

1 **Manejo de la alopecia inmunomedida por inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa: a**  
2 **propósito de 4 casos.**

3 ***Management of immune-mediated alopecia by tumor necrosis factor alpha inhibitors: a report***  
4 ***on 4 cases.***

5 Introducción

6 Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) son empleados para tratar múltiples  
7 enfermedades inflamatorias. A pesar de su perfil adecuado de seguridad, se han descrito  
8 enfermedades autoinmunes y reacciones paradójicas inmunomedidas asociadas a estos  
9 tratamientos (1), tales como psoriasis, liquen plano, lupus eritematoso sistémico o cutáneo e  
10 hidrosadenitis supurativa, entre otros (2). Asimismo, pueden manifestarse en forma de alopecia,  
11 que puede tener un patrón histológico psoriasiforme, lúpico o tipo alopecia areata (3). Dentro  
12 de los anti TNF- $\alpha$ , el infliximab y el adalimumab son los fármacos que se han asociado a estos  
13 efectos adversos con más frecuencia (2).

14 Describimos 4 mujeres que tras recibir tratamiento con terapias anti-TNF, comenzaron con  
15 una alopecia (Figura 1, Tabla 1). Se biopsiaron todas ellas, presentando un patrón histológico  
16 lúpico

17 o psoriasiforme, y en una se evidenciaron cambios cicatriciales. Se asumió que se trataban de  
18 alopecias inmunomedidas, por lo que se interrumpió el tratamiento con inhibidores de TNF- $\alpha$ ,  
19 y se administró terapia anti-JAK. Tras 3 meses de tratamiento, se consiguió una repoblación  
20 completa de las placas alopécicas, así como un óptimo control de la patología de base que  
21 propició el inicio de los inhibidores de JAK. Se usaron las escalas validadas de DAS-28 y BASDAI  
22 para cuantificar la respuesta de la artritis reumatoide y de la espondiloartropatía psoriásica  
23 respectivamente (4).



53 *Figura 1. Placa de alopecia cicatricial en región temporal izquierda, con aspecto de falsa tiña amiantácea.*

54  
55 Los anti TNF- $\alpha$  están implicados en el desarrollo de psoriasis paradójica y lupus inducido,  
56 pudiendo manifestarse en forma de alopecia. Existen varios casos publicados en la literatura,  
57 algunos tratados tópicamente, con una respuesta escasa. Otras alternativas terapéuticas han  
58 sido sustituir el fármaco causante por otro anti TNF- $\alpha$  que no se asocia con tanta frecuencia a  
59 alopecia, como es Certolizumab (5). En otros casos se ha buscado una nueva diana terapéutica,  
60  
61  
62  
63  
64

que permitiera el control de la patología de base que propició en inicio del anti TNF- $\alpha$ , como es  
1 el ustekinumab para el control de la enfermedad de Crohn (6).

2  
3 En el caso de nuestras pacientes, se optó por el cambio a terapias anti-JAK, cuyo uso está  
4 descrito en el manejo de manifestaciones cutáneas de lupus (7), aunque no específicamente de  
5 lupus inducido por anti TNF- $\alpha$ . De este modo, se utilizaron el upadacitinib, el tofacitinib y el  
6 baricitinib, en función de la patología de base y las comorbilidades (8).

7  
8 En todos los casos hubo repoblación de las placas alopécicas, independientemente del patrón  
9 histológico, incluso en la paciente con cambios cicatriciales y fibrosis en la biopsia.

10  
11 Consideramos que esto se debe principalmente a la instauración temprana del tratamiento.  
12 Sin embargo, también podría estar relacionado con el efecto antifibrótico de los inhibidores de  
13 JAK, lo que contribuye a revertir la fibrosis del folículo piloso. Esto permitió la repoblación  
14 de las áreas de alopecia, incluso en el caso con patrón cicatricial en el estudio histológico.

15  
16 Esta hipótesis viene respaldada por el hecho de que las terapias anti-JAK se utilizan en  
17 enfermedades con abundante fibrosis, como la mielofibrosis en el caso del ruxolitinib (9).

18  
19 Este efecto antifibrótico fue comprobado en un estudio realizado en el año 2020,  
20 evidenciándose que los anti-JAK modulan la activación de macrófagos profibróticos M2,  
21 especialmente los Jakinibs con acción sobre JAK2 (10).

22  
23 Por lo tanto, en nuestros casos, la retirada precoz del fármaco junto con el inicio de inhibidores  
24 de JAK se asoció a una buena respuesta con repoblación, incluso en los casos de alopecia  
25 cicatricial. Además, se acompañó de un buen control de la clínica articular, que propició el inicio  
26 la terapia anti TNF- $\alpha$ . Por ello, las terapias anti-JAK, de confirmarse en más casos, podrían ser  
27 una opción terapéutica para el tratamiento de las alopecias de origen inmunomedido por  
28 inhibidores de TNF- $\alpha$ .

29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## Bibliografía

1. Munera-Campos M, Ballesca F, Carrascosa JM. Reacciones paradójicas de los tratamientos biológicos utilizados en psoriasis: revisión de la literatura. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 de noviembre de 2018;109(9):791-800.
2. Sin-Soler M, Romaní J, Gammans M, Riera-Martí N, Lara A, Ribera M. Efectos adversos cutáneos inmunomediados por los anti-TNF: revisión de 30 casos. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [Internet]. [citado 12 de agosto de 2023]; Disponible en: <http://www.actasdermo.org/es-efectos-adversos-cutaneos-inmunomediados-por-articulo-S0001731023005318>
3. Neila J, Carrizosa A, Ceballos C, Camacho FM. Alopecia areata y terapias biológicas. Presentación de un caso asociado a adalimumab. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 de diciembre de 2011;102(10):827-8.
4. López-Ferrer A, Torrente-Segarra V, Puig L. Artritis psoriásica. Lo que el dermatólogo debe saber (Parte 2). *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 de noviembre de 2010;101(9):742-8.
5. Megna M, De Lucia M, Gallo L, Lauro W, Picone V, Fabbrocini G, et al. Psoriatic Alopecia and Paradoxical Psoriasis Induced by Adalimumab Successfully Treated with Certolizumab: Clinical, Trichoscopic, and in vivo Reflectance Confocal Microscopy Features. *Skin Appendage Disord*. junio de 2023;9(3):207-10.
6. Koumaki D, Koumaki V, Katoulis A, Lagoudaki E, Boumpoucheropoulos S, Stefanidou M, et al. Adalimumab-induced scalp psoriasis with severe alopecia as a paradoxical effect in a patient with Crohn's disease successfully treated with etekinib. *Frontiers in Dermatology*. 2020;33(4):e13791.
7. Fetter T, Smith P, Guel T, Braegelmann C, Bieber T, Wenzel J. Selective Janus Kinase 1 Inhibition Is a Promising Therapeutic Approach for Lupus Erythematosus Skin Lesions. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [citado 27 de diciembre de 2023];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00344>
8. García-Melendo C, Cubiro X, Puig L. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 2: aplicaciones en psoriasis, dermatitis atópica y otras dermatosis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 de julio de 2021;112(7):586-600.
9. Martínez-Castro R, Barranco-Lampón G, Arana-Luna LL, Álvarez-Vera JL, Rojas-Castillejos F, Peñaloza-Ramírez R, et al. Myelofibrosis: diagnosis and treatment. *Gac Médica México*. 11 de septiembre de 2023;158(93):028-39.
10. Lescoat A, Lelong M, Jeljeli M, Piquet-Pellorce C, Morzadec C, Ballerio A, et al. Combined anti-fibrotic and anti-inflammatory properties of JAK-inhibitors on macrophages in vitro and in vivo: Perspectives for scleroderma-associated interstitial lung disease. *Biochem Pharmacol*. agosto de 2020;178:114103.

	Caso nº 1	Caso nº 2	Caso nº 3	Caso nº 4
Edad (años)	57	53	50	65
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Patología de base	Artritis Reumatoide	Enfermedad de Crohn y espondiloartropatía psoriásica	Artritis Reumatoide	Artritis Reumatoide
Antecedentes personales de psoriasis	No	Sí	Sí	No
Anti TNF-α	Adalimumab 40 mg cada 14 días	Infliximab 5 mg cada 8 semanas	Adalimumab 40 mg cada 14 días	Adalimumab 40 mg cada 14 días
Tiempo desde inicio de Anti TNF-α hasta el comienzo de la alopecia	2 meses tras inicio de biosimilar	9 meses	21 meses	24 meses
Clínica	Ambas áreas parietales con eritema, descamación, exudación y disminución de la densidad capilar	Placas alopecicas con eritema y descamación en forma de falsa tiña en región parietal bilateral (Figura 1)	Alopecia difusa de características cicatriciales	Dos placas alopecicas en región frontal y occipital con eritema y descamación folicular, y ausencia de orificios foliculares
Histología	Paraqueratosis, exudado de polimorfonucleares en capa córnea, infiltrado plasmolinfocitario perianexial.	Discreta espongiosis, focal vacuolización de la basal, infiltrado perianexial y perivascular.	Fibrosis perifolicular, folículos despovistos de glándulas sebáceas, infiltrado inflamatorio perivascular.	Espongiosis, vacuolización de la basa, infiltrado linfohistocitario perianexial y perivascular.
Tipo histológico de la alopecia	Psoriasiforme	Lúpica	Lúpica con cambios cicatriciales	Lúpica
Necesidad de cambio de molécula	Sí	Sí	Sí	Sí
Anti-JAK	Upadacitinib 15 mg diarios	Upadacitinib 15 mg diarios	Tofacitinib 5 mg cada 12 horas	Baricitinib 4 mg diarios
Repoplación a los 90 días	Sí	Sí	Sí	Sí
Control de la patología de base a los 90 días del inicio	Remisión de la enfermedad (DAS-28 2,16)	Buena respuesta al tratamiento (BASDAI 1,8)	Actividad de la enfermedad baja (DAS-28 2,67)	Actividad de la enfermedad baja (DAS-28 2,89)

Tabla 1. Resumen de los cuatro casos y su manejo.

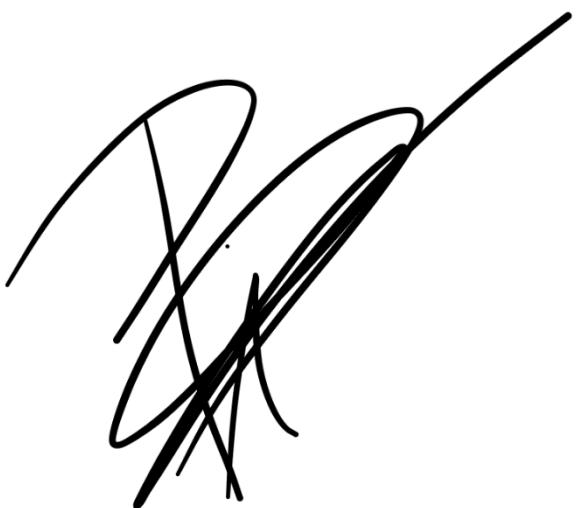
	Caso nº 1	Caso nº 2	Caso nº 3	Caso nº 4
Edad (años)	57	53	50	65
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Patología de base	Artritis Reumatoide	Enfermedad de Crohn y espondiloartropatía psoriásica	Artritis Reumatoide	Artritis Reumatoide
Antecedentes personales de psoriasis	No	Sí	Sí	No
Anti TNF-α	Adalimumab 40 mg cada 14 días	Infliximab 5 mg cada 8 semanas	Adalimumab 40 mg cada 14 días	Adalimumab 40 mg cada 14 días
Tiempo desde inicio de Anti TNF-α hasta el comienzo de la alopecia	2 meses tras inicio de biosimilar	9 meses	21 meses	24 meses
Clínica	Ambas áreas parietales con eritema, descamación, exudación y disminución de la densidad capilar	Placas alopecicas con eritema y descamación en forma de falsa tiña en región parietal bilateral (Figura 1)	Alopecia difusa de características cicatriciales	Dos placas alopecicas en región frontal y occipital con eritema y descamación folicular, y ausencia de orificios foliculares
Histología	Paraqueratosis, exudado de polimorfonucleares en capa córnea, infiltrado plasmolinfocitario perianexial.	Discreta espongiosis, focal vacuolización de la basal, infiltrado perianexial y perivascular.	Fibrosis perifolicular, folículos despovistos de glándulas sebáceas, infiltrado inflamatorio perivascular.	Espongiosis, vacuolización de la basa, infiltrado linfohistocitario perianexial y perivascular.
Tipo histológico de la alopecia	Psoriasiforme	Lúpica	Lúpica con cambios cicatriciales	Lúpica
Necesidad de cambio de molécula	Sí	Sí	Sí	Sí
Anti-JAK	Upadacitinib 15 mg diarios	Upadacitinib 15 mg diarios	Tofacitinib 5 mg cada 12 horas	Baricitinib 4 mg diarios
Repoplación a los 90 días	Sí	Sí	Sí	Sí
Control de la patología de base a los 90 días del inicio	Remisión de la enfermedad (DAS-28 2,16)	Buena respuesta al tratamiento (BASDAI 1,8)	Actividad de la enfermedad baja (DAS-28 2,67)	Actividad de la enfermedad baja (DAS-28 2,89)

Tabla 1. Resumen de los cuatro casos y su manejo.



**Manejo de la alopecia inmunomedida por inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa: a propósito de 4 casos.**

Confirmo que he obtenido todos los consentimientos requeridos por la ley aplicable para la publicación de cualquier detalle personal o imágenes de pacientes, sujetos de investigación u otras personas que se utilicen en los materiales enviados a Elsevier. He conservado una copia escrita de todos dichos consentimientos y acepto proporcionar a Elsevier copias de los consentimientos o evidencia de que dichos consentimientos se han obtenido si Elsevier lo solicita.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Pilar Villodre Lozano". The signature is fluid and cursive, with a large, stylized 'P' on the left and a more vertical, slanted name on the right.

Pilar Villodre Lozano

31 de diciembre de 2023.