

Reporte de manejo exitoso con simvastatina y ezetimibe en alopecia areata

A report of successful management with simvastatin plus ezetimibe in alopecia areata

Javier Arellano^{a,b,*}, Carolina Carrasco^{b,*}, Carolina García^b

^a Servicio de Dermatología Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile

^b Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

*Autor de correspondencia carolinac86@gmail.com

Citación Arellano J, Carrasco C, García C. A report of successful management with simvastatin plus ezetimibe in alopecia areata. *Medwave* 2020;20(10):e8053

Doi 10.5867/medwave.2020.10.8053

Fecha de envío 19/4/2020

Fecha de aceptación 15/8/2020

Fecha de publicación 02/11/2020

Origen No solicitado.

Tipo de revisión Con revisión por pares externa, por tres árbitros a doble ciego.

Palabras clave Alopecia areata, Hair diseases, Dermatology

Resumen

La alopecia areata es un tipo común de alopecia no cicatricial. Aunque la patogénesis exacta permanece sin dilucidar, se piensa que la alopecia areata tiene una etiología multifactorial en donde se interrelacionan predisposición genética y factores ambientales. En pacientes susceptibles, se han documentado que el estrés, infecciones y microtraumas disminuyen las citoquinas inmunosupresoras que normalmente mantienen el privilegio inmune del folículo piloso. Actualmente no hay terapia curativa para la alopecia areata, aunque ciertos tratamientos pueden inducir el crecimiento del cabello en un porcentaje de pacientes. Se postula que la simvastatina restablece el privilegio inmune y ezetimibe aportaría un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio. Se presenta el caso de una mujer de 23 años con alopecia areata, exitosamente tratada con simvastatina y ezetimibe.

Abstract

Alopecia areata is a common type of non-scarring alopecia. Although the exact pathogenesis remains elusive, alopecia areata is thought to have a multifactorial etiology described as an interplay of genetic predisposition and environmental exposures. In patients

with genetic susceptibility, stress, infection, and microtrauma have been documented to decrease immunosuppressive cytokines that generally maintain the hair follicle's immune privilege. There is currently no curative therapy for alopecia areata, although some treatments can induce hair growth in a percentage of patients. It has been postulated that simvastatin reestablishes the immune privilege, and ezetimibe would provide an immunomodulatory and anti-inflammatory effect. We report a case of a 23 years-old woman with alopecia areata successfully treated with simvastatin/ezetimibe.

Ideas clave

- La alopecia areata es la segunda alopecia no cicatricial más frecuente, pudiendo afectar hasta al 2% de la población en algún momento de su vida.
- Diversos tratamientos, como esteroides, ciclosporina, metotrexato, azatioprina, sulfasalazina y medicamentos biológicos; sugieren ser eficientes contra alopecia areata, pero presentan efecto inmunosupresor.
- Asimismo, variados estudios señalan a la combinación de simvastatina y ezetimibe como alternativa terapéutica exitosa para tratar la alopecia areata; aunque también hay series de casos donde no se ha mostrado respuesta con su uso.
- Se presenta el caso de una mujer con alopecia areata universal, a quien se le aplica tratamiento exitoso con simvastatina y ezetimibe, luego de tratamientos previos sin lograr recrecimiento de pelo; para dar a conocer esta opción terapéutica como una alternativa a considerar en el manejo de alopecia areata.

Introducción

La alopecia areata es un tipo común de alopecia en humanos. Corresponde a la segunda alopecia no cicatricial más frecuente, pudiendo afectar hasta al 2% de la población en algún momento de su vida¹. La genética y la inmunidad son los factores más importantes que contribuyen a la enfermedad. La actividad autoinmune en el folículo piloso ha sido relacionada con la disrupción del ciclo del pelo y alopecia². La alopecia areata presenta un curso variable que puede ser persistente, especialmente cuando la pérdida de pelo es extensa. Se puede presentar en diversos patrones, siendo el más común el patrón en parche, que generalmente se observa como zonas alopécicas redondeadas habitualmente en cuero cabelludo, pero que puede progresar hacia una pérdida total de pelo solamente en cuero cabelludo (alopecia *totalis*) y a una pérdida total de pelo en cuero cabelludo y corporal (alopecia universal)^{1,3}.

Aunque la patogénesis exacta permanece sin dilucidar, se piensa que la alopecia areata tiene una etiología multifactorial en donde se interrelacionan predisposición genética, inmunidad y factores ambientales. En estudios de genoma completo se han confirmado asociaciones de alopecia areata con genes del antígeno leucocitario humano (HLA)¹. El alelo HLA-DQB1*03, entre otros, puede ser un marcador importante de susceptibilidad a la alopecia areata⁴. Se han identificado múltiples *loci* genéticos asociados a alopecia areata, muchos de ellos involucrados en la función inmune. Un *locus* en particular, que alberga los genes que codifican el receptor D de las células asesinas naturales (NKG2D), ligando NKG2DL3 y transcripción temprana del ácido retinoico 1L (llamada también ULBP6); estuvo implicado de forma única en la alopecia areata y no en otras enfermedades autoinmunes. Ello sugiere un papel clave en la patogenia¹. Dentro de los factores ambientales se ha reportado estrés emocional o físico, vacunas e infecciones como posibles gatillantes⁵.

El folículo piloso es un sitio con privilegio inmune, lo que evita la respuesta autoinmune contra autoantígenos que se expresan en el folículo¹. Esto se logra a través de varias estrategias, incluyendo baja expresión de moléculas de complejo principal de histocompatibilidad clase I y II, que normalmente estimulan a las células asesinas naturales (NK, del inglés *natural Killer*) y alta expresión de factor inhibidor de macrófagos (MIF) e inhibidor de células asesinas naturales. Esto evita la infiltración de un subtipo de linfocitos T, las células asesinas naturales CD56+ NKG2D⁺.

La Pérdida del privilegio inmune resulta en la acumulación de mastocitos y células asesinas naturales CD56+ NKG2D+ alrededor del folículo piloso, llevando a la producción amplificada de factor de necrosis tumoral- α e interferón- γ , lo que posteriormente induce la expresión de complejo principal de histocompatibilidad clase I y clase II^{1,5}. En alopecia areata se ha encontrado predominio de la vía del interferón- γ y sus citoquinas relacionadas como interleucina-2 e interleucina-15, así como un predominio de células T citotóxicas, ambas mediadas por Janus quinasa (JAK) como su efector río abajo^{1,5}.

Diversos tratamientos que sugieren ser eficientes contra alopecia areata, presentan efecto inmunosupresor. Entre estos se cuentan esteroides, ciclosporina, metotrexato, azatioprina, sulfasalazina y medicamentos biológicos. Dentro de las alternativas terapéuticas descritas en la literatura, en varios reportes y series de caso la alopecia areata fue tratada de manera exitosa con simvastatina y ezetimibe. Se trata de un tratamiento *off label* reportado para el manejo de esta patología, indicando que esta combinación podría ser una terapia efectiva⁵⁻⁷. Sin embargo, existen resultados dispares, reportándose tanto repoblación pilosa como series en donde no se ha mostrado respuesta con su uso^{8,9}.

La simvastatina, un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatina), reduce la aterogénesis y la morbilidad cardiovascular^{10,11}. Se ha planteado que las estatinas tendrían un efecto terapéutico potencial en alopecia areata, debido a su modulación de la vía Janus quinasa/STAT⁵. Por su parte ezetimibe, un hipolipemiente que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroles, aportaría un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, aparentemente debido a que afecta la liberación de citoquinas de los linfocitos^{10,11}. Su mecanismo terapéutico sigue siendo desconocido, pero podría implicar una reducción de citoquinas, inhibición de la vía Janus quinasa/STAT y el aumento de las células T reguladoras⁵.

Reporte de caso

Presentamos una paciente femenina de 23 años, con antecedentes de dermatitis atópica en la infancia, sin otros antecedentes personales ni familiares de interés. Consulta por un cuadro de tres años de evolución de placas alopécicas que inician en cuero cabelludo, progresando hacia el resto de las áreas pilosas corporales. El cuadro compromete cejas, pestañas, región púbica y axilar, generando gran repercusión emocional y dificultad para desarrollar actividades

sociales. La paciente había sido tratada con diversas terapias con buena adherencia, sin presentar repoblamiento total ni parcial al recibir tratamiento. Entre ellos, se utilizó corticoides orales, tópicos e intralesionales, inmunoterapia tópica con difenciprona y uso de minoxidil 5% en loción capilar.

En la exploración física se evidenció alopecia total en cuero cabelludo, cejas, pestañas, axilas y región púbica. Además, presentó *pull test* positivo, sin alteraciones ungueales. Se realizó estudio para descartar comorbilidades, con hemograma, pruebas tiroideas, vitamina D, perfil lipídico, hepático y bioquímico dentro de rangos normales. Anticuerpos antinucleares y antitiroideos negativos.

Debido a la refractariedad a tratamientos previos, se le ofreció manejo con simvastatina y ezetimibe, tratamiento *off label* reportado en la literatura para el manejo de esta patología^{6,7}. Se indicó simvastatina a dosis de 40 miligramos combinado con ezetimibe de 10 miligramos por vía oral al día, durante 60 semanas no asociado a otras terapias. Se realizaron controles clínicos y fotográficos, con consentimiento de la paciente, antes de iniciar tratamiento (Figura 1) y durante los controles a las 2, 8, 16, 24, 36, 44, 52 y 60 semanas (Figuras 2 y 3) del inicio del fármaco. Se suspendió simvastatina y ezetimibe luego de 60 semanas de uso, sin recaídas ni efectos adversos luego de un año de seguimiento.

Figura 1. Paciente previo al inicio de tratamiento con simvastatina y ezetimibe.



Fuente: fotografía clínica tomada por JA.

Figura 2. Paciente luego de 36 semanas de uso de simvastatina y ezetimibe.



Imagen presenta repoblamiento parcial del cuero cabelludo.

Fuente: fotografía clínica tomada por JA.

Figura 3. Paciente luego de 60 semanas de uso de simvastatina y ezetimibe.



Paciente con repoblamiento completo de cuero cabelludo.
Fuente: fotografía clínica tomada por JA.

Discusión

Actualmente no hay terapia curativa para la alopecia areata, aunque ciertos tratamientos pueden inducir el crecimiento del cabello en un porcentaje de pacientes. Los inhibidores de Janus quinasa, entre los que se encuentran tofacitinib y nixolitinib, han demostrado tener una eficacia significativa en la inducción del crecimiento del cabello al inhibir la vía Janus quinasa/STAT a través de la cual las citoquinas inflamatorias como interleucina-2, interleucina-15 e interferón- γ perpetúan la enfermedad⁵. Del mismo modo, las estatinas han surgido como agentes terapéuticos potenciales para alopecia areata en parte debido a su modulación de la vía Janus quinasa/STAT⁵.

Hay evidencia creciente que señala que las estatinas tienen actividades inmunomoduladoras^{5,6,11}. Independiente de sus efectos, en la reducción del colesterol, estudios *in vitro* demostraron que las estatinas interfieren con la producción de diversos e importantes mediadores proinflamatorios y expresión de moléculas de adhesión¹¹.

Los efectos de las estatinas en el sistema inmune incluyen la inhibición del complejo principal de histocompatibilidad clase II y la presentación de antígenos mediada por CD1d, bloqueo de la función de linfocitos asociado a antígenos e interacción intercelular de moléculas de adhesión 1, disminución de citotoxicidad de células asesinas naturales y posiblemente inducción de un potente subconjunto de células T reguladoras expresando Foxp3⁶. De manera similar, ezetimibe tendría efectos inmunomoduladores, y

posiblemente efectos antiinflamatorios sinérgicos cuando se administra con simvastatina⁶.

Aunque los datos son limitados a reportes y pequeñas series de casos, se sugiere que las estatinas, particularmente la combinación simvastatina y ezetimibe, puede ser útil en el tratamiento de alopecia areata⁵. Lattouf y colaboradores⁶ trataron a 29 pacientes durante 24 semanas, logrando una repoblación superior al 20% en el 73,7% de los pacientes. Sin embargo, existe conocimiento que luego de la suspensión del tratamiento la mayoría de los pacientes presentó recurrencias¹².

Conclusiones

Presentamos la experiencia con éxito terapéutico en una paciente joven con el uso de simvastatina y ezetimibe para tratar alopecia areata.

A pesar de que es necesario contar con mayor cantidad de evidencia, esta terapia parece ser una modalidad de tratamiento promisorio para una patología que representa gran deterioro en la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente, contamos con reportes de casos y series de casos que apoyan el uso de esta terapia, considerando los escasos efectos adversos que presenta. Sin embargo, es necesario realizar futuros estudios con mayor número de pacientes que ayuden a precisar las características demográficas y clínicas de quienes se benefician de este manejo, así como los esquemas de tratamiento y evolución a largo plazo.

Notas

Roles de contribución

JA: conceptualización, investigación, supervisión y administración. CC, CG: investigación, redacción, revisión y edición de la versión original y visualización. Todos los autores realizaron aportes críticos en la redacción y aprobación de la versión final.

Conflictos de intereses

Se han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del reporte; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado.

Financiamiento

Se declara que no hubo fuentes de financiamiento externas.

Consideraciones éticas

El consentimiento informado solicitado por Medwave para la publicación de este reporte de caso, incluyendo las imágenes mostradas, ha sido firmado por la paciente.

Referencias

1. Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 16;3:17011. | CrossRef | PubMed |
2. Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. J Autoimmun. 2019 Mar;98:74-85. | CrossRef | PubMed |
3. Robins DN. Case reports: alopecia universalis: hair growth following initiation of simvastatin and ezetimibe therapy. J Drugs Dermatol. 2007 Sep;6(9):946-7. | PubMed |
4. Megiorni F, Pizzuti A, Mora B, Rizzuti A, Garelli V, Maxia C, et al. Genetic association of HLA- DQB1 and HLA-DRB1 polymorphisms with alopecia areata in the Italian population. Br J Dermatol. 2011 Oct;165(4):823-7. | CrossRef | PubMed |
5. Cervantes J, Jimenez JJ, DelCanto GM, Tosti A. Treatment of Alopecia Areata with Simvastatin/Ezetimibe. J Invest Dermatol Symp Proc. 2018 Jan;19(1):S25-S31. | CrossRef | PubMed |
6. Lattouf C, Jimenez JJ, Tosti A, Miteva M, Wikramanayake TC, Kittles C, et al. Treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe. J Am Acad Dermatol. 2015 Feb;72(2):359-61. | CrossRef | PubMed |
7. Morillo-Hernandez C, Lee JJ, English JC 3rd. Retrospective outcome analysis of 25 alopecia areata patients treated with simvastatin/ezetimibe. J Am Acad Dermatol. 2019 Sep;81(3):854-857. | CrossRef | PubMed |
8. Loi C, Starace M, Piraccini BM. Alopecia areata (AA) and treatment with simvastatin/ezetimibe: Experience of 20 patients. J Am Acad Dermatol. 2016 May;74(5):e99-e100. | CrossRef | PubMed |
9. Freitas Gouveia M, Trüeb RM. Unsuccessful Treatment of Alopecia Areata with Simvastatin/Ezetimibe: Experience in 12 Patients. Skin Appendage Disord. 2017 Aug;3(3):156-160. | CrossRef | PubMed |
10. Krysiak R, Zmuda W, Okopien B. The effect of ezetimibe, administered alone or in combination with simvastatin, on lymphocyte cytokine release in patients with elevated cholesterol levels. J Intern Med. 2012 Jan;271(1):32-42. | CrossRef | PubMed |
11. Namazi MR. Statins: novel additions to the dermatologic arsenal? Exp Dermatol. 2004 Jun;13(6):337-9. | CrossRef | PubMed |
12. Gomez-Zubiaur A, Saceda-Corralo D, Velez-Velazquez MD, Vano-Galvan S. Tratamiento de la alopecia areata, un recorrido desde las opciones terapéuticas clásicas hasta los nuevos fármacos aparecidos en los últimos años. Dermatol Online J. 2018 Jul 15;24(7):13030/qt4ft667kk. | PubMed |

Correspondencia a

Santos Dumont 999,
Independencia, Santiago,
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.