



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA



BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA ALOPECIA

CRISTÓBAL OCHANDO GÓMEZ



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA ALOPECIA

CRISTÓBAL OCHANDO GÓMEZ

TRABAJO FIN DE GRADO DE CARÁCTER BIBLIOGRÁFICO

GRADO EN FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

TUTOR: PABLO GARCÍA MIRANDA

SEVILLA, FEBRERO DE 2022

RESUMEN

El pelo es una estructura filamentosa, característica de los mamíferos, compuesta por células queratinizadas muertas. Esta estructura ejerce diversas funciones fisiológicas como por ejemplo de protección, y además, en los humanos, tiene un papel estético que en ocasiones es bastante importante. Su crecimiento se produce en un ciclo de 4 fases llamadas anágena, catágena, telógena y exógena que en condiciones normales pueden durar varios años. En este proceso, diferentes hormonas tienen influencia sobre el ciclo de crecimiento, entre los que encontramos los andrógenos, los estrógenos y las hormonas tiroideas.

En el organismo se pueden producir desequilibrios que afectan al pelo y pueden desembocar en un proceso patológico que conlleva la caída del mismo llamado alopecia. Estos desequilibrios pueden ser de varios tipos dando lugar a diferentes clases de alopecia, siendo las más importantes en incidencia la alopecia androgénica y la areata.

Debido a la importancia actual en la sociedad, mediante una revisión bibliográfica, en el presente trabajo se describen los mecanismos fisiopatológicos de los dos principales tipos de alopecia, observándose que, mientras que la alopecia androgénica es producida por un desequilibrio en la población de andrógenos y de la expresión de sus receptores, teniendo un papel bastante protagonista la enzima 5- α reductasa, la alopecia areata se produce por la pérdida del privilegio inmunológico de los folículos pilosos, de manera que el folículo sufre un ataque autoinmune cuya consecuencia es la imposibilidad de crecimiento del pelo.

Tras años de investigación, se han conseguido tratamientos para ambas alopecias, aunque con finalidades diferentes. La alopecia androgénica se trata principalmente con minoxidilo o finasterida, mientras que la alopecia areata se trata con simvastatina y ezetimiba, difenilciclopropenona, ruxolitinib o tofacitinib.

Recientemente se piensa que las alopecias podrían tener relación o ser indicio de otras patologías como el infarto de miocardio o el cáncer de próstata.

Palabras clave: pelo, alopecia androgénica, alopecia areata, tratamientos de alopecia.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	9
METODOLOGÍA	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
Fisiología del pelo	10
• Funciones del pelo	10
• Estructura del pelo	11
• El ciclo del cabello	12
• Influencia de las hormonas en el crecimiento	13
Tipos de alopecia	14
• Alopecia androgénica	14
• Alopecia areata	18
Tratamientos para la alopecia	23
Asociación con otras enfermedades	26
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29

INTRODUCCIÓN

La alopecia es un proceso patológico que consiste en la pérdida o caída del pelo. Este suceso siempre ha tenido un impacto considerable en la población, sobre todo en personas de edad avanzada, pero este impacto se ha acrecentado con los años. Se estima que actualmente en España a partir de los 25 años una de cada cuatro personas empieza a sufrir síntomas de alopecia, y a partir de los 50 años aproximadamente la mitad de la población comparte el mismo escenario, viéndose afectados principalmente los hombres (Morales, 2018).

Esta pérdida del cabello puede conllevar distintos problemas. Por un lado, tenemos las consecuencias que supone el carecer de las funciones fisiológicas del pelo, principalmente la protección contra agentes externos, dejando la piel y otros órganos indefensos contra elementos como la radiación solar o las picaduras entre otros muchos. Por otro lado, el padecer alopecia puede provocar en las personas numerosos problemas psicológicos. Se suele asociar la ausencia de pelo con el envejecimiento, la pérdida de atractivo o incluso con ciertas enfermedades, lo que puede derivar en una gran pérdida de autoestima y confianza de la persona que padece alopecia.

Como consecuencia, en los últimos años se ha producido un gran crecimiento en empresas dedicadas a la implantación capilar en todo el mundo, así como de la fabricación de productos para prevenir o tratar la caída del pelo debido al aumento de la demanda por parte de la población.

En cuanto a la clasificación de las alopecias, podemos distinguirlas según la zona de la cabeza en la que se produce la caída del pelo o según su fisiopatología. Las zonas principalmente afectadas son la zona de la coronilla, dando lugar a la "alopecia de vértice", y la zona de la frente y sus proximidades, dando lugar a la "alopecia frontal".

Por otra parte, basándonos en su fisiopatología existen varios tipos de los cuales destacan la alopecia androgénica y la alopecia areata con mucha mayor frecuencia sobre las demás. La **alopecia androgénica** consiste en la pérdida de pelo sin cicatrices debido a factores genéticos. Es el tipo de alopecia más común y afecta por lo general a la mayoría de los hombres, aunque también puede darse en las mujeres. No obstante, el

gen portador no tiene un patrón temporal claro, puede saltarse generaciones o expresarse de forma continua (Lolli et al.2017). Estudios recientes han encontrado serios indicios de asociación con el cromosoma X (Martínez-Jacobo et al. 2018). Este tipo de alopecia empieza a presentarse con ausencia de cabello en la zona frontal y parietal de la cabeza (Figura 1). Se estima que a los 30 años el 30% de los hombres padecen este tipo de alopecia, y a partir de los 70 años, el 80% de los hombres sufren de manera visible alopecia androgénica (Lolli et al. 2017).

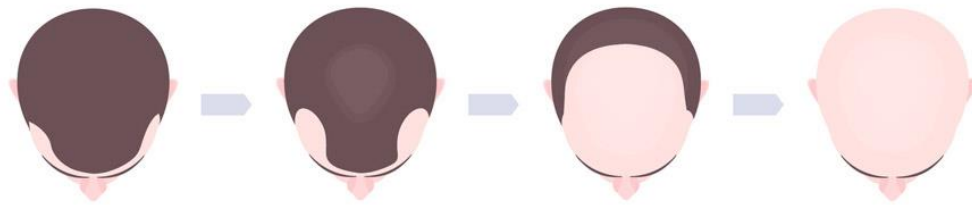


Figura 1. Desarrollo de la alopecia androgénica. Tomada de (IMD)

La **alopecia areata** es una forma común de alopecia en la que un ataque autoinmune en el folículo resulta en una pérdida de cabello sin cicatrices que puede darse desde en forma de parches circulares en el cuero cabelludo hasta el cuero cabelludo total (Figura 2). Su desarrollo es difícilmente predecible (Anzai et al. 2019).



Figura 2. Alopecia areata. Tomada de (Spano y Donovan, 2015)

Además de estas alopecias principales también existe un conjunto de alopecias menos frecuentes llamadas cicatriciales. Este grupo de alopecias se producen como resultado de la malformación, daño o destrucción de los folículos pilosos que son reemplazados por tejido cicatricial permanente en el que ya no puede volver a nacer pelo (Figura 3). Estas alopecias se pueden detectar por la presencia de zonas de calvicie en el cuero cabelludo acompañadas por enrojecimiento y descamación (Fanti et al. 2018). En este grupo podemos destacar la **Foliculitis Decalvante**, una inflamación destructiva y supurativa caracterizada por la presencia de brotes de pústulas que se extienden de un cabello a otro; el **Liquen Plano Pilar**, en la que se produce un infiltrado liquenoide que afecta a la parte perenne del folículo siendo capaz de producir el oscurecimiento de los tejidos y que afecta principalmente a mujeres de mediana edad; la **Alopecia Mucinososa**, producida por una acumulación intrafolicular de mucina que daña tanto el folículo como la glándula sebácea y que provoca el desarrollo de tejido cicatricial que reemplaza a los folículos; o la **Foliculitis Disecante**, un proceso supurativo crónico del cuero cabelludo que se manifiesta con nódulos profundos inflamatorios en la zona occipital o de la nuca y suele ser frecuente en varones afroamericanos de mediana edad (Bernárdez et al. 2015).

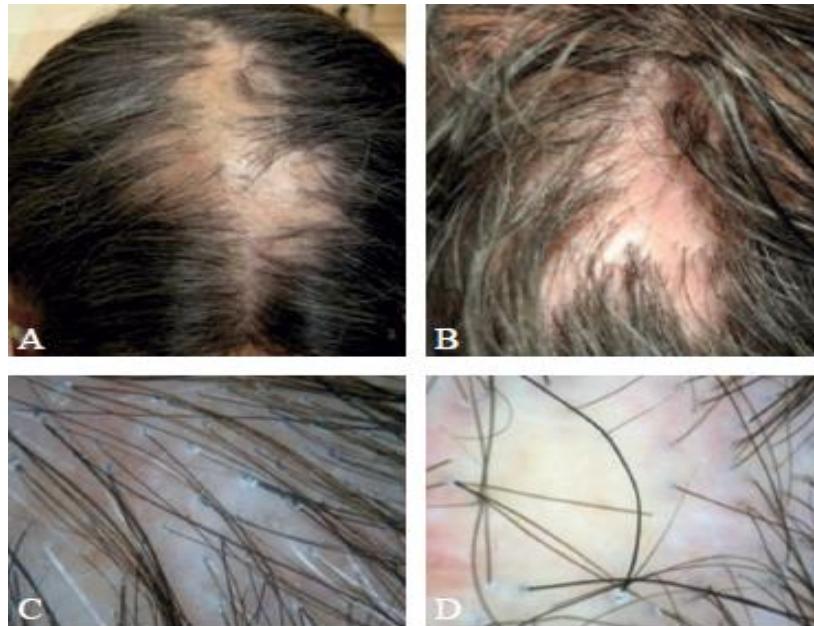


Figura 3. Evolución de una alopecia cicatricial. Las fases de la 1 a la 4 corresponden a las letras A, B, C y D. Tomada de (Fanti et al. 2018)

Por otro lado, también existen otras alopecias secundarias que se dan con una menor frecuencia como pueden ser la **Alopecia Difusa**, en la que el pelo adquiere un aspecto lacio a la par que decaído y se percibe sensación de escasez debido a la caída progresiva de igual forma en toda la cabeza, o la **Alopecia Traumática**, causada por someter al cabello a numerosas tracciones o peinados tensos como trenzas o moños (Bernárdez et al. 2015).

La alopecia también puede ser el resultado de la reacción adversa a un medicamento. Normalmente son alopecias transitorias y dependientes de la dosis. Esto es algo que se da de forma más frecuente y por tanto solemos asociar con fármacos antineoplásicos como pueden ser la Bleomicina, el Topotecan o la Ciclofosfamida, aunque también existen medicamentos destinados a otras patologías que producen alopecias como pueden ser el Ácido Valproico, la Teriflunomida o el Metotrexato (CIMA).

Debido al gran impacto que la alopecia está teniendo en la sociedad actualmente vamos a proceder con esta memoria bibliográfica.

OBJETIVOS

En la presente memoria, vamos a realizar una revisión bibliográfica sobre la fisiología del cabello, y posteriormente nos centraremos en los dos tipos principales de alopecia. Para ello, nos marcamos los siguientes objetivos específicos:

- Conocer la fisiología del pelo centrándonos en sus funciones, su estructura, su ciclo de crecimiento y la influencia que tienen las hormonas sobre él.
- Describir la alopecia androgénica y la alopecia areata centrándonos en sus procesos fisiopatológicos.
- Dar a conocer los principales tratamientos tanto de la alopecia androgénica como de la alopecia areata.
- Comentar la posible relación entre las alopecias y otras patologías.

METODOLOGÍA

Para la realización de esta memoria bibliográfica sobre las bases fisiopatológicas de la alopecia se ha llevado a cabo una búsqueda de información en las bases de datos Pubmed, Web of Science, Google Académico, FAMA y CIMA con el fin de encontrar artículos e informaciones fiables para conseguir los objetivos marcados. La estrategia de búsqueda se ha centrado en la aplicación de filtros de exclusión e inclusión para acotar la información, de esta forma se han utilizado principalmente las revisiones gratuitas de texto completo, escritas en los últimos 10 años y de lengua inglesa o española.

Las palabras clave utilizadas han sido "alopecia androgénica", "alopecia areata", "ciclo del pelo", "fisiología del pelo", "tratamiento de alopecia", "efecto hormonal en el pelo" y "5-alfa reductasa", además de sus traducciones al inglés debido a que la mayoría de información está escrita en lengua inglesa. El resultado bruto de estas búsquedas ha sido un total de 2345 artículos, de los cuales tras un proceso de selección se han elegido 56 que cubrían toda la información demandada y tras su lectura finalmente se han elegido 25 de ellos en base a su contenido.

Las imágenes han sido obtenidas de diversos artículos, libros y fuentes online, y elaboradas manualmente a través de la página BioRender.

Las referencias bibliográficas han sido elaboradas de acuerdo con la guía de redacción basada en la normativa de Vancouver y ordenadas alfabéticamente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fisiología del pelo

- Funciones del pelo

El cabello es una estructura característica de los mamíferos a la que se asocian numerosas funciones. Entre estas funciones podemos encontrar: i) la protección de órganos como la piel, los ojos o los pulmones contra numerosos agentes externos como por ejemplo la radiación solar, líquidos como nuestro propio sudor en el caso de cejas y pestañas, o partículas que puedan entrar en nuestro cuerpo por vía nasal; ii) la producción de sebo a través de la glándula sebácea que está implicado en el cuidado de la piel y la termorregulación, a la cual también contribuye el propio pelo; iii) la retención de feromonas, las cuales tienen un papel fundamental en las interacciones sociales y sexuales; iv) y la provisión de células madre para la homeostasis, regeneración y reparación de la piel (Siamak et al. 2020).

Además, como hemos mencionado antes, para los humanos el pelo juega un papel muy relevante en la sociedad, por lo que la presencia o ausencia de vello en según qué zonas del cuerpo resulta bastante importante para las personas, llegando a ser para algunas un factor psicológico muy influyente.

- Estructura del pelo

El cabello es un filamento formado principalmente por células queratinizadas muertas. Su estructura se puede dividir grosso modo en dos partes: el folículo piloso en la parte inferior y el tallo del cabello en la parte superior. Por un lado, en esta parte inferior encontramos el bulbo piloso, que está formado por la papila (que incluye un grupo de fibroblastos, capilares sanguíneos y terminaciones nerviosas) y la matriz del cabello (que es donde ocurre la proliferación rápida de queratinocitos), y la región suprabulbar (Grymowicz et al. 2020). Por otro lado, el tallo del cabello se divide en tres capas: la corteza, formada por células fusiformes empaquetadas compuestas de α -queratina dura; la cutícula, cuya función es anclar el tallo al folículo; y la médula, compuesta de queratina esponjosa que se desarrollará si el cabello tiene un tamaño y calibre suficientes. Esta médula en algunos mamíferos es funcional, pero en humanos se trata de una estructura vestigial. Además, junto al pelo encontramos otras estructuras importantes como el músculo piloerector, cuya contracción tensa el cabello y lo pone de punta, o la glándula sebácea, encargada de la secreción de sebo con diversas funciones en la piel. Ambas estructuras junto al folículo forman lo que se conoce como unidad pilosebácea (Willems y Sinclair, 2021) (Figura 4).

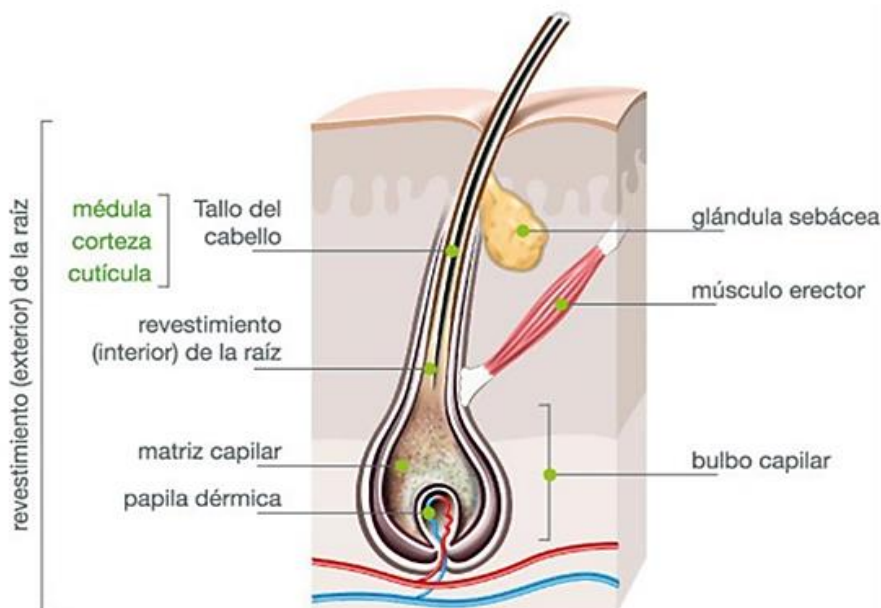


Figura 4: Estructura del pelo humano. Tomada de (Pawlina, 2016).

- El ciclo del cabello

El ciclo del cabello consta de cuatro fases (Figura 5). La primera es la fase de crecimiento, también conocida como **fase anágena**, en la que se produce el nacimiento y el desarrollo del pelo, siendo la fase más larga del ciclo. Durante esta fase, las células se dividen rápidamente en la base del cabello, haciendo que a su vez las células de la matriz migren hacia el exterior. La segunda fase es la fase de retroceso o **fase catágena**, en la cual se produce la separación de la matriz capilar mediante apoptosis, lo que conlleva el cese del aporte de nutrientes al pelo. Una vez terminada esta fase, comienza la fase de reposo, también llamada **fase telógena**, en la que el desarrollo del pelo es prácticamente nulo. Por último, está la fase de desprendimiento, que es la **fase exógena**, en la que se produce la caída del tallo del pelo bajo el cual comienza el crecimiento del nuevo tallo (Siamak et al. 2020).

En cuanto a la duración de este ciclo, varía mucho de una persona a otra. Se estima que la fase anágena tarda entre 2 y 7 años, la fase catágena sobre 3 semanas siendo la más corta y la fase telógena en torno a 3 meses, mientras que la fase exógena es un proceso prácticamente instantáneo (Grymowicz et al. 2020).

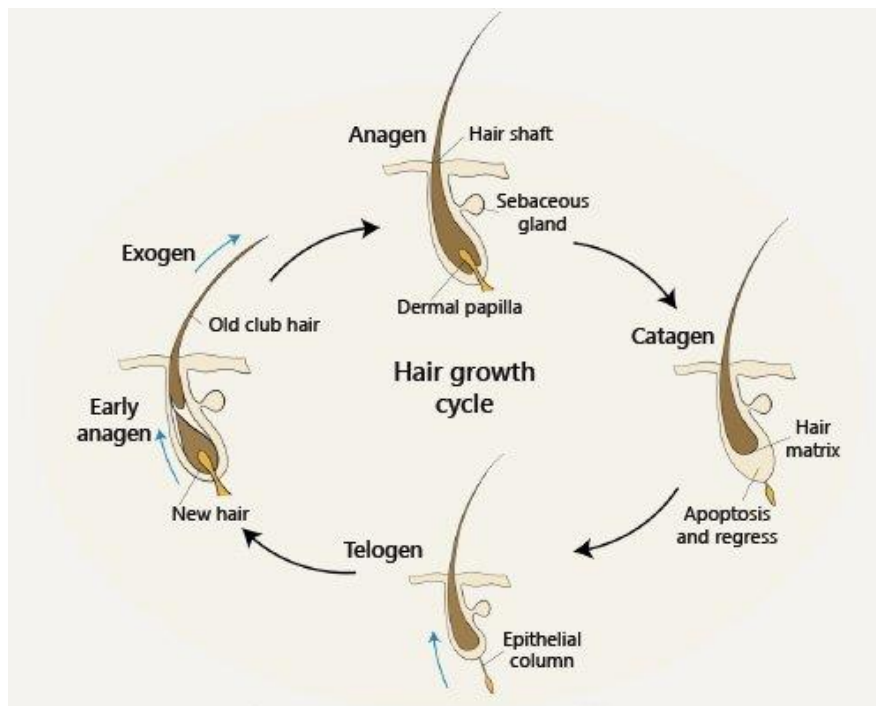


Figura 5. Ciclo de crecimiento del pelo. Se muestran las diferentes fases de un ciclo completo de crecimiento capilar. Tomado de (Siamak et al. 2020)

- Influencia de las hormonas en el crecimiento

Las hormonas tienen un papel fundamental en el crecimiento del pelo. Los efectos de las diferentes hormonas pueden tanto estimular el proceso como inhibirlo, incluso una misma hormona puede ejercer un efecto u otro dependiendo de la localización del vello. Entre las hormonas más influyentes encontramos los andrógenos, los estrógenos y las hormonas tiroideas, tanto T3 como T4.

Los andrógenos circulantes aumentan tanto la velocidad de crecimiento del pelo como su calibre en sitios dependientes de andrógenos, como por ejemplo la barba. Paradójicamente, en el cuero cabelludo los andrógenos producen el efecto contrario, reduciendo tanto la tasa de crecimiento del cabello como el calibre (Willems y Sinclair, 2021).

Durante la pubertad, se produce un aumento considerable de los niveles séricos de andrógenos y a su vez se ve potenciado el crecimiento de pelo en regiones corporales como la cara, la axila, el pubis y el tórax, sujetos al efecto estimulante de estas hormonas (Grymowicz et al., 2020). Por el contrario, los andrógenos ejercen un efecto inhibitorio sobre los folículos pilosos en la región del cuero cabelludo. La 5- α reductasa convierte la testosterona en dihidrotestosterona, cuya unión a los receptores androgénicos del folículo piloso en el cuero cabelludo produce alopecia androgénica (Cranwell y Sinclair, 2016). A pesar de esto, la mayoría de los pelos del cuerpo son relativamente no influidos por los andrógenos. Esta insensibilidad parece que se debe a las diferencias en el metabolismo folicular de los andrógenos según la distribución de isoenzimas 5 α -reductasa (Grymowicz et al., 2020).

Otro grupo de hormonas con un papel importante son los estrógenos. Tienen la capacidad de reducir la tasa de crecimiento del cabello, de forma que se prolonga la fase anágena. Esto se ve claramente durante el embarazo cuando hay una evidente disminución de la caída del pelo. Una vez se produce el parto, una gran cantidad de pelos entran en fase catágena, seguida de la telógena, produciéndose después una caída masiva del pelo durante aproximadamente tres meses después del nacimiento. Este fenómeno se conoce como efluvio gravídico telógeno (Willems y Sinclair, 2021).

También influyen los efectos de T3 y T4, ya que pueden modificar directamente algunas funciones del folículo piloso como por ejemplo la prolongación de la fase anágena, la estimulación de la matriz del cabello o la modulación de la expresión de queratina. Por otro lado, tenemos hormonas que influyen en el proceso, pero lo hacen con un papel bastante más secundario. Entre ellas tenemos la melatonina, que posee la capacidad de disminuir la expresión intrafolicular de receptores de estrógenos modulando así su respuesta; la prolactina y la progesterona, que tienen la capacidad de inhibir la actividad de la 5 α -reductasa, disminuyendo así la transformación de testosterona en dihidrotestosterona a nivel de los folículos capilares (Grymowicz et al., 2020).

Tipos de alopecia

- Alopecia androgénica

La alopecia androgénica es un proceso fisiopatológico de caída capilar dinámico y continuo. Durante él, se produce un fenómeno llamado miniaturización folicular caracterizado por el agotamiento de la fase anágena (Gentile y Garcovich, 2019). Esto pasa como consecuencia de la activación excesiva de los receptores androgénicos, lo que da como resultado folículos pilosos más delgados y cortos que al final ni siquiera pueden penetrar a través de la epidermis (Ho et al., 2021). La sustitución del cabello terminal por un vello con menor diámetro, longitud y densidad total del cabello son las principales características clínicas de la alopecia androgénica, junto con algunas características histológicas como la infiltración perifolicular de macrófagos, el aumento de tamaño de las glándulas sebáceas y el adelgazamiento dérmico de la zona (Martínez-Jacobo et al., 2018).

Aunque el crecimiento del cabello dependa de varios factores, los andrógenos son los reguladores más importantes (Lolli et al., 2017). Se ha demostrado que tanto la enzima 5- α reductasa como los receptores de andrógenos, producidos a partir del gen AR, están mucho más expresados en los folículos con calvicie que en los folículos sin calvicie dentro del mismo cuero cabelludo (Martínez-Jacobo et al., 2018), por lo que se crea un gran desequilibrio en esa regulación. Un factor muy importante es la existencia de dos

isoformas principales de la enzima 5- α reductasa. Esta enzima se encarga de convertir la testosterona en dihidrotestosterona (Ho et al., 2021), que tiene una afinidad mucho mayor por el receptor androgénico al cual se une formando un complejo que se traslada al núcleo ayudado por coactivadores (Kaliyadan et al., 2013). Las enzimas 5- α reductasa de tipo 1 se encuentran en las glándulas sebáceas, los queratinocitos y las glándulas sudoríparas, mientras que las enzimas 5- α reductasa de tipo 2 se encuentran en los folículos pilosos, el epidídimo, los conductos deferentes, las vesículas seminales y la próstata. Por lo tanto, el papel protagonista lo juega la isoforma número 2 (Ho et al., 2021).

También se investigaron los patrones de metilación en el gen AR tanto en los folículos que estaban afectados por la alopecia como en los que no lo estaban. Se observó que había un aumento en la metilación del gen AR en los folículos que no estaban afectados, por lo que podemos concluir que el aumento de la metilación de este gen protege contra la miniaturización, y por tanto contra la caída del cabello (Martínez-Jacobo et al., 2018).

Además, existen otras enzimas involucradas en la conversión de andrógenos, aunque con un papel más secundario, como la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD) y la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 β -HSD), cuya actividad se ha visto que aumenta en personas con alopecia androgénica (Kaliyadan et al., 2013). La 3 β -HSD tiene la capacidad de convertir la dehidroepiandrosterona en androstenediona, y ésta posteriormente pasa a testosterona gracias a la acción de algunos subtipos de 17 β -HSD. Las glándulas sebáceas proporcionan la maquinaria celular necesaria para fabricar los distintos subtipos de 17 β -HSD. Por un lado, los subtipos 1, 3 y 5 llevan a cabo la formación de andrógenos más activos, mientras que la intervención de los tipos 2 y 4 los desactiva, mostrando así el posible papel de las glándulas sebáceas en la regulación del metabolismo local de los andrógenos (Lolli et al., 2017).

Otro avance reciente es la identificación del papel crítico de la vía de señalización Wnt / B-catenina en la regeneración del folículo piloso (Kaliyadan et al., 2013). Esta puede ser fundamental debido a la acción de los andrógenos sobre la expresión del gen WNT10A, localizado en el locus 2q35, que se produce durante la fase anágena y se ha demostrado que tiene un efecto genotípico en la expresión del folículo. La acción de los andrógenos inhibe la vía Wnt/ β -catenina, por lo que un aumento de los niveles de andrógenos

desemboca en una retroalimentación negativa de la expresión génica, que conduce a la miniaturización del folículo piloso y la sobreexpresión del gen AR (Martínez-Jacobo et al., 2018) (Figuras 6 y 7).

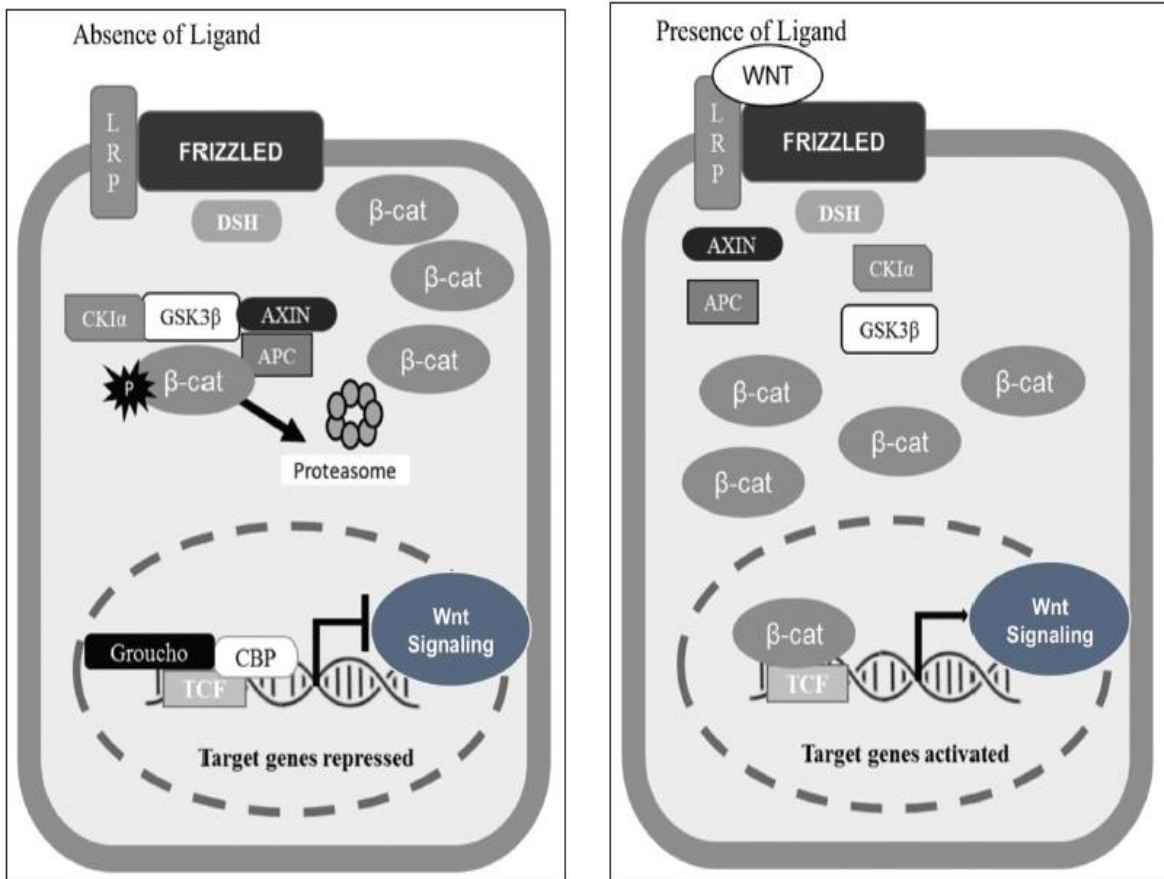


Figura 6: Señalización de Wnt en la alopecia androgénica. En ausencia del ligando Wnt, se produce la fosforilación y posterior degradación de la β -catenina, por lo que no hay expresión génica. En presencia del ligando Wnt, la expresión génica se activa mediante la unión de β -catenina al factor celular T (Tomado de Martínez-Jacobo et al., 2018).

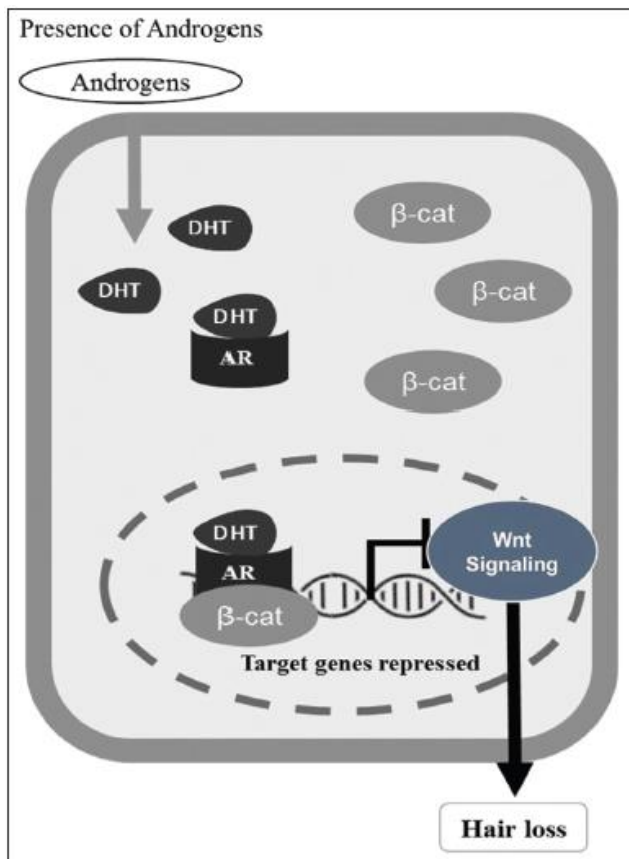


Figura 7: Señalización de Wnt en la alopecia androgénica. Los andrógenos se unen a su receptor, que tiene una alta afinidad por la β-catenina. Tras la unión de receptor de andrógenos y β-catenina, se produce el bloqueo de la vía de señalización Wnt (Tomado de Martínez-Jacobo et al., 2018).

A continuación, vamos a ver otras investigaciones que se han realizado en busca de factores de riesgo, signos o síntomas que puedan ser menos protagonistas pero que también estén relacionados con la alopecia androgénica. Una de estas investigaciones fue la realización de estudios de comparación entre las frecuencias alélicas de polimorfismos en el exón 1 del gen AR, un gen de vital importancia en este tipo de alopecia. El resultado fue que el polimorfismo de restricción Stul estaba presente en el 98,1% de los hombres jóvenes y el 92,3% de los hombres de mayor edad con alopecia, en comparación con el 76,6% de los controles no calvos. Por tanto, el polimorfismo de Stul fue relacionado con la actividad AR y establecido como factor de riesgo (Martínez-Jacobo et al., 2018).

También se ha investigado sobre la diafonía entre las papilas dérmicas y las células del folículo piloso bajo la influencia de andrógenos. Estos andrógenos son producidos en consecuencia de la secreción de varios factores por parte de las propias papilas dérmicas. El efecto final es autocrino sobre la papila y paracrino sobre las células del folículo. Entre estos factores encontramos por un lado el factor de crecimiento insulínico

tipo 1 (IGF-1), el factor básico de fibroblastos (bFGF) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), y por otro lado algunas citocinas como el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-1 β), la interleucina 1- α (IL 1- α) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Lo que ocurre es que hay una expresión disminuida de factores de mantenimiento (IGF-1, bFGF y VEGF) junto con una mayor expresión de citocinas (TGF-1 β , IL 1- α y TNF- α) cuyo efecto es promover la apoptosis, y como consecuencia se produce la precipitación de la fase catágena (Kaliyadan et al., 2013).

El músculo erector pili también ha sido estudiado. Su papel es importante en el mantenimiento de la integridad del folículo debido a que mantiene juntos cada uno de los folículos pilosos en una misma unidad folicular. Los estudios han demostrado que en la alopecia androgénica este músculo sufre una degeneración y es reemplazado por tejido adiposo, de manera que el folículo pasa a ser más vulnerable (Martínez-Jacobo et al., 2018).

Otro proceso que también deteriora sensiblemente a los folículos es la microinflamación. Vemos como el infiltrado de células inflamatorias en la zona perifolicular produce una fibrosis progresiva cuya consecuencia final es la lesión células madre foliculares, el deterioro del ciclo normal del cabello y, finalmente, la pérdida del cabello (Martínez-Jacobo et al., 2018).

Por último, un estudio encontró un posible factor de protección encontrado es el CD34+. La prevalencia de CD34+ en folículos del cuero cabelludo sanos a diferencia de los afectados vista en algunos estudios, sugiere que podría ser un aliado para la restauración del folículo piloso y que su ausencia podría contribuir a la progresión de la alopecia (Lolli et al., 2017).

- Alopecia areata

La alopecia areata es un trastorno del ciclo de crecimiento de los folículos pilosos, donde células inflamatorias atacan el epitelio de la matriz del folículo en fase anágena de manera que son inducidos prematuramente a la fase catágena, provocando así la caída del cabello (Lepe y Zito, 2021). Se manifiesta con una rápida pérdida de pelo en forma

de parches pequeños, redondos y con la periferia bien delimitada por cabello normal (Zeberkiewicz et al., 2020).

La incidencia de alopecia areata parece aumentar de forma lineal con la edad, aunque la edad media de aparición está entre los 25 y los 36 años (Lepe y Zito, 2021). El desarrollo de esta patología se produce en folículos pilosos sanos cuyo privilegio inmunológico, la capacidad que tienen algunos tejidos de evadir el rechazo inmunológico, colapsa. Sin embargo, dado que no se produce la destrucción de las células madre del folículo, éste conserva su capacidad para regenerarse y continuar el ciclo (Lepe y Zito, 2021). Se estima que la recuperación espontánea del cabello ocurre en el 80% de los pacientes (Simakou et al., 2019).

Además, hay indicios que sugieren que la alopecia areata tiene un factor hereditario, ya que se ha visto que es más probable que esta alopecia ocurra en pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad. Su aparición en hermanos, incluidos los gemelos, y en descendientes de personas que la han sufrido proporciona una evidencia clara para apoyar el vínculo genético. Por otro lado, el comienzo de la alopecia areata es impredecible y la enfermedad no sigue ningún patrón, por lo que podemos deducir que la susceptibilidad a desarrollar esta alopecia es hereditaria, pero que su desencadenamiento se debe a la influencia de varios factores ambientales (Simakou et al., 2019). Otro dato interesante estadísticamente es que la incidencia es mayor en la población femenina que en la masculina, representando el 67% y el 33% de los casos respectivamente (Wu et al., 2013).

El comienzo de la alopecia areata se produce cuando hay infiltrados de linfocitos T helper (Th), linfocitos T citotóxicos (Tc), células asesinas naturales (NK) y las células dendríticas plasmocitoides que rodean la parte inferior del bulbo piloso durante el anágeno (Simakou et al., 2019). Estas células poseen un receptor llamado CXCR3 gracias al cual muestran una fuerte actividad quimiotáctica hacia las quimiocinas CXCL9, CXCL10 y CXCL11, las cuales están altamente expresadas en las lesiones de la alopecia areata y cuya función es precisamente esa, atraer este tipo de células hacia donde en teoría son necesarias (Wang y Christiano, 2017). Los linfocitos Tc son los predominantes y por tanto principales responsables del daño folicular, mientras que los linfocitos Th están en menor cantidad y tienen un papel más secundario (Juárez-Rendón et al., 2017).

Estas células del sistema inmune estimulan la producción del IFN- γ que perturba el funcionamiento del folículo piloso, causando la interrupción del ciclo de crecimiento del cabello en su fase anágena. Normalmente el privilegio inmunológico del folículo se mantiene en la fase anágena gracias a la regulación a la baja de la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, encargadas de la presentación de péptidos antigénicos intracelulares a los linfocitos Tc, y a la expresión de factores como el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) o los factores de crecimiento transformantes $\beta 1$ y $\beta 2$ (TGF $\beta 1$ y $\beta 2$), encargadas de la inhibición de células NK y linfocitos Tc. El IFN- γ induce la expresión ectópica de moléculas MHC y estimula los receptores de células NK en el bulbo piloso anágeno, provocando así el colapso del folículo piloso inmune (Simakou et al., 2019).

Además, la señalización JAK / STAT, inducida por IFN- γ , puede interferir en el ciclo de crecimiento del cabello. Normalmente esta señalización se suprime en los folículos pilosos durante la fase anágena ya que puede inhibir la proliferación y activación de las células madre del cabello. Por lo tanto, se cree que al aumentar los niveles de IFN- γ se induce la señalización JAK / STAT y ésta podría ser la razón de la terminación prematura de la fase anágena en la alopecia areata (Wang y Christiano, 2017) (Figura 8).

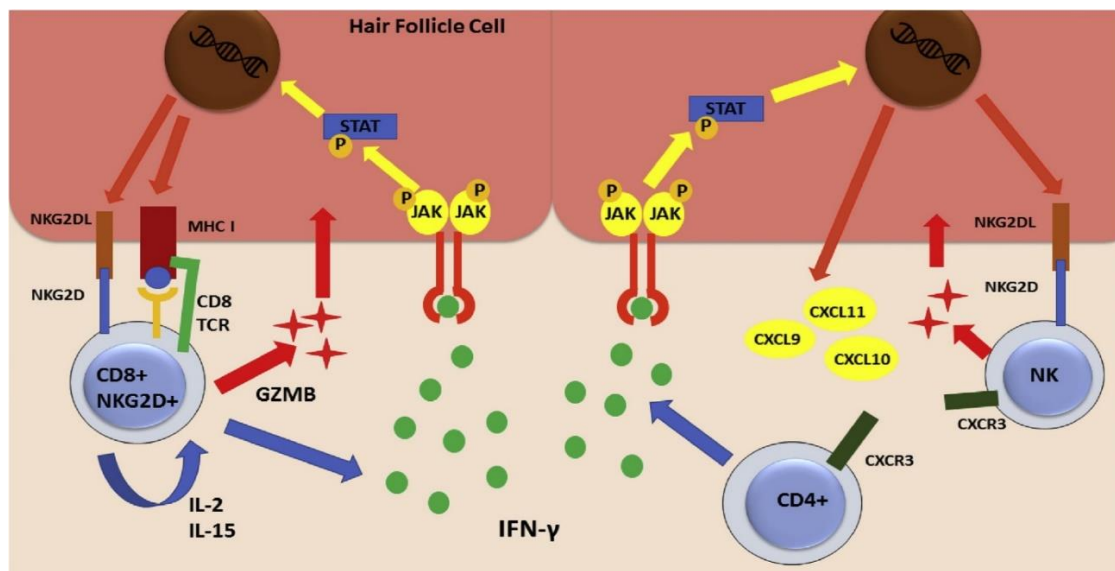


Figura 8: Mecanismo fisiopatológico en el desarrollo de la alopecia areata. Se observan la interacción entre las diferentes células inflamatorias, las quimiocinas y citocinas secretadas, y la activación de la vía de señalización JAK/ STAT. Tomada de (Simakou et al., 2019).

El papel de las células dendríticas plasmacitoides (PDC) es fundamental. Se encuentran en el infiltrado alrededor de los folículos pilosos. Los PDC son un vínculo entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa, controlando la función de los linfocitos y las células NK. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) aumenta en el suero de pacientes con alopecia areata. El TNF- α es una citocina proinflamatoria involucrada en infecciones y trastornos inflamatorios, y además se encuentra involucrada en la señalización, la diferenciación y la proliferación de células, pudiendo alterar así el ciclo de crecimiento del pelo. También se sabe que TNF- α suprime el desarrollo de las PDC que producen altos niveles IFN- α que son responsables de la coordinación de las respuestas de los linfocitos Tc y Th y de las células NK. Además, algunos estudios creen que TNF- α tiene la capacidad de inhibir la sobreestimulación de moléculas MHC. Por tanto, TNF- α podría estar elevado en pacientes con alopecia areata para proporcionar protección contra las respuestas de IFN- α e IFN- γ , pero también interfiere en la diferenciación de queratinocitos y altera el ciclo del cabello, por lo que es un arma de doble filo y no consigue evitar la caída del pelo (Simakou et al., 2019). (Figura 9)

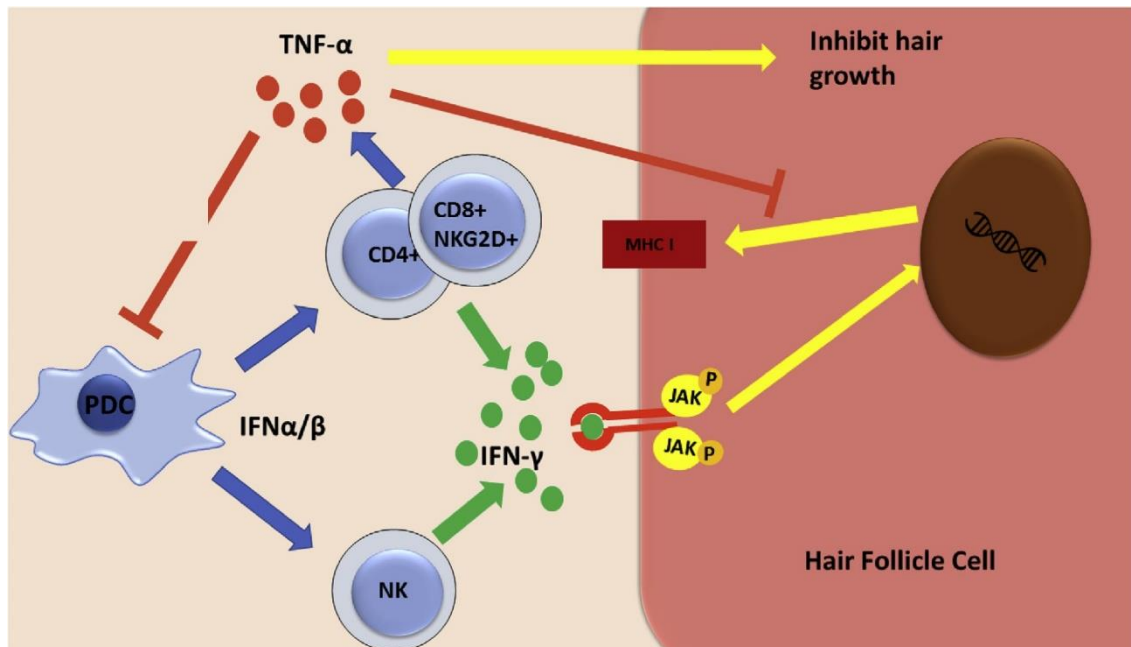


Figura 9: Papel del TNF- α en el desarrollo de la alopecia areata. Tomada de (Simakou et al., 2019)

Como estamos viendo y es común en cualquier patología, en la alopecia areata se producen numerosos desequilibrios. Un caso bastante relevante es el gen que codifica el receptor de las células NK conocido como NKG2D. Este gen, localizado en el cromosoma 6, está excesivamente expresado en la alopecia areata y al igual que sus ligandos asociados, NKD2DL3 y RAET1L (también conocidos como ULBP3 y ULBP6), que se encuentran sobreexpresados en las células del folículo piloso de los pacientes. Lo curioso es que se ha encontrado que el desajuste de este gen está implicado sólo en la alopecia areata y no en otras enfermedades autoinmunes, lo que sugiere que puede tener un papel crucial en esta enfermedad (Simakou et al., 2019).

Otra alteración llamativa es la que ocurre entre los linfocitos Th y los T supresores. En esta alopecia encontramos niveles de linfocitos Th en sangre en una proporción mucho mayor a la que debería haber respecto a los T supresores durante las etapas activas de la enfermedad. Sin embargo, en etapas más terminales de la patología, los linfocitos T supresores exceden a los Th (Simakou et al., 2019).

Por último, vamos a ver el papel que puede tener la alimentación en esta patología. La deficiencia de micronutrientes como las vitaminas y los minerales pueden representar un factor de riesgo para el desarrollo de alopecia areata. Los micronutrientes tienen un papel imprescindible en el desarrollo normal del folículo piloso y de las células inmunitarias. El ciclo del cabello depende de estos micronutrientes debido a su colaboración en el recambio celular. Además, algunos micronutrientes reducen estrés oxidativo, un factor cada vez más sospechoso en el desarrollo de esta alopecia, y otros, como la vitamina D, pueden modificar la respuesta inmune inhibiendo la proliferación de linfocitos Th, los cuales juegan un papel importante en la alopecia areata (Thompson et al., 2017).

Tratamientos para la alopecia

La alopecia ha acompañado a las personas durante toda la vida, y como cualquier problema ha intentado ser tratada con numerosos remedios caseros y naturales tales como el vinagre de manzana, infusiones variadas o el aloe vera, cuya eficacia era cuanto menos cuestionable. Con el desarrollo de la ciencia se han llevado a cabo investigaciones para intentar conseguir un tratamiento eficaz contra estas patologías (Figura 10).

Para la alopecia androgénica la elección del tratamiento se hace con el objetivo principal de prevenir o ralentizar el proceso, ya que una vez se encuentra avanzado es casi imposible revertirlo. Además, estos tratamientos necesitan una duración relativamente larga para poder visualizar sus resultados. Las dos opciones principales, más allá de cirugías, son el minoxidilo y la finasterida. Estos dos fármacos son los únicos aprobados por la FDA para combatir la alopecia androgénica (Lolli et al., 2017).

El **minoxidilo** originalmente se desarrolló como un tratamiento para la hipertensión, y tras utilizarlo en varios pacientes se dieron cuenta de que estas personas desarrollaban hipertrichosis (Lolli et al., 2017). Una vez administrado, el minoxidilo se convierte en sulfato de minoxidilo, su forma activa. Esta molécula produce la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP en las membranas celulares provocando un efecto vasodilatador. Además, aumenta la expresión del factor vascular de crecimiento endotelial en la papila dérmica y del factor de crecimiento de hepatocitos, ambos promotores del crecimiento que desembocan en la estimulación del crecimiento capilar (Kaliyadan et al., 2013).

Por otro lado, la **finasterida** es un inhibidor de la 5- α reductasa tipo 2. Con este mecanismo de acción consigue evitar en gran parte la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, por lo que al cabo de 14 días de tratamiento consigue estabilizar los niveles de esta hormona en sangre, aunque no se empiezan a ver los resultados a nivel capilar hasta pasados entre 6 y 12 meses. Sin embargo, debido a los numerosos efectos secundarios que la finasterida produce en los hombres, como por ejemplo ginecomastia o predisposición al cáncer protático, el uso de este fármaco prácticamente

se ha restringido a la población femenina siempre que no estén embarazadas (Lee et al., 2018).

Una tercera opción sería la **dutasterida**, otro inhibidor de la 5- α reductasa pero que afecta tanto a la tipo 1 como a la tipo 2, cuyo efecto es parecido al de la finasterida pero sobre el cual faltan estudios, por lo que las grandes instituciones no lo consideran como un tratamiento de primera línea para combatir la alopecia (Lolli et al., 2017). Además, los escasos estudios que hay sobre la dutasterida muestran por un lado un mayor estímulo del crecimiento capilar que el conseguido con la finasterida, pero por otro lado también muestran una incidencia mucho mayor de efectos secundarios a largo plazo que los que ocasiona el tratamiento aprobado por la FDA (Kaplan et al., 2012).

En cuanto a la alopecia areata, el objetivo es diferente. Se busca detener la patología y recuperar el cabello, o por lo menos paliar el proceso manteniendo un nivel leve. Debido a los grandes vínculos inmunológicos de esta alopecia, sus terapias más exitosas están dirigidas a las células del sistema inmune y su actividad (Simakou et al., 2019).

Una de las opciones es el tratamiento conjunto de **simvastatina** y **ezetimiba**, que además de su indicación principal regulando los niveles de colesterol en sangre, se ha visto que poseen poderes antiinflamatorios e inmunomoduladores. Esto sucede debido a que al inhibir la HMG-CoA reductasa, la enzima encargada de la conversión de HMG-CoA en ácido mevalónico, se inhibe la producción de varios isoprenoides los cuales actúan en vías de señalización, y además a que tienen la capacidad de alterar el equilibrio entre los linfocitos Th y los linfocitos T supresores. Este tratamiento ha sido sujeto de varios estudios. Uno de ellos se realizó en 19 pacientes con alopecia areata que afectaba entorno al 40-70% de la superficie de sus cabezas. El resultado fue que 14 de esos pacientes mostraron indicios de recuperación capilar tras 16 semanas de tratamiento. Sin embargo, otros dos estudios realizados en pacientes con alopecia areata crónica obtuvieron malos resultados. Se cree que estos resultados se deben al mecanismo de acción ya que se centra en la prevención de la señalización del IFN- γ y la activación de linfocitos, siendo estos procesos más importantes en un caso de alopecia areata aguda que en un caso crónico (Cervantes et al., 2018).

También podemos optar por el tratamiento tópico con **difenilciclopropenona** (DPCP), válido tanto en adultos como en niños con alopecia areata. Este tratamiento tiene una efectividad del 17% en casos graves con pérdida total del cabello y del 60-100% en casos más leves en los que el paciente sufre la alopecia en forma de parches. Su mecanismo no se sabe con certeza, pero hay estudios que sugieren que actúa redirigiendo la respuesta de las células autoinmunes y reduciendo en número de anticuerpos en el folículo. Otra opción parecida es el **dinitroclorobenceno** (DNCB), otro tratamiento tópico que ha demostrado tener hasta un 16% más de efectividad que el DPCP. El problema está en que el DNCB es un compuesto altamente mutagénico, por lo que su uso no está recomendado (Simakou et al., 2019).

En tercer lugar, vamos a ver tratamientos dirigidos a la vía de señalización JAK / STAT. Las JAK son tirosin quinasas citoplásmicas intracelulares que transducen la señalización de citocinas desde los receptores de membrana a través de factores STAT al núcleo. Existen cuatro tipos de JAK (JAK 1, JAK 2, JAK 3 y TYK 2) y siete tipos de STAT (STAT 1, STAT 2, STAT 3, STAT 4, STAT 5a, STAT 5b y STAT 6). Podemos encontrar múltiples moléculas que tienen la capacidad de inhibir esta vía de señalización, pero nos vamos a centrar en las dos únicas que están aprobadas por la FDA: el **ruxolitinib**, un inhibidor selectivo de JAK 1 y JAK 2, y el **tofacitinib**, un inhibidor que afecta mayoritariamente a JAK 3 pero que también afecta a JAK 1 y JAK 2. Algunos estudios han concluido que la eficacia de estos tratamientos está en torno al 65%. El problema está en que la mayoría de las personas vuelve a padecer alopecia areata cuando deja de tomarlos, y mantener el tratamiento indefinidamente es un escenario que debemos descartar debido a los problemas secundarios que ocasiona su consumo reiterado como pueden ser numerosas infecciones o el incremento del riesgo de padecer cáncer, ya que estos fármacos debilitan sensiblemente el sistema inmune. Es por eso que los expertos creen que la mejor solución es un proceso que consta de tres fases. La primera sería el consumo del inhibidor hasta conseguir la recuperación totalmente completa del pelo, para ello algunas personas necesitan dosis de hasta 5mg tres veces al día de tofacitinib. Después, debemos pasar a consumir una dosis algo más baja a modo de mantenimiento para realizar una transición hasta la tercera fase, que consta de pasar del consumo de

estos fármacos a un tratamiento tópico que al estar ya recuperado el crecimiento del pelo nos ayudará a mantenerlo y a que la enfermedad no reaparezca (Wang et al., 2018).

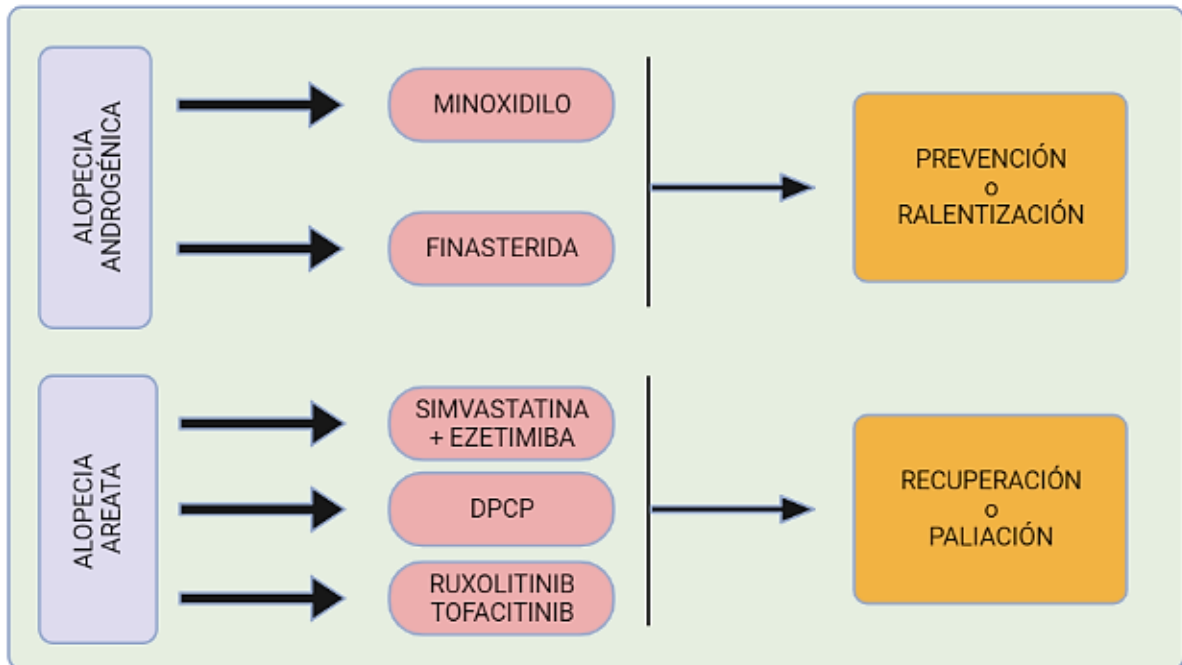


Figura 10: Tratamientos para alopecia androgénica y alopecia areata. Elaboración propia.

Asociación con otras enfermedades

En los últimos años se han realizado estudios sobre la posible relación entre el padecimiento de la alopecia, principalmente androgénica, y el riesgo de sufrir otras patologías. Estas asociaciones estadísticamente significativas, aunque débiles, se descubrieron en estudios epidemiológicos, de cohortes y de casos y controles.

Un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos con 22.071 sujetos demostró que los hombres que mostraban calvicie de vértice, es decir en la zona de la coronilla, tenían una mayor incidencia de infarto de miocardio en comparación con los que tenían alopecia frontal. También se mostró que la calvicie de patrón frontal en hombres

jóvenes se asocia con un aumento de los niveles de colesterol sérico y una presión arterial más alta con respecto a los hombres de edad similar sin pérdida de cabello, y que existen mayores incidencias de hipertensión y niveles superiores de aldosterona en mujeres con pérdida de cabello en comparación con las que no la sufren (Cranwell y Sinclair, 2016).

Por otro lado, un estudio de casos y controles realizado a gran escala en Australia concluyó que la calvicie de vértice se asocia con un aumento del 50% en el riesgo de cáncer de próstata, y según los datos de seguimiento durante 11 años, la alopecia androgénica de vértice a la edad de 40 años podría ser un marcador de riesgo de cáncer de próstata (Cranwell y Sinclair, 2016).

Sin embargo, aún queda por conocer cuál es el posible mecanismo fisiopatológico que existe para asociar la alopecia androgénica y el cáncer de próstata, aunque se sospecha que la dihidrotestosterona puede jugar un papel fundamental.

CONCLUSIONES

Tras la realización de esta revisión bibliográfica podemos sacar concluir que:

1. Los pelos son filamentos formados principalmente por células queratinizadas muertas y característicos de los mamíferos los cuales tienen varias funciones fisiológicas y un gran papel estético en la sociedad.
2. Su ciclo de crecimiento se divide en 4 fases que se extienden a lo largo de entre 3 y 8 años aproximadamente y las hormonas tienen una gran influencia sobre él.
3. La alopecia androgénica es un proceso fisiopatológico dinámico y continuo en el que los excesos de andrógenos y sus receptores terminan provocando la caída del pelo.
4. La alopecia areata es una patología autoinmune que se produce tras el colapso del privilegio inmunológico de los folículos pilosos durante la fase anágena.
5. Los principales tratamientos para la alopecia androgénica son el minoxidilo y la finasterida, mientras que para la alopecia areata podemos encontrar la simvastatina + ezetimiba, la difenilciclopropenona, el ruxolitinib y el tofacitinib.
6. La alopecia puede ser una reacción adversa a medicamentos más, y además puede estar relacionada con otras enfermedades, siendo el infarto de miocardio y el cáncer de próstata las que tienen sospechas más sólidas.

BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en diciembre de 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Anzai A, Chun Wang EH, Lee EY, Aoki V y Christiano AM. Pathomechanisms of immune-mediated alopecia. *Int Immunol* 2019; 31 (7); 439-447.
- Bernárdez C, Molina-Ruiz AM y Requena L. Histologic Features of Alopecias: Part II: Scarring Alopecias. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106(4); 260-270.
- Cranwell W y Sinclair R. Male androgenetic alopecia. *Endotex* 2016.
- Fanti PA, Baraldi C, Misciali C y Piraccini BM. Cicatricial alopecia. *G Ital Dermatol Venereol* 2018; 153 (2); 230-42.
- Gentile P y Garcovich S. Advances in regenerative stem cell therapy in androgenic alopecia and hair loss: Wnt pathway, growth-factor, and mesenchymal stem cell signaling impact analysis on cell growth and hair follicle development. *Cells.* 2019; 8(5); 466-487.
- Grymowicz M, Rudnicka E, Podfigurna A, Napierala P, Smolarczyk R, Smolarczyk K et al. Hormonal effects on hair follicles. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (5342); 1-13.
- Ho CH, Sood T, Zito PM. Androgenetic alopecia. *StatPearls*, 2021 [Consultado en noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430924/#article-17526.s5>
- Instituto médico dermatológico. ¿Cuáles son las causas de la caída del pelo? 2020. [en línea]. [Consultado en septiembre de 2021]. Disponible en: <https://imdermatologico.com/caida-del-pelo/>
- Juárez-Rendón K J, Rivera Sánchez G, Reyes-López M Á, García-Ortiz J E, Bocanegra-García V, Guardiola-Avila I y Altamirano-García M L. Alopecia areata: Actualidad y perspectivas. *Archivos argentinos de pediatría* 2017; 115(6); 404-411.
- Kaliyadan F, Nambiar A y Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013; 79(5); 613-625.

- Kaplan S A, Chung D E, Lee R K, Scofield S y Te A E. A 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract* 2012; 66(11); 1052-1055.
- Lee S W, Juhasz M, Mobasher P, Ekelem C y Mesinkovska N A. A systematic review of topical finasteride in the treatment of androgenetic alopecia in men and women. *J Drugs Dermatol* 2018; 17(4); 457-463.
- Lepe K y Zito P M. Alopecia areata. *StatPearls*, 2021. [Consultado en diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537000/>
- Lolli F, Palloti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A et al. Androgenetic alopecia: a review. *SSBM* 2017; 57; 9-17.
- Martínez-Jacobo L, Villarreal-Villarreal C, Ortiz-López R, Ocampo-Candiani J, Rojas-Martínez A. Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018; 84(3); 263-268.
- Morales García, Teresa. Guía definitiva de la calvicie: las causas, las consecuencias, la prevención y los remedios. *El País*, 2018. [Consultado en octubre 2021]. Disponible en: https://elpais.com/elpais/2017/02/08/icon/1486557436_658541.html
- Pawlina W. *Histología texto y atlas, correlación con biología molecular y celular.* 7ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
- Siamak K, Borelli MR, Tapking C, Popp D, Puladi B, Ooms M et al. Molecular mechanisms of hair growth and regeneration: current understanding and novel paradigms. *Dermatology* 2020; 236: 271–280.
- Simakou T, Butcher J P, Reid S, y Henriquez F L. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *Journal of autoimmunity*, 2019; 98; 74-85.
- Spano F y Donovan J F. Alopecia areata: part 1. *Can Fam Physician*, 2015; 61; 751-755.
- Thompson J M, Mirza M A, Park M K, Qureshi A A y Cho E. The role of micronutrients in alopecia areata: a review. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18(5); 663-679.

- Wang E C y Christiano A M. The changing landscape of alopecia areata: the translational landscape. *Adv ther* 2017; 34(7); 1586-1593.
- Wang E H, Sallee B N, Tejeda C I y Christiano A M. JAK inhibitors for treatment of alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2018; 138(9); 1911-1916.
- Willems A y Sinclair R. Alopecias in humans: biology, pathomechanisms and emerging therapies. *Vet Dermatol* 2021.
- Wu M C, Yang C C, Tsai R Y y Chen W C. Late-onset alopecia areata: A retrospective study of 73 patients from Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27; 468-472.
- Żeberkiewicz M, Rudnicka L y Malejczyk J. Immunology of alopecia areata. *Cent Eur J Immunol* 2020; 45(3); 325-333.