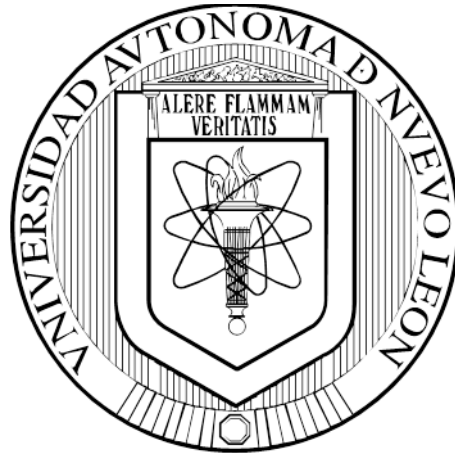


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**EVALUACIÓN DE ESCALAMIENTO DE DOSIS CON FOTOTERAPIA
UVA-1 PARA OBTENER EL ESQUEMA TERAPÉUTICO ÓPTIMO EN
ALOPECIA AREATA**

POR

MAIRA ELIZABETH HERZ RUELAS

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO
DE DOCTOR EN MEDICINA**

AGOSTO, 2017

**EVALUACIÓN DE ESCALAMIENTO DE DOSIS CON FOTOTERAPIA
UVA-1 PARA OBTENER EL ESQUEMA TERAPÉUTICO ÓPTIMO EN
ALOPECIA AREATA**

Aprobación de la tesis:

**Dr. med. Oliverio Welsh Lozano
Director de la tesis**

**Dr. Sc. Lucio Vera Cabrera
Co-Director de la tesis**

**Dr. med. Osvaldo T. Vázquez Martínez
Co-Director de la tesis**

**Dr. Sc. María de los Ángeles Castro Corona
Co-Directora de la tesis**

**Dr. med. Oralia Barboza Quintana
Co-Directora de la tesis**

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mi esposo René, a mi hija Ilse y a mi hijo René que siempre con su amor incondicional y su apoyo día a día, me impulsan a perseguir mis metas y mis sueños. A mi padre quien me enseñó la esencia de lo que ahora soy, y a mi madre que esté donde esté, espero que me esté viendo y esté orgullosa de mí.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi esposo por estar a mi lado y apoyarme siempre, por permitirme perseguir mis sueños y metas, siempre ayudándome en todo momento y en el más mínimo detalle para poder desarrollarme en mi profesión que tanto amo. Gracias a mis hijos por comprenderme, por entender lo importante que es para mí estar continuamente preparándome para ser cada día un mejor ser humano y un mejor médico dermatólogo, por todo el amor que me dan y por ser mi motor para superarme y cumplir mis objetivos en esta vida.

Asimismo agradezco a todos mis maestros, que ahora son mis colegas, y que me permiten día a día desenvolverme a su lado y seguir aprendiendo de ellos. Es un honor para mí. Agradezco todo el apoyo de mi Director de Tesis, Dr. med. Oliverio Welsh Lozano, al que quiero y admiro; por guiarme, aconsejarme, por creer en mí y por darme siempre ánimos. Por todo su tiempo y dedicación, por todo su cariño.

Gracias al Dr. med. Jorge Ocampo Candiani por todo su apoyo, por su confianza en mí, por su cariño y ayuda para proporcionar los medios para poder llevar a cabo este trabajo.

Gracias a la Dr. med. Minerva Gómez Flores también por su apoyo y por ser siempre mi ejemplo a seguir, mi maestra, mi consejera, mi amiga, mi confidente, mi casi madre. Gracias por siempre estar ahí para mí, disponible en todo

momento y para cualquier asunto. Pero en particular gracias por empujarme a completar este peldaño académico del doctorado, pues sin su impulso, no hubiera dado el primer paso. Gracias por confiar en mí y siempre creer que puedo aún y cuando yo no lo crea.

Gracias a cada uno de los que hicieron posible este trabajo, desde el estudiante de pregrado que me apoyó en el verano de investigación, Gina Hernández, los pasantes que en su momento me ayudaron, Dra. Verónica Camacho Martínez y Dra. Natalia Zapata, los residentes por ayudarme a reclutar pacientes y por los pequeños detalles que se hacían grandes en los días saturados de trabajo, a las coordinadoras de estudio, Dra. Alejandra del Muro y Lic. Blanca Ojeda, por ayudarme siempre haciéndome las cosas más fáciles. Gracias a la Dra. Alejandra del Muro por ser mi mano derecha para llevar a cabo este trabajo en el día a día. A las Dras. Ivett Miranda Maldonado y Esperanza Welsh por su apoyo en el estudio histopatológico de las biopsias, al Dr. Neri Álvarez por su apoyo en el análisis estadístico y muchísimas gracias al Dr. Sergio Lozano Rodríguez por su ayuda minuciosa en la revisión de los manuscritos derivados de este protocolo de investigación clínica. Gracias al Dr. Sc. Lucio Vera Cabrera, al Dr. med. Osvaldo T. Vázquez Martínez, a la Dr. Sc. María de los Ángeles Castro Corona y a la Dr. med. Oralia Barboza Quintana por aceptar formar parte de mi Comisión de Tesis Doctoral. Gracias a mis compañeros del doctorado Dr. med. Julio Salas y al Dr. Sergio González por todo su compañerismo, apoyo y cariño.

Gracias de corazón a todos Ustedes

TABLA DE CONTENIDO

Contenido	Página
CAPÍTULO I	
1. RESÚMEN	1
CAPÍTULO II	
2. INTRODUCCIÓN	4
CAPÍTULO III	
3. HIPÓTESIS	6
CAPÍTULO IV	
4. OBJETIVOS	7
CAPÍTULO V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	9
CAPÍTULO VI	
6. RESULTADOS	13
CAPÍTULO VII	
7. DISCUSIÓN	16
CAPÍTULO VIII	
8. CONCLUSIÓN	19
CAPÍTULO IX	

9. ANEXOS.....	22
9.1 ANEXO BASE DE DATOS DE ALOPECIA AREATA.....	22
9.2 ANEXO HISTORIA MEDICA PERSONAL Y FAMILAR DEL PACIENTE	24
9.3 ANEXO FORMATO SALT (HERRAMIENTA DE VALORACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA ALOPECIA)	25
9.4 ANEXO CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	26
9.5 ANEXO FIGURAS	39
9.6 ANEXO TABLAS	49
CAPÍTULO X.....	54
10. BIBLIOGRAFÍA	55
CAPÍTULO XI.....	57
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	57

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características clínicas de los pacientes.	49
2. Número total de sesiones de fototerapia y dosis (Joules/cm ²).	51
3. Diferencias del valor del SALT a diferentes dosis de UVA-1.	52
4. Conteo Total Absoluto de cabellos y porcentaje de cambio entre biopsias basal y final.	53

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1. Sellamed 3000 UVA-1- Part-body Radiation System; Sellas medizinische Geräte GmbH, Ennepetal, Germany.....	39
2. Esquema de Escalamiento de dosis con UVA-1.	40
3. Paciente CTL. Fotografías clínicas, basal SALT1 y final SALT0. Estudio histopatológico, corte transversal basal y final; se observa resolución total del infiltrado inflamatorio e incremento del número de cabellos en anágeno.	41
4. Paciente MTR. Fotografías clínicas, basal SALT1 y final SALT0. Estudio histopatológico, corte transversal basal y final; se observa persistencia leve del infiltrado inflamatorio e incremento del número de cabellos en anágeno.....	42
5. Paciente EMM. Fotografías clínicas, basal SALT1 y final SALT0. Estudio histopatológico, corte transversal basal y final; se observa resolución total del infiltrado inflamatorio e incremento del número de cabellos en anágeno.	43
6. Paciente PAC. Fotografías clínicas, basal SALT1 y final SALT0. Estudio histopatológico, corte transversal basal y final; se observa resolución total del infiltrado inflamatorio e incremento del número de cabellos en anágeno.	44
7. Paciente ACG. Fotografías clínicas, basal SALT1 y final SALT0. Estudio histopatológico, corte transversal basal y final; se observa persistencia leve del infiltrado inflamatorio e incremento del número de cabellos en anágeno.	45
8. Paciente SRV. Fotografías clínicas, basal SALT4 y final SALT4. Permanece sin cambios clínicos después de 75 sesiones de UVA-1.....	46
9. Paciente SRV. Estudio histopatológico, corte longitudinal, 10X y 40X, H y E. Biopsias, basal y final, después de completar 75 sesiones. Se observa persistencia del infiltrado inflamatorio.	47
10. Paciente SRV. Estudio histopatológico, corte transversal, 10X y 40X, H y E. Biopsias, basal y final después de completar 75 sesiones. Se observa persistencia del infiltrado inflamatorio.	48

LISTA DE ABREVIATURAS

AA: Alopecia Areata

UVA-1: Ultravioleta A-1

J/cm²: Joules / centímetro cuadrado

SALT: Severity of Alopecia Tool (Herramienta para valorar la severidad de la alopecia)

S₀: SALT 0

S₁: SALT 1

S₂: SALT 2

S₃: SALT 3

S₄: SALT 4

S₅: SALT 5

CMHI: Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo I

CAPÍTULO I

RESÚMEN

La fototerapia puede ser una opción terapéutica para pacientes con alopecia areata (AA) resistente a tratamientos de primera elección, sin embargo, los resultados terapéuticos reportados en la literatura con esta modalidad terapéutica son variables. Después de una búsqueda minuciosa en la literatura (PUBMED, MedlinePlus, RIMA, EMBASE, COCHRANE), no pudimos encontrar estudios acerca del uso de la fototerapia UVA-1 para el manejo de la AA. Se diseñó un protocolo para evaluar los resultados terapéuticos en un esquema de dosimetría progresiva, y así intentar determinar la dosis inicial y los incrementos en los dos periodos subsecuentes.

Se reclutaron pacientes con AA resistente a tratamientos de primera línea, y/o que hubieran sufrido una recaída de un episodio previamente resuelto. En la primera etapa se administró un total de 25 sesiones de 30 J/cm² de UVA-1. Cuando no se logró un crecimiento de cabello >75%, la dosis se escaló de 30 J/cm² a 60 J/cm² durante un total de 25 sesiones adicionales. Si al terminar esta etapa, la repoblación del cabello era <75%, la dosis se escaló a 120 J/cm² durante otras 25 sesiones en una tercera etapa. En cinco casos se observó

una repoblación total del cabello en las áreas afectadas antes de completar las 75 sesiones totales de las tres etapas.

En estos últimos se realizó una visita final donde se tomaron biopsias y se evaluaron los pacientes mediante la herramienta clinimétrica de severidad de la AA (SALT). Las evaluaciones clínicas e histopatológicas fueron realizadas de manera cegada. Los efectos adversos fueron registrados en cada una de las visitas.

Se reclutaron 9 hombres y 13 mujeres; 16 inicialmente clasificados como S₁, uno como S₃, y cinco como S₄. La edad media de los pacientes fue de 32 años, con una evolución promedio de 10 meses. Nueve pacientes alcanzaron un S₀, ocho S₁ y cinco S₄ (P= 0.005). La mejoría más notoria en el SALT se observó a una dosis de 60 J/cm² (P= 0.02). Las biopsias finales demostraron ausencia de inflamación en 5 pacientes y una persistencia leve en 17. Se logró un incremento del 43.75% de los cabellos en fase de anágeno (P≤ 0.001). Los cabellos en telógeno se redujeron en un 16.3% (P= 0.06) y los cabellos en catágeno se redujeron en un 22.7% (P= 0.005). La correlación de Pearson fue de -0.82 y se obtuvo una P < 0.001 al correlacionar los cabellos en anágeno con la evaluación SALT final. La mejoría se mantuvo 6 meses postratamiento. Se observó xerosis leve reversible en todos los pacientes, y seis (28.6%) desarrollaron hiperpigmentación leve transitoria.

Este estudio provee una base para evaluar la dosimetría óptima de la fototerapia UVA-1 en el tratamiento de la AA, para poder determinar, en un futuro, su valor terapéutico.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

La alopecia areata (AA) es una alopecia autoinmune no cicatrizal mediada por linfocitos T en la cual se pierde el privilegio inmunológico del folículo piloso en fase de anágeno. Su etiología es multifactorial, y se han implicado primordialmente en su fisiopatogenia varios factores: genéticos, trastornos tiroideos (hiper e hipotiroidismo), diabetes, trauma al folículo piloso, vacunas y estrés psicológico.¹ Los tratamientos de primera línea incluyen principalmente esteroides tópicos e intralesionales.^{2,3} Existen otros tratamientos que pueden ser empleados en el tratamiento de la AA con resultados terapéuticos variables.^{2,4-6}

Hasta la fecha, no existe un tratamiento efectivo que induzca un crecimiento definitivo del cabello en todas las variantes clínicas de AA. Algunos casos de esta enfermedad son resistentes a tratamientos de primera línea, y por lo tanto, existe una necesidad de alternativas terapéuticas. La fototerapia con UVA-1 puede ser una de estas opciones.

La fototerapia afecta la función de las células T y la presentación de antígenos reduciendo el número de células de Langerhans y mastocitos en la dermis.^{3,7} En el tratamiento de la AA se han reportado respuestas variables que oscilan entre un 15 a un 70% con el uso de diversas modalidades de fototerapia tales como PUVA, UVB de banda estrecha, y UVB de banda ancha, así como de 60-77% con el láser Excimer.⁸

La UVA-1 es la forma de fototerapia que penetra más profundamente la dermis.⁹ Debido a su mayor penetrabilidad cutánea, se ha utilizado para el tratamiento de dermatosis profundas tales como morfea, liquen escleroso y atrófico, mucinosis folicular idiopática y necrobiosis lipoidica diabetorum.¹⁰⁻¹² Debido a esta mayor penetración dérmica, pudiera tener un mejor alcance sobre el folículo piloso en comparación con los demás tipos de fototerapia.

Después de una extensa búsqueda en la literatura (PUBMED, MedlinePlus, RIMA, EMBASE, COCHRANE) acerca del uso de la fototerapia UVA-1, no pudimos encontrar ensayos clínicos o reportes acerca de su uso, dosimetría o resultados terapéuticos en AA. Por lo tanto, decidimos diseñar un estudio prospectivo acerca del uso de la fototerapia UVA-1 en pacientes con AA resistente y/o recurrente, con el objetivo de determinar su dosificación óptima evaluando un esquema de escalamiento de dosis de UVA-1.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

El esquema de escalamiento de dosis de UVA-1 en AA, permite evaluar la dosificación óptima de esta modalidad de fototerapia que induzca crecimiento de pelo terminal.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general:

Valorar la dosificación óptima de la fototerapia con UVA-1 en AA mediante un sistema de escalamiento de dosis.

Objetivo principal:

Desarrollar un sistema de escalamiento de dosis con UVA-1 en AA que determine la dosificación inicial y los incrementos subsecuentes en el manejo terapéutico de esta enfermedad.

Objetivos secundarios:

Determinar el porcentaje del cabello terminal en relación a la dosis de fototerapia con UVA-1 administrada.

Definir los cambios histopatológicos basales y finales después de completar el esquema terapéutico de acuerdo al protocolo. Específicamente determinar el porcentaje de cabellos en las diferentes fases de crecimiento del cabello:

anágeno, catágeno y telógeno, además de la presencia y grado de inflamación peribulbar.

Determinar los efectos adversos de la administración de UVA-1 a diferentes dosis.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Previa aprobación del protocolo por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León (registro no. DE13-004) y la obtención del consentimiento informado de los pacientes (**Anexo 9.4**), se realizó un ensayo clínico controlado, prospectivo, y longitudinal en adultos con AA refractarios a los tratamientos de primera línea administrados previamente durante más de 3 meses. Se incluyeron también pacientes con una recaída previa resuelta de AA. Los tratamientos recibidos en ambos grupos incluyeron esteroides tópicos, intralesionales o sistémicos, ácido retinoico, minoxidil y ciclosporina. En todos los pacientes se realizó un periodo de lavado de 4 meses de terapias tópicas y sistémicas previo a su inclusión en el estudio.

Los criterios de exclusión incluyeron: antecedente de crecimiento espontáneo de cabello, infecciones cutáneas, inmunosupresión, embarazo y lactancia, desórdenes de fotosensibilidad, antecedentes pasados o presentes

de lesiones cutáneas pre-malignas o malignas, o cualquier otra condición que pudiera interferir con la administración de la fototerapia.

Se incluyeron un total de 22 pacientes. En todos se realizó una historia clínica detallada, incluyendo información referente a la evolución de su AA, además de exámenes de laboratorio: biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, y perfil tiroideo completo.

El porcentaje y patrón de pérdida de cabello se analizaron utilizando la herramienta clinimétrica denominada SALT derivada de las siglas en inglés "Severity of Alopecia Tool"¹³, la cual define como S₀ – la ausencia de pérdida de cabello, S₁ – pérdida de menos de 25%, S₂ – pérdida de cabello entre 25 y 49%, S₃ – pérdida de cabello entre 50 y 74%, S₄ – pérdida de cabello entre 74 y 99% y S₅ – pérdida de cabello del 100%.

Se tomaron fotografías basales y al finalizar el estudio en cuatro posiciones: perfil izquierdo, perfil derecho, y vistas superior y posterior de la piel cabelluda. Las fotografías basales y finales fueron evaluadas por dos dermatólogos independientes, cegados al número total de sesiones administradas.

A los pacientes se les indicó mantener el cabello corto (menor de 1cm de largo) o peinarlo adecuadamente para exponer las áreas tratadas a la fototerapia y para la toma de fotografías clínicas. Para la fototerapia se utilizó el

equipo de UVA-1 (Sellamed 3000 UVA-1- Part-body Radiation System; Sellas medizinische Geräte GmbH, Ennepetal, Germany) (**Figura 1**) con un esquema de escalamiento de dosis.

Todos los pacientes recibieron inicialmente 25 sesiones de UVA-1 a una dosis baja de 30 J/cm². Si después de este número de tratamientos, se obtenía un crecimiento de cabello <75%, la dosis se escalaba a una dosis media de 60 J/cm². Si después de 25 sesiones, la mejoría permanecía <75%, se indicaban 25 sesiones adicionales a una dosis alta de 120 J/cm². Los tratamientos se administraron con una frecuencia de tres a cinco veces por semana hasta completar un total de 75 sesiones en un periodo de 6 meses. En caso de ocurrir una respuesta clínica total con crecimiento del 100% del cabello antes de completar un total de 75 sesiones, se programaba una visita final para toma de biopsias y evaluación SALT (**Figura 2**).

Al inicio y al final del estudio se obtuvieron dos biopsias de 4-mm del margen de una lesión previamente seleccionada para cortes transversales y longitudinales (**Figuras 3, 4, 5, 6, 7, 9 y 10**). Se llevó a cabo un conteo total absoluto de los cabellos en las biopsias basales y finales de cada paciente, y se determinó la fase de crecimiento (anágeno, catágeno y telógeno) en la que se encontraban estos cabellos. Mediante una evaluación cegada, tres dermatopatólogos determinaron por consenso la relación anágeno, catágeno y

telógeno, así como la presencia y grado de inflamación peribulbar inicial y final.

La presencia de inflamación peribulbar se evaluó por medio de un conteo celular por campo de alto poder (40x CP-Achomat Zeiss; Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Germany). Este se clasificó como ausente cuando no se encontraban células inflamatorias presentes, moderado cuando se encontraban de 40-90 células y severo más de 90 células.

Efectos adversos potenciales tales como: eritema sintomático y asintomático, dolor cutáneo, sensación de quemadura, prurito, fatiga, vesículas, ampollas, hiperpigmentación y erupción polimorfa lumínica, fueron intencionadamente investigados.

Después de 6 meses de finalizado el estudio, los pacientes con crecimiento de cabello mantuvieron su mejoría.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Análisis Estadístico

Los resultados se reportaron en tablas de contingencia, frecuencias y porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas fueron analizadas con χ^2 y las variables cuantitativas con la prueba t de Student para muestras pareadas con intervalos de confianza del 95%. El número mínimo de pacientes evaluables fue de 19 participantes, utilizando una fórmula para prueba de hipótesis y una diferencia de dos proporciones con un valor $z\alpha$ de 1.64, con un nivel de significancia del 95% para una cola y un valor $z\beta$ de 0.84 con un poder del 80%. El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS versión 20 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY). Un valor de $P < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Resultados Clínicos

Se evaluaron 22 pacientes (9 hombres y 13 mujeres) (**Tabla 1**); 16 pacientes fueron inicialmente clasificados como S₁, uno S₃, y cinco S₄. La edad media fue de 32 años (rango intercuartil 26 – 47), la evolución media fue de 10 meses (rango intercuartil 3.75 – 42); 3/22 refirieron un episodio previo de AA, y 19/22 refirieron estrés emocional como factor desencadenante. De los 22 pacientes,

17 recibieron un total de 75 sesiones con una dosis acumulada de 5250 J/cm², y cinco lograron crecimiento completo del cabello con un número menor de sesiones (**Tabla 2**). Al final del estudio, nueve pacientes alcanzaron una evaluación final S₀, ocho S₁, y cinco S₄. La prueba de McNemar χ^2 resultó estadísticamente significativa en todos los pacientes ($P = 0.005$). La mejoría más notable en la clasificación SALT se observó a la dosis de UVA-1 correspondiente a 60 J/cm² (desviación estándar 5.05; valor $P = 0.02$) (**Tabla 3**).

Evaluación Dermatopatológica

Se encontró marcada inflamación linfocítica peribulbar en la totalidad de las biopsias basales de los 22 pacientes, además de un elevado porcentaje de cabellos en fase de telógeno, un bajo porcentaje de cabellos en anágeno, una relación reducida anágeno:telógeno, así como miniaturización del folículo piloso. Al finalizar el estudio clínico, las biopsias revelaron ausencia del infiltrado inflamatorio en cinco pacientes y persistencia leve del mismo en 17.

El conteo total absoluto de los cabellos en las biopsias basal y final se comparó utilizando la prueba t de Student para muestras pareadas. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el cambio porcentual de los cabellos en cada fase de crecimiento (**Tabla 4**). Se encontró un incremento del 42.17% en el número de cabellos en fase de anágeno en comparación con las biopsias basales (desviación estándar 31.78%, $P \leq 0.001$). Asimismo, se encontró una reducción de los cabellos en fase de telógeno de

18.64% (desviación estándar 37.84%, $P = 0.06$), y de los cabellos en catágeno de un 23.52% (desviación estándar 31.64%, $P = 0.005$).

Se obtuvo una correlación de Pearson de -0.82 ($P \leq 0.001$) al comparar el porcentaje de cabellos en anágeno con la calificación SALT final, de 0.86 (≤ 0.001) al comparar el porcentaje de cabellos en telógeno con el SALT final, y de -0.001 ($P = 0.99$) al comparar los cabellos en catágeno con el SALT final.

De los cinco pacientes con ausencia de infiltrado inflamatorio al final del estudio, tres tuvieron un SALT basal de S_1 y alcanzaron un S_0 al final de la investigación (**Figuras 3, 5, y 6**); uno mejoró de un S_3 a S_1 , y uno con S_4 permaneció sin cambio (**Figuras 8, 9 y 10**). De los 17 pacientes con persistencia de inflamación peribulbar leve, seis presentaron crecimiento total del cabello.

Efectos Adversos

Se observó xerosis leve en todos los pacientes, y seis (28.6%) desarrollaron hiperpigmentación leve transitoria en los sitios tratados a una dosis de 120 J/cm^2 .

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

La AA es una enfermedad del folículo piloso que en algunos pacientes puede ser de difícil manejo debido a la presencia de co-morbilidades o a la falta de respuesta a tratamientos de primera línea. Por lo tanto, se requieren otras opciones terapéuticas para estos casos. Varias formas de fototerapia han sido evaluadas para AA con éxito variable. De todas las modalidades de fototerapia, la UVA-1 posee la mayor penetración cutánea, lo que puede dar por resultado un mejor acceso al folículo piloso.^{9,11}

La radiación UVA-1 activa vías apoptóticas específicas de los linfocitos T y B, así como de mastocitos inmaduros en proliferación. Esta acción involucra la producción de aniones superóxido y producción de singletes de oxígeno.¹⁴ La exposición a UVA-1 puede conllevar a una reducción en los niveles de IFN- γ , lo cual reduce la activación linfocítica y la pérdida del privilegio inmunológico del folículo piloso dada por el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (CMHI). También reduce la expresión del ICAM-I, reduciendo el tráfico de los linfocitos hacia los tejidos.¹⁵⁻¹⁷

Después de una búsqueda minuciosa en la literatura (PUBMED, MedlinePlus, RIMA, EMBASE, COCHRANE), no pudimos encontrar estudios

acerca de dosimetría de UVA-1 para el tratamiento de la AA, y los comentarios aislados que encontramos mencionando su falta de eficacia terapéutica no estaban sustentados por estudios clínicos específicos.^{10,18} El propósito de este estudio fue valorar un esquema de dosimetría progresiva de UVA-1 para determinar la dosis inicial y sus incrementos en la AA.

El análisis estadístico de los resultados, reportó que el crecimiento del cabello fue más notorio en la dosis de 60 J/cm². En nueve pacientes se logró un crecimiento completo del cabello, uno de ellos, con una dosis de 30 J/cm² y otro con la de 60 J/cm², los siete restantes lo lograron con la dosis de 120 J/cm². De los nueve pacientes, tres respondieron totalmente antes de completar las 75 sesiones. Es importante enfatizar que los nueve pacientes con crecimiento total tenían un área de afección basal <25% (S₁).

Los cinco pacientes clasificados en su evaluación basal como S₄, permanecieron sin modificación hasta el final del estudio. Todos los casos que respondieron han mantenido su mejoría 6 meses después de terminado el estudio.

La fototerapia fue bien tolerada, y los efectos adversos no fueron relevantes. La xerosis que se presentó en los pacientes fue mínima y se resolvió en su totalidad con el uso de emolientes. La hiperpigmentación observada fue de grado moderado y transitorio con una duración de 4-6 meses.

La fotocarcinogénesis puede ser un factor preocupante con todas las modalidades de fototerapia, especialmente después de tratamientos prolongados, sin embargo la fototerapia con luz UVA-1 se considera menos carcinogénica que el PUVA¹⁹ y el UVB²⁰. Actualmente no existen reportes de pacientes que hayan desarrollado cáncer inducido por fototerapia UVA-1 a pesar de su utilización a dosis elevadas en padecimientos como morfea y dermatitis atópica.¹⁰

Observamos que en la mayoría de los pacientes respondedores, una dosis de 30 J/cm² fue insuficiente para obtener un resultado terapéutico favorable, y que el crecimiento más pronunciado de cabello ocurrió a una dosis de 60 J/cm². Este estudio proporciona una base acerca de la dosimetría de fototerapia UVA-1 que pudiera ser utilizada en estudios futuros que evalúen su verdadero valor terapéutico en esta enfermedad. El diseño de ensayos clínicos con dosis iniciales mayores, pudiera dar por resultado un menor número de sesiones, y con esto conducir a un mejor resultado terapéutico con dosis acumuladas menores.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

El presente estudio nos permitió diseñar un sistema de escalamiento de dosis con fototerapia UVA-1 para el manejo de pacientes con AA resistente a tratamientos de primera línea.

Diseñamos un esquema iniciando con una dosis baja de 30 J/cm^2 , y después de 25 sesiones, valoramos si se obtuvo una mejoría $>75\%$. En tal caso, se continuaba con la misma dosis por el resto del estudio hasta completar un total de 75 sesiones, de lo contrario, escalábamos la dosis a una dosis media de 60 J/cm^2 . Después de 25 sesiones a este dosis media, valorábamos nuevamente los cambios obtenidos, y si obteníamos una mejoría $>75\%$, manteníamos la misma dosis por el resto del estudio hasta un total de 75 sesiones. En el caso de no haber alcanzado una mejoría superior al 75% , se escalaba la dosis a una dosis alta de 120 J/cm^2 hasta completar 25 sesiones a esta dosis. Si se obtenía una recuperación total del cabello en cualquier momento del estudio, se realizaba una visita final en la que se realizaban evaluación SALT y biopsias finales a pesar de no haber completado las 75 sesiones de fototerapia.

Del total de los 22 pacientes enrolados en el estudio, 5 no completaron las 75 sesiones debido a que presentaron crecimiento total del cabello antes de completar las tres fases de dosificación. Un paciente completó 27 sesiones (30 J/cm^2), un paciente 37 sesiones (25 sesiones a 30 J/cm^2 y 12 sesiones a 60 J/cm^2), un paciente 64 sesiones (25 sesiones a 30 J/cm^2 , 25 sesiones a 60 J/cm^2 y 14 sesiones a 120 J/cm^2), un paciente 67 sesiones (25 sesiones a 30 J/cm^2 , 25 sesiones a 60 J/cm^2 y 17 sesiones a 120 J/cm^2), así como un paciente 68 sesiones (25 sesiones a 30 J/cm^2 , 25 sesiones a 60 J/cm^2 y 18 sesiones a 120 J/cm^2).

Se observó que en el grupo correspondiente a la dosificación de 60 J/cm^2 hubo un mayor crecimiento del cabello obteniendo una desviación estándar de 5.05 y un valor de $P = 0.02$, estadísticamente significativo.

Se obtuvo una resolución completa de la alopecia en 9 pacientes, todos ellos con un SALT_1 basal (40.9%). Tres pacientes SALT_1 basal (AA de tipo vulgar) presentaron una mejoría $<25\%$; cuatro pacientes con SALT_1 basal (3 de tipo vulgar y 1 ofiásico) no presentaron mejoría ni empeoramiento; un paciente con SALT_3 (AA de tipo difusa) tuvo una mejoría $>50\%$ alcanzando un SALT_1 ; y 5 pacientes con SALT_4 basal (4 de tipo difuso y 1 de tipo total) no presentaron mejoría ni empeoramiento.

Los cambios histopatológicos revelaron un incremento en los cabellos en anágeno del 43.75% en comparación con las biopsias basales, obteniendo un

valor de $P \leq 0.001$, acorde con la mejoría clínica, obteniendo una correlación de Pearson de -0.82 y un valor de $P \leq 0.001$ al comparar el porcentaje de cabellos en anágeno encontrado en las biopsias finales con la evaluación SALT final. Un infiltrado linfocítico peribulbar leve persistió en 6 de los 9 pacientes que alcanzaron resolución total de su AA y en tres de éstos, el infiltrado inflamatorio se resolvió en su totalidad.

Los efectos adversos fueron mínimos, seis pacientes (28.6%) presentaron hiperpigmentación leve transitoria a la dosis de 120 J/cm^2 y en todos se observó xerosis leve que resolvió con la aplicación de emolientes.

Los resultados observados nos permiten inferir que esta forma de fototerapia es una alternativa viable que puede ser efectiva para pacientes con AA de poca extensión $<25\%$, que sean resistentes o tengan contraindicación a tratamientos de primera elección.

Este estudio de escalamiento de dosis de fototerapia UVA-1, establece una base para poder realizar estudios posteriores y continuar evaluando la verdadera utilidad de esta modalidad terapéutica para el tratamiento de la AA refractaria a tratamientos de primera línea.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

ANEXO 1 BASE DE DATOS DE ALOPECIA AREATA

ANEXO 1

BASE DE DATOS DE ALOPECIA AREATA

A. Antecedentes Esenciales

Iniciales del paciente _____

Fecha _____

Edad _____

Fecha de Nacimiento _____

Edad de inicio de primer episodio de alopecia areata _____

Primer episodio de alopecia areata (mes/año de inicio) _____

Episodio actual de alopecia areata

Edad de inicio _____

Mes/año de inicio _____

Duración de episodio actual (meses)

- a) menor de 3 meses _____
- b) 3-12 meses _____
- c) 12-24 meses _____
- d) más de 2-5 años _____
- e) más de 5 años _____

Extensión de la pérdida de cabello _____ (S0-S5, B0-B2)

Sexo

Masculino _____

Femenino _____

Grupo Racial

Indio americano o nativo de Alaska _____

Asiático o de Islas del Pacífico _____

Negro, no de origen hispano _____

Hispano _____

Blanco, no de origen hispano _____

B. Color de cabello Predominante

Negro _____

Café _____

Rojo _____

Rubio _____

Gris _____

Blanco _____

Historia previa de alopecia areata

Número de episodios previos de alopecia areata _____

Historia de alopecia total o universal en cualquier tiempo

1. >2 años de duración _____

2. menor o igual a 2 años de duración _____

C. Historia pasada pertinente

Historia de infecciones dentro de los 6 meses previos a la caída de cabello

a. Episodio inicial de alopecia areata

Sitio de infección _____

Tipo de infección _____

b. Episodio actual de alopecia areata

Sitio de infección _____

Tipo de infección _____

Historia de vacunación dentro de los 6 meses previos al inicio de la caída de cabello

a. Episodio inicial de alopecia areata

Tipo de vacuna _____

b. Episodio actual de alopecia areata

Tipo de vacuna _____

Percepción del paciente o sus familiares de qué desencadenó la caída de cabello

Episodio inicial _____

Episodio actual _____

ANEXO 2 HISTORIA MEDICA PERSONAL Y FAMILIAR DEL PACIENTE

ANEXO 2

HISTORIA MÉDICA PERSONAL Y FAMILIAR DEL PACIENTE

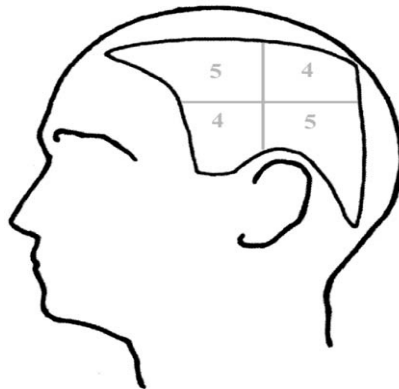
Historia médica personal y familiar	Paciente	Madre	Padre	Hijo	Hija	Hermano	Hermana	Abuela materna	Abuelo materno	Abuela paterna	Abuelo paterno	Tía materna	Tío materno	Tía paterna	Tío paterno
Dermatitis atópica															
Rinitis alérgica															
Asma															
Enfermedad tiroidea															
Tiroiditis de Hashimoto															
Enfermedad de Graves															
Vitiligo															
Diabetes															
Diabetes insulino-dependiente															
Diabetes no insulino dependiente															
Tipo desconocido															
Lupus eritematoso															
Anemia perniciosa															
Artritis reumatoide															
Colitis ulcerativa															
Enfermedad celíaca															
Psoriasis															
Otras enfermedades autoinmunes															
Tipo															
Síndrome de Down															
Inmunodeficiencia															
Tipo															
Otros															

ANEXO 3 FORMATO SALT (HERRAMIENTA DE VALORACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA ALOPECIA)

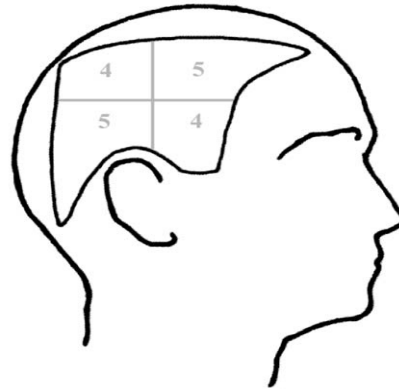
Iniciales: |__|_|_|

No. de paciente: |__|_|_|

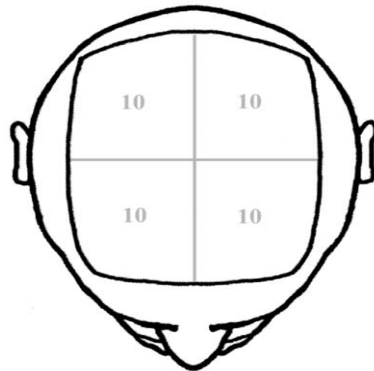
Fecha: |__|_|_| |__|_|_| |__|_|_|
dd mmm aa



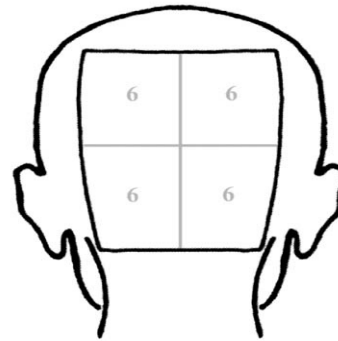
LEFT SIDE: 18%



RIGHT SIDE: 18%



TOP: 40%



BACK: 24%

Olsen/Canfield

- S₀- Sin pérdida de cabello
- S₁- Menos del 25% de pérdida de cabello
- S₂- entre 25-49% de pérdida de cabello
- S₃- entre 50-74% de pérdida de cabello
- S₄- entre 75-99% de pérdida de cabello
- S₅- 100% de pérdida de cabello

SALT=_____

Evaluación Inicial

Evaluación subsecuente

No. sesiones de fototerapia:_____

FIRMA:_____

ANEXO 4 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
UANL

CONSENTIMIENTO INFORMADO

1.- CONSENTIMIENTO INFORMADO

Evaluación de escalamiento de dosis con fototerapia UVA-1 para obtener el esquema terapéutico óptimo en alopecia areata.

Usted ha sido invitado (a) a participar en este estudio de investigación. Este documento tiene toda la información sobre este estudio. Tómese el tiempo necesario para que lo lea y haga cualquier pregunta que pudiera tener a su médico o personal del estudio de investigación.

2.- LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL (DOCTOR DEL ESTUDIO): Dra. Maira Elizabeth Herz Ruelas, especialista en Dermatología.

CENTRO DEL ESTUDIO Y AFILIACIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL:
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Servicio de Dermatología, U.A.N.L.

NÚMERO DE TELÉFONO EN HORAS DE OFICINA Y DESPUÉS DE HORAS HÁBILES, DE CONTACTO DEL SITIO: 83481465 ext. 314; 0448114995068

3.- ACERCA DE ESTE ESTUDIO.

La alopecia areata (AA) es una enfermedad inflamatoria en la que nuestro propio sistema de defensa nos ataca a nosotros mismos. Esta enfermedad es mediada por unas células llamadas linfocitos T, que afecta al 0.1% a 0.2% de la población general en Estados Unidos. En esta entidad, el propio sistema de defensa que nos protege contra virus, bacterias, hongos, cáncer, etc., sufre una confusión lo cual conlleva a un ataque de la raíz del pelo ocasionando inflamación de la misma, induciendo con esto caída de cabello. Esta caída de cabello, médicamente denominada alopecia, ocurre en cualquier área del cuerpo portadora de pelo o vello; ya sea del cuerpo y/o piel cabelluda; afectando esta última en un 90% de los casos. Esta alopecia no ocasiona cicatrices y puede manifestarse en una o varias zonas delimitadas, o en formas extensas. Dichas presentaciones clínicas se clasifican en: AA en placas, total, universal, con afección de la periferia de la cabeza y difusa. A nivel del tejido, existe la presencia de células inflamatorias llamadas linfocitos alrededor y dentro de la raíz de los pelos, las cuales disminuyen con tratamientos que disminuyen las defensas y luz ultravioleta, induciendo así crecimiento de cabello.

Alopecia Areata y Fototerapia UVA-1
Forma de Consentimiento de Investigación
08 Noviembre 2016 - versión 4
pág. 1 de 13



Existen diferentes tipos de tratamiento que modifican la respuesta de nuestro sistema inmune o de defensa en contra de la raíz del pelo, proporcionando diferentes grados de eficacia. Entre los tratamientos de primera elección se encuentran las inyecciones locales sobre la placa sin pelo de un medicamento llamado acetónido de triamcinolona, cuyos efectos adversos limitan su uso a largo plazo, y que generalmente no se utilizan para las formas extensas. Entre los tratamientos tópicos o aplicados sobre la piel, se emplean medicamentos anti-inflamatorios de alta y mediana potencia; estimulantes del crecimiento del pelo, así como distractores del sistema de defensa. Entre las opciones sistémicas (inyectadas en el músculo o la vena, u orales) se encuentran medicamentos llamados esteroides, ciclosporina, metotrexate, entre otros. Los rayos ultravioleta han demostrado buenos resultados debido a su efecto de modular o regular el sistema de defensa. En este grupo se incluyen tratamientos con PUVA (psoraleno + radiación ultravioleta A) tópico, PUVA sistémico, UVB (radiación ultravioleta B) de banda estrecha y ancha, así como Excimer láser, etc.

Hay necesidad de desarrollar otras opciones de tratamiento para la AA, que sean ahorradoras de medicamentos que suprimen el sistema inmune. La fototerapia en Dermatología se utiliza para tratar enfermedades con inflamación por las células llamadas linfocitos tales como linfomas de piel, vitiligo y AA. Recientemente se introdujo un nuevo tipo de fototerapia con luz ultravioleta de tipo A-1 de 340-400nm que contiene una lámpara especial, a diferencia de la UVA tradicional (320-340nm) en la que se emplean tubos fluorescentes. La UVA-1 tiene las ventajas de tener una mayor penetración en la piel y de no requerir el empleo de medicamentos llamados psoralenos, los cuales aumentan la absorción de los rayos ultravioleta por la piel, disminuyendo el riesgo de quemaduras. Esta forma de fototerapia induce muerte de las células llamadas linfocitos T, y es efectiva en el tratamiento de otras enfermedades que tienen como común denominador la presencia de estas células en la piel.

Después de una búsqueda exhaustiva, no pudimos encontrar en la literatura, reportes del uso de esta nueva modalidad de fototerapia UVA-1 para el tratamiento de AA, no así, de las modalidades tradicionales.

Existen reportes de tratamientos exitosos de AA resistente, con dosis elevadas de luz UVA posterior a la aplicación en la piel del 8-metoxipsoraleno al 0.1%. Tal es el caso de Kamel y cols, quienes reportan 35 pacientes que recibieron PUVA a dosis elevadas cada 3 meses por un total de 4 sesiones. Se obtuvieron resultados favorables en un 57% de los pacientes (40% con resolución completa y 17% con respuesta parcial), mejorando significativamente; con una dosis media acumulada de $22 \pm 8.3 \text{ J/cm}^2$.

Además se han reportado casos exitosos con la utilización del láser 308-nm excimer para el tratamiento de AA en niños, lo cual es similar a una longitud de onda de luz UVB de banda estrecha. En el año 2009 Al-Mutairi N del Departamento de Dermatología de Farwaniya Kuwait, reportó 9 niños con 30 placas resistentes a tratamiento y 2 niños con

AA total (7 hombres y 4 mujeres, entre 4 y 14 años de edad, con duración de la enfermedad de 7 a 25 meses). Todos estos pacientes tenían más de una lesión de AA y al menos una de ellas se dejó como control. Las lesiones se trataron dos veces por semana por 12 semanas. Se observó crecimiento total del cabello en 18 lesiones (60%), mientras no hubo respuesta en las placas control. Por lo que el autor considera que esta herramienta es una opción segura y efectiva para el tratamiento de AA en niños.

Otra modalidad de fototerapia utilizada es el PUVA turbante, la cual es una modificación al PUVA tópico o a los baños de PUVA. Broniarczyk-Dyla G, en el 2006, reportó un estudio con 20 pacientes (9 con AA en placas y 11 con AA total o universal). Utilizó 8-metoxipsoraleno a una dilución de 0.0001% (1mg/L) aplicado a la piel cabelluda por 20 minutos utilizando una toalla de algodón como un turbante seguido de aplicación de radiación UVA. Los tratamientos se realizaron dos a tres veces por semana. Las dosis acumuladas fueron de 48.2-253.43/cm², y en fracciones de 0.3-6.53/cm². Se observó crecimiento exitoso de cabello en 15 pacientes (crecimiento total en 6 pacientes y crecimiento parcial en 9 pacientes). 5 pacientes no respondieron a tratamiento. El autor concluye que el PUVA turbante fue significativamente más efectivo en AA vulgar que en las variantes total o universal, y probó ser una opción segura y bien tolerada sin efectos adversos sistémicos.

Otro autor Mohamed y cols. reportaron 25 pacientes con AA total o universal y 124 pacientes con AA vulgar tratados con fotoquimioterapia, combinando el 8-metoxipsoraleno con radiación UVA a dosis muy elevadas. La energía media requerida fue de 153/cm² para AA vulgar y 423/cm² para AA total o universal. 94 pacientes con múltiples placas alopécicas y 12 con alopecia total tuvieron un crecimiento de cabello total o > del 50%. Los resultados positivos no parecieron depender de la edad de inicio ni de la duración de la enfermedad. Se reportaron pocos eventos adversos, tales como leve enrojecimiento pocos días después de la sesión de fototerapia.

En nuestro proyecto se propone el tratamiento con fototerapia UVA-1 para el manejo terapéutico de la AA. El objetivo principal es el desarrollar una evaluación de escalamiento de dosis para determinar su eficacia, seguridad y dosificación óptima en el manejo terapéutico de esta enfermedad. Después de realizar una revisión amplia de la literatura del empleo de esta modalidad de fototerapia, no pudimos encontrar casos donde se evalué su efecto terapéutico en la AA. Basados en resultados clínico-terapéuticos satisfactorios obtenidos con otras modalidades de fototerapia con UVA en el manejo de la AA y considerando que el mecanismo inmune de esta enfermedad involucra la raíz del pelo, el empleo de UVA-1, la cual tiene una mayor penetrabilidad, permitiría el acceso óptimo de las ondas de luz ultravioleta en el sitio donde se están desarrollando los eventos inmunológicos en esta enfermedad. Por esta razón creemos necesario definir en el presente estudio su valor terapéutico en el manejo de esta enfermedad.

Aprobada Avada y autorización UVA-1

Forma de Consentimiento de Investigación

24 Noviembre 2014 - versión 4

vpp 3 de 13



4.- ¿PARA QUE SE LLEVA A CABO ESTE ESTUDIO?

El propósito de este estudio es investigar si la fototerapia con luz UVA-1 induce crecimiento de cabello en pacientes con alopecia areata; es decir su eficacia.

Los datos de esta investigación serán utilizados para evaluar la eficacia de la luz ultravioleta UVA-1 para tratar diversas formas clínicas de alopecia areata. Además se evaluará la seguridad y la dosificación óptima para el tratamiento de esta entidad. Se evaluarán además los cambios en el tejido de piel cabelluda antes y posterior a terminar el tratamiento con luz UVA-1.

Esta investigación se realiza en base a una tesis doctoral del investigador principal.

5.- ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS PARA PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Pacientes con alopecia areata resistente a tratamiento (que no hayan respondido a tratamiento convencional después de 3 meses) o que hayan respondido pero que hayan recaído en la enfermedad.

Se incluirán pacientes con alopecia areata en placas, difusa, universal, total o con patrón periférico, que no hayan respondido a tratamiento convencional previo por un mínimo de tres meses; o hayan presentado recaída posterior a su uso v.gr. medicamentos anti-inflamatorios tópicos y/o sistémicos, inmunomoduladores o inmunosupresores aplicados sobre la piel y/o sistémicos, así como estimulantes del crecimiento del pelo como minoxidil, fototerapia con luz ultravioleta, o tratamientos para distraer el sistema inmune tales como la difenilciclopropenona.

Así mismo a pacientes con edad igual o mayor a 18 años y que estén dispuestos a mantener el cabello corto, no mayor de 1cm de largo durante lo que dure el estudio en los casos en que el cabello largo ocasione sombra en lesiones que requieran tratamiento. En los pacientes con alopecia no extensa, en placas, donde se pueda peinar y acomodar el cabello de tal manera que no interfiera con la penetración de los rayos ultravioleta a las lesiones, se podrá mantener largo.

Se excluirán pacientes que hayan recibido agentes tópicos (aplicados sobre la piel), intralesionales (inyectados sobre las placas sin pelo) o sistémicos (inyectados o tomados) que puedan ocasionar crecimiento del cabello dentro de las últimas 4 semanas, con infección por VIH o enfermedad sistémica que induzca inmunodepresión, infección cutánea que interfiera con el tratamiento, mujeres embarazadas o lactando, pacientes con enfermedad cardiovascular importante u otra que interfiera con la administración de los tratamientos de fototerapia, con enfermedad autoinmune tales como psoriasis, vitiligo, lupus, artritis reumatoide, entre otras únicamente si están recibiendo tratamiento sistémico con inmunomoduladores para evitar interferencias en la evaluación o con

UBI-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Acepta y autoriza UVA-1

Firma de Consentimiento de Investigación

24 Noviembre 2014, versión 4

Pág. 4 de 13



estudios de laboratorio que indiquen predisposición a dichos padecimientos, con enfermedades fotoinducidas v.gr. antecedente de reacciones fototóxicas, fotosalérgicas o fotosensibilidad, erupción polimorfoluminica, reticuloide actínico, prurigo actínico. Pacientes con daño actínico importante, presencia de queratosis actínicas, nevos displásicos, presencia o antecedente de cáncer de piel no melanoma (carcinoma basocelular, carcinoma espinoelular) o antecedente de melanoma.

Se eliminarán pacientes que retiren su consentimiento, que por algún motivo de salud, cambio de residencia u otra razón, no puedan apegarse a los lineamientos del protocolo o que desarrollen durante el tratamiento eventos adversos importantes tales como erupción polimorfa luminica u otra dermatosis fotoinducida que contraindique el uso de esta modalidad de tratamiento.

6.- ¿QUÉ SE ME PEDIRÁ QUE HAGA?

Si usted se ofrece como voluntario para participar en este estudio, se le pedirá que lea y firme el consentimiento informado, se le interrogará para la toma de datos generales y antecedentes médicos personales y familiares.

Se le tomarán fotografías de la piel cabelluda, siempre con la misma distancia e iluminación, tanto para su evaluación inicial, como después de 25, 50 y 75 sesiones. Se tomarán 4 panoramas; 2 laterales, superior y posterior. Con estas imágenes, dos expertos de manera independiente evaluarán el crecimiento del cabello utilizando una escala predeterminada denominada SALT score.

Se le realizará además una exploración completa de toda la piel de cabeza y cuerpo, así como de pelo y uñas. Esta exploración incluye vello facial, axilar, troncal, genital y extremidades.

Se tomarán dos biopsias al inicio del estudio, de 4mm en piel cabelluda para cortes transversal y longitudinal en el borde activo de una lesión. Estas biopsias se tomarán basalmente y al final de las 75 sesiones de tratamiento con UVA-1 o en su caso al haber repoblado el cabello al 100% se tomarán en las biopsias finales en la visita de evaluación para escalamiento de dosis (25, 50). Dichas biopsias serán analizadas para evaluar la cantidad de inflamación alrededor de la raíz del pelo.

Además de las biopsias, se le tomarán exámenes de laboratorio en sangre que incluirán: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, anticuerpos antinucleares, perfil tiroideo y factor reumatoide.

Después de evaluar los estudios de laboratorio se procederá al inicio de las sesiones de fototerapia.

Alpecia Areata y Estomatopía UVA-1

Forma de Consentimiento de Investigación

28 Noviembre 2014 - versión 4

pág. 3 de 12



Todos los pacientes iniciarán con una dosis de 30J/cm² considerada en un rango de dosis bajas de UVA-1 y se valorarán después de haber recibido 25 sesiones de tratamiento (dosis acumulada de 750J/cm²). Si a las 25 sesiones, el paciente presenta una mejoría igual o mayor a 75% según el SALT score, permanecerá con la misma dosis hasta la siguiente evaluación (posterior a 50 sesiones). En caso de no haber presentado una mejoría igual o mayor a 75% según el SALT score, el paciente pasará a la segunda fase de tratamiento en la que recibirá una dosis media de UVA-1 correspondiente a 60J/cm². Después de tomar 25 sesiones a dosis media (dosis acumulada de 1,500J/cm²), se revalorará al paciente, en cuyo caso de haber presentado una mejoría igual o mayor a 75% permanecerá con la misma dosis hasta completar un total de 75 sesiones (dosis acumulada 3,700J/cm²). Si el paciente no presenta la mejoría mencionada, entonces pasará a recibir una dosis de 120J/cm², considerada una dosis alta de UVA-1 por un total de 25 sesiones más (dosis acumulada 5,250 J/cm²). Se hará una valoración final después de completar un total de 75 sesiones. *Si el paciente llega a tener una mejoría del 100%, es decir una repoblación del área afectada se tomarán las biopsias finales en la visita de escalamiento de dosis (25, 50) y se realizará un seguimiento sin tratamiento de fototerapia durante 3 meses.*

Usted recibirá fototerapia con luz UVA-1 como tratamiento único con una frecuencia de 3 a 5 veces por semana hasta un total de 75 sesiones o al repoblar al 100% el cabello, sin recibir medicamentos concomitantes. En caso de que usted no acuda, se dará un lapso de tolerancia de dos semanas, teniendo que recuperar sesiones perdidas con tratamiento intensivo en las siguientes dos semanas tomando sesiones 5 veces por semana para poder continuar dentro del estudio. Se le indicará un protector solar con FPS igual o mayor a 30, gorra o peluca para evitar exposición a radiación ultravioleta adicional.

Usted deberá de mantener el cabello corto, con un largo máximo de 1cm para no interferir con la penetración de la luz ultravioleta al folículo piloso. En caso de que su cabello largo no interfiera con la penetración de la luz ultravioleta, acomodándolo de alguna manera en particular, se le permitirá conservarlo largo.

Su seguridad se evaluará interrogándolo y buscando los siguientes datos clínicos que habitualmente se evalúan en pacientes tratados en general con cualquier forma de fototerapia:

- entorpecimiento con síntomas
- entorpecimiento sin síntomas
- ampollas, o lesiones con contenido líquido
- oscurecimiento de la piel
- alergia a la luz ultravioleta
- dolor, ardor, tipo quemadura solar

UIS-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Aspecho Areata y Fototerapia UVA-1

Forma de Consentimiento de Investigación

24 Noviembre 2014 - Versión 4

pag. 8 de 13



EQUIPO UTILIZADO

El equipo de UVA-1, es un Sellamed 3000 (SL3000), lámpara especial llamada de halógeno, equipado con una lámpara de 3kW (=3000W). La dosis es variable hasta 4.8J/cm² por minuto. Esto corresponde a una intensidad variable de hasta 85mW/cm² (distancia calculada a 35cm). Capaz de emitir dosis bajas, medias y altas. Usted será tratado de manera ambulatoria en la Unidad de Fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Tomando en cuenta que Usted tomará un total de 75 sesiones, con una frecuencia de tres a 5 veces por semana, su participación en el estudio tendrá una duración aproximada de 25 semanas, es decir alrededor de 6 meses.

En resumen:

¿Qué procedimientos ocurrirán en cada visita?

VISITA 1- En la primera visita se le interrogará y se llenará papelería con respecto a antecedentes personales y familiares, se le realizará una exploración física completa de cabeza, cuerpo y extremidades, se le tomarán fotografías de su piel cabelluda en 4 posiciones, se le tomarán muestras de sangre para exámenes de laboratorio (por lo que deberá de acudir en ayuno) y se le tomará una biopsia de piel cabelluda.

VISITA 2- La segunda visita se realizará cuando Usted haya tomado 12 sesiones de fototerapia. Se le interrogará acerca de eventos adversos. Se le realizará una exploración física completa de cabeza, cuerpo y extremidades y se registrará dicha información. Se le tomarán fotografías de piel cabelluda en 4 posiciones y se realizará una evaluación de mejoría. Se dará cita al completar 25 sesiones de fototerapia.

VISITA 3- La tercera visita se realizará cuando Usted haya tomado 25 sesiones de fototerapia. Se le interrogará acerca de eventos adversos. Se le realizará una exploración física completa de cabeza, cuerpo y extremidades y se registrará dicha información. Se le tomarán fotografías de piel cabelluda en 4 posiciones y se realizará una evaluación de mejoría. Dependiendo de los resultados de la evaluación, se le darán indicaciones con respecto a la dosificación de las siguientes sesiones de fototerapias.

VISITA 4- La cuarta visita se realizará cuando Usted haya tomado 37 sesiones de fototerapia. Se le interrogará acerca de eventos adversos. Se le realizará una exploración física completa de cabeza, cuerpo y extremidades y se registrará dicha información. Se le tomarán fotografías de piel cabelluda en 4 posiciones y se realizará una evaluación de mejoría.

VISITA 5- La quinta visita se realizará cuando Usted haya tomado 50 sesiones de fototerapia. Se le interrogará acerca de eventos adversos. Se le realizará una exploración

Unidad de Investigación y Fototerapia UVA-1

Forma de Consentimientos de Investigación

28 Noviembre 2014, Versión 4

Pág. 7 de 12



física completa de cabeza, cuerpo y extremidades y se registrará dicha información. Se le tomarán fotografías de piel cabelluda en 4 posiciones y se realizará una evaluación de mejoría. Dependiendo de los resultados de la evaluación, se le darán indicaciones con respecto a la dosificación de las siguientes sesiones de fototerapias.

Visita 6: La sexta visita se realizará cuando usted haya tomado 62 sesiones de fototerapia. Se le interrogará acerca de eventos adversos. Se le realizará una exploración física completa de cabeza, cuerpo y extremidades y se registrará dicha información. Se le tomarán fotografías de piel cabelluda en 4 posiciones y se realizará una evaluación de mejoría. Se dará cita al completar 25 sesiones de fototerapia.

VISITA 7: La séptima visita se realizará cuando Usted haya tomado 75 sesiones de fototerapia. Se le interrogará acerca de eventos adversos. Se le realizará una exploración física completa de cabeza, cuerpo y extremidades y se registrará dicha información. Se le tomarán fotografías de piel cabelluda en 4 posiciones y se realizará una evaluación de mejoría final. En esta visita se le tomará una biopsia de piel cabelluda.

En el paciente que haya repoblado al 100% antes de completar las 75 sesiones, se tomarán las biopsias finales en la visita de evaluación de escalamiento de dosis correspondiente (25, 50 sesiones) y se dará un seguimiento durante 3 meses sin tratamiento de fototerapia por medio de citas presenciales o contacto telefónico.

¿Qué me pudiera pasar durante las pruebas?

Si Usted se encuentra muy nervioso, la toma de muestras de sangre pudiera ocasionarle síntomas de sudoración, palidez de piel, taquicardia, náuseas, vómitos y en casos extremos pérdida del conocimiento temporal. Podría desarrollar moretones en los sitios de punción de la piel, particularmente si se llegara a batallar para la toma de las mismas y fuera necesario puncionarlo en varias ocasiones. Pudiera experimentar dolor en el o los sitios de punción.

Con respecto a la toma de las biopsias de piel cabelluda, Usted será anestesiado localmente con xylocaina + epinefrina previo a la toma de las mismas, por lo que pudiera experimentar dolor tipo ardoroso durante la anestesia. En caso de resultar alérgico a la anestesia, lo cual es sumamente raro, pudiera experimentar rash cutáneo y en casos extremos reacción anafiláctica.

La piel cabelluda es una zona que sangra abundantemente ante la más pequeña herida, por lo que durante el procedimiento Usted pudiera sangrar de tal manera que requiera presión local por algunos minutos para controlar el sangrado. Después de tomar las biopsias de piel se le suturará con un material llamado prolene. Usted pudiera experimentar dolor en el sitio de la herida, pudieran ocurrir complicaciones de infección y hematomas principalmente. Los puntos serán retirados en 7 días.

VERIFICACIÓN DE AUTENTICIDAD

Asociación Privada y Voluntaria CVA-1
Fondo de Gobierno de Investigación
04 Noviembre 2014 - versión 4
pág. 2 de 13



7.- ¿QUÉ ME PODRÍA PASAR POR PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Usted se podría ver beneficiado de su condición dermatológica en caso de obtener un resultado favorable con el tratamiento propuesto en este protocolo. Los estudios y las sesiones de fototerapia serán sin costo para usted.

Cualquier forma de fototerapia puede potencialmente inducir en los pacientes:

- enrojecimiento con síntomas
- enrojecimiento sin síntomas
- ampollas, o lesiones con contenido líquido
- oscurecimiento de la piel
- alergia a la luz ultravioleta
- dolor, ardor, tipo quemadura solar

Estos eventos adversos son raros con el tipo de luz ultravioleta UVA-1, sin embargo, se estará al pendiente de los mismos y se tomarán las medidas necesarias en caso que se presenten.

En caso de que Usted desarrolle algún evento adverso, se le atenderá sin costo hasta resolver su situación particular y se le proporcionarán los medicamentos necesarios para resolverla.

No se le proporcionarán recursos para viáticos, y deberá de comprometerse a acudir a las visitas programadas según el protocolo y lo indicado en este consentimiento informado.

Usted se reserva el derecho de dejar de participar, ya sea temporal o permanentemente en este estudio en el momento en que Usted así lo desee por los motivos que Usted considere.

8.- ¿QUIÉN PAGARÍA LAS CUENTAS DEL HOSPITAL O DEL MÉDICO EN CASO DE QUE ME PASE ALGO?

Es poco probable que la participación en este proyecto de como resultado un daño a los participantes. Si existe una lesión secundaria al estudio, el sujeto deberá notificar al Investigador Principal para que reciba la atención médica necesaria en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Los gastos serán cubiertos por el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", U.A.N.L.

9.- ¿QUÉ BENEFICIOS TENGO POR PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Este estudio brindará beneficios potenciales a la Ciencia y la Sociedad que pudieran resultar en una opción terapéutica más a considerar en pacientes con alopecia areata, en caso de observar un resultado positivo estadísticamente significativo.

Alopecia Areata y Fototerapia UVA-1

Forma de Consentimiento de Investigación

04 Noviembre 2014 - versión 4

pag. 5 de 12



10.-¿QUÉ OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO TENGO EN CASO DE NO ACEPTAR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

Las opciones de tratamiento dependen de su edad, sexo, tipo de alopecia areata, extensión de la misma, etc. Es decir, el tratamiento deberá ser individualizado según su caso particular.

Dentro de estas opciones de tratamiento existen inyecciones de esteroides intralesionales, esteroides tomados e inyectados intramuscularmente. Lociones como el minoxidil. Diversas opciones de fototerapia UVB de banda ancha y estrecha, PUVA tópico o sistémico, etc. Algunos inmunosupresores o inmunomoduladores orales como Ciclosporina, Azatioprina, Metotrexate, etc. Asimismo inmunoterapia con difenilciclopropenona.

11.- ¿CÓMO PROTEGERÁ MI PRIVACIDAD?

Los datos obtenidos en la historia clínica, exploración física, resultados de laboratorio y biopsias de piel, así como las fotografías, serán privadas y confidenciales. Solicitaremos su autorización por escrito para poder utilizar las fotografías para material de publicación en libros o revistas médicas. En las fotografías su identidad no será revelada y no se publicarán fotografías de su cara. El interés de las mismas será primordialmente aportar conocimientos nuevos a la literatura médica, publicando los resultados de esta investigación para que otros pacientes en el mundo con esta enfermedad pudieran beneficiarse de este tratamiento.

Las fotos, documentos y muestras de sangre y piel, serán almacenados y sólo tendrán acceso a ellos los investigadores involucrados en este protocolo.

12.- ¿TENDRE ALGO QUE PAGAR DURANTE LA INVESTIGACIÓN?

Usted únicamente será responsable del pago de sus viáticos para acudir a sus tratamientos y visitas indicadas por el protocolo de investigación. No se le cobrará por ningún tratamiento o consulta, igualmente por ningún estudio que se realice. En caso de que Usted desarrollara algún evento adverso secundario a procedimientos relacionados con el estudio, los gastos de su tratamiento serán cubiertos por el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", U.A.N.L.

13.- ¿RECIBIRÉ ALGUN PAGO O INCENTIVO POR MI PARTICIPACIÓN?

No se ofrecerá ningún incentivo, únicamente lo antes mencionado.

Atopécia Areata y Fototerapia UVB-1
Forma de Consentimiento de Investigación
04 Noviembre 2014, versión 4
pág. 10 de 13



14.- ¿QUÉ VA A PASAR SI ME ARREPIENTO DE PARTICIPAR?

Su participación en este estudio es voluntaria. Como participante, usted puede negarse a participar en cualquier momento. Para retirarse del estudio por favor contacte a la Dra. Maira Elizabeth Herz Ruclas, investigador principal, al teléfono 04481-14995068 o al teléfono 83481465. Correo electrónico: mairaherz@yahoo.com

15.- SI TENGO PREGUNTAS, ¿A QUIEN PUEDO LLAMAR O COMUNICARME?

Si usted tiene alguna pregunta acerca de la investigación:

1.- Preguntas **del estudio**, llamar a: la Dra. Maira Elizabeth Herz Ruclas, investigador principal, al teléfono 04481-14995068 o al teléfono 83481465.

2.- En caso de **daños** llamar a : la Dra. Maira Elizabeth Herz Ruclas, investigador principal, al teléfono 04481-14995068 o al teléfono 83481465.

3.- En caso de dudas de sus **derechos como paciente en investigación** comuníquese con:
Dr. José Gerardo Garza Leal
Presidente del Comité de Ética
Teléfono de Contacto: 8329-4050 ext 2870-74

Recuerde que este proyecto ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética y el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad de Autónoma de Nuevo León.

4.- En caso de dudas en relación a sus **derechos como paciente** comuníquese con:
Lic. Antonio Zapata de la Riva
Teléfono 8329-4050 ext 2870-74

Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León.
Av. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L., México.
Teléfonos (+52) 8329-4050 ext. 2870-2874.
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

Se le ha dado la oportunidad de hacer preguntas y éstas han sido contestadas a su satisfacción. Si firma abajo indica que está de acuerdo para participar como voluntario en este estudio de investigación.

Respecto a esta y tecnología LVA-1
Forma de Consentimiento de Investigación
04 Noviembre 2014 - versión 4
pág. 11 de 12



PARTE 2: FIRMAS QUE DOCUMENTAN EL ACUERDO

16.- ACUERDO

Su consentimiento para participar en la investigación será voluntario e informado. Si Usted está de acuerdo en participar y si sus preguntas han sido contestadas a su entera satisfacción, Usted deberá firmar esta forma. Una vez firmada la forma, Usted está de acuerdo en participar en este estudio. En caso de que Usted se rehúse a participar, Usted podrá retirarse sin pérdida de alguno de sus beneficios médicos.

Una vez que Usted haya consentido, Usted aún tendrá el derecho de retirarse en cualquier momento sin que esto afecte su atención médica. Para retirarse, lo único que Usted deberá hacer es informar a su médico de su decisión.

Se le ha proporcionado una copia de esta forma para quedársela y para que haga referencia a ella cuando sea necesario.

Fecha Firma de la Sujeto Nombre en letra de molde

Fecha Firma del Primer Testigo Nombre en letra de molde

Relación del Primer Testigo con el Sujeto del Estudio Dirección

Fecha Firma del Segundo Testigo Nombre en letra de molde

Relación del Segundo Testigo con el Sujeto del Estudio Dirección



II. ASEGURAMIENTO DEL INVESTIGADOR O DEL MIEMBRO DEL EQUIPO

He discutido lo anterior con esta persona. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Fecha	Firma de la Persona que Obtuvo el Consentimiento/Investigador Principal	Nombre en letra de molde
-------	---	--------------------------

Ángela Arellano y Secretaría UANL
Firma de Consentimiento de Investigación
08 Noviembre 2014, sesión 4
pág. 12 de 13



ANEXO 5 FIGURAS



Figura 1. Sellamed 3000 UVA-1- Part-body Radiation System; Sellas medizinische Geräte GmbH, Ennepetal, Germany.

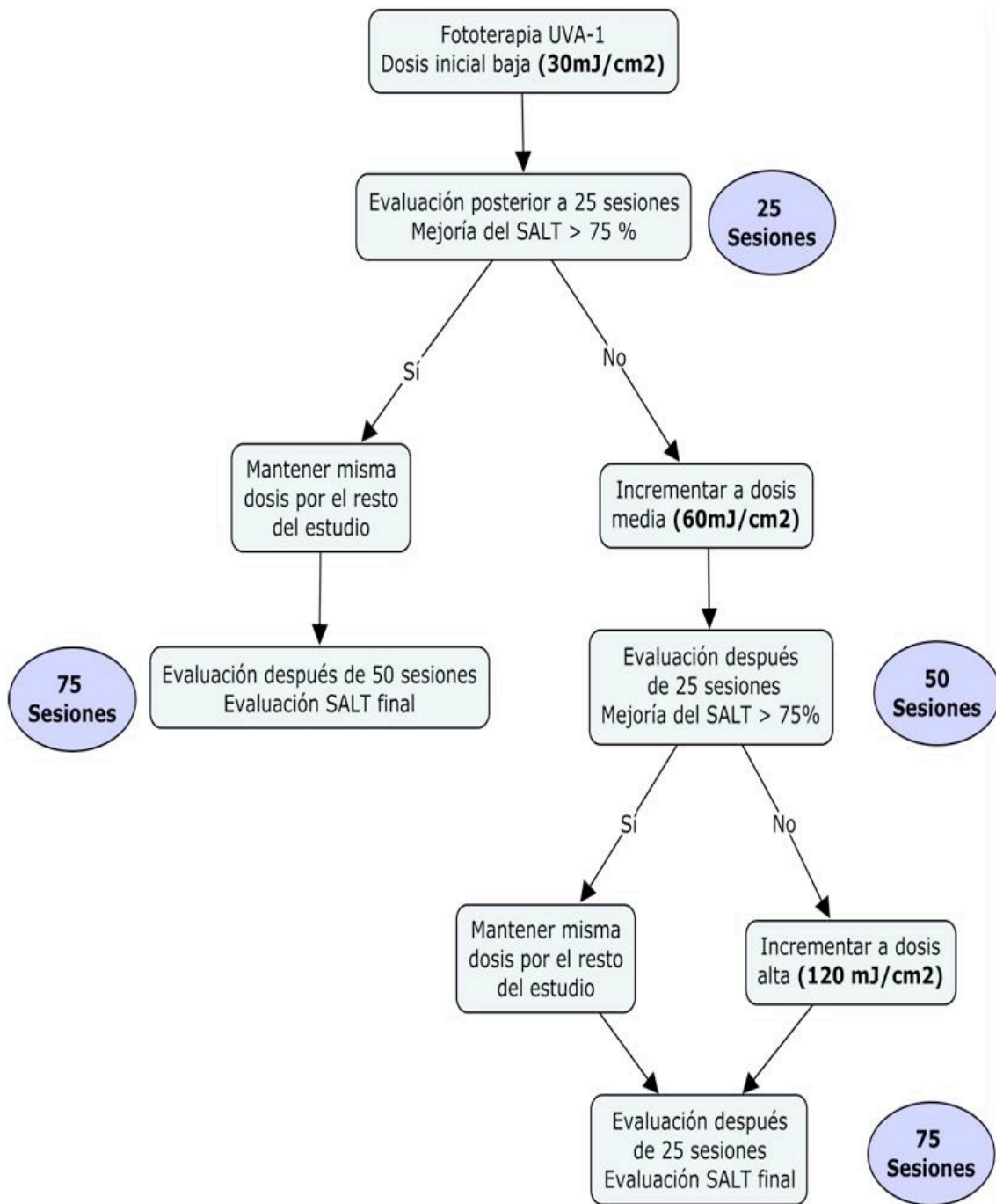


Figura 2. Esquema de Escalamiento de dosis con UVA-1.

CTL*

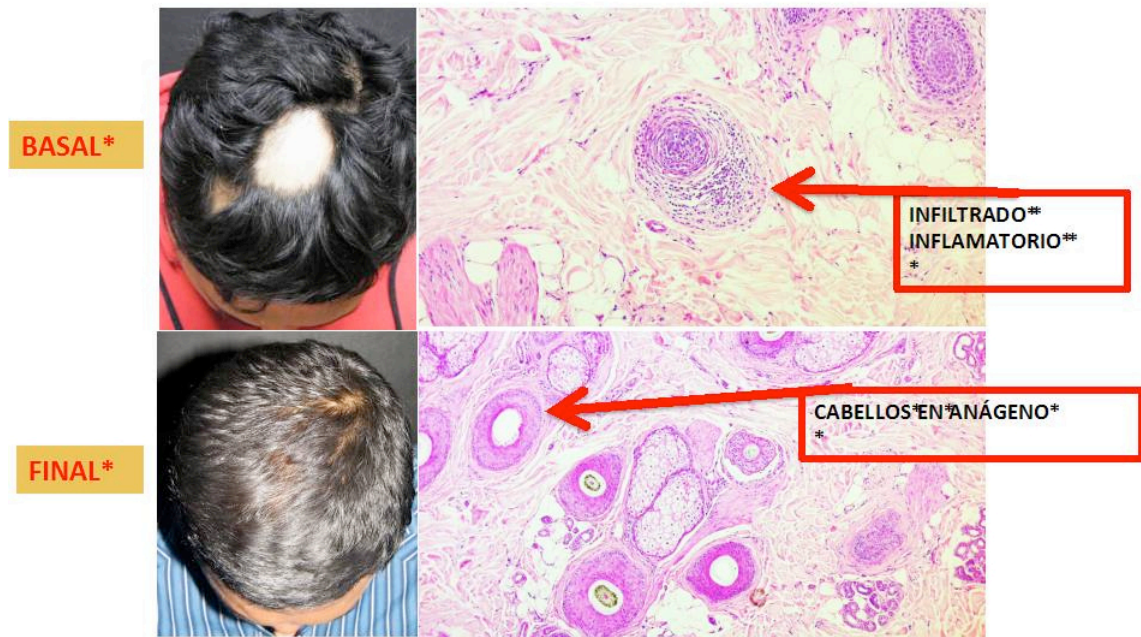


Figura 3. Paciente CTL. Fotografías clínicas basales SALT1 y final SALT0. Estudio histopatológico, corte transversal basal y final; se observa resolución total del infiltrado inflamatorio e incremento del número de cabellos en anágeno.

MTR*

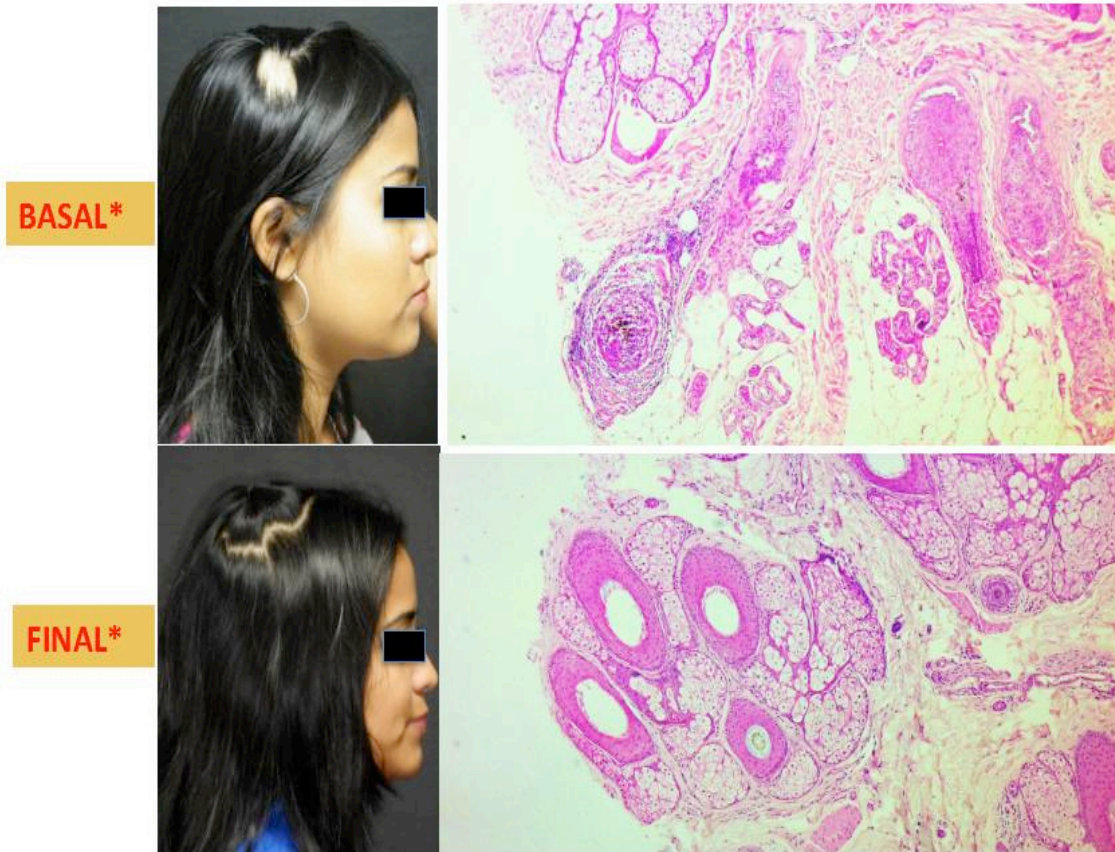


Figura 4. Paciente MTR. Fotografías clínicas basales SALT1 y final SALT0. Estudio histopatológico, corte transversal basal y final; se observa persistencia leve del infiltrado inflamatorio e incremento del número de cabellos en anágeno.

EMM*

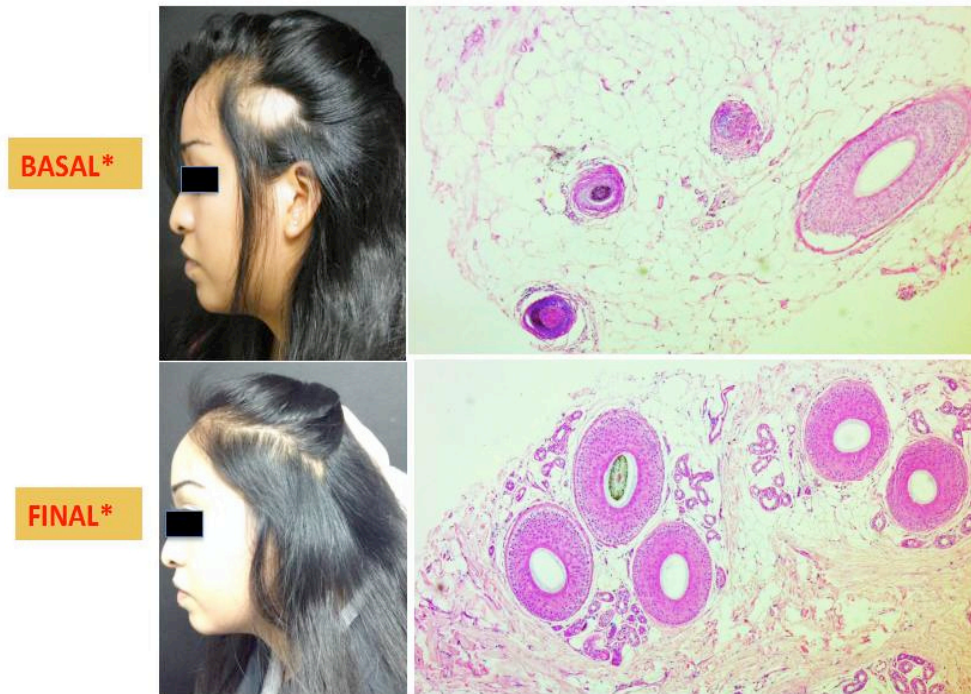


Figura 5. Paciente EMM. Fotografías clínicas basales SALT1 y final SALT0. Estudio histopatológico, corte transversal basal y final; se observa resolución total del infiltrado inflamatorio e incremento del número de cabellos en anágeno.

PAC*

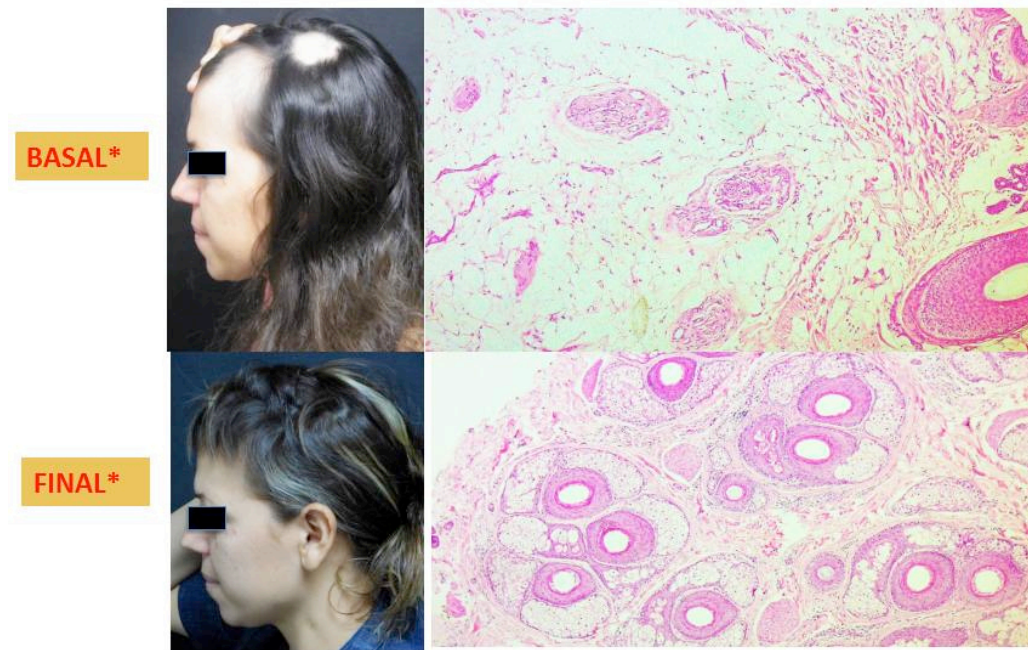


Figura 6. Paciente PAC. Fotografías clínicas, basal SALT1 y final SALT0. Estudio histopatológico, corte transversal basal y final; se observa resolución total del infiltrado inflamatorio e incremento del número de cabellos en anágeno.

ACG*

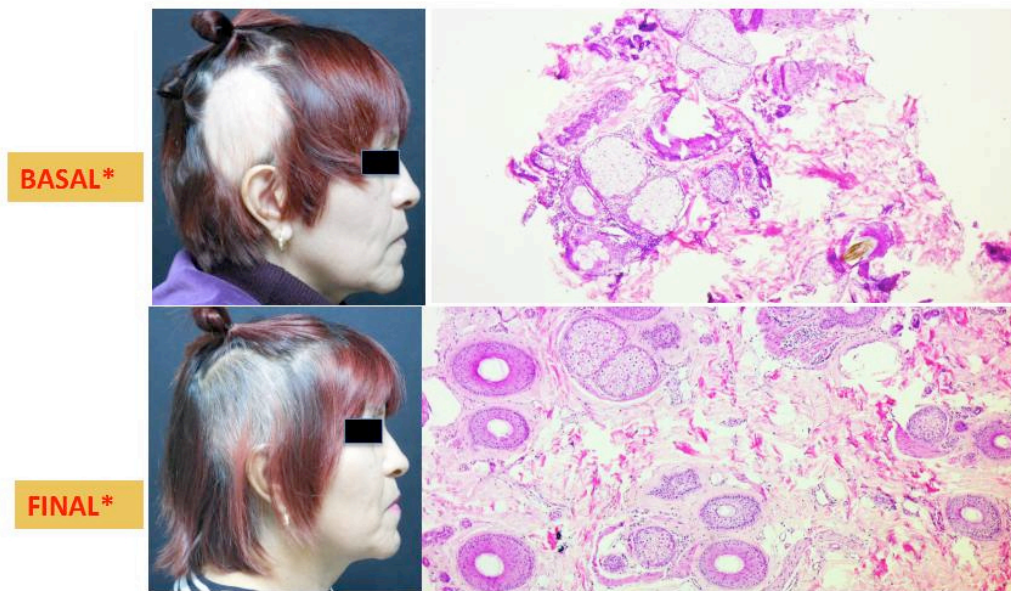


Figura 7. Paciente ACG. Fotografías clínicas, basal SALT1 y final SALT0. Estudio histopatológico, corte transversal basal y final; se observa persistencia leve del infiltrado inflamatorio e incremento del número de cabellos en anágeno.

SRV*



Figura 8. Paciente SRV. Fotografías clínicas, basal SALT4 y final SALT4. Permanece sin cambios clínicos después de 75 sesiones de UVA-1.

SRV*

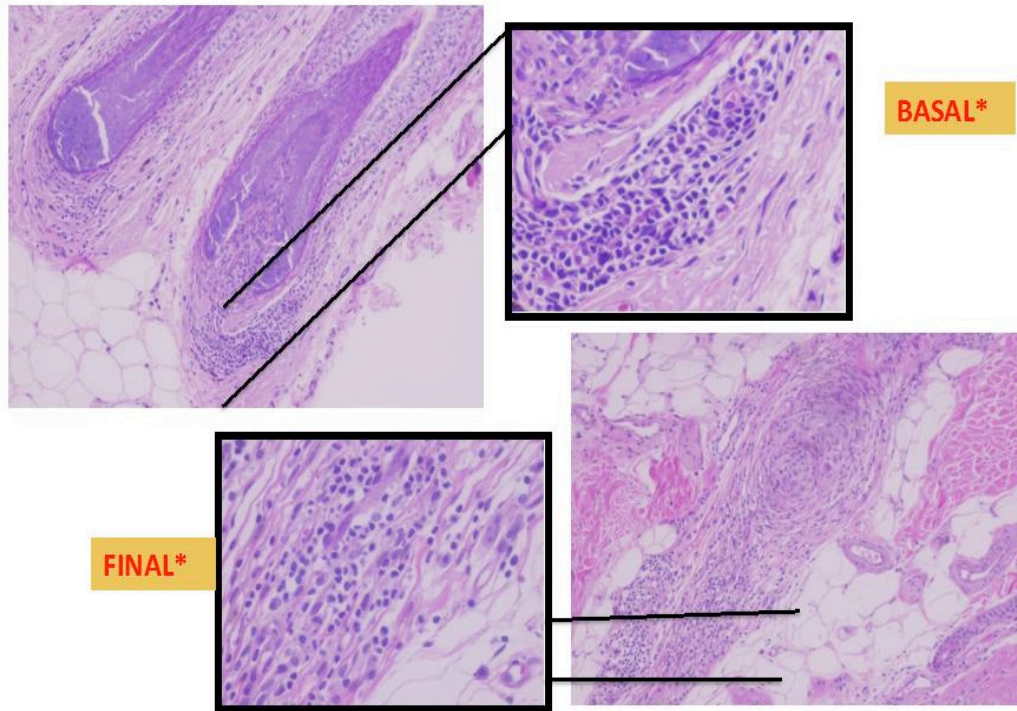


Figura 9. Paciente SRV. Estudio histopatológico, corte longitudinal, 10X y 40X, H y E. Biopsias Basal y Final después de completar 75 sesiones. Se observa persistencia del infiltrado inflamatorio.

SRV*

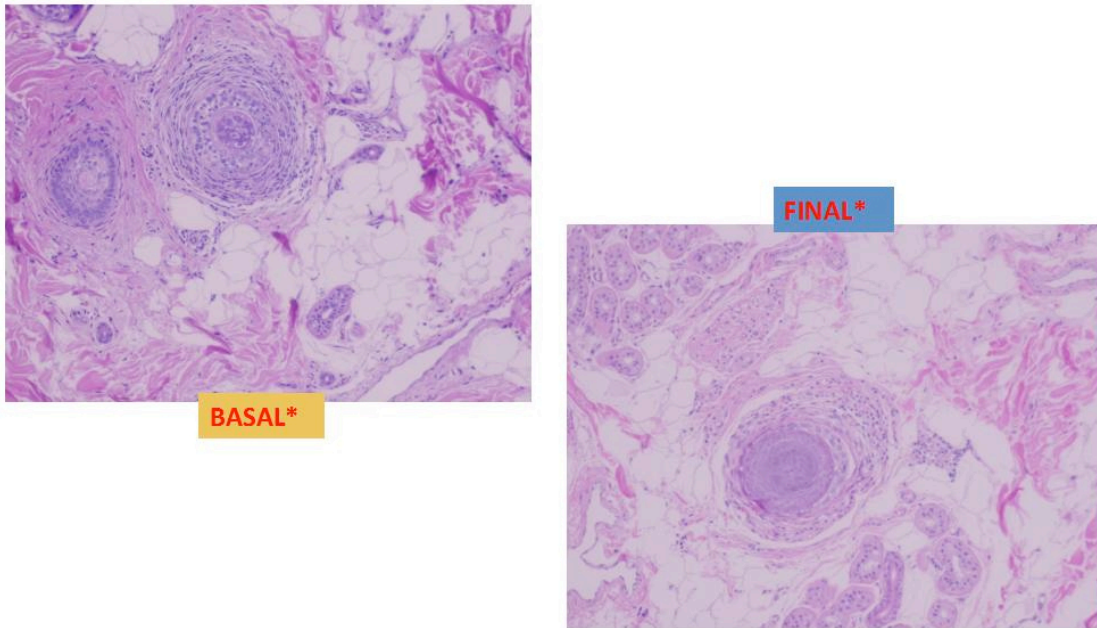


Figura 10. Paciente SRV. Estudio histopatológico, corte transversal, 10X y 40X, H y E. Biopsias Basal y Final después de completar 75 sesiones. Se observa persistencia del infiltrado inflamatorio.

ANEXO 6 TABLAS

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

Características	No. de pacientes	%
Genero		
Masculino	9	40.9
Femenino	13	59.1
Variante clínica		
Unilocular / Multilocular	16	72.7
Difusa	5	22.7
Ofiasis	1	4.5

Tabla 1. [Continuación]

Características	No. de pacientes	%
Involucro ungueal		
No	21	95.5
Sí	1	4.5
Involucro de vello corporal		
No	18	81.8
Algo de involucro	3	13.6
Involucro total	1	4.5

Tabla 2. Número total de sesiones de fototerapia y dosis (Joules/cm²).

No. de pacientes	No. de sesiones/dosis (J/cm²)	Sesiones totales/dosis total acumulada (J/cm²)
1	27/30	27/810
1	25/30, 12/60	37/1,470
1	25/30, 25/60, 14/120	64/3,930
1	25/30, 25/60, 17/120	67/4,290
1	25/30, 25/60, 18/120	68/4,410
17	25/30,25/60, 25/120	75/5,250

Tabla 3. Diferencias del valor del SALT a diferentes dosis de UVA-1.

Dosis	Media de la Diferencia del valor del SALT absoluto	Desviación estándar	Valor P
30 J/cm ²	-1.09	4.02	0.21
60 J/cm ²	-2.6	5.05	0.02
120 J/cm ²	-1.42	3.73	0.08

Tabla 4. Conteo Total Absoluto de cabellos y porcentaje de cambio entre biopsias basal y final.

No. de Px	Conteo Basal Absoluto de Cabellos en Anágeno	% Basal de Cabellos en Anágeno	Conteo Final Absoluto de Cabellos en Anágeno	% Final de Cabellos en Anágeno	% de Cambio de Cabellos en Anágeno entre Biopsias Final-Basal	Valor P	Conteo Basal Absoluto de Cabellos en Catágeno	% Basal de Cabellos en catágeno	Conteo Final Absoluto de Cabellos en Catágeno	% Final de Cabellos en Catágeno	% de Cambio de Cabellos en Catágeno entre Biopsias Final-Basal	Valor P	Conteo Basal Absoluto de Cabellos en Telógeno	% Basal de Cabellos en Telógeno	Conteo Final Absoluto de Cabellos en Telógeno	% Final de Cabellos en Telógeno	% de Cambio de Cabellos en Telógeno entre Biopsias Final-Basal	Valor P
1	0.00	0.00	1.00	9.09	9.09		2.00	18.18	3.00	27.27	9.09		9.00	81.82	7.00	63.64	-18.18	
2	0.00	0.00	3.00	75.00	75.00		3.00	50.00	1.00	25.00	-25.00		3.00	50.00	0.00	0.00	-50.00	
3	0.00	0.00	7.00	58.33	58.33		1.00	12.50	4.00	33.33	20.83		7.00	87.50	1.00	8.33	-79.17	
4	0.00	0.00	5.00	50.00	50.00		13.00	100.00	1.00	10.00	-90.00		0.00	0.00	4.00	40.00	40.00	
5	7.00	35.00	13.00	76.47	41.47		5.00	25.00	2.00	11.76	-13.24		8.00	40.00	2.00	11.76	-28.24	
6	7.00	35.00	12.00	92.31	57.31		6.00	30.00	1.00	7.69	-22.31		7.00	35.00	0.00	0.00	-35.00	
7	9.00	50.00	5.00	45.45	-4.55		3.00	16.67	5.00	45.45	28.79		6.00	33.33	1.00	9.09	-24.24	
8	1.00	7.69	1.00	10.00	2.31		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		12.00	92.31	9.00	90.00	-2.31	
9	2.00	16.67	10.00	100.00	83.33		8.00	66.67	0.00	0.00	-66.67		2.00	16.67	0.00	0.00	-16.67	
10	2.00	25.00	21.00	95.45	70.45		2.00	25.00	1.00	4.55	-20.45		4.00	50.00	0.00	0.00	-50.00	
11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		15.00	93.75	1.00	7.14	-86.61		1.00	6.25	13.00	92.86	86.61	
12	2.00	16.67	17.00	70.83	54.17		4.00	33.33	5.00	20.83	-12.50		6.00	50.00	2.00	8.33	-41.67	
13	4.00	28.57	16.00	66.67	38.10		2.00	14.29	5.00	20.83	6.55		8.00	57.14	3.00	12.50	-44.64	
14	1.00	9.09	0.00	0.00	-9.09		2.00	18.18	1.00	5.88	-12.30		8.00	72.73	16.00	94.12	21.39	
15	1.00	12.50	13.00	100.00	87.50		1.00	12.50	0.00	0.00	-12.50		6.00	75.00	0.00	0.00	-75.00	

Tabla 4. [continuacion]

No. de Px	Conteo Basal Absoluto de Cabellos en Anágeno	% Basal de Cabellos en Anágeno	Conteo Absoluto de Cabellos en Anágeno	% Final de Cabellos en Anágeno	% de Cambio de Cabellos en Anágeno entre Biopsias Final-Basal	Valor P	Conteo Basal Absoluto de Cabellos en Catágeno	% Basal de Cabellos en catágeno	Conteo Final Absoluto de Cabellos en Catágeno	% Final de Cabellos en Catágeno	% de Cambio de Cabellos en Catágeno entre Biopsias Final-Basal	Valor P	Conteo Basal Absoluto de Cabellos en Telógeno	% Basal de Cabellos en Telógeno	Conteo Final Absoluto de Cabellos en Telógeno	% Final de Cabellos en Telógeno	% de Cambio de Cabellos en Telógeno entre Biopsias Final-Basal	Valor P
16	2.00	14.29	28.00	87.50	73.21		3.00	21.43	2.00	6.25	-15.18		9.00	64.29	2.00	6.25	-58.04	
17	1.00	25.00	8.00	66.67	41.67		2.00	50.00	1.00	8.33	-41.67		1.00	25.00	3.00	25.00	0.00	
18	0.00	0.00	1.00	7.14	7.14		2.00	28.57	2.00	14.29	-14.29		5.00	71.43	11.00	78.57	7.14	
19	0.00	0.00	12.00	85.71	85.71		14.00	73.68	2.00	14.29	-59.40		5.00	26.32	0.00	0.00	-26.32	
20	0.00	0.00	1.00	7.69	7.69		9.00	64.29	8.00	61.54	-2.75		5.00	35.71	4.00	30.77	-4.95	
21	0.00	0.00	7.00	38.89	38.89		6.00	85.71	8.00	44.44	-41.27		1.00	14.29	3.00	16.67	2.38	
22	0.00	0.00	9.00	60.00	60.00		8.00	80.00	5.00	33.33	-46.67		2.00	20.00	1.00	6.67	-13.33	
Media (DS)	1.77 (2.63)	12.52 (14.84)	8.63(7.43)	54.69 (34.90)	42.17 (31.78)	p ≤ 0.001	5.04(4.39)	41.80(30.14)	2.63(2.42)	18.28(16.69)	-23.52 (31.64)	p = 0.005	5.22 (3.19)	45.67 (27.03)	3.72 (4.60)	27.02 (33.65)	-18.64 (37.84)	p = 0.06

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Amin SS, Sachdeva S. Alopecia areata: a review. *SSDDS* 2013; 17: 37–45.
- 2 Majid I, Keen A. Management of alopecia areata: an update. *BJMP* 2012; 5: a530.
- 3 Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549–566; quiz 67-70.
- 4 Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 191–202.
- 5 Crispin MK, Ko JM, Craiglow BG, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight* 2016; 1: e89776.
- 6 Harries M, Sun J, Paus R, et al. Management of alopecia areata. *BMJ* 2010; 341: c3671.
- 7 Grabbe J, Welker P, Humke S, et al. High-dose ultraviolet al (UVA1), but not UVA/UVB therapy, decreases IgE-binding cells in lesional skin of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 419–422.
- 8 Rangwala S, Rashid RM. Alopecia: a review of laser and light therapies. *Dermatol Online J* 2012; 18: 3.
- 9 Zandi S, Kalia S, Lui H. UVA1 phototherapy: a concise and practical review. *Skin Therapy Lett* 2012; 17: 1–4.
- 10 Gambichler T, Terras S, Kreuter A. Treatment regimens, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31: 438–454.
- 11 Von Kobyletzki G, Kreuter J, Nordmeier R, et al. Treatment of idiopathic mucinosis follicularis with UVA1 cold light phototherapy. *Dermatology* 2000; 201: 76–77.
- 12 Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC, et al. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:

1017–1030.

13 Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines – part II. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 440–447.

14 Godar DE. UVA1 radiation triggers two different final apoptotic pathways. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 3–12.

15 Krutmann J, Grewe M. Involvement of cytokines, DNA damage, and reactive oxygen intermediates in ultraviolet radiation- induced modulation of intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 67S.

16 Szegedi A, Simics E, Aleksza M, et al. Ultraviolet-A1 phototherapy modulates Th1/Th2 and Tc1/Tc2 balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44: 925–931.

17 Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007; 117: 2019–2027.

18 York NR, Jacobe HT. UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *Int J Dermatol* 2010; 49: 623–630.

19 Morison WL, Baughman RD, Day RM, et al. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 595–598.

20 De Gruijl F, Van der Leun J. Estimate of the wavelength dependency of ultraviolet carcinogenesis in humans and its relevance to the risk assessment of a stratospheric ozone depletion. *Health Phys* 1994; 67: 319–325.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Mi nombre es Maira Elizabeth Herz Ruelas, nací en Monterrey, Nuevo León, el 28 de septiembre de 1974. Mi padre Werner Alfred Herz Friedeberg de 77 años, es judío, de nacionalidad alemana, nacido en Düsseldorf, sobreviviente del Holocausto. Mi madre Juana Guadalupe Ruelas González, finada a los 33 años de edad, cuando yo tenía apenas 8 años, era mexicana nacida en Monterrey. Tengo un hermano un año y dos meses mayor que yo.

Desde niña supe que quería ser doctora. Disfrutaba jugar a poner inyecciones y a revisar los signos vitales de mis muñecas y amigas con las que jugaba. Estudié kínder, primaria y secundaria en el Colegio Latin American School of Monterrey, y el bachillerato en la Preparatoria Eugenio Garza Lagüera del I.T.E.S.M. La Carrera de Médico Cirujano y Partero la realicé en la Universidad Autónoma de Nuevo León ingresando en el año de 1994 para graduarme en el año 2000 como el Segundo Lugar de la generación, obteniendo una Mención Honorífica en mi Examen Profesional.

Mi servicio social lo realicé en el Centro de Salud del Municipio de Allende, Nuevo León y posteriormente ingresé a la Especialidad en el Servicio de

Dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" del año 2001 al 2005.

Me casé con René Gerardo Salazar Robledo, ingeniero biomédico, actualmente de 49 años de edad cuando me encontraba cursando el tercer año de la residencia y tuvimos nuestra primera hija, Ilse María Salazar Herz, el 25 de enero del 2005. Cuando ella contaba con 7 meses de edad, ambas nos fuimos a Dallas, al UTSouthwestern Medical Center a una rotación clínica que duró 4 meses con el Profesor Amit Pandya, reconocido dermatólogo del que aprendí enormemente y que marcó profundamente el curso de mi profesión y desempeño como dermatóloga, contagiándome profundamente su pasión por la dermatología médica y el cuidado del paciente dermatológico complicado. Durante mi estancia en Dallas, me sumergí en todas las áreas de la dermatología médica que desde entonces eran de mi mayor interés: enfermedades ampollasas, psoriasis, enfermedades del pelo, fototerapia, trastornos de la pigmentación, linfomas cutáneos, enfermedades del tejido conectivo, entre otras.

El 24 de agosto del 2006 tuvimos nuestro segundo hijo, René Gerardo Salazar Herz. Al cumplir 6 meses de edad, y haber regresado de mi rotación en Dallas, fui invitada a participar como profesora del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en febrero del año 2007. Desde entonces he tenido el privilegio de poder aportar a la formación de estudiantes de pregrado y posgrado, así como en la coordinación de las clínicas

de Fototerapia y Dermatitis por Contacto. He participado activamente como investigadora principal y sub-investigadora en diversos protocolos de investigación con la industria farmacéutica y he podido implementar y organizar la Clínica de Inmunoterapia para pacientes con alopecia areata severa dentro del servicio. Asimismo he tenido la oportunidad de participar en trabajos y conferencias dentro de diversos congresos, así como en publicaciones nacionales e internacionales.

Me siento muy orgullosa y contenta, pues siempre he pensado que un médico sólo puede estar completo si reúne los elementos de asistencia, docencia e investigación.

ANEXOS

SE INCLUYEN LOS DOS ARTÍCULOS PUBLICADOS

- 6 Wu JJ, Rowan CG, Bechuk JD, Anthony MS. No association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and hemoglobin A1C and fasting glucose among psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis patients. *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 159–166.
- 7 Wu JJ, Rowan CG, Bechuk JD, Anthony MS. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and blood pressure, C-reactive protein, and alanine aminotransferase among psoriasis, psoriatic arthritis, or rheumatoid arthritis patients. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 917–9.

Ultraviolet A-1 phototherapy as an alternative for resistant alopecia areata

Alopecia areata (AA) is a non-scarring alopecia mediated by T lymphocytes. Treatment is based on topical and intralesional steroids and topical immunomodulators but some cases are unresponsive.^{1,2} Phototherapy can be an option in refractory cases.

Phototherapy affects T-cell function and antigen presentation by acting on Langerhans cells in the skin.¹ It has been evaluated in AA with hair regrowth ranging from 15 to 70% with psoralen + ultraviolet (UV)A, UVB narrow-band, and UVB, and 60–77% with an Excimer laser.³

UVA-1 has the deepest skin penetration,⁴ which is why it has been used in morphea, lichen sclerosus et atrophicus, idiopathic follicular mucinosis, and necrobiosis lipoidica diabetorum.⁵ Because of its deeper range, it could reach the hair follicles.

After approval by the research and ethics committee and obtaining informed consent, we selected four patients with AA unresponsive to previous treatment. None had a previous history of photosensitivity disorders, melanoma,

non-melanoma skin cancer, immunosuppression, radiation, and severe photodamage.

After a washout period of at least 4 weeks, the patients were treated with UVA-1 phototherapy (Sellamed 3000 UVA 1-Part-body Radiation System; Sellas medizinische Geräte GmbH, Ennepetal, Germany). Three had had a previous episode of AA. Previous treatment modalities included topical and intralesional steroids.

Two 4 mm punch scalp biopsies were obtained from the margin of an alopecic plaque before and after 75 sessions. Vertical and horizontal sections stained with hematoxylin and eosin were examined. At baseline, moderate to prominent peribulbar lymphocytic inflammation, high percentage of telogen hairs, low percentage of anagen hairs, decreased anagen/telogen ratio, and hair follicle miniaturization were found. After 75 sessions we observed a prominent reduction of inflammatory infiltrate, reduction in telogen hairs and hair follicle miniaturization with an increase in anagen hairs, and absence of telogen remnants; changes observed in all four patients.

UVA-1 phototherapy in other dermatoses is limited to one or two 40 session cycles in a 1-year period.^{3,5} Our patients received a total of 75 sessions (Table 1). The initial low dose was 30 J/cm². If after 25 sessions, clinical improvement was below 75%, a medium dose of 60 J/cm² was given; if hair regrowth remained below 75%, an additional 25 sessions at a dose of 120 J/cm² were administered. Treatments were given three times a week to a total of 75 sessions within a 6-month period. Patients were instructed to keep their hair short (<1 cm) and arrange it for better delivery of phototherapy.

Table 1 Characteristics of patients treated with UVA-1 phototherapy

Gender	Age (years)	Evolution		Previous treatment	SALT		Phototherapy sessions ^a (dose, J/cm ²)	Nail (N) and body (B) involvement
		Present episode	Previous episode		Initial	Final		
M	42	6 months	1	Topical steroids, intralesional triamcinolone acetonide	S ₁	S ₀	25 (30) 25 (60) 25 (120)	N0, B0
F	24	14 months	1	Pimecrolimus cream, topical steroids, intralesional triamcinolone acetonide	S ₃	S ₁	25 (30) 25 (60) 25 (120)	N0, B0
M	50	9 months	1	Intralesional triamcinolone acetonide	S ₁	S ₀	25 (30) 25 (60) 25 (120)	N0, B0
F	31	17 months	0	Topical steroids, intralesional triamcinolone acetonide, minoxidil solution 5%	S ₁	S ₀	25 (30) 25 (60) 25 (120)	N0, B0

SALT, severity of alopecia tool.

^aPatients received a total of 75 sessions.



Figure 1 (a) Male patient at baseline (SALT S_1) before treatment with UVA-1; (b) after 75 sessions of UVA-1 (SALT S_0). (c) Female patient at baseline (SALT S_3) before treatment with UVA-1; (d) same patient after 75 sessions of UVA-1 with a good cosmetic outcome (SALT S_1). SALT, severity of alopecia tool; UV, ultraviolet

The severity of alopecia tool (SALT) score⁶ was used to assess response. Three patients achieved a SALT score of S_0 (Fig. 1a, b). The patient with the most severe alopecia (initial SALT S_3) obtained a favorable cosmetic outcome (hair regrowth) with an S_1 score (Fig. 1c,d). All patients exhibited a minimal to moderate degree of hyperpigmentation and dryness in treated areas. Patients were examined monthly and improvement has been sustained for 6 months post-treatment.

Photocarcinogenesis is of concern in all types of phototherapy, particularly with prolonged treatment. UVA-1 is currently considered less carcinogenic than PUVA⁷ and UVB.⁸ There is no evidence corroborating the carcinogenic effect of UVA-1 radiation in humans, despite the use of high doses for morphea, and atopic dermatitis.⁵

We did not find any relevant information of AA treated with UVA-1, except for isolated comments on the lack of results not supported by clinical evidence.^{5,9} To the best of our knowledge, this is an initial report of hair regrowth with this phototherapy. A limitation of this study is the small cohort; therefore, a representative group is currently being studied. We feel that UVA-1 could be included as a therapeutic alternative for patients unresponsive to previous topical or systemic pharmacological treatments.

Maira E. Herz-Ruelas, MD
 Oliverio Welsh, MD, DRSC
 Minerva Gomez-Flores, MD
 Esperanza Welsh, MD

Ivett Miranda-Maldonado, MD
 Jorge Ocampo-Candiani, MD
 Dermatology Department
 Universidad Autonoma de Nuevo Leon
 University Hospital
 Monterrey, Mexico
 E-mail: owelsh@yahoo.com

Conflicts of interest: None.

References

- 1 Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549–566.
- 2 Majid I, Keen A. Management of alopecia areata: an update. *Br J Med Pract* 2012; 5: 14–46.
- 3 Rangwala S, Rashid RM. Alopecia: a review of laser and light therapies. *Dermatol Online J* 2012; 18: 3.
- 4 Zandi S, Kalia S, Lui H. UVA1 phototherapy: a concise and practical review. *Skin Therapy Lett* 2012; 17: 1–4 [Review].
- 5 Gambichler T, Terras S, Kreuter A. Treatment regimens, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31: 438–454 [Review].
- 6 Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines – Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 440–447.
- 7 Morison WL, Baughman RD, Day RM, et al. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 595–598.
- 8 de Gruijl FR, Van der Leun JC. Estimate of the wavelength dependency of ultraviolet carcinogenesis in humans and its relevance to the risk assessment of a stratospheric ozone depletion. *Health Phys* 1994; 67: 319–325.
- 9 York NR, Jacobe HT. UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *Int J Dermatol* 2010; 49: 623–630.

Report

Escalating dosimetry of UVA-1 in the treatment of alopecia areata

Maira E. Herz-Ruelas¹, MD, Minerva Gomez-Flores¹, MD, DrSc, Ivett Miranda-Maldonado², MD, Esperanza Welsh¹, MD, Jorge Ocampo-Candiani¹, MD, DrSc, and Oliverio Welsh¹, MD, DrSc

¹Dermatology Department, Universidad Autonoma de Nuevo Leon, Facultad de Medicina, University Hospital, Monterrey, Mexico, and ²Pathology Department, Universidad Autonoma de Nuevo Leon, Facultad de Medicina, University Hospital, Monterrey, Mexico

Correspondence

Oliverio Welsh, MD, DRSC
Dermatology Department
Hospital Universitario "Dr. Jose Eleuterio Gonzalez"
Universidad Autonoma de Nuevo Leon
Ave. Madero y Ave Gonzalitos s/n, Colonia Mitras Centro
Monterrey, Nuevo Leon C.P. 64460
Mexico
E-mail: owelsh@yahoo.com

Funding: The authors declare that they received no funding for this work.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

doi: 10.1111/ijd.13572

Introduction

Alopecia areata (AA) is a non-scarring autoimmune alopecia mediated by T-lymphocytes in which there is a breakdown of the immune privilege of anagen hair follicle. Its etiology is multifactorial, involving genetics, hyper- and hypothyroidism, diabetes, trauma to the hair follicle, vaccines, and psychological stress.¹ First-line treatment is based on topical and intralesional steroids.^{2,3} There are other therapies available for the treatment of AA, with limited success.^{2,4-6}

To date, no permanent hair regrowth has been achieved in all treated patients. Some cases of AA are resistant to first-line therapy; therefore, there is a need for other feasible options. UVA-1 phototherapy can be such an option.

Phototherapy affects T-cell function and antigen presentation by reducing the number of Langerhans cells and mast cells in the dermis.^{3,7} Hair regrowth ranging from 15 to 70% has been achieved in AA with PUVA, narrowband UVB, and broadband

Abstract

Background Phototherapy can be an option in unresponsive alopecia areata (AA); however, variable results have been reported with its use. We could not find literature of treatment with UVA-1 in AA. A study was designed to evaluate progressive dosimetry to determine the initial dose and its increments.

Methods Patients with unresponsive AA were recruited. Twenty-five sessions of 30 J/cm² were administered. If hair regrowth was <75%, the dose was escalated to 60 J/cm². If hair improvement remained <75%, an additional 25 sessions at 120 J/cm² were indicated. If total hair regrowth occurred before 75 sessions, a final visit was performed for biopsies and severity of alopecia tool (SALT) evaluation. Clinical and histopathological assessments were performed blindly. Adverse effects were recorded.

Results Nine men and 13 women were included; 16 were initially S₁, one S₃, and five S₄. Median age was 32 years and median evolution 10 months. Nine patients achieved an S₀, eight S₁, and five S₄ ($P = 0.005$). The most notable improvement was with 60 J/cm² ($P = 0.02$). Biopsies exhibited an absence of inflammation in five patients and mild persistence in 17. An increase of 43.75% in anagen hairs ($P \leq 0.001$) was achieved, telogen hairs decreased 16.3% ($P = 0.06$), and catagen hairs were reduced 22.7% ($P = 0.005$). Pearson's correlation was -0.82 and $P \leq 0.001$, when correlating anagen hairs with final SALT. Improvement has continued for 6 months post treatment. Mild xerosis was observed in all patients, and six (28.6%) developed transient mild hyperpigmentation.

Conclusions This study provides a basis for UVA-1 dosimetry evaluating its therapeutic value in AA.

UVB, and an efficacy of 60–77% has been reported with Excimer laser.⁸

UVA-1 is a form of phototherapy that has the deepest skin penetration.⁹ It has been used as treatment in morphea, lichen sclerosus et atrophicus, idiopathic follicular mucinosis, and necrobiosis lipoidica diabetorum.¹⁰⁻¹² Because of this deeper range, it could reach the hair follicle.

After an extensive search of the literature regarding UVA-1, we could not find any trials or reports on its usage, dosimetry, or therapeutic outcome in AA. Therefore, we initiated a prospective study of UVA-1 phototherapy in patients with unresponsive AA that included evaluation of the optimal dose using escalating UVA-1 dosimetry.

Materials and methods

After approval of the protocol by the research and ethics committee of the School of Medicine of the Universidad

Autonoma de Nuevo Leon (registration no. DE13-004) and obtaining written informed consent, we started a prospective, longitudinal controlled clinical trial of adult patients with AA unresponsive to first-line treatment for at least 3 months, including those with a relapse from a previously resolved AA. All patients had been treated with topical, intralesional, and systemic steroids, others with retinoic acid or minoxidil, and a few, cyclosporine. A washout period from topical and systemic therapies of at least 4 weeks was required. Exclusion criteria included a history of spontaneous hair regrowth, skin infections,

immunosuppression, pregnancy and lactation, photosensitivity disorders, a past or present history of pre-malignant and malignant skin lesions, and any condition that could interfere with phototherapy administration. Twenty-two patients were recruited. A medical history, including detailed information regarding the evolution of AA, was recorded. Complete blood count, chemistry profile, liver profile, ANA, rheumatoid factor, and thyroid function tests were performed.

The scalp hair loss and pattern were obtained using the severity of alopecia tool (SALT)¹³ score defined as S₀-absence

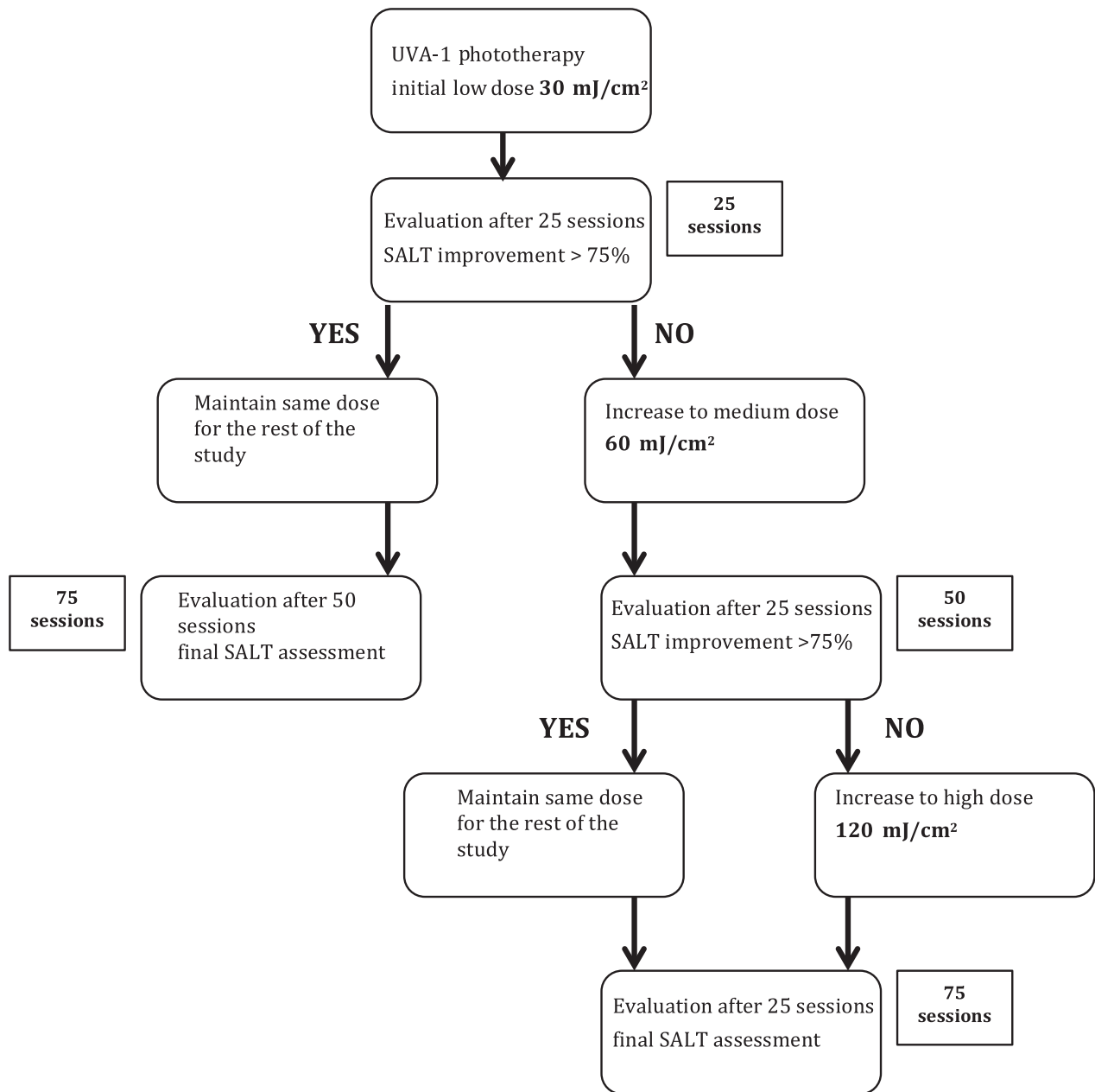


Figure 1 Escalating doses scheme of UVA-1

of hair loss, S₁-less than 25%, S₂-hair loss between 25 and 49%, S₃-hair loss between 50 and 74%, S₄-hair loss between 75 and 99%, and S₅-100% hair loss.

Four-view photographs were taken – left side, right side, top, and back of scalp. Baseline and final photographs of hair regrowth were assessed by two independent dermatologists blinded to the total number of sessions administered.

Patients were instructed to keep their hair short (less than 1 cm) or arrange it for best phototherapy delivery. UVA-1 (Sellamed 3000 UVA-1-Part-body Radiation System; Sellas medizinische Geräte GmbH, Ennepetal, Germany), with an escalating dosimetry, was initiated with a low dose of 30 J/cm² for 25 sessions. If after this period hair regrowth was <75%, the

dose was escalated to 60 J/cm². If hair improvement remained <75%, an additional 25 sessions at a dose of 120 J/cm² were indicated. Treatment was performed three to five times a week completing 75 sessions in a 6-month period. If total hair regrowth occurred before 75 sessions, a final visit was programmed for scalp biopsy and SALT evaluation (Fig. 1).

Two 4-mm biopsies for vertical and horizontal sections were obtained at baseline and at the end of the trial from the margin of a selected alopecic plaque (Figs. 2, 3, and 4). A blinded evaluation of the biopsies was performed by three proficient researchers in trichopathology; the final assessment was made by consensus taking into consideration the anagen : catagen : telogen ratio and the degree of peribulbar inflammation.

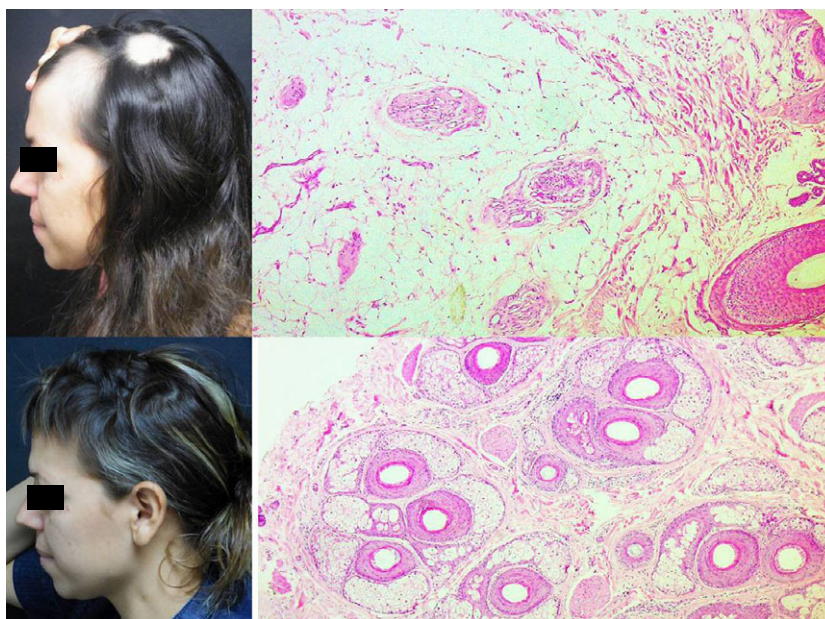


Figure 2 Patient before and after UVA-1 therapy. Above, baseline with two alopecic areas on the frontal and parietal regions. Below, final result with total hair regrowth. On right, biopsy (H&E, ×40)



Figure 3 Baseline and final outcome of patient unresponsive to UVA-1 treatment

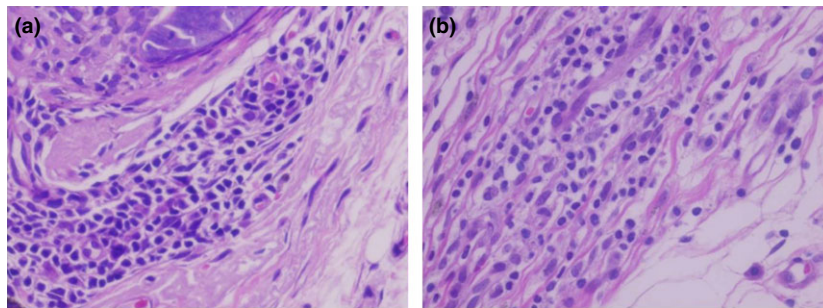


Figure 4 (a) Baseline and (b) final biopsy of patient in Fig. 3 (H&E, $\times 40$)

Table 1 Patients' clinical characteristics

Characteristics	No. of patients	%
Gender		
Male	9	40.9
Female	13	59.1
Clinical presentation		
Unilocularis/multilocularis	16	72.7
Diffuse	5	22.7
Ophiasis	1	4.5
Nail involvement		
No	21	95.5
Yes	1	4.5
Body hair involvement		
No	18	81.8
Some Involvement	3	13.6
Total Involvement	1	4.5

Table 2 Total number of phototherapy sessions and doses (J/cm^2).

No. of patients	No. of sessions/dose (J/cm^2)	Total sessions/cumulative dose (J/cm^2)
1	27/30	27/810
1	25/30, 12/60	37/1470
1	25/30, 25/60, 14/120	64/3930
1	25/30, 25/60, 17/120	67/4290
1	25/30, 25/60, 18/120	68/4410
17	25/30, 25/60, 25/120	75/5250

A total hair count in baseline and final biopsies was performed in each patient. The growth stage (anagen, catagen, and telogen) of these hairs was also determined.

The presence of peribulbar inflammation was assessed by performing a high-power field cell count ($40\times$ CP-Achormat Zeiss; Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Germany). This was classified as absent when there were no inflammatory cells; mild, less than 40 cells; moderate, 40–90 cells, and severe, more than 90 cells.

Possible adverse effects, such as symptomatic and asymptomatic erythema, skin pain, burning sensation, pruritus, fatigue, vesicles, blisters, hyperpigmentation, and polymorphous light eruption, were sought at different doses. A 6-month post-treatment follow-up was performed in all patients.

Table 3 Differences in SALT score with different UVA-1 doses

Dose	Mean difference in SALT absolute value	Standard deviation	P value
30 J/cm^2	−1.09	4.02	0.21
60 J/cm^2	−2.6	5.05	0.02
120 J/cm^2	−1.42	3.73	0.08

Statistical analysis

Results were reported in contingency tables, frequencies, percentages, measures of central tendency, and dispersion. Qualitative variables were analyzed with χ^2 and quantitative variables with Student's *t*-test for paired samples with 95% confidence intervals. The evaluable number of patients was a minimum of 19 participants, using a formula to test hypotheses and a difference of two proportions with a α value of 1.64, a significance level of 95% for a queue, and a $z\beta$ value of 0.84 with a power of 80%. Statistical analysis was performed using SPSS version 20 (SPSS, Inc., Armon, NY, USA). A *P* value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Clinical results

Twenty-two patients (nine men and 13 women) were evaluated (Table 1); 16 were initially determined S_1 , one S_3 , and five S_4 . Median age was 32 years (interquartile range 26–47), median evolution was 10 months (interquartile range 3.75–42); 3/22 referred a previous episode of AA, and 19/22 referred emotional stress as a triggering factor. Of the 22 patients, 17 received a total of 75 sessions with a cumulative dose of $5250 \text{ J}/\text{cm}^2$, and five achieved complete hair regrowth with fewer treatments (Table 2). At the end of the study, nine patients achieved a final score of S_0 , eight S_1 , and five S_4 . The McNemar χ^2 test for all patients was statistically significant ($P = 0.005$). The most notable improvement in the SALT score was observed with a UVA-1 dose of $60 \text{ J}/\text{cm}^2$ (standard deviation 5.05; *P* value = 0.02) (Table 3).

Table 4 Total hair count values and percent change in baseline and final biopsies

No.	anagen					P value	catagen					P value	telogen					P value
	Baseline	%	Final	% Final	% change final–baseline		Baseline	%	Final	% Final	% change final–baseline		Baseline	%	Final	% Final	% change final–baseline	
1	0.00	0.00	1.00	9.09	9.09		2.00	18.18	3.00	27.27	9.09		9.00	81.82	7.00	63.64	–18.18	
2	0.00	0.00	3.00	75.00	75.00		3.00	50.00	1.00	25.00	–25.00		3.00	50.00	0.00	0.00	–50.00	
3	0.00	0.00	7.00	58.33	58.33		1.00	12.50	4.00	33.33	20.83		7.00	87.50	1.00	8.33	–79.17	
4	0.00	0.00	5.00	50.00	50.00		13.00	100.00	1.00	10.00	–90.00		0.00	0.00	4.00	40.00	40.00	
5	7.00	35.00	13.00	76.47	41.47		5.00	25.00	2.00	11.76	–13.24		8.00	40.00	2.00	11.76	–28.24	
6	7.00	35.00	12.00	92.31	57.31		6.00	30.00	1.00	7.69	–22.31		7.00	35.00	0.00	0.00	–35.00	
7	9.00	50.00	5.00	45.45	–4.55		3.00	16.67	5.00	45.45	28.79		6.00	33.33	1.00	9.09	–24.24	
8	1.00	7.69	1.00	10.00	2.31		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		12.00	92.31	9.00	90.00	–2.31	
9	2.00	16.67	10.00	100.00	83.33		8.00	66.67	0.00	0.00	–66.67		2.00	16.67	0.00	0.00	–16.67	
10	2.00	25.00	21.00	95.45	70.45		2.00	25.00	1.00	4.55	–20.45		4.00	50.00	0.00	0.00	–50.00	
11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		15.00	93.75	1.00	7.14	–86.61		1.00	6.25	13.00	92.86	86.61	
12	2.00	16.67	17.00	70.83	54.17		4.00	33.33	5.00	20.83	–12.50		6.00	50.00	2.00	8.33	–41.67	
13	4.00	28.57	16.00	66.67	38.10		2.00	14.29	5.00	20.83	6.55		8.00	57.14	3.00	12.50	–44.64	
14	1.00	9.09	0.00	0.00	–9.09		2.00	18.18	1.00	5.88	–12.30		8.00	72.73	16.00	94.12	21.39	
15	1.00	12.50	13.00	100.00	87.50		1.00	12.50	0.00	0.00	–12.50		6.00	75.00	0.00	0.00	–75.00	
16	2.00	14.29	28.00	87.50	73.21		3.00	21.43	2.00	6.25	–15.18		9.00	64.29	2.00	6.25	–58.04	
17	1.00	25.00	8.00	66.67	41.67		2.00	50.00	1.00	8.33	–41.67		1.00	25.00	3.00	25.00	0.00	
18	0.00	0.00	1.00	7.14	7.14		2.00	28.57	2.00	14.29	–14.29		5.00	71.43	11.00	78.57	7.14	
19	0.00	0.00	12.00	85.71	85.71		14.00	73.68	2.00	14.29	–59.40		5.00	26.32	0.00	0.00	–26.32	
20	0.00	0.00	1.00	7.69	7.69		9.00	64.29	8.00	61.54	–2.75		5.00	35.71	4.00	30.77	–4.95	
21	0.00	0.00	7.00	38.89	38.89		6.00	85.71	8.00	44.44	–41.27		1.00	14.29	3.00	16.67	2.38	
22	0.00	0.00	9.00	60.00	60.00		8.00	80.00	5.00	33.33	–46.67		2.00	20.00	1.00	6.67	–13.33	
Mean	1.77	12.52	8.63	54.69	42.17	<i>P</i> ≤ 0.001	5.04	41.80	2.63	18.28	–23.52	<i>P</i> = 0.005	5.22	45.67	3.72	27.02	–18.64	<i>P</i> = 0.06
(SD)	(2.63)	(14.84)	(7.43)	(34.90)	(31.78)		(4.39)	(30.14)	(2.42)	(16.69)	(31.64)		(3.19)	(27.03)	(4.60)	(33.65)	(37.84)	

Dermatopathology evaluation

At baseline, in all 22 patients, moderate to prominent peribulbar lymphocytic inflammation, a high percentage of telogen hairs, a low percentage of anagen hairs, a decreased anagen : telogen ratio, and hair follicle miniaturization were observed. At the end of the research trial, biopsies exhibited an absence of inflammatory infiltrate in five patients and mild persistence in 17.

Total hair count values in baseline and final biopsies were compared using Student's *t*-test for paired samples. A statistically significant difference was found in the percent change of each stage (Table 4). Compared to baseline, a 42.17% increase in the number of anagen hairs (standard deviation 31.78%, $P \leq 0.001$) was found. Telogen hairs were decreased in 18.64% (standard deviation 37.84%, $P = 0.06$), and catagen hairs were also reduced by 23.52% (standard deviation 31.64%, $P = 0.005$).

Pearson's correlation comparing the percentage of anagen hairs with the final SALT score was -0.82 ($P \leq 0.001$), the percentage of telogen hairs with the final SALT score was 0.86 (≤ 0.001), and the percentage of catagen hairs with the final SALT score was -0.001 ($P = 0.99$).

Of the five patients with an absence of inflammatory infiltrate at the end of the study, three were S_1 at baseline and reached a final S_0 score (Fig. 2); one improved from S_3 to S_1 , and one S_4 remained unchanged (Figs. 3 and 4). Of the 17 patients with persistence of mild peribulbar inflammation, six exhibited total hair regrowth.

Adverse findings

Mild xerosis was observed in all patients, and six (28.6%) developed transient mild hyperpigmentation of the treated areas while receiving a dose of 120 J/cm^2 .

Comments

Alopecia areata is a disease of the hair follicle that in some patients can be difficult to treat because of comorbidities or unresponsiveness to first-line treatment. Thus, other therapeutic options are necessary. Several forms of phototherapy have been evaluated for AA with variable success. Of all phototherapy modalities, UVA-1 achieves the deepest skin penetration, which may allow better access to the hair follicle.^{9,11}

UVA-1 radiation activates specific apoptotic pathways in T and B lymphocytes and immature proliferating mast cells. One mechanism involves production of superoxide anions and another the production of singlet oxygen species.¹⁴ UVA-1 exposure can lead to decreased levels of IFN- γ , which reduce lymphocyte activation and the breakdown of the MHC class I-based immune privilege of the hair follicle. It also decreases expression of ICAM-I decreasing lymphocyte trafficking into tissues.¹⁵⁻¹⁷

After searching the literature, we did not find dosimetry assays on UVA-1 for the treatment of AA, and isolated comments on a lack of therapeutic efficacy were not supported by

specific trials.^{10,18} The aim of this study was to evaluate a progressive dosimetry scheme to determine the initial dose and its increments in AA.

According to statistical analyses, hair regrowth was most notable within the dosimetry of 60 J/cm^2 . Nine patients had complete resolution of their alopecia; one had total hair regrowth with 30 J/cm^2 and one with 60 J/cm^2 . The other seven patients required 120 J/cm^2 for a total response, and three responded before the 75th session. It is important to highlight that the nine patients with total regrowth had $<25\%$ scalp involvement at baseline and that the five patients with S_4 at baseline remained unchanged at the end of the study. All cases that responded have maintained their improvement for 6 months after completing treatment.

Phototherapy was well tolerated, and adverse effects were not relevant. Minimal xerosis resolved with the use of emollients, and moderate hyperpigmentation was transitory, lasting 4–6 months. Photocarcinogenesis is of concern in all modalities of phototherapy, especially with prolonged treatment. UVA-1 is considered to be less carcinogenic than PUVA¹⁹ and UVB.²⁰ There are currently no reports of patients developing cancer induced by UVA-1 therapy despite its use at high doses in morphea and atopic dermatitis.¹⁰

We observed that 30 J/cm^2 was insufficient for a favorable outcome in the majority of responding patients and that the most notable hair regrowth occurred at 60 J/cm^2 . This study provides a basis for UVA-1 dosimetry that can be used in further studies that evaluate its therapeutic value in this disease. Future trials with initial higher doses and fewer sessions could lead to a possible better outcome with less cumulative dosages.

Acknowledgments

We thank Sergio Lozano-Rodriguez, M.D., for his help in reviewing the manuscript.

References

- 1 Amin SS, Sachdeva S. Alopecia areata: a review. *SSDDS* 2013; **17**: 37–45.
- 2 Majid I, Keen A. Management of alopecia areata: an update. *BJMP* 2012; **5**: a530.
- 3 Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**: 549–566; quiz 67–70.
- 4 Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010; **62**: 191–202.
- 5 Crispin MK, Ko JM, Craiglow BG, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight* 2016; **1**: e89776.
- 6 Harries M, Sun J, Paus R, et al. Management of alopecia areata. *BMJ* 2010; **341**: c3671.
- 7 Grabbe J, Welker P, Humke S, et al. High-dose ultraviolet al (UVA1), but not UVA/UVB therapy, decreases IgE-binding cells in lesional skin of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996; **107**: 419–422.

- 8 Rangwala S, Rashid RM. Alopecia: a review of laser and light therapies. *Dermatol Online J* 2012; **18**: 3.
- 9 Zandi S, Kalia S, Lui H. UVA1 phototherapy: a concise and practical review. *Skin Therapy Lett* 2012; **17**: 1–4.
- 10 Gambichler T, Terras S, Kreuter A. Treatment regimens, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; **31**: 438–454.
- 11 Von Kobyletzki G, Kreuter J, Nordmeier R, et al. Treatment of idiopathic mucinosis follicularis with UVA1 cold light phototherapy. *Dermatology* 2000; **201**: 76–77.
- 12 Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC, et al. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2008; **59**: 1017–1030.
- 13 Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines – part II. *J Am Acad Dermatol* 2004; **51**: 440–447.
- 14 Godar DE. UVA1 radiation triggers two different final apoptotic pathways. *J Invest Dermatol* 1999; **112**: 3–12.
- 15 Krutmann J, Grewe M. Involvement of cytokines, DNA damage, and reactive oxygen intermediates in ultraviolet radiation-induced modulation of intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Invest Dermatol* 1995; **105**: 67S.
- 16 Szegedi A, Simics E, Aleksza M, et al. Ultraviolet-A1 phototherapy modulates Th1/Th2 and Tc1/Tc2 balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; **44**: 925–931.
- 17 Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007; **117**: 2019–2027.
- 18 York NR, Jacobe HT. UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *Int J Dermatol* 2010; **49**: 623–630.
- 19 Morison WL, Baughman RD, Day RM, et al. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998; **134**: 595–598.
- 20 De Grujil F, Van der Leun J. Estimate of the wavelength dependency of ultraviolet carcinogenesis in humans and its relevance to the risk assessment of a stratospheric ozone depletion. *Health Phys* 1994; **67**: 319–325.