



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EVOLUCIÓN Y TERAPIAS EMERGENTES DEL ARSENAL TERAPÉUTICO PARA LA ALOPECIA AREATA

Memoria de Trabajo Fin de Grado
Sant Joan d'Alacant
Junio 2024

Autor: Anas Boulaich Bayssa

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: José Manuel del Moral Sánchez

ÍNDICE

RESUMEN:	- 3 -
INTRODUCCION:	- 4 -
DEFINICIÓN DE LA ALOPECIA AREATA (AA):	- 4 -
IMPACTO PSICOSOCIAL DE LA ALOPECIA AREATA:	- 5 -
FACTORES DE RIESGO DE LA AA:	- 6 -
CICLO DEL CRECIMIENTO DEL CABELLO:	- 7 -
EVALUACIÓN OBJETIVA DE LA AA:	- 8 -
PATOBIOLOGÍA DE LA ALOPECIA AREATA:	- 10 -
ABORDAJE NO FARMACOLÓGICO:	- 11 -
1. VITAMINAS:	- 11 -
2. PRODUCTOS NATURALES QUE ESTIMULAN LA CIRCULACIÓN SANGUÍNEA:	- 11 -
3. ANTIINFLAMATORIOS NATURALES:	- 11 -
ABORDAJE FARMACOLÓGICO:	- 12 -
1. TRATAMIENTOS LOCALES:.....	- 12 -
2. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS:	- 15 -
OBJETIVOS:	- 17 -
MATERIALES Y MÉTODOS:	- 17 -
CONSIDERACIONES ÉTICAS:.....	- 17 -
DISEÑO:	- 17 -
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:.....	- 17 -
CRITERIOS DE SELECCIÓN:	- 18 -
RESULTADOS:	- 20 -
DISCUSION:	- 23 -
BARICITINIB:	- 27 -
RITLECITINIB:	- 29 -
DUPLIUMAB:.....	- 32 -
CONCLUSIÓN:	- 35 -
BIBLIOGRAFIA	- 36 -

RESUMEN:

La alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la pérdida de cabello en áreas específicas del cuero cabelludo y otras partes del cuerpo. Se desconoce la causa exacta, pero se cree que factores genéticos, inmunológicos y ambientales juegan un papel crucial. Los factores de riesgo incluyen antecedentes familiares de AA, otras enfermedades autoinmunes y estrés.

Tradicionalmente, el tratamiento de la AA ha incluido el uso de corticoides tópicos y sistémicos, minoxidil y ciclosporina. Estos tratamientos, aunque efectivos en algunos casos, presentan limitaciones significativas, como efectos secundarios adversos y una eficacia variable y la posibilidad de rebote al interrumpir el tratamiento.

Dada la necesidad de opciones más efectivas y seguras, mi trabajo se centrará en la búsqueda de nuevas terapias emergentes para el tratamiento de la AA. Para ello se llevó a cabo una descripción extendida de la fisiopatología de la AA.

Se obtienen datos concluyentes y extensos acerca de los inhibidores de la Janus Kinas (JAKi) como una prometedora opción terapéutica para la AA, sobre todo de baricitinib y ritlecitinib. Varios estudios clínicos han mostrado resultados positivos en la repoblación del cabello en pacientes con AA moderada a severa. Sin embargo, se necesitan más estudios para establecer una efectividad relativamente aceptable.

INTRODUCCION:

Definición de la Alopecia Areata (AA):

La alopecia areata (AA) es un trastorno dermatológico crónico que se caracteriza por la pérdida del pelo principalmente de la cabeza, aunque pueda darse en otras partes del cuerpo y es una enfermedad crónica autoinmune específica de los tejidos

Es una enfermedad crónica autoinmune específica de los tejidos. Clínicamente puede aparecer en forma de múltiples o unas áreas de calvicie bien delimitadas de diferente tamaño y número.

Aunque la AA tiende a manifestarse principalmente en el cuero cabelludo, también puede aparecer en otras áreas del cuerpo como la barba, cejas, pestañas, vello corporal, axilas y área púbica, ya sea con o sin afectación simultánea del cuero cabelludo. Además, es común observar complicaciones en las uñas, tales como depresiones puntiformes (pitting), lúnula moteada, onicomadesis, leuconiquia puntiforme, traquioniquia (similar a papel de lija o brillante) y paquioniquia "pseudomicótica". [1]

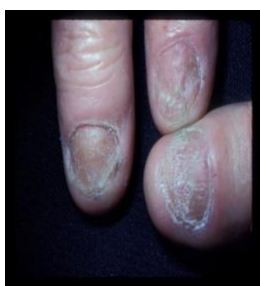


Ilustración 1: AA uñas distróficas tomada de Kenia Lepe et.al [2]



Ilustración 2: Parche localizado de AA tomada de Kenia Lepe et.al [2]



Ilustración 3: AA localizada en barba. tomada de Kenia Lepe et.al [2]

La AA es una afección compleja que resulta de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Afecta aproximadamente al 1-2% de la población general, con una prevalencia que puede variar entre el 0,1 y el 6,9% según la población estudiada.

No hay distinción de género, aunque se ha observado un ligero predominio en las mujeres. Se suele manifestar entre los 4-5 años y los 15-40 años, con una mayor incidencia entre los 10 y 25 años. Sin embargo, se ha informado que puede afectar al 1-2% de los menores de 2 años y al 21-24% de los menores de 16 años. La alopecia areata es poco común en adultos mayores de 60 años.[3]

Impacto psicosocial de la alopecia areata:

La alopecia areata puede tener un impacto significativo en la vida de los pacientes debido a las comorbilidades asociadas, como enfermedades sistémicas y problemas psiquiátricos, así como al estigma social. La falta de tratamientos específicos y la presencia de efectos adversos de los tratamientos actuales también contribuyen a generar desánimo y falta de adherencia, comprometiendo su efectividad. Esta enfermedad, aunque es poco conocida por la sociedad en general, afecta tanto la calidad de vida como diversos aspectos laborales, sociales y familiares, especialmente en mujeres jóvenes y otros grupos vulnerables.[4]

La investigación sobre el impacto psicológico de la alopecia ha sido a menudo incompleta, y los estudios se han centrado con frecuencia en los efectos del tratamiento más que en los resultados psicológicos. No obstante, hay pruebas de que la alopecia puede causar un malestar emocional importante, que afecta a aspectos personales, sociales y laborales. Especialmente en el caso de las mujeres, la pérdida de cabello está estrechamente ligada a la identidad, lo que para muchas conlleva problemas personales y profesionales. [5]

La gravedad de la alopecia predice el malestar psicológico, aunque algunos estudios ofrecen resultados contradictorios. Históricamente considerada psicosomática, la investigación sobre la alopecia adolece de defectos metodológicos.

Las personas con alopecia corren un mayor riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos ya que las personas afectadas experimentan niveles elevados de ansiedad, depresión, baja autoestima y disminución de la calidad de vida.

Las normas sociales en torno al aspecto físico pueden exacerbar los sentimientos de anormalidad y minar la autoestima. Sin embargo, la investigación se ve limitada por posibles factores de confusión, como los acontecimientos vitales estresantes que coinciden con la aparición de la alopecia.[5]

Factores de Riesgo de la AA:

La principal causa de la AA es una alteración en el funcionamiento del sistema inmunitario, que presenta irregularidades en su respuesta, entre los factores que más influyen en el riesgo de padecer esta enfermedad:

- Los antecedentes familiares y la presencia de otras enfermedades inmunológicas (Dermatitis atópica-tiroiditis-vitíligo).
- Estrés psicológico: Un estudio indicó que al menos el 23% de los pacientes experimentaron una crisis emocional antes de la aparición de la enfermedad.[4]
- Tabaco: el tabaquismo, la duración y el volumen del consumo de tabaco influye en diversas enfermedades inflamatorias de la piel y afecta al desarrollo de la alopecia. En un estudio, se observó que los fumadores mostraban casi el doble de riesgo de incidencia de la AA que los no fumadores.[6]
- Trastorno del sueño.
- Gluten: Los pacientes con patologías celiacas se complican con AA. En un estudio al respecto el 70% han demostrado una mejoría en un grupo

de pacientes con Alopecia Areata y enfermedad celíaca a los que se han administraron una dieta libre de gluten[6]

- Una alimentación desequilibrada y una dieta pobre en minerales y nutrientes.
- La toma de medicamentos como anticoagulantes, anticonceptivos o antidepresivos puede causar la pérdida del cabello.

Ciclo del crecimiento del cabello:

Se cree que la AA está causada por una alteración inmunológica del ciclo de crecimiento del cabello. Nuestro ciclo de crecimiento del cabello consta de cuatro etapas: ANAGENO, CATAGENO, TELOGENO

- La fase anágena se considera la fase de crecimiento activo del cabello; hasta el 90% de nuestros cabellos se encuentran en esta fase en un momento dado y puede durar entre tres y cinco años.
- En la fase catágena, también conocida como fase de transición, el crecimiento del cabello comienza a ralentizarse y el folículo se separa de la fuente de sangre. Esta fase suele durar unos 20 días y representa aproximadamente el 1% de todo el cabello en un momento dado.
- La fase telógena es la etapa final del ciclo de crecimiento capilar. Durante esta fase, el cabello deja de crecer y se encuentra en un estado de reposo. Esta fase dura aproximadamente 2-3 meses.
Al final de la fase telógena, el cabello se desprende y cae. Es normal que entre el 10% y el 15% del cabello se encuentre en esta fase en cualquier momento dado.
- La fase exógena es una subfase de la fase telógena puede durar de dos a cinco meses, es la fase de caída activa y en la mayoría de las personas se caen entre 50 y 100 cabellos al día. Durante este tiempo, la fase anágena ya ha iniciado el proceso de crecimiento de nuevos cabellos.

La AA se produce cuando los folículos pilosos en la fase anágena pasan prematuramente a las fases catágena, telógena y exógena. El resultado es un estado temporal o crónico de caída incesante del cabello y supresión de la regeneración capilar. [7]

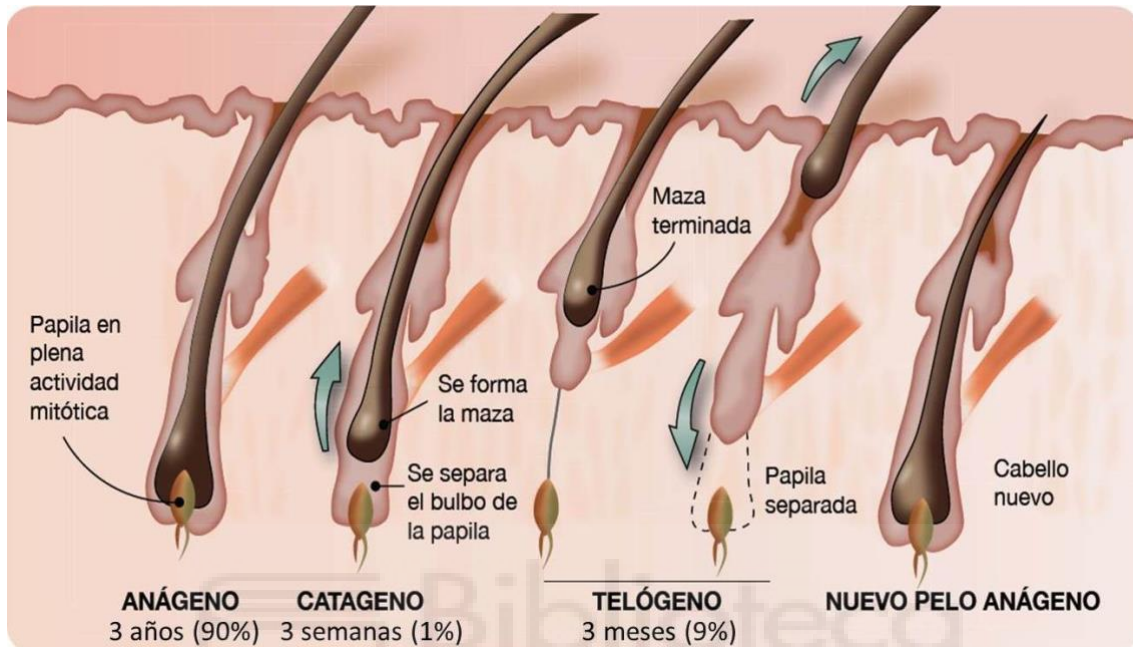


Ilustración 4: Ciclo del crecimiento del cabello [45]

Evaluación objetiva de la AA:

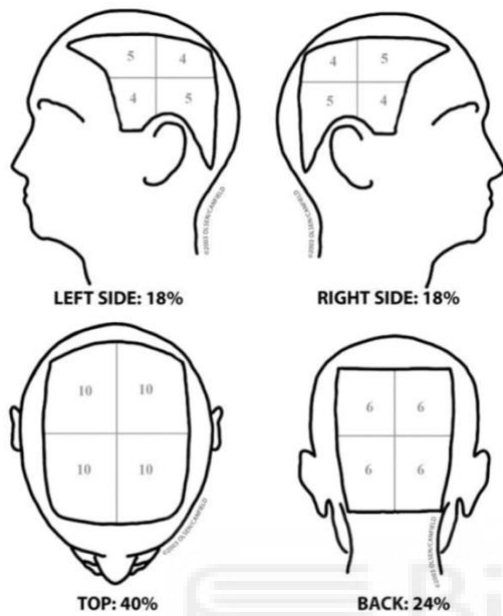
Para la puntuación objetiva de la patología existen varias herramientas y hablaremos específicamente de “The Severity of Alopecia Tool” (SALT),

En 1999 se describió por primera vez, este método consiste en dividir el cuero cabelludo en 4 cuadrantes. Luego se suma el porcentaje de cada cuadrante que está desprovisto de vello terminal.

Posteriormente, se calcula el porcentaje total del cuero cabelludo afectado por la pérdida de cabello. Este enfoque permite obtener una medida precisa de la superficie total afectada. Es importante destacar que este método no considera la pérdida de vello facial.

Esta técnica proporciona una evaluación detallada y estandarizada de la alopecia.[8]

Por otra parte se han propuesto intervalos de gravedad, en los que S0=sin pérdida de cabello; S1=de 1 a 24% de pérdida de cabello; S3=de 50 a 74% de pérdida de cabello; S4= de 75 a 99% de pérdida de cabello; y S5=100% de pérdida de cabello.[8]



El porcentaje de alopecia en regiones interparietales se multiplica por 40/100 (A), el porcentaje AA en región occipital se multiplica por 24/100 (B), el porcentaje de AA en región parietal izquierda se multiplica por 18/100 (C), el porcentaje AA en región parietal derecha se multiplica por 18/100 (D).

$$A+B+C+D = \text{SALT score}[9]$$

Ilustración 5: Divisiones del cuero cabelludo. Tomada de Olsen EA, [10]



Ilustración 6: Fotografías de pacientes con diferentes puntajes SALT entre 0 y 100

Patobiología de la Alopecia Areata:

La patobiología exacta de la AA sigue siendo imprecisa, múltiples factores genéticos y ambientales contribuyen a la patogénesis de la AA, aunque la teoría común es el colapso del privilegio inmunitario del folículo piloso causado por un mecanismo inmunológico, el sistema inmunitario ataca por error los folículos pilosos y provoca la caída del pelo [11].

Inmunológicamente, el folículo piloso es una parte privilegiada de la piel que puede escapar de un ataque de células inmunitarias, la reducción de la expresión de MHC-I y MHC-II. La presencia de células T reguladoras y la fuerte supresión de las células T CD8+.

En el caso de la AA este privilegio inmunitario se pierde, la causa es el resultado de una predisposición genética y posiblemente debido a un factor estresante desconocido o a uno de los desencadenantes ambientales mencionados anteriormente, como resultado las células T se activan y se liberan citoquinas, interfieren en la gamma y la IL15. La IL- γ estimula la expresión del MHC-I y permite que los antígenos ocultos de los folículos se presenten a las células T. La IL- γ estimula la expresión del MHC-I y permite que los antígenos ocultos en los folículos se presenten a las células T. La IL-15 suprime las células T reguladoras y promueve la proliferación de células T CD8+, NKG2d+. El resultado de todos estos procesos es un daño al antígeno del folículo piloso que conduce a una aceleración del folículo hacia la fase catágena del folículo.

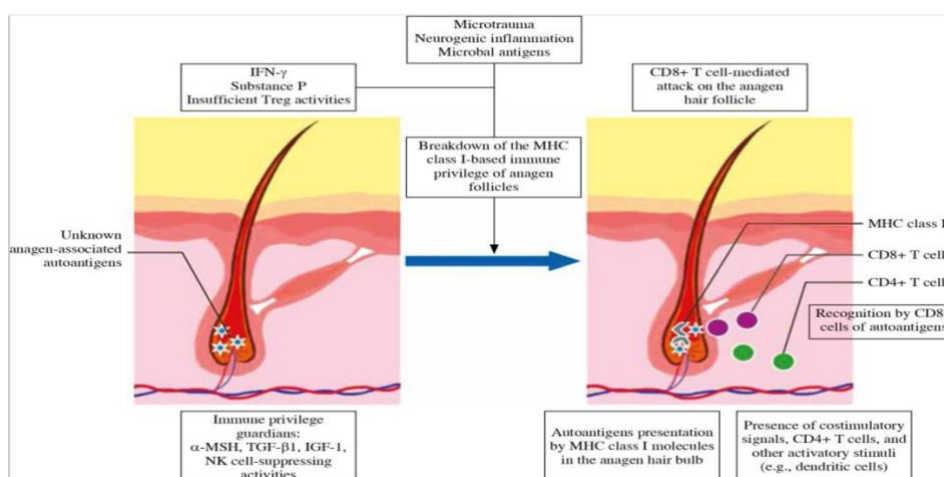


Ilustración 7: Propuesta de patogénesis de la alopecia areata. Tomada de Marta Zeberkiewicz et al.[12]

Abordaje No farmacológico:

1. Vitaminas:

En ocasiones, el crecimiento deficiente del cabello puede estar relacionado con una ingesta insuficiente de nutrientes. Por tanto, es fundamental mantener una dieta equilibrada y adecuada para asegurar un suministro óptimo de nutrientes que promueva un crecimiento capilar saludable y robusto. Por lo que vitaminas como A,B2,B5 y B8 se usan para combatir la caída del pelo.[13]

2. Productos naturales que estimulan la circulación sanguínea:

Una de las causas de la caída del cabello es una mala circulación sanguínea, por ello se utilizan productos que lo que hacen es aumentar el flujo sanguíneo hacia los folículos capilares. Estos productos mejoran el suministro de nutrientes y oxígeno a los folículos, lo que favorece el crecimiento del cabello.

Entre los ingredientes comunes de estos productos se encuentran el Ginkgo biloba, que es conocido por sus propiedades vasodilatadoras, el Romero, que estimula la circulación y tiene propiedades antioxidantes, la salvia, que fortalece el cabello y el cuero cabelludo, y la rosa mosqueta, que es rica en ácidos grasos esenciales.

3. Antiinflamatorios naturales:

La inflamación puede tener efectos negativos en el ciclo de crecimiento del folículo piloso, promoviendo la transición hacia la fase catágena y retrasando el inicio de la fase anágena. En casos de inflamación intensa, existe el riesgo de causar una pérdida irreversible del folículo. Varios productos naturales han mostrado potencial para mitigar este efecto. Por ejemplo, el ácido lipoico, el romero, la centella asiática, el jengibre, el trébol rojo, la lavanda, el aloe, la soja, las algas marinas y el ginseng poseen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que podrían ayudar a contrarrestar la inflamación y mejorar la salud del folículo piloso. [14]

Abordaje Farmacológico:

El tratamiento de la AA se adapta cuidadosamente a cada paciente, considerando factores como la edad y la extensión de la enfermedad en el cuero cabelludo.

El primer paso para elegir un tratamiento para pacientes con AA implica identificar las áreas que más les preocupan, ya sea la pérdida de cabello en el cuero cabelludo, cejas, pestañas o la barba. Para algunos, la molestia principal puede provenir de la pérdida de cabello en áreas no afectadas previamente. Otros pueden verse afectados por problemas en las uñas o desarrollar ansiedad debido a la constante caída del cabello.[15]

El enfoque terapéutico variará según diversos factores principalmente la gravedad y la edad del paciente, además de las medidas aplicadas a nivel local y sistémico.

Los tratamientos locales se centran en estimular el crecimiento del cabello son impactar en la progresión de la enfermedad, mientras que los tratamientos sistémicos pueden influir en su desarrollo, aunque ambos buscan aliviar los síntomas [16]

A continuación, se abordarán los tratamientos clásicos para la AA, diferenciando los tratamientos locales de los sistémicos. Se trata de fármacos con amplia experiencia de uso que constituyen la primera línea de tratamiento.

1. Tratamientos locales:

- *Corticoides tópicos:*

Los corticoides han sido fundamentales en el tratamiento de la AA debido a su capacidad antiinflamatoria, estos medicamentos inhiben la liberación de citoquinas las cuales son las principales responsables de la activación de la respuesta inflamatoria. Al inhibir la acción de las citoquinas, se limita o se reduce

la respuesta inflamatoria. Como resultado, disminuye la aparición de la sintomatología asociada a la AA. Esta acción antiinflamatoria es clave para controlar los síntomas y mejorar la condición del paciente.

La efectividad de los corticoides tópicos para tratar la AA es objeto de debate. Aunque hay poca evidencia que respalde su capacidad para promover el crecimiento del cabello, se utiliza con frecuencia corticosteroides tópicos de alta potencia en este contexto.[16]

Se pueden emplear diferentes formas de corticoides, como crema de acetónido de fluocinolona al 0,2%, espuma de valerato de betametasona al 0,1%, loción de dipropionato de betametasona al 0,05% y pomada o espuma de clobetasol al 0,05. Estos tratamientos han mostrado un rango de éxito entre el 28,5% y el 61%.[17]

Mancuso et al. encontraron que la aplicación tópica de espuma de valerato de betametasona dos veces al día durante 12 semanas es eficaz para tratar la alopecia areata en casos con una extensión inferior al 2%.[18]

Por otra parte, Tosti et al. Investigaron el efecto del propionato de clobetasol al 0,05% aplicado diariamente durante 6 días a la semana durante 6 meses con oclusión en pacientes con Alopecia total/universal. Los resultados demostraron un inicio de repoblación pilosa a partir de la sexta semana de tratamiento, aunque notaron recaídas frecuentes en el seguimiento.[19]

Aunque la efectividad de los corticoides puede variar, los corticoides tópicos siguen siendo la opción inicial para tratar la AA debido a su conveniencia en la aplicación, especialmente en pacientes pediátricos.

Entre los efectos secundarios se encuentra la foliculitis, que es más común con la pomada que con la espuma, y en raras ocasiones la atrofia cutánea. La tasa de recurrencia varía entre el 37% y el 63% después de interrumpir el tratamiento con corticoides tópicos, e incluso puede persistir con la continuidad de la terapia.

- *Minoxidil:*

El minoxidil logra promover el crecimiento del cabello al estimular la multiplicación celular en la raíz del folículo piloso y su desarrollo en la región justo encima de la papila dérmica, sin depender de sus efectos sobre el sistema vascular.

En el análisis llevado a cabo por Strazzulla et.al en 2018[20], se examinó la efectividad del minoxidil al 3% en relación con un placebo en un grupo de 30 participantes durante un período de doce semanas. Durante este lapso, aquellos que recibieron minoxidil mostraron un incremento leve en el crecimiento capilar en comparación con los que recibieron placebo. El tratamiento continuó durante 52 semanas, y al final de este período, los participantes que habían experimentado una pérdida total de cabello mostraron un ligero crecimiento. Entre los 20 pacientes cuya pérdida de cabello no fue total, aproximadamente el 45% observó un crecimiento capilar aceptable.[20]

Usualmente se utiliza una concentración del 5% de minoxidil, a menudo combinado con un corticoide tópico o antralina para potenciar su efectividad mediante una mejor absorción. También se puede encontrar formulado como minoxidil (2-5%) + propionato de clobetasol (0,05%) ± ácido retinoico (0,025-0,05%) en solución alcohólica hipertricogénica. Sin embargo, no hay estudios clínicos que respalden la evidencia de tales combinaciones.[16]

- *Antralina (Ditranol):*

La antralina es una sustancia irritante que actúa sobre el sistema inmune de la piel afectada. Cuando se administra este fármaco se produce un recrecimiento del cabello por un mecanismo que no se conoce con exactitud.

Según lo publicado para lograr una reacción irritativa y efectiva de manera rápida se necesitan aplicaciones frecuentes y en concentraciones elevadas.

Generalmente la antralina se utiliza en concentraciones del 0.5 al 1% durante un período de exposición de 20 a 30 minutos. Después de este tiempo se recomienda lavar el cabello con champú para evitar posibles irritaciones en el cuero cabelludo. Inicialmente se aplica cada 2 días y luego se pasa a un aplicación diaria.[21]

La antralina resultó eficaz en el 75% de los pacientes con AA parcheada y en el 25% de los pacientes con Alopecia Areata Totalis[22]. Puede producir irritación grave, foliculitis linfadenopatía regional y manchas en la piel, la ropa y el pelo.

2. Tratamientos sistémicos:

- *Corticoides sistémicos:*

Durante décadas, los corticosteroides sistémicos han sido una opción común para tratar la alopecia areata extensa. Se han aplicado diferentes esquemas de tratamiento, incluyendo pulsos diarios, semanales y mensuales, con resultados prometedores en la AA localizada, pero menos favorables en casos de alopecia totalis y universalis.

El uso prolongado de corticosteroides por vía oral puede conducir al crecimiento del cabello en ciertos pacientes. Sin embargo, en la mayoría de los casos, se requiere un tratamiento continuado para mantener este crecimiento, aunque la respuesta suele ser insuficiente para justificar los riesgos vinculados con su uso prolongado. Por lo tanto, las recaídas frecuentes al intentar reducir la dosis, la necesidad de un tratamiento prolongado y los efectos secundarios asociados parecen ser los factores que limitan su uso.[16]

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:

- Metilprednisolona 250mg intravenoso 2 veces/día en adultos o 2 veces/día en niños durante 3 días consecutivos, una vez al mes.[23]

- Prednisolona intravenosa 2g en dosis única o 0,5g orales al día durante 5 días consecutivos
- Dexametasona 5 mg orales dos veces a la semana.[24]
- Prednisona oral 300mg una vez al mes.[25]

Ciclosporina

La ciclosporina puede emplearse sola o junto con corticoides, en forma tópica y sistémica según la situación clínica del paciente y las necesidades de tratamiento.

La gran variabilidad en las características de los pacientes, el régimen de tratamiento y la definición de respuesta al tratamiento hace difícil extraer una conclusión definitiva de los estudios disponibles.[26]

Según ciertos autores, se han logrado repoblaciones mediante el uso de la ciclosporina, aunque requirieron dosis altas mantenidas a lo largo de un período prolongado, y aun así se observaron recaídas tras suspender el tratamiento.[27]

Por otro lado, revisiones sistemáticas recientes que incluyeron más de 300 casos, indicaron que la terapia combinada de ciclosporina y corticoides sistémicos superaba a la administración única de ciclosporina. Se observó una respuesta clínica en el 69,4% de los pacientes tratados con la combinación, en comparación con el 57,0% en los pacientes que recibieron solo ciclosporina, y en ambos casos se registró un buen perfil de seguridad.[26][28]

Diferentes ensayos clínicos han evaluado la eficacia del empleo de la ciclosporina tópica en la AA sin buenos resultados.[29][30] La dosis habitual de ciclosporina en el tratamiento de la alopecia areata oscila entre 3 y 5 mg/kg/día.[31]

No debe superarse la dosis de 5 mg/kg/día, debido al mayor riesgo de nefrotoxicidad. La mayoría de los expertos advierten que el tratamiento con ciclosporina no debería extenderse más allá de los 12 meses.

OBJETIVOS:

El objetivo principal de este trabajo es revisar la literatura científica sobre las terapias emergentes para la alopecia areata. Se evaluará la eficacia existente y se identificarán los estudios más relevantes, además se buscará comprender mejor las opciones terapéuticas disponibles y en desarrollo para esta condición.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Consideraciones éticas:

Este trabajo ha sido autorizado por la Oficina de Investigación responsable (OIR) de la Universidad Miguel Hernández de Elche **TFG.GFA.JMDMS.ABB.240418**

Diseño:

Para la realización de este trabajo se ha realizado una investigación mediante búsqueda bibliográfica y sistemática de estudios y artículos disponibles en la base de datos líder en ciencias de la salud MEDLINE, a través de PubMed;^[32]

Estrategia de búsqueda:

Una vez definido el tema de estudio, se inició la búsqueda de información. Se llevaron a cabo diversas búsquedas en varias bases de datos. Sin embargo, la totalidad de los artículos seleccionados para la revisión procedieron de MEDLINE a través de PubMed.

Se utilizó estrategia de búsqueda basada en el uso de palabras claves. Para la ecuación de búsqueda se usó el descriptor MeSH "Alopecia Areata" y seleccionando como subtítulo "Drug therapy" y restringiendo a mayor topic para que sean las palabras clave y de mayor relevancia obteniendo la siguiente ecuación:

"Alopecia Areata/drug therapy"[Majr].

Seleccionamos una ecuación simple porque se quisieron obtener los resultados referentes a la terapéutica más novedosa de la alopecia areata.

Criterios de selección:

Al iniciar nuestra búsqueda en la base de datos MEDLINE, se encontraron un total de 1057 artículos pertinentes. Sin embargo, al aplicar nuestros criterios de selección, se redujo considerablemente la búsqueda.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión, reduciendo progresivamente el número de estudios seleccionados:

- Publicación en los últimos 5 años: Inicialmente, se restringió la antigüedad de los documentos a estudios publicados en los últimos 5 años, obteniendo así 420 artículos.
- Idioma inglés y español: Se seleccionaron estudios en estos idiomas.
- Pacientes adultos: Se incluyeron estudios que involucraban únicamente a pacientes adultos.
- Acceso abierto (abstracts disponibles): Se filtraron los estudios con texto completo disponible gratuitamente.
- Nuevos fármacos no comercializados en España hasta el 1 de marzo de 2024: Se incluyeron estudios sobre nuevos fármacos que no estaban comercializados en España hasta esa fecha, o aquellos sin indicación establecida, excluyendo corticoides, inmunosupresores.

Posteriormente, la búsqueda se limitó a:

- Revisiones.
- Revisiones sistemáticas.
- Metaanálisis.
- Ensayos clínicos controlados.

Aplicando estos criterios, se obtuvo una selección final de 43 artículos

RESULTADOS

Búsqueda bibliográfica:

Los filtros disponibles en PubMed ya no permitían una precisión adicional en la selección de estos artículos; por lo tanto, optamos por realizar una selección manual basada en la lectura y revisión de los títulos y resúmenes de cada uno de ellos.

Con los criterios de búsqueda descritos y aplicando los criterios de inclusión y exclusión y consultar los listados bibliográficos (Figura 1), el número de artículos finalmente seleccionados para llevar a cabo este trabajo fue de 11 artículos.

En este análisis, primero exploraremos la familia de los inhibidores de JAK, destacando su mecanismo de acción y su relevancia en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Luego, profundizaremos en cada uno de los fármacos identificados: ritlecitinib, dupilumab y baricitinib, examinando sus efectos, eficacia y perfil de seguridad en el tratamiento de la alopecia areata. Las características específicas de los artículos que hablan de estos fármacos se mencionan en la (Tabla 1).

Figura 1: identificación y selección de artículos

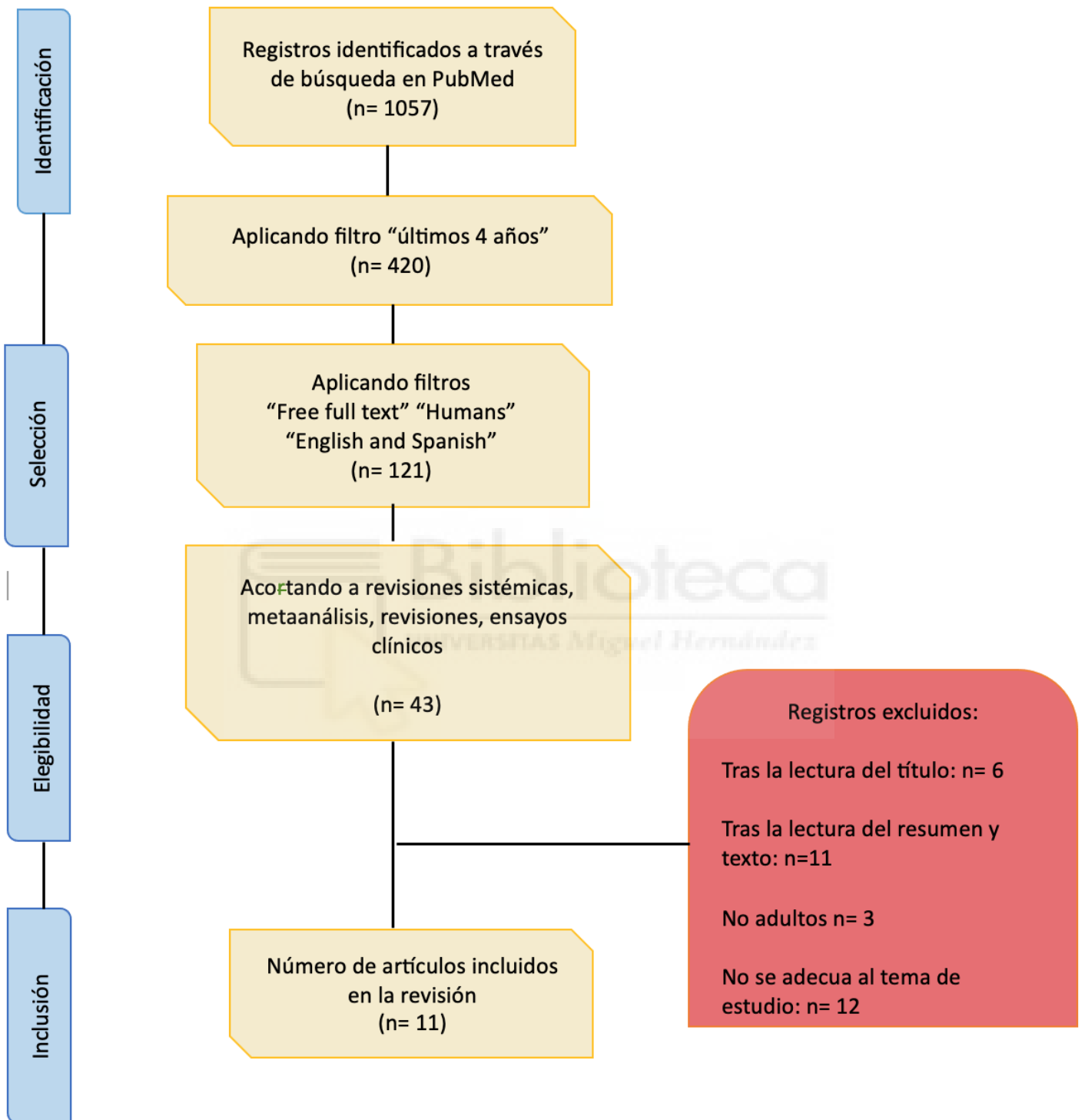


Tabla 1: Características de los estudios incluidos en la revisión

PMID	Autor, año	Tipo de estudio	Fármaco	Objetivos	Resultados
38342501	Jundong Huang et al.2024 [33]	Review	Dupliumab	Informar sobre una serie de casos de 10 pacientes con AA que fueron tratados con dupilumab y aportar pruebas reales sobre su eficacia en el tratamiento de la AA grave.	La investigación muestra que los pacientes con AA se benefician de dupilumab, que complementa en gran medida el paradigma de tratamiento actual de la alopecia areata.
38263353	Brett King et al.2024 [34]	Clinical trial	Ritlecitinib	El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad de ritlecitinib en un análisis integrado de cuatro estudios en AA.	Ritlecitinib se tolera bien con un perfil de seguridad aceptable hasta los 24 meses en pacientes de edad \geq 12 años con AA
37556041	Hannah A Blair.2023 [35]	Review	Ritlecitinib	El objetivo de este artículo es resumir los pasos importantes en el desarrollo de ritlecitinib El artículo destaca el proceso y los logros que llevaron a su primera aprobación para esta indicación.	
36855020	Ohsang Kwon.2023 [36]	Clinical trial	Baricitinib	Evaluar la eficacia y la seguridad de baricitinib para el AA en adultos con \geq 50% de pérdida de cabello del cuero cabelludo durante 52 semanas de tratamiento continuo en dos ensayos de fase III (BRAVE-AA1 y BRAVE-AA2).	Las tasas de respuesta para el recrecimiento del pelo aumentaron a lo largo del periodo de 52 semanas. De los pacientes tratados con baricitinib 4 mg y 2 mg, respectivamente, el 40,9% y el 21,2% en BRAVE-AA1 y el 36,8% y el 24,4% en BRAVE-AA2 alcanzaron una puntuación SALT \leq 20 en la semana 52.
37195491	Egidio Freitas et al.2023 [37]	Review	Baricitinib	Revisar la literatura actual (hasta marzo 2023) sobre baricitinib en el tratamiento del AA.	En los estudios de fase 3 con AA grave, el baricitinib OD oral fue superior al placebo en términos de crecimiento del cabello. Se necesitan

					ensayos más largos para determinar la eficacia y la seguridad de baricitinib en AA. Los ensayos actuales están en curso y se planea que permanezcan aleatorizados y ciegos durante un máximo de 200 semanas.
37403610	Brett King et al. 2023 [38]	Review	Ritlecitinib	Evaluar la eficacia y la seguridad del fármaco ritlecitinib en el tratamiento de la alopecia areata (AA) mediante un ensayo clínico de fase 2b/3, conocido como ALLEGRO. El artículo también buscaba determinar el perfil de seguridad del fármaco para garantizar que su uso no cause efectos adversos significativos en los pacientes	Los participantes tomaron ritlecitinib durante 48 semanas o un placebo durante 24 semanas, seguido de ritlecitinib por otras 24 semanas. Los resultados mostraron que quienes tomaron ritlecitinib experimentaron un mayor crecimiento del cabello en el cuero cabelludo después de 24 semanas en comparación con los que tomaron placebo
35210753	Hassiel Aurelio Ramírez-Marín et al.2022 [39]	Review	Ritlecitinib	Revisar y evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores de la Janus quinasa (JAK), en concreto ritlecitinib, en el tratamiento de la alopecia areata (AA), destacando sus ventajas frente a otros tratamientos y resumiendo los resultados de los ensayos clínicos que demuestran su potencial para inducir el recrecimiento del cabello.	El tratamiento con 30-50 mg diarios de ritlecitinib durante 24 semanas ha mostrado un crecimiento significativo del cabello en pacientes con alopecia areata que tienen más del 50 % de pérdida de cabello en el cuero cabelludo. La selectividad de JAK3 puede resultar en menos efectos adversos comparado con otros inhibidores de JAK. Se necesitan más estudios para evaluar los efectos a largo plazo.

DISCUSION:

La alopecia areata es un trastorno autoinmune crónico que provoca la pérdida no cicatricial del cabello. La enfermedad afecta con mayor frecuencia al cuero cabelludo, pero puede afectar a cualquier zona de la piel con pelo, y a veces evoluciona hasta la pérdida total del cabello en todas las zonas del cuero cabelludo (alopecia total) o del cuerpo (alopecia universal).

Las personas con alopecia areata son más propensas a padecer trastornos psiquiátricos comórbidos, como ansiedad y depresión, y obtienen puntuaciones más bajas en las mediciones de la calidad de vida relacionada con la salud.

El curso de la alopecia areata es impredecible. Pueden producirse remisiones espontáneas; sin embargo, la tasa global de recaídas es alta. Debido a la frecuente recurrencia de la pérdida de cabello en la alopecia areata, a menudo se requiere un tratamiento prolongado.

Hay numerosas opciones terapéuticas tradicionales para la alopecia areata, como los corticoides tópicos, intralesionales y orales, así como la ciclosporina. No obstante, su eficacia es limitada, especialmente en pacientes con factores pronósticos negativos, como la AA universalis y la AA totalis.

En distintas enfermedades inflamatorias dermatológicas se ha demostrado una desregulación de la vía de señalización JAK/STAT, con diferencias de expresión de JAK en biopsias de piel sana y enferma por lo que la vía JAK/STAT es una diana terapéutica en diferentes enfermedades inflamatorias inmunomediadas.[40]

Evidencias recientes han revelado que la vía de la Janus quinasa (JAK) y del transductor y activador de señales de transcripción (STAT) desempeña un papel crucial en la fisiopatología de AA, constituyendo una posible diana terapéutica.

El mecanismo de acción de la vía JAK/STAT se puede explicar de la siguiente manera. La citoquina se une al receptor activando las proteínas JAK mediante fosforilación. El JAK activado fosforila proteína STAT, activándola. Una vez activado se transloca al núcleo. La proteína STAT activada actúa como un factor de transcripción y se une al ADN, regulando la transcripción de una gran variedad de genes afectando el crecimiento celular y la apoptosis.[40]

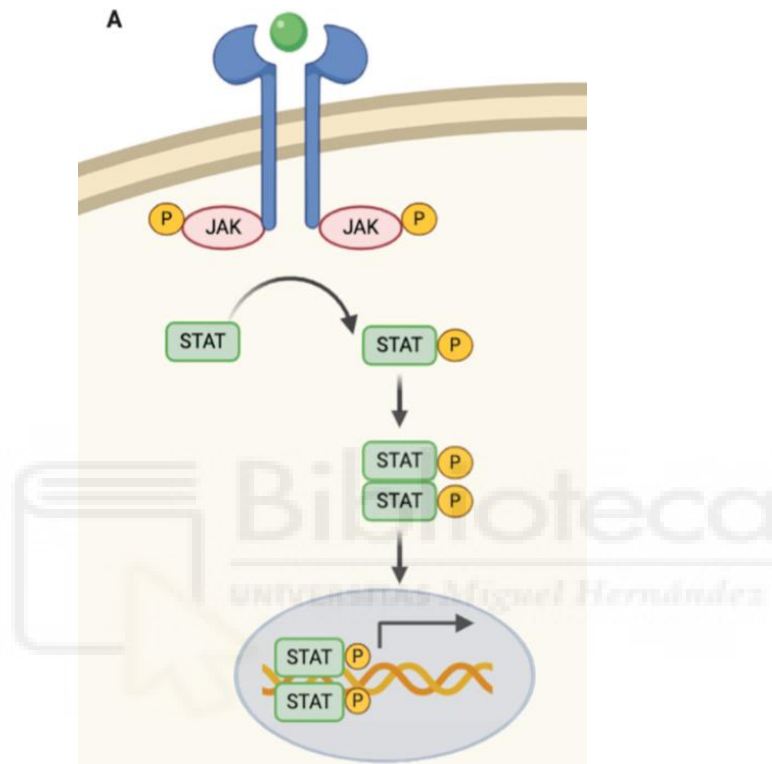


Ilustración 8: vía JAK/STAT. Tomada de C.García-Melendo et.al [40]

para que podamos entender mejor el papel del JAK/STAT en el camino de la AA, explicaremos la patobiología de la AA

El folículo piloso está protegido por sus bajos niveles de proteínas MHC y la expresión de $\beta 2$ microglobulina, lo que disminuye la presentación de autoantígenos y previene la activación y proliferación de células T. Además, dentro del folículo piloso se encuentran en abundancia moléculas antiinflamatorias como TGF β 1, IL-10, α -MSH, MIF y somatostatina. En la alopecia areata, predominan las citocinas como IFN γ y las citocinas de la cadena

gamma común (IL-2, IL-7 e IL-15), así como las células T inflamatorias NKG2D+, CD8+ y CD4+.[41]

Esto se debe a que Las células T CD8+ y NKG2D+ producen IFN- γ y que se une a su receptor en la superficie de los folículos pilosos y activa la vía JAK1/2-STAT1. Esto promueve la producción de IL-15, que al unirse a su receptor en la superficie de las células T activa JAK1/3-STAT5, generando la producción de IFN- γ y perpetuando así la respuesta inflamatoria.

Esta afluencia de células inflamatorias provoca el final prematuro de la fase anágena y de la fase catágena, que se caracteriza por la apoptosis de las células del pelo.[41]

La familia JAK está compuesta por cuatro enzimas intracelulares: JAK1, JAK2, JAK3 y la tirosina quinasa 2 (TYK2). En pacientes con AA Se ha visto una sobreexpresión de JAK3 y en menor medida de JAK1 y JAK2 en biopsias.[42]

Los inhibidores JAK (JAKi) podrían ser efectivos para el tratamiento de la AA. Además, podrían tener un efecto directo en los folículos en fase telógena, promoviendo la reentrada en fase anágena.

Los JAKi son una nueva adición potencial al arsenal terapéutico de la alopecia areata. Se han utilizado ampliamente en otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias, como la dermatitis atópica, la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la colitis ulcerosa y la artritis reumatoide, y están aprobados por la FDA.[41]

Los JAKi se unen al sitio de unión del adenosín trifosfato del dímero JAK impidiendo su autofosforilación y activación. Sin la activación de JAK, la proteína STAT tampoco se puede activar ni translocar al núcleo, resultando en una menor transcripción de genes proinflamatorios.[40]

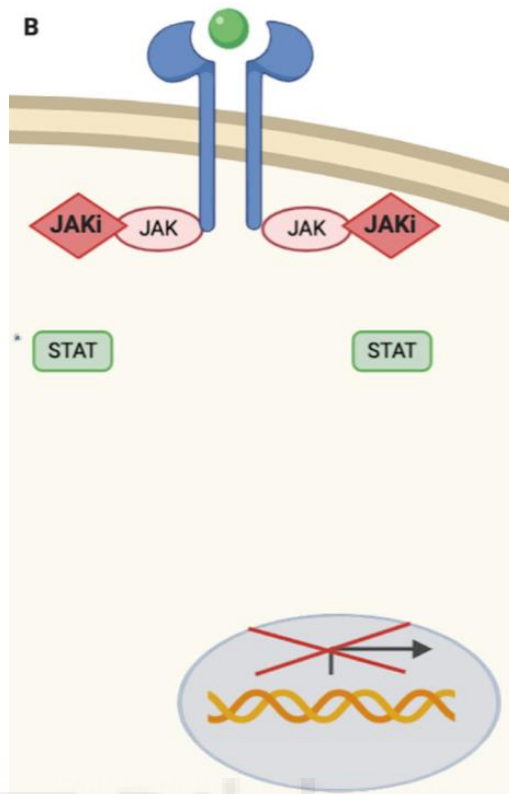


Ilustración 9: Mecanismo de acción de los inhibidores JAK. Tomada de C.García-melendo et al. [40]

En un metaanálisis reciente [43] que incluye a 289 pacientes con AA se describe una tasa de respondedores del 72,4% con JAKi, con un tiempo medio hasta el crecimiento completo de $6,7 \pm 2,2$ meses. La vía oral fue más efectiva que la tópica, con una probabilidad de respuesta 4 veces superior. Los pacientes con enfermedad de más larga evolución presentarían menor respuesta a los JAKi, y la AA recidiva a los 3 meses de abandonar el tratamiento. Se ha observado que algunas áreas, como las pestañas, cejas, barba y vello corporal, presentan un recrecimiento más rápido.

En la revisión sistemática realizada por Malgorzata Papierzewska et al. [30], cuyo objetivo era analizar los datos disponibles sobre la seguridad de diversos inhibidores de JAK en pacientes con alopecia areata, se incluyeron 36 estudios. Llegaron a la conclusión de que los efectos adversos más comunes de los inhibidores de JAK sistémicos en la alopecia areata son infecciones respiratorias

superiores, cefalea, acné e hipercolesterolemia. Por otro lado, los efectos adversos más frecuentes de los inhibidores tópicos de JAK son la irritación cutánea y la foliculitis. Aunque los efectos adversos de los distintos inhibidores de JAK en la alopecia areata siguen un patrón de grupo similar, la frecuencia de efectos adversos específicos varía entre los distintos fármacos. Los datos disponibles sobre el tratamiento de la alopecia areata con JAKi indican que este tratamiento no se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos graves.[42]

Se han estudiado los siguientes inhibidores de JAK en la alopecia areata.

Baricitinib:

Baricitinib inhibe selectivamente JAK1 y 2 y mostró una selectividad 100 veces mayor para JAK1 y JAK2 sobre JAK3.

El Baricitinib fue aprobado recientemente (22 junio 2022) por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) como primer fármaco sistémico para el tratamiento de adultos con AA grave. Y esta comercializado como Olumiant™

BRAVE-AA1 y BRAVE-AA2 fueron dos estudios de fase 3 independientes, internacionales, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Estos estudios evaluaron la eficacia y la seguridad del Baricitinib. Los pacientes incluidos tenían al menos un 50% hasta 100% de pérdida de pelo en el cuero cabelludo y una duración del episodio actual de al menos 6 meses y menos de 8 años. En ambos estudios, los pacientes fueron asignados aleatoriamente 2:2:3 a placebo una vez al día, 2 mg de Baricitinib o 4 mg durante 36 semanas. [36]

El criterio de valoración primario en la semana 36 fue una puntuación SALT igual o inferior a 20, lo que indica una cobertura del cuero cabelludo de al menos el 80%. Una vez alcanzado el criterio de valoración primario en la semana 36, los pacientes siguieron recibiendo la dosis del baricitinib que se les había asignado de forma aleatoria y continuaron el tratamiento hasta la semana 52. Los

pacientes que no respondieron al placebo en la semana 36 fueron aleatorizados de nuevo a baricitinib 2 mg o 4 mg.

Los datos demográficos y las características clínicas basales de los dos grupos de tratamiento de ambos estudios eran comparables. En ambos estudios se produjo un aumento dependiente de la dosis en la proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación SALT de 20 o superior hasta la semana 52

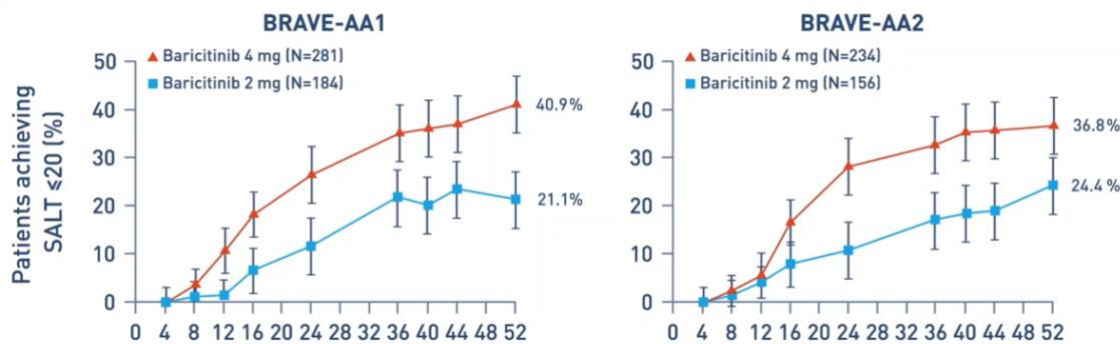


Ilustración 10: Eficacia del Baricitinib en diferentes dosis para el tratamiento de AA en los estudios BRAVE-AA1 y BRAVE-AA2. Tomada de Ohsang kwon et al.[36]

Los pacientes que recibieron baricitinib 2 mg y 4 mg siguieron experimentando crecimiento del cabello después de las 36 semanas iniciales.

La dosis inicial recomendada de baricitinib es de 2 mg diarios, pudiendo aumentarse a 4 mg diarios si la respuesta al tratamiento no es suficiente. En pacientes con pérdida casi total o total del cabello en el cuero cabelludo, con o sin pérdida significativa del cabello de las pestañas o cejas, se sugiere considerar una dosis de 4 mg diarios.[36]

A partir de este estudio podemos concluir que el tratamiento continuado con baricitinib después de la semana 36 permite una mejora adicional en el crecimiento del cabello en el cuero cabelludo, las cejas y las pestañas hasta la semana 52. Estos datos apoyan el uso de ambas dosis de baricitinib como terapia para el tratamiento de adultos con AA grave.[36]

Como no hay estudios que combinen terapias con baricitinib, no se recomienda el uso concomitante de baricitinib con otros inmunomoduladores biológicos, inhibidores de JAK, ciclosporina u otros inmunosupresores potentes.[37]

Durante su reunión de noviembre de 2022, el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (PRAC) recomendó medidas para minimizar el riesgo de efectos secundarios graves con los JAKi para los trastornos inflamatorios crónicos, el PRAC hasta ahora se ha demostrado que el baricitinib tiene un perfil de seguridad favorable en pacientes con AA. Además, en comparación con las opciones terapéuticas disponibles actuales para tratar la EA (en particular, inmunosupresores sistémicos), el baricitinib parece tener una relación beneficio/riesgo más favorable [37]

Ritlecitinib:

Ritlecitinib es el primero de una nueva clase (segunda generación) de inhibidores de la cinasa administrados por vía oral que tienen una alta selectividad de JAK3.

Ritlecitinib recibió su primera aprobación el 23 de junio de 2023 para la alopecia areata grave in adultos y adolescentes en los EE. UU, posteriormente fue aprobado en Japón el 26 de junio de 2023 y el 20 de julio de 2023 recibió una opinión positiva en la UE hasta que finalmente fue aprobado por la Comisión Europea el 21 de abril de 2024 para el tratamiento de la alopecia areata grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años. [35]

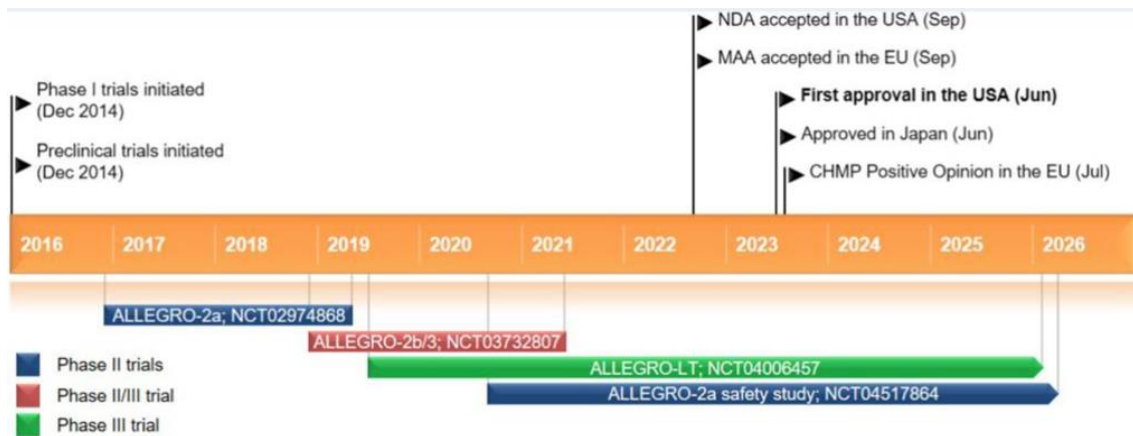


Ilustración 11: Principales logros en el desarrollo de ritlecitinib para el tratamiento de la AA. Tomada de Hannah A Blair. [35]

Esta aprobación se basa en los datos del programa de ensayos clínicos ALLEGRO.

El estudio ALLEGRO fase 2b/3 fue el primer ensayo clínico con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de ritlecitinib y ha demostrado que el ritlecitinib, es eficaz a dosis de ≥ 30 mg en pacientes de edad ≥ 12 años con alopecia areata (AA).

Los pacientes en el estudio tuvieron $\geq 50\%$ de pérdida de vello en el cuero cabelludo y un episodio actual de AA que duró de 6 meses a 10 años

El estudio aleatorizado, doble ciego ALLEGRO de fase 2b/3 abordó el uso de ritlecitinib en 718 pacientes ≥ 12 años con AA grave. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ritlecitinib 50 mg, 30 mg, 10 mg o placebo (con o sin 1 mes de tratamiento inicial con ritlecitinib una vez al día 200 mg, 50 mg, 30 mg, 10 mg o placebo). El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación SALT ≤ 20 en la semana 24. El estudio mostró proporciones estadísticamente mayores de pacientes tratados con ritlecitinib 30 mg y 50 mg (con o sin dosis de carga) que alcanzaron este criterio de valoración en comparación con placebo. En conjunto, aproximadamente el 22-31% de los pacientes alcanzaron este objetivo en la semana 24.[39]

En la semana 48 se demostró un aumento de la eficacia: aproximadamente el 35-40% de los pacientes de los grupos de dosis más altas alcanzaron un SALT ≤ 20 .

El tratamiento a largo plazo (hasta 36 meses) con ritlecitinib fue en general seguro y bien tolerado en pacientes con alopecia areata, según los resultados provisionales de ALLEGRO-LT. [35][44]

ALLERGO-LT es un estudio global de fase 3 actualmente en curso, que incluye tanto a pacientes de los ensayos ALLEGRO-2a y ALLEGRO-2b/3 como a pacientes nuevos que no habían recibido tratamiento en otros estudios. Este estudio tiene como objetivo evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de ritlecitinib en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) con alopecia areata. Según los resultados provisionales, el tratamiento prolongado con ritlecitinib (hasta 36 meses) ha sido, en general, seguro y bien tolerado en pacientes con AA.

Brett King et al.[38] Estudiaron en un análisis integrado la seguridad de ritlecitinib, un inhibidor oral de la cinasa de la familia JAK3/TEC, para el tratamiento de la alopecia areata del programa ALLEGRO y han demostrado que los EA más frecuentes ($\geq 2\%$ en cualquier grupo de tratamiento) que se produjeron con mayor frecuencia en los grupos de ritlecitinib que en los de placebo, y de forma relacionada con la dosis, fueron diarrea, acné, urticaria, erupción cutánea y mareos.[34] Llegando a la conclusión de que Ritlecitinib es bien tolerado y tiene un perfil de seguridad apropiado para el uso clínico crónico.

Dupliumab:

Dupliumab es un anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA en 2017 como terapia blanco-sistémica para dermatitis atópica de moderada a severa en niños mayores de seis años y adultos con inadecuado control con terapias convencionales, además como terapia de mantenimiento en asma de moderada a severa y como terapia de mantenimiento en rinosinusitis.

Es un antagonista del receptor de IL-4 que regula la baja la respuesta Th2, y puede representar una terapia prometedora para la AA. Un creciente cuerpo de investigación apoya el importante papel del eje Th2 en la AA.

Aunque la alopecia areata (AA) se ha clasificado históricamente como un proceso impulsado principalmente por T helper (Th) tipo 1, los hallazgos de loci de susceptibilidad genómica y la activación de citocinas apoyan la implicación de la vía Th2.[45]

Como resultando de la búsqueda realizada solo se ha obtenido un único artículo que es una revisión sobre el Dupliumab de los Autores Jundong Huang et al. [33] donde realizaron un estudio de cohortes retrospectivo, Además, se llevó a cabo una revisión bibliográfica para resumir la eficacia del AA con dupilumab y las características de los pacientes previamente descritas en la literatura.

Este estudio retrospectivo incluyó a 11 pacientes con alopecia areata (AA) tratados con dupilumab entre mayo de 2022 y octubre de 2023 en el Hospital Xiangya de la Universidad Central del Sur, China. Los dermatólogos realizaron el diagnóstico basándose en características clínicas. Los pacientes han sido seleccionados según los siguientes criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de AA, aquellos que no respondieron a terapias tópicas previas o reacios a usar inhibidores de JAK u otros inmunosupresores debido a sus efectos secundarios.

A los pacientes se les ha administrado una dosis de carga de 600 mg por vía subcutánea, seguida de 300 mg cada dos semanas (se recomienda el ajuste de

dosis en función del peso corporal). Los resultados de efectividad e recopilaron en la semana 0 (línea de base) y en cada visita de seguimiento y La seguridad se evaluó por la incidencia de eventos adversos (EA) en cada visita y se comprobaron periódicamente los cambios significativos en los valores de laboratorio.

La puntuación media (de SALT previa al tratamiento fue del 79 % (IQR 52-100), con 2 pacientes con alopecia total y 5 pacientes con alopecia universal

Siete de cada 10 pacientes lograron al menos un 50 % de crecimiento. el cambio porcentual medio (IQR) en la puntuación SALT a los 3 meses y al final del seguimiento fue del 57 % (29 %-89 %) y 95 % (68-100), respectivamente. Tres pacientes mostraron un nuevo crecimiento del cabello completo (SALT =0) con una duración media de tratamiento de 8 meses. Sin embargo, tres pacientes (pacientes 2, 8, 9) no tuvieron nuevo crecimiento a pesar de haber estado con dupilumab durante 3 a 5 meses, y el paciente 2 empeoró con dupilumab y estuvo concomitantemente con corticosteroides tópicos.[33]

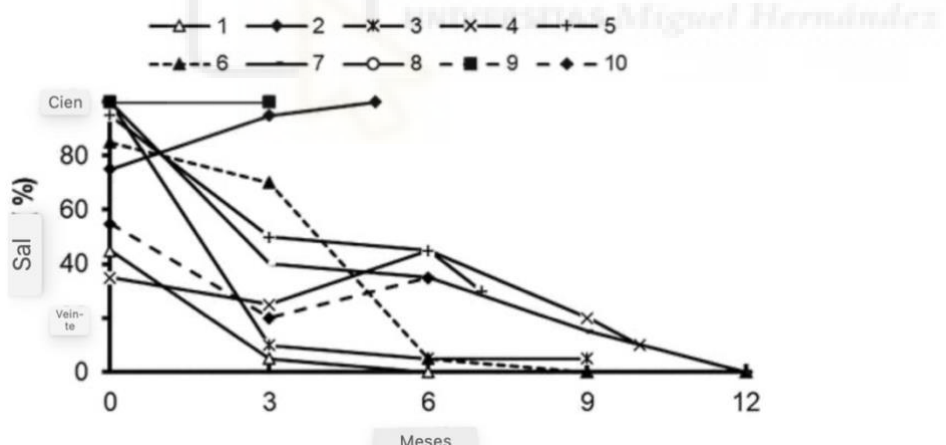


Ilustración 12: puntuación de SALT para cada paciente en la línea de base meses (3,6,9,12). Tomada de Jundong et al [33]

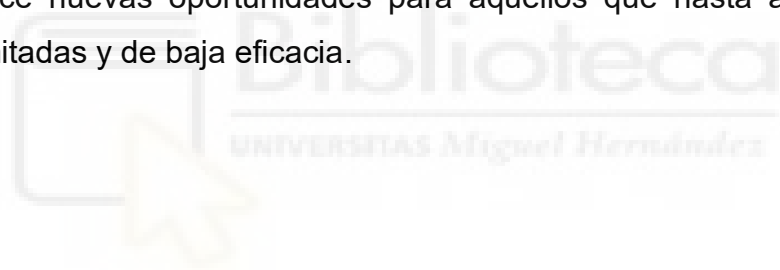
Aunque no se pueden comparan directamente los resultados del estudio retrospectivo y la revisión de la literatura realizada por los mismos autores, ya que la dosis en el estudio retrospectivo con dupilumab es la dosis programada para la EA, que fue mucho más baja que la dosis utilizada en los ensayos

clínicos. Ambos indican una tendencia favorable del Dupilumab en el crecimiento del cabello, incluso en pacientes con niveles normales de IgE.

La tasa de respuesta general fue aceptable, aunque no ideal en comparación con los inhibidores de JAK, lo que sugiere que el dupilumab puede ser un suplemento eficaz en lugar de la primera opción para la terapia sistémica para la AA.

Hoy en día El baricitinib (OLUMIANT®), ya está indicado y financiado en España para el tratamiento de la alopecia areata, lo que marca un importante avance en la disponibilidad de opciones terapéuticas. Asimismo, el 1 de mayo de 2024, el ritlecitinib (LITFULO®) acaba de ser incluido en la lista de fármacos autorizados y financiados.

La inclusión de estos tratamientos en el sistema de salud es muy esperanzadora, ya que ofrece nuevas oportunidades para aquellos que hasta ahora tenían opciones limitadas y de baja eficacia.



CONCLUSIÓN:

A lo largo de este trabajo, he encontrado que los inhibidores de Janus quinasa (JAK) representan una prometedora clase de tratamientos emergentes para la alopecia areata (AA). Específicamente, baricitinib, ritlecitinib y dupilumab han mostrado resultados significativos en la repoblación del cabello y la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Los ensayos clínicos indican que estos medicamentos no solo promueven un crecimiento capilar significativo, sino que también tienen un perfil de seguridad aceptable, con efectos secundarios manejables y una administración oral conveniente.

Además, la inhibición selectiva de JAK3 por parte de ritlecitinib podría resultar en menos efectos adversos comparado con otros inhibidores de JAK. Estos avances en la investigación subrayan la importancia de seguir explorando estas terapias para optimizar los tratamientos y proporcionar mejores opciones a los pacientes. También es fundamental realizar estudios futuros para evaluar directamente los inhibidores de JAK en comparación con los tratamientos actuales, asegurando así que se ofrezcan las mejores opciones de tratamiento disponibles.

En conclusión, la investigación y el desarrollo de nuevas terapias como los inhibidores de JAK marcan el comienzo de una nueva era en el tratamiento de la AA, con un impacto positivo tangible para los pacientes que padecen esta condición.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Libro blanco de la alopecia areata en España. Acad Esp Dermatol Venereol 2023. <https://aedv.es/Eventos/libro-blanco-de-la-alopecia-areata-en-espana/> (accessed May 22, 2024).
- [2] Lepe K, Syed HA, Zito PM. Alopecia Areata. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- [3] Juárez-Rendón KJ, Rivera Sánchez G, Reyes-López MÁ, García-Ortiz JE, Bocanegra-García V, Guardiola-Avila I, et al. Alopecia Areata. Current situation and perspectives. Arch Argent Pediatr 2017;115:e404–11. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e404>.
- [4] Libro-Blanco-Alopecia-Areata_VE2.0.pdf n.d.
- [5] Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. BMJ 2005;331:951–3.
- [6] Minokawa Y, Sawada Y, Nakamura M. Lifestyle Factors Involved in the Pathogenesis of Alopecia Areata. Int J Mol Sci 2022;23:1038. <https://doi.org/10.3390/ijms23031038>.
- [7] Pathophysiology of Alopecia Areata - YouTube n.d. <https://www.youtube.com/> (accessed April 6, 2024).
- [8] Sibbald C. Alopecia Areata: An Updated Review for 2023. J Cutan Med Surg 2023;27:241–59. <https://doi.org/10.1177/12034754231168839>.
- [9] IndiceSALT.pdf n.d.
- [10] Olsen EA, Canfield D. SALT II: A new take on the Severity of Alopecia Tool (SALT) for determining percentage scalp hair loss. J Am Acad Dermatol 2016;75:1268–70. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.042>.
- [11] Branch NSC and O. Alopecia areata. Natl Inst Arthritis Musculoskelet Skin Dis 2017. <https://www.niams.nih.gov/es/informacion-de-salud/alopecia-areata> (accessed March 31, 2024).
- [12] ŻEBERKIEWICZ M, RUDNICKA L, MALEJCZYK J. Immunology of alopecia areata. Cent-Eur J Immunol 2020;45:325–33. <https://doi.org/10.5114/ceji.2020.101264>.
- [13] Vitaminas, minerales y salud capilar n.d. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13084623> (accessed April 25, 2024).
- [14] TFG JAVIER.pdf n.d.
- [15] Hordinsky MK. Current Treatment of Alopecia Areata. J Investig Dermatol Symp Proc 2020;20:S28–30. <https://doi.org/10.1016/j.jisp.2020.04.004>.
- [16] Actualización terapéutica en alopecia areata n.d. <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731009708208> (accessed April 13, 2024).
- [17] Seetharam KA. Alopecia areata: An update. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013;79:563. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.116725>.
- [18] 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. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2003.01862.x>.
- [19] Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. J Am

- Acad Dermatol 2003;49:96–8. <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.423>.
- [20] Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:15–24. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.1142>.
- [21] Rivitti EA. Alopecia areata: revisão e atualização. *An Bras Dermatol* 2005;80:57–68. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000100009>.
- [22] Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:191–202, quiz 203–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.10.031>.
- [23] 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.
- [24] Sharma VK, Gupta S. Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata. *J Dermatol* 1999;26:562–5. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1999.tb02049.x>.
- [25] Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8850047/> (accessed April 23, 2024).
- [26] Nowaczyk J, Makowska K, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. Cyclosporine With and Without Systemic Corticosteroids in Treatment of Alopecia Areata: A Systematic Review. *Dermatol Ther* 2020;10:387–99. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00370-2>.
- [27] 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.
- [28] Husein-EIAhmed H, Steinhoff M. Efficacy and predictive factors of cyclosporine A in alopecia areata: a systematic review with meta-analysis. *J Dermatol Treat* 2022;33:1643–51. <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1886230>.
- [29] Mauduit G, Lenvers P, Barthélémy H, Thivolet J. [Treatment of severe alopecia areata with topical applications of cyclosporin A]. *Ann Dermatol Venereol* 1987;114:507–10.
- [30] de Prost 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.
- [31] Diagnosis and Management of Alopecia Areata: A Saudi Expert Consensus Statement (2023) - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37558830/> (accessed May 18, 2024).
- [32] PubMed. PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed May 21, 2024).
- [33] Dupliumab therapy for alopecia areata: a case series and review of the literature - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38342501/> (accessed May 20, 2024).
- [34] King B, Soung J, Tziotzios C, Rudnicka L, Joly P, Gooderham M, et al. Integrated Safety Analysis of Ritlecitinib, an Oral JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor, for the Treatment of Alopecia Areata from the ALLEGRO Clinical Trial Program. *Am J Clin Dermatol* 2024;25:299–314. <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00846-3>.

- [35] Blair HA. Ritlecitinib: First Approval. *Drugs* 2023;83:1315–21. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01928-y>.
- [36] Kwon O, Senna MM, Sinclair R, Ito T, Dutronc Y, Lin C-Y, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol* 2023;24:443–51. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00764-w>.
- [37] Freitas E, Guttman-Yassky E, Torres T. Baricitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drugs* 2023;83:761–70. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01873-w>.
- [38] King B, Zhang X, Harcha WG, Szepietowski JC, Shapiro J, Lynde C, et al. A plain language summary on ritlecitinib treatment for adults and adolescents with alopecia areata. *Immunotherapy* 2023;15:1093–103. <https://doi.org/10.2217/imt-2023-0069>.
- [39] Ramírez-Marín HA, Tosti A. Evaluating the Therapeutic Potential of Ritlecitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drug Des Devel Ther* 2022;16:363–74. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S334727>.
- [40] Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 1: generalidades, aplicaciones en vitíligo y en alopecia areata n.d. <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731020305548> (accessed May 18, 2024).
- [41] Haughton RD, Herbert SM, Ji-Xu A, Downing L, Raychaudhuri SP, Maverakis E. Janus kinase inhibitors for alopecia areata: A narrative review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2023;89:799–806. https://doi.org/10.25259/IJDVL_1093_2022.
- [42] Papierzewska M, Waśkiel-Burnat A, Rudnicka L. Safety of Janus Kinase inhibitors in Patients with Alopecia Areata: A Systematic Review. *Clin Drug Investig* 2023;43:325–34. <https://doi.org/10.1007/s40261-023-01260-z>.
- [43] Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2019;33:850–6. <https://doi.org/10.1111/jdv.15489>.
- [44] Sinclair R, Lesiak A, Mehlis S, Kinoshita-Ise M, Arenberger P, Tsianakas A, et al. Long-term safety and efficacy of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: interim results from the ALLEGRO-LT phase 3, open-label study n.d.
- [45] Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Bares J, Chima M, Hawkes JE, Gilleaudeau P, et al. Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4R α) for alopecia areata patients. *Allergy* 2022;77:897–906. <https://doi.org/10.1111/all.15071>.