

NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Actualización terapéutica en alopecia areata

M. Galán-Gutiérrez, A. Rodríguez-Bujaldón y J.C. Moreno-Giménez

Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Resumen. La alopecia areata es una alopecia no cicatricial telogénica de base autoinmune. Se estima que origina un 2% de las consultas dermatológicas y puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en pacientes jóvenes. Su tratamiento va a depender de varios factores, fundamentalmente de la extensión de la enfermedad, de la edad del paciente, así como de medidas locales y sistémicas. Mientras que los tratamientos locales tienen como objetivo conseguir el recrecimiento piloso, sin influir en la evolución de la enfermedad, los tratamientos sistémicos pueden interferir en la evolución de la misma, siendo ambas medidas paliativas. En este trabajo revisamos la mayoría de las opciones terapéuticas descritas en la literatura para la alopecia areata.

Palabras clave: alopecia areata, difenciprona, corticoides, ciclosporina.

UPDATE ON THE TREATMENT OF ALOPECIA AREATA

Abstract. Alopecia areata is nonscarring telogenic alopecia of autoimmune etiology. It is estimated to be the presenting complaint in 2% of dermatologic consultations, and can appear at any age although it is more common in young patients. Treatment depends on several factors, such as extent of the disease and age, and may be local or systemic. Local treatments aim to achieve hair regrowth, but do not alter the underlying condition, whereas systemic treatments can modify the course of the disease. In neither case does treatment provide a cure. In this article, we review most of the therapeutic options described in the literature for alopecia areata.

Key words: alopecia areata, diphenylcyclopropanone, corticosteroids, cyclosporine.

Introducción

La alopecia areata (AA) es una enfermedad encuadrada dentro de las alopecias no cicatriciales telogénicas de etiología autoinmune. En su etiopatogenia se incluyen factores genéticos que determinan una predisposición del individuo (como se aprecia por la existencia de determinados HLA como son DQ3, DQ7, DR4 y DR11), una respuesta autoinmune de tipo celular (linfocitos T CD4+ *helper*), asociación a enfermedades autoinmunes (como la tiroiditis de Hashimoto) y factores externos desencadenantes (psicológicos, estrés, etc.).

Afecta por igual a ambos sexos y su prevalencia en España es desconocida, aunque se estima que puede llegar a 0,5-1 por mil de la población¹. Aunque puede presentarse a cualquier edad, aproximadamente un 60% de los casos aparece entre los 5 y los 20 años.

Correspondencia:

Manuel Galán Gutiérrez.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Reina Sofía.
Av. Menéndez Pidal, s/n.
14004 Córdoba. España.
Minos72@hotmail.com

Aceptado el 24 de julio de 2008.

Clínicamente se caracteriza por la aparición de parches o placas alopécicas de diferente tamaño y número en el cuero cabelludo, en los que con frecuencia pueden apreciarse pelos cortos con forma de signo de admiración (extremo distal más ancho que el proximal). Aunque esto constituye la forma más frecuente de afectación (focal o multifocal), existen otras formas clínicas de presentación como son la AA total (afectación de todo el cuero cabelludo), AA universal (pérdida del pelo corporal y cuero cabelludo), AA ofiásica (alopecia de la línea de implantación del cabello a nivel fronto-parieto-temporo-occipital), AA sisaifo (alopecia de todo el cuero cabelludo respetando la línea de implantación fronto-parieto-temporo-occipital), AA reticular (múltiples placas alopécicas en cuero cabelludo con persistencia de zonas de cabellos entre ellas), AA difusa (difícil de diagnosticar en ocasiones, corresponde a caída de cabello aguda y generalizada), AA enrocada (es AA total en la que persisten uno o varios mechones de pelo terminal), AA tipo MAGA/FAGA (la pérdida de cabello adquiere un patrón similar a la alopecia androgenética masculina o femenina), AA perinevoide (caída de cabello alrededor de un nevus melanocítico).

Aunque la localización más frecuente de aparición es el cuero cabelludo, también puede apreciarse en otras localiza-

ciones con o sin afectación del mismo, como la barba, cejas, pestañas, vello corporal, axilar y pubiano. Además, en numerosas ocasiones puede verse afectación ungueal, en forma de *pitting* o depresiones puntiformes, lúnula moteada, onicomadesis, leuconiquia puntiforme, traquioniquia (tipo papel de lija o brillante) y la paquioniquia «pseudomicótica».

Manejo

En el momento de afrontar la terapia en una AA apreciamos que no existen unas guías estandarizadas publicadas a excepción de la aparecida en el año 2003 en el *British Journal of Dermatology*². A la hora de considerar nuestra actitud terapéutica frente a la AA, el primer punto a decidir es si realizar tratamiento o no, ya que un porcentaje relativamente importante de pacientes va a presentar una repoblación espontánea de las placas alopécicas. El alto grado de remisiones espontáneas, especialmente en las formas leves, dificulta la posible evaluación de la eficacia de un tratamiento. Algunos ensayos han sido limitados a pacientes con formas graves de la enfermedad, pero estos son más resistentes a todos los tratamientos empleados, por lo que la falta de eficacia en estas formas no excluye su utilidad en formas más leves. Existen varios tratamientos que pueden determinar un crecimiento del pelo en la AA, pero ninguno ha mostrado alterar el curso de la enfermedad. Si decidimos emplear un tratamiento hemos de realizar una serie de consideraciones antes de comenzar con el mismo:

1. No existe un impacto directo de la enfermedad en la salud general del paciente, aunque en ocasiones pueda tener una repercusión psicológica importante, que justifique el empleo de tratamientos arriesgados, especialmente aquellos de eficacia no probada.
2. Debemos considerar los efectos colaterales, así como las complicaciones asociadas a corto y largo plazo al tratamiento.
3. Evaluar los posibles factores de mal pronóstico de respuesta al tratamiento, como son las formas de AA total y universal, la presencia de ofiasis, el inicio precoz de la enfermedad, el número y tamaño de las placas, así como los antecedentes familiares de enfermedad o la presencia de atopia.
4. Debe establecerse un período mínimo de 3 meses antes de hacer una valoración de los resultados y plantearnos cualquier cambio en la terapéutica.
5. En los casos de AA extensa debe tratarse toda la extensión del cuero cabelludo debido a que se ha comprobado la existencia de infiltrado inflamatorio en los folículos de áreas no afectas o aparentemente sanas. No obstante, puede dejarse una zona sin tratar que servirá de guía para apreciar si aparece una repoblación espontánea, que indicará que debemos suspender el tratamiento.

6. Parece que la politerapia es más efectiva que la monoterapia, aunque no existen estudios controlados que evalúen esto.
7. La actitud terapéutica debe ser escalonada, comenzando con las medidas menos agresivas, y pasar a terapias más importantes si no existe una eficacia de las anteriores, dependiendo de la intensidad de la AA.

Tratamiento

Existe una serie de medidas generales que emplearemos en todos los pacientes con AA como son la explicación de la enfermedad, así como de las diferentes posibilidades terapéuticas con sus riesgos y beneficios, explorar la actitud del paciente, intentando modificar la misma en caso de que fuese negativa, e informarle sobre la existencia de grupos de terapia así como de asociaciones de pacientes que pueden prestarles apoyo psicológico.

Hemos de considerar, además, que pocos han sido los tratamientos sometidos a ensayos clínicos aleatorizados con excepción de la inmunoterapia de contacto. Repasamos los diferentes tratamientos empleados en la AA clasificándolos en tópicos y sistémicos. Los tratamientos tópicos van a perseguir un recrecimiento piloso sin interferir en la evolución de la enfermedad, mientras que los sistémicos sí que pueden influir en la evolución de la misma, aunque al igual que los anteriores son medidas paliativas. En aquellos casos en los que se disponga, haremos referencia tanto al nivel de evidencia como a la fuerza de recomendación (tablas 1 y 2)².

Tratamientos tópicos

Ditranol

Existe solo un pequeño número de series de descripción de casos con el empleo de ditranol (antralina) en la AA³⁻⁵. Aunque su mecanismo de acción es desconocido,

Tabla 1. Fuerza de recomendación

A:	Existe una buena evidencia que apoya el uso de este procedimiento
B:	Existe bastante evidencia que apoya el uso de este procedimiento
C:	Existe una pobre evidencia que apoya el uso de este procedimiento
D:	Existe bastante evidencia que apoya desechar el uso de este procedimiento
E:	Existe una buena evidencia que apoya desechar el uso de este procedimiento

Tomada de MacDonald Hull SP².

Tabla 2. Nivel de evidencia

I:	Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado, bien diseñado
II-i:	Evidencia obtenida a partir de ensayos clínicos no aleatorizados y bien diseñados
II-ii:	Evidencia obtenida a partir de estudios bien diseñados de cohortes o casos controles, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación
II-iii:	Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención. Incluye resultados «dramáticos» producidos por experimentos no controlados (como los resultados de la introducción de la penicilina en los años cuarenta)
III:	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos
IV:	Evidencia inadecuada debida a problemas metodológicos

Tomada de MacDonald Hull SP².

su interacción con diferentes citoquinas como el interferón (IFN), el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina (IL)-1 y la IL-10 puede determinar un efecto inmunomodulador inespecífico responsable de la repoblación³. La falta de controles dificulta establecer el grado de respuesta, pero solo un pequeño porcentaje de pacientes refirió adquirir una repoblación aceptable cos-méticamente. Los datos publicados al respecto indican que se necesitan aplicaciones frecuentes y altas concen-traciones para alcanzar una rápida reacción irritativa y efectiva. Se puede emplear a concentraciones que oscilan entre el 0,25 % y el 1 %, administrándose durante toda la noche o en la denominada «terapia de contacto corta», aplicándose durante 30 minutos con incrementos pro-gresivos hasta obtener una exposición de una hora. El efecto es lento y pueden precisarse varios meses para alcanzar un efecto cosmético aceptable. La coloración mar-rón oscura de los orificios foliculares que incomoda a algunos pacientes puede prevenirse si se retira el produc-to con agua templada⁶. Nivel de evidencia IV y fuerza de la recomendación C².

Ciclosporina tópica

Gilhar et al emplean ciclosporina al 10 % en aceite en 10 pacientes sin encontrar una respuesta favorable después de 12 meses de aplicación⁷. Diferentes ensayos clínicos han evaluado la eficacia del empleo de la ciclosporina tópica en la AA sin buenos resultados^{8,9}. Existe una publicación reciente en la que se emplea una mezcla de etanol y fos-folípido en la formulación de nuevos preparados de ciclosporina tópica a fin de conseguir una mayor penetra-ción¹⁰.

Corticosteroides

Corticosteroides tópicos. La eficacia clínica de los corticoste-roides tópicos en la AA es un tema muy controvertido. Aunque existe poca evidencia de que fomenten el recreci-miento del pelo, los corticosteroides tópicos potentes se emplean ampliamente. Un ensayo clínico aleatorizado comparó desoximetasona al 0,25 % en crema frente a pla-cebo en pacientes con AA en placas sin mostrar un efecto significativo del mismo respecto al placebo¹¹. Otros traba-jos muestran resultados diferentes; Mancuso et al aprecian que la aplicación tópica de espuma de valerato de betame-tasona, dos veces al día durante 12 semanas, resulta eficaz en el tratamiento de AA con extensión inferior al 25 %¹²; Tosti et al evalúan el propionato de clobetasol al 0,05 % en oclusión, mediante aplicación diaria durante 6 días a la se-mana por 6 meses, y objetivan repoblación pilosa a partir de la semana 6 de tratamiento en pacientes con AA total/universal, aunque con recaídas frecuentes¹³. Recientemente este mismo autor obtiene buenos resultados en un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego frente a placebo, con el empleo de una espuma de propionato de clobetasol al 0,05 %, con un 25 % de los pacientes que repueblan más de un 50 %¹⁴. El efecto secundario más frecuente es la folicu-litis, aunque pueden aparecer otros como eritema, erupción acneiforme, estrías atróficas, telangiectasias e hipertriosis. En general no se emplean como monoterapia, sino asocia-dos a minoxidil o antralina. Nivel de evidencia III y fuerza de la recomendación C².

Corticosteroides intralesionales. La aplicación de corticoides intradérmicos como tratamiento inicial único o asociado de la AA unifocal o multifocal es un tratamiento muy extendi-do entre los dermatólogos. El fármaco más empleado es el acetónido de triamcinolona, pudiendo alcanzarse resultados de hasta el 60 % de repoblación tras varias sesiones¹⁵. Porter y Burton también encuentran buenos resultados con este método, empleando acetónido y hexacetónido de triamcino-lona, con una duración de los mismos superior a los 9 me-ses¹⁶. Se efectúan varias inyecciones intradérmicas, separadas entre sí por 1 cm aproximadamente, cada 4-6 semanas (fig. 1). Los fármacos que se emplean generalmente son el acetónido de triamcinolona (40 mg/ml), acetato de parame-tasona (20 mg/ml) o betametasona (3 mg de acetato de be-tametasona y 3 mg de fosfato sódico de betametasona). Tras cada infiltración se recomienda realizar un suave masaje en la zona tratada a fin de minimizar la aparición de atrofia se-cundaria al tratamiento. Igualmente no se aconseja infiltrar las áreas frontoparietales por el teórico riesgo de producir con los cristales depot trombosis de la arteria central de la retina. Ferrando y Moreno proponen el empleo de placas de mesoterapia con 5 o 7 agujas, con la ventaja de optimizar, economizar y homogeneizar el fármaco, con un menor tiem-po de aplicación y una disminución del estímulo doloroso¹⁷. Se trata, pues, de un método útil en casos de AA en placas

con menos del 50% de extensión, especialmente al inicio del cuadro o en casos de falta de respuesta a otras medidas terapéuticas, así como en determinadas localizaciones sensibles cosméticamente como puede ser la cola de las cejas (teniendo especial cuidado en esta localización por el riesgo de cataratas y elevación de la presión intraocular¹⁸). No es un tratamiento adecuado en formas rápidamente progresivas o formas muy extensas. Nivel de evidencia III, fuerza de la recomendación B².

Minoxidil

A pesar de existir múltiples evidencias experimentales, no se conoce con exactitud el mecanismo de acción del minoxidil, aunque parece que prolonga la fase anágena del folículo piloso. Fenton realiza un estudio doble ciego en el que comprueba un mayor recrecimiento del pelo en los pacientes tratados con minoxidil al 1% tópico frente a placebo¹⁹. Estudios posteriores empleando concentraciones del 1% y del 3% no han encontrado resultados similares a este^{20,21}. Sí que se ha realizado un estudio comparando la concentración del 1% frente a la del 5% en el que se observa que la repoblación aparece más frecuentemente en el grupo del 5%, aunque los resultados considerados buenos estéticamente por los pacientes fueron pocos²². Así pues, puede ser útil en el tratamiento de la AA en placas, y no en las formas de AA total o universal. Se emplea generalmente a la concentración del 5%, asociándose a un corticoide tópico o antralina, ya que se potencia su acción por una mayor absorción, y también se puede emplear formulado asociando minoxidil (2-5%) + propionato de clobetasol (0,05%) ± ácido retinoico (0,025-0,05%) en SHA. No obstante, no existen estudios clínicos que confirmen la evidencia de tales asociaciones. De igual modo, también se ha empleado el minoxidil al 2% asociado a esteroides sistémicos porque parece limitar la pérdida pilosa posterior a la suspensión del tratamiento con corticoides²³. Entre los efectos secundarios descritos se encuentran la dermatitis de contacto alérgica e irritativa y la hipertrichosis facial localizada. Nivel de evidencia IV y fuerza de la recomendación C².

Inmunoterapia tópica

El mecanismo de acción es desconocido, aunque se han propuesto diferentes factores como responsables de la repoblación pilosa²⁴⁻²⁶:

1. Un efecto inmunomodulador que altera la relación, en el área peribulbar, entre CD4+ y CD8+, junto a un cambio de localización del infiltrado inflamatorio, que pasa del área peribulbar al espacio interfolicular y dermis.
2. Eliminación del estímulo antigénico, ya que la nueva población linfocitaria atraída por el inmunógeno de contacto disminuiría el efecto estimulador de la población pre-existente.



Figura 1. Repoblación de zona alopécica que ha sido tratada mediante infiltración con acetónido de triamcinolona.

3. Competición antigénica. La reacción desencadenada determina una inhibición inespecífica de la respuesta inmune mediada a través de linfocitos T supresores.
4. Inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias.

En definitiva, consiste en sensibilizar al paciente con un alérgeno de laboratorio que habitualmente no se encuentra en el ambiente. Una vez conseguido, se aplica la sustancia sobre el área alopécica esperando que aparezca una reacción eccematosa por sensibilidad retardada, originando un infiltrado inflamatorio que va a ser capaz de desplazar el infiltrado linfocitario específico de la AA y así conseguir la aparición de nuevo del cabello.

Una revisión de todos los artículos publicados de inmunoterapia de contacto concluye que el 50-60% de los pacientes adquiere una repoblación que merece la pena, aunque el rango de respuesta fue muy amplio (9-87%)²⁷, con una menor respuesta en aquellos pacientes que tenían una mayor extensión de la alopecia. En la mayoría de los estudios los tratamientos se suspendían si no aparecía respuesta a las 24 semanas.

En niños con AA, dos descripciones de casos observan un grado de respuesta en torno al 30%^{28,29}. En un tercer estudio encuentran hallazgos similares en niños con AA grave, aunque menos del 10% alcanza unos resultados sustancialmente beneficiosos³⁰.

Entre los efectos adversos se encuentra el desarrollo por la mayoría de los pacientes de linfadenopatía cervical durante la fase de sensibilización, que generalmente es temporal. Otros son el desarrollo de una dermatitis grave (que se minimiza disminuyendo la concentración del producto aplicada), y también se ha descrito la aparición de urticaria³¹ y vitíligo^{32,33}.

Se deben extremar las medidas protectoras en las personas sanitarias que realicen la aplicación del producto, así

como en los familiares que lo lleven a cabo, para evitar la sensibilización de los mismos. No existen datos de seguridad del empleo de la inmunoterapia de contacto en embarazadas, por lo que debe evitarse su uso en ellas y en las pacientes que estén intentando quedarse embarazadas. Nivel de evidencia II-ii y fuerza de la recomendación B². Las sustancias empleadas en este tratamiento son tres:

Dinitroclorobenceno (DNCB). Fue el primero en emplearse; inicialmente se sensibiliza al paciente con una solución al 1-2%, una vez demostrada la sensibilización mediante pruebas epicutáneas se procede a efectuar aplicaciones tópicas del producto con concentraciones muy diluidas de la solución, del orden de 0,0001%, efectuando ajustes de dicha concentración en función de la respuesta clínica. El objetivo es conseguir una dermatitis de contacto alérgica discreta (apenas eritema) capaz de estimular la aparición de pelo. Hoy en día ha sido abandonado por ser mutagénico y presentar riesgo de carcinogénesis.

Dibutil éster del ácido escuárico (DBEAE). Para algunos autores es el alérgeno ideal por su potencia sensibilizante, no encontrarse en el medio ambiente y no presentar reacciones cruzadas con otros agentes químicos, sin embargo, presenta el inconveniente de su poca estabilidad en acetona³⁴. Se efectúa sensibilización con solución de DBEAE al 2% en acetona, y después de unas 3 semanas se inicia el tratamiento con aplicaciones semanales tópicas de la solución a una concentración inicial de 0,00001%, con aumento progresivo de la misma hasta el 1% inclusive, dependiendo de la respuesta clínica obtenida. Se va aumentando la concentración hasta alcanzar el objetivo clínico, que no es otro que conseguir la aparición de un eccema de contacto discreto, donde predomine el eritema y el prurito.

Difenciprona o difenilciclopropenona (DFCP). Se trata del agente sensibilizante más empleado en la actualidad, quizá por ser el más estable. Su modo de empleo se inicia mediante la sensibilización, la cual se consigue aplicando diariamente, en un área convexa (nuca o brazo), una solución del producto a una concentración del 2% hasta que aparezca reacción ecematososa en la misma. Con posterioridad se realizan pruebas epicutáneas mediante la aplicación de diluciones de la sustancia en la espalda para buscar la mínima concentración que produce reacción, que será por la que comencemos el tratamiento. Este se realiza con la aplicación tópica cada día o cada dos días de la solución, inicialmente, como hemos visto, con la mínima concentración capaz de producir una reacción ecematososa leve, con aumento de la misma si no existe evidencia de dicho efecto hasta encontrar la concentración ideal. Cuando se adquiere la máxima respuesta se procede a disminuir el número de aplicaciones, pudiendo suspenderlo en aquellos que obtienen una repoblación completa. Si aparecen recaídas, generalmente responden a un nuevo ciclo de inmunoterapia, aunque no puede asegurarse que esto se produzca siempre. La repoblación aparece por norma general después de la

semana 12 de tratamiento, aunque la repoblación cosmética aceptable tarda un poco más, en torno a la semana 24. La tasa de respuesta oscila entre el 30-50%, con recidivas en la mitad de los casos. Debe desaconsejarse su uso si no aparece respuesta tras 24 semanas de tratamiento. La DFCP se degrada por la luz, por lo que las soluciones deben guardarse en zonas oscuras (generalmente en frigorífico), y se debe advertir a los pacientes que empleen sombrero, gorra o peluca tras la aplicación del producto si van a salir a la calle o van a realizar cualquier actividad en la que la radiación lumínica pueda incidir en la zona tratada.

Níquel. Aquellas personas que han desarrollado una sensibilización frente al níquel pueden aprovecharse de este hecho y emplear esta sustancia como agente sensibilizante, aplicando una fórmula de sulfato de níquel al 1% en vaselina de forma similar a los anteriormente comentados, cada día o cada dos días^{35,36}.

Fototerapia y fotoquimioterapia

En el año 2001 Behrens-Williams et al publican la repoblación pilosa en 6 pacientes afectos de AA refractaria a otros tratamientos mediante el empleo de una solución de 8-metoxipsoraleno (8-MOP) al 0,0001% (1 g/l), a 37°C en cuero cabelludo durante 20 minutos, y posterior irradiación con UVA (PUVA terapia en turbante). El régimen de tratamiento consistió en 3-4 sesiones por semana, con una dosis de 0,3-8 J/cm² y un total de aproximadamente 60-170 J/cm² en 24 semanas de tratamiento³⁷.

En otro estudio que incluyó pacientes con AA multifocal refractaria al tratamiento con corticoides tópicos se empleó protoporfirina tópica y radiación UVA; se observó repoblación pilosa en dos de los tres pacientes tratados, tras 3 y 4 meses de tratamiento respectivamente³⁸. Dos revisiones retrospectivas han apreciado bajos índices de respuesta o sugieren que esta respuesta no es mejor que el curso natural de la enfermedad^{39,40}.

Aunque el eritema producido por la radiación UVB ha sido empleado al igual que otros irritantes, existe poca evidencia documentada de su eficacia². Nivel de evidencia III y fuerza de la recomendación C².

Análogos de las prostaglandinas

El lantanoprost es un análogo de la prostaglandina F_{2α} que se emplea en el tratamiento del glaucoma, cuyo uso en la AA de cejas se propuso tras apreciar crecimiento de las pestañas en pacientes que lo empleaban para su problema ocular⁴¹. Posteriormente se ha apreciado un efecto similar en otros pacientes con análogos similares a éste, como el bimatoprost⁴². No obstante, recientemente se ha comunicado la falta de eficacia del lantanoprost en el tratamiento de la AA de cejas, por lo que su uso sigue siendo controvertido⁴³.

Tacrolimus

Los resultados del empleo del tacrolimus en diversos modelos animales de AA han sido efectivos^{44,45}, lo que ha determinado que sea un producto que se ha usado en el tratamiento de la AA en humanos, aunque con resultados contradictorios.

En un estudio publicado en la revista *Journal of American Academy Dermatology* recientemente no encuentra ningún resultado beneficioso con el empleo de tacrolimus al 0,1 % en 11 pacientes que completaron el estudio, aunque había uno que presentaba una pequeña repoblación⁴⁶.

Imiquimod

Al igual que con el tacrolimus, los resultados clínicos obtenidos con el empleo de imiquimod son contradictorios: algunos autores han obtenido repoblación mientras que otros no han obtenido ninguna respuesta⁴⁷. El más reciente es la comunicación de un recrecimiento transitorio del pelo en una niña de 15 años afecta de alopecia universal desde los 8 años⁴⁸.

Candidina intralesional

En el año 2006 se comunicó la eficacia del tratamiento con la estimulación antigénica intralesional de candidina (0,5 ml cada 4-6 semanas), una forma de inmunoterapia alternativa que puede ser fácil de administrar y al menos tan efectiva como la DFCP. La inyección intralesional de antígenos de *Candida albicans* se ha empleado con éxito como tratamiento inmunoestimulador en verrugas recalcitrantes⁴⁹. El tratamiento generalmente es bien tolerado, aunque algunos pacientes presentan durante 3-4 días fiebre y adenopatías cervicales dolorosas. La repoblación pilosa suele presentarse a los dos meses de tratamiento y la recuperación total después de la sesión 8 o 10, incluso en áreas no tratadas como las cejas⁵⁰.

Rubefacientes tópicos

El empleo de la tintura de cantáridas al 5 % en solución (según la fórmula de tintura de cantáridas al 5 %, hidrato de cloral al 10 % en licor de Hoffman csp 100 ml), el fenol, el peróxido de benzoilo y otras sustancias pueden ser útiles en el caso de placas localizadas, sin embargo, no existen estudios clínicos controlados que confirmen su supuesta eficacia.

Láser

Sobre la base de que el láser de excímeros de 308 nm produce apoptosis de linfocitos T *in vitro*, y que la AA es un trastorno autoinmune en el que están implicados los linfo-

citos T, Zakarian et al propugnan la utilidad de este láser en el tratamiento de este cuadro. Para ello tratan a 9 pacientes con AA en placas aplicando dos sesiones a la semana hasta alcanzar un máximo de 24 sesiones. Observan recrecimiento del pelo en todos los pacientes, que no desaparece al menos tras 3 meses de seguimiento. Los únicos efectos secundarios descritos son eritema y leve hiperpigmentación, con buena tolerancia del tratamiento, por lo que proponen que el láser excímero puede ser una buena opción terapéutica⁵¹. Por otro lado, Waiz et al aprecian una repoblación del 90 % de las placas de AA tras 4 sesiones semanales de láser de diodo de 904 nm⁵². No obstante, se precisan nuevos estudios que corroboren estos resultados.

Ácido gálico y valerato de betametasona

Recientemente se ha comunicado la eficacia de una combinación de un gel de ácido gálico al 5 % con valerato de betametasona al 0,1 %. En el estudio se evalúan 20 pacientes con esta combinación frente a un grupo control de 20 pacientes que aplican solo la crema de valerato de betametasona, apreciándose unas respuestas buenas y moderadas en 19 pacientes frente a una del grupo control, por lo que concluyen que dicha combinación puede ser útil en el tratamiento de las placas de AA⁵³.

Tratamientos sistémicos

Corticoides sistémicos

Corticoides sistémicos orales continuados. El tratamiento a largo plazo con corticoides orales puede producir recrecimiento del pelo en algunos pacientes. En un pequeño estudio parcialmente controlado se apreció que entre el 30-47 % de los pacientes que realizaron tratamiento con prednisolona oral durante 6 semanas (iniciándolo a dosis de 40 mg/día) mostró un recrecimiento superior al 25%²³. Por desgracia, en la mayoría de los pacientes el tratamiento continuado es necesario para mantener la repoblación con una respuesta que es generalmente insuficiente para justificar los riesgos asociados al empleo prolongado. Así, las recaídas frecuentes al iniciar la reducción de dosis, la necesidad de un tratamiento prolongado y los efectos colaterales asociados parecen ser los factores limitantes de su uso⁵⁴.

Corticoides sistémicos en pulsos. Una forma de minimizar los efectos secundarios de los corticoides sistémicos es empleándolos en forma de pulsos; existen varias descripciones del empleo de altas dosis de corticoides en forma de pulsos en distintos regímenes orales e intravenosos:

1. Metilprednisolona 250 mg intravenosos dos veces al día en adultos o 5 mg/kg dos veces al día en niños durante 3 días consecutivos, una vez al mes⁵⁵.



Figura 2. Imagen previa a la realización de tratamiento con pulsos de corticoides intravenosos.



Figura 3. Resultado a los 6 meses del empleo de metilprednisolona 500 mg intravenosos al día durante 3 días consecutivos al mes. Se aprecia una repoblación de casi el 90% del cuero cabelludo.

2. Prednisolona intravenosa 2 g en dosis única o 0,5 g orales al día durante 5 días consecutivos⁵⁶.
3. Prednisolona oral 300 mg una vez al mes⁵⁷.
4. Dexametasona 5 mg orales dos veces a la semana⁵⁸.
5. Betametasona 5 mg orales dos días a la semana (0,1 mg/kg en niños)⁵⁹.

Las diferencias entre los protocolos de tratamiento y la selección de pacientes hace difícil comparar estos estudios directamente, además ninguno de ellos fue controlado. En general, cerca del 60% de los pacientes con AA extensa en placas muestra una respuesta que merece la pena cosméticamente, mientras que solo un 10% de las formas ofiásicas y totales/universales responden². Las vías de administración oral o intravenosa parecen ser igual de efectivas. Nosotros hemos tenido buena experiencia con este tipo de

tratamiento (figs. 2 y 3). Nivel de evidencia III y fuerza de la recomendación C².

Ciclosporina

El empleo de ciclosporina en el tratamiento de la AA es controvertido, puesto que se han apreciado casos de esta enfermedad en pacientes trasplantados en tratamiento inmunosupresor con ciclosporina^{60,61}. Sin embargo, es sabido que la ciclosporina A estimula los linfocitos y la unidad pilosebácea ocasionando hipertrichosis e hiperplasia sebácea. Algunos autores han conseguido repoblaciones con su uso aunque han precisado dosis altas durante un tiempo prolongado, con recaídas tras la suspensión⁶². Otros autores, como Shapiro, consiguen mejores resultados combinando la ciclosporina A con bajas dosis de prednisona⁶³. Nivel de evidencia III y fuerza de la recomendación D².

Metotrexato

El metotrexato es un inmunosupresor que se emplea habitualmente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes crónicas como la psoriasis. Joly ha tenido buenos resultados en el tratamiento de AA solo y combinado con bajas dosis de esteroides orales. En total evalúan a 22 pacientes, 6 que toman metotrexato solo (dosis 15-25 mg/semana) y 16 que lo combinan con esteroides (10-20 mg/d de prednisona). Obtienen un recrecimiento en 14 pacientes, 3 que toman metotrexato solo y 11 de los que toman la combinación. De estos 14 pacientes, 6 suspendieron el metotrexato, 3 de ellos mantienen su efecto tras suspenderlo, mientras que los otros 3 sufren recaída que responde a un nuevo ciclo de metotrexato. A pesar de tratarse de un estudio no controlado, este sugiere que el tratamiento con una combinación de metotrexato y bajas dosis de esteroides puede ser útil en formas de AA graves⁶⁴. No obstante, se precisan más estudios para poder sacar una conclusión clara al respecto.

Sulfasalazina

La salazopirina, también conocida como sulfasalazina, es un fármaco antiinflamatorio que inhibe la liberación de IL-2 y prostaglandina E2, disminuyendo la quimiotaxis de células inflamatorias, así como citoquinas y producción de anticuerpos, y probablemente actúa en algún subtipo linfocitario⁶⁵. Debido a que fármacos anti IL-2 como la ciclosporina han sido empleados en el tratamiento de este proceso, algunos autores proponen el uso de la misma. Aunque existen algunas referencias de recrecimiento del pelo con este tratamiento (con dosis que oscilan entre los 500 mg y los 1,5 g diarios), en general, la recaída de la enfermedad al suspender el tratamiento es habitual^{66,67}.

Inmunomoduladores

Biotina. Camacho y García han empleado biotina a dosis de 20 mg/día oral, junto con aspartato de zinc 100 mg/día oral y propionato de clobetasol al 0,025% tópico, en el tratamiento de la AA en niños, con buenos resultados (replacación completa en 5 de los 9 pacientes tratados), sin efectos colaterales locales o sistémicos⁶⁸. De igual modo, Ferrando et al han sugerido un efecto beneficioso del tratamiento a largo plazo con 10 mg/d vía oral en niños⁶⁹. Se desconoce el posible mecanismo de acción por el cual se produce este efecto.

Zinc. El sulfato de zinc a dosis de 200-600 mg/día ha sido empleado en el tratamiento de la AA con resultados controvertidos⁷⁰. Como hemos comentado con anterioridad, el aspartato de zinc a dosis de 100 mg/día ha sido usado en el tratamiento de niños afectados de AA junto a biotina y la aplicación tópica de propionato de clobetasol con buenos resultados⁷¹.

Terapias biológicas

Desde hace poco tiempo han aparecido en el arsenal terapéutico dermatológico los denominados medicamentos biológicos, productos encaminados fundamentalmente al tratamiento de la psoriasis, que son proteínas dirigidas a bloquear mecanismos moleculares específicos. Desde entonces, cada vez son más las referencias existentes en la literatura que relacionan dichos fármacos con la AA. Se ha comunicado la aparición de casos de AA en pacientes que estaban en tratamiento con fármacos anti-TNF- α (infliximab, etanercept y adalimumab), que hablan a favor de que el TNF- α no desempeñe un papel primario en la patogénesis de la AA^{72,73}. Por el contrario, han aparecido recientemente referencias de buenos resultados con fármacos biológicos dirigidos a bloquear el linfocito T como son el efalizumab y el alefacept. El efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD11a que es un componente del LFA de los linfocitos. Se ha comunicado la mejoría espectacular de un caso de AA universal asociado a dermatitis atópica y tiroiditis autoinmune utilizando la dosis inicial de 0,7 mg/kg en la primera dosis, para pasar posteriormente a 1 mg/kg, de la misma manera que se realiza en la psoriasis, iniciándose el recrecimiento piloso al mes, con una repoblación del 90% a los 6 meses de tratamiento⁷⁴. Recientemente otro trabajo publicado en marzo de 2008 en el *Journal of American Academy Dermatology* no encuentra eficacia del empleo de este fármaco en pacientes con AA moderada-grave, tras estudiar 62 pacientes que recibieron un ciclo de tratamiento de 12 semanas⁷⁵. Alefacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular de LFA-3 unido a la fracción constante (Fc) de una inmunoglobulina G1 (IgG1). Se une con el CD2 de los linfocitos T memoria impidiendo su activación y pro-

vocando su apoptosis⁷⁶. Recientemente se ha publicado un trabajo en el que se estudian 4 pacientes con AA grave, en los que se utiliza alefacept a dosis de 15 mg intramusculares a la semana durante 12 semanas, evaluándose cada 4 semanas desde el inicio del tratamiento hasta terminar este. Con posterioridad se evalúan de nuevo cada 4 semanas hasta alcanzar 15 semanas de seguimiento postratamiento, en la que se realiza la última visita. Todos los pacientes mostraron una mejoría de su AA, que fue del 90, 50, 7 y 5% respectivamente. De hecho, dos de ellos realizaron un nuevo ciclo de alefacept durante 12 semanas más, que comenzaron tras terminar las primeras 12 semanas. Todos toleraron el tratamiento, sin alterarse el recuento total de linfocitos T CD4+, que permanecieron siempre dentro de los límites de la normalidad. Recientemente se ha publicado otro caso con buenos resultados tras el empleo de alefacept en una paciente de 21 años afecta de AA universal que mostró repoblación completa tras un ciclo de 12 semanas de tratamiento⁷⁶. Por tanto, a pesar del escaso número de pacientes, esta vía terapéutica abre nuevas posibilidades de tratamiento de la AA en casos seleccionados, aunque se necesitan más estudios para poder extraer conclusiones claras al respecto⁷⁷.

Miscelánea

Talidomida. Este fármaco es un potente supresor de la IL-2 y por ello de la respuesta inmune mediada por células T cooperadoras. Algunos autores abogan por su uso en casos de AA recalcitrantes, como Namazi, que obtiene buenos resultados a pesar de tratarse de un estudio abierto sin grupo control⁷⁸. Se necesitan más estudios con un diseño adecuado para poder obtener conclusiones definitivas al respecto.

Aromaterapia. Hay et al aprecian en un estudio doble ciego y aleatorizado, con grupo control, repoblación de las placas de AA en el 44% de los pacientes tratados con aceites esenciales de tomillo, romero, lavanda y cedro, frente al 15% de los individuos del grupo control que fueron tratados únicamente con los aceites utilizados como vehículo de los anteriormente mencionados, aceites de jojoba y uva, siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p = 0,008$)⁷⁹.

Soja. McElwee et al han sugerido un factor protector del aceite de soja y del fitoestrógeno genistein en la aparición de AA en un modelo experimental murino, hecho que aún no se ha demostrado en humanos⁸⁰.

Imipramina. Pierini et al han realizado un estudio a doble ciego en el que evaluaron a 7 pacientes con AA, frente a un grupo control que tomaba placebo. Apreciaron la repoblación pilosa en el grupo de tratamiento junto a una mejoría del estado psíquico que se apreció en los dos grupos (tratamiento y control). No obstante, se desconoce el mecanismo de acción del fármaco en la repoblación y es una serie muy pequeña como para poder extraer conclusiones⁸¹.

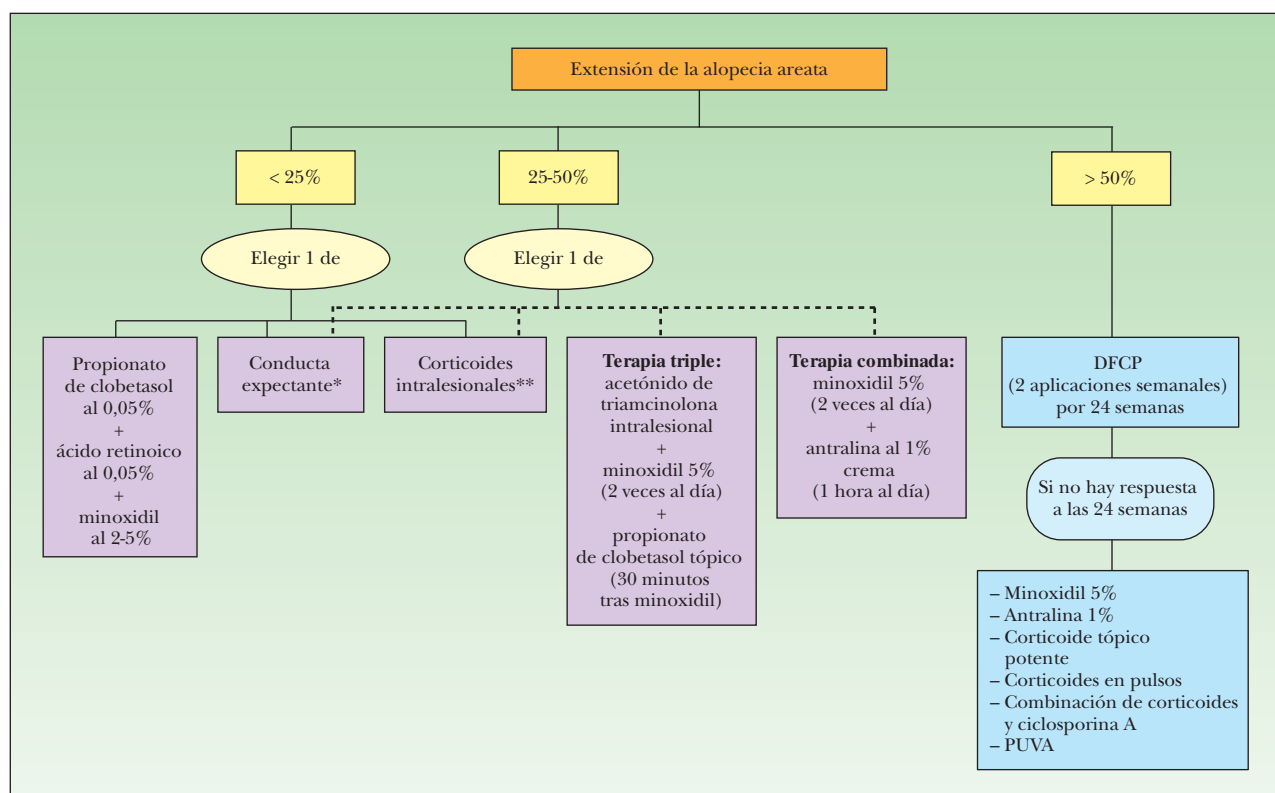


Figura 4. Algoritmo de decisión terapéutica de la alopecia areata. DFCP: difenilciclopropenona.

*Se puede producir la repoblación espontánea en el 50% de los casos sin tratamiento, especialmente en formas localizadas.

**Acetónido de triamcinolona 5 mg/ml, 2 ml en 20 inyecciones de 0,1 ml cada 4-6 semanas. Evaluar la respuesta a las 4-8 semanas; si no hay respuesta en 3-4 meses plantear cambio de tratamiento. En niños, asociar biotina 10-20 mg/día.

Esquema de tratamiento

En resumen, el tratamiento de cada paciente será individualizado, planteando un plan de tratamiento adecuado en el que valoremos la severidad de la afectación, la repercusión en el paciente y las posibilidades terapéuticas. Es muy importante valorar la relación riesgo/beneficio en cada caso y actuar coherentemente estableciendo una escala de tratamiento de menor a mayor riesgo según la gravedad del caso y la respuesta terapéutica. En la figura 4 se representa un algoritmo de decisión terapéutica.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- García Hernández MJ, Camacho Martínez F. Epidemiología clínica de la alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr.* 2002;93:223-8.
- MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2003;149:692-9.
- Fiedler-Weiss VC, Buys CM. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol.* 1987;123:1491-3.
- Nelson DA, Spielvogel RL. Anthralin therapy for alopecia areata. *Int J Dermatol.* 1985;24:606-7.
- Schmoekkel C, Weissmann I, Plewig G, Braun-Falco O. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis. *Arch Dermatol.* 1979;115:1254-5.
- Fiedler VC, Alaiti S. Treatment of alopecia areata. *Dermatol Clin.* 1996;14:733-8.
- Gilhar A, Pillar T, Etzioni A. Topical cyclosporin A in alopecia areata. *Acta Derm Venereol.* 1989;69:252-3.
- Mauduit G, Lenvers P, Barthelemy H, Thivolet J. Treatment of severe alopecia areata with topical applications of cyclosporin A. *Ann Dermatol Venereol.* 1987;114:507-10.
- DeProst Y, Teillac D, Paquez F, Carrugi C, Bachelez H, Touraine R. Treatment of severe alopecia areata by topical applications of cyclosporine: comparative trial versus placebo in 43 patients. *Transplant Proc.* 1988;20:112-3.
- Verma DD, Fahr A. Synergistic penetration enhancement effect of ethanol and phospholipids on the topical delivery of cyclosporin A. *J Control Release.* 2004;97:55-66.
- Charuwichitratana S, Wattanakrai P, Tanrattanakorn S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the

- treatment of alopecia areata with 0,25 % desoximetasone cream. *Arch Dermatol.* 2000;136:1276-7.
12. Mancuso G, Balducci A, Casadio C, Farina P, Staffa M, Valenti L, et al. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. *Int J Dermatol.* 2003;42:572-5.
 13. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vicenzi C. Clobetasol propionate 0,05 % under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:96-8.
 14. Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05 % foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *JEADV.* 2006;20:1243-7.
 15. Kubeyinje EP. Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs. *East Afr Med J.* 1994;71:674-5.
 16. Porter D, Burton JL. A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata. *Br J Dermatol.* 1971;85:272-3.
 17. Ferrando J, Moreno-Arias GA. Multi-injection plate for intralesional corticosteroid treatment of patchy alopecia areata. *Dermatol Surg.* 2000;26:690-1.
 18. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11:478-83.
 19. Fenton DA, Wilkinson JD. Topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Br Med J.* 1983;287:1015-7.
 20. Vestey JP, Savin JA. A trial of 1% minoxidil used topically for severe alopecia areata. *Acta Derm Venereol.* 1986;66:179-80.
 21. Ranchoff RE, Bergfeld WF, Steck WD. Extensive alopecia areata. Results of treatment with 3% topical minoxidil. *Cleve Clin J Med.* 1989;56:149-54.
 22. Fiedler-Weiss VC. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:745-8.
 23. Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol.* 1992;128:1467-73.
 24. Happle R, Klein H, Macher E. Topical immunotherapy changes in the composition of the peribulbar infiltrate in alopecia areata. *Arch Dermatol Res.* 1986;278:214-8.
 25. Happle R. Antigenic competition as a therapeutic concept for alopecia areata. *Arch Dermatol Res.* 1980;267:109-14.
 26. Goldsmith L. Summary of alopecia areata research workshop and future research directions. *J Invest Dermatol.* 1991;96:98-100.
 27. Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:751-61.
 28. MacDonald Hull SP, Pepall L, Cunliffe WJ. Alopecia areata in children: response to treatment with diphencyprone. *Br J Dermatol.* 1991;125:164-8.
 29. Schuttelaar ML, Hamstra JJ, Plinck EP, Peereboom-Wynia JD, Vuzevski VD, Mulder PG, et al. Alopecia areata in children: treatment with diphencyprone. *Br J Dermatol.* 1996;135:581-5.
 30. Tosti A, Guidetti MS, Bardazzi F, Misciali C. Long-term results of topical immunotherapy in children with alopecia totalis or alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:199-201.
 31. Tosti A, Guerra L, Bardazzi F. Contact urticaria during topical immunotherapy. *Contact Dermatitis.* 1989;21:196-7.
 32. Henderson CA, Ilchysyn A. Vitiligo complicating diphencyprone sensitization therapy for alopecia areata. *Br J Dermatol.* 1995;133:496-7.
 33. MacDonald Hull SP, Norris JF, Cotterill JA. Vitiligo following sensitisation with diphencyprone. *Br J Dermatol.* 1989;120:323.
 34. Wilkerson MG, Henkin J, Wilkin JK. Squaric acid and esters: analysis for contaminants and stability in solvents. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:229-34.
 35. García-Bravo B, Rodríguez-Pichardo A, Sánchez-Pedreno P, Camacho F. Nickel sulphate in the treatment of alopecia areata. *Contact Dermatitis.* 1989;20:228-9.
 36. Suárez Martín E. Treatment of alopecia areata profiting from «natural» allergy to nickel. *Arch Dermatol.* 1984;120:1138-9.
 37. Behrens-Williams SC, Leiter U, Schiener R, Weidmann M, Peter RU, Kerscher M. The PUVA-turban as a new option of applying a dilute psoralen solution selectively to the scalp of patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:248-52.
 38. Monfrecola G, D'Anna F, Delfino M. Topical hematoporphyrin plus UVA for treatment of alopecia areata. *Photodermatology.* 1987;4:305-6.
 39. Taylor CR, Hawk JL. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universales: audit of 10 years' experience at St John's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol.* 1995;133:914-8.
 40. Healy E, Rogers S. PUVA treatment for alopecia areata-does it work? A retrospective review of 102 cases. *Br J Dermatol.* 1993;129:42-4.
 41. Mehta JS, Raman J, Gupta N, Thoung D. Cutaneous latanoprost in the treatment of alopecia areata. *Eye.* 2003;17:444-6.
 42. Tosti A, Pazzaglia M, Voudouris S, Tosti G. Hypertrichosis of the eyelashes caused by bimatoprost. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:149-50.
 43. Ross EK, Bolduc C, Lui H, Shapiro J. Lack of efficacy of topical latanoprost in the treatment of eyebrow alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:1095-6.
 44. McElwee KJ, Rushton DH, Trachy R, Oliver RF. Topical FK506: a potent immunotherapy for alopecia areata? Studies using the Dundee experimental bald rat model. *Br J Dermatol.* 1997;137:491-7.
 45. Freyschmidt-Paul P, Ziegler A, McElwee KJ, Happle R, Kissling S, Sundberg JP, et al. Treatment of alopecia areata in C3H/HeJ mice with the topical immunosuppressant FK506 (Tacrolimus). *Eur J Dermatol.* 2001;11:405-9.
 46. Price VH, Willey A, Chen BK. Topical tacrolimus in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:138-9.
 47. D'Ovidio R, Claudatus J, Di Prima T. Ineffectiveness of imiquimod therapy for alopecia totalis/universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:416-7.
 48. Letada PR, Sparling JD, Norwood C. Imiquimod in the treatment of alopecia universalis. *Cutis.* 2007;79:138-40.
 49. Clifton MIM, Johnson SM, Roberson PK, Kincannon J, Horn TD. Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps or Candida antigens. *Pediatr Dermatol.* 2003;20:268-71.
 50. Rosemberg EW, Skinner Jr RB. Immunotherapy of alopecia areata with intralesional candida antigen. *Pediatr Dermatol.* 2006;23:299.

51. Zakaria W, Passeron T, Ostovari N, Lacour JP, Ortonne JP. 308-nm excimer laser therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:837-8.
52. Waiz M, Saleh AZ, Hayani R, Jubory SO. Use of the pulsed infrared diode laser (904 nm) in the treatment of alopecia areata. *J Cosmet Laser Ther.* 2006;8:27-30.
53. Hajheydari Z, Jamshidi M, Akbari J, Mohammadpour R. Combination of topical garlic gel and betamethasone valerate cream in the treatment of localized alopecia areata: a double-blind randomized controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73:29-32.
54. Mandani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:549-66.
55. Assouly P, Reygagne P, Jouanique C, Matard B, Marechal E, Reynert P, et al. Intravenous pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open study of 66 patients. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130:326-30.
56. Burton JL, Shuster S. Large doses of glucocorticoid in the treatment of alopecia areata. *Acta Dermatol Venereol (Stockh).* 1975;55:493-6.
57. Sharma VK. Pulsed administration of corticosteroid in the treatment of alopecia areata. *Int J Dermatol.* 1996;35:133-6.
58. Sharma VK, Gupta S. Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata. *J Dermatol.* 1999;26:562-5.
59. Agarwal A, Nath J, Barna KN. Twice weekly 5 mg betamethasone oral pulse therapy in the treatment of alopecia areata. *J EADV.* 2006;20:1375-6.
60. Cerottini JP, Panizzon RG, de Viragh PA. Multifocal alopecia areata during systemic cyclosporine A therapy. *Dermatology.* 1999;198:415-7.
61. Dyall-Smith A. Alopecia areata in renal transplant recipient on cyclosporin. *Australas J Dermatol.* 1996;37:226-7.
62. Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskoukis C, Roussaki-Schulze A, Koumantaki E, Karpouzis A, et al. Oral administration of cyclosporin A in patients with severe alopecia areata. *Int J Tissue React.* 2005;27:107-10.
63. Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:114-7.
64. Joly P. The use of metotrexate alone or in combination low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:632-6.
65. Smedegard G, Bjork K. Sulfasalazine: mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Br Soc Rheumatol.* 1995;34:7-15.
66. Ellis CN, Brown MF, Voorhees JJ. Sulfasalazine for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:541-4.
67. Misery L, Sannier K, Chastaing M, Le Gallic G. Treatment of alopecia areata with sulfasalazine. *J Eur Acad Dermatol.* 2007;21:547-8.
68. Camacho FM, García-Hernández MJ. Zinc aspartate, biotin, and clobetasol propionate in the treatment of alopecia areata in childhood. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:336-8.
69. Ferrando J, Grimalt R, Lacueva L, Artuch R, Vilaseca MA. Biotinidase activity and biotin treatment in alopecia areata. *Second Intercontinental Meeting of Hair Research Societies.* Washington, 1998.
70. Ead RD. Oral zinc sulphate in alopecia areata—a double blind trial. *Br J Dermatol.* 1981;104:483-4.
71. Posten W, Swan J. Recurrence of alopecia areata in a patient receiving etanercept injections. *Arch Dermatol.* 2005;141:759-60.
72. Strober BE, Siu K, Alexis AF, Kim G, Washenik K, Sinha A, et al. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:1082-4.
73. Etefagh L, Nedorost S, Mirmirani P. Alopecia areata in a patient using infliximab: new insights into the role of tumor necrosis factor on human hair follicles. *Arch Dermatol.* 2004;140:1012.
74. Kaelin U, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Treatment of alopecia areata partim universalis with efalizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:529-32.
75. Price VH, Hordinsky MK, Olsen EA, Roberts JL, Siegfried EC, Rafal ES, et al. Subcutaneous efalizumab is not effective in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:395-402.
76. Bui K, Polisetty S, Gilchrist H, Jackson SM, Frederic J. Successful treatment of alopecia universalis with alefacept: a case report and review of the literature. *Cutis.* 2008;81:431-4.
77. Hefferman MP, Hurley MY, Martin KS, Smith DL, Anadkat MJ. Alefacept for alopecia areata. *Arch Dermatol.* 2005;141:1513-6.
78. Namazi MR. The potential efficacy of thalidomide in the treatment of recalcitrant alopecia areata. *Med Hypotheses.* 2003;60:513-4.
79. Hay IC, Jamieson M, Ormerod AD. Randomized trial of aromatherapy. Successful treatment for alopecia areata. *Arch Dermatol.* 1998;134:1349-52.
80. McElwee KJ, Niiyama S, Freyschmidt-Paul P, Wenzel E, Kissling S, Sundberg JP, et al. Dietary soy oil content and soy-derived phytoestrogen genistein increase resistance to alopecia areata onset in C3H/HeJ mice. *Exp Dermatol.* 2003;12:30-6.
81. Pierini G, Zara M, Cipriani R, Carrazo C, Preti A, Gava F, et al. Imipramine in alopecia areata. A double-blind, placebo-controlled study. *Psychother Psychosom.* 1994;61:195-8.