).²⁸⁵

▪ **Puntos amarillos:** Presentes en el 8.5-48% de las series de pacientes.^{208,286,287,289} Su presencia ha demostrado asociación significativa con los casos que combinan AFF y AAG.²⁸⁶ Una pequeña serie de 10 pacientes con AFF y puntos amarillos en la tricoscopia, demostró, mediante análisis histológico o de microscopía confocal, que se correspondían con infundíbulos vacíos y dilatados asociados con glándulas sebáceas subyacentes preservadas.²⁹⁰ Dado que las células madre de la

región del *bulge* residen cerca del lóbulo sebáceo, los puntos amarillos podrían suponer un posible signo de recrecimiento en AFF.²⁹⁰

▪ **Puntos negros:** Producidos por ruptura del tallo folicular en el orificio folicular. Se trata de un signo infrecuente en la AFF, con una prevalencia del 14.7-42.9%.^{287,291,292}

▪ **Halo marrón:** Se han descrito como una imagen que expresa la inflamación perifolicular en el 11.4% pacientes.^{208,291}

8.1.1.2 PIEL INTERFOLICULAR

-**Áreas blancas cicatriciales:** Esta característica dermatoscópica se correlaciona con los hallazgos histopatológicos de destrucción del folículo piloso y fibrosis tisula avanzada.²⁸⁸ Su presencia se ha asociado estadísticamente con la gravedad de la AFF.²⁸⁶ Se pueden observar en otras alopecias cicatriciales.²⁸⁷

-**Áreas rojo lechosas:** Originadas por visibilidad de la vascularización debido a fibrosis de la epidermis interfolicular y pérdida de los orificios foliculares.²⁸⁴ Es un signo descrito en otras alopecias cicatriciales como LED, FD y LPP. Sin embargo, solo se han descrito en una de las primeras descripciones de AFF y no se han reproducido posteriormente.²⁸⁵

-**Áreas azuladas/gránulos azul-grisáceos:** Producidas por acúmulo de melanófagos cargados de pigmento, localizados en dermis superficial o media, producidos tras una reacción liquenoide. Se pueden encontrar en LED y LPP.²⁸⁵ Se han descrito en el 22.8% pacientes.^{208,293}

-**Áreas pigmentadas parcheadas:** Por hiperpigmentación postinflamatoria. Aunque se han observado en algunos pacientes con AFF, este signo se puede presentar en otras alopecias cicatriciales por lo que no parece representar un hallazgo distintivo de AFF.²⁸⁷

8.1.1.3 TALLOS PILOSOS

▪ **Pérdida de folículos vellosos:** Hasta el 94.1% de los pacientes pueden no presentar folículos vellosos en la línea de implantación, representando un hallazgo muy sensible para el diagnóstico de AFF con tricoscopia.^{289,291}

▪ **Lonely hair:** Se observan por tricoscopia en el 74.2-89.1% de los pacientes, si bien son visibles clínicamente.^{208,286}

▪ **Pili torti:** Se definen como tallos de cabello aplanados que se retuercen a intervalos irregulares a lo largo de su eje longitudinal, son un hallazgo común en el cuero cabelludo de pacientes con alopecia cicatricial, incluida la AFF, con una prevalencia estimada del 71.4% de los pacientes.^{287,294}

▪ **Pelos rotos:** Los pelos rotos son un signo frecuente en la AA y pueden estar presentes en el 14.7% de los pacientes con AFF,^{287,289} por lo que su presencia puede dificultar el diagnóstico de la alopecia cicatricial.²⁸⁴

8.1.1.4 VASCULARIZACIÓN

Para evaluar los signos vasculares, la tricoscopia debe realizarse con líquido de inmersión. El examen del patrón vascular es importante porque se han descrito cambios con el uso crónico de esteroides tópicos.²⁹⁴ Saceda-Corralo *et al.* describieron que, en pacientes con AFF que recibían tratamiento corticoideo tópico o intralesional crónico, se podía observar clínicamente un eritema local que fácilmente podía confundirse con inflamación y alentar a continuar el tratamiento corticoideo empeorando la dermatitis esteroidea. La tricoscopia ayuda a diferenciar entre la inflamación real (eritema perifolicular) y los cambios del patrón vascular inducidos por esteroides (vasos arboriformes delgados interfoliculares).²⁹⁴

8.1.2 HALLAZGOS TRICOSCÓPICOS EN CEJAS

La tricoscopia de las cejas es muy útil para diagnosticar AFF cuando es la madarosis la afectación única de la enfermedad. Aunque la AFF es una alopecia cicatricial, los signos de tricoscopia más comunes que se encuentran en las cejas generalmente están relacionados con aquellos que se observan en las alopecias no cicatriciales. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, la tricoscopia de las cejas no se parece a la tricoscopia de AFF en el cuero cabelludo. Se ha descrito que los signos más frecuentes son los puntos amarillos (92.7%), puntos negros (66.2%) y pelos distróficos (60.9%). Dado que, ocasionalmente, los pelos afilados pueden estar presentes en las cejas en pacientes con AFF (13.9%), pueden conducir a un diagnóstico erróneo de AA.²⁹⁵ Por este motivo, el grupo de la profesora Rudnicka comparó los hallazgos tricoscópicos en AFF frente a AA y controles sanos.²⁹⁶ Los pelos con signo de exclamación solo fueron detectados en pacientes con AA (30%), mientras que los pelos distróficos y las áreas blanquecinas solo se observaron en pacientes con AFF (28% y 32%, respectivamente). El crecimiento de la ceja en distintas direcciones estuvo presente en el 32% de los pacientes con AFF, el 8% de los pacientes con AA y el 4% de los controles sanos. De esta manera concluyeron que los hallazgos tricoscópicos más característicos de la alopecia de cejas en la AA fueron los pelos en exclamación, pelos afilados, pelos rotos y puntos negros, y en la AFF la presencia de pelos distróficos, áreas blancas y crecimiento de cejas en distintas direcciones.²⁹⁶ Los pili torti son un signo de fibrosis y pueden predecir una mala respuesta al tratamiento. Se han descrito en la tricoscopia de cejas de un paciente con AFF y mala respuesta a corticoides intralesionales.²⁹⁷

8.1.3 HALLAZGOS TRICOSCÓPICOS EN REGIONES TEMPORALES

La afectación de la zona de las patillas puede ser el área inicial o exclusiva de participación en algunos pacientes con AFF por lo que su tricoscopia también ha sido objeto de estudio y parece que presenta diferencias con las características tricoscópicas del área fronto-temporal. Se ha descrito que la aparición de tallos capilares con emergencia transparente proximal rodeados de

parches de piel lisa y pálida fue el hallazgo más destacado en las patillas (79.2%).²⁹⁸ Sin embargo, este signo no parece específico de AFF ya que también se observó en controles sanos (45.5%). Aunque la longitud promedio del trayecto proximal transparente fue más corta (0.55 mm en AFF vs. 0.19 mm en controles sanos).

La explicación de la mayor prevalencia de tallos capilares con emergencia transparente en el área preauricular en comparación con el cuero cabelludo fronto-temporal en AFF (79.2 frente a 15.8%) es muy probablemente compleja. Una posible causa es que la piel en el área preauricular es normalmente más delgada que la piel en el cuero cabelludo frontal, lo que puede favorecer la visualización de los tallos proximales del pelo. Otro factor que puede influir es la dirección del tallo del cabello: mientras que en el cuero cabelludo fronto-temporal se implantan perpendicularmente, en el área preauricular los tallos emergen en una dirección más transversal, que puede facilitar la visualización de su trayecto proximal.

Por otro lado, la hiperqueratosis y el eritema perifolicular son hallazgos infrecuentes en las patillas (16.7% ambos signos), lo que apoya el patrón no inflamatorio de la AFF en esta localización.²⁹⁸

La AFF inicial que se presenta exclusivamente o predominantemente con afectación de las patillas no debe pasarse por alto debido a la ausencia de hiperqueratosis perifolicular y eritema perifolicular y debe realizarse una biopsia guiada por tricoscopia de los tallos capilares con emergencia proximal transparente.²⁹⁸

8.1.4 HALLAZGOS TRICOSCÓPICOS EN LÍNEA DE IMPLANTACIÓN OCCIPITAL

El examen tricoscópico de la línea del cabello occipital en pacientes con AFF debe realizarse independientemente de la afectación visible o de los síntomas relatados por el paciente. Sin embargo, hasta el momento solo un estudio con una pequeña serie de pacientes ha descrito las

características clínicas y tricoscópicas de la afectación de la línea del cabello occipital.²²⁷ En este trabajo, presentaron afectación occipital 7 de los 20 pacientes (35%) incluidos. No se encontraron diferencias significativas respecto a los hallazgos de la tricoscopia del área frontal. Los signos tricoscópicos observados en la línea de implantación occipital de estos pacientes fueron: descamación periférica (85.7%), eritema difuso (71.4%), eritema periférico (71.4%), puntos negros (28.6%), pili torti (14.3%) y pelos circulares (14.3%).²²⁷

8.1.5 HALLAZGOS TRICOSCÓPICOS EN ZONA AXILAR

La alopecia de axilas también ha sido objeto de estudio. En un estudio de 12 mujeres con AFF confirmada histológicamente en cuero cabelludo, los signos tricoscópicos más frecuentes hallados en la región axilar fueron: coloración marrón perifolicular (81.8%), descamación difusa (63.6%), pelos en penacho (46.2%) y descamación perifolicular (36.4%). Todos los pacientes eran asintomáticos en esta localización.²⁹⁹

8.2 MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA

La microscopía confocal de reflectancia (MCR) es otra técnica de imagen no invasiva que permite la adquisición de imágenes con resolución celular desde la superficie epidérmica hasta la dermis reticular superficial.³⁰⁰

La primera publicación que describió las imágenes que se observaron en una paciente con AFF se realizó en 2011.³⁰⁰ Los autores describieron la presencia de exocitosis de células inflamatorias en la epidermis con pérdida del patrón típico en “panal de abeja” junto con cambios focales en la unión dermoepidérmica e infiltración dérmica de células inflamatorias. Se observó también esclerosis difusa de la dermis superficial rodeando al infundíbulo de los folículos pilosos y afectación inflamatoria de la estructura folicular infundibular restante.³⁰⁰

Desde entonces, solo otro estudio ha comparado los hallazgos observados en 5 pacientes con AFF frente a pacientes con alopecias no cicatriciales y controles sanos.³⁰¹ Se encontró que la medida del tamaño del diámetro de los folículos pilosos fue significativamente menor en pacientes con AFF en comparación con controles sanos y pacientes con alopecia no cicatricial.³⁰¹ Describieron, en las áreas afectas de AFF, folículos pilosos vacíos, obliterados, sin tallo capilar y sin glándulas sebáceas.³⁰¹ Alrededor de los folículos pilosos, presentes en la dermis, observaron grupos de células fluorescentes brillantes, que identificaron como macrófagos y melanófagos.³⁰¹

Son necesarios más estudios con MCR que corroboren estos hallazgos y los apliquen a la práctica clínica de la AFF.

8.3 ECOGRAFÍA

La ecografía cutánea es otra técnica de imagen no invasiva que utiliza las propiedades físicas de los ultrasonidos para la evaluación de la piel y anejos.³⁰²

Moreno-Arrones *et al.* describieron los signos ecográficos observados en 8 pacientes con AFF frente a 3 controles sanos.³⁰³ En modo B, se observó engrosamiento perifolicular hipoeoico en el 62.5% de los pacientes, que los autores relacionaron con el infiltrado inflamatorio perifolicular típico de la enfermedad. El estudio Doppler color mostró un aumento del flujo dérmico en el 40% de los casos y el modo *XFlow* un aumento de la circulación capilar dérmica en todos los pacientes. Se encontró un signo de ultrasonido de la vena frontal en el 75% de los pacientes, aunque solo dos pacientes mostraron una depresión clínicamente visible, por lo que es posible que los ultrasonidos permitan observar este fenómeno de una manera temprana antes de que se observe depresión clínica. Finalmente, realizaron una elastografía para evaluar la relación de deformación (la rigidez de la estructura en estudio con respecto al parénquima circundante) y no encontraron diferencias en la rigidez del tejido.³⁰³

Por otro lado, la ecografía se ha utilizado para la obtención de imágenes del cabello trasplantado en pacientes con AFF.³⁰⁴ Se necesitan estudios longitudinales prospectivos con un tamaño muestral mayor para caracterizar mejor el papel de los ultrasonidos en esta enfermedad.

8.4 ANATOMÍA PATOLÓGICA

En 2001, los miembros de la *North American Hair Research Society* (NAHRS) establecieron las bases de la clasificación de las alopecias cicatriciales basada en el tipo de infiltrado inflamatorio predominante en la biopsia.³⁰⁵ Según esta clasificación la AFF se definió como una alopecia cicatricial con infiltrado linfocitario.

La biopsia debe realizarse de un área que preserve folículos pilosos y exhiba actividad inflamatoria visible clínicamente o por tricoscopia, por lo que en la AFF suele tomarse de la línea de implantación fronto-temporal. Se recomienda realizar la biopsia con una dirección paralela al eje longitudinal del folículo para no transeccionarlo y mejorar la rentabilidad de su estudio.³⁰⁶ Idealmente, se aconseja la realización de dos biopsias por *punch* (una para realizar secciones horizontales y otra verticales) para la evaluación histológica de las alopecias.³⁰⁷ Los cortes transversales permiten visualizar todos los folículos capilares presentes en el núcleo de la biopsia, estudiar la dinámica del crecimiento folicular y la morfometría capilar. Las secciones verticales permiten el estudio del espesor completo de la piel y el folículo piloso, desde la raíz hasta la superficie, los cambios en la interfase, el grado de inflamación peribulbar o periinfundibular y la fibrosis.³⁰⁷ La dermatoscopia *ex vivo* de las biopsias del cuero cabelludo es una técnica que guía de manera óptima la bisección 1-1.5 mm por debajo de la unión dermo-epidérmica y puede ser una nueva forma de rentabilizar los gastos de laboratorio.³⁰⁸

Pese al considerable aumento del número de publicaciones científicas respecto a la AFF, las descripciones histopatológicas de esta enfermedad son escasas en la literatura. Dado que, en la

actualidad, la AFF es considerada una variante clínica de LPP, muchos autores describen de forma conjunta los hallazgos en ambas entidades, aunque también se han descrito diferencias a nivel histopatológico entre estas dos formas de alopecia. En la Tabla 5, sintetizamos los estudios que describen las características histopatológicas e inmunohistoquímicas de la AFF.

Tabla 5. Principales estudios histológicos e inmunohistoquímicos de la AFF.

ESTUDIO	NÚMERO DE BIOPSIAS	RESULTADOS
Kossard et al. 1997. ³	16	<ul style="list-style-type: none"> - Infiltrado linfocítico inflamatorio con patrón liquenoide alrededor de la porción superior de los folículos pilosos, fibrosis concéntrica y destrucción de los folículos pilosos. - Predominio de linfocitos T. Ausencia casi total de linfocitos B (CD20 +). Presencia de células dendríticas (factor XIIIa y S-100 +) y macrófagos (Mac-387 +). Sin diferencias frente a LPP ($p > 0.05$).
Tosti et al. 2005. ¹⁴⁰	14 frontal 5 cejas	- Afectación predominante de folículos intermedios y vellosos sobre los terminales en la línea frontal y las cejas.
Poblet et al. 2006. ³⁰⁹	8	<ul style="list-style-type: none"> - Menos inflamación folicular y más células apoptóticas que LPP. - No afectación de la epidermis interfolicular. Sí puede suceder en algunos casos de LPP. - IFD negativa en 2 pacientes. Depósitos de inmunoglobulinas y/o complemento en 2 de los 4 casos de LPP examinados.

Tabla 5. Principales estudios histológicos e inmunohistoquímicos de la AFF (Cont.).

ESTUDIO	NÚMERO DE BIOPSIAS	RESULTADOS
Chew et al. 2010. ²⁴²	13 cuero cabelludo 6 cejas 5 extremidades superiores	- Descripción en cuero cabelludo similar a previas. - IFD negativa. - La histología de extremidades superiores y cejas mostró las mismas alteraciones que cuero cabelludo.
Banka et al. 2014. ¹⁹⁷	56	- Sin nuevos hallazgos histológicos.
Dlova et al. 2013. ⁸⁰	10	- Sin nuevos hallazgos histológicos.
Miteva et al. 2012. ¹⁶⁵	20	- “Tríada folicular” afectación simultánea de folículos de diferentes tipos (terminales, intermedios y vellosos) en distintos estadios del ciclo folicular (anagen, catagen y telogen).
Ma et al. 2017. ³¹⁵	9	- Infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos T CD8 +. Ratio CD4:CD8 aproximadamente 2:1. - Escasos linfocitos B (CD20 +) con distribución sobre todo perivascular. - Persistencia de células de Langherhans (CD1a +) perifoliculares e intrafoliculares. Hallazgo diferenciador con LPP en el cual desaparecen.

Tabla 5. Principales estudios histológicos e inmunohistoquímicos de la AFF (Cont.).

ESTUDIO	NÚMERO DE BIOPSIAS	RESULTADOS
Gálvez-Canseco et al. 2018. ³¹⁶	44 AFF 34 LPP	Tres parámetros mostraron diferencias estadísticamente significativas: presencia de pelos terminales en catágeno-telógeno (50% AFF vs 23.5% LPP; p = 0.020); infiltrado inflamatorio perifolicular intenso (29.4% LPP vs 4.6% AFF; p= 0.010) y fibroplasia lamelar concéntrica (85.3% LPP vs 63.6% AFF; p = 0.041). Los autores defienden que las diferencias son demasiado sutiles o inespecíficas para distinguir ambas entidades con seguridad.
Doche et al. 2018. ³¹⁷	28 AFF 12 LPP 11 controles	En áreas de cuero cabelludo de apariencia normal se observa inflamación perifolicular linfocítica alrededor del istmo/infundíbulo (65%), fibrosis perifolicular (15%) y depósitos de mucina (7.5%). Ninguno de estos hallazgos se encontró en las muestras de pacientes control.
Miteva et al. 2019. ³¹⁸	6	Las claves histológicas para el diagnóstico de AFF inicial son la afectación inflamatoria involucrando la VRE de los folículos vellosos y la atrofia de las glándulas sebáceas. No se observó fibrosis perifolicular de los folículos vellosos, ni inflamación liquenoide o fibrosis perifolicular de los folículos terminales.
Miteva et al. 2019. ³¹⁹	60 AFF 60 AAG	Presencia de tejido adiposo en dermis, a nivel del istmo y del músculo piloerector. Presencia de glándulas ecrinas en dermis reticular.

Tabla 5. Principales estudios histológicos e inmunohistoquímicos de la AFF (Cont.).

ESTUDIO	NÚMERO DE BIOPSIAS	RESULTADOS
Harries <i>et al.</i> 2019. ¹⁵³	No especificado	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de los linfocitos T CXCR3 + en el epitelio distal del folículo piloso y el mesénquima perifolicular en LPP y AFF. - Aumento significativo de células T FOXP3 + en el epitelio de la protuberancia y el mesénquima perifolicular de las muestras de AFF y LPP en comparación con controles. - Aumento del número total de mastocitos en el mesénquima perifolicular en LPP y AFF, con presencia de una proporción aumentada de mastocitos degranulados.
Pindado-Ortega <i>et al.</i> 2020. ³²⁰	16 AFF	<ul style="list-style-type: none"> - En cuero cabelludo clínicamente no afectado se observan infiltrados perifoliculares con características similares a los de áreas afectadas. - Aumento de células T FOXP3 + en cuero cabelludo afectado en comparación con los datos publicados sobre cuero cabelludo sano.

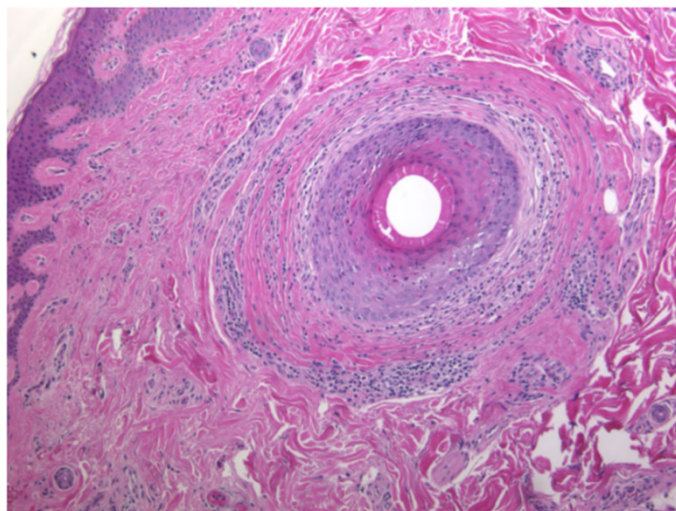
IFD: Inmunofluorescencia directa; VRE: Vaina radicular externa.

8.4.1 DESCRIPCIÓN HISTOLÓGICA

Desde el punto de vista histopatológico, la AFF se caracteriza por presentar un patrón de dermatitis de la interfase tipo liquenoide.³⁰⁹ Los hallazgos microscópicos comunes para AFF y

LPP incluyen un infiltrado inflamatorio localizado alrededor del infundíbulo y el istmo y fibrosis concéntrica que rodea los folículos pilosos y evoluciona a su posterior destrucción (Figura 7).^{3,140,197,309}

Figura 7. Sección horizontal de una biopsia de AFF.



Hematoxilina y eosina. Ampliación original x20. Sección horizontal que muestra un folículo con dermatitis de interfase liquenoide y fibrosis perifolicular. Extraída de Banka et al.¹⁹⁷

El infiltrado inflamatorio es tipo linfo-histiocitario y, principalmente, se localiza en el área del istmo y del infundíbulo de los folículos pilosos, un hallazgo común del LPP y la AFF.³⁰⁹ Sin embargo, la severidad del infiltrado es variable y parece que más leve en la AFF. Mientras que en algunas muestras de LPP el infiltrado borra por completo la capa basal de queratinocitos foliculares, en la AFF el daño a la capa de las células basales parece más tenue y el infiltrado inflamatorio tiende a impregnar la VRE sin marcado daño a las células basales. Además del infiltrado folicular, en el LPP se puede observar también un infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular superficial, hallazgo poco frecuente en los casos de AFF.³⁰⁹ Curiosamente, en la AFF el infiltrado inflamatorio afecta a los folículos vellosos e intermedios de

la línea de implantación frontal y cejas con mayor intensidad que a los folículos pilosos terminales,^{140,310} por lo que Miteva *et al.* describieron el signo de la “tríada folicular” para ayudar al diagnóstico de la AFF.¹⁶⁵ Este signo consiste en la observación simultánea de infiltrados inflamatorios o fibrosis en folículos de diferentes tipos en todas las fases del ciclo de crecimiento del folículo piloso, es decir, de anagen a telogen.

Un hallazgo muy prominente y característico de la AFF es la necrosis eosinofílica de las células de la VRE. La apoptosis en la AFF es prominente en el istmo e incluso puede aparecer en el infundíbulo, mientras que en el LPP la presencia de células apoptóticas usualmente no es tan prominente como en la AFF y, cuando éstas están presentes, se localizan principalmente en la parte inferior del folículo piloso.³⁰⁹

Como consecuencia de la destrucción de la VRE, los tallos pilosos pueden quedar atrapados en la dermis y ser rodeados por una fibrosis perifolicular o una reacción tipo cuerpo extraño. Este hallazgo es común en LPP y AFF pero más prominente y más frecuente en AFF.³⁰⁹

No es común encontrar compromiso de la epidermis interfolicular en la AFF. Sin embargo, en LPP puede en ocasiones descubrirse un infiltrado liquenoide que afecta a la epidermis interfolicular, la presencia de cuerpos coloides o fibrosis en la dermis papilar.³⁰⁹

El infiltrado y la fibroplasia perinfundibular comprimen al folículo piloso, dejando libre el tramo superior del folículo piloso que se dilata en forma de “taza o embudo” acompañado de hipergranulosis y queratina hojaldrada, basófila y ortoqueratósica en el interior.³¹¹ En las alopecias cicatriciales linfocíticas se ha descrito que a nivel del istmo se puede observar la fusión de la fibrosis lamelar concéntrica que rodea dos folículos pilosos independientes formando una estructura que recuerda a los “ojos de un búho” o unas “gafas”.³¹²

En cuanto a las glándulas sebáceas, se puede apreciar inflamación y destrucción en las alopecias cicatriciales, incluso en las fases iniciales.^{168,171} Los conductos excretores de las glándulas sudoríparas ecrinas también se dilatan por acción del infiltrado inflamatorio y la fibrosis circundante que lo comprimen en un segmento distal.³¹³

En fases avanzadas se puede encontrar, tanto en LPP como en AFF, fibrosis laminar o perifolicular involucrando la misma región de los folículos que el infiltrado inflamatorio.³⁰⁹ En un estudio se encontró que, en los pacientes con AFF, el infiltrado inflamatorio y la fibrosis se extendían por debajo del istmo hasta la unión entre la dermis y el tejido subcutáneo, siendo la diferencia significativa en comparación con LPP.³¹⁴

El estudio histopatológico de lesiones a distancia del cuero cabelludo ha revelado imágenes compatibles con LPP. Esto apoya la teoría de que el proceso es generalizado y no se restringe al cuero cabelludo frontal.²⁴²

- Las pápulas faciales inicialmente se describieron como un signo del infiltrado inflamatorio liquenoide perifolicular alrededor de los folículos vellosos faciales, de características similares al del cuero cabelludo.²³³ Sin embargo, estudios recientes muestran glándulas sebáceas prominentes, reducción de las fibras elásticas en la dermis papilar y reticular, particularmente alrededor de los lóbulos, y dilatación de los conductos sebáceos. Esta histología, en asociación con una buena respuesta al tratamiento con isotretinoína oral, sugiere que los prominentes lóbulos sebáceos con conductos dilatados en un marco elástico anormal serían la principal explicación de la formación de las pápulas faciales en el contexto de la AFF.²³⁶
- Las biopsias de cejas han mostrado hallazgos similares a los observados en el cuero cabelludo. Un infiltrado linfocítico perifolicular activo alrededor de folículos pilosos terminales y vellosos, fibrosis perifolicular y cambios focales en la interfase. Tales hallazgos

se observaron en todas las fases del ciclo folicular, involucrando folículos pilosos tanto anágenos como telógenos.^{140,242}

▪ En las extremidades superiores y axilas también se ha observado un infiltrado linfocítico perifolicular con cambio de interfase y fibrosis perifolicular alrededor de folículos pilosos vellosos y tractos fibrosos dérmicos.^{242,243,299}

8.4.2 INMUNOHISTOQUÍMICA

Al igual que en los estudios histológicos, las descripciones inmunohistoquímicas de la AFF provienen de series que consideran a la AFF como una variante de LPP e incorporan o extrapolan los resultados de ambas entidades. En su trabajo inicial, el Profesor Kossard describió que el infiltrado inflamatorio linfocitario estaba compuesto mayoritariamente por linfocitos T con activación HLA-DR, con igual proporción de linfocitos CD4 + y CD8 +, y presencia de células dendríticas dérmicas (factor XIIIa y proteína S-100 +) y macrófagos (Mac-387 +) en el infiltrado.³

Posteriormente, Ma *et al.*³¹⁵ describieron hallazgos inmunohistoquímicos similares, ya que observaron un infiltrado linfocitario predominantemente T, con un ratio CD4:CD8 aproximadamente 2:1, y escasos linfocitos B (CD20 +), principalmente con distribución perivascular. Como novedad, identificaron la persistencia de células de Langerhans CD1a + perifoliculares e intrafoliculares en los folículos afectados en comparación con los no afectados ($p < 0.0001$), mientras que estas células estaban ausentes en LPP.³¹⁵ Las células de Langerhans se han implicado previamente en la patogénesis de alopecias cicatriciales.¹⁵³ Curiosamente, la reducción de las células de Langerhans perifoliculares también se ha informado en LPP en comparación con el LED.¹⁵³ Estos hallazgos abogan por una evaluación más detallada de la distribución, el fenotipo y la función de las células presentadoras de antígeno en la patogénesis de la AFF, ya que podría conducir a una nueva terapia dirigida específica para la enfermedad.

Se ha demostrado también un aumento en el número total y el estado de degranulación de los macrófagos perifoliculares en LPP y AFF en comparación con controles,¹⁵³ particularmente prominente en folículos pilosos parcialmente destruidos, apoyando su función como fagocitos. Curiosamente, las interacciones entre los macrófagos y las células T se han convertido en un foco principal de investigación en las enfermedades autoinmunes. De esta manera, los macrófagos podrían ser un objetivo terapéutico en LPP y AFF, aunque la evidencia clínica que actualmente respalda este enfoque es limitada.¹⁵³

8.4.3 INMUNOFLUORESCENCIA

Un estudio mediante IFD del LPP demostró tinción de cuerpos coloides con anti-IgA y anti-IgM y depósito parcheado o lineal de fibrinógeno a lo largo de la membrana basal.³²¹ Este hallazgo ha resultado negativo en los casos evaluados de AFF.^{242,309}

8.5 PRUEBAS DE LABORATORIO

Por el momento no existen pruebas de laboratorio que apoyen, confirmen o descarten el diagnóstico de AFF en un paciente.

8.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

8.6.1 LIQUEN PLANO PILAR

La mayoría de los autores consideran a la AFF como una variante clínica de LPP en una distribución característica. De hecho, el sistema de clasificación de la OMS actualmente clasifica a la AFF como una alopecia cicatricial comprendida en el espectro del LPP.¹⁹⁶ La variante clásica del LPP se presenta en forma de placas de alopecia de distribución multifocal, mientras que característicamente la AFF avanza desde la línea de implantación capilar fronto-temporal. La

alopecia de cejas y pérdida de vello corporal pueden aparecer en ambas entidades.¹⁴¹ A nivel histológico, hasta el momento no se han informado de diferencias histológicas reveladoras entre estas dos entidades.³¹⁶

El SLGP es también considerado una variante clínica del LPP y se incluye dentro del diagnóstico diferencial de la AFF. Se define por la tríada de alopecia cicatricial progresiva del cuero cabelludo, de forma similar al LPP, alopecia no cicatricial axilar y púbica e hiperqueratosis folicular. En el caso de la AFF la pérdida del vello corporal no se asocia a hiperqueratosis folicular y por ello pasa desapercibida en muchos pacientes.³²²

Se debe mencionar que pacientes con LPP de presentación atípica, como en regiones temporales, podrían presentarse clínicamente con el signo del pseudo-flequillo o *pseudo-fringe*,²²⁵ lo que podría aumentar la dificultad para el diagnóstico diferencial de ambas entidades.

8.6.2 ALOPECIA FIBROSANTE CON PATRÓN ANDROGENÉTICO

Se trata de una entidad descrita en el año 2000 por Zinkernagel *et al.*,³²³ caracterizada por una alopecia irreversible con patrón de distribución equivalente al de la AAG, masculino o femenino, con características clínicas e histológicas adicionales de inflamación y fibrosis.³²⁴ Se ha postulado que la alopecia fibrosante en patrón androgenético (FAPD, *Fibrosing Alopecia in a Pattern Distribution*) podría representar una respuesta inflamatoria exagerada a los folículos pilosos miniaturizados por la AAG.³²⁴ El cuero cabelludo afectado por la FAPD muestra características tanto de LPP como de AAG.³²⁴ Generalmente se observa una afectación difusa de la región interparietal, pero algunos pacientes se presentan con una pérdida fronto-temporal similar a la observada en la AFF. El examen físico y la evidencia tricoscópica de inflamación folicular, con eritema e hiperqueratosis perifolicular sobre folículos miniaturizados son importantes para

orientar el diagnóstico de esta entidad y una biopsia guiada por tricoscopia puede confirmar el diagnóstico.³²⁴

8.6.3 ALOPECIA TRACCIONAL

Tanto la AFF como la alopecia traccional se pueden presentar con alopecia en banda a lo largo de la línea de implantación del cuero cabelludo. El diagnóstico diferencial de estas entidades puede suponer un verdadero reto en pacientes de raza negra, dado que muchos de los pacientes usan peinados asociados con la tracción. Miteva *et al.*³²⁵ compararon las características clínicas de ambas entidades en estos pacientes. En la exploración clínica de la alopecia traccional temprana no hay pérdida de orificios foliculares, se observan folículos vellosos y puede aparecer el “signo del flequillo o de la franja”, que hace referencia a la presencia de pelos intactos a lo largo del borde fronto-temporal, que no están sometidos a tracción. Sin embargo, en la AFF se observa pérdida de orificios foliculares, el cuero cabelludo afectado aparece esclerótico, hay ausencia de pelos vellosos en la línea de implantación, *lonely hairs* e hiperqueratosis folicular, y con frecuencia se observa alopecia de cejas o de vello corporal. Sin embargo, en pacientes con AFF patrón 3 puede observarse el signo del “pseudo-flequillo” así como la presencia de folículos vellosos en la línea de implantación en fases iniciales, lo que dificulta el diagnóstico.^{198,318,326} La histología puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre ambas entidades. Los hallazgos histopatológicos de la alopecia por tracción difieren según la etapa evolutiva de la enfermedad:³²⁷ en la alopecia traccional temprana se observa tricomalacia (bulbos en anágeno retorcidos o deformados), aumento del número de folículos en telógeno y catágeno, cantidad normal de folículos terminales, conservación de las glándulas sebáceas y a nivel de la dermis se puede hallar inflamación crónica perifolicular leve; en la alopecia traccional en etapa tardía se observa miniaturización folicular, disminución del número de folículos pilosos terminales y un

número normal de folículos vellosos, los folículos pilosos dañados son reemplazados por múltiples estelas fibrovasculares y los infiltrados inflamatorios son mínimos o inexistentes.³²⁷

8.6.4 ALOPECIA ANDROGENÉTICA

El patrón más frecuente de AAG en mujeres muestra una miniaturización progresiva del folículo piloso ocasionando una pérdida difusa de densidad centrada en la línea media del cuero cabelludo, respetando la línea de implantación fronto-temporal.²⁸⁴ En el examen tricoscópico, la AAG no presenta eritema, hiperqueratosis perifolicular ni áreas de alopecia cicatricial. La dermatoscopia del cuero cabelludo muestra persistencia de los orificios foliculares, con presencia de pelos vellosos y puntos amarillos. Además, las cejas y el vello corporal no están implicados en la AAG y pueden estarlo en la AFF. En el caso de los varones no se afectan la zona preauricular ni la barba.²⁹⁸

8.6.5 ALOPECIA AREATA

En cuanto a la AA, la variedad ofiásica puede incluirse en el diagnóstico diferencial de la AFF pues ambas entidades afectan a la región fronto-parieto-temporo-occipital, aunque la AA ofiásica afecta con mayor frecuencia a la región occipital, a diferencia de la AFF. En la exploración tricoscópica de la AA, los orificios foliculares se conservan dentro de las áreas de alopecia, como corresponde a las alopecias no cicatriciales, y se puede observar la presencia de pelos de exclamación, puntos amarillos, puntos negros y pelos distróficos.²⁵⁵ A nivel histológico, a diferencia de la AFF, la AA exhibe un infiltrado inflamatorio linfocítico centrado alrededor del bulbo folicular.¹⁶⁸

La alopecia de cejas aislada puede ser un verdadero reto para el diagnóstico diferencial entre ambas alopecias. Los signos tricoscópicos más característicos de la pérdida de cejas en la AA

incluyen pelos de exclamación, pelos afilados, pelos rotos y puntos negros. Sin embargo, la AFF de las cejas se caracteriza por la presencia de pelos distróficos, áreas blancas y crecimiento de los tallos pilosos en distintas direcciones.²⁹⁶

9 TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

Se ha informado de múltiples terapias beneficiosas en el tratamiento de la AFF. Sin embargo, la evidencia que respalda estos tratamientos es escasa y está limitada, en su mayoría, a series de casos y estudios de cohortes, existiendo excepcionalmente estudios prospectivos observacionales. Se necesitan ensayos clínicos para evaluar la efectividad de estas terapias, pero el curso lentamente progresivo y el daño permanente a los folículos pilosos limita su realización.

Por otro lado, evaluar la respuesta de un agente terapéutico individual es difícil dado que la mayoría de los pacientes publicados en la literatura son tratados con una combinación de terapias. El curso natural de la enfermedad también es desconocido y se ha informado que la pérdida de cabello podría ser autolimitada lo que también dificulta la evaluación de la efectividad de una terapia. Además, teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad lentamente progresiva, se debe informar a los pacientes que es necesario un tratamiento prolongado para garantizar la estabilización. Por este motivo, en estudios con corto seguimiento no se puede confirmar si la enfermedad se estabilizó realmente o si no se apreciaron cambios significativos por la lenta progresión.

Curiosamente, algunos estudios han informado de una mejoría o incluso un nuevo crecimiento de la pérdida de cabello después del tratamiento, lo que contradice el concepto de alopecia cicatricial. Estas observaciones podrían atribuirse a un diagnóstico erróneo de AFF, a métodos de evaluación deficientes o, verdaderamente, a que el tratamiento puede rescatar al folículo piloso antes de que ocurra la fibrosis.

Otra limitación para la evaluación de la efectividad de las diferentes opciones terapéuticas es la pluralidad de medidas de seguimiento utilizadas en la literatura. Se ha utilizado el FFASS, FFASI,

LPPAI (*Lichen Planopilaris Activity Index*), la medida glabellar-frontal, la medida del ancho de la banda cicatricial, el conteo de folículos pilosos, el alivio de síntomas, la reducción del eritema, etc. Esto imposibilita la realización de metaanálisis y la extracción de conclusiones de mayor nivel de evidencia. Finalmente, se debe tener en cuenta el sesgo de publicación y la mayor tendencia editorial a publicar resultados significativos.

En los siguientes apartados se recogen las diferentes terapias utilizadas en la AFF hasta la fecha y la evidencia que las sustenta.

9.1 INHIBIDORES DE LA ENZIMA 5 α -REDUCTASA

9.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN

La enzima 5 α -reductasa cataliza la conversión de testosterona a 5 α -dihidrotestosterona (DHT).³²⁸ *In vitro*, se ha demostrado que la 5 α -DHT se une al receptor de andrógenos humanos formando un complejo más estable y con mayor afinidad que la testosterona.³²⁸ La 5 α -DHT, a diferencia de la testosterona, no puede ser aromatizada a E2, por lo que su efecto es puramente androgénico.³²⁸

Los estudios de clonación molecular han caracterizado dos genes que codifican tres isoenzimas de la 5 α -reductasa, que varían en su distribución con la edad. En la edad adulta, la 5 α -reductasa tipo 1 se encuentra principalmente en las glándulas sebáceas, epidermis, glándulas sudoríparas ecricinas, glándulas sudoríparas apocrinas y folículos pilosos (VRE, papila dérmica, matriz), con niveles bajos también presentes en la próstata, que pueden aumentar en el cáncer de próstata.^{328,329} Este isoenzima es responsable de aproximadamente un tercio de la DHT circulante.^{328,329} La isoenzima 5 α -reductasa tipo 2 se encuentra en la próstata, la vesícula seminal, el epidídimo, los folículos pilosos y el hígado, y es responsable de los dos tercios restantes de DHT circulante.^{328,329} No hay consenso sobre la distribución de la 5 α -reductasa tipo

2 en el folículo piloso, probablemente debido a la utilización de diferentes anticuerpos policlonales/monoclonales y la evaluación inadecuada de suficientes muestras.³²⁸ Dentro de los folículos pilosos, se ha localizado a la 5 α -reductasa tipo 2 en la capa interna de la VRE, VRI, infundíbulo y ductos sebáceos.³²⁹ Estudios en diferentes regiones han demostrado presencia del ARNm de la 5 α -reductasa tipo 2 en la papila dérmica de la barba, pero no en el cuero cabelludo occipital y folículos de las axilas.³²⁸ La isoenzima tipo 2 en papila dérmica de la barba tiene una actividad tres veces mayor que la 5 α -reductasa tipo 1 presente en el cuero cabelludo occipital.³²⁸

La 5 α -reductasa tipo 3, la isoenzima más recientemente descrita, se expresa de manera ubicua en el organismo, incluida la epidermis, dermis y el folículo piloso.³³⁰

El mecanismo de inhibición de la 5 α -reductasa puede clasificarse en dos tipos: esteroidal, que es irreversible, y no esteroidal.³³⁰ Entre los inhibidores esteroidales se encuentran la finasterida y la dutasterida

La finasterida es un 4-azasteroide sintético y el primer I5 α R aprobado para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata y la AAG masculina en Estados Unidos, Canadá, Europa, Sudamérica y Asia. La finasterida es un inhibidor competitivo potente de la 5 α -reductasa tipo 2 con una concentración inhibitora 50 (CI₅₀) de 69 nM, pero poco eficaz de 5 α -reductasa tipo 1 (CI₅₀= 360 nM).³²⁹ Se ha demostrado que la finasterida disminuye el nivel sérico medio de DHT en un 71% después de 24 semanas de uso.³²⁹ *In vitro*, se ha descrito que también inhibe 5 α -reductasa tipo 3 con una potencia similar a 5 α -reductasa tipo 2.³²⁹

La dutasterida también es un 4-azasteroide sintético con una vida media de casi 5 semanas. Hasta el momento solamente está aprobada para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata en Europa a dosis de 0.5 mg al día. La dutasterida es un I5 α R dual ya que es más eficaz para inhibir 5 α -reductasa tipo 1 y 2 que la finasterida.³²⁹ La CI₅₀ para inhibir 5 α -reductasa tipo 1

es 7 nM y 5 α -reductasa tipo 2 es 6 nM.³²⁹ En suero, la dutasterida ha demostrado reducir los niveles medios de DHT a las 24 semanas en un 94.7%. La CI₅₀ para la 5 α -reductasa tipo 3 *in vitro* es de 0.33 nM.³²⁹ Esta disminución de la DHT *in vivo*, junto con el efecto inhibitorio de la isoenzima 3 *in vitro*, apunta a que la dutasterida podría considerarse un inhibidor triple de la 5 α -reductasa.³²⁹ En la Tabla 6 se proporciona una comparación entre finasterida y dutasterida.³²⁹

Por el momento, los I5 α R no tienen indicación aprobada para su utilización en la AFF. Sin embargo, tanto finasterida como dutasterida se han utilizado ampliamente para el tratamiento de esta enfermedad.

Tabla 6. Diferencias entre finasterida y dutasterida.

	FINASTERIDA	DUTASTERIDA
CI₅₀ para 5α-reductasa tipo 1,2 y 3 (nM)	360, 69, 17.4	7, 6, 0.33
Vida media	6-8 horas	5 semanas
Supresión DHT suero	Disminución del 71%	Disminución del 94.7%

*Extraída y adaptada de Azzouni et al.*³²⁹

Además, existe evidencia de que los I5 α R tienen un efecto inhibitorio de la fibrosis perifolicular inducida por andrógenos en pacientes con AAG.¹⁹² Estudios *in vitro* en biopsias de cuero cabelludo de pacientes sanos han demostrado que la finasterida disminuye la síntesis de procolágeno inducido por testosterona y TGF- β 1, disminuyendo la fibrosis perifolicular en AAG.¹⁹²

Sin embargo, en estudios en pacientes con hiperplasia benigna de próstata se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con I5 α R aumenta el riesgo de fibrosis por activación de la vía de señalización TGF- β 1-p-Smad.³³¹

9.1.2 EFICACIA DE LOS INHIBIDORES DE LA 5 α -REDUCTASA EN ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

9.1.2.1 DUTASTERIDA

La evidencia científica y la experiencia clínica acumulada sitúan a los 15 α R, sobre todo a la dutasterida, como la primera opción terapéutica para la AFF. El número de trabajos presentes en la literatura es extenso, con más de 160 casos informados hasta la fecha.^{87,101,119,198,332–334} La tasa de mejoría que alcanza oscila entre 15.3-44.4% y la de estabilización entre 29.2-80%, sin tener un efecto de repoblación en el área cicatricial. En todos los trabajos, los pacientes recibieron además otras terapias adyuvantes junto a la dutasterida, principalmente corticoides tópicos o intralesionales e inhibidores de la calcineurina tópicos.

Las primeras experiencias con dutasterida en AFF se registraron en 2009. En este año, Katoulis *et al.*³³³ presentaron el caso de una paciente tratada con dutasterida 0.5 mg al día durante 6 meses y pimecrolimus 1% en crema dos veces al día durante 3 meses. Describieron un crecimiento significativo en cejas y una mejoría moderada en el cuero cabelludo, evidente incluso durante la visita de seguimiento el primer mes. No se informaron efectos secundarios durante el período de tratamiento ni recurrencias 6 meses después de la finalización del tratamiento. Por su parte, Georgala *et al.*³³² describieron una serie de 13 pacientes con AFF que recibieron tratamiento con dutasterida oral 0.5 mg diario durante un año. A los 12 meses, mostraron respuesta un 61.5% de los pacientes [6 pacientes (46.2%) una detención completa de la enfermedad y dos pacientes (15.3%) cierto crecimiento a nivel clínico]. La mejoría fue evidente a partir del segundo mes de tratamiento. En los cinco pacientes restantes, la enfermedad progresó, pero con una tasa promedio de 0.2 mm por mes, controlado con la distancia glabelar-frontal. Cinco pacientes (71.4%) mostraron un crecimiento significativo del vello de las cejas y el

resto permaneció estable. Los pacientes respondedores permanecieron en remisión a los 18 meses.

Tras estas descripciones, Ladizinski *et al.*¹⁰¹ revisaron el uso de los 5 α R en 13 pacientes con AFF. De los 10 pacientes a los que se les recetó dutasterida, 7 (70%) lograron la estabilización de la enfermedad en un promedio de 28 meses, aunque los pacientes usaron otras terapias adyuvantes como doxiciclina, corticoides tópicos o tacrolimus tópico. Frente a esto, el tratamiento con finasterida se había realizado en 3 pacientes alcanzado la estabilización en 1 (33%) de ellos.

Posteriormente, Vañó-Galván *et al.* en su serie de casos multicéntrica describió 120 pacientes con AFF tratados con 5 α R.⁸⁷ Del grupo de tratamiento con dutasterida (a dosis de 0.5 mg semanalmente como monoterapia o en combinación con corticoides tópicos e intralesionales) 8 de 18 pacientes (44.4%) mostraron mejoría y 10 de 18 (55.6%) estabilización de su enfermedad. Más recientemente, Moreno-Arrones *et al.*¹⁹⁸ han presentado un estudio retrospectivo de 106 pacientes con AFF que recibieron dutasterida oral a dosis 0.5 mg tres veces por semana y corticoides tópicos (propionato de clobetasol 0.05% dos veces por semana). Los pacientes fueron seguidos durante 12 meses y se logró la estabilización en el 29.2%. Ninguno experimentó un nuevo crecimiento del cabello.

9.1.2.2 FINASTERIDA

La experiencia con finasterida en la literatura también es amplia con más de 130 pacientes publicados hasta la fecha.^{87,101,136,140,141,197,335,336} La eficacia en los casos publicados es alta, aunque variable en las diferentes series. El estudio con mayor número de pacientes de Vañó-Galván *et al.*⁸⁷ recogió 102 pacientes que recibieron una dosis diaria de 2.5-5 mg de finasterida, en régimen de monoterapia o tratamiento combinado. Se observó mejoría en 48 (47.1%) y

estabilización en 54 (52.9%) de los 102 pacientes. Otras series con menor número de pacientes han descrito tasas de estabilización del 33.3-100%.^{101,136,140,141,197,335,336}

Moreno-Ramírez *et al.*¹⁴¹ informaron 7 casos que recibieron 2.5 mg al día de finasterida, minoxidil tópico 5% dos veces al día e inyecciones intralesionales de acetónido de triamcinolona (20 mg/ml tres veces al mes). La progresión de la enfermedad se detuvo en los 7 pacientes que se sometieron a este tratamiento durante un promedio de 24 meses. También se observó un aumento en la densidad del cabello en pacientes con AAG concurrente.

Tosti *et al.*¹⁴⁰ describieron una serie de casos de 8 mujeres postmenopáusicas con AFF tratadas con finasterida (2.5 mg/día) y minoxidil tópico (2% dos veces al día). De estos pacientes, 4 (50%) estabilizaron la enfermedad tras 12 a 18 meses de tratamiento.

Entre los pacientes que han recibido esta terapia, Donovan *et al.*³³⁷ han descrito el caso de un paciente, con tratamiento con finasterida 2.5 mg diarios que experimentó una reducción de los signos inflamatorios, la atrofia cutánea y un nuevo crecimiento del cabello en el cuero cabelludo fronto-temporal.³³⁷

9.1.3 EFECTOS ADVERSOS

En general, la mayoría de los artículos que describen los efectos secundarios y la seguridad de los I5 α R se centran en pacientes con hiperplasia benigna de próstata y AAG.³³⁸ No se han descrito hasta el momento efectos adversos asociados al tratamiento con I5 α R en pacientes con AFF salvo un caso aislado de hiperpigmentación difusa cutánea tras el comienzo de dutasterida oral que remitió tras la suspensión de la terapia.³³⁹ Los principales efectos adversos de este grupo farmacológico son los siguientes:

a)Teratogenicidad: La principal limitación para la utilización de estos fármacos en mujeres premenopáusicas es su teratogenicidad (categoría X del embarazo) por lo que deben emplearse junto a anticonceptivos orales en mujeres en edad fértil y hasta 6 meses después de la última dosis, dado que los niveles séricos de dutasterida son detectables durante 4 a 6 meses.³⁴⁰ Además, se debe informar a estos pacientes que no deben donar sangre hasta al menos 6 meses después de la última dosis para evitar que mujeres embarazadas reciban dutasterida a través de una transfusión sanguínea.

b)Ginecológicos: La ginecomastia y la sensibilidad mamaria son efectos secundarios conocidos de los 5α R. Hasta el momento no se ha documentado un mayor riesgo de cáncer de mama en poblaciones masculinas expuestas a 5α R.³⁴¹⁻³⁴³ El riesgo en población femenina no se ha estudiado.

c)Cáncer de próstata: Los 5α R reducen la concentración sérica de antígeno prostático específico en aproximadamente un 50% a los de 3-6 meses de tratamiento. Se ha informado en los ensayos clínicos de los 5α R que estos disminuyen la incidencia de cáncer de próstata pero pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de próstata de alto grado (Gleason 8-10) que no está asociado a un aumento en la mortalidad por cáncer de próstata.³⁴⁴

d)Sexuales: Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados informó que los 5α R se asociaron con un aumento de efectos adversos sobre la función sexual en hombres con hiperplasia benigna de próstata en comparación con el placebo.³⁴⁵ Sin embargo, la asociación no fue estadísticamente significativa en hombres con AAG.³⁴⁵ En mujeres, se ha informado en pequeñas series de casos, una reducción de la libido que no conllevó a la interrupción del tratamiento ya que estos síntomas fueron tolerables y los percibieron menos severos que la alopecia.³⁴⁰

e)Psiquiátricos: Se ha sugerido que los 5α R pueden inducir depresión en pacientes susceptibles, aunque se han producido resultados contradictorios en grandes series de pacientes.^{346,347}

Algunos autores defienden la hipótesis de que la depresión es atribuible a la hiperplasia benigna de próstata subyacente y los síntomas asociados del tracto urinario inferior y no a la exposición a 15 α R.³⁴⁶

f)Oftalmológicos: Una pequeña serie de 14 pacientes relacionó el tratamiento con 15 α R con anomalías maculares de origen desconocido.³⁴⁸

g)Cardiovasculares: Se ha descrito un caso de trombosis de los senos venosos duros en un paciente en tratamiento con dutasterida.³⁴⁹ Sin embargo, estudios previos no han mostrado una asociación significativa entre la terapia con dutasterida y el riesgo de eventos adversos cardiovasculares.^{350,351}

h)Otros: Se puede encontrar en la literatura un paciente con fotosensibilidad sistémica³⁵² y un caso de angioedema³⁵³ asociados al uso de dutasterida.

9.2 ANTIPALÚDICOS ORALES

Dado que la AFF inicialmente se describió como una variante de LPP, la estrategia de manejo a menudo reflejó la utilizada para esta alopecia cicatricial. El antimalárico más utilizado en la AFF es la hidroxicloroquina.^{86,87,101,136,137,197,249} Ésta ejerce una acción inmunomoduladora mediante un complejo mecanismo de acción que interfiere con la activación inmune a varios niveles celulares innatos y adaptativos.³⁵⁴ En el nivel molecular, interfiere con la actividad lisosómica y la autofagia, altera la estabilidad de la membrana, las vías de señalización y la actividad transcripcional.³⁵⁴ A nivel celular, inhibe la activación inmunitaria al reducir la señalización del receptor *Toll-like*, el procesamiento de antígenos y su presentación en moléculas del CMH de clase II a las células T, la producción de citoquinas (como IL-1, IL-6 y TNF) y la expresión de CD154 en las células T coestimuladoras.³⁵⁴

Existen varios estudios que describen el resultado del tratamiento de la administración de hidroxiclороquina a pacientes con AFF.^{87,101,136,137,197,208,249,265,281} En promedio, este fármaco se utiliza a dosis de 200-400 mg/día y ha demostrado unas tasas de estabilización muy variables, entre el 25-100% de los pacientes informados.^{87,101,136,137,197,249,265,281,355} El estudio más grande hasta la fecha es el estudio retrospectivo multicéntrico de Vañó-Galván *et al.*⁸⁷ en el que se describieron 54 pacientes con dosis de hidroxiclороquina que oscilaban entre 200 y 400 mg diarios. Se observó un nuevo crecimiento del cabello en la línea de implantación en 8 de 54 (14.8%) pacientes, estabilización de la enfermedad en 32 (59.3%) y empeoramiento de la enfermedad en 12 (22.2%) pacientes.⁸⁷ Strazzulla *et al.*³⁵⁶ también describieron una amplia serie de 92 pacientes de los cuales 32 recibieron hidroxiclороquina. Sin embargo, informaron de resultados globales de todas las terapias empleadas, por lo resulta difícil extraer conclusiones de efectividad de la hidroxiclороquina.

Como curiosidad, la cloroquina, otro fármaco antimalárico, fue utilizada en la primera serie de pacientes con AFF descrita por Kossard *et al.*³ a dosis de 150 mg/día durante 3 a 9 meses. De los 3 pacientes que recibieron esta terapia, se produjo una respuesta temporal en un paciente y no tuvo efecto en la progresión de la alopecia en los otros dos pacientes.

Dada la falta de ensayos clínicos aleatorizados que estudien el uso de hidroxiclороquina para el tratamiento de AFF y que muchas publicaciones informan del uso de terapias combinadas, la eficacia de la monoterapia con hidroxiclороquina para AFF sigue siendo incierta. Se debe tener en cuenta que la hidroxiclороquina tiene un inicio de acción lento y su efectividad máxima no se alcanza hasta los 6-12 meses.³⁵⁷ Algunos autores la posicionan para pacientes con inflamación moderada-intensa dado que no solo ha demostrado detener la progresión de la enfermedad, sino también disminución de su actividad.^{137,249} No se han descrito efectos secundarios en pacientes con AFF, excepto un paciente que asoció cefalea con la toma de hidroxiclороquina.²⁴⁹

Los efectos adversos conocidos de este fármaco incluyen malestar gastrointestinal, cefalea, miopatía y toxicidad retiniana. La hidroxiclороquina es segura durante el embarazo.³⁵⁷

9.3 RETINOIDES SISTÉMICOS

Algunos autores han propuesto el uso de retinoides sistémicos como otra opción terapéutica para la detención de la enfermedad, aunque sobre todo han demostrado su utilidad en el tratamiento de las pápulas faciales.^{234,235,238,358} El mecanismo de acción de estos fármacos es complejo. A nivel del sistema inmune, este grupo farmacológico promueve la diferenciación de las células T CD4 + hacia respuesta de células Th2. Además, suprimen el desarrollo de células Th17 en presencia de niveles de TGF β , y promueven la diferenciación de células Treg, las cuales se conoce que suprimen las células T. En conjunto el aumento del ratio en la proporción de Treg en relación con la población de células Th17 contribuye al aumento de la homeostasis inmune.³⁵⁹ Además, el ácido retinoico estimula la maduración y la diferenciación de las células B y aumenta la producción de anticuerpos mediante el control de factores transcripcionales. En el caso de la AFF, estas acciones podrían conducir a la supresión de la infiltración celular inflamatoria a través de la promoción de células Treg.³⁶⁰ Además, los retinoides orales son agonistas de PPAR- γ y tienen efectos inhibitorios conocidos sobre la vía de la fibrosis TGF- β 1.⁵⁹

El único estudio que ha informado de la detención de la progresión en pacientes con AFF con estos fármacos está descrito por Rakowska *et al.*³³⁶ Los pacientes fueron tratados con 20 mg de isotretinoína al día, 20 mg de acitretina al día o 5 mg de finasterida al día (grupo control), con una duración media del tratamiento en la cohorte de retinoides de 13.5 meses.³³⁶ En el grupo de isotretinoína, 23 de 29 (79.3%) pacientes lograron la estabilización a los 12 meses y 21 de 29 (72%) no tuvieron más progresión de la enfermedad un año después de la interrupción del tratamiento. En la cohorte de acitretina, 8 de 11 pacientes (72.7%) lograron tanto la

estabilización después de 12 meses de tratamiento como ninguna progresión adicional de la enfermedad un año después de la interrupción del tratamiento.³³⁶ Los pacientes tratados con monoterapia con retinoides en este estudio mostraron tasas de estabilización más altas que los pacientes en el grupo de control de finasterida (6 de 14 pacientes, 43%).³³⁶ Ningún grupo de tratamiento informó efectos adversos.³³⁶

Por otra parte, los retinoides han cobrado protagonismo en el tratamiento de las pápulas faciales.^{234,235,238,358} El tratamiento con isotretinoína a dosis de 20-40 mg/día e incluso 10 mg cada dos días, ha demostrado ser efectivo para la reducción de las pápulas faciales en pacientes con AFF y otras terapias sistémicas adyuvantes, con respuesta tras 1-2 meses del inicio del tratamiento y desaparición completa a los 3-4 meses de su uso.

En cuanto a la aplicación de retinoides tópicos, se ha informado de la utilización de tretinoína 0.03% en dos pacientes sin efecto en la estabilización de la enfermedad.³

Los resultados prometedores del estudio de Rakowska *et al.*³³⁶ incitan a una evaluación adicional de la eficacia de los retinoides sistémicos con ensayos clínicos prospectivos más amplios. El principal efecto secundario de los retinoides orales es la teratogenicidad (categoría X). Cabe destacar que los retinoides orales tienen un amplio espectro de efectos adversos que incluyen alteraciones analíticas, cutáneas y neurológicas.

9.4 PIOGLITAZONA

La pioglitazona es un ligando sintético del PPAR- γ utilizado tradicionalmente en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Considerando el teórico papel aberrante de este receptor descrito en las alopecias cicatriciales, incluida la AFF, la pioglitazona sería una potencial opción terapéutica para esta alopecia. Se ha utilizado en LPP con resultados variables,³⁵⁷ sin embargo,

hay muy pocos informes de su uso en AFF. Mesinkovska *et al.*¹⁷⁵ describieron una cohorte de pacientes con LPP y AFF tratados a una dosis de 15 mg/día durante una media de 10.5 meses (rango 7.75-14). La pioglitazona fue efectiva en el control de los síntomas, inflamación y progresión de la enfermedad en 3 de los 4 pacientes con AFF de la cohorte (75%). Al contrario, Ladizinski *et al.* informaron de un paciente que no logró la estabilización de la enfermedad después de 8 meses de monoterapia con pioglitazona.¹⁰¹ Finalmente, Vañó-Galván *et al.*⁸⁷ en su estudio de 355 pacientes describieron que 23 pacientes realizaron tratamiento con pioglitazona con una dosis de 15 mg/día pero no se recogieron los resultados de esta cohorte de pacientes

Teniendo en cuenta estos resultados, se necesita más evidencia para apoyar el uso de pioglitazona en AFF. Sin embargo, debido al perfil de efectos secundarios, que incluye náuseas, mareos, hipoglucemia, insuficiencia cardíaca, fracturas óseas e infección del tracto respiratorio superior, se debe considerar cuidadosamente la prescripción de estos medicamentos para AFF.^{175,357}

9.5 TETRACICLINAS ORALES

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos dirigidos contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Además de sus propiedades antimicrobianas, se sabe que las tetraciclinas, tienen efectos antiinflamatorios gracias a su capacidad para la inhibición de las metaloproteasas de la matriz, regulación de citoquinas, inhibición de la quimiotaxis y activación de los leucocitos, y antioxidación.³⁶¹

Varios estudios han recogido su aplicación en la AFF con distintos principios activos y dosis. Strazzulla *et al.*³⁵⁶ encontraron que los pacientes con AFF tratados con doxiciclina, tetraciclina o minociclina (n= 65) no tuvieron diferencias en los resultados en comparación con la hidroxicloroquina (n = 32) aunque sí efectos secundarios adversos en comparación con otros

tratamientos ($p = 0.0189$). Estos efectos adversos incluyeron náuseas, infección por *Candida*, esofagitis, mareo, fotosensibilidad y lesiones cutáneas.³⁵⁶

En total se conocen 22 pacientes que han recibido tratamiento con tetraciclinas en combinación con otras terapias tópicas o sistémicas de los cuales el 77.2% mostraron una respuesta favorable al tratamiento, el 13.7% una progresión de la AFF, y no se conocen los resultados en el 9.1% de los pacientes.^{101,137,197}

La evidencia sugiere que las tetraciclinas pueden beneficiar a los pacientes con AFF, sin embargo, la dosificación óptima aún no se ha establecido y los efectos secundarios pueden limitar su uso.

9.6 CORTICOIDES

Los corticoides ejercen su acción antiinflamatoria a través de la inhibición de la transcripción de numerosos genes que codifican proteínas proinflamatorias, como las interleuquinas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11 y 13, TNF- α , el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), proteínas quimiotácticas de monocitos, moléculas de adhesión y enzimas reguladoras de la síntesis de mediadores.³⁶² En el tratamiento de la AFF los corticoides se administran con el objetivo de disminuir el infiltrado inflamatorio perifolicular en la fase activa, suprimir el ataque inmune por las células T a las células madre del folículo piloso y evitar la progresión a fibrosis de la enfermedad.

9.6.1 CORTICOIDES SISTÉMICOS

La administración sistémica de corticoides en la AFF es escasa en la literatura científica. Se ha utilizado prednisona oral con una dosis alrededor de 0.5 mg/kg/día (25-50 mg/día),^{3,102,136} prednisolona oral¹³⁹ y acetónido de triamcinolona intramuscular (40 mg cada 3 semanas),¹⁴⁰ sin especificarse la duración total del tratamiento en cada uno de ellos. En total se recogen 10

pacientes, 4 de los casos presentaron estabilización de la alopecia, 5 progresión y no se describe el efecto del tratamiento en uno de ellos. No se recogen efectos adversos en relación al tratamiento.

9.6.2 INFILTRACIÓN DE CORTICOIDES

Los corticoides intralesionales son una de las modalidades terapéuticas más utilizadas en los pacientes con AFF, como terapia adyuvante a otras de administración sistémica^{87,100,141,197} pero también en monoterapia, con más de 180 casos descritos en la literatura.^{3,87,100,136,139,141,197} El corticoide de elección es el acetónido de triamcinolona a una concentración variable entre los 2.5-10 mg/ml cada 3-8 meses. Solo se especifica la duración del tratamiento en uno de los trabajos (media de 24 meses (rango 12-48) y, según algunos autores, el resultado puede objetivarse tras 4-5 sesiones.¹⁹⁷ Han demostrado respuesta en el 86.8% de los casos (23.3% mejoría, 63.5% estabilización). En el 3.2% de los casos no demostró ningún efecto y no existe información sobre su efectividad en los restantes casos publicados.

Por otro lado, Donovan *et al.*²³¹ informaron de una respuesta favorable al tratamiento con corticoides intralesionales en 11 pacientes con afectación ciliar parcial o completa. A una concentración de acetónido de triamcinolona de 10 mg/ml y terapia sistémica adyuvante al momento de la inyección inicial (incluyendo doxiciclina, hidroxicloroquina o micofenolato de mofetilo). El 90.1% de los pacientes mostró signos de crecimiento de las cejas a los 3 y 6 meses del comienzo. Ninguno de los pacientes presentó atrofia cutánea inducida por el tratamiento.

Los estudios disponibles comunican un buen efecto clínico de los corticoides intralesionales, si bien son necesarios estudios de alta calidad metodológica. Algunos autores han sugerido que los corticoides intralesionales deben combinarse con otras terapias sistémicas como los I5 α R cuando los signos clínicos de actividad (eritema perifolicular o hiperqueratosis perifolicular)

están presentes.⁸⁷ Como efectos secundarios, se ha informado que el uso de corticoides intralesionales o tópicos puede originar una dermatitis esteroidea con tricoscopia específica, que puede confundirse con inflamación clínica si no se conoce y perpetuar el tratamiento corticoideo.²⁹⁴

9.6.3 CORTICOIDES TÓPICOS

Si bien los esteroides intralesionales han tenido resultados en el tratamiento de la AFF, la eficacia de los corticoides tópicos es discutible. Varios trabajos han informado de la utilización de corticoides de muy alta potencia (como el propionato de clobetasol al 0.05%^{139,197,335} o el acetónido de fluocinolona 0.025%)^{166,260} y de potencia moderada (furoato de mometasona al 0.1%, valerato de betametasona al 0.05% y otros no especificados)^{3,102,166} en combinación con otras terapias sistémicas.^{87,198} Por este motivo, y a pesar de su uso extendido, su eficacia en la AFF es difícil de valorar ya que la mayoría de trabajos posiciona a los corticoides tópicos como una terapia adyuvante al tratamiento sistémico.^{87,101,136,197} Atendiendo a pacientes tratados únicamente con corticoides tópico se recogen 71 en la literatura, estabilizando la progresión de la alopecia en el 53.5% de los casos (mejoría 29.6% y estabilización 23.9%) sin demostrar ningún efecto en el 38.0% de los pacientes y sin información en el 8.5% restante. La mayoría de trabajos no especifican cuánto se prolongó el tratamiento, pero otros describen un uso prolongado durante 6-12 meses.^{102,166,260,335}

Los esteroides tópicos parecen producir una variedad de resultados cuando se combinan con otras terapias para el tratamiento de la AFF. Dado que el tratamiento de la AFF suele ser prolongado se deben prescribir con precaución para evitar efectos secundarios como atrofia y telangiectasias. Por este motivo, la tendencia actual es alternar o sustituir la administración de corticoides tópicos con inhibidores de la calcineurina.³⁶³

9.7 INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA TÓPICOS

Los inhibidores tópicos de la calcineurina son una opción terapéutica para una variedad de enfermedades dermatológicas por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. Su mecanismo de acción se ejerce a través del bloqueo de la calcineurina, una proteína que contribuye a la producción de citocinas, como la interleuquina 2, y la activación de los linfocitos T,³⁵⁷ posibles responsables del ataque a las células madres del folículo piloso. Los dos principios activos utilizados son el pimecrolimus al 1% y el tacrolimus al 0.1% por vía tópica y en la totalidad de los trabajos se han utilizado de manera coadyuvante junto a otras terapias.^{100,101,197,333}

Es interesante el trabajo presentado por Heppt *et al.* en el que describen a 48 pacientes que recibieron corticoides tópicos de alta potencia alternos con pimecrolimus al 1%.³⁶³ La frecuencia de aplicación se estableció en función de la actividad de la enfermedad, comenzando desde la aplicación del corticoide tres veces por semana en pacientes con alta actividad, reduciendo a dos aplicaciones de corticoide alternando con el inhibidor de calcineurina dos veces por semana. Posteriormente el corticoide tópico se redujo a una vez por semana y finalmente se suspendió. Se mantuvo la aplicación de pimecrolimus dos veces por semana para el mantenimiento a largo plazo. Con este régimen de aplicación se consiguió una mejora subjetiva en 19 (39.6%) pacientes, estabilización en 12 (25.0%) y empeoramiento en 11 (23%). Dos pacientes experimentaron efectos secundarios en forma de eritema y descamación.

En resumen, los estudios disponibles parecen indicar que los inhibidores de la calcineurina tópicos pueden beneficiar a los pacientes cuando hay signos clínicos de inflamación activa, evitando los efectos secundarios de los corticoides crónicos, aunque no se pueden sacar conclusiones sobre la modificación de la evolución de la enfermedad basada en la evidencia actual.³⁵⁷

9.8 MINOXIDIL TÓPICO

El minoxidil es un fármaco que promueve la vasodilatación y la angiogénesis del folículo piloso a través del aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular.³⁶⁴ Además, se ha descrito que posee potencial antifibrótico al inhibir la proliferación de fibroblastos.³⁶⁵ Aprobado por la FDA para el tratamiento de la AAG de patrón masculino y femenino, se comercializa a concentraciones del 2 y 5%. Los efectos secundarios son relativamente poco frecuentes, pero pueden incluir prurito, dermatitis de contacto e hipertrichosis.³⁶⁴

Si bien es probable que la monoterapia con minoxidil sea escasamente beneficiosa para la AFF,³ en muchos trabajos se ha utilizado como terapia adyuvante a otras discutidas anteriormente (como 5 α R o corticoides intralesionales).^{79,86,100,136,139,140} Si recogemos los estudios en los que el minoxidil tópico podría tener un papel como tratamiento principal, se recogen un total de 11 pacientes.^{3,100,102,136} En el 54.5% mostró eficacia, mientras que en el 36.4% no se obtuvo ningún efecto. Se desconocen los resultados de uno de los pacientes. No se describieron efectos adversos asociados al minoxidil. En base a estos hallazgos, parece razonable concluir que el minoxidil tópico puede ser beneficioso cuando se combina con otras terapias para el tratamiento de la AFF o si la alopecia cicatricial se acompaña de AAG concomitante.³⁵⁷

9.9 TRASPLANTE CAPILAR

El papel del trasplante capilar en las alopecias cicatriciales primarias es controvertido debido a unos resultados variables. Se debe contemplar como una opción terapéutica cuando la AFF no presente signos de actividad y esté estabilizada durante 1-5 años, con tratamiento médico o por la historia natural de la enfermedad.^{182,183,366}

Existen muy pocos trabajos, en su mayoría casos aislados y cortas series de pacientes que muestren el resultado del trasplante capilar en pacientes con AFF.^{182-184,367,368} En total, se describen en la literatura 65 pacientes con AFF que recibieron un trasplante capilar, con una tasa de supervivencia del injerto a los 5 años inferior al 60%. No hubo diferencias en la supervivencia del injerto por región anatómica, incluida las cejas, terapia médica postquirúrgica ni tiempo entre la estabilización de la AFF y la cirugía.^{182-184,367,368}

Se podría concluir que los resultados del trasplante capilar en pacientes con AFF son variables y controvertidos. El resultado a corto plazo es satisfactorio, pero en la mayoría de los pacientes se puede esperar una pérdida progresiva de las unidades foliculares trasplantadas. Los mecanismos subyacentes a esta evolución podrían ser el escenario autoinflamatorio del área receptora, la posible afectación previa de los folículos de la zona donante occipital o un fenómeno de Koebner desencadenado por el trauma quirúrgico en pacientes con una enfermedad inflamatoria previa del cuero cabelludo.^{357,369} En todo caso se recomienda que los pacientes realicen un tratamiento médico posterior al trasplante para frenar la actividad de la alopecia y algunos autores han propuesto mejorar los resultados mediante la realización de una terapia de transferencia de grasa previa al trasplante.³⁶⁸

9.10 OTROS TRATAMIENTOS MÉDICOS

Otros muchos agentes terapéuticos se han ensayado en estos pacientes con el objetivo de la estabilización temprana de la AFF. El metotrexato fue probado en monoterapia a dosis de 15-25 mg/semana durante una media de 16 meses de seguimiento consiguiendo la estabilización 1 de 2 (50%) pacientes.¹⁰¹ El micofenolato de mofetilo se utilizó en 5 pacientes a dosis indeterminada durante una mediana de 6 meses.¹³⁷ A los 6 meses de seguimiento, 3 pacientes mostraron una

respuesta favorable según el índice LLPAI pero, solo un paciente mantuvo el tratamiento el tiempo suficiente para calcular el LPPAI de 12 meses y no presentó respuesta.¹³⁷

Se han publicado tres pacientes tratados con imiquimod tópico como coadyuvante de otras terapias, logrando la estabilización en uno de ellos.¹⁰¹ Finalmente, se ha descrito una paciente tratada con plasma rico en plaquetas 0.1 ml/cm² durante 5 sesiones separadas 1 mes con mejoría del eritema y la hiperqueratosis perifoliculares y de las pápulas faciales pero sin cambios en el retroceso del cabello.³⁷⁰

Otros agentes que se han probado y no han logrado mostrar estabilización de la pérdida del cabello son la azatioprina,¹⁰¹ interferón α -2b¹⁰¹ y griseofulvina oral³ en un paciente cada uno sin respuesta. También se ha descrito el uso de la ciclosporina sin especificar su efectividad, pero originando parestesias en un paciente.¹³⁷

En último lugar, las terapias lumínicas también se han utilizado en estos pacientes. El láser excimer de 308 nm se utiliza en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas, como vitíligo, psoriasis o AA. Navarini *et. al* describieron el tratamiento de 13 pacientes con LPP y sus variantes, incluida la AFF, con láser excimer dos veces por semana.³⁷¹ Informaron disminución de los signos inflamatorios en todos los pacientes y recrecimiento del cabello en 3 pacientes.³⁷¹ Recientemente se ha presentado un estudio piloto sobre la utilización de la terapia láser de baja potencia (en inglés *Low-Level Laser Therapy*, LLLT) en pacientes con LPP y AFF.³⁷² Este estudio incluyó 16 mujeres, 8 con AFF y 8 LPP, con un tratamiento estable, tópico o sistémico.³⁷² Al finalizar el tratamiento se demostró una mejoría significativa en el índice LPPAI de actividad del liquen plano pilar y la escala FFASS de severidad de la AFF ($p = 0.012$, $p = 0.017$ respectivamente), así como un aumento del número de pelos gruesos ($p = 0.009$) sin cambios significativos en el número de pelos medianos y finos ($p = 0.836$, $p = 0.675$ respectivamente).³⁷²

Se han descrito 3 casos tratados con fototerapia ultravioleta aunque sin especificar el protocolo utilizado ni la efectividad.¹³⁹

9.11 FUTURO DEL TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

Teniendo en cuenta los posibles mecanismos patogénicos de la AFF, cabe la posibilidad de nuevas opciones terapéuticas para esta alopecia. Un enfoque novedoso podría ser la interferencia con la vía de señalización JAK-STAT para suprimir las respuestas inmunitarias aberrantes en estos pacientes. Los inhibidores de JAK, como tofacitinib y ruxolitinib, han demostrado su utilidad clínica en AA y han mostrado resultados prometedores en un estudio piloto de LPP.³⁷³ En estos pacientes, la sobreexpresión de citocinas inducibles por IFN- γ en el *bulge* y el reclutamiento de células CD8 + citotóxicas juegan un papel importante en la pérdida del privilegio inmune de los folículos pilosos. La inhibición de JAK podría reducir la inflamación mediada por IFN- γ y restaurar este privilegio inmune en el *bulge*.⁵⁹

La DHEA y sus derivados también pueden representar un tratamiento potencialmente eficaz para la AFF debido a sus teóricos efectos en la supresión de la EMT y los efectos antiandrógenos y estrogénicos. Otro tratamiento potencialmente prometedor es el sirolimus por su acción supresora de la activación de linfocitos T, la proliferación y la producción de anticuerpos y la inhibición de la fibrogénesis inducida por TGF- β 1. El rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) también podría mejorar la AFF al inhibir la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-6, IFN- γ y TNF- α , y probablemente restablecer las respuestas reguladoras Tregs.⁵⁹ Finalmente, debido al posible papel de los mastocitos en la AFF, los antihistamínicos como la cetirizina, con su capacidad para reducir el número de mastocitos con triptasa positiva, podrían emerger como una opción válida para el tratamiento de la AFF.⁵⁹

10 PRONÓSTICO DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

Poco se conoce acerca de la historia natural de la enfermedad, dado que sería deshonesto no ofrecer un tratamiento a un paciente con una alopecia progresiva e irreversible. Por este motivo, la evolución natural de la enfermedad sin tratamiento solo se conoce en un pequeño número de pacientes. Se ha descrito que la recesión de la línea de implantación capilar es progresiva, con una velocidad variable según los diferentes autores, que recogemos de forma cronológica:

- Tan *et al.*¹⁰⁰ describieron en una serie de 18 pacientes tratados con corticoides no sistémicos, tacrolimus tópico o hidroxicloroquina pero sin antiandrógenos orales, una tasa promedio de recesión de 10.8 mm/año (rango 3.6-20.4).
- MacDonald *et al.*¹³⁹ comunicaron una progresión media de 9.5 mm/año (rango 1-25) en una serie de 11 pacientes sin tratamiento antiandrógeno, aunque con otras terapias sistémicas y tópicas.
- Georgala *et al.*³³² informaron de una recesión de la línea del cabello de 2.4 mm/año en 5 pacientes que no respondieron a 0.5 mg diarios de dutasterida durante un año.
- Vañó-Galván *et al.*⁸⁷ describieron en 18 pacientes no tratados una tasa media de 10.5 mm/año (2-21).
- Moreno-Arrones *et al.*¹⁹⁸ describieron una cohorte de 106 pacientes tratados con dutasterida tres veces por semana y clobetasol 17-propionato tópico al 0.05% en espuma dos veces por semana. Con este tratamiento lograron la estabilización en el 37.33% de los pacientes y una tasa de progresión en los no respondedores de 7.2 mm/año y 3.6 mm/año para las regiones frontal y lateral respectivamente.¹⁹⁸

De manera anecdótica, se han descrito pacientes que desarrollan una forma avanzada de alopecia con “patrón de payaso” en tan solo 12 meses.¹⁴¹ Se debe mencionar que se puede

producir el retroceso de la línea de implantación capilar temporal de manera bilateral manteniéndose la región frontal estable.¹³⁹

Con el objetivo de describir los factores de riesgo asociados con la gravedad del retroceso frontal, Moreno-Arrones *et al.* realizaron un estudio multicéntrico en 664 mujeres (335 casos y 329 controles) y 106 hombres (20 casos y 86 controles). En su trabajo, la edad del paciente, la edad de aparición de la enfermedad, el bajo nivel educativo y el índice de masa corporal fueron predictores de la gravedad. Cabe destacar que la exposición a disruptores endocrinos ocupacionales (por ejemplo, compuestos alquilfenólicos o solventes orgánicos) y el uso de protectores solares no se asociaron con la gravedad de la enfermedad.³⁷⁴

Dada la ausencia de ensayos clínicos comparados con placebo, la estabilización o el enlentecimiento descritos con los tratamientos médicos no se puede descartar que sea resultado del curso natural de la enfermedad.^{100,141} Hasta el momento, la respuesta al tratamiento no parece depender del momento de inicio de la alopecia cicatricial, aunque parece lógico pensar que el pronóstico es peor cuanto más avanzado se encuentre el retroceso cicatricial.¹⁹⁷

Otro aspecto importante es el momento de la retirada del tratamiento dado que una retirada precoz puede implicar una reactivación del cuadro y por lo tanto empeorar el pronóstico. Algunos autores han propuesto la retirada del tratamiento cuando los pacientes se mantengan estables durante 6 meses,¹⁹⁷ pero hasta el momento no existen guías al respecto.

Aunque existen casos anecdóticos de recrecimiento de la línea de implantación y mejoría de la atrofia,^{119,337,375} la posibilidad de que esto suceda es muy baja dado el carácter cicatricial de la enfermedad. La mejoría que describen algunos trabajos se refiere a un aumento de la densidad, atribuible a un engrosamiento de los folículos pilosos existentes o a una disminución de los

signos inflamatorios.^{87,137,141} La repoblación del vello ciliar bajo tratamiento es más frecuente y se ha observado en publicaciones repetidas,^{197,230,231,332,333} así como el recrecimiento de vello en otras áreas corporales afectadas por AFF.³⁷⁶ Lamentablemente, a día de hoy, el objetivo terapéutico continúa siendo la estabilización de la alopecia para evitar la pérdida irreversible del folículo piloso. Sin embargo, mantenemos la esperanza de que en un futuro el tratamiento modifique este objetivo y no solo se logre la estabilización sino también la restitución de los folículos pilosos cicatriciales y la atrofia cutánea.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La AFF es un tipo de alopecia cicatricial primaria caracterizada por una recesión de la línea de implantación frontal del cabello y, con menor frecuencia, alopecia de cejas, axilas, área púbica y extremidades. La etiología de la AFF es desconocida. Sin embargo, se han propuesto varias teorías etiopatogénicas, algunas de ellas extrapoladas del LPP,⁵⁹ que proponen que, tras un desencadenante inicial desconocido, una cadena de eventos conduce a la destrucción de las células madre foliculares en el *bulge* por linfocitos T que termina en la destrucción del folículo piloso.¹⁵⁴ El papel de las hormonas sexuales es incierto, aunque existen varias teorías que apoyan un posible desencadenante androgénico en la etiología de la AFF.³⁷⁷

Hoy en día, se reconoce que la AFF representa un proceso inflamatorio generalizado que involucra folículos pilosos terminales y vellosos de toda la superficie cutánea, lo cual se ha confirmado histológicamente con biopsias de pápulas faciales y de áreas de alopecia en extremidades.³¹²

Considerando la participación preferencial de la línea de implantación del cabello fronto-temporal, la alta prevalencia de AFF en mujeres postmenopáusicas,^{9,87} y la mayor incidencia de menopausia precoz en estas pacientes^{99,377} se ha propuesto que un estímulo relacionado con los andrógenos desencadenaría una reacción liquenoide en individuos genéticamente susceptibles.³⁷⁷ La dutasterida podría interferir con la vía patogénica de la AFF al actuar contra la influencia androgénica en los folículos pilosos dependientes de andrógenos del cuero cabelludo frontal.³⁷⁷

El tratamiento de la AFF es un reto y no se disponen de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar las modalidades terapéuticas disponibles. No existe consenso sobre cuál es el tratamiento óptimo para estos pacientes, habiéndose probado tanto tratamientos tópicos (corticoides, minoxidil, inhibidores de la calcineurina), como terapias sistémicas con diferentes dianas (hidroxicloroquina, corticoides orales, retinoides, ...).

Hasta la fecha, los fármacos 15 α R, finasterida y dutasterida, son los que han demostrado mayor efectividad para el control de la enfermedad.³³⁸ Dado que la dutasterida es un inhibidor más potente de las tres isoformas de la enzima 5 α -reductasa en comparación a la finasterida, puede ser más efectiva en el tratamiento de la AFF que esta última. Por otro lado, dada la tendencia de la AFF a la estabilización espontánea, algunas de las respuestas terapéuticas aparentemente obtenidas podrían haber sido simplemente el curso natural del proceso de la enfermedad. Por tanto, es necesaria una evaluación exhaustiva de la efectividad y seguridad de dutasterida como tratamiento de la AFF frente al resto de terapias sistémicas y a la ausencia de tratamiento sistémico.

2 OBJETIVOS

1. Describir el perfil clínico-epidemiológico de nuestra cohorte de pacientes con alopecia frontal fibrosante.
2. Describir los principales hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos de cuero cabelludo clínicamente afectado y no afectado de pacientes con AFF sin tratamiento previo.
3. Describir la respuesta al tratamiento con dutasterida y compararla con otros tratamientos sistémicos y la ausencia de tratamiento sistémico en pacientes diagnosticados de AFF en la práctica clínica habitual.
4. Analizar la dosis más efectiva de dutasterida oral.
5. Describir la seguridad de dutasterida oral en pacientes con AFF en práctica clínica real.
6. Identificar factores predictivos de respuesta terapéutica favorable a dutasterida oral.

MATERIAL Y MÉTODOS

1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional retrospectivo de cohortes.

2 PERIODO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo incluyendo pacientes diagnosticados de AFF en la Unidad de Tricología del servicio de Dermatología del Hospital Ramón y Cajal y el Grupo de Dermatología Pedro Jaén de Madrid entre los años 2010-2018. La recopilación de las historias clínicas para el estudio se efectuó entre enero 2018 y enero 2019. Previo al inicio del estudio, se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

3 SUJETOS DEL ESTUDIO

Se recopilaron un total de 300 pacientes diagnosticados de AFF. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron en el estudio un total de 224 pacientes. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para la participación en el estudio.

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- I. Edad mayor de 18 años.
- II. Diagnóstico de AFF cumpliendo los criterios actualizados de AFF^{228,282} objetivados por un especialista en Tricología (Tabla 4).

- III. Seguimiento mínimo de 12 meses en la Unidad de Tricología.

3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- I. Ausencia de consentimiento informado.

3.3 VARIABLES ESTUDIADAS

Los pacientes fueron incluidos en una base de datos en la que se registraron variables epidemiológicas, clínicas, terapéuticas y evolutivas. Asimismo, se recogieron fotografías digitales clínicas y tricoscópicas de todos los pacientes.

3.3.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

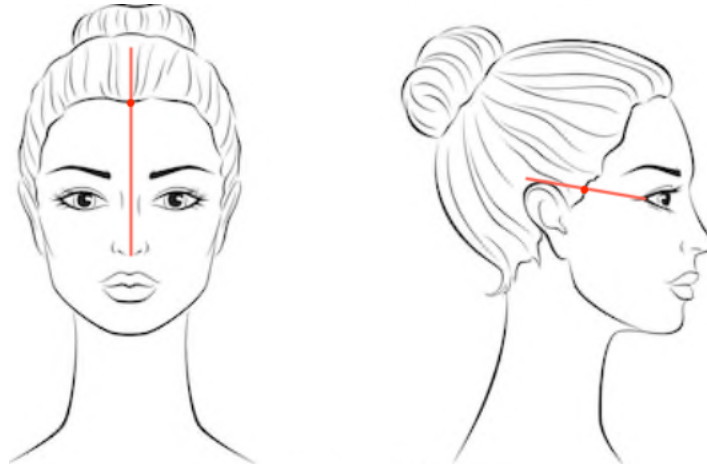
- a) Género y edad.
- b) Antecedentes familiares de alopecia (AFF y AAG).
- c) Antecedentes ginecológicos [menopausia, edad de la menopausia, antecedentes de terapia hormonal sustitutiva, histerectomía, ooforectomía y edad en el momento de la histerectomía/ooforectomía, utilización de dispositivo intrauterino (DIU) hormonal y tiempo en años de uso, anticoncepción oral durante al menos un año, antecedentes personales de cáncer de mama y edad al diagnóstico, tratamiento con inhibidores de la aromatasa, otros antecedentes ginecológicos].
- d) Comorbilidades
 - I. Enfermedades dermatológicas (rosácea, LPP, liquen plano cutáneo, liquen plano de mucosas, liquen escleroso vulvar, melanoma).
 - II. Enfermedades tiroideas (hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, tiroidectomía parcial/subtotal/total, bocio).

- III. Factores de riesgo cardiovascular [hipercolesterolemia, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2, tabaquismo (exfumador, fumador activo)].
- IV. Enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren, espondilitis anquilopoyética, lupus eritematoso discoide).
- V. Enfermedades neurológicas (ictus, cefalea o migraña, síndrome de las piernas inquietas, epilepsia, síndrome del túnel del carpo, meningioma).
- VI. Enfermedades psiquiátricas (depresión, trastorno bipolar, síndrome de boca urente).
- VII. Otras [asma, fibromialgia, mieloma múltiple, fiebre reumática, síndrome de Ménière, enfermedad de Gilbert, osteoporosis, infección por virus de la hepatitis C (VHC), diverticulitis, hiperprolactinemia].

3.3.2 VARIABLES CLÍNICAS

- a) Edad de inicio y tiempo de evolución de la AFF hasta la primera consulta.
- b) Retroceso de la banda cicatricial, medida frontal inicial, lateral derecha y lateral izquierda. La medida frontal o glabelar se tomó desde el punto medio de la zona intercililar hasta la línea de implantación frontal. Las medidas laterales, siguiendo una línea desde el canto externo a la zona superior del hélix, indicando la intersección con la línea de implantación del cuero cabelludo a nivel temporal. En la Figura 8 se representa cómo se realizó la toma de medidas.

Figura 8. Representación de la toma de la medida frontal y lateral derecha.



- c) AAG concomitante y escala de Ludwig (tres estadios).
- d) Patrón de presentación de la AFF: patrón 1 o lineal, patrón 2 o difuso y patrón 3 o en doble línea
- e) Alopecia de cejas y pestañas: Se clasificó la alopecia ciliar en parcial (menos del 75% de alopecia) y total (más del 75% de los folículos perdidos).
- f) Alopecia occipital, pérdida del vello axilar, púbico y de las extremidades. Alopecia de la barba en varones.
- g) Alteraciones cutáneas en región facial (depresión de venas frontales, pápulas faciales, liquen plano pigmentoso, eritema malar difuso y eritema interiliar).
- h) Intensidad del eritema y la hiperqueratosis perifolicular (leve/moderado/intenso).
- i) Extensión del eritema y de la hiperqueratosis perifolicular (menos del 25%, entre el 25-75%, más del 75%).
- j) Intensidad del prurito y de la tricodinia (leve/moderado).

3.3.3 VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS

En pacientes con duda diagnóstica de AFF en los que se requirió de biopsia cutánea para la confirmación del diagnóstico de la enfermedad se realizó un estudio histológico con las siguientes tinciones: hematoxilina-eosina, CD4, CD8 y FOXP3.

La biopsia de piel se realizó bajo anestesia local con mepivacaína al 2%, utilizando un sacabocados de 4 mm y una sutura no reabsorbible de 4/0. Las muestras se fijaron en formol y se procesaron mediante cortes verticales para visualizar múltiples folículos pilosos en distintos niveles del ciclo folicular. El lugar de la obtención de la biopsia cutánea fue guiado mediante tricoscopia. En todos los pacientes se obtuvieron dos muestras, una del borde activo de la alopecia (línea de implantación frontal) y otra en la zona de vértex, como control intrapaciente. Se consideró borde activo la presencia de eritema e hiperqueratosis perifolicular asociados a ausencia de orificios foliculares. No se encontraron estas alteraciones tricoscópicas en la zona del vértex.

- a) Histopatología: Número de folículos en anagen, número de estelas fibrosas, número de glándulas sebáceas, presencia de infiltrado inflamatorio perifolicular y grado valorado en una escala de 0 a 3, presencia de infiltrado inflamatorio perivascular y grado valorado en una escala de 0 a 3.
- b) Inmunohistoquímica: Porcentaje de linfocitos CD4, CD8 y de linfocitos FOXP3 respecto a CD4 en el infiltrado inflamatorio periinfundibular y perivascular.

3.3.4 VARIABLES TERAPÉUTICAS

- a) Tratamiento sistémico recibido por el paciente: Dosis, vía de administración, fecha de inicio y fecha de suspensión del tratamiento. Los pacientes con

tratamientos combinados con varias terapias sistémicas se excluyeron del análisis de efectividad.

- b) Tipo de tratamiento tópico recibido por el paciente.
- c) Se consideró estabilización de la enfermedad cuando no se observó incremento de medida en diferentes visitas, es decir, la diferencia era de 0.0 cm respecto a la visita previa.
- d) Registro de efectos adversos.

3.4 PROTOCOLO TERAPÉUTICO

Dado que se trata de un estudio observacional, no se aplicó ninguna intervención en el estudio.

4 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Los resultados fueron analizados mediante las técnicas estadísticas habituales. En el análisis descriptivo, los datos se presentan como media \pm desviación estándar (DE), mediana [percentil 25 (P_{25})-percentil 75 (P_{75})] 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 se utilizaron las pruebas t de Student, chi-cuadrado, exacta de Fisher, U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, previa comprobación de la normalidad o no de la distribución de las variables. La prueba Tau-b de Kendall corroboró correlación lineal positiva entre dos variables cualitativas de tipo ordinal. Se realizó un análisis de regresión logística para identificar factores asociados con una respuesta terapéutica favorable. Se tuvo en cuenta un nivel de significación estadística de $p < 0.05$.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics v21.

RESULTADOS

1 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE DE PACIENTES CON ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

1.1 DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA

- a) **Género y edad:** Se recogieron un total de 224 pacientes, 222 mujeres (99.1%) y 2 varones (0.9%). La media de edad de los pacientes en el momento de la primera visita fue de 61.2 años (DE = 10.6). La paciente más joven del estudio tenía 34 años y la de mayor edad 85 años.
- b) **Antecedentes familiares de alopecia:** Solo 15 pacientes (6.7%) describieron antecedentes familiares de AFF, todas ellas mujeres, siendo en 10 pacientes (4.5%) familiares de segundo grado y en 5 pacientes (2.2%) familiares de primer grado. Una paciente (0.4%) tenía dos familiares afectados de segundo grado. Se recogieron los antecedentes familiares de AAG en 45 pacientes, estando presentes en 14 pacientes (31.1%).
- c) **Antecedentes ginecológicos:** Se estudió el estado postmenopáusico en la primera consulta en 114 pacientes, siendo positiva la respuesta en 102 (89.5%). La edad de la menopausia varió entre los 37 y los 58 años, con una mediana de 48.0 (P₂₅-P₇₅ = 45-52 años). Un total de 25 sobre 102 pacientes (24.5%) habían recibido terapia hormonal sustitutiva. Treinta y siete pacientes (35.9%) sobre 103 preguntadas se habían sometido a una histerectomía, a una edad que osciló entre los 35 y 64 años, con una mediana de 43 años (P₂₅-P₇₅ = 39-49); y solamente 12 pacientes (11.7%) también se habían sometido a una ooforectomía (en dos de ellas la ooforectomía fue unilateral y en las restantes bilateral). Se preguntó por el uso de

DIU hormonal a 40 pacientes, reconociendo su uso 4 de ellas (10.0%), y el uso de anticonceptivos orales de al menos un año de duración fue reconocido por 53 de 121 (43.8%) pacientes. Los antecedentes personales de cáncer de mama estuvieron presentes en 16 pacientes (7.1%). La edad al diagnóstico varió entre los 41 y 56 años, con una mediana de 47 años (P_{25} - P_{75} = 41.5-52.0). Entre estas pacientes, 7 (43.8%) realizaron tratamiento con tamoxifeno, una paciente con letrozol y otra con raloxifeno (6.3%, respectivamente). Otros antecedentes ginecológicos de interés fueron historia de mola embrionaria (1 paciente), agenesia del sistema reproductor femenino (1 paciente), quiste ovárico en estudio (1 paciente), endometriosis (1 paciente) y tratamientos de fertilidad (3 pacientes).

d) Comorbilidades: Los resultados se exponen en la Tabla 7.

Tabla 7. Comorbilidades en orden de frecuencia.

COMORBILIDADES	N (%)
ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS	
Rosácea	40/114 (35.1)
Liquen plano pilar	8 (3.6)
Liquen plano cutáneo	4 (1.8)
Liquen plano de mucosas	1/61 (1.6)
Liquen escleroso vulvar	1/61 (1.6)
Melanoma in situ	1 (0.4)
ENFERMEDADES TIROIDEAS	
Hipotiroidismo	38 (16.9)
Tiroiditis de Hashimoto	4 (1.8)
Enfermedad de Graves	1 (0.4)
Tiroidectomía total	1 (0.4)
Bocio	1 (0.4)
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	
Hipercolesterolemia	12 (5.4)
Hipertensión arterial	11 (4.9)
Diabetes mellitus tipo 2	1 (0.4)
Exfumador	37 (16.5)
Fumador activo	10 (4.5)

Tabla 7. Comorbilidades en orden de frecuencia (Cont.).

COMORBILIDADES	N (%)
ENFERMEDADES AUTOINMUNES	
Síndrome de Sjögren	1 (0.4)
Espondilitis anquilopoyética	1 (0.4)
Lupus eritematoso discoide	1 (0.4)
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS	
Ictus	2 (0.9)
Cefalea - Migraña	2 (0.9)
Síndrome de piernas inquietas	1 (0.4)
Epilepsia	1 (0.4)
Síndrome del túnel del carpo	1 (0.4)
Meningioma	1 (0.4)
ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS	
Depresión	11 (4.9)
Trastorno bipolar	1 (0.4)
Síndrome de boca urente	1 (0.4)
OTRAS	
Asma	3 (1.3)
Fibromialgia	2 (0.9)
Mieloma múltiple	1 (0.4)

Tabla 7. Comorbilidades en orden de frecuencia (Cont.).

COMORBILIDADES	N (%)
OTRAS	
Fiebre reumática	1 (0.4)
Síndrome de Ménière	1 (0.4)
Enfermedad de Gilbert	1 (0.4)
Osteoporosis	1 (0.4)
Infección por VHC	1 (0.4)
Diverticulitis	1 (0.4)
Hiperprolactinemia	1 (0.4)
TOTAL	224

VHC: Virus de la hepatitis C.

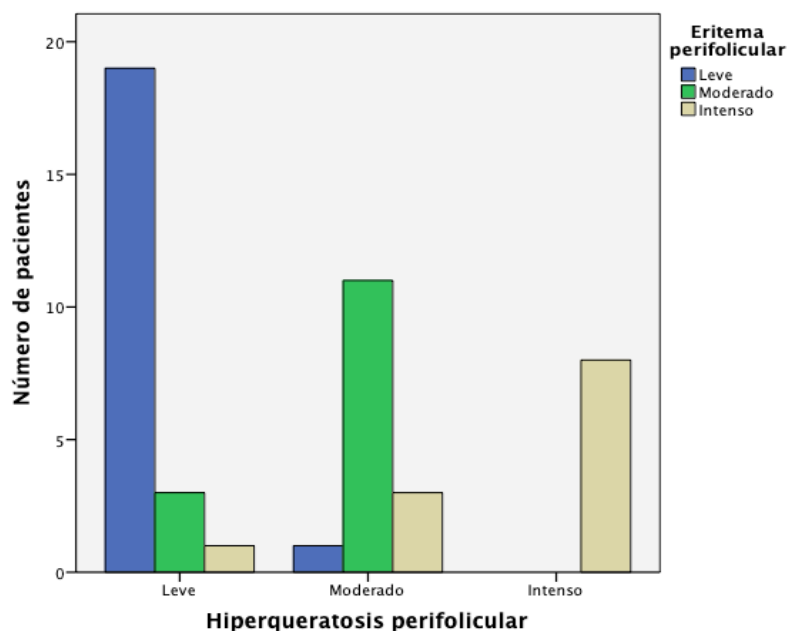
1.2 DESCRIPCIÓN CLÍNICA

- a) **Edad de inicio, tiempo de evolución y seguimiento:** La AFF se inició a una mediana de 56.0 años (P_{25} - P_{75} = 47.0-61.0). El caso más precoz de AFF apareció a los 26 años de edad y el caso más tardío a los 78 años. En relación a la duración de la enfermedad hasta la primera consulta, el rango varió de 1 a 40 años con una mediana de 5.0 años (P_{25} - P_{75} = 4.0-7.0 años). El tiempo de seguimiento de los pacientes osciló entre 12 y 141 meses, con una mediana 24.0 meses (P_{25} - P_{75} = 13.0-38.3).

- b) Extensión de la alopecia fronto-temporal:** Todos los pacientes presentaron afectación de la línea de implantación fronto-temporal. La banda cicatricial se estudió en 54 pacientes. El rango de longitud varió desde los 0.5 cm hasta los 12 cm. La mediana se encontró en los 2.6 cm (P_{25} - P_{75} = 1.5-4.5 cm). La media de la medida glabellar inicial fue de 7.7 cm (DE = 1.5), lateral derecha 6.0 cm (DE = 1.9), lateral izquierda 6.0 cm (DE = 2.0).
- c) AAG concomitante y escala de Ludwig (tres estadios):** Se estudió la presencia de AAG concomitante a la AFF en 63 pacientes y se observó su presencia solamente en 4 pacientes (6.3%). En 3 de ellos (75%) la AAG se clasificó como grado I y en un paciente se clasificó como grado II de Ludwig.
- d) Patrón de presentación de la AFF:** Sobre un total de 167 pacientes, se observó la presencia de patrón 1 (lineal) en 90 pacientes (53.9%), patrón 2 (difuso) en 64 pacientes (38.3%), y patrón 3 (doble línea) en 13 pacientes (7.8%).
- e) Alopecia de cejas y pestañas:** La mayoría de las pacientes presentaron algún grado de pérdida de cejas [155 pacientes de 191 (81.2%)]. Ochenta y un pacientes (42.4%) presentaron alopecia parcial y 74 (38.7%) pacientes alopecia total. En 81 pacientes de un total de 118 (68.6%) los primeros signos de AFF se manifestaron como alopecia de cejas. La alopecia de pestañas fue menos frecuente, se observó en 31 de 153 pacientes (20.3%).
- f) Alopecia occipital, pérdida del vello axilar, púbico y de las extremidades:** Hasta 20 pacientes de 136 examinados (14.7%) presentaron alopecia en la región occipital. En cuanto a la pérdida de vello corporal, en 101 sobre 150 pacientes (67.3%) se objetivó una pérdida del vello en las extremidades superiores e inferiores; 72 pacientes sobre 147 (49.0%) presentaron una pérdida clínicamente evidente del vello púbico; y 74 pacientes sobre 147 (50.3%) asociaron afectación del vello axilar. Uno de los dos varones presentó alopecia de la barba.

- g) Alteraciones cutáneas en región facial:** Se estudió la depresión de las venas frontales en 142 pacientes y en 26 (18.3%) se confirmó su presencia a la palpación. Se pudo valorar la presencia de pápulas faciales en 56 de 151 pacientes (37.1%). En 5 de 60 pacientes (8.3%) se objetivó una pigmentación facial difusa compatible con liquen plano pigmentoso. En 6 de 33 (18.2%) pacientes se objetivó eritema malar difuso y en 11 de 41 (26.8%) se observó eritema interiliar.
- h) Intensidad del eritema y la hiperqueratosis perifolicular:** Se recogió la presencia o ausencia de eritema perifolicular en 49 pacientes. Se observó un eritema leve o poco intenso en 21 pacientes (42.9%), mientras que fue moderado en 16 (32.7%) y muy intenso en 12 de ellos (24.5%). La presencia de hiperqueratosis perifolicular en las pacientes fue similar. Se recogieron los datos en 66 pacientes. En 42 pacientes (63.3%) el grado de hiperqueratosis fue leve o poco intenso, en 15 pacientes (22.7%) moderado y en 9 pacientes (13.6%) muy intenso. El test Tau-b de Kendall corroboró una muy buena correlación positiva entre los dos signos clínicos (0.796, $p = 0.000$, Figura 9).

Figura 9. Correlación entre la intensidad del eritema y la hiperqueratosis perifolicular.

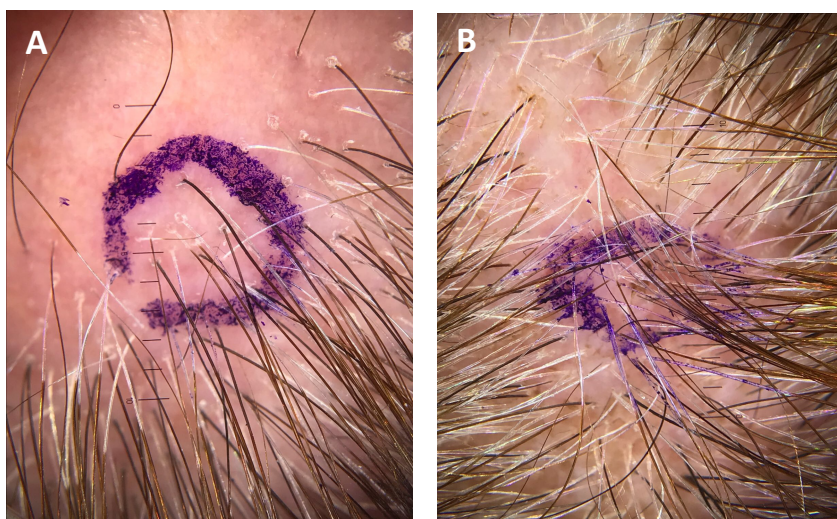


- i) **Extensión del eritema y de la hiperqueratosis perifolicular:** De 37 pacientes estudiados, 16 pacientes (43.2%) presentaron un área de eritema perifolicular menor del 25% del total, 6 pacientes (16.2%) una extensión de entre el 25 y 75%, y 3 pacientes (8.1%) una extensión mayor del 75% del área de la línea de implantación. En el caso de la hiperqueratosis perifolicular, sobre 63 pacientes estudiados, 14 pacientes (22.2%) la presentaron en menos del 25% del área evaluada, 4 pacientes (6.3%) entre el 25 y 75%, y 3 pacientes (4.8%) en más del 75%. El test Tau-b de Kendall corroboró una muy buena correlación positiva entre los dos signos clínicos (0.859, $p=0.000$).
- j) **Intensidad del prurito y la tricodinia:** Se interrogó sobre la intensidad del prurito asociado a la AFF en 50 pacientes, de las cuales 21 (42.0%) lo reconocieron como leve y 3 (6.0%) como moderado. En cuanto a la tricodinia, solamente 10 pacientes (22.7%) de los 44 interrogados lo reconocieron asociado a la AFF. De ellos, 8 pacientes (18.2%) lo refirieron como leve y 2 pacientes (4.5%) como moderado-intenso.

1.3 DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS HISTOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS

Se realizaron biopsias cutáneas guiadas por tricoscopia en la línea de implantación y cuero cabelludo sano a un total de 16 mujeres, con edad promedio de 61.4 años (DE = 11.97), antes de iniciar cualquier tratamiento (Figura 10).

Figura 10. Imágenes tricoscópicas de las zonas biopsiadas.



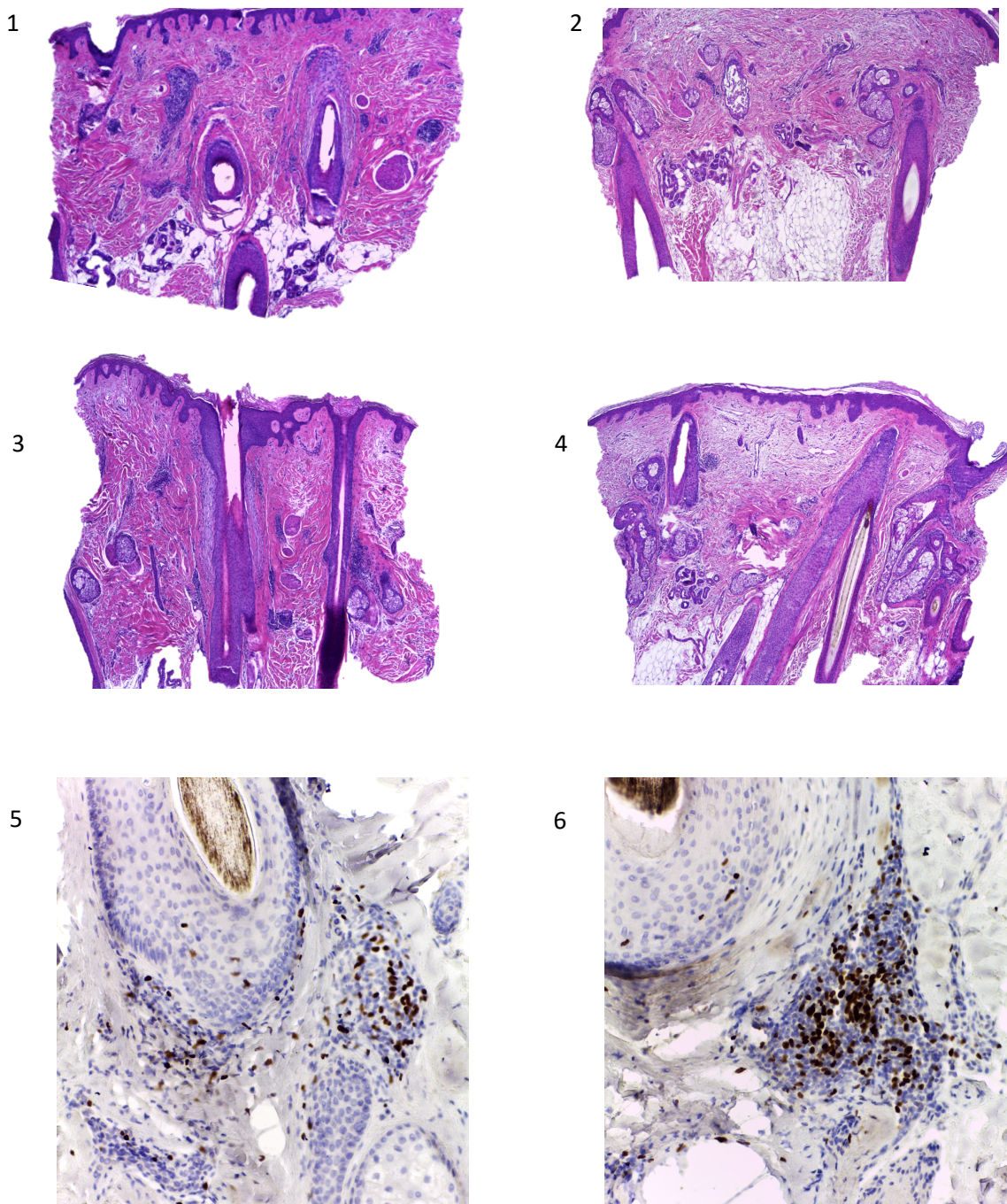
A: cuero cabelludo afecto. B: cuero cabelludo sano.

a) Histopatología: Se observó una dermatitis de interfase liquenoide que involucraba el infundíbulo folicular y el istmo en la piel afectada y no afectada (87.5% vs. 93.8, $p > 0.05$), aunque el grado fue mayor (puntuación de 0 a 3) en las áreas afectadas en comparación con las áreas no afectadas (1.9 vs. 1.1, $p = 0.034$). El número de folículos en fase anágena fue mayor en las áreas no afectadas (2.9 vs. 1.9, $p = 0.001$), mientras que el número de folículos cicatriciales fue mayor en la piel afectada (0.3 vs. 1.1, $p = 0.001$).

b) Inmunohistoquímica: El estudio inmunohistoquímico mostró un relativo aumento en las células T CD4 + en comparación con las células T CD8 +. La proporción de linfocitos FOXP3 + a CD4 + fue de 20.0% (10.8-29.2) en las áreas afectadas y 12.3% (6.1-18.4) en la piel no afectada ($p > 0.05$).

Los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos se muestran en la Figura 11 y Tabla 8.

Figura 11. Hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos (secciones verticales).



(1 y 2) HE. Vista de baja potencia de un infiltrado en forma de banda en la región infundibulo-ístmica de los folículos pilosos de cuero cabelludo afectado. (3 y 4) HE. Este infiltrado también se observa en cuero cabelludo clínicamente no afectado. (5 y 6) Inmunotinción FOXP3. Muestra células FOXP3 + en el infiltrado liquenoide de las áreas afectadas.

Tabla 8. Resultados histopatológicos e inmunohistoquímicos de las biopsias.

	CUERO CABELLUDO AFECTO	CUERO CABELLUDO SANO	P- VALOR
Número de folículos en anágeno [media (± DE)]	1.9 (0.9-2.9)	2.9 (2.4-3.5)	0.001
Número de estelas fibrosas [media (± DE)]	1.1 (0.8-1.5)	0.3 (0.0-0.5)	0.001
Número de glándulas sebáceas [media (± DE)]	1.4 (0.3-2.6)	3.1 (2.8-3.4)	0.000
Infiltrado inflamatorio perifolicular (SÍ/NO) (%)	87.5	93.8	> 0.05
Grado de infiltrado inflamatorio perifolicular (0-3) * [media (± DE)]	1.9 (1.2-2.5)	1.1 (0.8-1.4)	0.034
Infiltrado inflamatorio perivascular (SÍ/NO) (%)	68.8	75.0	> 0.05
Grado de infiltrado inflamatorio perivascular (0-3) * [media (± DE)]	0.7 (0.0-1.4)	0.6 (0.2-1.1)	> 0.05
% Linfocitos CD8 + perifoliculares [media (± DE)]	42.1 (26.1-58.1)	35.0 (24.5-45.5)	> 0.05

Tabla 8. Resultados histopatológicos e inmunohistoquímicos de las biopsias (Cont.).

	CUERO CABELLUDO AFECTO	CUERO CABELLUDO SANO	P- VALOR
% Linfocitos CD4 + perifoliculares [media (± DE)]	57.9 (41.9-73.8)	65.0 (54.5-75.5)	> 0.05
% Linfocitos CD8 + perivasculares [media (± DE)]	27.9 (7.9-47.8)	24.4 (5.2-43.5)	> 0.05
% Linfocitos CD4 + perivasculares [media (± DE)]	43.6 (14.5-72.7)	38.1 (10.2-66.0)	> 0.05
% Linfocitos FOXP3 + perifoliculares y perivasculares [media (± DE)]**	20.0 (10.8-29.2)	12.3 (6.1-18.4)	> 0.05

DE: desviación estándar. *El grado de infiltración perivascular y perifolicular se registró según una escala de 0 a 3, siendo 0 ausente, 1 leve, 2 moderado y 3 intenso. **Porcentaje de células FOXP3 + en relación con las células CD4 +.

1.4 DESCRIPCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS REALIZADOS

- a) **Tratamiento sistémico:** Los diferentes tratamientos sistémicos que recibieron los pacientes incluidos en el estudio se representan en la Tabla 9.

Tabla 9. Distribución de los tratamientos sistémicos.

TRATAMIENTO SISTÉMICO	N (%)
Dutasterida 0.5mg/sem - 0.5mg/día	148 (66.1)
Ningún tratamiento sistémico	56 (25.0)
Finasterida 2.5-5 mg/día	9 (4.0)
Hidroxicloroquina 200-400 mg/día	6 (2.7)
Doxiciclina 100 mg/día	3 (1.3)
Isotretinoína 5-20 mg/día	2 (0.9)
TOTAL	224 (100)

- b) Dosis de dutasterida:** La dosis de dutasterida osciló entre 1 y 7 dosis de 0.5 mg a la semana (Avidart® cápsulas). Las diferentes dosis de dutasterida están resumidas en la Tabla 10.
- c) Abandonos de tratamientos:** 6 pacientes (4%) suspendieron el tratamiento con dutasterida oral por no desear continuar con un tratamiento sistémico, no por efectos secundarios.
- d) Duración del tratamiento:** La mediana de tiempo de tratamiento para los pacientes con dutasterida fue de 22.0 meses ($P_{25-75} = 9.8-33.8$). Para los pacientes sin dutasterida fue de 19.0 meses ($P_{25-75} = 9.0-37.0$).

Tabla 10. Dosis de dutasterida.

DOSIS DE DUTASTERIDA SEMANAL	N (%)
1 dosis de 0.5 mg a la semana	36 (24.3)
2 dosis de 0.5 mg a la semana	10 (6.8)
3 dosis de 0.5 mg a la semana	70 (47.3)
4 dosis de 0.5 mg a la semana	0 (0)
5 dosis de 0.5 mg a la semana	17 (11.5)
6 dosis de 0.5 mg a la semana	0 (0)
7 dosis de 0.5 mg a la semana	15 (10.1)
TOTAL	148 (100)

a) **Tratamiento tópico:** Todos los pacientes, incluidos los que no recibieron tratamiento sistémico, recibieron el mismo tratamiento tópico consistente en la aplicación de minoxidil solución al 5% cinco noches a la semana (que se disminuyó al 2% si mala tolerancia) y propionato de clobetasol solución al 0.05% dos veces por semana. En pacientes con posible dermatitis esteroidea se sustituyó el corticoide tópico por inhibidores de la calcineurina. Los diferentes tratamientos tópicos utilizados se resumen en la Tabla 11.

b) Efectos adversos: Un paciente notificó edemas maleolares al inicio del tratamiento con dutasterida y otro paciente urticaria aguda durante el tratamiento con dutasterida, representando la incidencia de efectos adversos el 1.35%. Ambas condiciones se resolvieron sin retirar el tratamiento. Entre los pacientes que recibieron hidroxicloroquina, dos experimentaron molestias gastrointestinales al comienzo del tratamiento. Los pacientes que realizaron tratamiento con hidroxicloroquina recibieron una evaluación oftalmológica antes del comienzo del tratamiento. Un paciente suspendió la terapia con minoxidil tópico por hipertrichosis.

Tabla 11. Tratamientos tópicos.

TRATAMIENTO TÓPICO	N (%)
Minoxidil 2%-5% solución	201 (89.7)
Propionato de clobetasol 0.05% solución	179 (79.9)
Pimecrolimus 1% crema	36 (16.1)
Tacrolimus 0.1% pomada	17 (7.6)
TOTAL	224 (100)

2 COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA A LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS

2.1 ESTABILIZACIÓN DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

Dada la amplia variedad de dosis de los pacientes tratados con dutasterida oral, se realizó una agrupación de los pacientes en tres grandes grupos terapéuticos denominando “Grupo 1” a aquellos que recibieron 1 y 2 dosis de 0.5 mg de dutasterida a la semana, “Grupo 2” a los pacientes que recibieron 3 dosis por semana y “Grupo 3” a aquellos que realizaron tratamiento con 5 ó 7 dosis a la semana. En la Tabla 12 se muestran las características clínicas basales y los cambios en la medida frontal y laterales de los pacientes tratados con dutasterida, otras terapias sistémicas o sin terapia sistémica, así como de los grupos de tratamiento establecidos para la dosis de dutasterida semanal.

Tabla 12. Características clínicas de los 224 pacientes con AFF.

VARIABLE	NO TERAPIA	OTRAS	DUTASTERIDA	TOTAL	P- VALOR	GRUPO 1 (N=46)	GRUPO 2 (N=70)	GRUPO 3 (N=32)	P- VALOR
	SISTÉMICA N=56 (25.0%)	TERAPIAS SISTÉMICAS N=20 (8.9%)	N=148 (66.1%)						
Edad al diagnóstico de AFF (años) [mediana (P ₂₅ -P ₇₅)]	65.0 (58.3-73.0)	58.5 (46.3-68)	60.0 (54.0-67.0)	61.0 (54.0- 68.0)	0.023	65.0 (55.0- 70.3)	60.0 (53.8- 66.3)	57.0 (48.5- 62.8)	0.005
Edad al comienzo de síntomas de AFF (años) [mediana (P ₂₅ -P ₇₅)]	60.0 (53.5-68.5)	53.0 (37.0-61.0)	55.0 (47.0-60.0)	56.0 (47.0- 61.0)	> 0.05	57.0 (49.0- 61.0)	55.0 (47.0- 60.0)	52.0 (42.0- 58.0)	> 0.05
Tiempo hasta la consulta (años) [mediana (P ₂₅ -P ₇₅)]	5.0 (3.0-7.0)	7.0 (4.0-8.0)	5.0 (4.0-7.0)	5.0 (4.0- 7.0)	> 0.05	7.0 (4.0- 8.0)	5.0 (4.0- 7.0)	5.0 (3.0- 7.0)	> 0.05

Tabla 12. Características clínicas de los 224 pacientes con AFF (Cont.).

VARIABLE	NO TERAPIA	OTRAS	DUTASTERIDA	TOTAL	P- VALOR	GRUPO 1 (N=46)	GRUPO 2 (N=70)	GRUPO 3 (N=32)	P- VALOR
	SISTÉMICA N=56 (25.0%)	TERAPIAS SISTÉMICAS N=20 (8.9%)	N=148 (66.1%)						
Tiempo de seguimiento en consulta (meses) [mediana (P₂₅-P₇₅)]	19.5 (12.0-39.8)	26.0 (13.5-42.5)	24.0 (14.0-37.0)	24.0 (13.0-38.3)	> 0.05	31.0 (18.5-44.5)	19 (12.5-30.5)	24 (12.0-32.0)	0.018
Rosácea (%)	8/25 (32.0)	5/12 (41.7)	27/77 (35.1)	40/114 (35.1)	> 0.05	6/25 (24.0)	19/45 (42.2)	2/7 (28.6)	> 0.05
Hipotiroidismo (%)	9 (16.1)	3 (15.0)	26 (17.6)	38 (16.9)	> 0.05	7 (15.2)	16 (22.9)	3 (9.4)	> 0.05
AAG concomitante (%)	1/7 (14.3)	1/4 (25.0)	2/52 (3.8)	4/63 (6.3)	> 0.05	0/6 (0.0)	1/17 (5.9)	1/29 (3.4)	> 0.05
Inicio como alopecia ciliar (%)	19 (33.9)	8 (40.0)	54 (36.5)	82/118 (68.6)	> 0.05	16 (34.8)	24 (34.3)	14 (43.8)	> 0.05

Tabla 12. Características clínicas de los 224 pacientes con AFF (Cont.).

VARIABLE		NO TERAPIA	OTRAS	DUTASTERIDA	TOTAL	P- VALOR	GRUPO 1 (N=46)	GRUPO 2 (N=70)	GRUPO 3 (N=32)	P- VALOR
		SISTÉMICA N=56 (25.0%)	TERAPIAS SISTÉMICAS N=20 (8.9%)	N=148 (66.1%)						
Alopecia ciliar (%)	Parcial	27 (51.9)	8 (40.0)	44 (29.7)	81 (36.2)	> 0.05	16/46 (34.8)	20/70 (28.6)	8/32 (25.0)	> 0.05
	Total	15 (28.8)	7 (35.0)	52 (35.1)	74 (33.0)	> 0.05	20/46 (43.5)	28/70 (40.0)	4/32 (12.5)	> 0.05
Patrón (%)	1	25/44 (56.8)	9/17 (52.9)	56/106 (52.8)	90/167 (53.9)	> 0.05	15/38 (39.5)	34/54 (63.0)	7/14 (50.0)	0.02
	2	17/44 (38.6)	7/17 (41.2)	40/106 (37.7)	64/167 (38.3)		20/38 (52.6)	17/54 (31.5)	3/14 (21.4)	
	3	2/44 (4.5)	1/17 (5.9)	10/106 (9.4)	13/167 (7.8)		3/38 (7.9)	3/54 (5.6)	4/14 (28.6)	

Tabla 12. Características clínicas de los 224 pacientes con AFF (Cont.).

VARIABLE	NO TERAPIA	OTRAS	DUTASTERIDA	TOTAL	P- VALOR	GRUPO 1 (N=46)	GRUPO 2 (N=70)	GRUPO 3 (N=32)	P- VALOR
	SISTÉMICA N=56 (25.0%)	TERAPIAS SISTÉMICAS N=20 (8.9%)	N=148 (66.1%)						
Pápulas faciales (%)	8/40 (20.0)	9/15 (60.0)	39/96 (40.6)	56/151 (37.1)	> 0.05	10/36 (27.8)	24/50 (48.0)	5/10 (50.0)	> 0.05
Pérdida de pestañas (%)	10/28 (35.7)	3/19 (30.0)	18/106 (17.0)	31/153 (20.3)	0.011	6/24 (25.0)	8/50 (16.0)	4/32 (12.5)	> 0.05
Afectación occipital (%)	2/26 (7.7)	1/9 (11.1)	17/101 (16.8)	20/136 (14.7)	0.015	5/24 (20.8)	9/46 (19.6)	3/31 (9.7)	> 0.05
Afectación vello axilar (%)	17/28 (60.7)	3/9 (33.3)	54/110 (49.1)	74/147 (50.3)	> 0.05	18/27 (66.7)	28/52 (53.8)	8/31 (25.8)	0.04
Afectación vello púbico (%)	16/28 (57.1)	5/10 (50)	51/109 (46.8)	72/147 (49.0)	> 0.05	16/26 (62.5)	26/52 (50.0)	9/31 (29.0)	> 0.05

Tabla 12. Características clínicas de los 224 pacientes con AFF (Cont.).

VARIABLE		NO TERAPIA	OTRAS	DUTASTERIDA	TOTAL	P- VALOR	GRUPO 1 (N=46)	GRUPO 2 (N=70)	GRUPO 3 (N=32)	P- VALOR
		SISTÉMICA N=56 (25.0%)	TERAPIAS SISTÉMICAS N=20 (8.9%)							
Afectación de vello de extremidades superiores e inferiores (%)		22/30 (73.3)	8/12 (66.7)	71/107 (66.4)	101/150 (67.3)	> 0.05	20/27 (74.1)	37/48 (77.1)	14/32 (43.8)	0.016
Prurito (%)	Leve	4/9 (44.4)	1/4 (25%)	16/37 (43.2)	21/50 (42.0)	> 0.05	5/8 (62.5)	7/21 (33.3)	4/8 (50.0)	> 0.05
	Moderado	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	2/37 (5.4)	3/50 (6.0)		1/8 (12.5)	0/21 (0.0)	1/8 (12.5)	
Tricodinia (%)	Leve	1/9 (11.1)	1/4 (25.0)	6/31 (19.4)	8/44 (18.2)	> 0.05	1/6 (16.7)	3/18 (16.7)	2/7 (28.6)	> 0.05
	Moderada	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	1/31 (3.2)	2/44 (4.5)		0/6 (0.0)	0/18 (0.0)	1/7 (14.3)	

Tabla 12. Características clínicas de los 224 pacientes con AFF (Cont.).

VARIABLE		NO TERAPIA	OTRAS TERAPIAS	DUTASTERIDA	TOTAL	P- VALOR	GRUPO 1 (N=46)	GRUPO 2 (N=70)	GRUPO 3 (N=32)	P- VALOR
		SISTÉMICA N=56 (25.0%)	SISTÉMICAS N=20 (8.9%)	N=148 (66.1%)						
Eritema perifolicular (%)	Leve	6/10 (60.0)	1/4 (25%)	14/35 (40.0)	21/49 (42.9)	> 0.05	2/5 (40.0)	9/20 (45.0)	3/10 (30.0)	> 0.05
	Moderado	2/10 (20.0)	3/4 (75.0)	11/35 (31.4)	16/49 (32.7)		2/5 (40.0)	7/20 (35.0)	2/10 (20.0)	
	Intenso	2/10 (20.0)	0/4 (0.0)	10/35 (28.6)	12/49 (24.5)		1/5 (20.0)	4/20 (20.0)	5/10 (50.0)	
Hiperqueratosis perifolicular (%)	Leve	7/9 (77.8)	1/4 (25%)	34/53 (64.2)	42/66 (63.3)	> 0.05	2/5 (40.0)	9/19 (47.4)	23/29 (79.3)	> 0.05
	Moderada	0/9 (0.0)	3/4 (75.0)	12/53 (22.6)	15/66 (22.7)		3/5 (60.0)	6/19 (31.6)	3/29 (10.3)	
	Intensa	2/9 (22.2)	0/4 (0.0)	7/53 (13.2)	9/66 (13.6)		0/5 (0.0)	4/19 (21.1)	3/29 (10.3)	

Tabla 12. Características clínicas de los 224 pacientes con AFF (Cont.).

VARIABLE		NO TERAPIA	OTRAS	DUTASTERIDA	TOTAL	P- VALOR	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	P- VALOR
		SISTÉMICA	TERAPIAS							
		N=56 (25.0%)	N=20 (8.9%)							
Medida inicial (cm) [mediana (P ₂₅ -P ₇₅)]	Frontal	7.5 (6.5-8.5)	7.3 (7.0-9.1)	7.5 (7.0-8.5)	7.5 (7.0-8.5)	> 0.05	8.0 (7.0-8.5)	7.5 (6.5-8.5)	7.5 (7.0-8.4)	> 0.05
	Lateral derecho	5.5 (4.5-7.0)	5.0 (4.1-6.9)	6.0 (4.5-7.0)	6.0 (4.5-7.0)	> 0.05	6.3 (4.5-7.1)	6.0 (4.0-7.5)	6.0 (5.0-7.0)	> 0.05
	Lateral izquierdo	5.5 (4.5-6.5)	5.0 (4.0-6.4)	6.0 (4.5-7.0)	6.0 (4.5-7.0)	> 0.05	6.3 (4.9-7.1)	6.0 (4.5-7.5)	6.0 (4.5-7.0)	> 0.05
Medida al final del seguimiento (cm) [mediana (P ₂₅ -P ₇₅)]	Frontal	8.25 (7.0-9.5)	8.0 (7.0-9.9)	8.0 (7.0-9.0)	8.0 (7.0-9.0)	> 0.05	8.2 (7.5-9.5)	8.0 (7.0-9.0)	7.5 (7.0-8.4)	0.031
	Lateral derecho	6.0 (5.0-8.0)	5.5 (4.5-8.0)	6.5 (5.0-8.0)	6.0 (5.0-8.0)	> 0.05	7.0 (5.4-8.5)	7.0 (5.0-7.7)	6.0 (4.5-7.0)	> 0.05

Tabla 12. Características clínicas de los 224 pacientes con AFF (Cont.).

VARIABLE		NO TERAPIA	OTRAS	DUTASTERIDA	TOTAL	P- VALOR	GRUPO 1 (N=46)	GRUPO 2 (N=70)	GRUPO 3 (N=32)	P- VALOR
		SISTÉMICA N=56 (25.0%)	TERAPIAS SISTÉMICAS N=20 (8.9%)	N=148 (66.1%)						
Medida al final del seguimiento (cm) [mediana (P ₂₅ -P ₇₅)]	Lateral izquierdo	6.0 (5.0-7.9)	6.0 (4.5-8.0)	7.0 (5.0-8.0)	6.5 (5.0-8.0)	> 0.05	7.0 (5.0-8.5)	7.0 (5.0-7.7)	6.0 (4.5-7.0)	> 0.05
	Frontal	17 (30.4)	12 (60.0)	91 (61.5)	120 (53.6)	0.000	21 (45.7)	42 (60.0)	28 (87.5)	0.001
Estabilización (12 meses) (%)	Lateral derecho	23 (41.1)	7 (35.0)	95 (64.2)	128 (57.1)	0.008	22 (47.8)	44 (62.9)	29 (90.6)	0.001
	Lateral izquierdo	21 (37.5)	7 (35.0)	91 (61.5)	120 (53.6)	0.004	22 (47.8)	42 (60.0)	27 (84.4)	0.005

P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75. Grupo 1: una o dos dosis de dutasterida 0.5 mg por semana; Grupo 2: tres dosis de dutasterida 0.5 mg por semana; Grupo 3: cinco o siete dosis de dutasterida 0.5 mg a la semana.

2.2 ESTABILIZACIÓN EN PACIENTES CON LARGO SEGUIMIENTO

Con el fin de evaluar la respuesta a dutasterida frente a otros tratamientos o la ausencia de tratamiento sistémico en pacientes con un seguimiento más prolongado, analizamos la estabilización en la cohorte de pacientes con un seguimiento de al menos 24 meses (n = 78). Tras 24 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes estabilizados con dutasterida (n = 42) fue del 57.1% en comparación con el 21.7% sin tratamiento sistémico (n = 23) y el 50.0% con finasterida (n = 6) (p = 0.016).

En comparación con la ausencia de tratamiento sistémico, el tratamiento con dutasterida redujo la progresión de la AFF en aproximadamente un 75% (*odds ratio*= 0.26; Intervalo de confianza del 95%= 0.50 - 0.13), y mostró una reducción mucho mayor a los 24 meses de seguimiento (*odds ratio*= 0.13; Intervalo de confianza del 95%= 0.6 - 0.03).

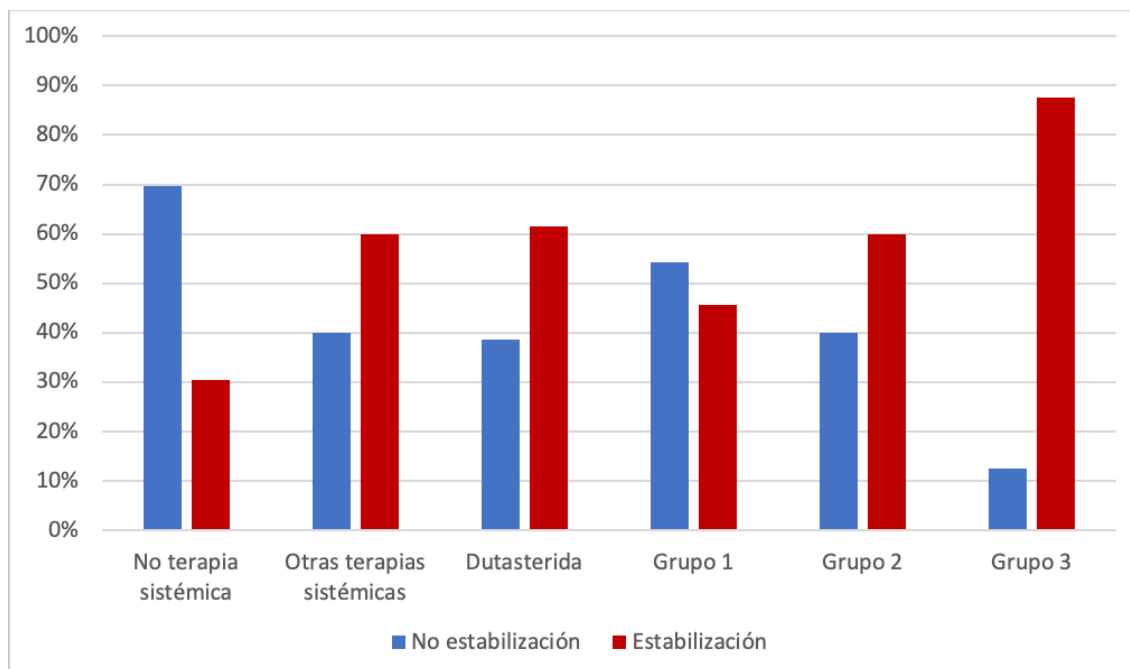
También se observaron diferencias estadísticamente significativas (p = 0.014) en la estabilización de los grupos de tratamiento con dutasterida: 47.6% para el Grupo 1 (n = 21), 56.3% para el Grupo 2 (n = 16) y 100% para el Grupo 3 (n = 5).

En la Figura 12 se representa la estabilización a los 12 meses de tratamiento para la región frontal y en la Tabla 13 la estabilización frontal a los 12 y 24 meses de tratamiento con dutasterida, con otras terapias sistémicas, sin terapia sistémica y para los grupos establecidos según la dosis de dutasterida semanal.

Tabla 13. Estabilización frontal a los 12 y 24 meses de tratamiento para los diferentes grupos terapéuticos.

SEGUIMIENTO	REGIÓN	NO					DUTASTERIDA		GRUPO 1 N=46	GRUPO 2 N=70	GRUPO 3 N=32	P- VALOR
		TERAPIA SISTÉMICA N=56 (25%)	FINASTERIDA 2.5-5 mg/día N=9 (4.0%)	HIDROXICLOROQUINA 200-400 mg/día N=6 (2.7%)	DOXICICLINA 100 mg/día N=3 (1.3%)	ISOTRETINOINA 5-20 mg/día N=2 (0.9%)	0.5 mg/sem - 0.5 mg/día N=148 (66.1%)	P- VALOR				
12 meses	Frontal	17/56 (30.4)	7/9 (77.8)	2/6 (33.3)	3/3 (100.0)	0/2 (0.0)	91/148 (61.5)	0.000	21/46 (45.7)	42/70 (60.0)	28/32 (87.5)	0.000
	Lateral dcho	23/56 (41.1)	4/9 (44.4)	3/6 (50.0)	0/3 (0.0)	0/2 (0.0)	95/148 (64.2)	0.006	22/46 (47.8)	44/70 (62.9)	29/32 (90.6)	0.000
	Lateral izdo	21/56 (37.5)	5/9 (55.6)	2/6 (33.3)	0/3 (0.0)	0/2 (0.0)	91/148 (61.5)	0.006	22/46 (47.8)	42/70 (60.0)	27/32 (84.4)	0.004
24 meses	Frontal	5/23 (21.7)	3/6 (50.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/1 (0.0)	24/42 (57.1)	0.016	10/21 (47.6)	9/16 (56.3)	5/5 (100.0)	0.014
	Lateral dcho	6/23 (26.1)	1/6 (26.3)	1/4(25.0)	0/2 (0.0)	-	27/42 (64.3)	0.274	12/21 (57.1)	10/16 (62.5)	5/5 (100.0)	0.043
	Lateral izdo	6/23 (26.1)	2/6 (33.3)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	-	26/42 (61.9)	0.28	13/21 (61.9)	9/16 (56.3)	4/5 (80.0)	0.239

Figura 12. Representación de la estabilización a nivel frontal a los 12 meses de tratamiento con dutasterida, con otras terapias sistémicas o sin terapia sistémica y para los grupos establecidos de tratamiento.



2.3 VELOCIDAD DE PROGRESIÓN ANUAL

En pacientes no estabilizados se calculó la progresión media de la enfermedad en milímetros por año (Tabla 14). Esta tasa fue menor en el grupo de dutasterida (3.87 mm/año) en comparación con el grupo de otros tratamientos sistémicos (4.81 mm/año) y el grupo sin tratamiento sistémico (7.50 mm/año, $p=0.006$).

Tabla 14. Progresión en pacientes no estabilizados en tratamiento con dutasterida, con otras terapias sistémicas o sin terapia sistémica.

	NO TERAPIA SISTÉMICA N=39 (37.5%)	OTRAS TERAPIAS SISTÉMICAS N=8 (7.7%)	DUTASTERIDA N=57 (54.8%)	TOTAL N=104	P- VALOR	GRUPO 1 N=25	GRUPO 2 N=28	GRUPO 3 N=4	P- VALOR
Frontal (mm/año) [mediana (P₂₅-P₇₅)]	7.50 (3.00-15.00)	4.81 (1.70-17.09)	3.87 (2.40-6.48)	4.80 (2.4-8.2)	0.006	4.29 (2.27-7.28)	3.25 (2.32-5.34)	5.00 (4.25-5.00)	0.018
Lateral derecho (mm/año) [mediana (P₂₅-P₇₅)]	3.00 (0.00-10.00)	4.07 (3.37-7.89)	2.31 (0.00-6.00)	6.00 (3.33-10.00)	> 0.05	5.86 (2.79-6.96)	6.19 (3.06-12.47)	5.00 (5.00-5.00)	> 0.05
Lateral izquierdo (mm/año) [mediana (P₂₅-P₇₅)]	2.67 (0.00-8.78)	6.32 (3.87-8.28)	2.61 (0.00-6.33)	6.00 (3.33-10.00)	> 0.05	4.79 (2.88-6.90)	6.16 (4.07-11.81)	7.50 (4.46-10.00)	> 0.05

2.4 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A DUTASTERIDA

Se analizaron las características clínico-epidemiológicas de los pacientes respondedores y no respondedores a dutasterida (Tabla 15). Se realizó un modelo de regresión logística con la edad de consulta, alopecia de cejas y dosis semanal de dutasterida. La única variable estadísticamente significativa para la respuesta a la dutasterida fue la dosis semanal ($p = 0.006$, Tabla 16).

Tabla 15. Características de los pacientes tratados con dutasterida.

VARIABLE	NO RESPONDEDOR N=57	RESPONDEDOR N=91	TOTAL N=148	P- VALOR
Edad consulta (años) [mediana (P ₂₅ -P ₇₅)]	65.0 (54.0-69.5)	59.0 (53.0-65.0)	60.0 (54.0-67.0)	0.029
Edad de inicio (años) [mediana (P ₂₅ -P ₇₅)]	56.0 (47.0-62.0)	54.0 (47.0-58.5)	55.0 (47.0-60.0)	> 0.05
Tiempo hasta consulta (años) [mediana (P ₂₅ -P ₇₅)]	6.0 (4.0-8.0)	5.0 (3.0-7.0)	5.0 (4.0-7.0)	> 0.05
Rosácea (%)	15/36 (41.7)	12/41 (29.3)	27/77 (35.1)	> 0.05
Hipotiroidismo (%)	8 (14.0)	18 (19.8)	26 (17.6)	> 0.05
Inicio como alopecia ciliar (%)	21 (36.8)	33 (22.3)	54 (36.5)	> 0.05
Alopecia ciliar (%)	Parcial	19 (43.2)	25 (56.8)	0.040
	Total	25 (48.1)	27 (51.9)	

Tabla 15. Características de los pacientes tratados con dutasterida (Cont.).

VARIABLE	NO RESPONDEDOR N=57		RESPONDEDOR N=91	TOTAL N=148	P- VALOR
Patrón (%)	1	21/45 (46.7)	35/61 (57.4)	56/106 (52.8)	> 0.05
	2	22/45 (48.9)	18/61 (29.5)	40/106 (37.7)	
	3	2/45 (4.4)	8/61 (13.1)	10/106 (9.4)	
Pápulas faciales (%)		17/43 (39.5)	22/53 (41.5)	39/96 (40.6)	> 0.05
Pérdida vello corporal (%)		28/39 (71.8)	43/68 (63.2)	71/107 (66.4)	> 0.05
Prurito (%)	Leve	5/7 (71.4)	11/30 (36.7)	16/37 (43.2)	> 0.05
	Moderado	0/7 (0.0)	2/30 (6.7)	2/37 (5.4)	
Tricodinia (%)	Leve	1/5 (20.0)	5/26 (19.2)	6/31 (19.4)	> 0.05
	Moderada	0/5 (0.0)	1/26 (3.8)	1/31 (3.2)	
Eritema perifolicular (%)	Moderado	4/4 (100.0)	7/20 (35.0)	11/24 (31.4)	> 0.05
	Intenso	2/4 (50.0)	8/20 (40.0)	10/24 (28.6)	
Hiperqueratosis perifolicular (%)	Moderada	4/5 (80.0)	8/19 (42.1)	12/24 (22.6)	> 0.05
	Intensa	1/5 (20.0)	6/19 (31.6)	7/24 (13.2)	

Tabla 15. Características de los pacientes tratados con dutasterida (Cont.).

VARIABLE		NO	RESPONDEDOR	TOTAL	P-
		RESPONDEDOR N=57	N=91	N=148	VALOR
Medida inicial (cm) [mediana (P ₂₅ -P ₇₅)]	Frontal	7.5 (7.0-8.5)	7.5 (7.0-8.5)	7.5 (7.0-8.5)	> 0.05
	Lateral derecha	6.5 (5.3-7.5)	6.0 (4.4-7.0)	6.0 (4.5-7.0)	> 0.05
	Lateral izquierda	6.5 (5.5-7.0)	5.5 (4.5-7.1)	6.0 (4.5-7.0)	> 0.05
Dosis semanal de dutasterida (%)	Grupo 1	25 (54.3)	21 (45.7)	46 (31.1)	0.001
	Grupo 2	28 (40.0)	42 (60.0)	70 (47.3)	
	Grupo 3	4 (12.5)	28 (87.5)	32 (21.6)	

P₂₅: percentil 25; P₇₅: percentil 75.

Tabla 16. Análisis multivariante tipo regresión logística binaria.

VARIABLE	OR (IC 95%)	P-VALOR
Edad consulta	1.13 (0.33-3.88)	> 0.05
Pérdida de cejas	1.09 (0.47-2.57)	> 0.05
Dosis semanal de dutasterida	0.25 (0.08-0.83)	0.016

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio

DISCUSIÓN

1 COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS CON LA LITERATURA

El presente estudio describe la eficacia de la dutasterida oral frente a otras terapias sistémicas y la ausencia de tratamiento sistémico en la práctica clínica real en una gran cohorte de pacientes con AFF con datos tras 12 y 24 meses de seguimiento. El tratamiento con dutasterida fue el más eficaz para conseguir la estabilización de la alopecia. La respuesta fue dosis dependiente y la dosis más eficaz fue de 5 a 7 cápsulas de 0.5 mg de dutasterida por semana.

Al igual que en otras series de AFF,^{87,139,197} la amplia mayoría (99.1%) de las pacientes de nuestro estudio fueron de género femenino. Por el momento, no se han descrito diferencias clínicas y evolutivas en los casos de AFF descritos en varones, salvo la afectación de la barba y la mayor presencia de pápulas faciales,^{136,250,251,281} aunque sí se ha descrito una mayor asociación entre AFF en varones y el uso de productos para el cuidado de la piel del rostro y protectores solares.^{108,122} La media de edad de nuestra serie de pacientes en el momento de la consulta fue de 61.2 años (DE = 10.6), similar a la recogida en las grandes series de AFF de la literatura.^{87,139,197,209}

En cuanto a los antecedentes familiares, un 6.7% de nuestros pacientes refirieron antecedentes familiares de AFF, lo que concuerda con series previas que los sitúan entre un 5-13.8%.^{80,87,211} Se ha descrito en la literatura un elemento genético implicado en la patogénesis de la AFF, respaldado por la publicación de casos familiares,^{80-84,378} incluso se ha propuesto un modelo mendeliano de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta.⁸⁸ Se ha sugerido además un fenómeno de anticipación familiar, aunque está en entredicho si éste es real o si se

trata de un sesgo de anticipación diagnóstica.³⁷⁹ Por otro lado, además de la predisposición genética, la epigenética y la exposición a factores ambientales comunes pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis de AFF, representado en la descripción de casos connubiales.⁹⁸

Con respecto a los antecedentes ginecológicos, un 10.3% de las pacientes fueron premenopáusicas, proporción similar a la de series previas, que la sitúan en torno al 5-26.8%.^{80,87,100,137,139,141,197,205,208-211} La mediana de edad de la menopausia fue de 58.0 años, levemente superior a la media descrita previamente en la literatura (47.7-48.9 años).^{99,209} La proporción de pacientes histerectomizadas fue del 35.9%, similar a los datos recogidos en la literatura (11-39.6%),^{87,100,101} al igual que el porcentaje de pacientes que se sometieron a ooforectomía (11.7% frente al 14.4%)¹⁰³ y el uso de anticonceptivos orales durante al menos un año (43.8% frente a 48.8%).¹⁰³ El uso de DIU hormonal y de THS fue algo superior a lo descrito (10.0% frente a 4.8%,⁹⁹ y 24.5% frente al 19%, respectivamente).¹⁰³ No hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de antecedentes personales de cáncer de mama (7.1% frente a 7.7%),⁹⁹ con un uso de tamoxifeno del 43.8% frente a 6.7-2.1%^{99,103} y de raloxifeno del 6.3% frente a 2.1%.¹⁰³

En cuanto a las comorbilidades cutáneas, destaca la alta prevalencia de rosácea en la muestra estudiada (35.1%), hallazgo ya previamente descrito por nuestro grupo de investigación.¹⁰⁴ Otras series recogen una prevalencia de rosácea variable entre 12.5%-61.6%,^{103,268} especialmente objetivada en grados severos de AFF.²⁶⁸ Esta prevalencia contrasta con la de la población general, estimada en solo un 10% según algunos estudios.¹⁰⁴ La posible relación con la patogénesis de la AFF merece investigación, pero se ha teorizado que podrían estar involucradas vías inflamatorias comunes de la unidad pilosebácea en ambas enfermedades.¹⁰⁴ Una potencial citoquina involucrada es la prostaglandina D2, liberada por mastocitos, se conoce que inhibe el

crecimiento de los folículos pilosos pero también podría participar en el desarrollo de rosácea al producir vasodilatación.¹⁰⁴

Respecto a otras comorbilidades, despunta el hipotiroidismo como la patología no dermatológica más frecuente (16.9%) mientras que en otras series la prevalencia del hipotiroidismo descrita es levemente superior situándose entre el 12 y el 60% de los pacientes,^{87,103,204,205,209,278,279} y parece no tener correlación con la recesión capilar o la duración de la enfermedad.²⁷⁸ La alta prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con AFF, entre tres y doce veces mayor que la prevalencia media de disfunción tiroidea en Europa (4%) según un metaanálisis reciente,²⁰⁴ invita a realizar un despistaje de enfermedad tiroidea en estos pacientes.

En cuanto a las comorbilidades psiquiátricas, la prevalencia de depresión en nuestra serie fue del 4.9%, inferior a prevalencia de la depresión en mayores de 50 años en España y en Europa, situada en el 29.3 y 27.9% respectivamente.³⁸⁰

La mediana de edad de inicio fue 56.0 años, situando a la mayoría de las pacientes estudiadas en la etapa postmenopáusica, que es el escenario más frecuentemente descrito para el desarrollo de AFF.^{3,87} Este dato se recogió retrospectivamente durante las visitas médicas, por lo que está limitado por el sesgo de memoria de las pacientes.

La mediana de duración de la enfermedad hasta la primera consulta mostró una amplia diversidad de demora, con un rango entre 1 y 40 años. Este hecho se explica porque el comienzo de la AFF pasa desapercibido en muchas ocasiones dado su curso progresivo e indolente.⁸⁸

Aunque se han descrito formas de presentación incompletas de AFF,²¹⁹ todos nuestros pacientes presentaron afectación en el área frontal. En cuanto a los patrones de presentación, el patrón más frecuente fue el patrón 1 o lineal (54.2%), seguido del patrón 2 o difuso (38.1%) y mucho

menos frecuente fue el patrón 3 o en doble línea (7.7%). Esta distribución es similar a la descrita previamente en la literatura (53.7%, 38.6% y 7.5% respectivamente).¹⁹⁸ No se recogieron otros patrones infrecuentes de presentación como el patrón similar a AAG, patrón en escarapela o el ofiásico.²²⁶

La asociación de AFF y AAG en nuestro estudio (6.3%) se sitúa en el rango descrito en series de poblaciones similares 1.7-11%.^{101,139} La prevalencia de AAG es creciente con la edad y variable según la región geográfica, estimándose una prevalencia general del 19%, superior a nuestra serie.³⁸¹

Una gran mayoría de las pacientes presentaban algún grado de alopecia de cejas (81.2%), porcentaje que se enmarca en lo expuesto en las grandes series retrospectivas de pacientes que varía entre el 64-100%.^{80,87,137,139,197,208,211} El presente trabajo estudió las características clínicas de las pacientes de forma retrospectiva y con un diagnóstico establecido de AFF, lo que pudo aumentar la sensibilidad de la detección de la alopecia de cejas. Un 68.6% de los pacientes recordaron la alopecia de cejas como la afectación inicial que precedió a la alopecia de cuero cabelludo. En la literatura encontramos que este porcentaje es algo inferior, entorno al 39% de los casos.⁸⁷ Los porcentajes de alopecia de pestañas (20.3%), pérdida de vello corporal en extremidades (67.3%), alopecia occipital (14.7%), pérdida de vello axilar (50.3%) y vello púbico (49.0%) fueron similares a los descritos previamente.^{87,137,141,197,201,209}

El 57.2% de los pacientes del estudio presentaron eritema perifolicular moderado o intenso y en el 36.3% pacientes se evidenció hiperqueratosis perifolicular moderada o intensa. Estos signos se encuentran entre los criterios menores propuestos para el diagnóstico de la AFF.^{228,282} La sensibilidad en la detección de estos signos aumenta cuando se utiliza tricoscopia y algunos estudios establecen una presencia de eritema e hiperqueratosis perifolicular algo superiores aunque muy variables (65.9-87.2% y 16.7-90.9%, respectivamente).^{286,289} Cada vez existe más

evidencia sobre el vínculo entre la progresión de la enfermedad y la inflamación clínica en pacientes con AFF.²²¹ Algunos trabajos iniciales señalaron que el eritema perifolicular era más evidente en aquellos pacientes cuya AFF estaba en una fase de progresión activa.²⁸⁹ Sin embargo, cada vez se reconoce más que el eritema perifolicular puede persistir en pacientes a pesar de que no haya progresión en la recesión, siendo una representación de cambios vasculares o atrofia inducidos por la AFF alrededor del folículo.²⁴⁰ En cuanto a la hiperqueratosis, sí se ha demostrado una fuerte correlación entre la gravedad de los moldes peripilares o hiperqueratosis perifolicular y el grado de infiltración linfocítica en biopsias guiadas por tricoscopia.³⁸²

La extensión del eritema y la hiperqueratosis perifolicular ha sido utilizada en la escala de severidad de la AFF (FFASS).²⁰¹ En nuestra serie de pacientes un 43.2% presentaban un eritema perifolicular menor del 25% del total, un 16.2% presentaban una extensión de entre el 25 y 75%, y 8.1% presentaban una extensión superior del 75% del área de la línea de implantación. La distribución recogida en la literatura es algo diferente con valores del 13%, 25% y 11% respectivamente.²⁰¹ En el caso de la hiperqueratosis perifolicular, el 22.2% presentaban en menos del 25% del área evaluada, el 6.3% entre el 25 y 75%, y el 4.8% en más del 75%. Los porcentajes previamente descritos de este hallazgo son del 22%, 22% y 10%.²⁰¹

Casi la mitad de los pacientes (42.0% leve y 6.0% moderado) reconocieron prurito asociado a la AFF. La asociación de este síntoma con la AFF está descrita en la literatura, pero su prevalencia es variable según los estudios. En las grandes series descritas de AFF lo refieren entre el 35-68% de los pacientes.^{86,87,137,197,204,209,211} La tricodinia, a menudo descrita como una sensación urente, fue menos frecuente y solamente el 22.6% de los pacientes la reconocieron. Esta frecuencia es similar a las descritas en otros estudios, estimada en el 10-28% de los casos.^{87,137,197,209-211} Se han

DISCUSIÓN

descrito casos de escozor generalizado del cuero cabelludo al igual que sucede en el LPP,¹³⁷ pero no identificamos ninguno en el presente estudio.

Con respecto a otras lesiones faciales evidenciadas en pacientes con AFF, la depresión de venas frontales se objetivó en 18.3% frente al 55% previamente descrito,²⁰¹ y la presencia de pápulas faciales en 37.1% frente a 14%-33.8% publicado.^{87,209,211} La prevalencia de LPPigm en nuestra serie fue del 8.3% frente al 13% descrito,²⁶⁶ de eritema malar difuso del 18.2% frente al 3%²⁶⁶ y de eritema glabelar del 26.8% frente al 4%.²⁶⁶

En la Tabla 17 se resumen las principales características epidemiológicas y clínicas de la muestra de pacientes incluidas en este estudio y se compara con las grandes series publicadas.

Tabla 17. Características epidemiológicas y clínicas de las principales series de AFF publicadas en la literatura y nuestra serie de pacientes.

	PRESENTE ESTUDIO	MCSWEENEY <i>et al.</i> ²⁰⁵ 2020	KANTI <i>et al.</i> ²⁰⁴ 2019	MERVIS <i>et al.</i> ²⁶⁶ 2019	STARACE <i>et al.</i> ²¹¹ 2019	IMHOF <i>et al.</i> ²⁰⁹ 2018	VAÑÓ- GALVÁN <i>et al.</i> ⁸⁷ 2014	BANKA <i>et al.</i> ¹⁹⁷ 2014	MACDONALD <i>et al.</i> ¹³⁹ 2012
Pacientes (N)	224	711	490	91	65	148	355	62	60
Varones (%)	2 (0.9)	0	23 (4.7)	4 (4.4)	0	0	12 (3)	2 (3.2)	0
Mujeres premenopáusicas (%)	23 (10.3)	178/663 (26.8)	NE	30 (34)	8 (12.3)	14 (9.4)	49 (14)	12 (20)	3 (5)
Antecedentes familiares (%)	15 (6.7)	NE	NE	8 (9)	NE	NE	30 (8)	NE	NE
Menopausia precoz (< 45 años) (%)	NE	NE	NE	NE	6 (10.5)	18* (13)	50 (14)	NE	NE

Tabla 17. Características epidemiológicas y clínicas de las principales series de AFF publicadas en la literatura y nuestra serie de pacientes (Cont.).

	PRESENTE ESTUDIO	MCSWEENEY <i>et al.</i> ²⁰⁵ 2020	KANTI <i>et al.</i> ²⁰⁴ 2019	MERVIS <i>et al.</i> ²⁶⁶ 2019	STARACE <i>et al.</i> ²¹¹ 2019	IMHOF <i>et al.</i> ²⁰⁹ 2018	VAÑÓ-GALVÁN <i>et al.</i> ⁸⁷ 2014	BANKA <i>et al.</i> ¹⁹⁷ 2014	MACDONALD <i>et al.</i> ¹³⁹ 2012
Histerectomía (%)	37/103 (35.9)	NE	NE	NE	3 (4.5)	55 (39.6)	46 (13)	NE	NE
Cáncer de mama (%)	16 (7.1)	NE	NE	NE	NE	6 (4.1)	NE	2 (3.2)	NE
Hipotiroidismo (%)	38 (16.9)	92 (12.9)	60 (12.2)	NE	19 (29.3)	66 (44.6)	53 (15)	13 (21)	14 (23.3)
Vitiligo (%)	NE	NE	12 (2.5)	NE	5 (7.7)	4 (2.7)	2 (0.6)	1 (2)	1 (1.7)
Dermatitis atópica (%)	NE	NE	17 (3.5)	NE	23 (35.4)	65 (43.9)	NE	NE	9 (15)

Tabla 17. Características epidemiológicas y clínicas de las principales series de AFF publicadas en la literatura y nuestra serie de pacientes (Cont.).

	PRESENTE ESTUDIO	MCSWEENEY <i>et al.</i> ²⁰⁵ 2020	KANTI <i>et al.</i> ²⁰⁴ 2019	MERVIS <i>et al.</i> ²⁶⁶ 2019	STARACE <i>et al.</i> ²¹¹ 2019	IMHOF <i>et al.</i> ²⁰⁹ 2018	VAÑÓ- GALVÁN <i>et al.</i> ⁸⁷ 2014	BANKA <i>et al.</i> ¹⁹⁷ 2014	MACDONALD <i>et al.</i> ¹³⁹ 2012
Rosácea (%)	40/114 (35.1)	NE	9 (1.8)	NE	NE	23 (15.5)	NE	NE	NE
Edad de inicio (media, rango)	55.0 (26-78)	59	60 (53-68)	59.6 (29-86)	NE	57.4 (26-81)	56 (21-81)	NE (18-81)	60.4 (31-86)
Prurito (%)	24/50 (48.0)	NE	247 (50.4)	48 (53)	43 (66.1)	100 (67.6)	124 (35)	27 (44)	1 (1.7)
Tricodinia (%)	10/44 (22.7)	NE	51 (10.4)	23 (25)	12 (18.5)	41 (27.7)	71 (20)	13 (21)	1 (1.7)
Eritema perifolicular (%)	28/49 (57.2)	508 (77.3)	397 (81.0)	NE	46 (70.8)	129 (87.2)	NE	45 (73)	NE

Tabla 17. Características epidemiológicas y clínicas de las principales series de AFF publicadas en la literatura y nuestra serie de pacientes (Cont.).

		PRESENTE ESTUDIO	MCSWEENEY <i>et al.</i> ²⁰⁵ 2020	KANTI <i>et al.</i> ²⁰⁴ 2019	MERVIS <i>et al.</i> ²⁶⁶ 2019	STARACE <i>et al.</i> ²¹¹ 2019	IMHOF <i>et al.</i> ²⁰⁹ 2018	VAÑÓ- GALVÁN <i>et al.</i> ⁸⁷ 2014	BANKA <i>et al.</i> ¹⁹⁷ 2014	MACDONALD <i>et al.</i> ¹³⁹ 2012
Hiperqueratosis perifolicular (%)		24/66 (36.3)	119 (16.7)	293 (59.8)	NE	51 (78.5)	56 (37.8)	NE	19 (31)	NE
Alopecia de cejas (%)	Parcial	81 (36.2)	620 (90.6)	280 (58)	63 (69)	34 (52.3)	89 (60.1)	199 (56)	34 (55)	44 (73.3)
	Total	74 (33.0)		117 (24)		22 (33.8)		22 (33.8)	85 (24)	
Alopecia de pestañas (%)		31/153 (20.3)	311 (44.5)	NE	7 (8)	17 (26.1)	14 (9.5)	50 (14)	NE	2 (3)
Alopecia occipital (%)		20/136 (14.7)	178 (25.0)	143 (32)	7 (8)	8 (12.3)	45 (30.4)	53 (15)	NE	4 (6.7)

Tabla 17. Características epidemiológicas y clínicas de las principales series de AFF publicadas en la literatura y nuestra serie de pacientes (Cont.).

	PRESENTE ESTUDIO	MCSWEENEY <i>et al.</i> ²⁰⁵ 2020	KANTI <i>et al.</i> ²⁰⁴ 2019	MERVIS <i>et al.</i> ²⁶⁶ 2019	STARACE <i>et al.</i> ²¹¹ 2019	IMHOF <i>et al.</i> ²⁰⁹ 2018	VAÑÓ- GALVÁN <i>et al.</i> ⁸⁷ 2014	BANKA <i>et al.</i> ¹⁹⁷ 2014	MACDONALD <i>et al.</i> ¹³⁹ 2012
Pérdida de vello en extremidades (%)	101/150 (67.3)	543 (77.5)	209 (42.7)	34 (37)	38 (58.5)	24 (16.2)	85 (24)	12 (19)	15 (25)
Pérdida de vello en axilas/pubis (%)	72-74/147 (49.0-50.3%)	464 (67.0)	236 (48.2)	NE	34 (52.3) 29 (44.6)	23 (15.5)	75 (21)	33 (53)	Sí**
Pápulas faciales (%)	56/151 (37.1)	NE	NE	24 (26)	22 (33.8)	23 (15.5)	2 (14)	NE	NE
Depresión de venas frontales (%)	26/142 (18.3)	NE	NE	3 (3)	NE	NE	NE	NE	NE

Tabla 17. Características epidemiológicas y clínicas de las principales series de AFF publicadas en la literatura y nuestra serie de pacientes (Cont.).

	PRESENTE ESTUDIO	MCSWEENEY <i>et al.</i> ²⁰⁵ 2020	KANTI <i>et al.</i> ²⁰⁴ 2019	MERVIS <i>et al.</i> ²⁶⁶ 2019	STARACE <i>et al.</i> ²¹¹ 2019	IMHOF <i>et al.</i> ²⁰⁹ 2018	VAÑÓ-GALVÁN <i>et al.</i> ⁸⁷ 2014	BANKA <i>et al.</i> ¹⁹⁷ 2014	MACDONALD <i>et al.</i> ¹³⁹ 2012
Liquen plano pigmentoso (%)	5/60 (8.3)	NE	NE	12 (13)	NE	NE	NE	NE	NE
Puntos rojos glabellares (%)	11/41 (26.8)	NE	NE	4 (4)	NE	NE	NE	NE	NE
Eritema difuso (%)	6/33 (18.2)	NE	NE	3 (3)	NE	NE	NE	NE	NE

NE: No especificado *Ooforectomía premenopáusica (menopausia quirúrgica). **No especifica frecuencia.

2 VALORACIÓN DE LOS HALLAZGOS HISTOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS

Los hallazgos histopatológicos observados en nuestras 16 pacientes con AFF son superponibles a los descritos en la literatura. Se observó un infiltrado inflamatorio perifolicular en el 87.5% de las biopsias de piel afectada, con disminución del número de glándulas sebáceas (cuero cabelludo afecto 1.4 vs. 3.1 en cuero cabelludo sano, $p = 0.000$), disminución de los folículos en anagen (cuero cabelludo afecto 1.9 vs. 2.9 en cuero cabelludo sano, $p = 0.001$, y presencia de tractos fibrosos verticales (cuero cabelludo afecto 1.1 vs. 0.3 en cuero cabelludo sano, $p = 0.001$). No se realizó IFD, generalmente negativa.^{242,309}

No hay consenso con respecto a la composición del infiltrado inflamatorio en AFF. Kossard observó que estaba compuesto principalmente de linfocitos T con la misma proporción de células T CD4 + y CD8 +.³ Sin embargo, recientemente Ma *et al.* han descrito una relación CD4 / CD8 invertida debido a un aumento en las células T CD8 +, con diferencias significativas respecto a la población predominante CD4 + en los folículos no afectados en las mismas biopsias.³¹⁰ Precizando la localización, en biopsias de AFF y LPP se ha descrito un aumento significativo de las células CD8 + tanto en el epitelio del infundíbulo como del bulbo y el mesénquima perifolicular en ambos trastornos, sin alteración significativa en el número y el patrón perifolicular de las células CD4 + en comparación con los controles.¹⁵³ Nuestro hallazgo de un infiltrado inflamatorio compuesto tanto por linfocitos CD4 + y CD8 + es coherente con estos resultados, sin embargo, una posible limitación de nuestro estudio es que no especificamos la localización de las células perifoliculares.

En cuanto a las células reguladoras CD4 + FOXP3 +, estudios previos han documentado una proporción de $13.78 \pm 7.42\%$ como la habitual en el cuero cabelludo sano.³⁸³ La distribución de

estas células en folículos pilosos humanos controles no está bien descrita, pero parece reflejar ampliamente la distribución de las células CD4 +, aunque en menor número.¹⁵³ En nuestro estudio hemos observado un aumento relativo de estas células en los infiltrados perifoliculares tanto en biopsias de piel afecta como de cuero cabelludo. Esta observación concuerda con los resultados del trabajo de Harries *et al.*¹⁵³ en el que también se identificó un mayor número de células FOXP3 + en muestras de LPP y AFF en comparación con controles sanos, con una mayor proporción de células FOXP3 + respecto a células CD4 + totales. El papel de esta población celular en las alopecias cicatriciales aún no se ha dilucidado. Curiosamente, se ha informado del mismo aumento paradójico de células reguladoras en otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, la orquitis autoinmune, el liquen plano oral, donde se correlaciona con la actividad de la enfermedad,^{384,385} o el lupus eritematoso discoide, donde parecen acumularse en áreas de fibrosis a través de una vía de señalización mediada por TGF- β .³⁸⁶ En esta situación, las células reguladoras, al intentar suprimir la inflamación en curso, conducirían a la fibrosis a través de un proceso de transición epitelio-mesenquimal también recientemente identificado en LPP y AFF.^{188,387} Estos datos impulsan a una mayor exploración del papel de las células FOXP3 + en la patogénesis de la AFF, la señalización TGF- β y su papel en la transición epitelio-mesenquimal, lo que finalmente ayudará a redefinir los enfoques terapéuticos actuales, con nuevas terapias dirigidas hacia estas dianas patogénicas.

Hoy en día, algunos autores proponen que la AFF constituye un proceso inflamatorio generalizado que afecta a los folículos pilosos terminales y vellosos de toda la superficie corporal, hallazgo que se ha confirmado histológicamente en biopsias de pápulas faciales y de afectación vello corporal.^{233,242,243} Además, en biopsias de cuero cabelludo de apariencia normal de pacientes con AFF y LPP se ha descrito inflamación linfocítica alrededor del istmo / infundíbulo, fibrosis perifolicular y depósitos de mucina.³¹²

Aunque las áreas clínicamente no afectadas del cuero cabelludo generalmente no se evalúan histológicamente en la práctica diaria, en nuestro estudio el 93.8% de las biopsias del cuero cabelludo de áreas de apariencia normal mostraron inflamación perifolicular alrededor del infundíbulo-istmo, en ausencia de lesiones clínicas evidentes. Este hallazgo concuerda con lo observado por Doche *et al.*,³¹² quienes evaluaron histológicamente áreas clínicamente normales de 40 pacientes con LPP y AFF (12 con LPP y 28 con AFF). Encontraron que un 64.2% de los pacientes con AFF mostraban inflamación linfocítica alrededor de la región infundíbulo-ístmica. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la AFF puede no estar restringida a las lesiones clínicamente aparentes y alopécicas, pudiendo ser un proceso generalizado que afecte todo el cuero cabelludo. Sin embargo, a pesar de los hallazgos histopatológicos típicos de inflamación en las áreas clínicamente no afectadas, éstas no mostraron evidencia de alopecia cicatricial en las visitas de seguimiento. Por qué algunas áreas del cuero cabelludo desarrollan alopecia y otras no es una pregunta que aún queda por responder. Además, también es llamativa la falta de relación entre el grado de inflamación histopatológica y los signos clínicos o tricoscópicos de inflamación. Con todos estos resultados, la terapia sistémica debería ser considerada en todos los pacientes con AFF, con fármacos como la dutasterida, de forma precoz, para prevenir la progresión de la enfermedad.

3 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS MÉDICOS Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA

Por el momento, las guías terapéuticas para el manejo de la AFF son limitadas. Además, las diversas opciones terapéuticas recogidas en la literatura científica no han comprobado su efectividad en ensayos clínicos. A día de hoy, el tratamiento de la AFF está enfocado a controlar la progresión de la enfermedad, es decir, a conseguir la estabilización. Si bien lograr la

repoblación debiera ser el objetivo ideal, solo se ha documentado de manera anecdótica en un caso aislado en tratamiento con finasterida 2.5 mg/día junto con una marcada reversión de la atrofia cutánea.³³⁷ De esta manera es especialmente importante el tratamiento precoz en los primeros años de aparición de la enfermedad, para evitar el avance irreversible de la alopecia cicatricial.

En la Tabla 18 se compara la respuesta para los grupos terapéuticos de nuestro estudio con las grandes series publicadas

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura.

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Dutasterida	Presente estudio	Retrospectivo de cohortes	2b	148	0.5-1.0 mg/sem	12 / 24			45.7 / 47.6	
					1.5 mg/sem				60.0 / 56.3	
					2.5-3.5 mg/sem				87.5 / 100.0	
	Maldonado-Cid <i>et al.</i> (2020) ³³⁴	Serie de casos	4	14	Dutasterida 0.5 mg de una a tre v/sem				64.2	
Moreno-Arrones <i>et al.</i> (2017) ¹⁹⁸	Serie de casos	4	106	0.5 mg tres v/sem + espuma de clobetasol al 0.5% dos v/sem		12		31 (29.2)		

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Dutasterida	Vañó-Galván <i>et al.</i> (2014) ⁸⁷	Serie de casos	4	18	0.5 mg/sem			8 (44.4)	10 (55.6)	
	Ladizinski <i>et al.</i> (2013) ¹⁰¹	Serie de casos	4	5	0.5 mg /sem ^a	30			4 (80)	
				3	0.5 mg/sem ^a + doxiciclina	31		2 (66.7)		
				1	0.5 mg/sem ^a + corticoide clase I + tacrolimus tópico	17		1 (100)		
				1	0.5 mg/sem ^a + corticoide clase I	13			1 (100)	

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Dutasterida	Georgala <i>et al.</i> (2009) ³³²	Serie de casos	4	13	0.5 mg/día	18	12	2 (15.3)	6 (46.2)	5 (38.5)
Finasterida	Presente estudio	Retrospectivo de cohortes	2b	9	2.5-5 mg/día	12 / 24			77.8 / 50.0	
	Suchonwanit <i>et al.</i> (2020) ²⁰⁸	Serie de casos	4	15	+ corticoide tópico				11 (73.3)	
	Rakowska <i>et al.</i> (2017) ³³⁶	Serie de casos	4	14	5 mg/día		12		6 (42.9)	
	Vañó-Galván <i>et al.</i> (2014) ⁸⁷	Serie de casos	4	102	2.5-5 mg/día			48 (47.1)	54 (52.9)	

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Finasterida	Ladizinski et al. (2013) ¹⁰¹	Serie de casos	4	1	1.0-2.5 mg/día ^b	3			1 (100)	
				1	1.0-2.5 mg/día ^b + metotrexato	16				1 (100)
				1	1.0-2.5 mg/día ^b + acitretino + imiquimod tópico	20				1 (100)
	Rallis et al. (2010) ³³⁵	Serie de casos	4	5	2.5 mg/día + minoxidil tópico 5%	12	24		3 (60)	2 (40)

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Finasterida	Moreno-Ramírez <i>et al.</i> (2005) ²⁸⁶	Serie de casos	4	7	2.5 mg/día + acetónido de triamcinolona 20 mg/ml tres v/mes + minoxidil 5% dos v/día	24 (12-48)			7 (100)	
	Tosti <i>et al.</i> (2005) ¹⁴⁰	Serie de casos	4	8	2.5 mg/día + minoxidil 2% dos v/día ^c	16-18	12-30		4 (50)	4 (50)
Hidroxicloroquina	Presente estudio	Retrospectivo de cohortes	2b	6	200- 400 mg/día	12 / 24			33.3 / 0.0	

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Hidroxicloroquina	Suchonwanit et al. (2020) ²⁰⁸	Serie de casos	4	9	NE				4 (44.4)	
				29	+ corticoide tópico				23 (79.3)	
				10	+ corticoide intralesional				5 (50)	
				8	+ doxiciclina				3 (37.5)	
				3	+ tacrolimus tópico				1 (33.3)	
				2	+ pioglitazona				1 (50)	

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Hidroxicloroquina	Tolkachjov <i>et al.</i> (2017) ²⁸¹	Serie de casos	4	4	NE + clobetasol tópico o pimecrolimus 1% crema.	Tiempo de estabilización 4.2 meses (2.8-6.1)			3 (75%)	
	Alegre <i>et al.</i> (2017) ¹³⁶	Serie de casos	4	2	200 mg/día	15-18	36		2 (100)	
	Vañó-Galván <i>et al.</i> (2014) ⁸⁷	Serie de casos	4	54	200-400 mg/día			8 (14.8)	32 (59.3)	12 (22.2) ** 2 (3.7) pérdidas

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Hidroxicloroquina	Banka <i>et al.</i> (2014) ¹⁹⁷	Serie de casos	4	2	200 mg/12h + acetónido de triamcinolona intralesional + clobetasol tópico				2 (100)	
	Ladizinski <i>et al.</i> (2013) ¹⁰¹	Serie de casos	4	2	400 mg/día	26	19		2 (100)	
				1	400 mg/día + corticoide clase I + tacrolimus tópico	18			1 (100)	
				1	400 mg/día + corticoide clase I	7			1 (100)	

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Hidroxiclороquina	Dlova <i>et al.</i> (2013) ⁸⁶	Serie de casos	4	20	200 mg/12h	6-12	12-24		5 (25)	15 (75)
	Chiang <i>et al.</i> (2010) ²⁴⁹	Serie de casos	4	11	200 mg/12h		12	5 (45.5)	3 (27.3)	3 (27.3)
	Samrao <i>et al.</i> (2010) ¹³⁷	Serie de casos	4	16	NE	12			5 (31.3)	4 (25.0) *7 (43.8) pérdidas
Cloroquina	Kossard <i>et al.</i> (1997) ³	Serie de casos	4	3	150 mg/día + clobetasol dipropionato + minoxidil 2%	3-9			1 (33.3)	2 (66.7)

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Retinoides	Presente estudio	Retrospectivo de cohortes	2b	2	5-20 mg/día	12 / 24			0.0 / 0.0	
	Rakowska <i>et al.</i> (2017) ³³⁶	Serie de casos	4	29	Isotretinoína 20 mg/día		13.5 (12-16)		23 (79.3)	
				11	Acitretino 20 mg/día		13.5 (12-16)		8 (72.7)	
	Kossard <i>et al.</i> (1997) ³	Serie de casos	4	2	Loción de tretinoína 0.03%					2 (100)
Pioglitazona	Mesinkovska <i>et al.</i> (2015) ¹⁷⁵	Serie de casos	4	4	15 mg/día		15		3 (75)	

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Pioglitazona	Vañó-Galván <i>et al.</i> (2014) ⁸⁷	Serie de casos	4	23	15 mg/día					**Desconocido 23 (100)
Tetraciclinas orales	Presente estudio	Retrospectivo de cohortes	2b	3	Doxiciclina 100 mg/día	12 / 24			100.0 / 0.0	
	Banka <i>et al.</i> (2014) ¹⁹⁷	Serie de casos	4	8	Doxiciclina 100 mg/12h + acetónido de triamcinolona intralesional + clobetasol tópico				8 (100)	
				5	Tetraciclina 500 mg/12h + acetónido de triamcinolona intralesional + clobetasol tópico				5 (100)	

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Tetraciclinas orales	Ladizinski <i>et al.</i> (2013) ¹⁰¹	Serie de casos	4	2	Minociclina + tacrolimus tópico o imiquimod tópico	5-25			1 (50)	1 (50)
	Samrao <i>et al.</i> (2010) ¹³⁷	Serie de casos	4	4	Doxiciclina (NE dosis)	12			1 (25)	1 (25) **2 (50) desconocido
Micofenolato de mofetilo	Samrao <i>et al.</i> (2010) ¹³⁷	Serie de casos	4	5	NE	6			1 (20)	2 parciales 2 no respondedores
Metotrexato	Ladizinski <i>et al.</i> (2013) ¹⁰¹	Serie de casos	4	2	15-25 mg/sem	16 (13-19)			1 (50)	

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Corticoides sistémicos	Tosti <i>et al.</i> (2005) ¹⁴⁰	Serie de casos	4	3	Acetónido de triamcinolona IM 40 mg cada tres sem + minoxidil 2%	6-9	12-30			3 (100)
	Kossard <i>et al.</i> (1997) ³	Serie de casos	4	4	Prednisona 25-50 mg/día		1		2 (50)	2 (50)
Corticoides intralesionales	Suchonwanit <i>et al.</i> (2020) ²⁰⁸	Serie de casos	4	4	NE				1 (25)	
				7	+ corticoide tópico				2 (28.5)	
	Vañó-Galván <i>et al.</i> (2014) ⁸⁷	Serie de casos	4	130	Una infiltración cada 3 - 6 meses. Media de 8 sesiones por paciente.			44 (33.8)	64 (49.2)	6 (4.6) *16 pérdidas (12.3)

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Corticoides intralesionales	Banka <i>et al.</i> (2014) ¹⁹⁷	Serie de casos	4	28	Acetónido de triamcinolona 2.5 mg/ml x 0.5-3 ml cada 6-8 sem + clobetasol propionato tópico 0.05%				28 (100)	
				11	Acetónido de triamcinolona 2.5 mg/ml x 0.5-3 ml cada 6-8 sem + clobetasol propionato tópico 0.05% + tacrolimus tópico 0.1%				11 (100)	
	Tan <i>et al.</i> (2009) ¹⁰⁰	Serie de casos	4	5	Acetónido de triamcinolona 10 mg/ml				3 (60)	** 2 (40) desconocido

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Corticoides intralesionales	Moreno-Ramírez <i>et al.</i> (2005) ²⁸⁶	Serie de casos	4	15	Acetónido de triamcinolona (20 mg/ml tres v/mes) + minoxidil 5% dos v/día	24 (12-48)	24 (12-48)		14 (93.3)	** 1 abandono
Corticoides tópicos	Presente estudio	Retrospectivo de cohortes	2b	56	Clobetasol propionato 0.05% dos v/semana + minoxidil 2-5% solución cinco v/sem	12 / 24			30.4 / 21.7	
	Heppt <i>et al.</i> (2018) ³⁶³	Serie de casos	4	48	Clobetasol propionato o betametasona valerato + pimecrolimus crema 1%.		20 (3-62)	19 (39.6)	12 (25-0)	17 (35.4)

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Corticoides tópicos	Alegre <i>et al.</i> (2017) ¹³⁶	Serie de casos	4	6	Minoxidil 5% - 2% + corticoide clase I		36	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
	Rallis <i>et al.</i> (2010) ³³⁵	Serie de casos	4	6	Clobetasol propionato 0.05% diario	6	24		3 (50)	3 (50)
	Naz <i>et al.</i> (2003) ¹⁰²	Serie de casos	4	2	Acetónido de fluocinolona 0.05% dos v/día	6-12				2 (100)
	Kossard <i>et al.</i> (1997) ³	Serie de casos	4	9	Valerato de betametasona 0.05%					9 (100)
Minoxidil tópico	Kossard <i>et al.</i> (1997) ³	Serie de casos	4	2	Minoxidil 2%					2 (100)

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	N	DOSIS	DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
Trasplante capilar	Audickaite <i>et al.</i> (2019) ³⁶⁷	Serie de casos	4	10	5 FUSS, 5 FUE + tratamiento médico		48			80% pacientes excelente crecimiento a los 6-12 meses. Supervivencia a los 4 años 1 paciente (10%).
	Vañó-Galván <i>et al.</i> (2019) ¹⁸⁴	Serie de casos	4	51	44 FUSS (86%), 7 FUE (14%) + tratamiento médico		38 (24-120)			Supervivencia a 1 año 87% (n=51), 2 años 71% (n=51), 3 años 60% (n=38), 5 años 41% (n=12).
	Jiménez e tal (2013) ¹⁸³	Serie de casos	4	3	50 UF, 80 UF + tratamiento médico					Pérdida del trasplante a los 4 años

Tabla 18. Respuesta de la AFF a las diversas modalidades de tratamiento de nuestra serie y publicadas en la literatura (Cont.).

TRATAMIENTO	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA		DURACIÓN (MESES)	SEGUIMIENTO (MESES)	MEJORÍA N (%)	ESTABILIZACIÓN N (%)	PROGRESIÓN N (%)
			N	DOSIS					
No tratamiento	Rallis et al. (2010) ³³⁵	Serie de casos	4	6 Ninguno		24		6 (100)	

a. Dutasterida 0.5 mg/día durante 2 semanas seguidos de 0.5 mg/semana. b. En combinación con anticonceptivos orales por tratarse de mujeres premenopáusicas. c. Junto a finasterida 2.5 mg/día en pacientes con AAG. d. La frecuencia de aplicación se estableció en función de la actividad de la enfermedad, comenzando desde 3 veces/semana en pacientes con alta actividad, reduciendo a 2 aplicaciones por semana de corticoide alternando con el inhibidor de calcineurina 2 veces/ semana, posteriormente el corticoide tópico se redujo a una vez por semana y finalmente se suspendió, conservando la aplicación de pimecrolimus 2 veces/ semana para el mantenimiento a largo plazo. IM: Intramuscular. NE: No específica. UF: unidad folicular. FUSS: Follicular Unit Strip Surgery. FUE: Follicular Unit Extraction.

Niveles de evidencia según el Centro de Medicina basada en la evidencia de Oxford (OCEBM): 1a. Revisión sistemática con homogeneidad de ensayos clínicos aleatorizados. 1b. Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho 1c. Eficiencia demostrada por la práctica clínica. 2a. Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de cohortes. 2b. Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad. 2c. Estudios ecológicos o de resultados en salud. 3a. Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de casos y controles. 3b. Estudio de casos y controles. 4. Serie de casos o estudios de cohortes y casos controles de baja calidad. 5. Opinión de expertos sin valoración crítica explícita ni basada en la fisiología ni en trabajo de investigación juicioso ni en “principios fundamentales”.

3.1 ESTABILIZACIÓN DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

A pesar de las diferentes líneas de tratamiento realizadas, hemos demostrado en nuestro estudio que el tratamiento con dutasterida alcanza un mayor éxito terapéutico que el resto de tratamientos o no tratamientos con una tasa de respuesta clínica del 61.5% a los 12 meses de tratamiento y del 57.1% a los 24 meses de tratamiento. La dosis semanal de dutasterida osciló entre una dosis de 0.5 mg por semana y una dosis de 0.5 mg al día y la estabilización mostró una asociación significativa con una dosis creciente de dutasterida, mostrando una mayor tasa de respuesta con un tratamiento semanal de 5 ó 7 dosis de 0.5 mg (87.5% en región frontal, 90.6% en región lateral derecha y 84.4% en región lateral izquierda). En cuanto a los efectos secundarios, solamente se describieron en dos pacientes (1.4%), fueron de carácter leve y se resolvieron sin suspender el tratamiento. Una limitación de nuestro estudio es que la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento combinado con corticoides tópicos, minoxidil tópico, pimecrolimus tópico o acetónido de triamcinolona intralesional, por lo que la respuesta clínica no se puede atribuir exclusivamente a la dutasterida. No obstante, los pacientes del grupo “no dutasterida” también recibieron los mismos tratamientos tópicos y con la misma pauta.

El resto de terapias se sitúan muy por detrás en cuanto al número de pacientes tratados. El siguiente grupo de pacientes más numeroso en nuestro estudio fue aquel sin ningún tratamiento sistémico, pero con tratamiento tópico. Este tratamiento fue el mismo que el realizado por los pacientes con tratamiento sistémico y consistió en la aplicación combinada de minoxidil 5% o 2% con solución de propionato de clobetasol 0.05% o inhibidor de la calcineurina (pimecrolimus 1% o tacrolimus 0.1%) o inyecciones de acetónido de triamcinolona intralesional 4-8 mg/ml cada 3 meses. Con este tratamiento se obtuvieron tasas de respuesta entre el 30.4-41.1% a los 12 meses, pero disminuyeron hasta 21.7%-26.1% a los 24 meses de seguimiento.

La finasterida a dosis de 2.5-5 mg/día fue el tratamiento de elección en 9 pacientes, con una tasa de respuesta a nivel frontal del 77.8% a los 12 meses, pero del 50% a los 24 meses. Si revisamos la literatura comprobamos que los estudios anteriores muestran una tasa de respuesta variable, Sin embargo, el estudio con mayor tamaño muestral (102 pacientes) de Vañó-Galván et al.⁸⁷ mostró resultados comparables, con una tasa de estabilización del 52.9% en 102 pacientes a dosis de 2.5-5 mg/día.

Con la hidroxicloroquina, a dosis de 200-400 mg/día, obtuvimos respuesta en 2 (33.3%) de los 6 pacientes tratados con ella para la zona frontal a los 12 meses de tratamiento, pero la respuesta no se mantuvo a los 24 meses. Existe en la literatura una amplia variabilidad de respuesta desde el 25%-100% de los pacientes tratados, a dosis de 200-400 mg/día en monoterapia o combinado con tratamiento corticoideo tópico o intralesional, en pequeñas series de pacientes.^{86,87,101,136,137,197,208,249} En un futuro, sería recomendable realizar un estudio con un amplio tamaño muestral y tratamiento homogéneo para valorar la respuesta a este tratamiento.

Se utilizó doxiciclina 100 mg/día en 3 pacientes, con buena respuesta al tratamiento en todos ellos a los 12 meses, pero progresión a los 24 meses. El bajo número de pacientes de nuestro estudio y de casos en la literatura tratados con esta terapia no apoya el uso de este fármaco como primera línea para el tratamiento de la AFF.

La isotretinoína oral, a dosis de 5-20 mg/día, fue el tratamiento de elección en 2 pacientes sin obtenerse ninguna estabilización. Hasta el momento, solo un estudio ha informado estabilización de la AFF con retinoides orales. Rakowska *et al.*⁶⁶ documentaron una estabilización en el 76% de los pacientes tratados con isotretinoína 20 mg/día y el 73% de los pacientes tratados con acitretina 20 mg/día frente al 43% de los pacientes tratados con finasterida 5 mg/día. Sin embargo, parece que la isotretinoína oral podría jugar un papel fundamental en el

tratamiento de las pápulas faciales, a dosis bajas en torno a 10 mg cada 48 horas o incluso inferiores, por ser la manifestación de glándulas sebáceas hipertróficas.^{74,75}

Los corticoides orales, el metotrexato, el micofenolato de mofetilo y la pioglitazona, bajo nuestra experiencia, no están posicionados en el tratamiento de la AFF como lo pueden estar en el tratamiento de otras alopecias.

3.2 VELOCIDAD DE PROGRESIÓN DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

La historia natural de la AFF sin tratamiento solo se conoce en un pequeño número de pacientes. Actualmente, está aceptada la teoría de que la AFF se presenta con un ritmo de retroceso lineal y constante de la línea de implantación frontal y temporal, aunque en la mayoría de pacientes parece que la enfermedad finalmente se estabiliza. Sin embargo, el grado en que la alopecia progresa antes de la estabilización aún no se conoce.

En la Tabla 19 se recogen las tasas de progresión descritas hasta el momento en pacientes no estabilizados según diferentes tratamientos o no tratamiento.

En nuestra serie de pacientes, la tasa de progresión en los pacientes no respondedores tratados con dutasterida fue, de manera global, 3.87 mm/año (2.40-6.48) frente a 7.5 mm/año (3.00-15.00) en pacientes sin tratamiento sistémico y 4.81 (1.70-17.09) en pacientes con otras terapias sistémicas, con significación estadística en la ralentización de la progresión. Nuestros datos concuerdan con lo publicado previamente en la literatura, con tasas de progresión menores para el tratamiento con dutasterida que para otros tratamientos o no tratamiento y progresión mínima con un régimen de tratamiento de dutasterida diario. Todos estos datos apoyan la eficacia de la dutasterida como tratamiento oral de la AFF, con una respuesta dependiente de la dosis.

Tabla 19. Progresión anual de la AFF en ausencia de tratamiento y con diferentes tratamientos tópicos y sistémicos.

AUTOR	N	TRATAMIENTO	PROGRESIÓN (mm/año)
Tan et al.(2009)¹⁰⁰	18	Corticoides no sistémicos, tacrolimus tópico o hidroxicloroquina	10.8 (rango 3.6-20.4)
Georgala et al.(2009)³³²	5	Dutasterida 0.5 mg/día	2.4
MacDonald et al.(2012)¹³⁹	11	Sin tratamiento antiandrógeno aunque con otras terapias sistémicas y tópicas	9.5 (rango 1-25)
Vañó-Galván et al.(2014)⁸⁷	18	No tratamiento	10.5 (2-21)
Moreno-Arrones et al.(2017)¹⁹⁸	106	Dutasterida 0.5 mg tres veces en semana + espuma de clobetasol 17-propionato al 0.05% dos veces por semana	Frontal: 7.2 Laterales: 3.6
Presente estudio	57	Dutasterida 0.5 mg de una a siete veces por semana.	Frontal: 3.87 (2.4-6.48) Lateral derecho: 2.31 (0.00-6.00) Lateral izquierdo: 2.61 (0.00-6.33)

3.3 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA FAVORABLE A DUTASTERIDA

Aunque no era el objetivo principal de este estudio, no hemos identificado ningún factor que asocie una respuesta terapéutica favorable al tratamiento con dutasterida oral en la AFF. No hemos podido comparar nuestros resultados con la literatura disponible ya que, por el momento, no existen estudios que analicen factores pronósticos asociados a una mejor respuesta terapéutica a dutasterida oral. Hasta el momento, la edad del paciente,³⁷⁴ edad de inicio de la enfermedad,³⁷⁴ bajo nivel educativo,³⁷⁴ índice de masa corporal,³⁷⁴ patrón clínico de AFF,¹⁹⁸ y la afectación de vello corporal⁸⁷ son factores pronósticos descritos de AFF. No encontramos ningún factor pronóstico de respuesta a dutasterida. Sin embargo, no se pudieron recuperar los datos sobre el patrón clínico en aproximadamente un cuarto de nuestros pacientes. Los estudios futuros deberán evaluar si el patrón clínico influye en la respuesta al tratamiento. Por otro lado, parece lógico pensar que el pronóstico sea peor cuanto más avanzada esté la cicatrización cuando se inicia el tratamiento.

3.4 POSIBLE MECANISMO DE ACCIÓN DE DUTASTERIDA EN LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

El mecanismo de acción de la dutasterida en la AFF aún no se conoce con seguridad. Considerando la participación preferencial de la implantación de la línea del cabello fronto-temporal, la alta prevalencia de AFF en mujeres postmenopáusicas,^{87,140} y la mayor incidencia de menopausia precoz,^{99,377} se ha propuesto que un estímulo relacionado con un exceso androgénico sería el desencadenante de la aparición de AFF. Según esta hipótesis, un estímulo antigénico, actualmente desconocido pero relacionado con un exceso androgénico, desencadenaría una reacción liquenoide en individuos genéticamente susceptibles.³⁷⁷ La

dutasterida podría interferir con la vía patogénica de la AFF al actuar contra la influencia androgénica en los folículos pilosos dependientes de andrógenos del cuero cabelludo frontal.³⁷⁷

Parece que existe una afectación preferencial del infiltrado inflamatorio linfocítico por los folículos pilosos vellosos e intermedios, a diferencia de los pelos terminales.¹⁴⁰ Esta susceptibilidad no se conoce si está relacionada con el tamaño del folículo o con una duración más corta de la fase de anagen. Según la hipótesis anterior, el folículo piloso veloso o intermedio podría expresar ciertos marcadores o antígenos que inducirían una reacción linfocítica que conduciría a la destrucción folicular y cicatrización. La dutasterida, al inhibir la conversión periférica de testosterona en dihidrotestosterona, revierte la miniaturización, es decir, convierte los pelos vellosos e intermedios en pelos terminales y prolonga la duración de la fase de anagen con lo que podría contribuir a un proceso de rescate folicular en esta alopecia cicatricial.

Otra posible justificación de la efectividad de los 5 α R en el manejo de AFF es la teoría de la deficiencia de estrógenos microambientales.¹³⁵ Los 5 α R inhiben la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, lo que lleva a niveles más altos de testosterona en el cuero cabelludo. Esta testosterona acumulada se convierte en estradiol por la aromatasa. El resultado es que los 5 α R aumentan el nivel de estrógenos en el microambiente del cuero cabelludo.

Dado que en pacientes premenopáusicas no se han encontrado niveles hormonales séricos alterados, los niveles de hormonas sexuales no parecen estar directamente implicados en la patogenia de la AFF.¹³³ La hipótesis anterior defiende una posible participación androgénica por un mecanismo local, es decir, por una susceptibilidad específica de los folículos pilosos a los andrógenos.

Además, los 5 α R podrían tener un efecto adicional antifibrótico beneficioso en esta alopecia cicatricial. Hasta el momento existe evidencia de que los 5 α R tienen un efecto inhibitorio de la

fibrosis perifolicular inducida por andrógenos en pacientes con AAG.¹⁹² Estudios *in vitro* en biopsias de cuero cabelludo de pacientes sanos han demostrado que disminuyen la síntesis de procolágeno inducido por testosterona y TGF- β 1.¹⁹²

La FAPD es una variante de alopecia cicatricial que comparte muchas características con la AFF, ya que ambas se clasifican como alopecias cicatriciales linfocíticas, variantes del LPP, pero en una distribución de AAG de patrón típicamente femenino en la FAPD y masculino en la AFF. Al igual que en la AFF en la FAPD se ha descrito la afectación selectiva de los pelos miniaturizados por el infiltrado inflamatorio liquenoide, y se ha informado de una mejoría con antiandrógenos en casos de pacientes con FAPD.³²⁴

Por otro lado, hay algunos hallazgos discordantes con esta teoría. En primer lugar, la mejoría de las cejas informada en otros trabajos tras tratamiento con dutasterida oral no puede ser explicada por la hipótesis mencionada anteriormente,^{332,333} ya que hasta el momento no se ha documentado que el proceso de miniaturización de la AAG se produzca en las cejas y que la dutasterida revierta la miniaturización de un folículo veloso o intermedio en esta localización. En segundo lugar, aunque se ha observado que los folículos velosos e intermedios se ven afectados con mayor frecuencia por el infiltrado inflamatorio, también se ha demostrado afectación de los folículos terminales en biopsias de pacientes con AFF.¹⁶⁵ Finalmente, se sabe que la AFF afecta a la línea de implantación occipital del cuero cabelludo, así como al vello corporal, áreas consideradas como independientes de los andrógenos. Cabe señalar que en esta teoría el papel del estímulo androgénico sería actuar como desencadenante del posterior ataque inmunológico contra el folículo piloso e incluso folículos pilosos del resto de la superficie corporal.

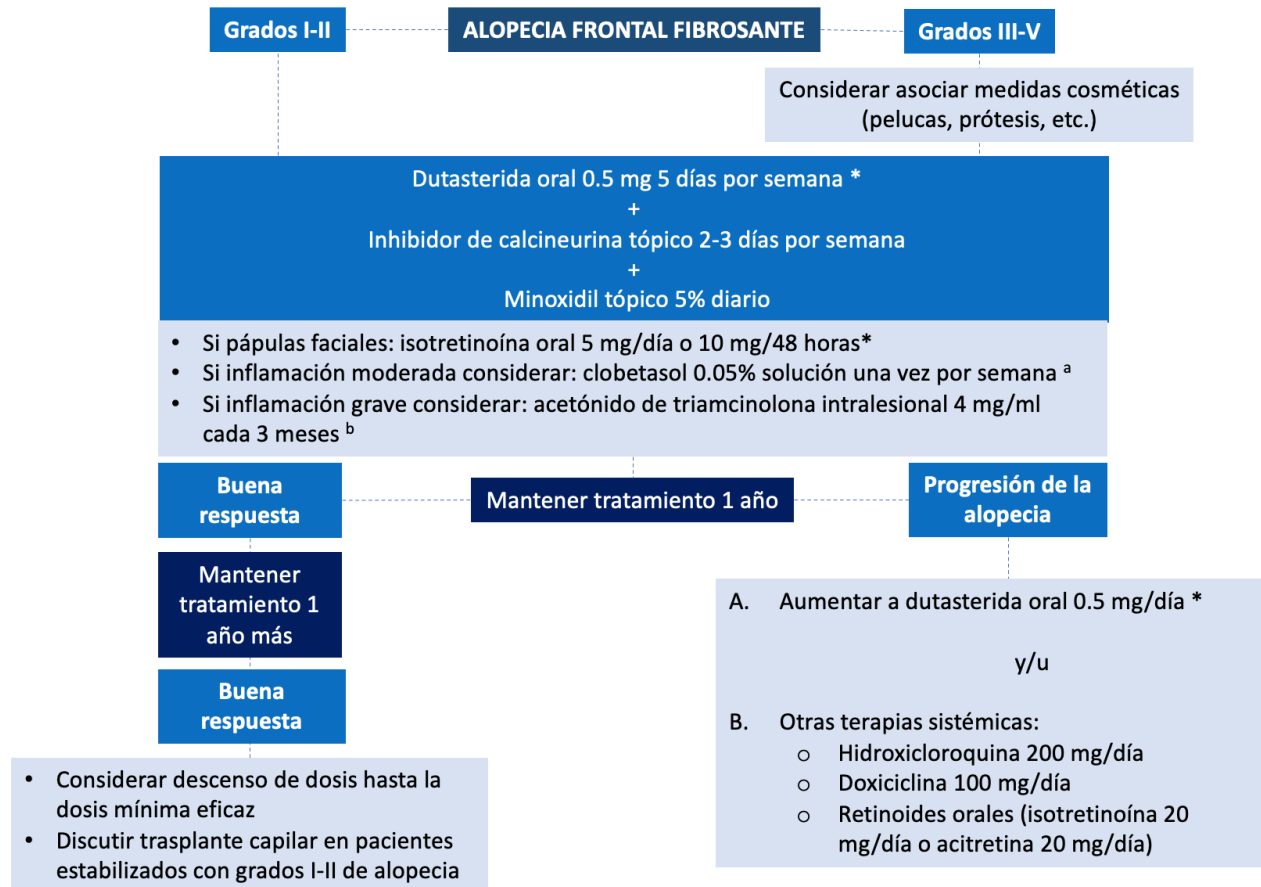
Por tanto, es necesario realizar más estudios para comprender la patogenia exacta de la enfermedad, el potencial papel de los andrógenos en el desarrollo de la AFF y de las reacciones

inflamatorias en el cuero cabelludo y la función terapéutica de la dutasterida. Hasta entonces, la dutasterida ofrece una buena opción terapéutica para detener el proceso patológico de la AFF de forma indirecta.

3.5 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

Antes de comenzar el tratamiento, se deben tomar fotografías y medidas frontal y laterales del paciente para realizar un seguimiento objetivo de la respuesta terapéutica. Una vez establecido el grado alopecia, se debe iniciar el tratamiento precozmente para evitar la destrucción irreversible de los folículos pilosos. Hemos elaborado un algoritmo terapéutico basado en los resultados de este estudio y las evidencias de la literatura (Figura 13).

Figura 13. Propuesta de algoritmo terapéutico para la AFF.



*Evitar si deseo gestacional.

^a Inflamación moderada: signos inflamatorios no clínicamente evidentes pero presentes en tricoscopia.

^b Inflamación grave: signos inflamatorios evidentes en la exploración clínica y tricoscópica.

4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se deben reconocer algunas limitaciones en este trabajo de investigación:

1. Una de las principales limitaciones es el diseño observacional y retrospectivo condicionado por la lenta progresión de la enfermedad, así como la escasa representación de pacientes varones. A pesar de ello, los datos corresponden al seguimiento de la práctica clínica habitual, lo cual aumenta el valor del estudio.
2. En segundo lugar, todos los pacientes recibieron tratamiento tópico, por lo que la eficacia comunicada, tanto en pacientes con dutasterida como sin dutasterida, es el resultado del tratamiento sistémico, tópico e intralesional. Sin embargo, el tratamiento tópico entre los grupos de tratamientos fue uniforme.
3. Otra potencial limitación es la escasez de datos sobre el patrón clínico de la AFF, el cual fue reconocido en 2017 como un factor pronóstico de AFF. Afortunadamente, pudimos recuperar aproximadamente el 75% de la información sobre esta variable.
4. Las limitaciones de nuestro estudio histológico incluyen el procesado en secciones verticales para la evaluación de la inflamación y la evaluación por un único patólogo y un dermatólogo especialista en Anatomía Patológica. Otra limitación es la ausencia de un grupo de control, pero nuestro objetivo fue comparar la histopatología entre el cuero cabelludo afectado y no afectado, con control intrapaciente. Es controvertido si nuestros hallazgos podrían representar AFF con LPP concomitante. Sin embargo, la evaluación tricoscópica del cuero cabelludo no afectado no sugirió alopecia cicatricial en el momento de realización de las biopsias.

CONCLUSIONES

1. El perfil clínico de nuestra cohorte de pacientes con alopecia frontal fibrosante fue similar al descrito en la literatura, predominando las mujeres postmenopáusicas.
2. Se encontró afectación histológica compatible con alopecia frontal fibrosante en cuero cabelludo aparentemente sano de pacientes con alopecia frontal fibrosante.
3. La dutasterida oral fue el tratamiento más eficaz para conseguir la estabilización de la alopecia frontal fibrosante en comparación con otros tratamientos sistémicos y con la ausencia de tratamiento sistémico.
4. La respuesta a dutasterida oral fue dependiente de la dosis.
5. La dutasterida oral fue bien tolerada en todos los pacientes.
6. No se identificaron factores predictivos de respuesta terapéutica favorable a dutasterida oral.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La alopecia frontal fibrosante (AFF) es un tipo de alopecia cicatricial primaria caracterizada clínicamente por la aparición de una banda de alopecia en la línea de implantación capilar fronto-temporal, y, con menor frecuencia, alopecia de cejas, axilas, área púbica y extremidades, por lo que algunos autores proponen que se trata de un proceso inflamatorio generalizado que afecta a los folículos pilosos de toda la superficie cutánea.

La etiología de la AFF es desconocida, aunque se han descrito diferentes hipótesis etiopatogénicas. Estas hipótesis coinciden en que, tras un desencadenante inicial desconocido, se produce una cadena de eventos que conduce a la destrucción, mediada por linfocitos T, de las células madre foliculares localizadas en el *bulge*. El papel de las hormonas sexuales es incierto, aunque existen varias teorías que apoyan un posible desencadenante antigénico androgénico. Considerando la afectación preferente de la implantación de la línea del cabello fronto-temporal, la alta prevalencia de AFF en mujeres postmenopáusicas y la mayor incidencia de menopausia precoz, se ha propuesto la hipótesis de que un estímulo androgénico actualmente desconocido desencadenaría una reacción liquenoide en individuos genéticamente susceptibles.

El tratamiento de la AFF es un reto, habiéndose probado tanto tratamientos tópicos (corticoides, minoxidil, inhibidores de la calcineurina), como terapias sistémicas con diferentes dianas (hidroxicloroquina, corticoides orales, retinoides, ...). Hasta la fecha, los fármacos inhibidores de la 5 α -reductasa (15 α R), finasterida y dutasterida, son los que han demostrado mayor efectividad en el control de la enfermedad. Estos fármacos podrían interferir con la vía patogénica de la AFF

al inhibir la acción hormonal androgénica en los folículos pilosos. Dado que dutasterida es un inhibidor más potente de las tres isoformas de la enzima 5 α -reductasa en comparación a finasterida, podría ser más efectiva en el tratamiento de la AFF que esta última.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

La afectación histológica de folículos pilosos terminales y vellosos evidenciada en biopsias de pápulas faciales y vello corporal de pacientes con AFF^{233,242,243} refuerza la hipótesis de que la AFF se trata de una enfermedad generalizada. Por ello, cabe la posibilidad de que la AFF pueda ser un proceso que afecte todo el cuero cabelludo. El objetivo de nuestro trabajo histológico fue describir hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos de cuero cabelludo clínicamente afectado y no afectado de pacientes con AFF sin tratamiento previo.

Por otro lado, el número de trabajos que informan sobre el tratamiento con dutasterida oral en AFF es limitado, tratándose en su mayoría de cortas series de casos. Las dosis de dutasterida descrita es variable y, en todos los trabajos, los pacientes recibieron además otras terapias adyuvantes. Se debe considerar que, dada la tendencia de la AFF a la estabilización espontánea, algunas de las respuestas terapéuticas descritas podrían haber sido resultado del curso natural de la enfermedad hacia la estabilización espontánea. Por tanto, es necesaria una evaluación exhaustiva de la efectividad y seguridad de dutasterida como tratamiento de la AFF. Los objetivos de nuestro trabajo fueron describir el perfil clínico-epidemiológico de nuestra cohorte de pacientes con alopecia frontal fibrosante, describir los principales hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos de cuero cabelludo clínicamente afectado y no afectado de pacientes con AFF sin tratamiento previo, describir la respuesta al tratamiento con dutasterida y compararla con otros tratamientos sistémicos y la ausencia de tratamiento sistémico en pacientes diagnosticados de AFF en la práctica clínica habitual, analizar la dosis más efectiva de dutasterida

oral, describir la seguridad de dutasterida oral e identificar factores predictivos de una respuesta terapéutica favorable a dutasterida oral.

MÉTODOS

Se diseñaron dos estudios simultáneos. Un estudio histológico en pacientes con duda diagnóstica de AFF en los que se requirió de biopsia cutánea para la confirmación del diagnóstico de la enfermedad. En todos los pacientes se obtuvieron dos muestras: una de la zona del vértex y otra del borde frontal activo de alopecia, como control intrapaciente. Se utilizaron las siguientes tinciones: hematoxilina-eosina, CD4, CD8 y FOXP3.

En segundo lugar, se realizó un estudio clínico-terapéutico observacional retrospectivo que incluyó pacientes diagnosticados de AFF en la Unidad de Tricología del servicio de Dermatología del Hospital Ramón y Cajal y el Grupo de Dermatología Pedro Jaén. Solamente se incluyeron pacientes con un seguimiento mínimo de 12 meses. Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas, terapéuticas y evolutivas. Asimismo, se recogieron fotografías digitales clínicas y tricoscópicas de todos los pacientes. La respuesta terapéutica se evaluó de acuerdo con la estabilización de la recesión de la línea de implantación del cabello.

RESULTADOS

Un total de 16 mujeres participaron en el estudio histológico. Se observó una dermatitis de la interfase liquenoide que afectaba al infundíbulo / istmo folicular tanto en las áreas afectadas como en las no afectadas (87.5 vs 93.8%, $p > 0.05$), aunque la gravedad fue mayor en el cuero cabelludo afectado (1.9 frente a 1.1, $p = 0.034$). La inmunohistoquímica mostró un aumento relativo de las células T CD4 + perivasculares y perifoliculares en comparación con las células T CD8 +.

RESUMEN

En el estudio clínico-terapéutico se recogieron un total de 224 pacientes (222 mujeres, 89.7% postmenopáusicas) con una media de edad de 61.2 años (DE = 10.6), y una mediana de seguimiento en consulta de 24.0 meses (P_{25} - P_{75} = 13.0-38.3). Adicionalmente a la recesión fronto-temporal, se observó una recesión occipital concomitante en 14.7%, alopecia de cejas en 81.2% y de pestañas en 20.3% de los pacientes. La pérdida de vello en las extremidades se documentó en el 67.3%, de vello axilar en el 50.3% y de vello púbico en el 49.0%. La tasa de estabilización para las regiones frontal, temporal derecha e izquierda después de 12 meses fue 61.5% 64.2% y 61.5% en el grupo de dutasterida (n = 148), 60.0%, 35.0% y 35.0% con otras terapias sistémicas (n = 20) y 30.4%, 41.1% y 37.5% sin tratamiento sistémico (n = 56) (p = 0.000, 0.006 y 0.006, respectivamente). La estabilización mostró una asociación estadísticamente significativa con el aumento de la dosis de dutasterida (87.5%, 90.6% y 84.4% con un tratamiento semanal de 5 o 7 dosis de 0.5 mg (n = 32, p = 0.000). En pacientes no estabilizados se calculó la tasa de progresión de la alopecia en milímetros por año, representando de manera global para dutasterida 3.87 mm/año (2.40-6.48), 7.5 mm/año (3.00-15.00) en pacientes sin tratamiento sistémico y 4.81 (1.70-17.09) en pacientes con otras terapias sistémicas, con significación estadística en la ralentización de la progresión (p = 0.006). Por último, se realizó un análisis multivariante de tipo regresión logística con la edad de consulta, alopecia de cejas y dosis semanal de dutasterida. La única variable estadísticamente significativa para la respuesta a dutasterida fue la dosis semanal de tratamiento (p = 0.006). La dutasterida fue bien tolerada en todos los pacientes.

CONCLUSIONES

1. El perfil clínico de nuestra cohorte de pacientes con alopecia frontal fibrosante fue similar al descrito en la literatura, predominando las mujeres postmenopáusicas.

2. Se encontró afectación histológica compatible con alopecia frontal fibrosante en cuero cabelludo aparentemente sano de pacientes con alopecia frontal fibrosante.
3. La dutasterida oral fue el tratamiento más eficaz para conseguir la estabilización de la alopecia frontal fibrosante en comparación con otros tratamientos sistémicos y con la ausencia de tratamiento sistémico.
4. La respuesta a dutasterida oral fue dependiente de la dosis.
5. La dutasterida oral fue bien tolerada en todos los pacientes.
6. No se identificaron factores predictivos de respuesta terapéutica favorable a dutasterida oral.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Frontal fibrosing alopecia (FFA) is a type of primary cicatricial alopecia characterized by scarring alopecia of the fronto-temporal hairline, and, less frequently, alopecia of the eyebrows, armpits, pubic area and extremities. For this reason, some authors propose that FFA represents a generalized inflammatory process that involves hairs of the entire cutaneous surface.

The etiology of FFA is unknown, although different hypotheses have been described. These hypotheses accord that after an unknown initial trigger, a chain of events leads to the destruction of the follicular stem cells located in the bulge mediated by T lymphocytes. The role of sex hormones is uncertain, although several theories support a possible androgenic trigger. Considering the preferential involvement of the fronto-temporal hairline, the high prevalence of FFA in postmenopausal women, and the higher incidence of early menopause, it has been proposed that a currently unknown androgenic stimulus would trigger a lichenoid reaction in genetically susceptible individuals.

Treatment of FFA is a challenge, having tried both topical treatments (corticosteroids, minoxidil, calcineurin inhibitors), as well as systemic therapies with different targets (hydroxychloroquine, corticosteroids, retinoids, ...). To date, 5-alpha reductase inhibitors (5 α RI), finasteride and dutasteride, have shown the greatest effectiveness in controlling the disease. These drugs may interfere with the pathogenic FFA pathway by inhibiting the action of androgens in hair follicles. Since dutasteride is a more potent inhibitor of the three isoforms of the 5 α -reductase enzyme compared to finasteride it may be more effective in treating FFA.

WORK HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

The histological involvement of terminal and villous hair follicles showed in biopsies of facial papules and body hair from patients with FFA,^{233,242,243} supports the hypothesis that FFA might be a generalized disease. Therefore, it is possible that FFA may be a process that affects the entire scalp. The objective of our histological study was to describe histological and immunohistochemical findings of clinically affected and unaffected scalp of patients with FFA without previous treatment.

On the other hand, there are few studies on dutasteride treatment for FFA and most of them are short series of cases. The dose of dutasteride described is variable and patients received adjuvant therapy to dutasteride in all studies. Moreover, as FFA tends to stabilize spontaneously, some of the therapeutic responses could have been the natural course of the disease. Therefore, a thorough evaluation of the effectiveness and safety of dutasteride as a treatment for FFA is necessary. The objectives of our study were to describe the clinical and epidemiological profile of our series of patients with FFA, describe the main histological and immunohistochemical findings of clinically affected and unaffected scalp of patients with FFA without previous treatment, describe the response to oral dutasteride and compare it with other systemic treatments and no systemic treatment, analyze the most effective dose of oral dutasteride, describe the safety of oral dutasteride and identify predictive factors of a positive therapeutic response to oral dutasteride.

METHODS

Two simultaneous studies were designed. A histological study was performed in patients with a doubtful diagnosis of FFA in whom a skin biopsy was required to confirm the disease. Two samples were obtained from all patients: one from the vertex area and the other from the active

edge of the alopecia. The study was prepared with the following stains: hematoxylin-eosin, CD4, CD8 and FOXP3.

Secondly, a retrospective observational clinical and therapeutic study was designed including patients diagnosed with FFA in the Trichology Unit of the Dermatology department of the University Hospital Ramón y Cajal and Pedro Jaén Dermatology Group. Only patients with a minimum follow-up of 12 months were included. Epidemiological, clinical and therapeutic variables were collected. Clinical and trichoscopic images of all patients were compiled. Therapeutic response was evaluated according to the stabilization of the recession of the hairline.

RESULTS

The histological study included a total of 16 women. A lichenoid interface dermatitis affecting the follicular infundibulum/isthmus was observed in both affected and unaffected areas (87.5 vs 93.8%, $p > 0.05$), although the severity was higher on the affected scalp (1.9 versus 1.1, $p = 0.034$). Immunohistochemistry showed a relative increase in perivascular and perifollicular CD4 + cells compared to CD8 + cells.

A total of 224 patients (222 women, 89.7% postmenopausal) were included in the clinical and thereapeutic study with a mean age of 61.2 years (SD = 10.6), and a median follow-up of 24.0 months (P_{25} - P_{75} = 13.0-38.3). In addition to the fronto-temporal recession, occipital alopecia was observed in 14.7%, eyebrow alopecia in 81.2% and eyelash alopecia in 20.3% of patients. Hair loss on extremities was described in 67.3% of patients, and axillary hair loss in 50.3% and pubic hair loss in 48.0%.

ABSTRACT

The stabilization rate for the frontal, right and left temporal regions after 12 months was 61.5% 64.2% and 61.5% in the dutasteride group (n = 148), 60.0%, 35.0% and 35.0% with other systemic therapies (n = 20) and 30.4%, 41.1% and 37.5% without systemic treatment (n = 56) (p = 0.000, 0.006 and 0.006, respectively). Stabilization showed a statistically significant association with an increasing dose of dutasteride (87.5%, 90.6% and 84.4% with a weekly treatment of 5 or 7 doses of 0.5 mg (n = 32, p = 0.000). In non-stabilized patients, the rate of progression was calculated in millimeters per year, representing for dutasteride 3.87 mm/year (2.40-6.48), 7.5 mm/year (3.00-15.00) in patients without systemic treatment, and 4.81 (1.70-17.09) in patients with other systemic therapies, with statistical significance (p = 0.006). Finally, a multivariate logistic regression analysis including age of consultation, eyebrow alopecia, and weekly dose of dutasteride was performed to analyze predictive factors associated with a positive therapeutic response. The only statistically significant variable was the dose of dutasteride (p = 0.006). Dutasteride was well tolerated in all patients.

CONCLUSIONS

1. The clinical profile of our series of patients with frontal fibrosing alopecia was similar to the literature. Postmenopausal women were the most prevalent in the series.
2. Histological involvement consistent with frontal fibrosing alopecia was found in apparently healthy scalp of patients with frontal fibrosing alopecia.
3. Oral dutasteride was the most effective treatment in achieving stabilization of frontal fibrosing alopecia compared to other systemic treatments or no systemic treatment.
4. The response to oral dutasteride was dose-dependent.
5. Dutasteride was well tolerated in all patients.

6. No predictive factors associated with a positive therapeutic response were identified.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol*. 1994 Jun;130(6):770–4.
2. Feldmann R, Harms M, Saurat JH. [Postmenopausal frontal fibrosing alopecia]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 1996 Jul;47(7):533–6.
3. Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jan;36(1):59–66.
4. Serrano-Falcón C, Serrano-Ortega S. [Did the Duchess of Urbino have frontal fibrosing alopecia?]. *Actas Dermosifiliogr*. 2008 Nov;99(9):737–8.
5. Nazzaro G, Veraldi S. Frontal Fibrosing Alopecia-The Fashion of the Renaissance. *JAMA Dermatol*. 2017 Nov 1;153(11):1105.
6. Campbell V, McKenna K. The Mona Lisa: an example of frontal fibrosing alopecia masquerading as Renaissance fashion? *Clin Exp Dermatol*. 2019 Aug 22;
7. Faulkner CF, Wilson NJ, Jones SK. Frontal fibrosing alopecia associated with cutaneous lichen planus in a premenopausal woman. *Australas J Dermatol*. 2002 Feb;43(1):65–7.
8. Stockmeier M, Kunte C, Sander CA, Wolff H. [Kossard frontal fibrosing alopecia in a man]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 2002 Jun;53(6):409–11.
9. Tosti A, Piraccini BM, Iorizzo M, Misciali C. Frontal fibrosing alopecia in postmenopausal women. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Jan;52(1):55–60.

10. Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jan;36(1):59–66.
11. Moreno-Ramírez D, Camacho Martínez F. Frontal fibrosing alopecia: a survey in 16 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2005 Nov;19(6):700–5.
12. Jumez N, Bessis D, Guillot B. [Frontal fibrosing alopecia is not always post-menopausal]. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Mar;132(3):263.
13. Kossard S, Shiell RC. Frontal fibrosing alopecia developing after hair transplantation for androgenetic alopecia. *Int J Dermatol*. 2005 Apr;44(4):321–3.
14. Dawn G, Holmes SC, Moffat D, Munro CS. Post-menopausal frontal fibrosing alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Jan;28(1):43–5.
15. Abbas O, Chedraoui A, Ghosn S. Frontal fibrosing alopecia presenting with components of Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug;57(2 Suppl):S15-18.
16. Abbas O, Chedraoui A, Ghosn S. Frontal fibrosing alopecia presenting with components of Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug;57(2 Suppl):S15-18.
17. Inui S, Nakajima T, Shono F, Itami S. Dermoscopic findings in frontal fibrosing alopecia: report of four cases. *Int J Dermatol*. 2008 Aug;47(8):796–9.
18. Frontal fibrosing alopecia—Occurrence in male and female siblings. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Feb 1;58(2):AB81.
19. Junqueira Ribeiro Pereira AF, Vincenzi C, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia in two sisters. *Br J Dermatol*. 2010 May;162(5):1154–5.

20. Georgala S, Katoulis AC, Befon A, Danopoulou I, Georgala C. Treatment of postmenopausal frontal fibrosing alopecia with oral dutasteride. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jul;61(1):157–8.
21. Katoulis A, Georgala null, Bozi E, Papadavid E, Kalogeromitros D, Stavrianeas N. Frontal fibrosing alopecia: treatment with oral dutasteride and topical pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2009 May;23(5):580–2.
22. Chew A-L, Bashir SJ, Wain EM, Fenton DA, Stefanato CM. Expanding the spectrum of frontal fibrosing alopecia: a unifying concept. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):653–60.
23. Miteva M, Camacho I, Romanelli P, Tosti A. Acute hair loss on the limbs in frontal fibrosing alopecia: a clinicopathological study of two cases. *Br J Dermatol*. 2010 Aug;163(2):426–8.
24. Donati A, Molina L, Doche I, Valente NS, Romiti R. Facial papules in frontal fibrosing alopecia: evidence of vellus follicle involvement. *Arch Dermatol*. 2011 Dec;147(12):1424–7.
25. Doche I, Romiti R, Hordinsky MK, Valente NS. “Normal-appearing” scalp areas are also affected in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: An observational histopathologic study of 40 patients. *Exp Dermatol*. 2018 Nov 7;
26. Koelliker A. Zur Entwicklungsgeschichte der äusseren Haut. *Z. Wiss. Zool*. 1850;2:67-92.
27. Pinkus F. The development of the integument. In: Keibel and Mall Eds. *Manual of Human Embryology*. Keibel and Mall eds.; 1910:243-291.
28. Pinkus F. *Jadassohn’s Handbuch der Haut u. Geschlechts Krankheiten*. In: Springer-Verlag Ed, ed. Bloch B, Pinkus F, Spalteholz W Eds. Berlin; 1927:1-378.
29. Pinkus H. Embryology of hair. In: Montagna W, Ellis R, eds. *Biology of Hair Growth*. New York: Academic Press, Inc; 1958:1-32.

BIBLIOGRAFÍA

30. Billingham R. A reconsideration of the phenomenon of hair neogenesis with particular reference to the healing of cutaneous wounds in adult mammals. In: Montagna W, Ellis R, eds. *The Biology of Hair Growth*. Academic Press, Inc;1958:451-468.
31. Montagna W, Camacho FM. Embriología y anatomía del folículo piloso. In: Camacho F, Tosti A, eds. *Tricología*. 3rd ed. Madrid: Grupo Aula Médica, S.L; 2013:3-37.
32. Sennett R, Rendl M. Mesenchymal-epithelial interactions during hair follicle morphogenesis and cycling. *Semin Cell Dev Biol*. 2012 Oct;23(8):917–27.
33. Millar SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol*. 2002 Feb;118(2):216–25.
34. Cotsarelis G, Botchkarev V. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General*. 8ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2014. 960–972 p.
35. Ma DR, Yang EN, Lee ST. A review: the location, molecular characterisation and multipotency of hair follicle epidermal stem cells. *Ann Acad Med Singapore*. 2004 Nov;33(6):784–8.
36. Andl T, Reddy ST, Gaddapara T, Millar SE. WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Dev Cell*. 2002 May;2(5):643–53.
37. Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. *Semin Cutan Med Surg*. 2006 Mar;25(1):2–10.
38. Kobiela K, Pasolli HA, Alonso L, Polak L, Fuchs E. Defining BMP functions in the hair follicle by conditional ablation of BMP receptor IA. *J Cell Biol*. 2003 Nov 10;163(3):609–23.
39. Sperling LC, Cowper SE, Knopp EA. Normal hair anatomy and architecture. *An Atlas of Hair Pathology with Clinical Correlations* Second edition. 2012. p. 5–16.

40. Joshi R. Adamson's Fringe, Horatio George Adamson, and Kligman's Experiments and Observations on Tinea Capitis. *Int J Trichology*. 2011 Jan;3(1):14–9.
41. Weedon D. *Weedon's Skin Pathology*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. 398–399 p.
42. Clemmensen OJ, Hainau B, Hansted B. The ultrastructure of the transition zone between specialized cells ("Flügelzellen") of Huxley's layer of the inner root sheath and cells of the outer root sheath of the human hair follicle. *Am J Dermatopathol*. 1991 Jun;13(3):264–70.
43. Langbein L, Rogers MA, Praetzel S, Winter H, Schweizer J. K6irs1, K6irs2, K6irs3, and K6irs4 represent the inner-root-sheath-specific type II epithelial keratins of the human hair follicle. *J Invest Dermatol*. 2003 Apr;120(4):512–22.
44. Cotsarelis G, Botchkarev V. Biology of hair follicles. *Disorders of the Hair and Nails in Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. p. 793–749. 2008.
45. Montagna W, Camacho FM. Embriología y anatomía del folículo piloso. In: Camacho F, Tosti A, eds. *Tricología*. 3rd ed. Madrid: Grupo Aula Médica, S.L.; 2013:3-37.
46. Paus R, Ito N, Takigawa M, Ito T. The Hair Follicle and Immune Privilege. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2003 Oct 1;8(2):188–94.
47. Ito N, Ito T, Kromminga A, Bettermann A, Takigawa M, Kees F, et al. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2005 Aug;19(10):1332–4.
48. Meyer KC, Klatte JE, Dinh HV, Harries MJ, Reithmayer K, Meyer W, et al. Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. *Br J Dermatol*. 2008

Nov;159(5):1077–85.

49. Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A “hairy” privilege. *Trends Immunol.* 2005 Jan 1;26(1):32–40.

50. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, Tobin DJ, Hermes B, Cotsarelis G, et al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol.* 2000 May;142(5):862–73.

51. Ito T, Ito N, Bettermann A, Tokura Y, Takigawa M, Paus R. Collapse and restoration of MHC class-I-dependent immune privilege: exploiting the human hair follicle as a model. *Am J Pathol.* 2004 Feb;164(2):623–34.

52. Harries MJ, Paus R. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias. *Am J Pathol.* 2010 Nov;177(5):2152–62.

53. Poblet E, Ortega F, Jiménez F. The arrector pili muscle and the follicular unit of the scalp: a microscopic anatomy study. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2002 Sep;28(9):800–3.

54. Poblet E, Jiménez F, Ortega F. The contribution of the arrector pili muscle and sebaceous glands to the follicular unit structure. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Aug;51(2):217–22.

55. Song W-C, Hu K-S, Koh K-S. Multiunit arrector pili muscular structure as a variation observed by using computer-based three-dimensional reconstruction. *Cell Tissue Res.* 2005 Nov;322(2):335–7.

56. Song W-C, Hwang W-J, Shin C, Koh K-S. A new model for the morphology of the arrector pili muscle in the follicular unit based on three-dimensional reconstruction. *J Anat.* 2006 May;208(5):643–8.

57. Stenn KS. Insights from the asebia mouse: a molecular sebaceous gland defect leading to cicatricial alopecia. *J Cutan Pathol*. 2001 Oct;28(9):445–7.
58. Stenn KS, Sundberg JP, Sperling LC. Hair follicle biology, the sebaceous gland, and scarring alopecias. *Arch Dermatol*. 1999 Aug;135(8):973–4.
59. Tavakolpour S, Mahmoudi H, Abedini R, Kamyab Hesari K, Kiani A, Daneshpazhooh M. Frontal fibrosing alopecia: An update on the hypothesis of pathogenesis and treatment. *Int J Womens Dermatol*. 2019 Jun;5(2):116–23.
60. Rebora A. Proposing a Simpler Classification of Telogen Effluvium. *Skin Appendage Disord*. 2016 Sep;2(1–2):35–8.
61. Weedon D, Strutton G. The recognition of early stages of catagen. *Am J Dermatopathol*. 1984 Dec;6(6):553–5.
62. Paus R. Principles of hair cycle control. *J Dermatol*. 1998 Dec;25(12):793–802.
63. Milner Y, Sudnik J, Filippi M, Kizoulis M, Kashgarian M, Stenn K. Exogen, shedding phase of the hair growth cycle: characterization of a mouse model. *J Invest Dermatol*. 2002 Sep;119(3):639–44.
64. Geyfman M, Plikus MV, Treffeisen E, Andersen B, Paus R. Resting no more: re-defining telogen, the maintenance stage of the hair growth cycle. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2015 Nov;90(4):1179–96.
65. Greco V, Chen T, Rendl M, Schober M, Pasolli HA, Stokes N, et al. A Two-Step Mechanism for Stem Cell Activation during Hair Regeneration. *Cell Stem Cell*. 2009 Feb 6;4(2):155–69.
66. Tiede S, Kloepper JE, Bodò E, Tiwari S, Kruse C, Paus R. Hair follicle stem cells: walking the

maze. *Eur J Cell Biol.* 2007 Jul;86(7):355–76.

67. Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol.* 2006 Jul;126(7):1459–68.

68. Ito M, Liu Y, Yang Z, Nguyen J, Liang F, Morris RJ, et al. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nat Med.* 2005 Dec;11(12):1351–4.

69. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr Biol CB.* 2009 Feb 10;19(3):R132-142.

70. Al-Refu K. Stem cells and alopecia: a review of pathogenesis. *Br J Dermatol.* 2012 Sep;167(3):479–84.

71. Hoang MP, Keady M, Mahalingam M. Stem cell markers (cytokeratin 15, CD34 and nestin) in primary scarring and nonscarring alopecia. *Br J Dermatol.* 2009 Mar;160(3):609–15.

72. Itami S, Kurata S, Takayasu S. Androgen induction of follicular epithelial cell growth is mediated via insulin-like growth factor-I from dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995 Jul 26;212(3):988–94.

73. Lindner G, Menrad A, Gherardi E, Merlino G, Welker P, Handjiski B, et al. Involvement of hepatocyte growth factor/scatter factor and met receptor signaling in hair follicle morphogenesis and cycling. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2000 Feb;14(2):319–32.

74. Foitzik K, Krause K, Conrad F, Nakamura M, Funk W, Paus R. Human Scalp Hair Follicles Are Both a Target and a Source of Prolactin, which Serves as an Autocrine and/or Paracrine Promoter of Apoptosis-Driven Hair Follicle Regression. *Am J Pathol.* 2006 Mar;168(3):748–56.

75. Ito N, Ito T, Betterman A, Paus R. The human hair bulb is a source and target of CRH. *J Invest Dermatol*. 2004 Jan;122(1):235–7.

76. Kobayashi H, Kromminga A, Dunlop TW, Tychsen B, Conrad F, Suzuki N, et al. A role of melatonin in neuroectodermal-mesodermal interactions: the hair follicle synthesizes melatonin and expresses functional melatonin receptors. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2005 Oct;19(12):1710–2.

77. Conrad F, Paus R. Estrogens and the hair follicle. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2004 Jun;2(6):412–23.

78. Conrad F, Ohnemus U, Bodo E, Bettermann A, Paus R. Estrogens and human scalp hair growth-still more questions than answers. *J Invest Dermatol*. 2004 Mar;122(3):840–2.

79. Cranwell WC, Sinclair R. Familial frontal fibrosing alopecia treated with dutasteride, minoxidil and artificial hair transplantation. *Australas J Dermatol*. 2017 Aug;58(3):e94–6.

80. Dlova N, Goh C-L, Tosti A. Familial frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2013 Jan;168(1):220–2.

81. Navarro-Belmonte MR, Navarro-López V, Ramírez-Boscà A, Martínez-Andrés MA, Molina-Gil C, González-Nebreda M, et al. Case series of familial frontal fibrosing alopecia and a review of the literature. *J Cosmet Dermatol*. 2015 Mar;14(1):64–9.

82. Porriño-Bustamante ML, García-Lora E, Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S. Familial frontal fibrosing alopecia in two male families. *Int J Dermatol*. 2019 Sep;58(9):e178–80.

83. Porriño-Bustamante ML, López-Nevot MÁ, Aneiros-Fernández J, García-Lora E, Fernández-Pugnaire MA, Arias-Santiago S. Familial frontal fibrosing alopecia: A cross-sectional study of 20

cases from nine families. *Australas J Dermatol*. 2019 May;60(2):e113–8.

84. Junqueira Ribeiro Pereira AF, Vincenzi C, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia in two sisters. *Br J Dermatol*. 2010 May;162(5):1154–5.

85. Rocha VB, Pires MC, Contin LA. Familial fibrosing frontal alopecia in six sisters. *An Bras Dermatol*. 2020;95(1):125–8.

86. Dlova NC, Jordaan HF, Skenjane A, Khoza N, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 20 black patients from South Africa. *Br J Dermatol*. 2013 Oct;169(4):939–41.

87. Vañó-Galván S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcón C, Arias-Santiago S, Rodrigues-Barata AR, Garnacho-Saucedo G, et al. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Apr;70(4):670–8.

88. Tziotzios C, Stefanato CM, Fenton DA, Simpson MA, McGrath JA. Frontal fibrosing alopecia: reflections and hypotheses on aetiology and pathogenesis. *Exp Dermatol*. 2016;25(11):847–52.

89. Tziotzios C, Petridis C, Dand N, Ainali C, Saklatvala JR, Pullabhatla V, et al. Genome-wide association study in frontal fibrosing alopecia identifies four susceptibility loci including HLA-B*07:02. *Nat Commun*. 2019 08;10(1):1150.

90. Rivas MMO, Antolín SC, Sambucety PS, González ES, Ruíz de Morales JMG, Prieto MÁR. Frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris in HLA-identical mother and daughter. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015 Apr;81(2):162–5.

91. Powell FC, Rogers RS, Dickson ER, Moore SB. An association between HLA DRI and lichen planus. *Br J Dermatol*. 1986 Apr;114(4):473–8.

92. Chan DV, Kartono F, Ziegler R, Abdulwahab N, DiPaola N, Flynn J, et al. Absence of HLA-DR1

positivity in 2 familial cases of frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Nov;71(5):e208-210.

93. Chan DV, Flynn J, Ziegler R, Wong HK. HLA-DR1 in familial frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jul;73(1):e39.

94. Porriño-Bustamante ML, López-Nevot MÁ, Aneiros-Fernández J, Casado-Ruiz J, García-Linares S, Pedrinacci-Rodríguez S, et al. Study of Human Leukocyte Antigen (HLA) in 13 cases of familial frontal fibrosing alopecia: CYP21A2 gene p.V281L mutation from congenital adrenal hyperplasia linked to HLA class I haplotype HLA-A*33:01; B*14:02; C*08:02 as a genetic marker. *Australas J Dermatol*. 2019 Aug;60(3):e195–200.

95. Ramos PM, Garbers LEFM, Silva NSB, Castro CFB, Andrade HS, Souza AS, et al. A large familial cluster and sporadic cases of frontal fibrosing alopecia in Brazil reinforce known human leucocyte antigen (HLA) associations and indicate new HLA susceptibility haplotypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020 May 18;

96. Tziotzios C, Ainali C, Holmes S, Cunningham F, Lwin SM, Palamaras I, et al. Tissue and Circulating MicroRNA Co-expression Analysis Shows Potential Involvement of miRNAs in the Pathobiology of Frontal Fibrosing Alopecia. *J Invest Dermatol*. 2017;137(11):2440–3.

97. Holmes S. Frontal Fibrosing Alopecia. *Skin Ther Lett*. 2016 Jul;21(4):5–7.

98. da Silva Libório R, Trüeb RM. Case Report of Connubial Frontal Fibrosing Alopecia. *Int J Trichology*. 2018 Apr;10(2):76–9.

99. Buendía-Castaño D, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones OM, Fonda-Pascual P, Alegre-Sánchez A, Pindado-Ortega C, et al. Hormonal and Gynecological Risk Factors in Frontal Fibrosing Alopecia: A Case-Control Study. *Skin Appendage Disord*. 2018 Oct;4(4):274–6.

100. Tan KT, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. *Br J Dermatol*. 2009 Jan;160(1):75–9.
101. Ladizinski B, Bazakas A, Selim MA, Olsen EA. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective review of 19 patients seen at Duke University. *J Am Acad Dermatol*. 2013 May;68(5):749–55.
102. Naz E, Vidaurrázaga C, Hernández-Cano N, Herranz P, Mayor M, Hervella M, et al. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Jan;28(1):25–7.
103. Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata AR, Castellanos-González M, Fernández-Pugnaire MA, Grimalt R, et al. Risk factors associated with frontal fibrosing alopecia: a multicentre case-control study. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Jun;44(4):404–10.
104. Pindado-Ortega C, Saceda-Corralo D, Buendía-Castaño D, Fernández-González P, Moreno-Arrones ÓM, Fonda-Pascual P, et al. Frontal fibrosing alopecia and cutaneous comorbidities: A potential relationship with rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):596-597.e1.
105. Fonda-Pascual P, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones OM, Alegre-Sanchez A, Vaño-Galvan S. Frontal fibrosing alopecia and environment: may tobacco be protective? *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017 Feb;31(2):e98–9.
106. Aldoori N, Dobson K, Holden CR, McDonagh AJ, Harries M, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skin care products and sunscreens; a questionnaire study. *Br J Dermatol*. 2016 Oct;175(4):762–7.
107. Robinson G, McMichael A, Wang SQ, Lim HW. Sunscreen and frontal fibrosing alopecia: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar;82(3):723–8.
108. Debroy Kidambi A, Dobson K, Holmes S, Carauna D, Del Marmol V, Vujovic A, et al. Frontal

fibrosing alopecia in men: an association with facial moisturizers and sunscreens. *Br J Dermatol.* 2017;177(1):260–1.

109. Cranwell WC, Sinclair R. Sunscreen and facial skincare products in frontal fibrosing alopecia: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2019;180(4):943–4.

110. Brunet-Possenti F, Deschamps L, Colboc H, Somogyi A, Medjoubi K, Bazin D, et al. Detection of titanium nanoparticles in the hair shafts of a patient with frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2018 Dec;32(12):e442–3.

111. Thompson CT, Chen ZQ, Kolivras A, Tosti A. Identification of titanium dioxide on the hair shaft of patients with and without frontal fibrosing alopecia: a pilot study of 20 patients. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):216–7.

112. Rocha VB, Donati A, Contin LA, Kakizaki P, Machado CJ, Brito FF, et al. Photopatch and patch testing in 63 patients with frontal fibrosing alopecia: a case series. *Br J Dermatol.* 2018;179(6):1402–3.

113. Aerts O, Bracke A, Goossens A, Meuleman V, Lambert J. Titanium dioxide nanoparticles and frontal fibrosing alopecia: cause or consequence? *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2019 Jan;33(1):e45–6.

114. Nakayama H, Matsuo S, Hayakawa K, Takhashi K, Shigematsu T, Ota S. Pigmented cosmetic dermatitis. *Int J Dermatol.* 1984 Jun;23(5):299–305.

115. Prasad S, Marks DH, Burns LJ, De Souza B, Flynn EA, Scheinman P, et al. Patch testing and contact allergen avoidance in patients with lichen planopilaris and/or frontal fibrosing alopecia: A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jan 19;

116. Wang J, Pan L, Wu S, Lu L, Xu Y, Zhu Y, et al. Recent Advances on Endocrine Disrupting Effects of UV Filters. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Aug;13(8).
117. Janjua NR, Mogensen B, Andersson A-M, Petersen JH, Henriksen M, Skakkebaek NE, et al. Systemic Absorption of the Sunscreens Benzophenone-3, Octyl-Methoxycinnamate, and 3-(4-Methyl-Benzylidene) Camphor After Whole-Body Topical Application and Reproductive Hormone Levels in Humans. *J Invest Dermatol*. 2004 Jul 1;123(1):57–61.
118. Schneider SL, Lim HW. Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):266–71.
119. Cranwell WC, Sinclair R. Frontal fibrosing alopecia: Regrowth following cessation of sunscreen on the forehead. *Australas J Dermatol*. 2019 Feb;60(1):60–1.
120. Callander J, Frost J, Stone N. Ultraviolet filters in hair-care products: a possible link with frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris. *Clin Exp Dermatol*. 2018 Jan;43(1):69–70.
121. Dhana A, Gumedze F, Khumalo NP. Regarding “Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skincare products and sunscreens; a questionnaire study.” *Br J Dermatol*. 2017;176(3):836–7.
122. Strazzulla LC, Avila L, Lo Sicco K, Shapiro J. Response to “Frontal fibrosing alopecia in men: an association with facial moisturizers and sunscreens.” *Br J Dermatol*. 2017;177(1):323.
123. Seegobin SD, Tziotzios C, Stefanato CM, Bhargava K, Fenton DA, McGrath JA. Frontal fibrosing alopecia: there is no statistically significant association with leave-on facial skin care products and sunscreens. *Br J Dermatol*. 2016 Dec;175(6):1407–8.
124. Aldoori N, Dobson K, Holden CR, McDonagh AJ, Harries M, Messenger AG. Frontal fibrosing

alopecia: there is no statistically significant association with leave-on facial skin care products and sunscreens: reply from the authors. *Br J Dermatol*. 2016 Dec;175(6):1408–9.

125. Rudnicka L, Rokni GR, Lotti T, Wollina U, Fölster-Holst R, Katsambas A, et al. Allergic contact dermatitis in patients with frontal fibrosing alopecia: An international multi-center study. *Dermatol Ther*. 2020 May 12;e13560.

126. Yasuda M, Shimizu I, Shiba M, Ito S. Suppressive effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):719–27.

127. Nadkarni S, McArthur S. Oestrogen and immunomodulation: new mechanisms that impact on peripheral and central immunity. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Aug;13(4):576–81.

128. Hsieh C-H, Nickel EA, Chen J, Schwacha MG, Choudhry MA, Bland KI, et al. Mechanism of the salutary effects of estrogen on kupffer cell phagocytic capacity following trauma-hemorrhage: pivotal role of Akt activation. *J Immunol*. 2009 Apr 1;182(7):4406–14.

129. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol*. 2015 Apr;294(2):63–9.

130. Sabahi F, Rola-Pleszczynski M, O'Connell S, Frenkel LD. Qualitative and quantitative analysis of T lymphocytes during normal human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1995 May;33(5):381–93.

131. Polanczyk MJ, Hopke C, Huan J, Vandenbark AA, Offner H. Enhanced FoxP3 expression and Treg cell function in pregnant and estrogen-treated mice. *J Neuroimmunol*. 2005 Dec 30;170(1–2):85–92.

132. Lobato-Berezo A, March-Rodríguez A, Deza G, Bertolín-Colilla M, Pujol RM. Frontal fibrosing alopecia after antiandrogen hormonal therapy in a male patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2018 Jul;32(7):e291–2.
133. Bernárdez C, Molina-Ruiz AM, Vañó-Galvan S, Urech M, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones OM, et al. Sex hormone status in premenopausal women with frontal fibrosing alopecia: a multicentre review of 43 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Dec;42(8):921–3.
134. Kodaman PH. Early menopause: primary ovarian insufficiency and surgical menopause. *Semin Reprod Med*. 2010 Sep;28(5):360–9.
135. Brough KR, Torgerson RR. Hormonal therapy in female pattern hair loss. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Feb 24;3(1):53–7.
136. Alegre-Sánchez A, Saceda-Corralo D, Bernárdez C, Molina-Ruiz AM, Arias-Santiago S, Vañó-Galván S. Frontal fibrosing alopecia in male patients: a report of 12 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017 Feb;31(2):e112–4.
137. Samrao A, Chew A-L, Price V. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients. *Br J Dermatol*. 2010 Dec;163(6):1296–300.
138. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):589–98.
139. MacDonald A, Clark C, Holmes S. Frontal fibrosing alopecia: a review of 60 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):955–61.
140. Tosti A, Piraccini BM, Iorizzo M, Misciali C. Frontal fibrosing alopecia in postmenopausal

women. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Jan;52(1):55–60.

141. Moreno-Ramírez D, Camacho Martínez F. Frontal fibrosing alopecia: a survey in 16 patients.

J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2005 Nov;19(6):700–5.

142. Ranasinghe GC, Piliang MP, Bergfeld WF. Prevalence of hormonal and endocrine dysfunction in patients with lichen planopilaris (LPP): A retrospective data analysis of 168 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(2):314–20.

143. Mendoza-Milla C, Valero Jiménez A, Rangel C, Lozano A, Morales V, Becerril C, et al. Dehydroepiandrosterone has strong antifibrotic effects and is decreased in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2013 Nov;42(5):1309–21.

144. Hazeldine J, Arlt W, Lord JM. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 May 31;120(2–3):127–36.

145. Gaspar NK. DHEA and frontal fibrosing alopecia: molecular and physiopathological mechanisms. *An Bras Dermatol*. 2016 Dec;91(6):776–80.

146. Xu L, Xiang X, Ji X, Wang W, Luo M, Luo S, et al. Effects and mechanism of dehydroepiandrosterone on epithelial-mesenchymal transition in bronchial epithelial cells. *Exp Lung Res*. 2014 Jun;40(5):211–21.

147. Harries MJ, Paus R. Scarring alopecia and the PPAR-gamma connection. *J Invest Dermatol*. 2009 May;129(5):1066–70.

148. Chen F, Knecht K, Birzin E, Fisher J, Wilkinson H, Mojena M, et al. Direct agonist/antagonist functions of dehydroepiandrosterone. *Endocrinology*. 2005 Nov;146(11):4568–76.

149. Webb SJ, Geoghegan TE, Prough RA, Michael Miller KK. The biological actions of

dehydroepiandrosterone involves multiple receptors. *Drug Metab Rev.* 2006;38(1–2):89–116.

150. Tiede S, Bohm K, Meier N, Funk W, Paus R. Endocrine controls of primary adult human stem cell biology: thyroid hormones stimulate keratin 15 expression, apoptosis, and differentiation in human hair follicle epithelial stem cells in situ and in vitro. *Eur J Cell Biol.* 2010 Oct;89(10):769–77.

151. Garcia-Robledo JE, Aragón CC, Nieto-Aristizábal I, Vásquez S, Montoya C, Tobón GJ. Frontal fibrosing alopecia: A new autoimmune entity? *Med Hypotheses.* 2019 Mar;124:13–6.

152. Harries MJ, Meyer K, Chaudhry I, E Kloeppe J, Poblet E, Griffiths CE, et al. Lichen planopilaris is characterized by immune privilege collapse of the hair follicle's epithelial stem cell niche. *J Pathol.* 2013 Oct;231(2):236–47.

153. Harries M, Hardman J, Chaudhry I, Poblet E, Paus R. Profiling the human hair follicle immune system in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: Can macrophage polarization differentiate these two conditions microscopically? *Br J Dermatol.* 2019 Dec 28;

154. Del Duca E, Ruano Ruiz J, Pavel AB, Dutt Sanyal R, Song T, Gay-Mimbrera J, et al. Frontal Fibrosing Alopecia shows robust Th1 and JAK3 skewing. *Br J Dermatol.* 2020 Mar 25;

155. Hordinsky M, Doche I. Nerves and scarring alopecia disorders: a novel treatment approach. Cicatricial Alopecia Workshop - 23rd World Congress of Dermatology 2015. 2015 Vancouver, June.

156. Harries MJ, Wong S, Farrant P. Frontal Fibrosing Alopecia and Increased Scalp Sweating: Is Neurogenic Inflammation the Common Link? *Skin Appendage Disord.* 2016 May;1(4):179–84.

157. Arck PC, Handjiski B, Hagen E, Joachim R, Klapp BF, Paus R. Indications for a “brain-hair

follicle axis (BHA)”: inhibition of keratinocyte proliferation and up-regulation of keratinocyte apoptosis in telogen hair follicles by stress and substance P. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2001 Nov;15(13):2536–8.

158. Peters EMJ, Liotiri S, Bodó E, Hagen E, Bíró T, Arck PC, et al. Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle: substance P holds central position. *Am J Pathol.* 2007 Dec;171(6):1872–86.

159. Chiang YZ, Bundy C, Griffiths CEM, Paus R, Harries MJ. The role of beliefs: lessons from a pilot study on illness perception, psychological distress and quality of life in patients with primary cicatricial alopecia. *Br J Dermatol.* 2015 Jan;172(1):130–7.

160. Nilsson J, von Euler AM, Dalsgaard CJ. Stimulation of connective tissue cell growth by substance P and substance K. *Nature.* 1985 May 2;315(6014):61–3.

161. Doche I, Wilcox GL, Ericson M, Valente NS, Romiti R, McAdams BD, et al. Evidence for neurogenic inflammation in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia pathogenic mechanism. *Exp Dermatol.* 2020 Mar;29(3):282–5.

162. Kang H, Wu W-Y, Lo BKK, Yu M, Leung G, Shapiro J, et al. Hair follicles from alopecia areata patients exhibit alterations in immune privilege-associated gene expression in advance of hair loss. *J Invest Dermatol.* 2010 Nov;130(11):2677–80.

163. Harries MJ, Sun J, Paus R, King LE. Management of alopecia areata. *BMJ.* 2010 Jul 23;341:c3671.

164. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, Norris D, Price V, Shimomura Y, et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature.* 2010 Jul 1;466(7302):113–7.

165. Miteva M, Tosti A. The follicular triad: a pathological clue to the diagnosis of early frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2012 Feb;166(2):440–2.
166. Dawn G, Holmes SC, Moffat D, Munro CS. Post-menopausal frontal fibrosing alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Jan;28(1):43–5.
167. Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med*. 2001 Jul;7(7):293–301.
168. Bernárdez C, Molina-Ruiz AM, Requena L. Histologic features of alopecias: part II: scarring alopecias. *Actas Dermosifiliogr*. 2015 May;106(4):260–70.
169. Kolivras A, Thompson N, Thompson C. Loss of cytokeratin-15 (CK15) expression is not specific for lichen planopilaris (LPP). *J Am Acad Dermatol*. 2016 Aug;75(2):428–9.
170. McElwee KJ. Etiology of cicatricial alopecias: a basic science point of view. *Dermatol Ther*. 2008 Aug;21(4):212–20.
171. Al-Zaid T, Vanderweil S, Zembowicz A, Lyle S. Sebaceous gland loss and inflammation in scarring alopecia: a potential role in pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Sep;65(3):597–603.
172. Harnchoowong S, Suchonwanit P. PPAR- γ Agonists and Their Role in Primary Cicatricial Alopecia. *PPAR Res*. 2017;2017:2501248.
173. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre AM, Heyman RA, Briggs M, Deeb S, et al. PPARalpha and PPARgamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J*. 1996 Oct 1;15(19):5336–48.
174. Baibergenova A, Walsh S. Use of pioglitazone in patients with lichen planopilaris. *J Cutan*

Med Surg. 2012 Apr;16(2):97–100.

175. Mesinkovska NA, Tellez A, Dawes D, Piliang M, Bergfeld W. The use of oral pioglitazone in the treatment of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Feb;72(2):355–6.

176. Zhao W, Berthier CC, Lewis EE, McCune WJ, Kretzler M, Kaplan MJ. The peroxisome-proliferator activated receptor- γ agonist pioglitazone modulates aberrant T cell responses in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2013 Oct;149(1):119–32.

177. Reka AK, Kurapati H, Narala VR, Bommer G, Chen J, Standiford TJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation inhibits tumor metastasis by antagonizing Smad3-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Mol Cancer Ther*. 2010 Dec;9(12):3221–32.

178. Donovan J. Lichen planopilaris after hair transplantation: report of 17 cases. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2012 Dec;38(12):1998–2004.

179. Chiang YZ, Tosti A, Chaudhry IH, Lyne L, Farjo B, Farjo N, et al. Lichen planopilaris following hair transplantation and face-lift surgery. *Br J Dermatol*. 2012 Mar;166(3):666–370.

180. Taguti P, Dutra H, Trüeb RM. Lichen Planopilaris Caused by Wig Attachment: A Case of Koebner Phenomenon in Frontal Fibrosing Alopecia. *Int J Trichology*. 2018;10(4):172–4.

181. Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clin Dermatol*. 2011 Apr;29(2):231–6.

182. Nusbaum BP, Nusbaum AG. Frontal fibrosing alopecia in a man: results of follicular unit test grafting. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2010 Jun;36(6):959–62.

183. Jiménez F, Poblet E. Is hair transplantation indicated in frontal fibrosing alopecia? The results of test grafting in three patients. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2013 Jul;39(7):1115–8.

184. Vañó-Galván S, Villodres E, Pigem R, Navarro-Belmonte MR, Asín-Llorca M, Meyer-González T, et al. Hair transplant in frontal fibrosing alopecia: A multicenter review of 51 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Sep;81(3):865–6.

185. Nieto MA, Huang RY-J, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell*. 2016 Jun 30;166(1):21–45.

186. Ito M, Liu Y, Yang Z, Nguyen J, Liang F, Morris RJ, et al. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nat Med*. 2005 Dec;11(12):1351–4.

187. Nakamura M, Tokura Y. Expression of Snail1 in the fibrotic dermis of postmenopausal frontal fibrosing alopecia: possible involvement of an epithelial-mesenchymal transition and a review of the Japanese patients. *Br J Dermatol*. 2010 May;162(5):1152–4.

188. Imanishi H, Ansell DM, Chéret J, Harries M, Bertolini M, Sepp N, et al. Epithelial-to-Mesenchymal Stem Cell Transition in a Human Organ: Lessons from Lichen Planopilaris. *J Invest Dermatol*. 2018;138(3):511–9.

189. Burgess HA, Daugherty LE, Thatcher TH, Lakatos HF, Ray DM, Redonnet M, et al. PPARgamma agonists inhibit TGF-beta induced pulmonary myofibroblast differentiation and collagen production: implications for therapy of lung fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005 Jun;288(6):L1146-1153.

190. Rankin AC, Hendry BM, Corcoran JP, Xu Q. An in vitro model for the pro-fibrotic effects of retinoids: mechanisms of action. *Br J Pharmacol*. 2013 Nov;170(6):1177–89.

191. Inui S, Itami S. Androgen receptor transactivity is potentiated by TGF-β1 through Smad3 but checked by its coactivator Hic-5/ARA55 in balding dermal papilla cells. *J Dermatol Sci*. 2011 Nov;64(2):149–51.

192. Yoo HG, Kim JS, Lee SR, Pyo HK, Moon HI, Lee JH, et al. Perifollicular fibrosis: pathogenetic role in androgenetic alopecia. *Biol Pharm Bull.* 2006 Jun;29(6):1246–50.
193. Lin J, Valdebran M, Bergfeld W, Conic RZ, Piliang M, Atanaskova Mesinkovska N. Hypopigmentation in frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jun;76(6):1184–6.
194. Katoulis AC, Diamanti K, Sgouros D, Liakou AI, Alevizou A, Bozi E, et al. Frontal Fibrosing Alopecia and Vitiligo: Coexistence or True Association? *Skin Appendage Disord.* 2017 Jan;2(3–4):152–5.
195. Katoulis AC, Diamanti K, Sgouros D, Liakou AI, Bozi E, Tzima K, et al. Frontal fibrosing alopecia: is the melanocyte of the upper hair follicle the antigenic target? *Int J Dermatol.* 2018;57(7):e37–8.
196. CIE-11 [Internet]. Clasificación Internacional de Enfermedades 11ª Revisión. 2018. Available from: <https://icd.who.int/es>
197. Banka N, Mubki T, Bunagan MJK, McElwee K, Shapiro J. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective clinical review of 62 patients with treatment outcome and long-term follow-up. *Int J Dermatol.* 2014 Nov;53(11):1324–30.
198. Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Fonda-Pascual P, Rodrigues-Barata AR, Buendía-Castaño D, Alegre-Sánchez A, et al. Frontal fibrosing alopecia: clinical and prognostic classification. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2017 Oct;31(10):1739–45.
199. Holmes S, Ryan T, Young D, Harries M, British Hair and Nail Society. Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index (FFASI): a validated scoring system for assessing frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol.* 2016 Jul;175(1):203–7.

200. Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones OM, Fonda-Pascual P, Alegre-Sánchez A, Vañó-Galván S. Reply to: "Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index (FFASI): a validated scoring system for assessing frontal fibrosing alopecia." *Br J Dermatol*. 2016;175(3):648.

201. Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones ÓM, Fonda-Pascual P, Pindado-Ortega C, Buendía-Castaño D, Alegre-Sánchez A, et al. Development and validation of the Frontal Fibrosing Alopecia Severity Score. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):522–9.

202. Holmes S, Harries M. Response to "Development and validation of the Frontal Fibrosing Alopecia Severity Score." *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(6):e115–6.

203. Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones ÓM, Pindado-Ortega C, Vañó-Galván S. Reply to: "Response to 'Development and validation of the Frontal Fibrosing Alopecia Severity Score.'" *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(6):e117.

204. Kanti V, Constantinou A, Reygagne P, Vogt A, Kottner J, Blume-Peytavi U. Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2019 Oct;33(10):1976–83.

205. McSweeney SM, Christou E a. A, Dand N, Boalch A, Holmes S, Harries M, et al. Frontal fibrosing alopecia: a descriptive cross-sectional study of 711 cases in female patients from the UK. *Br J Dermatol*. 2020 Jul 11;

206. Brenner FM, Oldoni C. Frontal fibrosing alopecia: epidemic? *An Bras Dermatol*. 2019;94(4):482.

207. Mirmirani P, Tosti A, Goldberg L, Whiting D, Sotoodian B. Frontal Fibrosing Alopecia: An Emerging Epidemic. *Skin Appendage Disord*. 2019 Feb;5(2):90–3.

208. Suchonwanit P, Pakornphadungsit K, Leerunyakul K, Khunkhet S, Sriphojanart T, Rojhirunsakool S. Frontal fibrosing alopecia in Asians: a retrospective clinical study. *Int J Dermatol*. 2020 Feb;59(2):184–90.
209. Imhof RL, Chaudhry HM, Larkin SC, Torgerson RR, Tolkachjov SN. Frontal Fibrosing Alopecia in Women: The Mayo Clinic Experience With 148 Patients, 1992-2016. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(11):1581–8.
210. Kanti V, Constantinou A, Reygagne P, Vogt A, Kottner J, Blume-Peytavi U. Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2019 Oct;33(10):1976–83.
211. Starace M, Brandi N, Alessandrini A, Bruni F, Piraccini BM. Frontal fibrosing alopecia: a case series of 65 patients seen in a single Italian centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2019 Feb;33(2):433–8.
212. Atarguine H, Hocar O, Hamdaoui A, Akhdari N, Amal S. [Frontal fibrosing alopecia: Report on three pediatric cases]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2016 Aug;23(8):832–5.
213. Moreno-Arrones OM, Alegre-Sanchez A, Saceda-Corralo D, Vaño-Galván S. [Reply to “frontal fibrosing alopecia: Three pediatric cases”]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2016 Dec;23(12):1305–6.
214. Pirmez R, Duque-Estrada B, Donati A, Campos-do-Carmo G, Valente NS, Romiti R, et al. Clinical and dermoscopic features of lichen planus pigmentosus in 37 patients with frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2016 Dec;175(6):1387–90.
215. Panchaprateep R, Ruxrungtham P, Chancheewa B, Asawanonda P. Clinical characteristics, trichoscopy, histopathology and treatment outcomes of frontal fibrosing alopecia in an Asian

population: A retro-prospective cohort study. *J Dermatol*. 2020 Jul 24;

216. Lowe N, Gifford M, Tanghetti E, Poulin Y, Goldman M, Tse Y, et al. Tazarotene 0.1% cream versus tretinoin 0.05% emollient cream in the treatment of photodamaged facial skin: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol*. 2004 Jun;6(2):79–85.

217. Papanikou S, Xydeas-Kikemenis A, Nicolaidou E, Chatziioannou A, Rigopoulos D, Stratigos A, et al. Social Status May Interfere in the Prognosis of Frontal Fibrosing Alopecia in Female Patients: An Observational Study. *Skin Appendage Disord*. 2019 Nov;5(6):355–8.

218. Doche I, Pagliari C, Hordinsky MK, Wilcox GL, Rivitti-Machado MCM, Romiti R, et al. Overexpression of the aryl hydrocarbon receptor in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a potential pathogenic role for dioxins?: an investigational study of 38 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020 Feb 11;

219. Contin LA, de Almeida Ledá YL, Caldeira Nassif K, Suárez Restrepo MV. Patchy Frontal Fibrosing Alopecia: Description of an Incomplete Clinical Presentation. *Skin Appendage Disord*. 2017 Oct;3(4):190–2.

220. Vañó-Galván S, Rodrigues-Barata AR, Urech M, Jiménez-Gómez N, Saceda-Corralo D, Paoli J, et al. Depression of the frontal veins: A new clinical sign of frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jun;72(6):1087–8.

221. Saceda-Corralo D, Pindado-Ortega C, Moreno-Arrones OM, et al. Association of Inflammation With Progression of Hair Loss in Women With Frontal Fibrosing Alopecia [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *JAMA Dermatol*. 2020;e200359. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0359.

222. Tosti A, Miteva M, Torres F. Lonely hair: a clue to the diagnosis of frontal fibrosing alopecia. *Arch Dermatol.* 2011 Oct;147(10):1240.
223. Mirmirani P, Zimmerman B. Cocking the eyebrows to find the missing hairline in frontal fibrosing alopecia: A useful clinical maneuver. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Aug;75(2):e63-64.
224. Murad A, Bergfeld W. Wood's Light Examination for Assessment in Frontal Fibrosing Alopecia: A Manoeuvre to Enhance the Hairline. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Dec 10;
225. Pirmez R, Duque-Estrada B, Abraham LS, Pinto GM, de Farias DC, Kelly Y, et al. It's not all traction: the pseudo "fringe sign" in frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol.* 2015 Nov;173(5):1336-8.
226. Rossi A, Grassi S, Fortuna MC, Garelli V, Pranteda G, Caro G, et al. Unusual patterns of presentation of frontal fibrosing alopecia: A clinical and trichoscopic analysis of 98 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):172-4.
227. Melo DF, Barreto TM, Faro GBA, Machado CJ, Donati A. Occipital hairline involvement in frontal fibrosing alopecia: frequency, clinical presentation and trichoscopy findings in a series of twenty patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2020 Mar 10;
228. Vañó-Galván S, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones ÓM, Camacho-Martinez FM. Updated diagnostic criteria for frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):e21-2.
229. Katoulis AC, Damaskou V, Diamanti K, Pouliakis A, Mortaki D, Zacharatou A, et al. Eyebrow involvement in frontal fibrosing alopecia: A clinicopathologic cohort study for the reversibility of hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Mar;82(3):755-7.
230. Anzai A, Donati A, Valente NYS, Romiti R, Tosti A. Isolated eyebrow loss in frontal fibrosing

alopecia: relevance of early diagnosis and treatment. *Br J Dermatol*. 2016 Nov;175(5):1099–101.

231. Donovan JC, Samrao A, Ruben BS, Price VH. Eyebrow regrowth in patients with frontal fibrosing alopecia treated with intralesional triamcinolone acetonide. *Br J Dermatol*. 2010 Nov;163(5):1142–4.

232. Abbas O, Chedraoui A, Ghosn S. Frontal fibrosing alopecia presenting with components of Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug;57(2 Suppl):S15-18.

233. Donati A, Molina L, Doche I, Valente NS, Romiti R. Facial papules in frontal fibrosing alopecia: evidence of vellus follicle involvement. *Arch Dermatol*. 2011 Dec;147(12):1424–7.

234. Pedrosa AF, Duarte AF, Haneke E, Correia O. Yellow facial papules associated with frontal fibrosing alopecia: A distinct histologic pattern and response to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):764–6.

235. Pedrosa AF, Duarte AF, Haneke E, Correia O. Reply to: “Histopathology of facial papules in frontal fibrosing alopecia and therapeutic response to oral isotretinoin.” *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):e47–8.

236. Pirmez R, Barreto T, Duque-Estrada B, Quintella DC, Cuzzi T. Facial Papules in Frontal Fibrosing Alopecia: Beyond Vellus Hair Follicle Involvement. *Skin Appendage Disord*. 2018 Aug;4(3):145–9.

237. Abdelmaksoud A, Vestita M. Reply to «Facial Papules in Frontal Fibrosing Alopecia: Good Response to Isotretinoin». *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110(10):876–7.

238. Pirmez R, Duque-Estrada B, Barreto T, Quintella DC, Cuzzi T. Successful Treatment of Facial Papules in Frontal Fibrosing Alopecia with Oral Isotretinoin. *Skin Appendage Disord*. 2017

May;3(2):111–3.

239. López-Pestaña A, Tuneu A, Lobo C, Ormaechea N, Zubizarreta J, Vildosola S, et al. Facial lesions in frontal fibrosing alopecia (FFA): Clinicopathological features in a series of 12 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Dec;73(6):987.e1-6.

240. Pirmez R, Donati A, Valente NS, Sodré CT, Tosti A. Glabellar red dots in frontal fibrosing alopecia: a further clinical sign of vellus follicle involvement. *Br J Dermatol*. 2014 Mar;170(3):745–6.

241. Billero V, Oberlin KE, Miteva M. Red Dots in a Net-Like Pattern on the Upper Chest: A Novel Clinical Observation in Frontal Fibrosing Alopecia and Fibrosing Alopecia in Pattern Distribution. *Skin Appendage Disord*. 2018 Jan;4(1):47–9.

242. Chew A-L, Bashir SJ, Wain EM, Fenton DA, Stefanato CM. Expanding the spectrum of frontal fibrosing alopecia: a unifying concept. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):653–60.

243. Miteva M, Camacho I, Romanelli P, Tosti A. Acute hair loss on the limbs in frontal fibrosing alopecia: a clinicopathological study of two cases. *Br J Dermatol*. 2010 Aug;163(2):426–8.

244. Conde Fernandes I, Selores M, Machado S. Frontal fibrosing alopecia: a review of eleven patients. *Eur J Dermatol EJD*. 2011 Oct;21(5):750–2.

245. Suchonwanit P, Pakornphadungsit K, Leerunyakul K, Khunkhet S, Sriphojanart T, Rojhirunsakool S. Frontal fibrosing alopecia in Asians: a retrospective clinical study. *Int J Dermatol*. 2020 Feb;59(2):184–90.

246. Macpherson M, Hohendorf-Ansari P, Trüeb RM. Nail Involvement in Frontal Fibrosing Alopecia. *Int J Trichology*. 2015;7(2):64–6.

247. Nanda S, De Bedout V, Hirt PA, Castillo DE, Mesquita T, Scott L, et al. Increased Preauricular Wrinkles in Frontal Fibrosing Alopecia Compared to Age-Matched Controls: A Prospective Study of 64 Patients. *Skin Appendage Disord*. 2020 Jan;6(1):11–3.

248. Defo D, Naouri M, Martin L, Estève E. [Hair darkening close to a patch of frontal fibrosing alopecia]. *Ann Dermatol Venereol*. 2006 Oct;133(10):799–801.

249. Chiang C, Sah D, Cho BK, Ochoa BE, Price VH. Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Mar;62(3):387–92.

250. Ormaechea-Pérez N, López-Pestaña A, Zubizarreta-Salvador J, Jaka-Moreno A, Panés-Rodríguez A, Tuneu-Valls A. Frontal Fibrosing Alopecia in Men: Presentations in 12 Cases and a Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 Dec;107(10):836–44.

251. Peterson E, Gutierrez D, Brinster NK, Lo Sicco KI, Shapiro J. Frontal Fibrosing Alopecia in males: demographics, clinical profile and treatment experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2019 Sep 30;

252. AlGaadi S, Miteva M, Tosti A. Frontal Fibrosing Alopecia in a Male Presenting with Sideburn Loss. *Int J Trichology*. 2015;7(2):72–3.

253. Ramaswamy P, Mendese G, Goldberg LJ. Scarring alopecia of the sideburns: a unique presentation of frontal fibrosing alopecia in men. *Arch Dermatol*. 2012 Sep;148(9):1095–6.

254. Chen W, Kigitsidou E, Prucha H, Ring J, Andres C. Male frontal fibrosing alopecia with generalised hair loss. *Australas J Dermatol*. 2014 May;55(2):e37-39.

255. Gil-Redondo R, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones OM, Rodrigues-Barata A, Cuevas-Santos

J, Jaén-Olasolo P, et al. Case report: a rare and generalized presentation of frontal fibrosing alopecia in a man. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020 Apr 7;

256. Callender VD, Reid SD, Obayan O, McClellan L, Sperling L. Diagnostic Clues to Frontal Fibrosing Alopecia in Patients of African Descent. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2016 Apr;9(4):45–51.

257. Uwakwe LN, Cardwell LA, Dothard EH, Baroudi BI, McMichael AJ. Frontal Fibrosing Alopecia and Concomitant Lichen Planus Pigmentosus: A Case Series of Seven African American Women. *J Drugs Dermatol JDD*. 2018 Apr 1;17(4):397–400.

258. Saceda-Corralo D, Fernández-Crehuet P, Fonda-Pascual P, Pindado-Ortega C, Moreno-Arrones OM, Vañó-Galván S. Clinical Description of Frontal Fibrosing Alopecia with Concomitant Lichen Planopilaris. *Skin Appendage Disord*. 2018 Apr;4(2):105–7.

259. del Rei M, Pirmez R, Sodr  CT, Tosti A. Coexistence of frontal fibrosing alopecia and discoid lupus erythematosus of the scalp in 7 patients: just a coincidence? *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016 Jan;30(1):151–3.

260. Faulkner CF, Wilson NJ, Jones SK. Frontal fibrosing alopecia associated with cutaneous lichen planus in a premenopausal woman. *Australas J Dermatol*. 2002 Feb;43(1):65–7.

261. Chew A, Stefanato CM, Savarese I, Neill SM, Fenton DA, Lewis FM. Clinical patterns of lichen planopilaris in patients with vulval lichen planus. *Br J Dermatol*. 2014 Jan;170(1):218–20.

262. Franco-Muñoz M, García-Arpa M, Lozano-Masdemont B, Ramos-Rodríguez C. Frontal fibrosing alopecia and extrafacial lichen planus pigmentosum in a caucasian woman. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5 Suppl 1):76–8.

263. Rao R, Sarda A, Khanna R, Balachandran C. Coexistence of frontal fibrosing alopecia with lichen planus pigmentosus. *Int J Dermatol*. 2014 May;53(5):622–4.

264. Berliner JG, McCalmont TH, Price VH, Berger TG. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):e26-27.

265. Dlova NC. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus: is there a link? *Br J Dermatol*. 2013 Feb;168(2):439–42.

266. Mervis JS, Borda LJ, Miteva M. Facial and Extrafacial Lesions in an Ethnically Diverse Series of 91 Patients with Frontal Fibrosing Alopecia Followed at a Single Center. *Dermatol Basel Switz*. 2019;235(2):112–9.

267. Gavazzoni Dias MFR, Rezende HD, Lofeu Cury A, Trüeb RM, Vilar E. Hyperpigmented Upper Eyelid: A Clue to the Diagnosis of Facial Lichen Planus Pigmentosus in a Patient with Frontal Fibrosing Alopecia. *Skin Appendage Disord*. 2018 Oct;4(4):335–8.

268. Porriño-Bustamante ML, Fernández-Pugnaire MA, Arias-Santiago S. A Cross-sectional Study of Rosacea and Risk Factors in Women with Frontal Fibrosing Alopecia. *Acta Derm Venereol*. 2019 13;

269. Gaffney DC, Sinclair RD, Yong-Gee S. Discoid lupus alopecia complicated by frontal fibrosing alopecia on a background of androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*. 2013 Jul;169(1):217–8.

270. Khan S, Fenton DA, Stefanato CM. Frontal Fibrosing Alopecia and Lupus Overlap in a Man: Guilt by Association? *Int J Trichology*. 2013;5(4):217–9.

271. Nascimento LL do, Enokihara MMSES, Vasconcellos MR de A. Coexistence of chronic cutaneous lupus erythematosus and frontal fibrosing alopecia. *An Bras Dermatol*. 2018

Mar;93(2):274–6.

272. Trüeb RM, El Shabrawi-Caelen L, Kempf W. Cutaneous Lupus Erythematosus Presenting as Frontal Fibrosing Alopecia: Report of 2 Patients. *Skin Appendage Disord*. 2017 Oct;3(4):205–10.

273. Contin LA, Martins da Costa Marques ER, Noriega L. Frontal Fibrosing Alopecia Coexisting with Lupus Erythematosus: Poor Response to Hydroxychloroquine. *Skin Appendage Disord*. 2017 Jan;2(3–4):162–5.

274. Fernández-Crehuet P, Ruiz-Villaverde R. Frontal Fibrosing Alopecia and Discoid Lupus Erythematosus: More Than a Coincidence. *Actas Dermosifiliogr*. 2019 Jun;110(5):417–9.

275. Miteva M, Aber C, Torres F, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia occurring on scalp vitiligo: report of four cases. *Br J Dermatol*. 2011 Aug;165(2):445–7.

276. Wu C-Y, Liu C-Y, Liu Y-CS. Frontal fibrosing alopecia developing on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019 Oct;85(5):514–8.

277. De Souza B, Burns L, Senna MM. Frontal fibrosing alopecia preceding the development of vitiligo: A case report. *JAAD Case Rep*. 2020 Feb;6(2):154–5.

278. Valesky EM, Maier MD, Kaufmann R, Zöller N, Meissner M. Single-center analysis of patients with frontal fibrosing alopecia: evidence for hypothyroidism and a good quality of life. *J Int Med Res*. 2019 Feb;47(2):653–61.

279. Meinhard J, Stroux A, Lünemann L, Vogt A, Blume-Peytavi U. Lichen planopilaris: Epidemiology and prevalence of subtypes - a retrospective analysis in 104 patients. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2014 Mar;12(3):229–35, 229–36.

280. Saceda-Corralo D, Pindado-Ortega C, Moreno-Arrones ÓM, Fernández-González P,

BIBLIOGRAFÍA

Rodrigues-Barata AR, Jaén-Olasolo P, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Frontal Fibrosing Alopecia. *JAMA Dermatol*. 2018 01;154(4):479–80.

281. Tolkachjov SN, Chaudhry HM, Camilleri MJ, Torgerson RR. Frontal fibrosing alopecia among men: A clinicopathologic study of 7 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;77(4):683-690.e2.

282. Tolkachjov SN, Chaudhry HM, Imhof RL, Camilleri MJ, Torgerson RR. Reply to: “Updated diagnostic criteria for frontal fibrosing alopecia.” *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):e23–4.

283. Rodrigues-Barata AR, Moreno-Arrones OM, Corralo DS, Galvan SV. The “Starry Night Sky Sign” Using Ultraviolet-Light-Enhanced Trichoscopy: A New Sign That May Predict Efficacy of Treatment in Frontal Fibrosing Alopecia. *Int J Trichology*. 2018 Oct;10(5):241–3.

284. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, Slowinska M. Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case Rep*. 2011 Dec 12;5(4):82–8.

285. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Warszawik O, Czuwara J, Olszewska M, et al. Trichoscopy of cicatricial alopecia. *J Drugs Dermatol JDD*. 2012 Jun;11(6):753–8.

286. Fernández-Crehuet P, Rodrigues-Barata AR, Vañó-Galván S, Serrano-Falcón C, Molina-Ruiz AM, Arias-Santiago S, et al. Trichoscopic features of frontal fibrosing alopecia: results in 249 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Feb;72(2):357–9.

287. Karadag Köse Ö, Güleç AT. Evaluation of a Handheld Dermatoscope in Clinical Diagnosis of Primary Cicatricial Alopecias. *Dermatol Ther*. 2019 Sep;9(3):525–35.

288. Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):1040–8.

289. Toledo-Pastrana T, Hernández MJG, Camacho Martínez FM. Perifollicular Erythema as a

Trichoscopy Sign of Progression in Frontal Fibrosing Alopecia. *Int J Trichology*. 2013;5(3):151–3.

290. Thompson CT, Martínez-Velasco MA, Tosti A. Yellow dots in Frontal Fibrosing Alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020 Jul 19;

291. Lacarrubba F, Micali G, Tosti A. Absence of vellus hair in the hairline: a videodermatoscopic feature of frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2013 Aug;169(2):473–4.

292. Sonthalia S, Jha AK, Tiwary PK. A Dermoscopic Diagnosis and Activity Evaluation of Frontal Fibrosing Alopecia in an Indian Lady. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(2):162–3.

293. Mireles-Rocha H, Sánchez-Dueñas LE, Hernández-Torres M. [Frontal fibrosing alopecia: dermoscopic features]. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 Mar;103(2):167–8.

294. Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones ÓM, Fonda-Pascual P, Pindado-Ortega C, Hermosa-Gelbard Á, Rodrigues-Barata AR, et al. Steroid-induced changes noted on trichoscopy of patients with frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Nov;79(5):956–7.

295. Anzai A, Pirmez R, Vincenzi C, Fabbrocini G, Romiti R, Tosti A. Trichoscopy findings of frontal fibrosing alopecia on the eyebrows: A study of 151 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Dec 17;

296. Waśkiel-Burnat A, Rakowska A, Kurzeja M, Czuwara J, Sikora M, Olszewska M, et al. The value of dermoscopy in diagnosing eyebrow loss in patients with alopecia areata and frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2019 Jan;33(1):213–9.

297. Ferrari B, Vincenzi C, Tosti A. Pili Torti as a Sign of Eyebrow Involvement in Frontal Fibrosing Alopecia. *Skin Appendage Disord*. 2019 Nov;5(6):393–5.

298. Cervantes J, Miteva M. Distinct Trichoscopic Features of the Sideburns in Frontal Fibrosing Alopecia Compared to the Frontotemporal Scalp. *Skin Appendage Disord*. 2018 Jan;4(1):50–4.

299. Munck A, Valente N, Romiti R. Axillary involvement in frontal fibrosing alopecia: clinical, dermoscopy and histological features. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2019 Apr;33(4):e160–71.
300. Agozzino M, Tosti A, Barbieri L, Moscarella E, Cota C, Berardesca E, et al. Confocal microscopic features of scarring alopecia: preliminary report. *Br J Dermatol*. 2011 Sep;165(3):534–40.
301. Lin J, Saknite I, Valdebran M, Balu M, Lentsch G, Williams JN, et al. Feature characterization of scarring and non-scarring types of alopecia by multiphoton microscopy. *Lasers Surg Med*. 2019;51(1):95–103.
302. Alfageme Roldán F. Ultrasound Skin Imaging. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed*. 2014 Dec 1;105(10):891–9.
303. Moreno-Arrones OM, Alfageme F, Alegre A, Roustan G. Ultrasonographic Characteristics of Frontal Fibrosing Alopecia. *Int J Trichology*. 2019 Aug;11(4):183–4.
304. Whittle C, Castro A, Larrondo J. Images in Scalp Ultrasound Before and After Hair Transplant in Frontal Fibrosing Alopecia. *Ultrasound Q*. 2019 Nov 8;
305. Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, Price VH, Shapiro J, Sinclair R, et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jan;48(1):103–10.
306. Miteva M, Tosti A. Dermoscopy guided scalp biopsy in cicatricial alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2013 Oct;27(10):1299–303.

307. Palo S, Biligi DS. Utility of horizontal and vertical sections of scalp biopsies in various forms of primary alopecias. *J Lab Physicians*. 2018;10(1):95–100.
308. Miteva M, Lanuti E, Tosti A. Ex vivo dermatoscopy of scalp specimens and slides. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2014 Sep;28(9):1214–8.
309. Poblet E, Jiménez F, Pascual A, Piqué E. Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: a clinicopathological study. *Int J Dermatol*. 2006 Apr;45(4):375–80.
310. Ma SA, Imadojemu S, Beer K, Seykora JT. Inflammatory features of frontal fibrosing alopecia. *J Cutan Pathol*. 2017 Aug;44(8):672–6.
311. Gálvez-Canseco A, Sperling L. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia cannot be differentiated by histopathology. *J Cutan Pathol*. 2018 May;45(5):313–7.
312. Doche I, Romiti R, Hordinsky MK, Valente NS. “Normal-appearing” scalp areas are also affected in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: An observational histopathologic study of 40 patients. *Exp Dermatol*. 2018 Nov 7;
313. Miteva M, Sabiq S. A New Histologic Pattern in 6 Biopsies From Early Frontal Fibrosing Alopecia. *Am J Dermatopathol*. 2019 Feb;41(2):118–21.
314. Miteva M, Castillo D, Sabiq S. Adipose Infiltration of the Dermis, Involving the Arrector Pili Muscle, and Dermal Displacement of Eccrine Sweat Coils: New Histologic Observations in Frontal Fibrosing Alopecia. *Am J Dermatopathol*. 2019 Jul;41(7):492–7.
315. Pindado-Ortega C, Perna C, Saceda-Corralo D, Fernández-Nieto D, Jaén-Olasolo P, Vañó-Galván S. Frontal fibrosing alopecia: histopathological, immunohistochemical and hormonal study of clinically unaffected scalp areas. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020

Feb;34(2):e84–5.

316. Histologic changes in eyebrow and peripheral body hair in frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Mar 1;60(3):AB101.

317. Whiting DA. Cicatricial alopecia: clinico-pathological findings and treatment. *Clin Dermatol*. 2001 Apr;19(2):211–25.

318. Miteva M, Torres F, Tosti A. The “eyes” or “goggles” as a clue to the histopathological diagnosis of primary lymphocytic cicatricial alopecia. *Br J Dermatol*. 2012 Feb;166(2):454–5.

319. Tan T, Guitart J, Gerami P, Yazdan P. Eccrine Duct Dilation as a Marker of Cicatricial Alopecia. *Am J Dermatopathol*. 2017 Sep;39(9):668–71.

320. Wong D, Goldberg LJ. The depth of inflammation in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: A potential distinguishing feature. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jun;76(6):1183–4.

321. Mehregan DA, Van Hale HM, Muller SA. Lichen planopilaris: clinical and pathologic study of forty-five patients. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Dec;27(6 Pt 1):935–42.

322. Viglizzo G, Verrini A, Rongioletti F. Familial Lassueur-Graham-Little-Piccardi syndrome. *Dermatol Basel Switz*. 2004;208(2):142–4.

323. Zinkernagel MS, Trüeb RM. Fibrosing alopecia in a pattern distribution: patterned lichen planopilaris or androgenetic alopecia with a lichenoid tissue reaction pattern? *Arch Dermatol*. 2000 Feb;136(2):205–11.

324. Griggs J, Trüeb RM, Gavazzoni Dias MFR, Hordinsky M, Tosti A. Fibrosing alopecia in a pattern distribution. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan 8;

325. Miteva M, Whiting D, Harries M, Bernardes A, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia in black patients. *Br J Dermatol*. 2012 Jul;167(1):208–10.
326. Samrao A, Price VH, Zedek D, Mirmirani P. The “Fringe Sign” - A useful clinical finding in traction alopecia of the marginal hair line. *Dermatol Online J*. 2011 Nov 15;17(11):1.
327. Bernárdez C, Molina-Ruiz AM, Requena L. Histologic Features of Alopecias–Part I: Nonscarring Alopecias. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2015 Apr 1;106(3):158–67.
328. Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol*. 2002 Nov;119(5):992–1007.
329. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol*. 2012;2012:530121. doi:10.1155/2012/530121.
330. Sánchez P, Serrano-Falcón C, Torres JM, Serrano S, Ortega E. 5 α -Reductase isozymes and aromatase mRNA levels in plucked hair from young women with female pattern hair loss. *Arch Dermatol Res*. 2018 Jan;310(1):77–83.
331. Kim HK, Zhao C, Choi BR, Chae HJ, Kim DS, Park JK. Is Transforming Growth Factor- β Signaling Activated in Human Hypertrophied Prostate Treated by 5-Alpha Reductase Inhibitor? *Dis Markers*. 2013;35(6):679–85.
332. Georgala S, Katoulis AC, Befon A, Danopoulou I, Georgala C. Treatment of postmenopausal frontal fibrosing alopecia with oral dutasteride. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jul;61(1):157–8.
333. Katoulis A, Georgala null, Bozi E, Papadavid E, Kalogeromitros D, Stavrianeas N. Frontal fibrosing alopecia: treatment with oral dutasteride and topical pimecrolimus. *J Eur Acad*

Dermatol Venereol JEADV. 2009 May;23(5):580–2.

334. Maldonado Cid P, Leis Dosil VM, Garrido Gutiérrez C, Salinas Moreno S, Thuissard Vasallo IJ, Andreu Vázquez C, et al. Alopecia frontal fibrosante: estudio retrospectivo de 75 pacientes. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2020 Jul 1;111(6):487–95.

335. Rallis E, Gregoriou S, Christofidou E, Rigopoulos D. Frontal fibrosing alopecia: to treat or not to treat? *J Cutan Med Surg*. 2010 Aug;14(4):161–6.

336. Rakowska A, Gradzińska A, Olszewska M, Rudnicka L. Efficacy of Isotretinoin and Acitretin in Treatment of Frontal Fibrosing Alopecia: Retrospective Analysis of 54 Cases. *J Drugs Dermatol JDD*. 2017 Oct 1;16(10):988–92.

337. Donovan JC. Finasteride-mediated hair regrowth and reversal of atrophy in a patient with frontal fibrosing alopecia. *JAAD Case Rep*. 2015 Sep 30;1(6):353–5.

338. Murad A, Bergfeld W. 5-alpha-reductase inhibitor treatment for frontal fibrosing alopecia: an evidence-based treatment update. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2018 Aug;32(8):1385–90.

339. Pérez-Rodríguez IM, García-Melendez ME, Eichelmann K, Vázquez-Martínez O, Ocampo-Candiani J. Hyperpigmentation following Treatment of Frontal Fibrosing Alopecia. *Case Rep Dermatol*. 2013;5(3):357–62.

340. Seale LR, Eglini AN, McMichael AJ. Side Effects Related to 5 α -Reductase Inhibitor Treatment of Hair Loss in Women: A Review. *J Drugs Dermatol JDD*. 2016 Apr;15(4):414–9.

341. Rozner RN, Freitas-Martinez A, Shapiro J, Geer EB, Goldfarb S, Lacouture M. Safety of 5 α -reductase inhibitors and spironolactone in breast cancer patients receiving endocrine therapies.

Breast Cancer Res Treat. 2019 Feb;174(1):15–26.

342. Duijnhoven RG, Straus SMJM, Souverein PC, de Boer A, Bosch JLHR, Hoes AW, et al. Long-term use of 5 α -reductase inhibitors and the risk of male breast cancer. *Cancer Causes Control CCC*. 2014 Nov;25(11):1577–82.

343. Wang J, Zhao S, Luo L, Li E, Li X, Zhao Z. 5-alpha Reductase inhibitors and risk of male breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2018;44(5):865–73.

344. Musquera M, Fleshner NE, Finelli A, Zlotta AR. The REDUCE trial: chemoprevention in prostate cancer using a dual 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008 Jul;8(7):1073–9.

345. Liu L, Zhao S, Li F, Li E, Kang R, Luo L, et al. Effect of 5 α -Reductase Inhibitors on Sexual Function: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Sex Med*. 2016;13(9):1297–310.

346. Dyson TE, Cantrell MA, Lund BC. Lack of Association Between 5 α -Reductase Inhibitors and Depression. *J Urol*. 2020 Apr 14;101097JU0000000000001079.

347. Welk B, McArthur E, Ordon M, Anderson KK, Hayward J, Dixon S. Association of Suicidality and Depression With 5 α -Reductase Inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2017 May;177(5):683–91.

348. Shin YK, Lee GW, Kang SW, Kim SJ, Kim AY. Macular Abnormalities Associated With 5 α -Reductase Inhibitor. *JAMA Ophthalmol*. 2020 May 7;

349. Choi BK, Cheon K, Cho BH, Jung JW, Lee KY. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated with Dutasteride Use. *Yonsei Med J*. 2020 Jun;61(6):553–5.

BIBLIOGRAFÍA

350. Skeldon SC, Macdonald EM, Law MR, Huang A, Paterson JM, Mamdani MM, et al. The Cardiovascular Safety of Dutasteride. *J Urol*. 2017;197(5):1309–14.

351. Loke YK, Ho R, Smith M, Wong O, Sandhu M, Sage W, et al. Systematic review evaluating cardiovascular events of the 5-alpha reductase inhibitor - Dutasteride. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Oct;38(5):405–15.

352. Espasandín-Arias M, García-Rodiño S, Suárez-Peñaranda J-M, Rodríguez-Granados M-T. Photosensitivity associated with dutasteride therapy. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2020 Apr;18(4):375–7.

353. Kampitak T, Binkley K. Angioedema associated with dutasteride therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2011 Oct;107(4):376–7.

354. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar;16(3):155–66.

355. Suchonwanit P, Pakornphadungsit K, Leerunyakul K, Khunkhet S, Sriphojanart T, Rojhirunsakool S. Frontal fibrosing alopecia in Asians: a retrospective clinical study. *Int J Dermatol*. 2020 Feb;59(2):184–90.

356. Strazzulla LC, Avila L, Li X, Lo Sicco K, Shapiro J. Prognosis, treatment, and disease outcomes in frontal fibrosing alopecia: A retrospective review of 92 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):203–5.

357. Gamret AC, Potluri VS, Krishnamurthy K, Fertig RM. Frontal fibrosing alopecia: efficacy of treatment modalities. *Int J Womens Health*. 2019 Apr 29;11:273–85.

358. Pirmez R, Barreto T, Duque-Estrada B, Quintella DC, Cuzzi T. Histopathology of facial

papules in frontal fibrosing alopecia and therapeutic response to oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):e45.

359. Klemann C, Raveney BJ, Oki S, Yamamura T. Retinoid signals and Th17-mediated pathology. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2009 Feb;32(1):20–8.

360. Beckenbach L, Baron JM, Merk HF, Löffler H, Amann PM. Retinoid treatment of skin diseases. *Eur J Dermatol EJD.* 2015 Oct;25(5):384–91.

361. Monk E, Shalita A, Siegel DM. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacol Res.* 2011 Feb;63(2):130–45.

362. Cosío BG, Torrego A, Adcock IM. Mecanismos moleculares de los glucocorticoides. *Arch Bronconeumol.* 2005 Feb;41(1):34–41.

363. Heppt MV, Letulé V, Laniauskaite I, Reinholz M, Tietze JK, Wolff H, et al. Frontal Fibrosing Alopecia: A Retrospective Analysis of 72 Patients from a German Academic Center. *Facial Plast Surg FPS.* 2018 Feb;34(1):88–94.

364. Gupta AK, Charrette A. Topical Minoxidil: Systematic Review and Meta-Analysis of Its Efficacy in Androgenetic Alopecia. *Skinmed.* 2015 Jun;13(3):185–9.

365. Pinnell SR, Murad S. Effects of minoxidil on cultured human skin fibroblasts. *Dermatologica.* 1987;175 Suppl 2:12–8.

366. Mendes-Bastos P, Camps-Fresneda A. Hair Transplantation for Frontal Fibrosing Alopecia: Part of the Solution? *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2016 Jan 1;107(1):3–4.

367. Audickaite A, Alam M, Jimenez F. Eyebrow Hair Transplantation in Frontal Fibrosing Alopecia: Pitfalls of Short- and Long-Term Results. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg*

Al. 2019 Oct 23;

368. Epstein J, Kuka G. Commentary on Eyebrow Hair Transplantation in Frontal Fibrosing Alopecia. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2019 Oct 23;

369. Lee JA, Levy DA, Patel KG, Brennan E, Oyer SL. Hair transplantation in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: A systematic review. *The Laryngoscope.* 2020 Feb 11;

370. Özcan D, Tunçer Vural A, Özen Ö. Platelet-rich plasma for treatment resistant frontal fibrosing alopecia: A case report. *Dermatol Ther.* 2019;32(5):e13072.

371. Navarini AA, Kolios AGA, Prinz-Vavricka BM, Haug S, Trüeb RM. Low-dose excimer 308-nm laser for treatment of lichen planopilaris. *Arch Dermatol.* 2011 Nov;147(11):1325–6.

372. Gerkowicz A, Bartosińska J, Wolska-Gawron K, Michalska-Jakubus M, Kwaśny M, Krasowska D. Application of superluminescent diodes (sLED) in the treatment of scarring alopecia - A pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Dec;28:195–200.

373. Yang CC, Khanna T, Sallee B, Christiano AM, Bordone LA. Tofacitinib for the treatment of lichen planopilaris: A case series. *Dermatol Ther.* 2018;31(6):e12656.

374. Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata AR, Castellanos-González M, Fernández-Pugnaire MA, Grimalt R, et al. Factors influencing frontal fibrosing alopecia severity: a multicentre cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2019 Sep;33(9):e315–6.

375. Batra P, Sukhdeo K, Shapiro J. Hair Loss in Lichen Planopilaris and Frontal Fibrosing Alopecia: Not Always Irreversible. *Skin Appendage Disord.* 2020 Mar;6(2):125–9.

376. Fertig R, Farias D, Tosti A. Postcast hypertrichosis in a patient with frontal fibrosing alopecia.

J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2017 Jan;31(1):e53–4.

377. Ac K, K D, D S, Ai L, E B, G A, et al. Is there a pathogenetic link between frontal fibrosing alopecia, androgenetic alopecia and fibrosing alopecia in a pattern distribution? J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2018 Jun;32(6).

378. Muireann Roche, M. Y. Walsh, D. K. B. Armstrong. Frontal fibrosing alopecia—Occurrence in male and female siblings. J Am Acad Dermatol. 2008 Feb 1;58(2):AB81.

379. Ortega-Quijano D. Anticipación genética en alopecia frontal fibrosante: un sesgo de tiempo de seguimiento inadecuado. XXI Comunicación oral. Reunión del grupo español de Tricología de la AEDV. Madrid. 18-19 octubre 2019.

380. Portellano-Ortiz C, Garre-Olmo J, Calvó-Perxas L, Conde-Sala JL. Depression and associated variables in people over 50 years in Spain. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2018 Dec;11(4):216–26.

381. Ramos PM, Miot HA. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. An Bras Dermatol. 2015;90(4):529–43.

382. Martínez-Velasco MA, Vázquez-Herrera NE, Misciali C, Vincenzi C, Maddy AJ, Asz-Sigall D, et al. Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index: A Trichoscopic Visual Scale That Correlates Thickness of Peripilar Casts with Severity of Inflammatory Changes at Pathology. Skin Appendage Disord. 2018 Oct;4(4):277–80.

383. Han Y-M, Sheng Y-Y, Xu F, Qi S-S, Liu X-J, Hu R-M, et al. Imbalance of T-helper 17 and regulatory T cells in patients with alopecia areata. J Dermatol. 2015 Oct;42(10):981–8.

384. Jacobo P, Guazzone VA, Pérez CV, Lustig L. CD4+ Foxp3+ regulatory T cells in autoimmune orchitis: phenotypic and functional characterization. Am J Reprod Immunol N Y N 1989. 2015

Feb;73(2):109–25.

385. Tao X -a, Xia J, Chen X -b, Wang H, Dai Y -h, Rhodus NL, et al. FOXP3 T regulatory cells in lesions of oral lichen planus correlated with disease activity. *Oral Dis.* 2010 Jan;16(1):76–82.

386. Solé C, Gimenez-Barcons M, Ferrer B, Ordi-Ros J, Cortés-Hernández J. Microarray study reveals a transforming growth factor- β -dependent mechanism of fibrosis in discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2016 Aug;175(2):302–13.

387. Harries M, Imanishi H, Paus R. Fibrosis and stem cell epithelial-mesenchymal transition in primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):e165–6.

TESIS ORIGINAL

Páginas 110, 116: Ma et al. 2017.³¹⁵

Páginas 111, 118: Gálvez-Canseco et al. 2018.³¹⁶

Página 111: Doche et al. 2018.³¹⁷

Páginas 111 y 119: Miteva et al. 2019.³¹⁸

Página 111: Miteva et al. 2019.³¹⁹

Página 112: Pindado-Ortega et al. 2020.³²⁰

Página 114: Miteva et al.³¹⁰

Página 114: "...o una "gafas"". ³¹²

Página 115: "...en un segmento distal". ³¹³

Página 115: "...en comparación con LPP". ³¹⁴

TESIS CORREGIDA

Páginas 110, 116: Ma et al. 2017.³¹⁰

Páginas 111, 118: Gálvez-Canseco et al. 2018.³¹¹

Página 111: Doche et al. 2018.³¹²

Páginas 111 y 119: Miteva et al. 2019.³¹³

Página 111: Miteva et al. 2019.³¹⁴

Página 112: Pindado-Ortega et al. 2020.³¹⁵

Página 114: Miteva et al.³¹⁶

Página 114: "...o una "gafas"". ³¹⁸

Página 115: "...en un segmento distal". ³¹⁹

Página 115: "...en comparación con LPP". ³²⁰