

GMD Facultad Cs. Médicas
Biblioteca
TFEM2346



Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario
Argentina



UNR Universidad
Nacional de Rosario

Carrera de postgrado en Dermatología

ALOPECIA ANDROGENÉTICA

Autor: Dra. Valentina Braccia

Tutor: Dr. Sebastián Mercáu

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVO GENERAL	4
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
1.DEFINICIÓN Y REVISIÓN DE LA NOMENCLATURA UTILIZADA	5
2. ANATOMÍA DEL FOLÍCULO PILOSO	8
3. CICLO DEL PELO	13
4. FISIOPATOLOGÍA DE ALOPECIA ANDROGENÉTICA	16
4.1 Factores etiopatogénicos	16
4.1.1 <i>Genética</i>	16
4.1.2 <i>Andrógenos</i>	19
4.1.3 <i>Factores ambientales y de estilo de vida</i>	24
4.1.4 <i>Microinflamación</i>	25
4.2 Proceso de miniaturización de los folículos pilosos	27
4.2.1 <i>Factores que controlan la entrada en anágeno y su duración</i>	28
4.2.2 <i>Factores que controlan la fase catágena</i>	31
4.3 Consideraciones sobre factores etiopatogénicos y fisiopatología de la pérdida de pelo en patrón femenino (FPHL)	33
5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	37
5.1 Patrón masculino	37
5.2 Patrón femenino (FPHL)	38
5.3 Escalas utilizadas para evaluar severidad de la alopecia	39
5.3.1 <i>Escala de Hamilton- Norwood</i>	39
5.3.2 <i>Escala de Ludwig</i>	40
5.3.3 <i>Escala de Sinclair</i>	41
5.3.4 <i>Escala de Olsen</i>	41
5.3.5 <i>Clasificación BASP (basic and specific)</i>	42

6. DIAGNÓSTICO	43
6.1 Anamnesis y examen físico	43
6.2 Tricoscopia	46
6.2.1 Hallazgos tricoscópicos en AGA	47
6.2.2 Correlación entre hallazgos tricoscópicos y severidad	50
6.3 Técnicas que evalúan el crecimiento del pelo utilizadas para diagnóstico y seguimiento de aga	51
6.4 Estudios complementarios	54
6.4.1 Laboratorio	54
6.4.2 Biopsia de cuero cabelludo	59
7. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	61
7.1 Efluvio telógeno	61
7.2 Alopecia areata incógnita	61
7.3 Alopecias cicatrizales con distribución de FPHL	62
7.3.1 Alopecia fibrosante en patrón de distribución (FAPD)	63
7.3.2 Alopecia cicatrizal centrífugo central (CCCA)	63
7.3.3 Alopecia fibrosante frontal (FFA)	64
8. ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA	66
8.1 Minoxidil tópico	68
8.2 Minoxidil vía oral	71
8.3 Inhibidores de la enzima 5 alfa reductasa	74
8.3.1 Finasteride oral	74
8.3.2 Finasteride tópico	79
8.3.3 Dutasteride	80
8.3.4 Derivados botánicos de la 5 α R	82
8.4 Hormonas	82
8.4.1 Antagonistas de los receptores de andrógeno	82
8.4.2 Estrógenos	84
8.5 Cirugía	85
8.6 Plasma rico en plaquetas (PRP)	87

8.7 Láser de baja frecuencia (LLLT)	89
8.7.1 Otros láseres para uso en AGA	90
8.8 Tratamientos mínimamente invasivos.....	91
8.8.1 Microneedling	91
8.8.2 Mesoterapia	92
8.9 Misceláneas	92
8.10 Terapias emergentes en AGA.....	96
8.10.1 Minoxidil sublingual (SL)	96
8.10.2 Terapia regenerativa con Stem Cells.....	96
9. CONCLUSIONES	98
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100

INTRODUCCIÓN

El pelo cubre toda la superficie corporal excepto palmas, plantas y mucosas. Sus funciones principales son mantener la temperatura corporal, proteger de las radiaciones ultravioletas y los traumatismos y formar parte de la imagen corporal. Es por esta última que las patologías referentes a la pérdida de pelo son una consulta muy frecuente en la práctica clínica diaria y si bien en general no son cuadros que amenacen la vida, pueden tener un importante impacto psicosocial y alterar significativamente la calidad de vida de los pacientes.

Las alopecias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que pueden clasificarse en cicatrizales y no cicatrizales, y pueden presentarse de forma difusa o focal (en parches). La historia de la enfermedad y el examen físico suelen ser suficientes para determinar la etiología específica, dado que muchas de estas entidades se presentan con patrones de pérdida de pelo característicos ⁽¹⁾.

La Alopecia Androgenética (AGA) es la forma más frecuente de alopecia, encontrándose dentro del grupo de las no cicatrizales. Se caracteriza por una pérdida progresiva de pelo, usualmente con patrones de distribución característicos para cada sexo. Afecta tanto a hombre como a mujeres, y si bien las alteraciones microscópicas y el resultado final de regresión folicular resultan idénticos en ambos sexos, se prefiere en estas últimas la denominación de “alopecia de patrón femenino” debido a que no está del todo esclarecida la dependencia de andrógenos en este grupo ^(2,3). Su incidencia y severidad aumentan con la edad. En el caso de los hombres, se estima que alrededor de los 50 años, un 50-60 % presentan signos de AGA, aumentando a un 80 % luego de los 70 años. Si bien la frecuencia y severidad suele ser menor en las mujeres, una proporción considerable de este grupo también se encuentra afectada, con una prevalencia del 3 al 6% en mujeres menores de 30 años, alcanzando un 29-42% a la edad de 70 años ^(4,5).

En cuanto a la fisiopatología, no está del todo esclarecida, aunque existe evidencia de que el desarrollo de esta afección depende de la interacción de factores

hormonales y predisposición genética. Se produce una alteración en el ciclo del pelo, con acortamiento progresivo de la fase anágena y aumento en la duración de la fase telógena, que lleva a una progresiva miniaturización de los folículos pilosos con reemplazo de pelos terminales por vellos, y finalmente calvicie. La elevación local de la concentración de dihidrotestosterona (DHT), un andrógeno potente derivado de la acción de la enzima 5α reductasa ($5\alpha R$) sobre la testosterona circulante, es uno de los factores que conducen a la perturbación del ciclo del pelo en individuos susceptibles. Factores medioambientales también han sido descritos como exacerbantes de la patología, principalmente las radiaciones ultravioletas, el tabaquismo y los irritantes químicos, los cuales aumentan los radicales libres de oxígeno. A pesar del conocimiento actual de que se trata de una enfermedad con herencia poligénica y del rol de los andrógenos en la misma, la mayoría de los genes implicados y los mecanismos moleculares involucrados no han sido aún del todo esclarecidos, encontrándose en constante investigación ^(6,7,8).

Clínicamente, se presenta con adelgazamiento progresivo y disminución de la densidad del pelo que lleva a su pérdida, siguiendo patrones específicos según el sexo, representados por la escala de Hamilton- Norwood en hombres y la escala de Ludwig y de Sinclair para el patrón femenino. La historia personal de la enfermedad, el antecedente de familiares afectados y el reconocimiento durante la inspección clínica de una alopecia no cicatrizal progresiva con un patrón de distribución típico, suele ser suficiente para el diagnóstico de AGA. El pult test negativo y la tricoscopía donde se puede encontrar como signo más relevante la heterogeneidad en el grosor de los tallos pilosos, entre otros hallazgos, permiten excluir otras patologías como efluvio telógeno, alopecia areata o alopecias cicatrizales. Los estudios de laboratorio no suelen requerirse en AGA masculina, mientras que en mujeres puede ser necesario un estudio hormonal para descartar casos de hiperandrogenismo si existen signos clínicos asociados ⁽⁹⁾. Se ha discutido también la importancia del estudio del hierro, metabolismo del calcio y dosaje de vitamina D en mujeres con

alopecia de patrón femenino, no estando del todo esclarecido su rol en el desarrollo de la enfermedad y debiéndose evaluar en cada caso en particular ⁽³⁾.

En cuanto al tratamiento, al tratarse de una enfermedad progresiva, son dos los objetivos que se persiguen: detener la pérdida de pelo y estimular el crecimiento en las áreas comprometidas. Actualmente existe sólo dos tratamientos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA): Finasteride para el tratamiento de AGA en hombres y Minoxidil tópico en ambos sexos. La eficacia de los mismos se encuentra estrechamente ligada al mantenimiento de la terapéutica. En los últimos años se ha propuesto el uso de minoxidil vía oral en el tratamiento, el cual fue estudiado mayormente en alopecia de patrón femenino, con escasos reportes en AGA masculina. Los estudios en ambos sexos demostraron su eficacia y seguridad, resultando en una opción más para la terapéutica de esta afección. Existen otros tratamientos con menor nivel de evidencia para su uso pero que suelen utilizarse en la práctica diaria, entre los cuales se encuentran tratamiento hormonal con antiandrógenos, plasma rico en plaquetas, láser de baja frecuencia, trasplante capilar y suplementos de aminoácidos y vitaminas. Debido a que la respuesta a los tratamientos disponibles es variable entre cada paciente, todas estas opciones son utilizadas asiduamente, ya sea en monoterapia o combinadas, con distintos niveles de evidencia y eficacia, resultando necesario esclarecer aún más la fisiopatología de esta entidad para lograr ampliar el arsenal terapéutico disponible, logrando obtener mejores resultados ^(4,5).

OBJETIVO GENERAL

- Realizar una actualización bibliográfica de Alopecia Androgenética

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar la nomenclatura actual utilizada para la afección según el sexo
- Describir los avances en la fisiopatología de la AGA
- Analizar las características clínicas, la metodología diagnóstica y los diagnósticos diferenciales más relevantes
- Realizar una actualización de la terapéutica

1.DEFINICIÓN Y REVISIÓN DE LA NOMENCLATURA UTILIZADA

La alopecia androgenética (AGA) es la causa más común entre todos los tipos de alopecia y se clasifica dentro de las difusas y no cicatrizales. Se caracteriza por una progresiva miniaturización de los folículos pilosos que finalmente llevan al reemplazo de pelos terminales por vellos. Aunque en general las mujeres no suelen presentar áreas completamente calvas, la AGA en hombres puede conducir a la calvicie al final del proceso. Clínicamente, el rasgo distintivo es la pérdida de pelo con un patrón de distribución característico y variable entre hombres y mujeres, lo que hace que esta entidad sea en general fácilmente identificada y raramente confundida con otras causas de alopecia. Afecta a ambos sexos, principalmente de la población caucásica y suele comenzar luego de la pubertad. Su frecuencia y severidad aumentan con la edad. Se caracteriza también por grados variables de severidad, rapidez de progresión y grado final de pérdida de pelo. Estos elementos comprometen la imagen corporal y afectan la autoestima, produciendo un impacto negativo en la calidad de vida.

Si bien ambos sexos comparten una vía final común de miniaturización folicular, los conocimientos actuales sobre la fisiopatología sugieren que la etiología no es necesariamente la misma en hombres y mujeres. Por ello, el término de “alopecia androgenética”, que enfatiza el rol fundamental de los andrógenos y la genética en hombres, no representa del todo a la afección en mujeres dada la participación menos clara de los andrógenos en ellas. Solo un pequeño y distintivo grupo de mujeres tienen signos de hiperandrogenismo como acné, hirsutismo y alteraciones del ciclo menstrual, con o sin elevación de los andrógenos en sangre, que puede llevarlas a desarrollar un patrón de calvicie de tipo masculina. Esto lleva a pensar que la mayoría de las mujeres pueden tener alopecia como resultado de un mecanismo diferente a los andrógenos ⁽¹⁴⁾. Por lo cual la nomenclatura de AGA en mujeres ha sufrido cambios a lo largo de la historia buscando el término que mejor lo caracterice ⁽²⁾.

La descripción del clásico patrón clínico de calvicie en el hombre es conocido desde la antigüedad. La naturaleza andrógeno-dependiente del patrón de pérdida de pelo masculino en hombres fue demostrado por Hamilton en 1942: observó que 10 hombres castrados antes de la pubertad y 34 hombres con realización de orquiectomía durante la adolescencia no desarrollaban AGA y que esta podía provocarse en los mismos con la administración de testosterona. Cuando se discontinuaba la testosterona, la calvicie no progresaba, pero tampoco revertía. De esta forma quedó establecido sin lugar a dudas que la calvicie común es dependiente de andrógenos ^(7,15).

La naturaleza andrógeno-dependiente de la calvicie en mujeres fue inferida por muchos autores. Rook reconoció que grados leves de calvicie podían ocurrir en mujeres con metabolismo androgénico normal, pero declaró que la calvicie más extensa casi siempre estaba asociada con una mayor producción de andrógenos ováricos, adrenales o ambos. Él creía que valores normales de andrógenos podían inducir calvicie sólo en mujeres con una fuerte predisposición genética. En un tercer grupo de mujeres, incluso niveles extremadamente alterados de andrógenos no causaban una calvicie clínicamente significativa, aunque necesariamente esas pacientes eran hirsutas. En 1977 Ludwig escribió un artículo reflejando la visión de ese momento de que la calvicie común tanto en hombres como en mujeres eran variantes de un sólo síndrome clínico. La teoría de que la calvicie común en ambos sexos era debida a alopecia androgenética, fue cada vez más desafiada al final de 1990, sobre la base de la respuesta impredecible a la terapia antiandrogénica en las mujeres, el fracaso en demostrar el exceso de andrógenos en mujeres afectadas, diferentes picos de edad de inicio, tasas de prevalencia y patrones clínicos de alopecia ⁽¹⁵⁾. A lo largo de los años se han utilizado distintos términos para hacer referencia a la afección en mujeres: “Alopecia androgenética en mujeres”, “alopecia de patrón masculino en mujeres”, “alopecia hormonal difusa”, “alopecia difusa en mujeres”, “calvicie común en mujeres” y “calvicie femenina común” ⁽⁴⁾. En 2002, The Dermatological Consortium for Women’s Health, propuso

formalmente que se cambie la nomenclatura para la calvicie femenina de “alopecia androgenética femenina” a “pérdida de pelo en patrón femenino” (FPHL) en espera de una nueva demostración de dependencia de andrógenos, siendo hoy en día la forma de designación más aceptada internacionalmente ^(4,15).

A pesar de esta división, las mujeres pueden eventualmente presentar calvicie con patrones clínicos masculinos y viceversa ⁽³⁾.

2. ANATOMÍA DEL FOLÍCULO PILOSO

El aparato pilosebáceo se forma por la invaginación de la epidermis dentro de la dermis y está compuesto por el folículo piloso, la glándula sebácea, el músculo erector del pelo y la glándula sudorípara apocrina, la cual está presente sólo en determinadas áreas del cuerpo como axilas, áreas inguinales, pubis, genitales, región mamaria, periumbilical y áreas temporales.

El folículo piloso se divide en tres partes: El segmento inferior, la parte media o istmo y el ostium o infundíbulo que es la parte superior o externa (Figuras 1 a-d).

El **segmento inferior** es la parte que va desde la base del folículo hasta la inserción del músculo pilo-erector. Se compone del bulbo y la región suprabulbar. El **bulbo piloso** está formado por la papila dérmica y la matriz circundante. *La papila dérmica* sobresale dentro del bulbo y aporta la vascularización del mismo. Consiste en una acumulación de células mesenquimales que dirigen el crecimiento del pelo. Abundante melanina puede encontrarse dentro de los melanófagos que residen en la papila. La parte inferior de la papila se fusiona con la vaina fibrosa de la raíz, la cual rodea al folículo piloso. El tamaño de la papila y del bulbo determinan el diámetro del pelo. *La matriz* contiene las células germinativas, las cuales se dividen rápidamente y migran hacia arriba dando lugar a la formación, crecimiento y diferenciación del tallo piloso y de la vaina radicular interna (VRI). Entre las células basales de la matriz también se encuentran melanocitos, los cuales producen la melanina que es transferida a las células formadoras del tallo. La pigmentación del pelo depende de la cantidad de melanina depositada en el tallo piloso en crecimiento. Las células de la matriz dan lugar a 6 diferentes tipos celulares que componen las diferentes capas del tallo piloso y de la VRI. **La región suprabulbar** es el área entre el bulbo piloso y el istmo. Se compone del tallo piloso, la vaina radicular interna, la vaina radicular externa, la capa vítrea y la vaina fibrosa. *La vaina radicular interna* sirve de molde al pelo y como soporte del tallo hasta que este alcanza el nivel del istmo, sitio donde se degenera y exfolia en el espacio infundibular. Está compuesta de tres capas celulares concéntricas que queratinizan formando

gránulos de tricohialina (queratina suave): por dentro la cutícula de la vaina que se acopla a la del pelo, en el medio la capa de Huxley y por fuera la capa de Henle. Las tres funcionan como una unidad que cubre el tallo piloso. Por fuera de la VRI se encuentra la *vaina radicular externa (VRE)* formada por la invaginación de la epidermis. Se extiende desde el extremo inferior del bulbo piloso hasta el meato del ductus de la glándula sebácea, cubriendo la VRI. Sólo después de que la VRI se desintegra a nivel del istmo, esta capa adquiere queratinización sin formar gránulos. Las células de la VRE tienen un aspecto claro y vacuolado debido a la gran cantidad de glucógeno. Cuando la VRE llega a nivel del infundíbulo, la queratinización se vuelve igual a la de la epidermis con formación de la capa granulosa y el estrato córneo. La *capa vítrea* es una zona acelular eosinófila que rodea a la VRE formada por una condensación de colágeno. Se continúa con la membrana basal epidérmica. Finalmente, *la vaina fibrosa* comprende la capa más externa del folículo piloso. Consiste en paquetes engrosados de colágeno que rodean al folículo entero. Se continúa con la papila dérmica y la dermis papilar por debajo de ella ^(16,17).

El **segmento medio o istmo** es corto y se extiende desde la inserción del músculo pilo-erector hasta el meato de la glándula sebácea. La VRI se fragmenta y exfolia a este nivel y en ese punto la VRE está completamente queratinizada. A nivel de la VRE algunas células tienen propiedades de células madre pluripotenciales y participan en la regeneración del ciclo del pelo. Estas se encuentran en la parte donde la VRE se ensancha en el sitio de inserción del músculo pilo-erector, estructura conocida como *bulge o protuberancia*. En cada ciclo, la activación de estas células dará lugar a la reparación de la parte transitoria del folículo piloso y así a un nuevo ciclo del pelo. El daño permanente en las mismas es la característica principal de la fisiopatología de las alopecias cicatrizales ^(16,17,18).

El **segmento superior o infundíbulo** se extiende desde el meato de la glándula sebácea hasta el orificio folicular y se encuentra recubierto por la superficie epidérmica.

Cuando el pelo entra en fase catágena, el bulbo piloso se queratiniza y es empujado hacia la superficie por una columna de células epiteliales gruesas y corrugadas, haciéndose cada vez más corto hasta reducirse a una configuración en forma de saco pequeño, el *germen folicular secundario*. La papila dérmica también migra hacia arriba siguiendo al saco epitelial. Durante la fase telógena, el germen folicular secundario y la papila forman la unidad germinal telógena que dará lugar al desarrollo de pelo durante la fase anágena ⁽¹⁷⁾.

Cada **tallo piloso** en la fase de crecimiento se compone de 3 capas concéntricas: la médula, la corteza y la cutícula. La **médula** representa la capa más interna y se encuentra formada por células transparentes que contienen vacuolas ricas en glucógeno y gránulos medulares con citrulina, y por espacios aéreos que varían en los distintos tipos de pelo. Es difícil de identificar al microscopio y por momentos puede estar ausente. La **corteza** es la capa media, responsable del volumen y de la resistencia a fuerzas mecánicas de la fibra del pelo. Se compone de una proteína altamente estructurada, la queratina, organizada en filamentos helicoidales. Las células queratinizan al moverse hacia arriba gradualmente desde la matriz. El número, distribución y tipo de gránulos de melanina contenidos en la corteza es lo que le da el pigmento a la fibra capilar. Finalmente, la capa más externa es la **cutícula**, compuesta por superposición de 8 a 10 capas de células planas que se entrelazan con la VRI. Cuando se encuentra intacta, refleja la luz y le da al pelo brillo y aspecto saludable ⁽¹⁷⁾.

Existen distintos tipos de pelos ^(19,20,21):

- a) El lanugo o vello fetal: propio del feto y neonato, se cae intraútero a inmediatamente después del nacimiento.
- b) El pelo velloso o secundario: fino, corto, sin pigmento, casi invisible, no medulados. Cubren el cuerpo. Miden menos de 2 mm de diámetro.
- c) El pelo terminal o terciario: duro, largo y pigmentado. Usualmente mide más de 5 mm de diámetro. Es el que cubre el cuero cabelludo, cejas,

pestañas, barba, bigote, pubis y axilas. Compuesto por médula, corteza y cutícula.

- d) El pelo intermedio: Tienen características intermedias en el espectro entre pelos terminales y vellos. Localizado en las extremidades de ambos sexos y en el tórax y abdomen de los varones fundamentalmente.

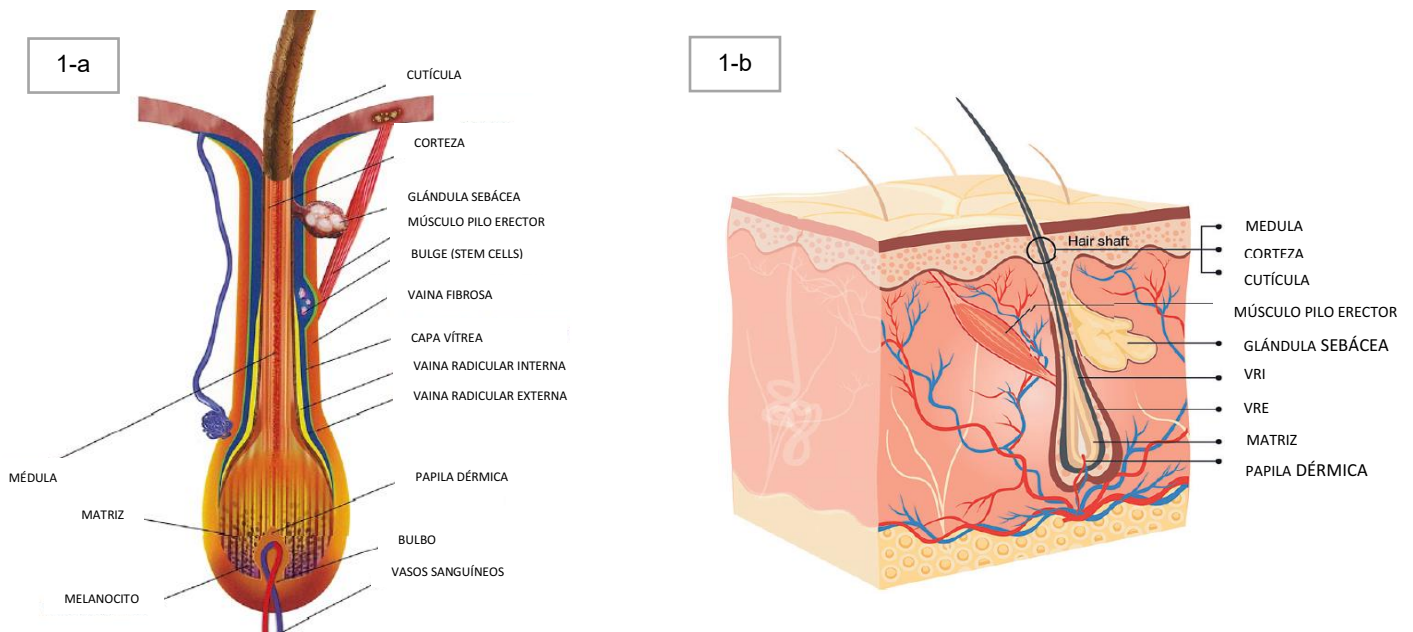
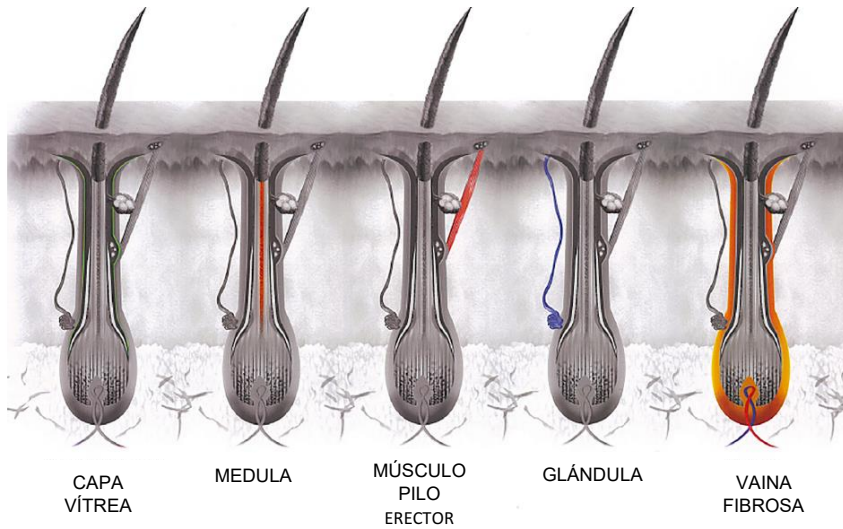
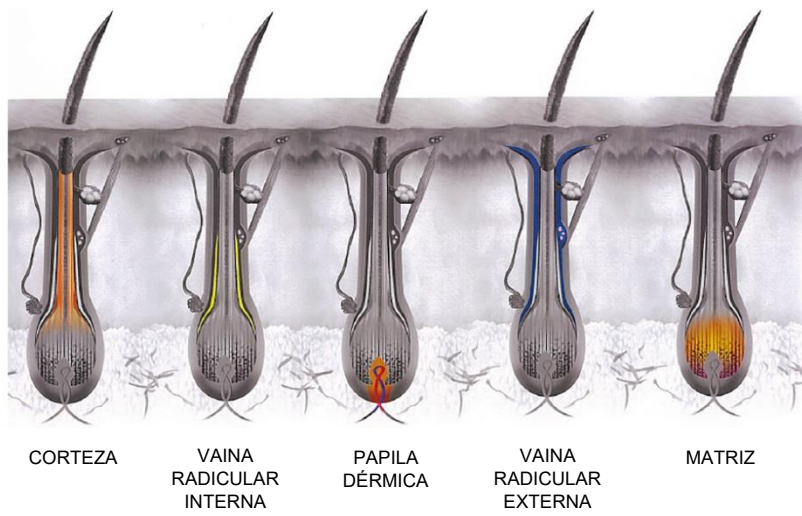


FIGURA 1 (a-d): ANATOMÍA DEL FOLICULO PILOSO ^(17,21)

1-c



1-d



3. CICLO DEL PELO

Los humanos nacen usualmente con aproximadamente 5 millones de folículos pilosos y no se agregan nuevos luego del nacimiento. El folículo pilo-sebáceo es un órgano pequeño que se transforma y regenera en un complejo ciclo de crecimiento, regresión y degeneración que inicia en la vida intrauterina y dura toda la vida del individuo, denominado “ciclo del pelo”. Este proceso es controlado por factores de crecimiento, inhibidores y hormonales que compiten y se regulan entre sí. El ciclo de vida promedio de un cabello es de 3.5 años y crecen aproximadamente 0.9 cm por mes ⁽¹⁷⁾. Este ciclo biológico es individual para cada folículo y consta de tres fases: anágena, catágena y telógena ^(16,19,20,22).

La **fase anágena** es la de crecimiento, suele durar 3 años (entre 2 y 7 años dependiendo de la localización) y lo normal es que un 90-95% de los pelos del cuero cabelludo se encuentren en esta fase. En ella el bulbo piloso está fuertemente adherido a la papila. Comprende un periodo de actividad mitótica extensa y metabólicamente activa, con síntesis de ADN y melanogénesis, de modo que una fase anágena más larga implica pelo más largo (por ejemplo, cuero cabelludo en comparación con cejas, pestañas y vello pubiano). La actividad mitótica inicia en el epitelio de tipo germinal que recubre la papila dérmica y se produce la proliferación y migración de las células epiteliales hacia la dermis para formar el nuevo folículo, de manera que, en la fase anágena tardía, el segmento inferior del folículo piloso se encuentra en la dermis profunda o en la hipodermis y típicamente tiene una apariencia similar a una pinza, con la papila rodeada de células germinales. La queratinización se produce a medida que ascienden. Esta resulta la fase más vulnerable del ciclo: cuando una agresión ataca al folículo en ella, la fase de crecimiento se acorta para dar lugar a una fase catágena y telógena tempranas ⁽¹⁸⁾.

La **fase catágena o de regresión** es la que le sigue, siendo la más corta del ciclo (dura de 2 a 4 semanas). Aproximadamente un 1-2% de los pelos se encuentran en esta fase. Su inicio está marcado por el cese de la actividad mitótica de las células de la matriz. La papila dérmica que influye en el crecimiento y nutre al pelo se

contrae y separa de la matriz, el pelo comienza a desprenderse de ella y se produce apoptosis de los queratinocitos foliculares. El segmento inferior del folículo se retrae hacia la desembocadura de la glándula sebácea, más cerca de la superficie. Esto conduce a la corrugación de la vaina radicular externa, dándole una apariencia ondulada, con células apoptóticas dispersas, especialmente en la parte inferior ⁽¹⁸⁾. La papila dérmica se encuentra protegida de la apoptosis y destrucción que la rodea dado que es el único componente del folículo que expresa permanentemente niveles elevados de la proteína anti apoptótica bcl-2 ⁽³⁾.

Por último, continúa la **fase telógena o de reposo** que dura entre 2 y 4 meses y un 5-10% de los pelos se encuentran en ella. La síntesis de ADN está completamente frenada y se interrumpe la melanogénesis. Los folículos en telógeno tienen un segmento inferior retraído y voluminoso ubicado en la dermis media y superior, y aparecen compuestos principalmente por las partes permanentes del folículo (infundíbulo e istmo). Por lo tanto, adquieren la forma de un clavo y se encuentra rodeado por vainas de tejido conectivo perifolicular ⁽¹⁸⁾. En esta fase, el pelo está completamente desprendido de la papila dérmica y retraído hacia la desembocadura de la glándula sebácea y el órgano pilo- sebáceo se encuentra inactivo. Los pelos se van desprendiendo poco a poco. A este desprendimiento progresivo del pelo se lo ha considerado como una cuarta fase denominada **exógena**. A los folículos pilosos en fase telógena que ya no presentan fibra pilosa porque se han desprendido, pero no han pasado a la fase anágena se los denomina folículos en **kenógeno**, los cuales se encuentran vacíos. Esta fase puede durar entre 3 meses y un año, pero en la AGA puede incluso ser más larga observándose una mayor proporción de folículos en kenógeno. Cuando el pelo se cae en la fase telógena, se reinicia el ciclo de formación del mismo y el pelo comienza a crecer en una nueva fase anágena ^(8,23).

La cantidad normal de folículos es de 100.000 a 130.000 y existe una tasa de eliminación fisiológica de 100 a 200 cabellos /día, con una amplia variabilidad individual y estacional. La caída del pelo aumenta a finales del verano y principios

del otoño, probablemente debido a efectos de la mayor radiación solar y temperatura. Existen también factores raciales, edad y sexo que afectan el crecimiento del pelo. Las mujeres tienen una distribución pilosa distinta a los hombres. En las razas orientales e indias hay menos receptores corporales para andrógenos, por lo cual suelen tener menos vello corporal y menos probabilidad de calvicie ⁽²²⁾.

4. FISIOPATOLOGÍA DE ALOPECIA ANDROGENÉTICA

La etiopatogenia más elucidada y estudiada de la AGA arroja que su inicio y desarrollo dependen de la interacción de factores endócrinos y predisposición genética que llevan a una progresiva miniaturización del folículo piloso causado por la acción de los andrógenos sobre folículos genéticamente susceptibles en áreas andrógeno – dependientes. Desde hace mucho tiempo se sabe que la presencia de testosterona en el folículo piloso es un requisito para el desarrollo de AGA mientras que los factores genéticos modifican la magnitud de la respuesta de los folículos a los andrógenos circulantes ⁽²⁴⁾. A pesar de que estos cambios son conducidos por los andrógenos, los tratamientos históricamente utilizados relacionados con la modulación de la acción de los mismos, como el finasteride, han mostrado una eficacia limitada tanto en hombres como en mujeres, por lo que existirían más factores implicados en la fisiopatología, no del todo conocidos, que llevan al desarrollo de la patología. Es por ello que se han centrado los estudios en identificar otros factores contribuyentes en este proceso, y se cree que el mismo se encuentra agravado por una microinflamación del cuero cabelludo y factores extrínsecos ⁽⁸⁾. Sin embargo, la información científica actual no permite explicar la totalidad de los mecanismos patogénicos que se producen, siendo así su fisiopatología no del todo conocida ^(7,24).

4.1 FACTORES ETIOPATOGÉNICOS

Se describen a continuación los factores etiopatogénicos conocidos involucrados en el desarrollo de AGA:

4.1.1 Genética

Estudios en gemelos muestran que la herencia es responsable del 80% de la predisposición a la calvicie ⁽²⁵⁾. La observación de familias demuestra un significativo aumento en el riesgo de padecer AGA en hombres con padres calvos, mientras que el riesgo disminuye significativamente en hombres cuyos padres no presentan calvicie. El riesgo también aumenta con una historia familiar positiva del lado materno o del abuelo materno, dado que el gen del receptor de andrógenos (AR) se

localiza en el cromosoma X ⁽⁷⁾. La variabilidad de la expresión genética entre individuos explica porque algunas personas presentan alopecia a edades tempranas mientras que en otras los signos de AGA aparecen recién cerca de los 60 años. AGA fue reportada en niños prepuberales (entre 6 y 8 años), siendo en estos casos la predisposición genética considerada crucial. AGA se desarrolla con preferencia en individuos blancos (caucásicos) en comparación con otras poblaciones (orientales, raza negra, afroamericanos por ejemplo), remarcando el rol genético de esta patología. Se han identificado más de 250 loci genéticos involucrados en la pérdida de pelo ⁽⁸⁾. Así, las investigaciones han mostrado que se trata de una condición poligénica dándole esto una alta prevalencia y una amplia variedad de fenotipos, en cuanto a severidad, edad de inicio y localización en el cuero cabelludo ^(7,24).

Numerosos estudios han identificado inequívocamente dos loci genéticos de mayor riesgo para AGA en el cromosoma X (donde se ubica el gen del AR) y en el cromosoma 20p11 ⁽⁷⁾.

Distintos estudios subrayan que las variantes del gen del receptor de andrógenos (AR) son los responsables primarios del desarrollo de AGA. Los AR determinan la sensibilidad del folículo a los andrógenos por lo que un polimorfismo en el gen de AR está relacionado con la patología ⁽²⁴⁾. Asociaciones significativas han sido reportadas con regiones variables del gen del AR localizado en el cromosoma X. El polimorfismo de un solo nucleótido en el primer exón del gen de AR, conocido como STUL, fue asociado con calvicie. Aunque este es encontrado en un 98% de hombres con calvicie temprana y un 92% con calvicie tardía, también se lo ha encontrado en un 77% de hombres sin calvicie ⁽³⁾.

Los estudios recientes se focalizan en variantes funcionales en o alrededor de los AR y en dos polimorfismos de repetición de tripletes del gen de AR: repetición proximal de poliglutamina (CAG) y repetición distal de poliglicina (GGN). El número de repeticiones CAG en el primer axón del gen de AR varía entre los individuos. Se encontró que los hombres con AGA tenían repeticiones CAG más cortas que los

controles, sugiriendo que existiría una relación inversa entre el número de repeticiones y la activación de AR, estando los individuos que presentan repeticiones cortas en mayor riesgo de sufrir calvicie. Por otro lado, las repeticiones cortas de poliglicina (GGN-23) fueron fuertemente asociadas sugiriendo que GGN-23 estaba cerca de la mutación de AGA o era en si misma un alelo susceptible para AGA.

Diferentes polimorfismos de AR fueron investigados. El alelo AR-E211 se asoció con menor riesgo de alopecia mientras que la variación genética EDA2R causaba susceptibilidad para AGA ^(3,7).

La susceptibilidad genética a AGA fue también investigada en regiones autosómicas, mostrando evidencia de que existirían otros factores involucrados distintos a la vía clásica de los andrógenos. Un locus de susceptibilidad fue identificado en el cromosoma 20p11 con un fuerte efecto en el desarrollo temprano de AGA y sin conexión obvia con la vía de los andrógenos. Se ha sugerido un nuevo locus de susceptibilidad para AGA en el cromosoma 7p21.1 ubicado intrónicamente en el gen de la histona deacetilasa 9 (HDAC9). HDAC9 fue propuesta como el tercer gen de susceptibilidad para AGA, mientras que el mayor gen de susceptibilidad está inequívocamente confirmado en el gen AR (EDA2R), siendo el segundo locus susceptible más fuerte el ubicado en el cromosoma 20p11 ⁽⁷⁾.

Dado el rol fundamental en la miniaturización de los folículos pilosos de los andrógenos potentes testosterona y dihidrotestosterona (DHT), la enzima 5 α reductasa (5 α R) (responsable de la conversión de testosterona en DHT) fue investigada en la patogénesis. Sin embargo, no se encontró evidencia de que los genes para ambas isoformas (SRD5A1 y SRD5A2) estuvieran involucrados en la genética de AGA ^(3,7).

4.1.2 Andrógenos

4.1.2.1 Metabolismo de las hormonas esteroideas

Las hormonas esteroideas se sintetizan a través del metabolismo del colesterol y se agrupan en dos clases: corticoesteroides y esteroides sexuales. Los andrógenos se encuentran dentro de este último grupo y son producidos por la corteza de las glándulas suprarrenales, los ovarios, los testículos, la placenta, el cerebro y la piel. El control de su producción varía en los distintos órganos productores. La producción a nivel de los ovarios es regulada por el hipotálamo a través de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) la cual estimula a la adenohipófisis que secreta en turnos hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH). La LH actúa en las células de la teca ováricas y permiten la conversión de colesterol en androstenediona y testosterona. Mientras una parte de las mismas son liberadas a la circulación, el resto es convertido en estrógenos por las células de la granulosa ováricas. La producción de andrógenos a nivel de las glándulas suprarrenales es regulada por la secreción hipotalámica de hormona liberadora de ACTH (CRH) y por la secreción de adrenocorticotrofina (ACTH) por la adenohipófisis. La ACTH estimula la producción de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona. DHEA es sulfatada y convertida en dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) que actúa como un reservorio de andrógenos, tiene vida media más larga que DHEA y es el mejor marcador de producción de andrógenos adrenales.

Por su parte, la producción de esteroides sexuales en la piel no está bajo el control del hipotálamo. La piel puede producirlos de novo a partir de colesterol. Las glándulas sebáceas contienen las enzimas 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, involucradas en la síntesis de testosterona. Sin embargo, la mayoría de la testosterona y DHT producida por la piel deriva de la DHEA-S, DHEA, androstenediona y estradiol circulantes ⁽²⁶⁾. El metabolismo de estos andrógenos débiles en la unidad pilosebácea comienza con desulfatación de la DHEA-S a DHEA por la acción de la enzima esteroide -sulfato sintetasa en la

papila dérmica. Luego la enzima 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β -HSD) convierte la DHEA en androstenediona en la glándula sebácea y la papila dérmica. Subsecuentemente la androstenediona es convertida en testosterona por la enzima 17β -reductasa ⁽⁷⁾.

La enzima 5α R es responsable de la conversión de testosterona a DHT y tiene 2 isoenzimas: Tipo I, que se encuentra en varios órganos andrógeno-independientes como hígado y cerebro, a nivel de la piel está en los sebocitos (especialmente faciales), glándulas sudoríparas, queratinocitos y fibroblastos dérmicos, y la tipo II que se encuentra predominantemente en órganos andrógeno-dependientes como epidídimo y próstata y a nivel de la piel se ubica principalmente en los folículos pilosos ^(7,26). De esta forma, la piel contiene todo el equipamiento enzimático necesario para el metabolismo androgénico y puede ser considerada como un órgano periférico que sintetiza localmente cantidades significativas de andrógenos con acciones paracrinas o intracrinas. La formación autónoma de andrógenos la habilita a ajustar sus niveles según las necesidades locales ⁽⁷⁾. Los andrógenos también se forman por la conversión periférica de precursores esteroides u otros andrógenos a nivel del hígado y otros tejidos periféricos que, además de la piel, incluyen el tejido adiposo ⁽²¹⁾.

Entre los andrógenos circulantes, DHEA-S, DHEA y androstenediona son considerados “prohormonas” débiles que se convierten en los andrógenos más potentes testosterona y DHT. La DHT resulta cinco veces más afín al AR que la testosterona, por lo tanto, la DHT es la que posee la mayor actividad androgénica ⁽⁸⁾.

La actividad de los andrógenos también se encuentra mediada por su unión a albúmina y a las globulinas ligadoras de hormonas sexuales (SHBG). La mayoría de la testosterona, DHT y estrógenos circulantes se encuentran unidas a SHBG siendo de esta forma inactivas ⁽²⁶⁾. DHEA y DHEA-S circulan mayormente de forma libre y la androstenediona circula débilmente unida a albúmina. Sólo los andrógenos

libres pueden interactuar con los AR en los tejidos diana y menos del 2% de la testosterona circulante se encuentra en ese estado ⁽²¹⁾.

Una vez formadas, la testosterona y la DHT pueden ser removidas convirtiéndolos de nuevo a esteroides más débiles o pueden ser metabolizadas a través de otra vía enzimática a estrógenos por la vía del citocromo P450 aromatasa. La actividad de la aromatasa se detecta en los folículos pilosos, y su expresión en la vaina radicular externa de los folículos pilosos terminales en la fase anágena y en las glándulas sebáceas sugiere un sistema local de balance para andrógenos y estrógenos y que los folículos pilosos son a la vez órgano diana como fuente de estrógenos ⁽⁷⁾. La aromatasa convierte la androstenediona en estrona y la testosterona en estradiol, ejerciendo así una acción anti-androgénica, por lo que podría ejercer un efecto protector sobre el desarrollo de calvicie (Figura 2).

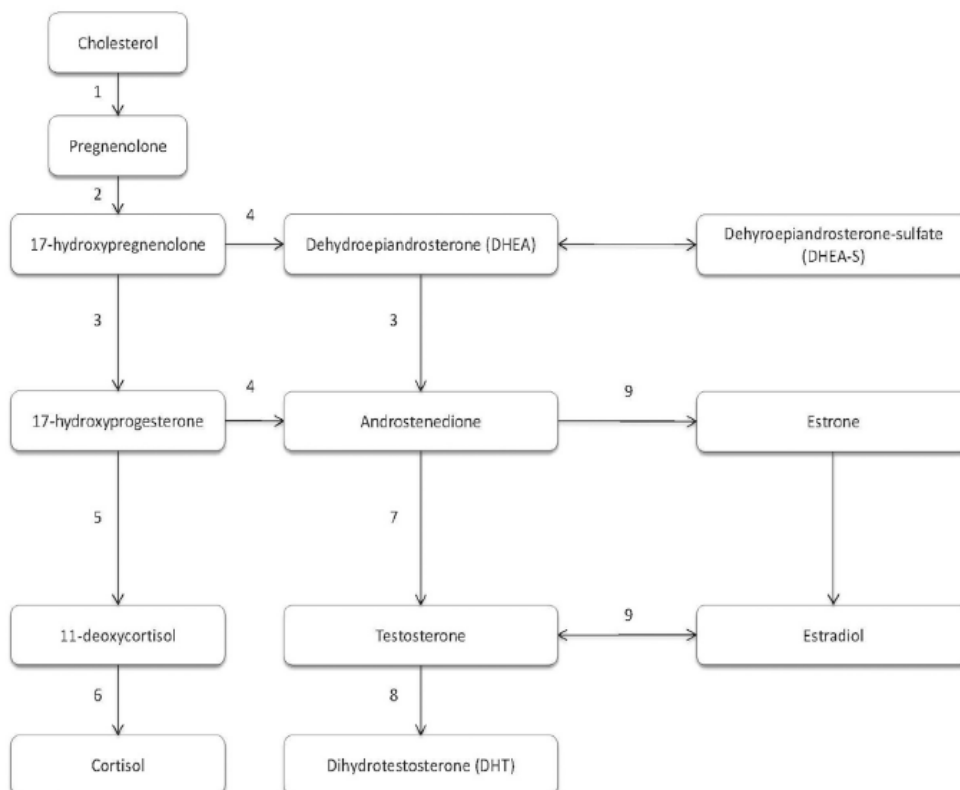


Figura 2: Metabolismo de los esteroides ⁽²⁶⁾ (1) Colesterol desmolasa (2) 17 α -hidroxilasa (3) 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (4) 17,20- desmolasa (5) 21- hidroxilasa (6) 11 β -hidroxilasa (7) 17 β -reductasa (8) 5 α -reductasa (9) Aromatasa

4.1.2.2 Función de los andrógenos en la piel

La piel produce andrógenos y también es modificada por ellos, produciendo sus efectos a través de la unión a receptores androgénicos (AR). La mayor densidad de AR en la piel está en las células basales y sebocitos. También se encuentran en las células de la papila dérmica (DPC), la vaina radicular externa del folículo piloso, glándulas sudoríparas, endotelio, células de músculo liso y queratinocitos epidérmicos y foliculares. Como en los folículos pilosos estos no se localizan en las células epiteliales sino en la papila dérmica, estas últimas son las células diana principales para la acción de los andrógenos, de hecho, las DPC de los folículos pilosos del cuero cabelludo calvo contienen significativamente mayor cantidad de AR que aquellos de folículos no calvos. La testosterona y la DHT, y en menor grado la androstenediona y la DHEA, se unen a los AR en el citoplasma produciendo un cambio en la conformación proteica del mismo y luego el complejo es traslocado al núcleo de la célula donde actúa como un factor transcriptor, aumentando la expresión de genes que contribuyen al fenotipo androgénico ⁽²⁶⁾. Los AR pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares de hormonas esteroideas ⁽²¹⁾. Co-reguladores asociados a los AR podrían explicar la diferencia regional en el crecimiento folicular en respuesta a la estimulación androgénica. Hic-57ARA55, un factor de crecimiento transformador $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) inducible co-activador de AR, presenta una expresión mayor en DPC de sitios andrógeno- sensibles, sugiriendo que puede mejorar la sensibilidad a andrógenos en las DPC. Es por todo esto que se cree que la sensibilidad a los andrógenos de los folículos pilosos está regulada por pre-receptores, actividad de la $5\alpha R$, los AR y por post-receptores co-activadores de andrógenos ⁽⁷⁾.

A través de este mecanismo, los andrógenos ejercen distintos efectos en la piel, tanto en procesos fisiológicos como patológicos, siendo los principales reguladores hormonales del crecimiento del pelo y de la producción y secreción de sebo ⁽²¹⁾. A nivel de las glándulas sebáceas los andrógenos estimulan su proliferación con mayor producción de sebo. La estimulación androgénica del folículo piloso resulta

más compleja ya que sus efectos en ellos pueden ser significativamente variables: dependiendo del sitio corporal y su contenido de AR y 5 α R, su acción incluye diferenciación de pelo velloso en pelo terminal o viceversa (miniaturización de folículos pilosos) y prolongación de la fase anágena (pelo más largo y grueso). El pelo velloso se encuentra en partes corporales andrógeno-sensibles antes de la pubertad. La elevación en la producción de andrógenos que tiene lugar luego de la pubertad promueve el aumento del diámetro y longitud de las fibras capilares, aumento del tamaño del folículo piloso, conversión de vellos en pelos terminales y mayor duración de la fase anágena. Pelos no sexuales en áreas como pestañas, cejas y regiones laterales y occipitales del cuero cabelludo, son relativamente independientes de los efectos de los andrógenos. Los pelos sexuales en ambos sexos tales como triángulo pubiano inferior, axilas, antebrazos y piernas, aunque resultan bastante sensibles a los andrógenos, son terminales incluso en presencia de niveles circulantes bajos de los mismos. Estas áreas empiezan a desarrollar pelo terminal en la pubertad temprana. Pelos sexuales en otras áreas del cuerpo responden a andrógenos, pero sólo cuando sus niveles son significativamente elevados, incluyendo labio superior, barbilla, pecho, abdomen, espalda, muslos y brazos. Finalmente, y en contraposición con lo anterior, en sujetos genéticamente susceptibles, los andrógenos pueden causar supresión del crecimiento del pelo y miniaturización de los folículos pilosos a nivel de áreas determinadas del cuero cabelludo, característica principal de la AGA ^(21,26). Como los folículos están expuestos a la misma cantidad de hormonas circulantes, esta paradoja puede explicarse por la variable expresión genética en respuesta a los andrógenos en las distintas partes del cuerpo ⁽⁷⁾.

4.1.2.3 Papel de los andrógenos en el desarrollo de AGA

La acción de los andrógenos en los folículos pilosos depende de su biodisponibilidad local. Aunque la mayoría de los hombres con AGA tienen concentraciones normales de andrógenos circulantes, localmente se producen mayores cantidades de testosterona y DHT ⁽⁷⁾. El cuero cabelludo predispuesto exhibe niveles altos de DHT

con un incremento en la expresión de AR. Se produce una comunicación entre la papila dérmica y las células de los folículos pilosos bajo la influencia de andrógenos que resulta en la secreción de distintos factores desde la papila dérmica que causan terminación prematura de la fase anágena y entrada a la fase catágena. La fase catágena se sucede como consecuencia de la disminución de factores que mantenían el anágeno como factor de crecimiento símil-insulina (IGF-1), factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Además, un aumento de citoquinas como factor de crecimiento transformador beta ($TGF\beta 1$), interleucina 1a (IL-1a) y factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) promueven la apoptosis y presentan efectos inhibidores en el crecimiento del pelo ^(7,8,24). $TGF\beta 1$ es conocido como un inductor de la fase catágena en el ciclo del pelo, y juega un rol importante en el comienzo temprano de la misma que se ve en la AGA ⁽⁷⁾.

Tres áreas del cuero cabelludo son típicamente afectadas: región parietal, vértex y región frontal media, ya que los folículos en esas zonas son andrógenos -sensibles debido a una expresión aumentada de AR, mientras que las regiones occipital y temporal contienen folículos andrógenos- insensibles ⁽²⁴⁾.

4.1.3 Factores ambientales y de estilo de vida

Pacientes con historia familiar de AGA deben ser advertidos de que sus estilos de vida y su medioambiente pueden exacerbar la disfunción. La producción excesiva de radicales libres por el metabolismo, las exposiciones ambientales (RUV, polución, irritantes químicos, microorganismos), y los estilos de vida (tabaquismo) son ejemplos de estrés oxidativo que impactan en el pelo. De esta forma, modificaciones del comportamiento humano podrían potencialmente disminuir la extensión de las manifestaciones clínicas.

Algunos factores como exposición solar, polución y microbiota cutánea podrían ser en parte responsables de la microinflamación. La fotoactivación que ejerce la radiación ultravioleta (RUV) sobre las porfirinas producidas por *Propionibacterium*

sp. en el conducto pilosebáceo, produce un aumento de radicales libres y consecuente injuria oxidativa de los tejidos y microinflamación perifolicular.

El cuero cabelludo, incluso cubierto por una densidad pilosa normal, sufre el impacto de la RUV. La exposición UV puede incrementar la severidad de algunos desórdenes del pelo, como la AGA. Algunos efectos de la RUV son efluvio telógeno agudo, microinflamación perifolicular y producción de radicales libres y citoquinas proinflamatorias.

En cuanto a los efectos del tabaco sobre el ciclo del pelo, este lleva a la producción de radicales libres lo que facilita la entrada de DHT en las células de la papila dérmica y la liberación de citoquinas proinflamatorias desde los queratinocitos foliculares, inhibiendo el crecimiento del pelo. El tabaco produce además daños en la circulación y eventual isquemia local, comprometiendo la nutrición del folículo piloso. Finalmente, también puede favorecer el adelgazamiento del pelo andrógeno-dependiente a través de la hidroxilación de estradiol y la inhibición de la enzima aromatasa ⁽⁸⁾.

El estrés oxidativo es otro candidato para explicar la patogénesis de AGA, dado que las DPC de hombres con AGA experimentan una senescencia prematura in vitro comparado con DPC occipitales en respuesta a estrés ambiental. Altera significativamente la morfología de las DPC, su migración, proliferación, senescencia y señalización TGF- β . Las DPC en calvos fueron significativamente más sensibles al estrés oxidativo que las DPC occipitales y secretan niveles más altos de reguladores negativos del crecimiento del pelo (TGF- β 1 y β 2) en respuesta a ello ⁽⁷⁾.

4.1.4 Microinflamación

Evidencias científicas sugieren que en adición a los cambios andrógeno-dependientes del ciclo del pelo, AGA se asocia con una inflamación microscópica folicular crónica, lenta y usualmente asintomática, siendo esto un factor agravante

y considerado un cofactor en su etiología ^(24,27). El término microinflamación se usa para diferenciarlo de la inflamación que se produce en las alopecias cicatrizales. La frecuencia de este proceso es variable. Mientras signos leves de inflamación perifolicular se ven en un 76% de los pacientes con AGA y también en un 30% de controles normales, niveles más avanzados de inflamación con depósito concéntrico de colágeno (fibrosis perifolicular) se ve en pacientes con AGA pero no en controles normales ⁽⁸⁾. Se trata de un infiltrado inflamatorio linfocitario en la región peri-infundibular. El hecho de que este proceso ocurra en la parte superior del folículo sugiere que los factores causales podrían afectar esta región. Este escenario inflamatorio puede ser causado o disparado por la flora microbiana (tales como *Propionibacterium sp.*; *Staphylococcus sp.*; *Malassezia sp.*), estrés oxidativo y toxinas. Otros factores incluyen el envejecimiento, tabaco, radiación UV y contaminación ambiental. Dichos factores llevan a la formación de radicales libres de oxígeno que dañan los folículos y pueden causar, como consecuencia final, atrofia folicular sin capacidad de regeneración del folículo piloso ^(3,24).

La inflamación sistémica y crónica presente en los pacientes con síndrome metabólico puede explicar porque estos sujetos tienen una predisposición mayor de mostrar signos de AGA. Esta condición comprende obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión arterial, tolerancia a la glucosa alterada llevando a hiperinsulinemia e hiperaldosteronismo. Los niveles elevados de insulina inducen vasoconstricción y consecuentemente se puede comprometer el soporte nutricional del folículo piloso. Además, la insulina favorece el efecto de la DHT sobre los folículos, contribuyendo al proceso de miniaturización de los mismos ⁽⁸⁾.

4.2 PROCESO DE MINIATURIZACIÓN DE LOS FOLÍCULOS PILOSOS

Todos los factores etiopatogénicos antes descritos conducen finalmente a la miniaturización folicular, que es el rasgo distintivo de AGA, e implica el ascenso de los folículos desde la dermis reticular a la dermis papilar, de forma que las unidades foliculares, usualmente largas y con pelos terminales, se vuelven más chicas y con pelos vellosos, produciendo una progresiva disminución de la densidad pilosa ⁽⁸⁾. Esto resulta de una alteración en la dinámica del ciclo del pelo: la duración de la fase anágena se reduce gradualmente y la de la fase telógena aumenta. Como la duración de la fase anágena determina el largo del pelo, los nuevos pelos anágenos se vuelven más cortos, al tiempo que hay una reducción de los mismos y un aumento relativo de pelos telógenos ^(7,9,24). La miniaturización es pensada como un proceso gradual, que se amplifica con cada nuevo ciclo del pelo, pero también puede producirse como un proceso abrupto que afectan a un pequeño porcentaje de folículos a la vez (Figura 3) ⁽⁹⁾.

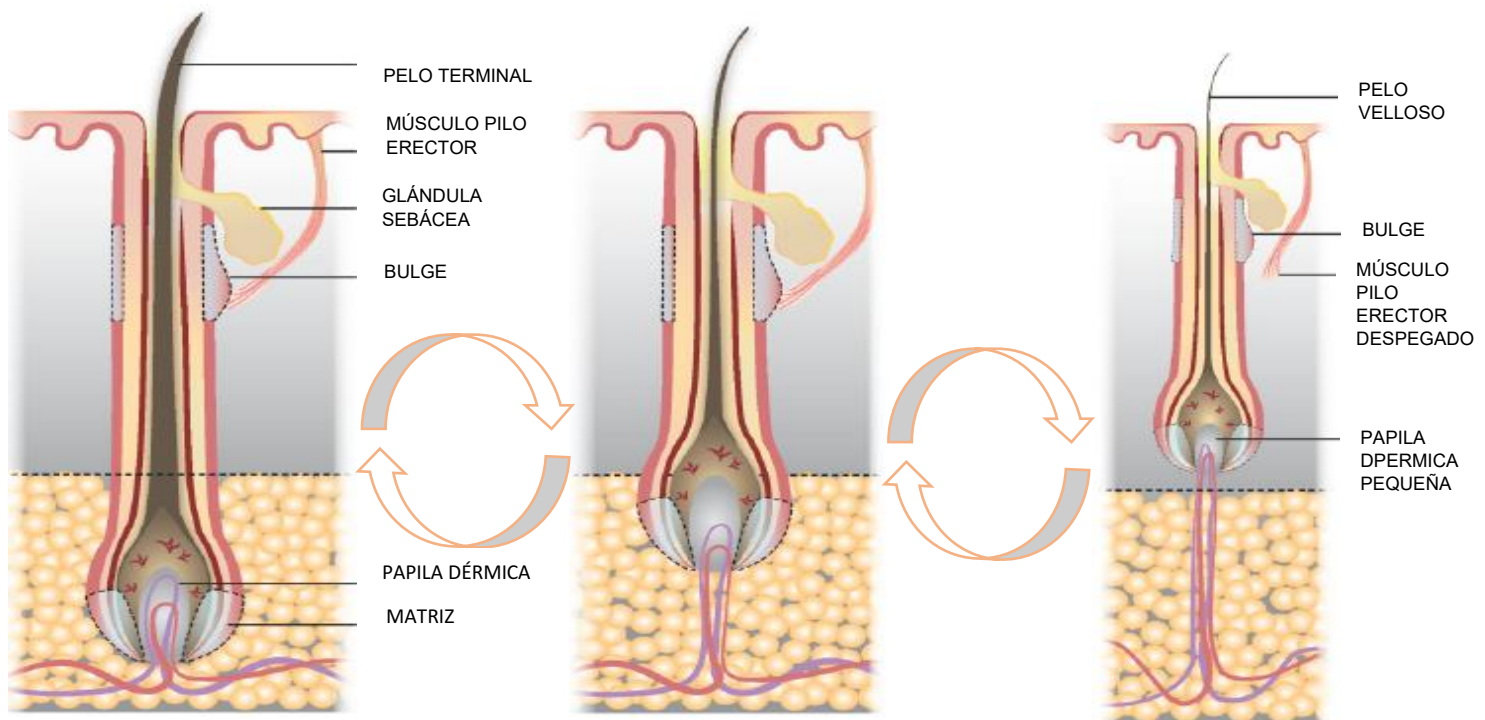


Figura 3: Proceso de miniaturización ⁽⁹⁾

Si bien la teoría de la miniaturización folicular explica la disminución en la densidad pilosa en el área de cuero cabelludo afectada por AGA, otra explicación de la misma, es el aumento en la duración de la fase kenógena. Se piensa que el aumento de folículos en kenógeno puede ser más importante para la disminución de la densidad pilosa que la miniaturización. Incluso estudios realizados luego de un año de tratamiento de AGA concluyen que el recrecimiento se inicia mucho más por el pase de folículos kenógenos a anágenos que por el incremento de la actividad de los folículos miniaturizados. Ambos procesos suelen ocurrir juntos ⁽⁸⁾.

Los distintos factores involucrados en AGA mediante distintas vías alteran las señales de entrada y duración de las distintas fases del ciclo del pelo, siendo los andrógenos los más estudiados y dilucidados a este nivel. Estos se han relacionado directamente con algunos reguladores de la entrada en fase anágena y a factores controladores de la fase catágena, pero es probable que vías de crecimiento e inhibición andrógeno- independientes también jueguen un rol en el folículo piloso, ya que el ciclo del pelo no retorna a la normalidad incluso después de remover el efecto inhibitor de los andrógenos (por ejemplo, la castración post puberal no revierte del todo la AGA, simplemente congela su extensión) ⁽⁹⁾.

Las señales precisas, mediadores y secuencia de eventos que permiten la progresión de una fase a otra del ciclo del pelo no están totalmente dilucidadas, pero han recibido mucha atención en la última década. A continuación, se describen las señales conocidas y su interacción con algunos factores responsables de AGA (Figura 4):

4.2.1 Factores que controlan la entrada en anágeno y su duración

Los folículos en telógeno se encuentran en un estado refractario que los habilita a conservar el tallo piloso por periodos extensos de tiempo con mínimo gasto de energía. Eventualmente este estado refractario es reemplazado por una fase competente que prepara al folículo para reiniciar el ciclo del pelo. El cambio entre la

fase telógena temprana refractaria y la tardía competente es gobernada por las proteínas morfogénicas óseas (BMP), una familia de genes morfológicos que cumplen papeles fundamentales en todos los sistemas orgánicos, incluidos los folículos pilosos. Los folículos en reposo están expuestos a altos niveles de BMP-2 y BMP-4 producidas por el macroambiente cutáneo o células fuera del folículo y por la papila dérmica (DP). La alta actividad de BMP junto con factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) 18 mantienen a los folículos en **estado refractario**, asegurando que sean capaces de responder a estímulos regenerativos como la vía de señalización Wnt.

Más tarde en la fase telógena, un aumento en antagonistas BMP (ejemplo: noggin, follistatin, bambi), un descenso en los niveles de FGF-18 y un aumento en la actividad Wnt, impulsan a los folículos de la fase refractaria hacia la regeneración folicular. Los antagonistas BMP no han sido aún bien estudiados, pero representan un interesante punto de intervención para dirigir a los folículos en reposo hacia la fase anágena. La vía Wnt/ β -catenina es una de las vías moleculares más tempranas que regulan positivamente el ciclo del pelo. Las proteínas Wnt se unen a receptores de la membrana celular y, mediante una serie de señales, inhiben la degradación de la β -catenina citoplasmática. Esta última entonces se transloca al núcleo, forma un complejo con la familia LEF/TCF de factores de transcripción y produce la expresión de genes.

En la preparación de los folículos para la **transición de telógeno a anágeno**, uno de los eventos iniciales es la producción de FGF-7 y FGF-10 por la DP. Estos factores juntos al aumento de los antagonistas BMP inician la vía de señalización Wnt/ β -catenina en las células madre capilares (stem cell) e inducen su proliferación y diferenciación en células progenitoras que producen el crecimiento descendente del folículo y la producción del tallo piloso. Luego, al entrar en anágeno, la vía Wnt/ β -catenina también produce una proliferación similar en las células del bulge, subrayando el rol central de este en el proceso de regeneración. De esta forma, las señales desde la papila dérmica instruyen a las células madre a iniciar las etapas

tempranas de la regeneración y a las células del bulge a sostener luego el proceso. Antagonistas naturales de Wnt han sido identificados pudiendo limitar el efecto promotor de crecimiento de las mismas. Así, Dickkopf 1 (DKK-1) está elevado en pacientes con AGA. Otro antagonista identificado es DKK-2. De manera interesante, los andrógenos parecen impactar en ambos, las vías de señalización Wnt/ β -catenina y en sus antagonistas. In vitro, el receptor de andrógenos es capaz de enlazar y secuestrar β -catenina siendo este efecto DHT- específico, y su unión puede inhibir la señalización Wnt. Por otra parte, DKK-1 es uno de los genes más importantes expresados por las células de la papila dérmica de cueros cabelludos calvos en respuesta a tratamiento con DHT. No es sabido aún si ambos, la inhibición de la señalización Wnt/ β -catenina o mejorar su antagonismo, son requeridos por los andrógenos para limitar la progresión del ciclo del pelo, pero queda claro que los andrógenos alteran los factores secretados por las DPC involucrados en la normal diferenciación de las stem cells de los folículos pilosos. La vía de Wnt/ β -catenina ha sido propuesta como la más involucrada en la patogénesis de AGA dado esta posible interacción con los andrógenos ⁽⁷⁾. A pesar de su rol central en el ciclo del pelo, Wnt es también un proto-oncogen activado en muchos tipos tumorales.

Las prostaglandinas (PG) son una familia de mediadores lipídicos con efectos pleiotrópicos en la hemostasia, inflamación, dolor, presión ocular y otros y también tendrían un rol en la modulación del ciclo del pelo. Dentro de los diferentes miembros de esta familia, PGE2 y PGF2 α son conocidos como factores promotores del crecimiento del pelo. Los niveles de PGE2 aumentan al inicio de la fase anágena.

Miembros de la familia de factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF) son cruciales para el correcto desarrollo y ciclo de los folículos pilosos. FGF-7 y FGF-10 presentan picos en anágeno mientras los niveles de FGF-5 y FGF-22 son mayores justo antes de la entrada en la fase catágena y la expresión de FGF-13 y FGF-18 parece estar restringida al telógeno. FGF-7 y FGF-10 son expresadas por la papila dérmica en el telógeno tardío y proveen una señal temprana para las células

capilares germinales para su proliferación. De todas formas, distintas observaciones sugieren que FGF-7 requiere de factores adicionales para producir la entrada en anágeno.

El factor de crecimiento símil- insulina (IGF-1) comparte homología estructural con la insulina y es un potente mitógeno que promueve el crecimiento y supervivencia celular en muchos tejidos. Es un factor esencial para la óptima elongación del tallo piloso en ensayos hechos de cultivos de folículos pilosos. En los folículos pilosos, se producen picos de IGF-1 en anágeno con un descenso gradual en catágeno y telógeno, implicando funciones promotoras del crecimiento y/o efectos anti-apoptóticos. In vitro, el tratamiento con IGF-1 en folículos pilosos humanos induce la expresión de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) A y B, dos promotores anágenos, y mediante mecanismos anti-apoptóticos, resulta en un porcentaje mayor de pelos en anágeno ⁽⁹⁾.

4.2.2 Factores que controlan la fase catágena

La regresión de los folículos normales durante la fase catágena se produce por un proceso mediado por apoptosis. Esta podría jugar un rol en la miniaturización folicular, pero su asociación con AGA en hombres es controversial. La apoptosis es un proceso complejo regulado por una cascada proteolítica intracelular mediada principalmente por la familia de las casapasas. Las caspasas iniciadoras (caspasa 8 y caspasa 9) se observan en la porción superior del folículo, pero los activadores de esta vía aún no fueron identificados ⁽²⁷⁾.

Los factores de crecimiento transformador (TGF) son una familia de citoquinas que controlan el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y apoptosis celulares, mostrando a veces un perfil inhibitorio. Miembros de la familia TGF- β han sido identificados en los folículos pilosos y el impacto negativo como factor pro-apoptótico está bien establecido, siendo así un marcador de la fase catágena. Consistente con sus efectos negativos en el crecimiento del pelo, los andrógenos también estimulan la producción de TGF- β 1 tanto en las células de la papila dérmica como en los fibroblastos dérmicos. TGF- β 2 también ha sido implicado en la

regulación de la fase catágena dado que su adición en cultivos de folículos pilosos resulta en una entrada rápida en catágeno y los anticuerpos contra TGF- β 2 revierten la inducción a catágeno ^(9,28).

Ciertas prostaglandinas (PG) presentan efectos de inhibición del crecimiento del pelo. En concordancia con ello, estudios recientes sugieren que los niveles de PGD2 están elevados en cuero cabelludo de hombres calvos ⁽⁹⁾. PGD2 es sintetizado por la enzima prostaglandina D2 sintetasa expresada en la vaina radicular externa inferior al bulge. Tiene dos receptores conocidos, GPR44 y PTGDR. La presencia de GPR44 es necesaria para la inhibición del crecimiento del pelo a través de PGD2: su unión al receptor GPR44 expresado en los folículos pilosos induce miniaturización de los mismos, previniendo la maduración de stem células a células progenitoras y de vellos a pelos terminales ⁽²⁴⁾. No está claro si la vía de los andrógenos comparte algún nexo común con la vía de PGD2 o si ambos de forma separada contribuyen a la inhibición del crecimiento del pelo. Sin embargo, queratinocitos humanos tratados con PGD2 convierten el andrógeno débil androstenediona en testosterona y las células de la papila dérmica aumentan sus niveles de receptores androgénicos ante el tratamiento con PGD2, sugiriendo la posibilidad de que la vía de las PG se encuentre por arriba del receptor androgénico.

Algunos miembros de la familia de FGF ejercen un efecto inhibitor sobre el crecimiento del pelo. FGF-5 inhibe la fase anágena y promueve la entrada en catágeno.

Existen otras vías de señalización y factores involucrados en el ciclo del pelo, incluyendo regulación neuro endócrina y circadiana. Por ejemplo, la vía JAK/STAT, la principal vía de señalización para una amplia gama de citoquinas pro-inflamatorias, se ha transformado en un target posible en el tratamiento de alopecia areata (AA) y los inhibidores JAK ha mostrado un importante éxito inicial para esta patología. La vía JAK/STAT también se piensa que regula la quiescencia de los folículos durante el telógeno y el bloqueo de esta vía en ratones conduce a la

activación de la fase anágena, debiéndose investigar el posible rol de sus inhibidores en AGA ⁽⁹⁾.

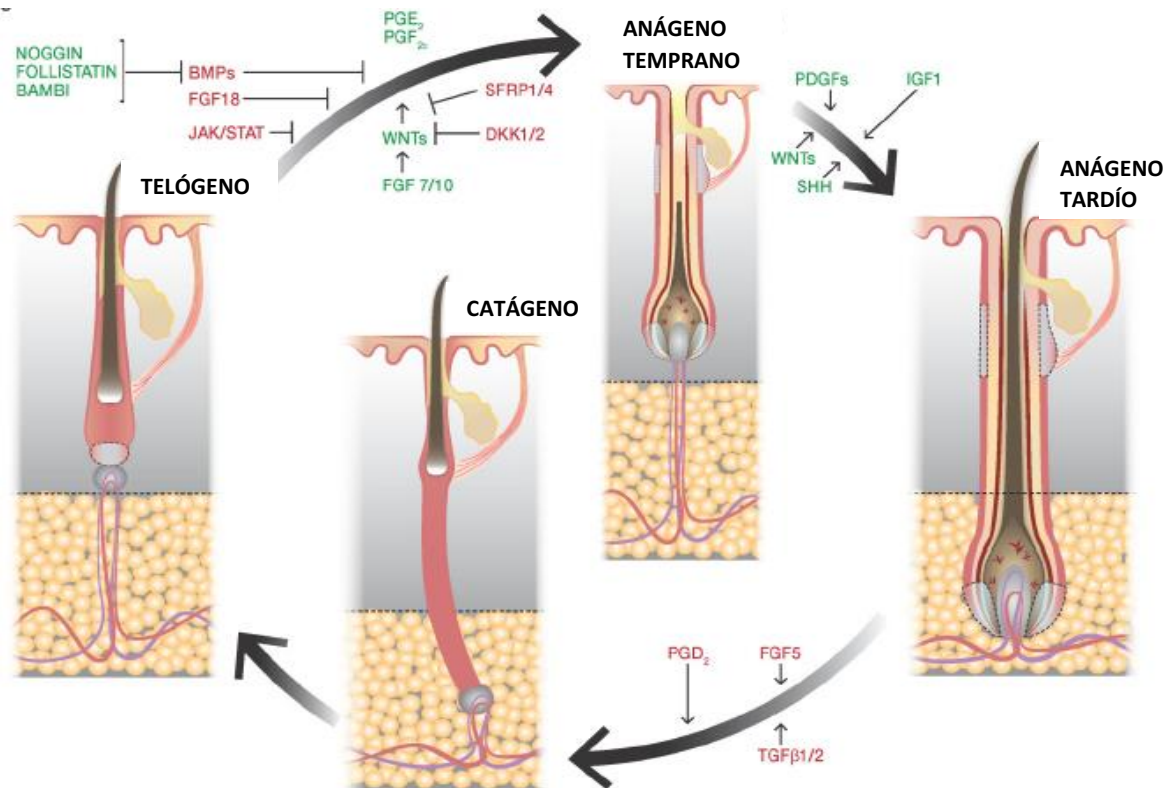


Figura 4: Factores y señales que conducen la transición entre las distintas fases del ciclo del pelo ⁽⁹⁾

4.3 CONSIDERACIONES SOBRE FACTORES ETIOPATOGÉNICOS Y FISIOPATOLOGÍA DE LA PÉRDIDA DE PELO EN PATRÓN FEMENINO (FPHL)

FPHL y AGA en hombre comparten una vía final común que causa reducción de la duración de la fase anágena y regresión folicular con remplazo gradual de pelos terminales por vellos ^(2,3), pero los conocimientos actuales sugieren que la etiología no es necesariamente la misma en ambos sexos. A pesar de su elevada frecuencia, la patogénesis de FPHL no ha sido aun completamente dilucidada, existiendo evidencias de que factores genéticos, hormonales y ambientales estarían involucrados.

Aunque el rol de los andrógenos ha sido bien establecido en la patogénesis de AGA en hombres, su rol en FPHL es menos clara. Se asume que es un trastorno andrógeno- mediado ya que mujeres con desórdenes de hiperandrogenismo como poliquistosis ovárica (PO) e hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC), con frecuencia desarrollan FPHL a edades tempranas. Además, los cambios hormonales de la menopausia, que incluyen un aumento de andrógenos y un descenso de estrógenos, llevan a una disminución del diámetro del pelo, de la tasa de crecimiento y de la duración de la fase anágena ⁽²⁶⁾. Sin embargo, FPHL puede producirse incluso en ausencia de andrógenos. Sumado a esto, el bloqueo farmacológico de la acción de la enzima 5 α R con finasteride y dutasteride, incluso usando dosis más elevadas que en hombres, muestran resultados menos consistentes en el tratamiento de FPHL ⁽³⁾. Los andrógenos circulantes principales en las mujeres normo androgénicas son, en orden descendiente, DHEA-S, DHEA, androstenediona, testosterona y DHT. Estos andrógenos son esenciales en el desarrollo de desórdenes cutáneos andrógeno- dependientes, que incluyen acné, hirsutismo y FPHL. Sin embargo, la presencia de dichas patologías no necesariamente presagia anomalías androgénicas ni desórdenes endocrinológicos asociados con excesos de andrógenos (PO y HSRC) ⁽²⁶⁾. Por todo ello, es probable que factores no-androgénicos no identificados aún jueguen un rol en patogénesis de FPHL.

En mujeres con FPHL que no tienen elevación de los niveles de andrógenos, una predisposición genética podría estar involucrada. Esto permitiría que niveles circulantes normales de andrógenos actúen en las células diana de los folículos, las cuales están especialmente sensibilizadas por la presencia de AR. Al igual que en los hombres, la pérdida de pelo en mujeres es una condición poligénica y multifactorial con la adición de influencia de factores ambientales ⁽²⁾. Pacientes con FPHL reportan frecuentemente familiares afectados (40-54%), especialmente en aquellos casos de presentación clínica temprana (menos de 40 años). Hay menos evidencias de la participación del gen del receptor androgénico (AR) en la

fisiopatología de FPHL que en AGA masculina. No se ha encontrado relación entre la presencia de restricción del fragmento STUL y FPHL. Sin embargo, al igual que en los hombres, el número de repeticiones CAG en el primer exón del gen de AR se relaciona de manera inversa con FPHL: un número pequeño de repeticiones se asocia con riesgo aumentado de padecer FPHL, mientras que un número largo de repeticiones se asocia con un riesgo bajo. En mujeres con FPHL, especialmente mujeres jóvenes, se ha identificado un polimorfismo en un nucleótido no funcionante (rs4646) del gen que codifica la aromatasa (CYP19A1) ⁽³⁾.

En cuanto al proceso de microinflamación considerado un cofactor etiológico de AGA, un estudio realizado con biopsias de cueros cabelludos de pacientes con FPHL y controles, concluyó que existía una apoptosis más evidente en los folículos miniaturizados de las pacientes con FPHL y, más aún, que esta se relacionaba con el infiltrado inflamatorio perifolicular. Esto sugiere que la inflamación podría tener un rol en la patogénesis de la enfermedad a través de la activación de la vía extrínseca de la apoptosis ⁽²⁷⁾. Aunque la microinflamación ha sido identificada en AGA y FPHL, la forma en que participa del proceso de miniaturización no es claro ^(3,27).

Factores externos podrían ser importantes en el desarrollo de FPHL. Un estudio en 2012 realizado en E.E.U.U con 98 gemelas idénticas, planteó varios factores posiblemente relacionados con FPHL: niveles de testosterona, stress, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, múltiples matrimonios, falta de fotoprotección, bajos ingresos y poca actividad física, sin poder determinar su rol causal en FPHL ⁽³⁾. Factores ambientales como exposición a RUV, polución, drogas y *Malassezia spp.* son importantes en la fisiopatología de FPHL, especialmente promoviendo un microambiente oxidativo en el folículo piloso ⁽²⁷⁾.

En el caso de las mujeres, es importante tener en cuenta enfermedades endócrinas que se manifiestan con signos de hiperandrogenismo, entre ellas la más comúnmente asociada a FPHL es el síndrome del ovario poliquístico y menos frecuentemente la hiperplasia suprarrenal congénita ⁽²⁶⁾. El síndrome metabólico, también aparece frecuentemente asociado a FPHL. Una asociación entre niveles

de ferritina y FPHL es controversial: algunos estudios han encontrado valores disminuidos de ferritina en pacientes con FPHL ⁽²⁾.

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AGA se caracteriza clínicamente por el reemplazo de pelo terminal por vellos, con un progresivo adelgazamiento del pelo, usualmente con patrones específicos de distribución tanto en hombres como en mujeres. Esto lleva a una disminución de la densidad pilosa con reducción del volumen total de pelo, haciendo que el cuero cabelludo se vuelva más visible. Si no es tratada, progresa lentamente pudiendo producir en hombres calvicie total, lo cual no suele ocurrir en las mujeres. A continuación, se describen los patrones de alopecia observados según sexo:

5.1 PATRÓN MASCULINO

Es el patrón observado más frecuentemente en hombres, y sólo ocasionalmente en mujeres. Inicia con una recesión de la línea frontal de implantación del pelo, y luego se produce adelgazamiento y pérdida de pelo en regiones bitemporales y fronto-parietal, que finalmente se fusionan con la afección del vértex ^(6,29). El área posterior del cuero cabelludo suele no estar afectada ya que en esta zona el pelo es resistente a la acción de andrógenos ⁽²³⁾. En estadios avanzados se puede producir una calvicie total con franjas de pelo residual a nivel occipital y temporal (Figura 5) ⁽¹⁾.



Figura 5: Presentación clínica AGA en hombres (patrón masculino) ^(1,22)

5.2 PATRÓN FEMENINO (FPHL)

La pérdida de pelo de patrón femenino tiene 3 manifestaciones clínicas principales⁽³⁰⁾:

- 1) Patrón Ludwig: Afinamiento difuso de las regiones interparietal y vértex con preservación de la línea de implantación anterior del pelo. Es el patrón que se presenta con más frecuencia en mujeres. Para categorizar su severidad se usan la escala de Ludwig de 1977 y la de Sinclair de 2006 (Figura 6)⁽⁶⁾.
 - 2) Patrón Olsen: Afinamiento de la región biparietal superior y vértex con acentuación frontal, lo que configura un patrón en forma de triángulo con base en la línea de implantación o también llamado en “árbol de navidad”. Se categoriza según la escala de Olson de 1999 (Figura 7)⁽⁶⁾.
 - 3) Patrón Hamilton: Recesión acentuada biparietal que puede acompañarse a veces de afección en vértex. Se ve típicamente en hombres (MAGA) pero ocasionalmente ocurre en mujeres (FAGA-M), aunque es poco común. Se utiliza la escala de Hamilton de 1951 modificada por Norwood en 1975 (Figura 8)^(2,3).
- Estos patrones pueden ocasionalmente verse en hombre. En mujeres es raro que el proceso acabe con calvicie total⁽²⁰⁾.

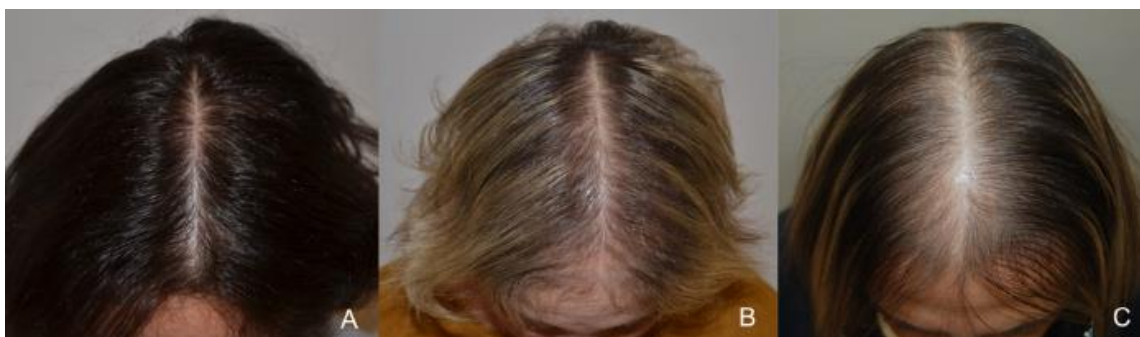


Figura 6: Presentación clínica típica de FPHL que comprometo la línea central con distintos grados de severidad (a-c)⁽³⁰⁾



Figura 7: Patrón en árbol de navidad ⁽³⁰⁾



Figura 8: Patrón de Hamilton en mujeres ⁽³⁰⁾

5.3 ESCALAS UTILIZADAS PARA EVALUAR SEVERIDAD DE LA ALOPECIA

Para documentar la extensión de la AGA se utilizan en la práctica clínica distintas escalas de patrones de distribución y gravedad: Hamilton-Norwood es la más aceptada para uso en hombres, mientras que en mujeres las más usadas son la escala de Ludwig, la de Sinclair y la Olsen o patrón en árbol de navidad. Aunque estas escalas resultan útiles en la práctica diaria, no existe una definición general aplicable a todos los pacientes para evaluar la extensión de la alopecia ^(6,10).

5.3.1 Escala de Hamilton- Norwood

Usada principalmente para la clasificación de la calvicie en hombres, ya que describe el curso que tiene AGA predominantemente en ellos, en los cuales la pérdida de cabello inicia con retroceso de la línea de implantación frontal y a nivel del vértex, y va progresando hasta que ambas zonas se unen. Esta clasificación consta de siete estadios (I-VII) (Figura 9).

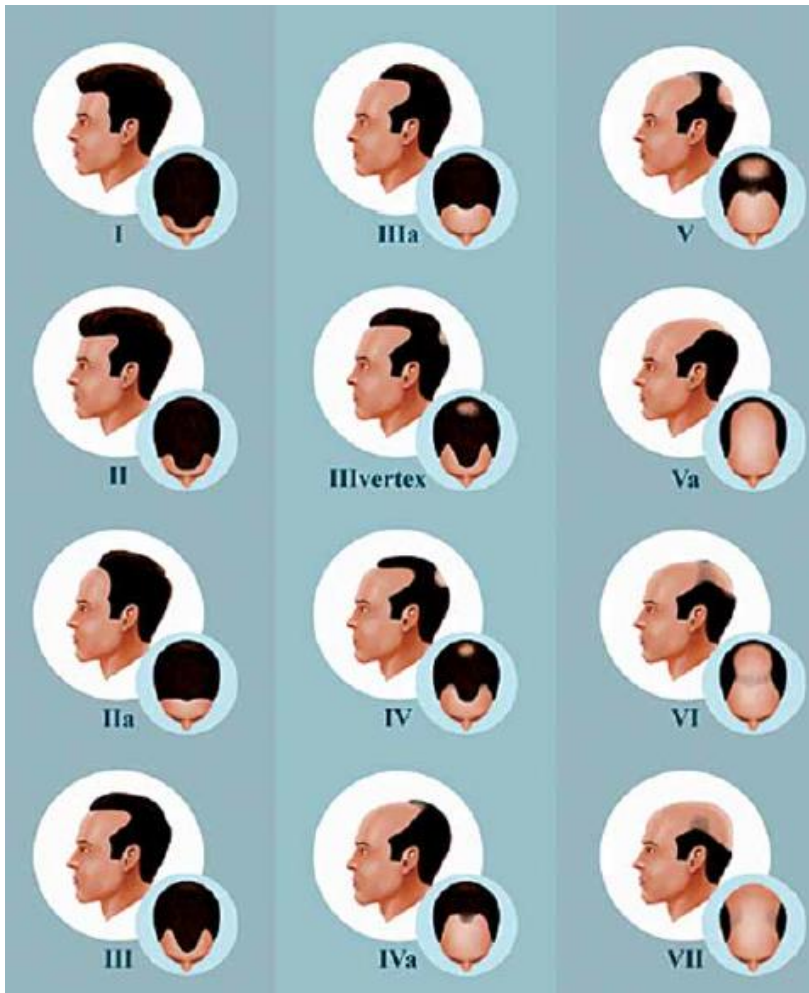


Figura 9: Escala de Hamilton-Norwood ⁽³⁾

5.3.2 Escala de Ludwig (Grados I a III)

Divide la alopecia en tres grados de severidad, desde el afinamiento leve en el grado I hasta la ausencia total de pelos en el área afectada en el grado III. Aunque es ampliamente usada, esta escala tiene limitaciones ya que no permite clasificar con precisión las etapas intermedias. Además, no resulta una herramienta útil para evaluar la respuesta terapéutica ya que, con el tratamiento, difícilmente se pueda retroceder una etapa completa de esta clasificación (Figura 10).

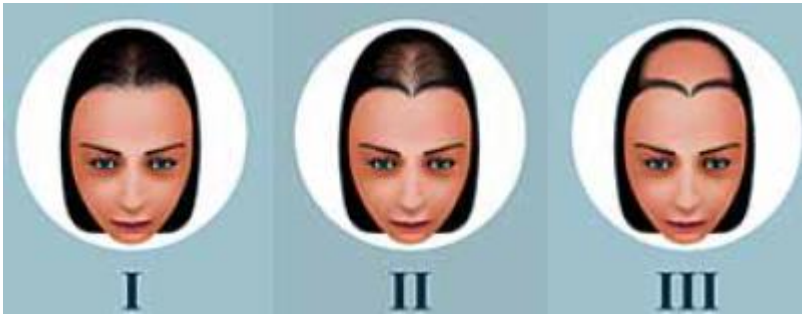


Figura 10: Escala de Ludwig⁽³⁾

5.3.3 Escala de Sinclair (Grados I a V)

Mide la densidad de la línea media del cabello de una forma rápida y sin necesidad de utilizar instrumentales. Es similar a la anterior, pero se divide en cuatro niveles de intensidad basado en el cuero cabelludo normal (grado I), lo que lo hace más ajustable a la realidad de cada paciente (Figura 11).



Figura 11: Escala de Sinclair⁽³⁾

5.3.4 Escala de Olsen (Grados I a III)

Se utiliza para la clasificación del patrón en árbol de navidad, donde sumado al proceso de afinamiento difuso, hay una acentuación de la línea media del cuero cabelludo, abriéndose en forma de triángulo cuya base es la línea anterior de implantación del pelo (Figura 12).



Figura 12: Escala de Olsen ⁽³⁾

5.3.5 Clasificación BASP (*basic and specific*)

Creada en 2011 por Lee con el objetivo de armar una escala unificada que fuera fácil de recordar y aplicar, y que pueda usarse en varios tipos de presentación de calvicie en ambos sexos. Las formas básicas están representadas por la configuración de la línea de implantación anterior (L, M, C y U) y las características específicas se relacionan con la densidad capilar en distintas áreas del cuero cabelludo (frontal y vértex). La clasificación final depende de la combinación de ambas (Figura 13) ^(3,29).

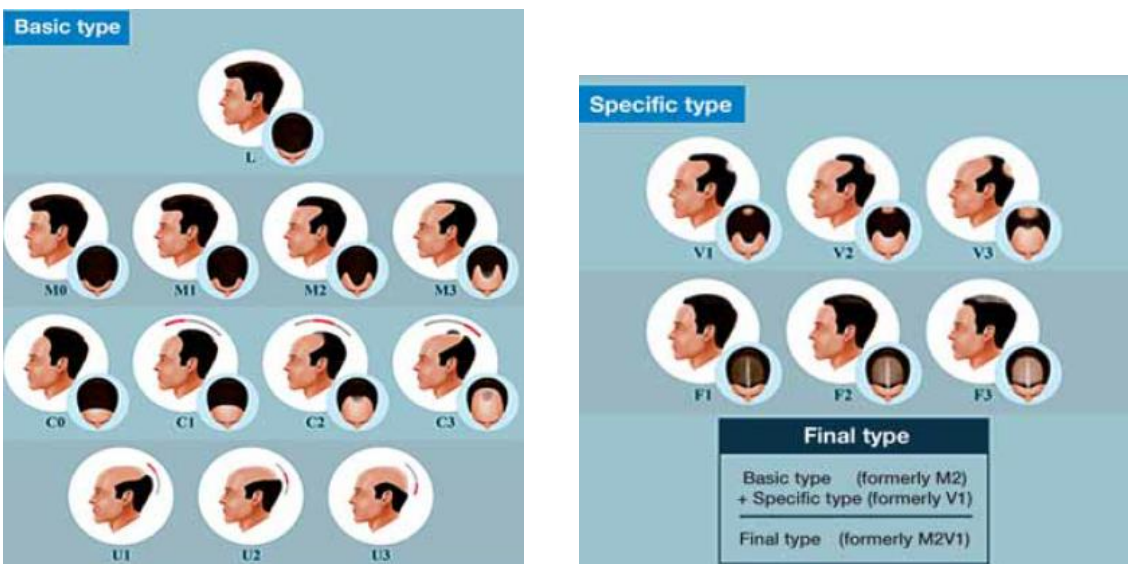


Figura 13: Clasificación BASP ⁽³⁾

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de AGA es usualmente clínico a través de la evaluación del pelo y el cuero cabelludo, mostrando una alopecia difusa no cicatrizal con un patrón de distribución característico, signo primordial de esta afección ⁽⁶⁾. La tricoscopia se ha convertido en una herramienta útil a la hora de realizar el diagnóstico y evaluación de afecciones del pelo.

6.1 ANAMNESIS Y EXAMEN FÍSICO

La **anamnesis** resulta esencial, sobre todo para excluir otras causas de alopecia. El motivo de consulta habitual suele ser un adelgazamiento progresivo y crónico del pelo principalmente en las regiones frontal, parietal y vértex, que aumenta la visibilidad del cuero cabelludo. Puede existir prurito y tricodinia en algunos casos. Se debe investigar acerca de ⁽⁶⁾:

- Antecedentes familiares de alopecia, tanto por la rama materna como paterna
- Edad de comienzo de la alopecia
- Progresión de la enfermedad
- Antecedentes patológicos: Síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, diabetes mellitus y aumento del riesgo cardiovascular han sido vinculados con AGA. En mujeres con inicio temprano de la alopecia, se recomienda descartar estas comorbilidades ⁽³⁰⁾
- Alteraciones hormonales: Investigar en mujeres antecedentes de enfermedades con hiperandrogenismo, siendo la más frecuente de encontrar la poliquistosis ovárica (PO). Otras posibles causas son la hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC) y tumores productores de andrógenos. Estas patologías con frecuencia desarrollan FPHL a edades tempranas ^(2,26)
- Menopausia: Se produce un descenso fisiológico de estrógenos y aumento de andrógenos, llevando a un afinamiento del pelo y descenso de la duración de la fase anágena que puede confundirse con AGA
- Ingesta de preparados proteicos: Estos productos pueden contener esteroides anabólicos

- Medicación que puede inducir hiperandrogenismo como progesterona y antiepilépticos
- Hábito tabáquico
- Excluir otras causas de alopecia como deficiencia de hierro, disfunción tiroidea, infecciones, deficiencias dietarias y pérdida de peso aguda

El **examen físico** debe incluir una evaluación completa de todo el cuero cabelludo, así como el examen del pelo facial y corporal y uñas para excluir diagnósticos diferenciales, particularmente efluvio telógeno (TE), alopecia areata (AA) y alopecias cicatrizales ⁽⁶⁾.

En el caso de las mujeres, debe buscarse en el examen físico signos de hiperandrogenismo, que en la unidad pilosebácea se engloban en el llamado síndrome SAHA: seborrea, acné, hirsutismo y alopecia androgenética. Además, se debe indagar sobre irregularidades menstruales o periodos de amenorrea, anomalías ováricas, infertilidad, embarazos, cambios en la libido e historia familiar y otros signos de hiperandrogenismo, como clitoromegalia, cambios en el timbre de la voz y aumento de la masa muscular ^(2,26,30,31). Es importante buscar signos de otras endocrinopatías, como obesidad, facie cushinoide y acantosis nigricans, asociadas fuertemente con alteraciones bioquímicas de los andrógenos, especialmente esta última. Si bien los cambios hormonales de la menopausia pueden explicar el afinamiento del cabello y la incidencia de FPHL aumenta con la edad, la presencia de FPHL como un hallazgo aislado es menos preocupante en las mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, múltiples etiologías patológicas de hiperandrogenismo existen en esta población, como hiperandrogenismo iatrogénico, PO y HSRC no diagnosticadas y tumores ováricos o adrenales productores de andrógenos, que son necesarias pesquisar con la anamnesis y el examen físico. Un aumento del pelo corporal o un diagnóstico nuevo de hirsutismo en ellas debe iniciar investigaciones en busca de la causa ⁽²⁶⁾.

En el *examen del cuero cabelludo*, como la región occipital no suele comprometerse, la mejor manera de evaluar el afinamiento del pelo es comparar el área afectada con la occipital. Debe realizarse un *pull test*, evaluación del número de pelos que se desprenden luego de una ligera tracción sobre el cuero cabelludo, que ayuda a estimar la severidad de la alopecia. Para su realización se toman aproximadamente 40 a 60 pelos entre los dedos pulgar, índice y medio desde la base de implantación y se ejerce una tracción media desde el cuero cabelludo mientras los dedos se deslizan a lo largo del tallo piloso. Luego se cuenta el número de pelos que se desprendieron con la maniobra. Se considera positivo ante un desprendimiento de más del 10% de los pelos (entre 4 a 6). Un pull test positivo implicada caída activa del pelo. Menos de seis pelos se considera una caída fisiológica resultando en un test normal. Es una prueba difícil de estandarizar y presenta una gran variabilidad interobservador ya que la fuerza que se ejerce no se distribuye de manera uniforme y porque es difícil aproximar el número de pelos que se agarran, lo cual lleva a falsas interpretaciones ^(1,2). En AGA, el test puede ser positivo en las fases iniciales de la enfermedad desprendiéndose pelos telógenos, y es usualmente negativo en casos de larga evolución. Cuando el test resulta positivo, lo es sólo en el área afectada por la patología. Un test positivo difuso obliga a descartar otras patologías como efluvios o alopecia areata difusa ^(3,30).

El *signo del pellizcamiento o de Jacquet* consiste en plegar la piel del cuero cabelludo entre los dos pulgares: es positiva si se pliega con facilidad obteniendo varios pliegues e indica que no hay folículos pilosos como en las alopecias cicatrizales, siendo negativo en AGA ^(19,31).

Se puede realizar también el *test estandarizado del lavado de pelo*, que consiste en abstenerse del lavado del cabello por cinco días y luego lavarse y enjuagarse el pelo en un lavabo con un tul que permite recoger el pelo que se desprende. Se recolectan los mismos para su examinación y se los clasifica según su longitud en aquellos cabellos de 5 cm o más y de 3 cm o menos. Se observan luego al microscopio óptico evaluando los diámetros y la raíz. Esta técnica sirve para diferenciar FPHL de efluvio

telógeno (TE). Este test fue modificado en 2005 por Rebora et al. llamándose *test del lavado AGA/TE* o *test de Rebora*: los pelos se cuentan y se dividen en tres grupos: pelos largos mayores de 5 cm de longitud, pelos intermedios entre 3 y 5 cm y pelos vellosos cortos menores de 3 cm, considerados pelos vellosos telógenos. El resultado final está dado por el porcentaje de pelos vellosos telógenos sobre el total. Si entre los cabellos de menos de 3 cm más del 10% está miniaturizado, se trataría de una AGA. Cuando predomina el recuento de pelos de más de 5cm, se debe pensar en TE ^(2,31).

6.2 TRICOSCOPIA

La dermatoscopia del cuero cabelludo o tricoscopia es una técnica no invasiva y fácil de realizar que se lleva a cabo con el uso de un dermatoscopio o videodermatoscopio. Ha demostrado ser una herramienta útil en el estudio in vivo del cuero cabelludo y los desórdenes del pelo, facilitando el diagnóstico de los mismos. La magnificación de las estructuras (aumentos de 10X) que se logra con esta técnica mejora las imágenes del cuero cabelludo y de los pelos, permitiendo una evaluación tanto cuali como cuantitativa de los folículos pilosos, región interfolicular y tallos pilosos (su longitud, diámetro y posibles anomalías), a la vez que permite almacenar las imágenes para controles posteriores ⁽²⁾. La tricoscopia de un cuero cabelludo normal se caracteriza por unidades foliculares conteniendo 2 o 3 pelos terminales con uniformidad de diámetros (media de 0.06 mm) y color. Puede haber vellos, pero no en más de un 10% del total de pelos. Generalmente es visible una fina red de vasos que representan los capilares dentro de la papila dérmica y el plexo subpapilar en forma de vasos lineales arborizantes (Figura 14) ⁽³²⁾. La tricoscopia puede revelar variaciones en los diámetros del pelo incluso antes de que la caída del mismo se haga visible clínicamente, permitiendo el diagnóstico temprano de la enfermedad, a la vez que permite examinar áreas extensas del cuero cabelludo en poco tiempo, convirtiéndolo en una opción práctica a la hora de la evaluación del paciente ⁽³³⁾. Debe evaluarse en primer lugar el área fronto-parietal,

en el cruce entre la línea de la nariz y la línea de implantación de las orejas. Otra área importante a evaluar en hombres es la región del vértex ⁽³²⁾.



Figura 14: Tricoscopia de cuero cabelludo normal ⁽³²⁾

6.2.1 Hallazgos tricoscópicos en AGA

La característica diagnóstica más temprana y más frecuente en AGA es la heterogeneidad del diámetro de las fibras capilares o **anisotricosis** en más de un 20%, la cual puede ponerse en evidencia más fácilmente si se compara la región afectada con la zona occipital del cuero cabelludo que suele no estarlo (Figura 15). Corresponde a la progresiva y no sincronizada transformación de pelos terminales en vellos, resultando en la presencia simultánea de pelos terminales, intermedios y vellosos. Esta simple observación sugiere fuertemente el diagnóstico de AGA ⁽³⁾.

Otros hallazgos tricoscópicos incluyen ⁽³⁴⁾:

- **Pelos vellosos** en más de un 10%. Estos miden menos de 0.03 mm de diámetro y 2-3 mm de longitud. Representa un signo de severa miniaturización folicular.
- Aumento del porcentaje de **unidades foliculares con un solo tallo piloso**.
- **Puntos amarillos**: son ostium foliculares vacíos con restos de sebo y/o queratina. En AGA están compuestos principalmente de sebo debido a persistencia de las glándulas sebáceas luego de una severa miniaturización folicular o a una hiperplasia de las glándulas sebáceas influenciada por andrógenos. Es un signo de severa miniaturización (Figura 16).

- **Signo peripilar:** halo marrón sutil alrededor de la emergencia del tallo piloso con un diámetro de aproximadamente 1 mm. Es un hallazgo específico en etapas tempranas de la enfermedad y refleja la inflamación linfocitaria perifolicular (microinflamación). Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual ocurre el cambio de color de la piel perifolicular se desconoce (Figura 17).
- **Folículos vacíos y áreas focales de atriquia** en casos avanzados, como resultado de la atrofia folicular final (Figura 17).
- **Patrón de pigmento en panal de abeja:** formado por áreas hipomelanóticas (menos melanina en la papila dérmica subyacente) delineadas por líneas hiperocrómicas (melanina de las crestas epidérmicas). Típico del foto envejecimiento, como resultado del afinamiento del pelo y una mayor exposición del cuero cabelludo a la radiación UV (Figura 18).
- **Puntos blancos puntiformes (pinpoint white dots):** menos común de ver en AGA. Suelen verse en distintas alopecias cicatrizales, representando tractos fibrosos por destrucción folicular y suelen ser relativamente grandes e irregulares en estos desórdenes. En AGA los mismos se describen como uniformemente distribuidos alrededor del ostium folicular, con diámetros de 0.2-0.3 mm. Podrían deberse a poros dilatados de las glándulas sudoríparas ecrinas en el cuero cabelludo bajo los efectos de andrógenos o a folículos vacíos.

Estas alteraciones son más prevalentes en el área frontal en comparación con el área occipital (2,3,6,10,32,33,35). Estos signos, cuando se evalúan juntos, permiten un diagnóstico temprano de AGA antes de que ocurra una reducción significativa de la densidad capilar (Figura 19) (3,35).



Figura 15: Anisotricosis en una tricoscopia ⁽³²⁾



Figura 16: Puntos amarillos (flechas celestes) ⁽³⁵⁾

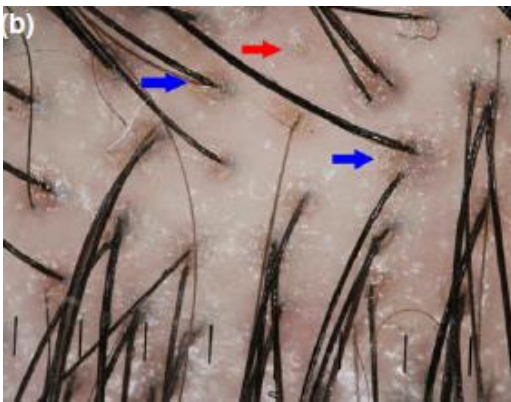


Figura 17: Anisotricosis, signo peripilar (flechas azules) y atriquia focal (flechas rojas) ⁽³⁴⁾

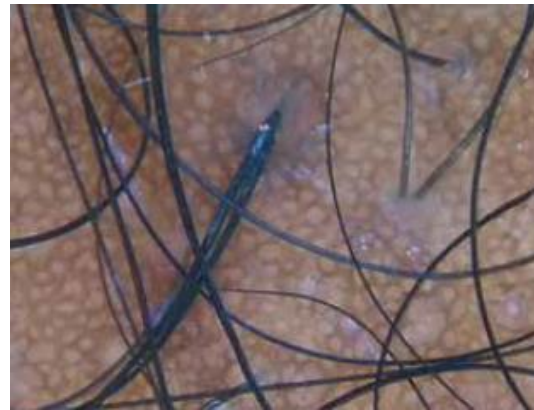


Figura 18: Patrón de pigmento en panal de abeja ⁽³²⁾

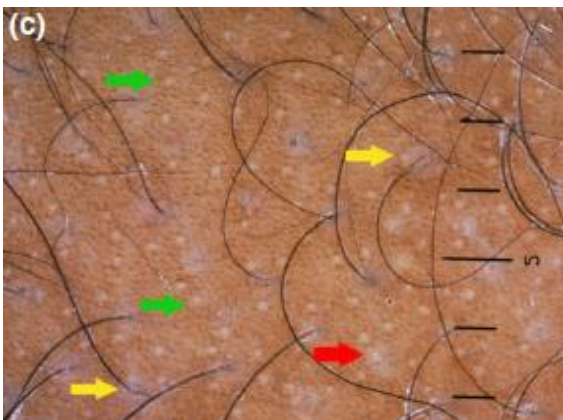


Figura 19: Patrón de pigmentación en panal de abeja, puntos blancos puntiformes (flechas verdes), atriquia focal (flecha roja) y signo peripilar (flechas amarillas) ⁽³⁴⁾

6.2.2 Correlación entre hallazgos tricoscópicos y severidad de la enfermedad

Distintos estudios han encontrado una correlación positiva entre algunos hallazgos tricoscópicos y severidad de la enfermedad. Así, el signo peripilar se ve en los grados iniciales de AGA, mientras que la atriquia focal y los puntos blancos se ven en casos avanzados de la patología y se asocian con mayor severidad ^(33,34). El patrón de pigmento en panal de abeja en cambio se ha observado en todos los estadios de la enfermedad y no tendría correlación con la severidad de la misma ⁽³³⁾. Los puntos amarillos se han visto tanto en etapas tempranas como tardía de la enfermedad, y existe una amplia variabilidad en cuanto a su presencia en número y tamaño en los distintos estudios, lo que podría explicarse por diferencias étnicas que implican variaciones en la actividad de las glándulas sebáceas, fototipos cutáneos distintos y disparidad en la remoción del sebo acumulado por hábitos de lavado del cabello distintos entre culturas ^(33,35). El signo peripilar, el patrón de pigmento en panal de abeja y los puntos blancos son signos característicos en mujeres con AGA de grupos étnicos con piel oscura, lo cual puede deberse a que el grado de pigmentación del cuero cabelludo permite percibir con más facilidad puntos blancos y amarillos sobre un fondo oscuro. A su vez, los puntos blancos y amarillos en estos grupos étnicos se correlacionaron positivamente con grados avanzados de alopecia según las escalas de Ludwig y Sinclair ⁽³⁵⁾.

En 2018, Kasprzak et col. ⁽³⁶⁾ realizaron un estudio en donde buscaron la correlación entre la escala de Sinclair y diferentes parámetros cuantitativos derivados de un análisis estadístico de imágenes tricoscópicas. Dentro de ellos introdujeron un nuevo parámetro: densidad acumulada del grosor del pelo (diámetro total del pelo en crecimiento en una unidad del cuero cabelludo), encontrando una muy buena correlación entre la misma y la escala de Sinclair. Propusieron el término “Escala de Sinclair derivada de tricoscopia” para describir la densidad pilosa de la línea media del pelo calculado a partir de la densidad acumulada del grosor del pelo. Este

método sería más objetivo y reproducible que la escala visual de Sinclair comúnmente usada (Figura 20).

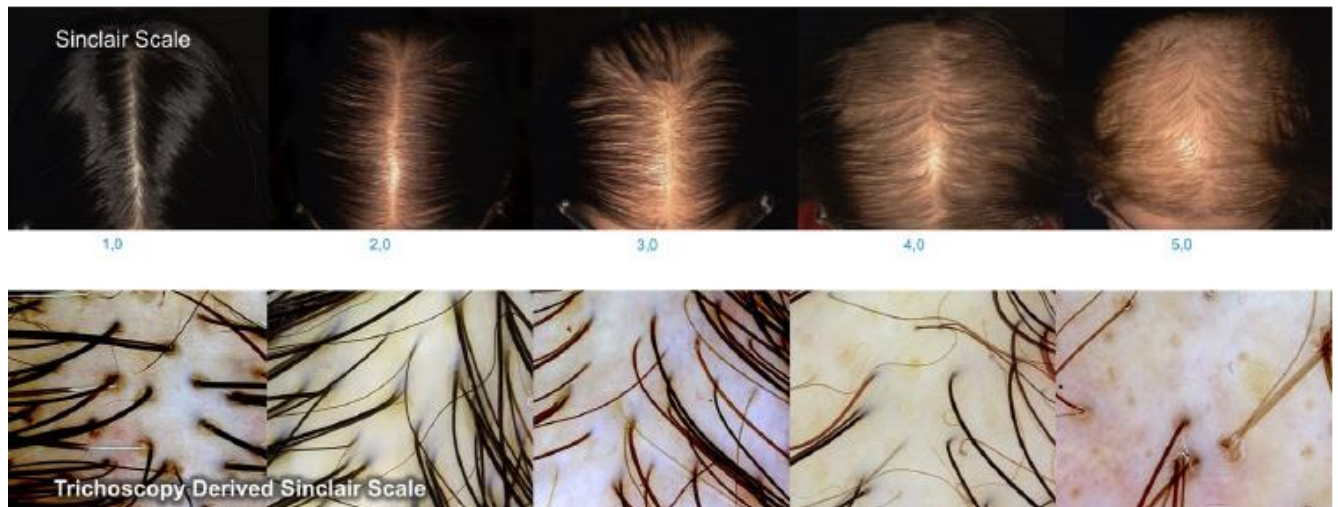


Figura 20: Comparación entre la escala de Sinclair y la escala de Sinclair derivada de tricoscopía ⁽³⁶⁾

6.3 TÉCNICAS QUE EVALÚAN EL CRECIMIENTO DEL PELO UTILIZADAS PARA DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE AGA

Se describen a continuación distintas técnicas que apoyan el diagnóstico de AGA, aunque no son esenciales para arribar al mismo:

La **fotografía global** (the global photographic assessment) es una herramienta semi-objetiva que sirve para el control evolutivo de la enfermedad. Permite la evaluación estandarizada de todo el cuero cabelludo. Según la opinión de expertos, la fotografía global debería realizarse en forma rutinaria para seguimiento a largo plazo de los pacientes ⁽⁶⁾.

El **tricograma** se hace para conocer la actividad del folículo piloso y consiste en la observación al microscopio óptico de un mechón de 50 a 100 pelos arrancados mediante tracción rápida con una pinza o porta agujas de dos regiones específicas del cuero cabelludo que van a depender del desorden que se esté estudiando. En

el caso de AGA en hombres, se elige la zona interparietal central y una segunda muestra de la zona occipital. En la mujer se hace de la zona central. Se puede identificar la fase de crecimiento en la que se encuentran los pelos extraídos y determinar la relación anágeno/telógeno. Son útiles para el estudio de los efluvios y la AGA, aunque no es una prueba imprescindible y se realiza poco por considerarse semi-invasiva ⁽²⁾. Este estudio ofrece información sobre el estado del extremo proximal o raíz, del tallo y del extremo distal o punta del pelo. La observación del extremo proximal permite diferenciar pelos normales de distróficos y los cabellos en fase anágena, catágena o telógena (Figura 21). Los pelos distróficos se caracterizan por diámetro decreciente en sentido proximal, deformidad en el contorno, angulación de más de 20 grados y ausencia de vainas epiteliales. En los pelos en anágeno, los tallos tienen una mayor longitud, un diámetro uniforme y una angulación distal leve. La pigmentación es muy densa en la zona del bulbo y hay vainas y membranas. En la fase telógena, los pelos son más cortos, la raíz está engrosada con forma de porra o basto y no presenta angulaciones distales. El pigmento es claro o no existe y la vaina está limitada a la zona más distal o no existe. Es poco frecuente encontrar pelos en fase catágena ya que representan un porcentaje muy escaso del total. La relación anágeno/telógeno normal varía de un individuo a otro y está influenciado por la edad y el sexo. En un tricograma normal, la media de pelos en anágeno sería del 89%, en catágeno del 1% y en telógeno del 10%. En la observación del tallo se debe evaluar la uniformidad, tanto en el mismo tallo como entre ellos: el pelo normal tiene que tener un aspecto y estructura uniforme en toda su longitud y entre los diferentes pelos de la muestra. El tricograma de una AGA se caracteriza por aumento de pelos en fase telógena, algunos cabellos distróficos y falta de uniformidad entre los tallos pilosos de la muestra, con diversidad en el diámetro de los mismos (Figura 22) ⁽³¹⁾.

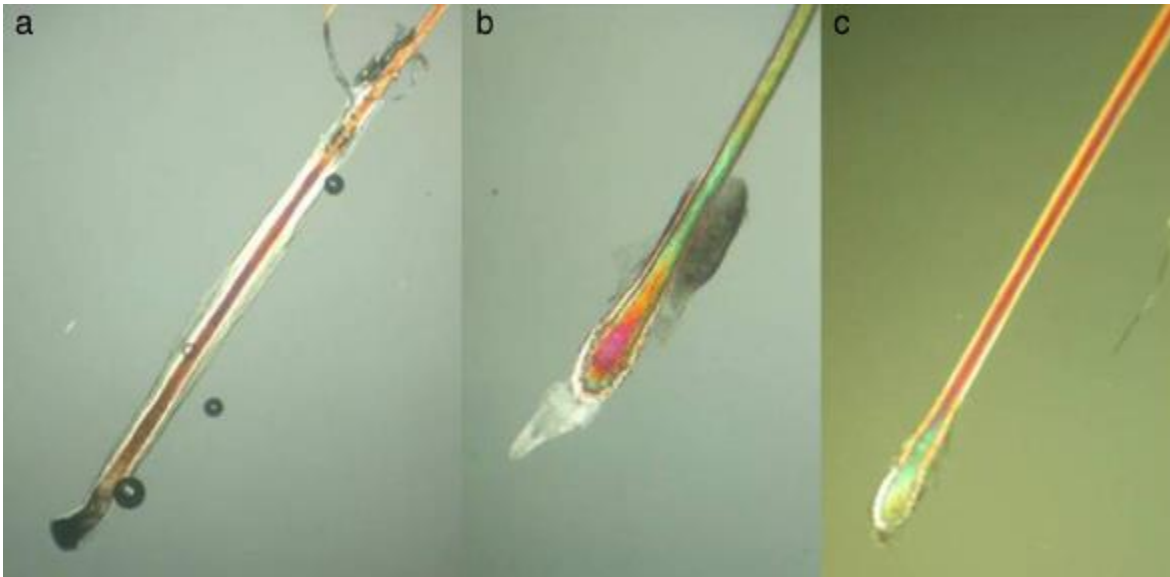


Figura 21: Observación del extremo proximal con microscopio óptico de luz polarizada (40x) (a) Pelo en anágeno (b) Pelo en catágeno (c) Pelo en telógeno ⁽³¹⁾

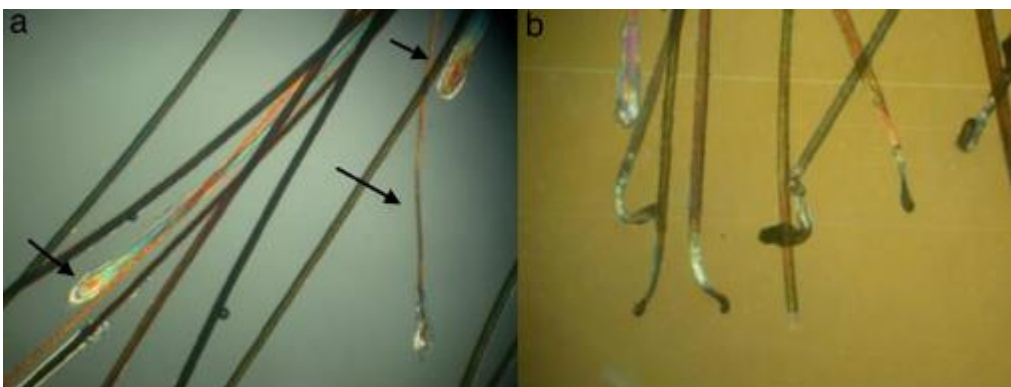


Figura 22: Tricograma en AGA (a) diferencia de diámetros de los tallos, cabellos en telógeno más finos y cortos (flechas) (b)Microscopio óptico de luz polarizada ⁽³¹⁾

El **fototricograma** es una comparación mediante fotografías de una zona del cuero cabelludo inmediatamente después de ser afeitada y un tiempo posterior, observando el crecimiento de los pelos y la proporción entre la fase anágena y

telógena. Es útil para la valoración de la respuesta al tratamiento de alopecias no cicatrizales ⁽¹⁹⁾.

Trichoscan^R es un sistema que combina un microscopio de epiluminiscencia y un análisis automatizado de imágenes digitales. Puede utilizarse tanto para diagnóstico como para monitoreo del tratamiento. Permite una estimación del número de pelos y la densidad, del porcentaje de pelos terminales y vellos, y una aproximación matemática del porcentaje de pelos en las fases anágena y telógena. Se rasura un área pequeña del cuero cabelludo (aproximadamente 1cm²) y se evalúa luego de 48-72 horas. El software realiza un análisis automático de la imagen capturada, determinando el número total de pelos en el área evaluada, la densidad pilosa por cm² y el porcentaje de pelos terminales (grosor mayor a 40µm) y pelos vellosos (menor de 40µm). Los pelos anágenos, a diferencia de los pelos telógenos, se encuentran en un proceso de continuo crecimiento. Como el análisis se realiza 48-72 horas luego del rasurado, la longitud de los pelos permite diferenciarlos. Aquellos pelos que crecieron se clasifican como anágenos y los que no, como telógenos. Este software reemplaza hoy en día al tricograma clásico ya que en no es necesario arrancar pelos resultando menos invasivo para el paciente ⁽³⁾.

6.4 ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Usualmente el diagnóstico de AGA se realiza con una correcta anamnesis y examen visual y tricoscópico del cuero cabelludo, no siendo necesaria la realización de estudios complementarios. Estos se realizan en situaciones particulares, debiendo ser evaluado individualmente la necesidad de los mismos.

6.4.1 Laboratorio

Usualmente no es necesario realizar estudios de laboratorio para arribar al diagnóstico de AGA, especialmente en hombres ⁽¹⁰⁾. Sí es necesario el dosaje de antígeno prostático específico (PSA) si se va a realizar tratamiento con antiandrógenos y en función de la edad (mayores de 40 años) ⁽¹⁹⁾.

Por lo contrario, las mujeres afectadas con FPHL pueden requerir la realización de investigaciones hormonales y nutricionales cuando existan síntomas y signos clínicos de hiperandrogenismo para descartar causas del mismo, como poliquistosis ovárica ^(10,19). De todas formas, debe tenerse en cuenta que la mayoría de las mujeres con FPHL no presentan alteraciones bioquímicas.

No existe una guía que especifique las indicaciones de evaluación endocrinológica en mujeres que presentan SAHA, dependiendo esto de cada caso particular. Se justifica el estudio en aquellas pacientes que presenten más de un signo de SAHA, las que presenten uno asociado a historia de alteraciones del ciclo menstrual o las que presenten franca virilización. Como el hirsutismo es un fuerte indicador de hiperandrogenismo y el hirsutismo idiopático es poco común, también se recomienda el estudio en pacientes que lo presenten. Pacientes premenopáusicas que se presenten sólo con acné o FPHL no requieren evaluación endocrinológica de rutina. Las recomendaciones respecto a cuál es el andrógeno más útil en la evaluación de mujeres con hiperandrogenismo no son uniformes en la literatura. Los rangos de referencia son distintos entre los laboratorios y los niveles de andrógenos varían con la edad, día del ciclo menstrual y hora del día, lo cual complica la interpretación de los resultados. Cuando está indicado, la evaluación inicial debe incluir testosterona total, testosterona libre calculada, SHGB, DHEA-S y gonadotropina coriónica humana beta (B-HCG). La testosterona libre calculada a partir de los niveles de testosterona total y de SHGB es la forma más sensible de medirla y es mejor indicador de hiperandrogenismo que la testosterona total. DHEA-S representa el reservorio de la testosterona y DHT circulantes y es útil para evaluar la producción adrenal de andrógenos. La medición de androstenediona y relación LH/FSH es controversial. La utilidad de la androstenediona ha sido cuestionada y no se recomienda en el screening de rutina. Es raro que se encuentre elevada sola en pacientes con hiperandrogenismo, pero la adición de androstenediona a DHEA-S incrementa la proporción de pacientes diagnosticadas en un 10%. Test

adicionales, como niveles de prolactina y función tiroidea, deben incluirse ante presencia de galactorrea o sospecha clínica de patología tiroidea respectivamente.

Debido a la variación hormonal cíclica en mujeres premenopáusicas, las muestras se deben obtener en el momento en que los niveles de andrógenos son los más altos en la circulación, lo cual ocurre en la fase folicular temprana, por lo que el laboratorio debe realizarse dentro de los primeros siete días del ciclo. Idealmente, la paciente no debe estar bajo terapia hormonal por al menos entre cuatro a seis semanas previas. En mujeres postmenopáusicas, sin variaciones hormonales cíclicas, el momento para los test es menos importante, pero las determinaciones son las mismas.

Mujeres con perfil androgénico normal sin otra característica clínica que haga sospechar exceso de andrógenos o anormalidades metabólicas, no necesitan más estudios. En caso de que la sospecha clínica sobre la existencia de un trastorno endocrinológico subyacente continúe a pesar de un laboratorio normal, se debe referenciar a un endocrinólogo para continuar los estudios. Aunque niveles elevados de andrógenos pueden estar asociados a desórdenes endocrinológicos como PO, HSRC, tumores ováricos o suprarrenales, también puede ser idiopático en muchos casos. En mujeres con niveles de testosterona total mayores a 200 ng/dl o DHEA-S mayor a 8000 ng/dl, se debe descartar la presencia de un tumor ovárico o suprarrenal productor de andrógenos, aunque niveles más bajos no los excluyen y la mayoría de las mujeres con esos valores no tienen un tumor subyacente ⁽²⁶⁾.

Otras determinaciones que pueden realizarse en el estudio de pacientes con AGA son concentraciones séricas de Hierro, Vitamina D y Zinc ya que sus carencias pueden colaborar en la aparición de alopecia ^(10,19). Sin embargo, los estudios realizados en torno a ellas son contradictorios no pudiendo efectuarse a partir de ellos una recomendación global.

El **hierro** es el oligoelemento más abundante en los humanos, y media distintas reacciones químicas críticas para la vida, forma parte de enzimas implicadas en la

síntesis de ADN y está involucrado en la respiración celular. Los niveles séricos de **ferritina** (proteína transportadora del hierro) son considerados un buen indicador de los depósitos totales de hierro del cuerpo. Sin embargo, se debe tener presente que sus niveles pueden aumentar en procesos inflamatorios, infecciones y enfermedades neoplásicas. Aunque la deficiencia de hierro es común en mujeres con alopecia, la asociación entre FPHL y bajos depósitos de hierro, estimado a través de los niveles de ferritina, ha sido cuestión de debate por muchos años. Los estudios realizados en donde se evaluaron tanto la concentración sérica de ferritina o hierro como la concentración en el pelo -considerado un indicador más preciso de los niveles de oligoelementos en el cuerpo, ya que el pelo representaría un depósito para este y otros oligoelementos potencialmente durante años y a concentraciones más elevadas que las sanguíneas- resultan controversiales. Algunos han demostrado niveles más bajos de hierro sérico y en el pelo de pacientes con FPHL en comparación con controles sanos, sin que los mismos se correlacionen con la severidad de la alopecia ⁽¹⁸⁾, mientras que en otros los casos más severos de alopecia se asociaban a niveles más bajos de ferritina ⁽³⁸⁾. Otros hablan de que la terapia antiandrógena parece tener mejores resultados con niveles de ferritina mayores a 40ug/l ^(2,3). En contraposición, distintos estudios no han encontrado una vinculación significativa entre la deficiencia de hierro y la pérdida de cabello ⁽³⁹⁾. Una review conducida por Trost en 2006 concluyó que no existen evidencias para la determinación rutinaria de ferritina en alopecias y que la realización debía ser evaluada individualmente. Usando los niveles de ferritina como marcador del hierro corporal, la definición de deficiencia de hierro en los distintos estudios ha variado desde concentraciones de ferritina menores o iguales a 15µg/L hasta menores de 70 µg/L, no existiendo un consenso de niveles normales de ferritina, lo que hace más difícil aún sacar una conclusión respecto a este tema. Un valor de corte de 30 µg/L tiene una sensibilidad y especificidad en la detección de deficiencia de hierro de 92% y 98% respectivamente, mientras que con un valor de corte de 41 µg/L ambas son del 98%. A pesar de estas discordancias, la mayoría de los autores acuerdan en suplementar hierro en aquellos pacientes con deficiencia del mismo o

niveles bajos de ferritina y recomiendan mantener los niveles de ferritina por encima de 40 ng/dl. El rol del hierro en el ciclo del pelo no ha sido bien estudiado y se requieren más estudios para llegar a un consenso sobre el tema ⁽⁴⁰⁾.

La importancia de la **vitamina D** ha sido ampliamente discutida en los últimos años. Datos contradictorios sobre ella en FPHL se deben a estudios que indican que mujeres con FPHL tiene niveles más bajos de vitamina D que los controles ⁽³⁸⁾ y estudios que no muestran correlación alguna o incluso resultados opuestos. Su rol en el ciclo del pelo y en el desarrollo de alopecia no ha sido bien establecido, para lo cual se necesitan estudios adicionales ^(3,40). Sin embargo, la mayoría de los autores acuerda en la suplementación de vitamina D en pacientes con alopecia y deficiencia de la misma ⁽⁴⁰⁾.

El **Zinc** es un oligoelemento necesario para distintas funciones biológicas. Se encuentra involucrado, tanto como elemento estructural como factor de regulación, en importantes actividades funcionales dentro del folículo piloso: acelera la recuperación del mismo y es un potente inhibidor de la regresión folicular. En cuanto a los niveles de Zinc y su correlación con AGA, la información disponible no es homogénea. Algunos estudios muestran niveles más bajos de Zn en mujeres con FPHL en comparación con controles sanos, aunque la asociación resultó difícil de explicar y se sugirió que podía relacionarse a un consumo dietario insuficiente de Zinc. En contraposición, otros estudios no han demostrado asociación ⁽³⁷⁾. Al momento, los estudios son demasiado inconsistentes como para recomendar el screening del mismo ⁽⁴⁰⁾.

Si se sospecha la coexistencia de efluvio telógeno, se deben realizar las determinaciones necesarias basadas en las causas subyacentes sospechadas ⁽¹⁰⁾.

6.4.2 Biopsia de cuero cabelludo

No es necesaria su realización de rutina. Puede requerirse en casos dudosos o cuando un diagnóstico diferencial no puede ser excluido clínicamente ^(6,10). Se recomienda una biopsia guiada por tricoscopía, lo que ayuda a seleccionar el sitio más significativo para realizar la toma de tejido ⁽³⁰⁾. Los hallazgos anatomopatológicos característicos son la miniaturización de los folículos pilosos con un aumento en la relación telógeno/anágeno ^(2,23).

El análisis tradicional en secciones longitudinales (verticales) permite la visualización del folículo piloso entero, lo que resulta esencial en la evaluación de alopecias, pero sólo de una pequeña cantidad de folículos lo que hace imposible realizar un análisis cuantitativo de los mismos, lo que resulta necesario para el diagnóstico de AGA. Las secciones transversales (horizontales) en cambio permiten la evaluación comparativa entre todos los folículos de la muestra y resulta el método estándar para la evaluación histológica en pacientes con sospecha de AGA. Idealmente deberían realizarse dos biopsias con punch de 4mm que incluya la dermis, para permitir ambos tipos de secciones.

La alteración más importante que se encuentra en las secciones horizontales es el aumento en la proporción de pelos miniaturizados en comparación con pelos terminales. Conceptualmente el pelo terminal tiene un diámetro mayor a 0.03 mm y son más gruesos que la VRI. En cambio, los pelos vellosos y los miniaturizados tienen diámetros menores a 0.03 mm y son más delgados que la VRI. La diferencia entre pelos vellosos primarios y pelos miniaturizados puede realizarse con la observación de la vaina radicular externa (VRE) (que es más estructurada) y el músculo pilo erector (que está más desarrollado) de los pelos miniaturizados ⁽³⁾. La proporción entre pelos terminales/vellos es típicamente menor a 3:1 en los casos de AGA, contra una proporción mayor a 7:1 en el cuero cabelludo normal ⁽³⁰⁾. Existe una reducción en la proporción anágeno/telógeno y, en casos avanzados, una reducción en la densidad folicular. Puede existir un discreto infiltrado inflamatorio linfocitario alrededor de las partes superiores de los folículos pilosos. En las

secciones verticales, una banda característica de tejido conectivo residual puede observarse en la profundidad de la dermis por debajo de los folículos miniaturizados (3).

7. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Múltiples desórdenes del pelo pueden presentarse con características clínicas semejantes a AGA, e incluso AGA puede coexistir con otros desórdenes. Los principales diagnósticos diferenciales incluyen efluvio telógeno (TE), alopecia areata incógnita y las alopecias cicatrizales que pueden presentarse con una distribución similar a FPHL. Se describen a continuación las características clínicas, tricoscópicas e histológicas de los mismos (4,30,32,34).

7.1 EFLUVIO TELÓGENO

Es causado por la entrada temprana de los pelos anágenos en la fase telógena, llevando a un aumento del desprendimiento de los mismos. Típicamente se produce como consecuencia de un evento estresante (dificultades emocionales, embarazo, cirugías recientes, infecciones virales), drogas, malnutrición o desórdenes endócrinos. En la forma aguda, la caída del pelo es evidente dos o tres meses después del evento desencadenante y el recrecimiento completo se produce luego de 6 a 12 meses. En cambio, el TE crónico puede persistir por 6 meses o más.

La pérdida de pelo ocurre en todo el cuero cabelludo, aunque suele ser más evidente en las áreas temporales. El pull test es positivo demostrando un aumento del desprendimiento de pelos telógenos. No hay signos tricoscópicos específicos para esta afección.

7.2 ALOPECIA AREATA INCÓGNITA

Se trata de un desorden autoinmune histológicamente caracterizado por infiltrado de linfocitos Th1 alrededor y dentro del folículo piloso. Esta forma de AA pierde los característicos parches alopécicos de la forma de presentación clásica de la enfermedad, y en su lugar se presenta con un adelgazamiento generalizado del cabello. Debido a la pérdida preferencial de pelos pigmentados, los pacientes suelen quejarse de un encanecimiento rápido del pelo. El pull test es usualmente positivo. En la tricoscopia, la presencia de puntos amarillos difusos formados principalmente de material queratósico y pelos vellosos hipopigmentados es sugestiva de AA

incógnita. Los puntos amarillos tienen una alta sensibilidad, pero baja especificidad para AA, ya que pueden verse en otros desórdenes del pelo como AGA. Los vellos hipopigmentados son frecuentes de encontrar y usualmente indican enfermedad en remisión. También pueden observarse puntos negros o pelos cadavéricos (folículos que contienen remanentes de pelos rotos) y pelos distróficos, que son los hallazgos tricoscópicos de AA (Figura 23). Estos últimos indican una alteración en la fase anágena y se correlacionan con mayor actividad de la enfermedad. Aparecen en forma de pelos rotos o pelos en signos de exclamación, representando estos últimos el signo más específico de AA aguda. La biopsia resulta fundamental para confirmar el diagnóstico.



Figura 23: Alopecia areata incógnita (a) afinamiento difuso del cabello (b) tricoscopia con puntos amarillos y pelos distróficos ⁽³⁰⁾

7.3 ALOPECIAS CICATRIZALES CON DISTRIBUCIÓN DE FPHL

Se han reportado recientemente alopecias cicatrizales difusas con pérdida de cabellos siguiendo los patrones de distribución típicos de FPHL. La primera fue descrita en el año 2000 y se trataba de una alopecia cicatrizal difusa siguiendo el patrón típico de FPHL y con características histológicas de liquen plano pilaris (LPP), a la cual se llamó alopecia fibrosante con patrón de distribución (FAPD). De esta forma, parece haber una superposición en la presentación clínica e histología entre FPHL y FAPD. Sin embargo, la interacción entre andrógenos e inflamación

linfocítica y la relación entre las alopecias cicatrizales y FPHL no se ha dilucidado aún ⁽⁴¹⁾. A continuación, se describen las principales alopecias cicatrizales que pueden confundirse con AGA:

7.3.1 Alopecia fibrosante en patrón de distribución (FAPD)

Se trata de una alopecia cicatrizal progresiva limitada al área comúnmente afectada en FPHL que afecta principalmente mujeres postmenopáusicas. Se presenta usualmente como afinamiento difuso del pelo en la parte central del cuero cabelludo asociado a prurito que lleva a una alopecia cicatrizal. La tricoscopía muestra eritema perifolicular, escama perifolicular y pérdida de aperturas foliculares limitados al área afectada. También se ven signos tricoscópicos de miniaturización del pelo, como anisotricosis y unidades foliculares con un solo pelo. La histología muestra tanto características de AGA como de LPP: miniaturización de los folículos pilosos, un infiltrado inflamatorio liquenoide con fibrosis laminar perifolicular focalizada en las regiones del istmo e infundíbulo y dermatitis de interfase, que resulta indistinguible del liquen plano pilaris (LPP). Actualmente se clasifica junto al LPP (Figura 24).

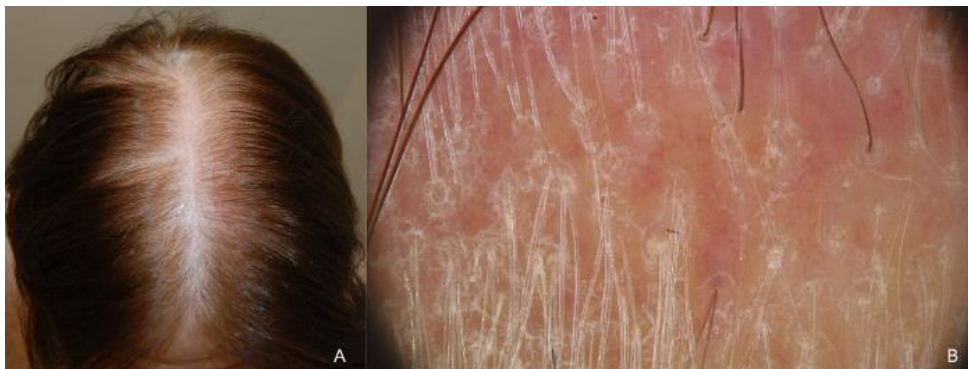


Figura 24: FAPD (a) afinamiento difuso del cabello y eritema en la línea central (b) tricoscopía (20x) con eritema perifolicular e hiperqueratosis ⁽³⁰⁾

7.3.2 Alopecia cicatrizal centrífugo central (CCCA)

Se trata de una alopecia cicatrizal linfocítica que se presenta casi exclusivamente en mujeres afroamericanas en la segunda o tercera década de la vida. Clínicamente inicia en la línea media del cuero cabelludo y progresa lentamente en forma

centrífuga. En los casos avanzados el cuero cabelludo afectado se ve liso y brillante y hay pérdida progresiva de orificios foliculares. Puede estar asociado a prurito y dolor. La tricoscopía muestra halos blanco/gris perifoliculares, una red de pigmento en panal de abeja, puntos blancos, parches blancos y variabilidad en los tallos pilosos. Signos inflamatorios como eritema perifolicular y queratosis folicular pueden estar presentes. En la histología existe un infiltrado linfocítico perifolicular y fibrosis laminar concéntrica perifolicular. Hay pérdida de glándulas sebáceas y desintegración prematura de la vaina radicular interna (Figura 25).



Figura 25: CCCA (a) presentación clínica y (b) tricoscópica 20x ⁽³⁰⁾

7.3.3 Alopecia fibrosante frontal (FFA)

Es una alopecia cicatrizal permanente de etiología incierta. Factores hormonales, predisposición genética, factores medioambientales y autoinmunidad han sido propuestos en el desarrollo de esta patología. Afecta principalmente a mujeres postmenopáusicas, aunque ha sido reportada también en premenopáusicas y en hombres. Se considera una variante clínica del liquen plano pilaris. Se caracteriza clínicamente por una recesión progresiva de la línea de implantación del pelo fronto-temporal, similar a algunas formas de AGA en hombres. A menudo se asocia a pérdida de pestañas, cejas y pelo periférico. La alopecia de cejas puede ser la manifestación inicial. Un tercio de los pacientes presentan pápulas faciales no inflamatorias. Más del 90% de los pacientes reportan síntomas subjetivos como picazón y tricodinia. Se ha reportado su asociación con FPHL. El pull test es

usualmente negativo. La tricoscopia muestra eritema perifolicular, escama perifolicular fina, parches blancos y ausencia de orificios foliculares al igual que en FAPD pero que compromete la línea fronto-temporal. La histología es similar a LPP: presenta un infiltrado liquenoide típico perifolicular asociado a fibrosis laminar perifolicular que compromete predominantemente los folículos pilosos vellosos (Figura 26).



Figura 26: FFA (a) Presentación clínica y (b) tricoscópica (20x) con eritema perifolicular, escama perifolicular fina y ausencia de aperturas foliculares ⁽³⁰⁾

8. ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA

La AGA es una enfermedad progresiva, por lo que el tratamiento tiene dos objetivos principales: detener la caída del cabello e inducir el recrecimiento del pelo. Existen muchas opciones terapéuticas y no es posible definir un algoritmo estricto de tratamiento. La decisión de una terapia en particular debe realizarse en cada individuo, basado no sólo en la eficacia del mismo sino también en su practicidad, seguridad, costos y preferencias del paciente. El beneficio que se alcanza con el tratamiento de esta patología no es sólo su estabilización, prevención de la progresión e inducción de recrecimiento, sino que también contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente ⁽⁶⁾.

Los principales targets del tratamiento son reducir la producción de DHT, causar efectos vasodilatadores, prolongar la fase anágena y modular la inflamación ⁽⁴²⁾.

Actualmente, solo hay dos drogas aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de AGA: finasteride 1mg/día en hombres y minoxidil tópico para ambos sexos, siendo ambos el pilar del tratamiento ^(8,42,43,44). Por su parte la terapia láser de baja frecuencia es el único dispositivo terapéutico aprobado por la FDA ^(8,45). Sin embargo, los importantes avances en cuanto a investigaciones capilares han resultado en un número de nuevos tratamientos farmacológicos y procedimientos para promover el crecimiento del pelo. Probablemente un solo tratamiento resulte insuficiente para lograr resultados deseados a largo plazo, por lo que la combinación de distintas terapias puede ser la manera de obtener resultados sostenibles ⁽⁴²⁾. A pesar de que la mayoría de los tratamientos disponibles no se encuentran aprobados, su uso off label es habitual en la práctica ⁽⁸⁾.

Los tratamientos médicos actuales incluyen medicamentos que actúan a distintos niveles de la fisiopatología de esta enfermedad, y una droga puede actuar a más de un nivel (Figura 27) ⁽⁴²⁾:

- Suprimiendo la síntesis de DTH mediante la inhibición de la enzima 5 α R, como finasteride y dutasteride

- Inhibiendo los efectos posteriores a la activación de los receptores androgénicos, como los análogos de las PG
- Modificando el ciclo dinámico del pelo, como minoxidil

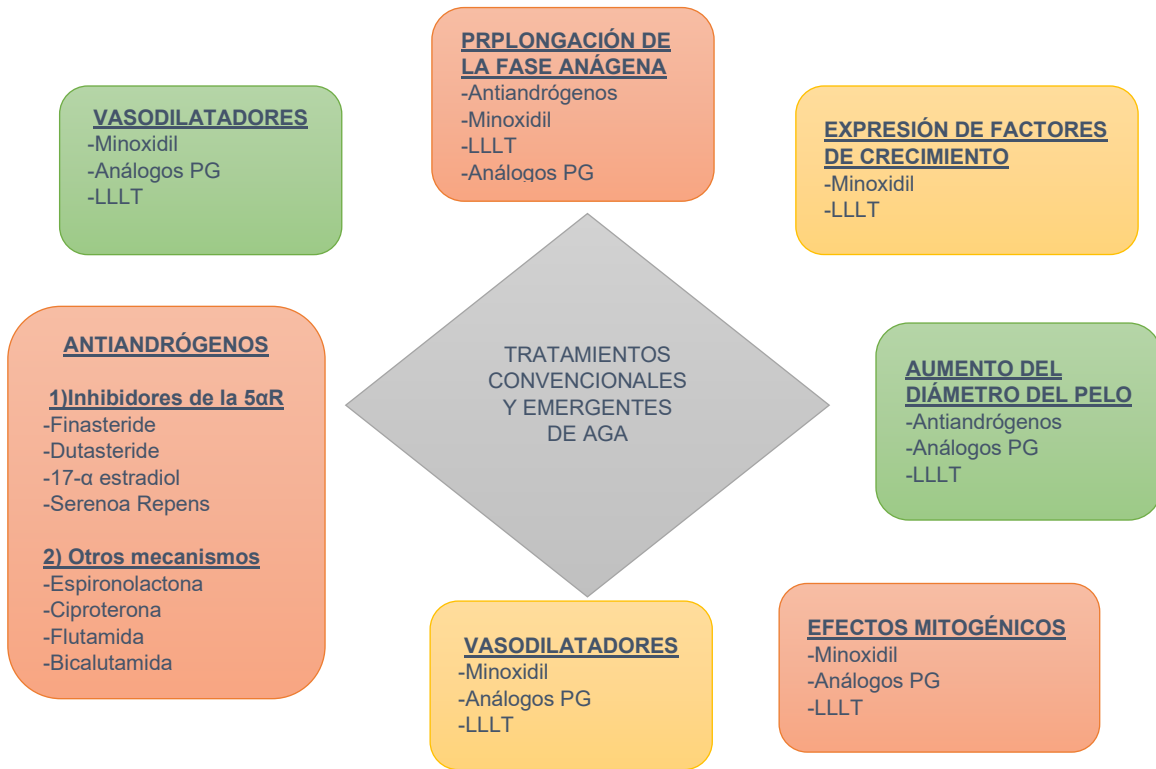


Figura 27: Mecanismos de las distintas drogas disponibles para el tratamiento de AGA ⁽⁸⁾

A continuación, se realiza una revisión de la terapéutica disponible, evaluando su efectividad y seguridad en el tratamiento de AGA.

8.1 MINOXIDIL TÓPICO

El minoxidil fue originalmente desarrollado como una droga oral para el tratamiento de la hipertensión arterial, y su posible uso en AGA fue descubierto por casualidad al observar en estos pacientes tratados un interesante efecto adverso: causar aumento del crecimiento del pelo. De esta forma, fue el primer producto en ser aprobado para el tratamiento de AGA en hombres y mujeres por la FDA: la solución tópica al 2% en 1988 para hombres y 1991 para mujeres, seguido por la solución al 5% en 1997 y finalmente la espuma al 5% en 2006 en hombres y 2014 en mujeres (6,44). Su uso está fuertemente recomendado en ambos sexos (4) ya que su eficacia ha quedado establecida a través de estudios con evidencia de alta calidad (44).

Mecanismo de acción: Químicamente el minoxidil es un derivado de pirimidina. Para ejercer su efecto debe ser transformado a su metabolito activo, sulfato de minoxidil, a través de la acción de la enzima sulfotransferasa, presente en muchos tejidos y con máxima expresión en el hígado. La VRE de los folículos en anágeno también expresa sulfotransferasa (13). El mecanismo exacto por el que minoxidil promueve el crecimiento del pelo no es claro. El sulfato de minoxidil abre los canales de potasio en las membranas celulares, lo que produce efectos vasodilatadores aumentando la circulación sanguínea local. Otros efectos posibles sobre los folículos incluyen aumento de la expresión de VEGF en la papila dérmica induciendo angiogénesis en la misma, activación de prostaglandina sintasa protectora-1 (enzima que estimula el crecimiento del pelo), aumento de la mitosis de los queratinocitos de la matriz, prolongación de la fase anágena y estimulación de los folículos en kenógeno para iniciar un nuevo ciclo (6,8,44). Estas acciones permiten que los folículos parcialmente miniaturizados (intermedios) se conviertan en terminales y se produzca una normalización parcial de la morfología de los mismos a través de la elongación de la fase anágena y acortamiento de la telógena (6,42). El recrecimiento que se logra con esta droga, tanto tópica como oral, es proporcional a la actividad de la enzima sulfotransferasa. Sus niveles en cuero cabelludo son variables entre individuos, por lo que aquellos con mayor actividad enzimática tienen mejor respuesta al

tratamiento ⁽⁴⁴⁾. De la misma forma, medicación que aumenta dicha enzima, como la tretinoína, mejoran el efecto del minoxidil mientras que agentes que la reducen, como la aspirina, reducen la eficacia de este tratamiento ⁽⁴²⁾.

Formulaciones disponibles: En forma de solución termolábil con propilenglicol en concentraciones al 2% y 5% y formulación en espuma al 5% son las usadas habitualmente en la práctica diaria ⁽⁶⁾. Existen también en el mercado otras concentraciones de minoxidil que van desde el 2% al 15%.

Instrucciones para su uso y dosificación: Se debe aplicar 1 ml de la solución o media tapa de la espuma sobre el cuero cabelludo seco dos veces en el día, una a la mañana y otra a la noche, dejándolo actuar por lo menos por 4 horas. En las mujeres la espuma se recomienda sólo una vez al día. Si se usan aplicadores en spray, debe difundirse la preparación uniformemente sobre el área afectada.

La solución de minoxidil al 2% dos veces al día es efectiva en prevenir la progresión de AGA y mejorar la clínica tanto en hombres como en mujeres. En los hombres, la solución de minoxidil 5% o espuma 5% dos veces al día ha demostrado ser más efectiva que la preparación al 2%, por lo que es de elección ^(6,42). En las mujeres en cambio, la solución o espuma al 5% una vez al día resulta comparable a la solución al 2% dos veces al día en cuanto a su eficacia, siendo reportados más eventos adversos con la formulación con mayor concentración de la droga ⁽⁶⁾, por lo que no hay evidencia que apoye el uso de minoxidil al 5% en vez de al 2% en mujeres ⁽⁴⁴⁾. Se necesitan más estudios que comparen ambas formulaciones de minoxidil al 5% (solución y espuma), al momento no se puede recomendar una sobre la otra ^(6,42).

Si bien las concentraciones al 2% y 5% son las aprobadas por la FDA, hay otras disponibles (de 2% a 15%). Un estudio realizado por *Ghonemy y col.* ⁽⁴⁶⁾, evaluó la seguridad y la eficacia clínica y tricoscópica del uso tópico de minoxidil 5% vs minoxidil 10% y placebo en el tratamiento de AGA en hombres. Concluyó que el minoxidil tópico al 5% fue moderadamente superior en comparación con minoxidil 10% y placebo en cuanto al aumento del crecimiento del pelo, opuesto a lo que se

esperaba, mientras que la diferencia fue significativa en cuanto a los efectos adversos: irritación, hipertrichosis y desprendimiento del pelo al inicio del tratamiento fueron más frecuentes con la concentración mayor. Así, concentraciones de minoxidil mayores al 5% disminuyen la adherencia y tolerancia del paciente, con casi los mismos resultados. Por lo que la estrategia de utilizar concentraciones mayores debería dejarse sólo para aquellos pacientes con baja metabolización de la droga, pero no como primera línea de tratamiento.

Indicaciones y control del tratamiento: La monoterapia con minoxidil es una opción cuando el compromiso del cuero cabelludo no es extenso, menor del 20%. Si las áreas comprometidas son extensas, se debe preferir una combinación de terapias ⁽⁸⁾. Una mejor respuesta al uso de minoxidil se espera en aquellos pacientes con gran cantidad de pelos no vellosos-miniaturizados, corta duración de la enfermedad y menores áreas de calvicie. La respuesta al tratamiento se debe evaluar a los 6 meses de iniciado. El crecimiento del cabello se ve entre los 4 y los 8 meses y se estabiliza luego de 12 a 18 meses de tratamiento. Por ello, se debe realizar un año de tratamiento antes de evaluar su eficacia. En caso de ser exitoso, el tratamiento se debe continuar indefinidamente para mantenerla ⁽⁴²⁾. Menos de un 40% de los pacientes tienen respuesta con su uso ⁽⁴³⁾.

Se debe informar a los pacientes sobre el “efecto shedding”, un aumento del desprendimiento de pelos telógenos transitorio durante el primer mes de tratamiento que es un signo de eficacia del mismo. Indica que la droga está estimulando a los folículos en telógeno para su reentrada al anágeno. Usualmente dura algunas semanas ^(4,6,42,44). La suspensión del minoxidil se acompaña de un aumento en la caída del pelo, que suele comenzar tres meses después de discontinuarlo ^(6,44).

Efectos adversos: el principal efecto adverso es la hipertrichosis, que es más común con la concentración de 5% y usualmente se debe a una aplicación incorrecta (colocación excesiva y continua del producto o difusión local del mismo) más que a su absorción sistémica. Usualmente resuelve entre 1 y 3 meses de discontinuada la droga. También pueden ocurrir irritación local y dermatitis de contacto. Los

ingredientes de los vehículos utilizados, particularmente propilenglicol, pueden causar alergia o irritación, mientras que la verdadera reacción alérgica al minoxidil es rara. La irritación es más común con la solución al 5% ya que contiene mayor cantidad de propilenglicol (presente en la solución de minoxidil y no en la espuma). En cuanto a la dermatitis de contacto, debe realizarse una prueba del parche para diferenciar si la misma es producida por el minoxidil o por el propilenglicol: en el primer caso se debe suspender su uso, y en el segundo se puede utilizar un vehículo alternativo ^(6,44). Puede producir también prurito, eritema, foliculitis y descamación en el cuero cabelludo ⁽⁴⁾.

Contraindicaciones: se debe pausar su utilización durante la lactancia y embarazo debido a la falta de información durante estos periodos ⁽⁶⁾.

Comparación con otras drogas disponibles: Si se compara minoxidil tópico dos veces al día con el uso de 1mg de finasteride vía oral (VO) por día, este último muestra mejores resultados en cuanto al incremento en el crecimiento del pelo. La combinación de ambos (Finasteride 1mg/día VO y minoxidil tópico 2% o 5% dos veces/día) resulta más efectivo que las monoterapias con cada uno ^(6,42).

8.2 MINOXIDIL VÍA ORAL

Minoxidil vía oral (VO) fue aprobado por la FDA en 1979 para el tratamiento de hipertensión arterial. En 1980 fue notificado un mejoramiento en la caída del cabello en hombres con AGA tratados con esta droga. Sin embargo, esta medicación no se usa con frecuencia en el tratamiento de AGA, en gran parte por los efectos adversos dosis dependiente que ocurren con dosis estándar usadas para HTA refractaria (20 a 100 mg) ⁽⁴⁷⁾: puede producir serios desórdenes cardiovasculares como dolor torácico, taquicardia, palpitaciones, disnea, falla cardíaca congestiva, edema y ganancia de peso ⁽⁴⁾. Sin embargo, se realizaron en los últimos años muchos estudios evaluando su eficacia y seguridad utilizando dosis más bajas que las habituales, y su uso off-label es cada vez más frecuente.

En cuanto a la afección en mujeres, el minoxidil tópico es la única droga aprobada por la FDA para el tratamiento de FPHL. Dado que se trata de una medicación tópica que hay que continuar utilizando indefinidamente para mantener la eficacia, es difícil lograr la adherencia del paciente. La discontinuación prematura del tratamiento es común por percepción de falta de eficacia, efectos adversos y alteraciones en la textura del pelo. Dosis bajas de minoxidil vía oral (0.25 a 1.25 mg/día) han sido reportados como efectivo en el tratamiento de FPHL mostrando mejoras en un 61 a 86% de las pacientes y con un buen perfil de seguridad ^(47,48). Como los efectos adversos de minoxidil son todos dosis dependiente, se han estudiado su eficacia y seguridad utilizando dosis más bajas a las usualmente usadas en HTA. *Sinclair y col.* ⁽⁴⁷⁾, condujeron un estudio basado en el tratamiento con una cápsula diaria que contenía 0.25 mg de minoxidil y 25 mg de espironolactona. Esta última reducía el riesgo de retención de fluidos a la vez que la combinación tendría un beneficio aditivo en FPHL. La mayoría de las mujeres tratadas mostraron una reducción de la caída del pelo luego de 3 meses y un aumento de la densidad capilar a los 6 meses de iniciado el tratamiento, a la vez que las dosis bajas de minoxidil fueron bien toleradas.

Otro estudio comparó la eficacia de minoxidil vía oral 1 mg/día y solución tópica 5% en el tratamiento de FPHL, encontrando que el aumento de la densidad capilar total fue de 12% en el primer grupo y 7.2% en el segundo, una diferencia no significativa. En cuanto a los efectos adversos, la ocurrencia de hipertrichosis fue más común en el grupo oral (27% vs 4% con uso tópico) al igual que el edema pre-tibial (4%), mientras que el prurito en cuero cabelludo afectó al 19% de las pacientes bajo tratamiento tópico. No hubo diferencias entre la presión arterial media entre ambos grupos. La frecuencia cardíaca en reposo aumentó un 6.5% en el grupo tratado por vía oral sin taquicardia y no hubo cambios en el grupo de minoxidil tópico. No ocurrieron eventos relacionados con hipotensión y ninguno de los eventos adversos presentados requirió la suspensión del tratamiento. Por lo cual, se concluyó que bajas dosis de minoxidil VO provee mejoras en FPHL, que no difieren con el uso de

la solución tópica al 5%, con un buen perfil de seguridad y efectos adversos bien tolerados, pudiendo ser una opción en pacientes con poca adherencia al tratamiento tópico o que no lo toleran ⁽⁴⁹⁾. De esta forma, minoxidil VO constituye una alternativa razonable para mujeres con intolerancia o falta de predisposición para el tratamiento tópico ⁽⁴⁷⁾.

Se sabe que la acción de minoxidil depende de su activación previa a través de la enzima sulfotransferasa. La actividad de la misma en las células de la VRE predice la respuesta terapéutica del minoxidil tópico ^(50,51). Como el minoxidil vía oral es metabolizado por el hígado, *Ramos y col.* ⁽¹³⁾ realizaron un estudio en busca de determinar si es la sulfotransferasa hepática o la de las células de la VRE la responsable primaria de la bio-activación de la droga por vía oral, a la vez que evaluaron la eficacia del tratamiento del mismo en FPHL. Se demostró que se requiere un umbral de actividad enzimática folicular menor para la bio-activación del minoxidil VO en comparación con el tópico, lo cual puede deberse a la contribución del hígado o las plaquetas en la conversión del minoxidil VO y/o a una mayor acumulación de la droga en los folículos. A su vez, es la bioactivación de la VRE la que predice los resultados clínicos en las mujeres.

Por su parte, hay poca información sobre el uso de minoxidil VO en hombres. *Jimenez-Caube y col.* ⁽⁵³⁾ realizaron un estudio para evaluar la efectividad y seguridad de bajas dosis de minoxidil VO (2.5 a 5 mg/día) en el tratamiento de AGA en hombres midiendo la respuesta a través de la comparación de imágenes clínicas pre y post tratamiento. Se observaron mejorías clínicas en un 90.2% de los pacientes siendo en el 26.8% importantes. Un 9.8% de los pacientes mostraron estabilización de la patología y ninguno presentó empeoramiento. Los efectos adversos fueron leves y bien tolerados y con la dosis de 5 mg/día: hipertrichosis (24.3%) y edema en miembros inferiores (4.8%). El estudio concluyó que dosis de 5 mg/día de minoxidil VO fueron efectivas y mostraron un aceptable perfil de seguridad en pacientes masculinos con AGA, lo cual deberá complementarse con estudios posteriores.

8.3 INHIBIDORES DE LA ENZIMA 5 ALFA REDUCTASA

Los inhibidores de la 5 α R fueron originalmente desarrollados para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB). Existen dos drogas disponibles: Finasteride y Dutasteride. El primero, usado desde 1992 a dosis de 5 mg/día en el tratamiento de HPB, fue aprobado para su uso en AGA en 1993 a dosis más bajas ^(6, 43). En cambio, los primeros reportes del uso de dutasteride para el tratamiento de AGA se publicaron en 2006, aunque formalmente sólo estaría indicado para HPB y no para su uso en AGA ⁽⁶⁾.

Mecanismo de acción: El finasteride es un inhibidor competitivo de la enzima 5 α R tipo 2, produciendo una disminución de la DHT de alrededor del 60% en el suero, próstata y cuero cabelludo ^(6,8,42). El dutasteride inhibe ambas isoenzimas, 5 α R tipo 1 y 2, disminuyendo los niveles séricos de DTH en un 90% ⁽⁶⁾. Es tres veces más efectivo que finasteride inhibiendo la 5 α R1 y 100 veces para la tipo2, por lo que produce mayor supresión de DHT que este último ^(8,42). Al producir estas drogas inhibición de la enzima 5 α R, se disminuyen los efectos de la DHT sobre los folículos pilosos ⁽⁸⁾.

8.3.1 Finasteride oral

Se absorbe rápidamente luego de su toma por vía oral con o sin las comidas, logrando un pico de concentración en plasma luego de una o dos horas de la ingesta. La vida media de la droga es de 6 horas. Un 90% de la droga se encuentra unida a proteínas plasmáticas y es metabolizado por el hígado a través del citocromo P450. No presenta interacciones medicamentosas.

Finasteride en dosis de 1 mg/día en hombres ha demostrado ser efectivo en la prevención de la miniaturización folicular dependiente de andrógenos y en la inducción del recrecimiento en AGA en varios estudios, por lo que se recomienda su uso ^(4,6,44). En el caso de mujeres, su eficacia no está bien establecida y su uso es off-label. Finasteride 1 mg/día no resultó efectivo en los estudios realizados en este grupo, por lo que no se sugiere su uso. Finasteride 5 mg/día mostró ser efectivo

en el tratamiento de mujeres normoandrogénicas pre y postmenopáusicas. Sin embargo, no hay suficiente información para realizar una recomendación a favor o en contra de su uso en mujeres al momento ya que estos datos surgieron de series de caso, reportes de caso y estudios no controlados ^(6,44), mientras algunas guías no recomiendan su uso en esta población ⁽⁴⁾. La limitación de su uso en mujeres no sólo se debe a la evidencia pobre sino también al conocido efecto teratogénico de la droga. Las mujeres en edad reproductiva deben usar un método anticonceptivo eficaz por el riesgo de feminización del feto masculino. Otra preocupación en este grupo es el relativo exceso de estrógenos y la disminución de andrógenos producido por la inhibición de la producción de DHT, alterando la proporción estrógenos/andrógenos, lo que, aunque discutido, se podría asociar con un incremento en el riesgo de cáncer de mama. Es por esto que no se recomienda en aquellas mujeres con historia personal o familiar del mismo ⁽⁴⁴⁾.

La respuesta clínica al finasteride es variable: mientras produce detención de la caída del cabello en casi el 96% de los pacientes, sólo un 66% presenta un moderado recrecimiento y en el 5% este es marcado. Los pacientes jóvenes muestran mejores respuestas y la influencia de finasteride sobre el recuento de cabellos es mejor en la región del vértex, mientras que en menor grado mejora la densidad capilar de la zona frontal, siendo menos efectivo a nivel biparietal. Además de aumentar el recuento de cabellos, produce un incremento del grosor y largo de los mismos mejorando la cobertura del cuero cabelludo ^(42,44). La eficacia debe evaluarse luego de 6 meses de iniciado el tratamiento, aunque en algunos pacientes comienzan a ser evidentes luego de 12 meses, por lo que debe esperarse al menos ese tiempo para valorar su efecto completo ⁽⁴⁴⁾. El resultado luego de un año de tratamiento predice la efectividad del mismo: pacientes que no presentaron mejorías en el primer año, probablemente sean no respondedores a largo plazo ^(6,42). El tratamiento debe continuarse indefinidamente para mantener la eficacia. Su interrupción es seguida de una caída gradual del cabello con retorno al status pretratamiento dentro del año de suspendido ⁽⁴⁴⁾.

El finasteride produce una disminución de aproximadamente el 50% en el valor del antígeno prostático específico (PSA), un marcador de cáncer de próstata, y puede disminuir el tamaño de la próstata. Esto se debe tener en cuenta a la hora de realizar screening de cáncer de próstata ya que puede enmascarar o retrasar un diagnóstico temprano: el valor de PSA se debe duplicar para compensar la reducción producida por el tratamiento para una adecuada interpretación del test. Si el tratamiento se comienza luego de los 45 años, se debe obtener un valor de PSA basal ^(4,6,44).

Puede considerarse su combinación con minoxidil tópico al 2% o 5% para mejorar los resultados dado que sus mecanismos de acción son diferentes.

Debido a su teratogenicidad, está contraindicado en el embarazo y la lactancia por el riesgo de afectar el normal desarrollo de los órganos reproductivos del feto masculino debido al descenso de la DHT (feminización del feto masculino) ^(4,6). Por ello, los hombres tratados con finasteride deben evitar la donación de sangre para prevenir a mujeres embarazadas de recibir esta medicación durante transfusiones sanguíneas ^(6,44). El nivel de finasteride en semen es muy bajo, incluso con tomas regulares de 5 mg/día, y los hombres bajo tratamiento no suponen un riesgo para mujeres embarazadas o sus fetos. Está contraindicado en aquellos hombres con depresión activa o problemas actuales de disfunción eréctil ^(6,44).

En cuanto a los efectos adversos del finasteride:

- Los más comúnmente reportados incluyen disfunción eréctil, reducción del volumen eyaculatorio y pérdida de la libido. La frecuencia de los mismos fue reportada en un 2 a 6% en los distintos estudios, siendo el más frecuente la disminución de la libido ⁽⁴²⁾. Algunos estudios clínicos realizados con seguimiento a largo plazo del uso de finasteride versus placebo, demostraron que, si bien durante el primer año de tratamiento los efectos adversos sexuales eran discretamente más frecuentes en el grupo tratado con finasteride, al quinto año de tratamiento la tasa de aparición de los mismos disminuía a menos del 0.3%, siendo en ambos grupos por igual ⁽⁴³⁾. Adicionalmente, un estudio que examinó los efectos adversos del finasteride desde 2004 a 2015 usando la base de datos

del sistema de reportes de efectos adversos de la FDA (FAERS) concluyó que la ocurrencia de eventos adversos sexuales con finasteride es rara ⁽⁵⁴⁾. Se debe tener en cuenta que los hombres comienzan a experimentar un descenso gradual en los niveles de testosterona tan temprano como a la tercera década de la vida, lo que coincide con la edad de inicio para el desarrollo de AGA. Por lo que la tasa de eventos adversos sexuales en pacientes tratados con finasteride es consistente con la prevalencia de disfunciones eréctiles en la población general debido a los cambios hormonales, lo que hace difícil atribuir estas alteraciones en la esfera sexual solo al uso de finasteride ⁽⁴³⁾. La existencia de estos efectos adversos no hace necesaria la discontinuación del tratamiento ⁽⁴⁴⁾

- En cuanto a alteraciones en la espermatogénesis, puede producir una reducción temporaria del recuento espermático que se revierte luego de suspendida la droga. Se sugiere que esta droga podría impactar negativamente en la espermatogénesis de pacientes que presenten condiciones preexistentes relacionadas con infertilidad, por lo que su uso debería evaluarse en ellos ^(6,42,44)
- Otros efectos adversos reportados son cuadros depresivos, que podrían producirse por una inhibición de los esteroides neuroactivos GABAérgicos. La frecuencia es desconocida y probablemente poco frecuente. Sin embargo, es posible que la droga tenga un impacto negativo en pacientes con una predisposición constitutiva para desórdenes psicológicos
- Menos comunes son ginecomastia uni o bilateral, dolor testicular y reacciones de hipersensibilidad. Como regla general, no es hepatotóxico, aunque se han reportado en raras ocasiones y con una incidencia desconocida, disfunción hepática con su uso ⁽⁴⁾. Se recomienda evitarlo en pacientes con enfermedad hepática dado que la droga se metaboliza en hígado ⁽⁴⁴⁾
- En cuanto al cáncer de próstata, la información actual sugiere que finasteride reduce el riesgo general de sufrirlo en aproximadamente un tercio y podría aumentar la detección de cánceres de alto riesgo, pero no afecta la supervivencia en pacientes que padecen este cáncer ^(6,42)

- Se ha mencionado al cáncer de mama, un tumor raro en hombres, como un posible riesgo en pacientes tratados con finasteride, pero la información actual sugiere que la ocurrencia del mismo en hombres bajo tratamiento es coincidente

En los últimos años, se han publicado series de casos reportando síntomas persistentes por meses u años luego de la discontinuación del finasteride. Los síntomas más frecuentes son disfunción sexual, pérdida de la libido y depresión. Otros síntomas incluyen ideación suicida, deterioro cognitivo, fatiga y disminución de la sensibilidad del pene. Se ha llamado a este cuadro síndrome post-finasteride (PFS) aunque una relación causal clara con el uso de la droga no ha sido aún bien establecida. Muchos estudios realizados tienen limitaciones en cuanto a su desarrollo y, por otro lado, resulta complicado atribuir estos síntomas al finasteride ya que también ocurren en la población general.

Una posible explicación de los síntomas que aparecen por primera vez al poco tiempo de la suspensión de finasteride es un efecto de retirada, comparable a lo que sucede con la suspensión de corticoides. Una hipótesis es que una alteración de los receptores de andrógeno, resistencia a los andrógenos o cambios en los niveles de producción de los mismos durante el tiempo bajo tratamiento con finasteride llevan a cambios irreversibles de privación, por ejemplo, en el tejido eréctil. Otra explicación es que se produzca un cambio en los esteroides neuroactivos y receptores de andrógeno en el tejido cerebral.

La frecuencia de este síndrome es desconocida y los estudios realizados no cuentan con información previa al inicio del tratamiento por lo que las interpretaciones de una relación causal con finasteride es difícil de inferir. Mientras que estos síntomas permanentes se han reportado en vigilancia post-comercialización, reportes de casos y estudios pequeños no controlados, su prevalencia real parece ser muy baja (menos del 1%)^(6,44).

No está claro que existan factores de riesgo para el desarrollo del PFS que permite identificar a los pacientes vulnerables en el pretratamiento. Desde un punto de vista práctico, lo correcto sería aconsejar con precaución a aquellos pacientes con historia de disfunción sexual o historia personal o familiar de enfermedades psiquiátricas, y no está indicado en aquellos con disfunción eréctil o depresión actual.

Si el PFS es realmente consecuencia del tratamiento con finasteride o no es controversial. Aunque existen opiniones que creen fuertemente en esta asociación, la misma no está comprobada y se requieren más investigaciones para establecerla además de evaluar su frecuencia, cómo identificar pacientes en riesgo de sufrirlo y cómo tratar a aquellos hombres con síntomas persistentes ⁽⁶⁾.

8.3.2 Finasteride tópico

No es un tratamiento aprobado por la FDA para AGA, sin embargo, su uso actual es off-label. Los estudios realizados mostraron que su uso se asoció a un descenso significativo en la tasa de caída de cabello, aumento en el recuento de cabellos totales y terminales, mejora el recrecimiento y produce un descenso en las concentraciones en plasma y cuero cabelludo de DHT, sin producir cambios en los niveles séricos de testosterona. Los resultados preliminares son limitados, pero parece ser un tratamiento seguro y prometedor ^(8,42). En 2016 se realizó un estudio que analizó el efecto de finasteride tópico 0.25% a diferentes dosis sobre las concentraciones plasmáticas y en cuero cabelludo de DTH. Mostró que la aplicación de esta solución una vez al día en dosis de entre 100 y 200 µL producían un significativo descenso de los niveles de DTH en cuero cabelludo pero una reducción sérica de sólo el 24-26%. La reducción de la absorción con la aplicación tópica podría teóricamente disminuir la incidencia de potenciales efectos adversos, sin embargo, la información es preliminar ⁽⁵⁵⁾.

8.3.3 Dutasteride

Dutasteride 0.5 mg/día está aprobado para el tratamiento de HPB en todo el mundo, pero en el caso del tratamiento de AGA sólo lo está en unos pocos países, incluido México y Corea. A la fecha, hay pocos estudios controlados y randomizados evaluando su eficacia en AGA ⁽⁴⁴⁾. La bibliografía demuestra que dutasteride es aproximadamente 3 veces más potente que finasteride en la inhibición de 5 α R2 y cien veces más potente en inhibir la 5 α R2 ⁽⁵⁶⁾. Su uso off-label en el tratamiento de AGA en hombres está incrementándose cada vez más, con mejor efectividad y perfil de seguridad similar al uso de finasteride oral ⁽⁵⁷⁾.

En 2006 se publicó el primero estudio comparando distintas dosis de dutasteride con finasteride 5 mg y placebo. Dutasteride 2.5 mg resultó ser superior a finasteride 5 mg en el aumento del crecimiento del pelo ⁽⁵⁸⁾. En 2010, un estudio en fase III mostró que dutasteride 0.5 mg en hombres mejoraba el crecimiento del pelo y era bien tolerado, sin mayores diferencias en la aparición de eventos adversos comparado con el grupo placebo ⁽⁵⁹⁾. En 2014, un meta-análisis demostró que finasteride y dutasteride pueden considerarse igualmente efectivos en el tratamiento de AGA ⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, en ese mismo año, se comparó dutasteride 0.02, 0.1 y 0.5 mg/día con finasteride 1 mg/día y placebo en hombres durante 24 semanas, revelando que dutasteride 0.5 mg/día era significativamente superior a finasteride 1 mg/día y placebo ⁽⁶¹⁾. También existen series de casos que demuestran la eficacia de dutasteride en hombres que no respondieron al tratamiento con finasteride ^(62,63).

Zhou y col. ⁽⁵⁶⁾, realizaron una revisión sistemática y meta análisis para comparar la eficacia y seguridad entre dutasteride y finasteride, encontrando diferencias significativas entre ambas drogas en cuanto al cambio medio del recuento total de cabellos en la región del vértex y frontal: dutasteride mostró ser más efectivo que finasteride en todos los aspectos para el tratamiento de AGA. Ambas drogas fueron bien toleradas y no hubo diferencias significativas en lo referente a efectos adversos sexuales en ambos grupos. Sin embargo, al tratarse de un estudio a corto plazo, no

se pueden sacar conclusiones en lo que respecta a eficacia y tolerancia a largo plazo.

Un estudio retrospectivo y descriptivo llevado a cabo por *Vañó-Galván y col.* ⁽⁵⁷⁾, evaluó la efectividad y seguridad en pacientes con diagnóstico de AGA tratados con dutasteride oral en dosis de 1 a 7 cápsulas por semana (cápsulas de 0.5 mg). Un 90% de los pacientes mostraron mejorías, siendo esta notoria en casi un 24% de los mismos y asociado al uso de las dosis más altas. Un 66% de los pacientes tratados con dosis bajas en monoterapia mostraron mejorías. Un 9.5% permaneció estable y ningún paciente empeoró su patología. Los efectos adversos, sobre todo de índole sexual, fueron resueltos luego de la suspensión de la droga y no se presentaron en aquellos pacientes que recibían dosis bajas de dutasteride. Se concluyó que los mejores resultados se obtuvieron con uso de dosis mayores y que las dosis bajas no mostraban efectos adversos. El artículo también remarca que el uso intermitente de dutasteride (0.5 mg dos o tres veces a la semana) también parece ser efectivo debido a la vida media larga de la droga (5 semanas), y que esta modalidad terapéutica podría usarse en casos de AGA temprana y/o en pacientes temerosos de sufrir efectos adversos.

En cuanto a su uso en mujeres, la información es muy escasa ⁽⁴⁴⁾.

Al igual que con el uso de finasteride, se produce una disminución de los niveles de PSA y estos deben duplicarse en pacientes bajo tratamiento con dutasteride. También está contraindicado en el embarazo por posible feminización del feto masculino ⁽⁴⁾.

De esta forma, dutasteride parece ser una terapia efectiva para el tratamiento de AGA y probablemente estudios posteriores permitirán determinar su seguridad y eficacia a largo plazo en comparación con las drogas formalmente aprobadas para esta patología.

8.3.4 Derivados botánicos de la 5αR

Serenoa repens (palma enana americana), una planta de la familia Arecaceae que actúa como un inhibidor competitivo y no selectivo de 5αR tipo 1 y 2 es una de las plantas medicinales más extensamente usadas para el control de AGA. La dosis es de 320 mg/día y no presenta efectos adversos ⁽⁸⁾. En los estudios realizados su uso ha mostrado resultados inferiores comparados con el uso de finasteride ⁽⁶⁾.

Cúrcuma Aeruginosa, en forma de extracto de hexano de cúrcuma 5% tópico, es otro inhibidor de la 5αR que resultó comparable al uso tópico de minoxidil, pero estos resultados deberían confirmarse en nuevos estudios.

La información actualmente disponible no permite hacer una recomendación ni a favor ni en contra del uso de los mismos ⁽⁶⁾.

8.4 HORMONAS

Las hormonas que pueden utilizarse en el tratamiento de AGA están dentro de dos grupos: antagonista de los receptores de andrógenos (antiandrógenos) o estrógenos. Es poca la evidencia que apoya el uso de tratamiento hormonal tópico u oral en ambos sexos para el tratamiento de AGA ⁽⁸⁾. A continuación, se detallan las medicaciones disponibles.

8.4.1 Antagonistas de los receptores de andrógeno

Los antagonistas de AR no están aprobados por la FDA, pero son usados con frecuencia off-label en el tratamiento de FPHL. Incluyen la espironolactona, el acetato de ciproterona y la flutamida. La literatura sobre sus efectos terapéuticos es escasa, particularmente en pacientes sin hiperandrogenismo, y ninguno de los estudios aporta evidencia de alta calidad. La mayoría de los mismos evalúa la eficacia (solos o en combinación) en mujeres con hiperandrogenismo, principalmente con acné e hirsutismo. Es importante remarcar que estas Drogas se utilizan off-label para el tratamiento de todas estas condiciones y requieren

anticoncepción debido a su riesgo teratogénico ⁽⁴⁴⁾. En hombres estarían contraindicados por su acción feminizante ⁽⁸⁾. Un nuevo antagonista de AR, la bicalutamida, parece prometedor.

Acetato de ciproterona: es un antagonista de los receptores AR que bloquea directamente la unión de DHT al receptor y reduce los niveles de testosterona. En la mayoría de los países está disponible como anticonceptivo oral (ACO) en combinación con etinil estradiol o sola. Los pocos estudios realizados en cuanto a su eficacia en el tratamiento de FPHL son controversiales. Algunos concluyen que mujeres con signos de hiperandrogenismo responden mejor al tratamiento con ciproterona que aquellas que no los presentan, pero con limitada evidencia ^(8,44). Los efectos adversos incluyen cambios del humor, toxicidad hepática, ganancia de peso, disminución de la libido, tensión mamaria y feminización de fetos masculinos. Existe un aumento del riesgo de sufrir trombosis venosa en pacientes que consumen ACO que contienen estrógenos ⁽⁸⁾.

Espironolactona: es un diurético ahorrador de potasio considerado un antiandrógeno dado que disminuye los niveles de testosterona y bloquea los AR en los tejidos diana. Se ha usado para el tratamiento de FPHL por más de 20 años y tiene un buen perfil de seguridad a largo plazo. Respecto a esto, puede producir efectos adversos dosis dependiente tanto por su efecto diurético (hiperkalemia, hipotensión, fatiga, pérdida de peso y aumento de la frecuencia urinaria) como por su efecto antiandrógeno (tensión mamaria e irregularidades menstruales) ^(8,44). Estudios realizados en mujeres con acné tratadas con espironolactona sugieren que la monitorización del potasio no es necesario en mujeres jóvenes y sanas, lo cual podría aplicarse cuando se usa en el tratamiento de FPHL ⁽⁴⁴⁾.

Flutamida: inhibidor competitivo de AR que bloquea fuertemente la unión de andrógenos a su receptor. Ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de hirsutismo y FPHL, pero el riesgo de hepatotoxicidad, que es dosis dependiente, limita su uso, especialmente a dosis altas ^(44,64).

Bicalutamida: Es un nuevo antagonista del receptor de andrógeno con un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad. Según ensayos clínicos realizados en cáncer de próstata y HPB, los eventos adversos hepáticos ocurren en un 1.7% de los pacientes y no se han reportado casos de falla hepática. Ha sido utilizado en poliquistosis ovárica e hirsutismo severo con mínimos y bien tolerados efectos adversos. *Fernández Nieto y col.* ⁽⁶⁴⁾, realizaron un estudio prospectivo donde incluyeron 17 mujeres con diagnóstico clínico y tricoscópico de FPHL, recibiendo bicalutamida 50 mg/día en monoterapia o asociado a otros tratamientos. Se evaluó la respuesta al tratamiento a las 24 semanas a través de comparación con fotografías tomadas al inicio del tratamiento. Un 57% de las pacientes mostró mejorías y un 43% no presentó cambios respecto al basal. Un 12.5% presentó una elevación leve de las enzimas hepáticas (menos de cinco veces sobre el valor de corte), que volvieron a la normalidad luego de 3 meses de tratamiento sin necesidad de discontinuar la droga. No se observaron otros efectos adversos, mostrando de esta forma un excelente perfil de seguridad y gran mejora en la densidad capilar. Este estudio presenta limitaciones por el bajo tamaño de la muestra, requiriéndose futuras investigaciones. Bicalutamidae podría ser una nueva y útil opción terapéutica para FPHL, con mejor perfil de seguridad de Flutamida.

Otros antiandrógenos, tales como progestágenos con propiedades antiandrogénicas (drospirenona) no han sido estudiados para el tratamiento de FPHL.

8.4.2 Estrógenos

Estrógenos tópicos y anti-estrógenos: han sido utilizados en ambos sexos. La razón de uso es menos clara ya que el efecto, si es que tienen alguno, de los estrógenos humanos en el crecimiento del pelo es desconocido. Los estrógenos inhiben el crecimiento del pelo en otros mamíferos, dando un soporte al potencial efecto promotor del crecimiento del pelo a los anti-estrógeno en humanos.

Solución de **17- α -estradiol** 0.025% fue investigado en FPHL, mostrando aumento del recuento de pelos y diámetro de los mismos. El mecanismo de acción consiste en reducción de los niveles de DHT mediante la supresión de la actividad de la enzima 5 α R. Además, ha mostrado disminuir la producción de testosterona inhibiendo la acción de 17 β -deshidrogenasa sobre androstenediona y acelera la conversión de testosterona en estradiol mediante la estimulación de la aromatasa (8).

8.5 CIRUGÍA

La cirugía de restauración capilar incluye cirugía de reducción del cuero cabelludo, trasplante capilar o ambos. En AGA, las áreas con pérdida de cabellos pueden ser cubiertas de manera permanente, aunque con una densidad menor de lo normal, a través de estos procedimientos. En zonas con adelgazamiento del pelo la densidad pilosa puede mejorarse al menos temporalmente. Por lo que el trasplante capilar puede considerarse en pacientes adecuados que presenten un suministro suficiente de pelos en el área donante y con la patología medicamente controlada o espontáneamente estabilizada, especialmente para las regiones fronto-parietales. En las últimas décadas, el trasplante capilar se ha convertido en un procedimiento microquirúrgico y menos invasivo que la reducción de cuero cabelludo, trasplantándose unidades foliculares de 1 a 4 pelos en gran número y altas densidades.

La eficacia del trasplante capilar depende de la zona donante, ya que los folículos no andrógeno- sensibles conservan sus propiedades incluso cuando son trasplantados a áreas afectadas por AGA. Los folículos que no están afectados por el proceso de miniaturización son redistribuidos a lo largo del cuero cabelludo bajo anestesia local. Los resultados dependen de muchos factores, entre ellos: el número de pelos trasplantados en relación al área a cubrir, la calidad del pelo en cuanto a color y calibre, de las características del área receptora y de la habilidad del equipo quirúrgico, debiendo producirse el mínimo trauma tanto en las zonas dadoras como receptoras. El efecto cosmético logrado va a depender de las habilidades estéticas

del cirujano, de la selección del paciente y la planificación del procedimiento ajustado a las características individuales de cada paciente, en cuanto a la creación de un diseño natural.

Hay que tener en cuenta que AGA tiene una naturaleza progresiva en si misma por lo que pueden requerirse nuevas cirugías subsecuentes al tiempo que la combinación de tratamiento médico y quirúrgico parece ser superior que la cirugía sola, siendo necesario medicar con inhibidores de la 5 α R para evitar la progresión de la enfermedad en los folículos no trasplantados El pre tratamiento de las unidades foliculares (FU) con factor de crecimiento derivado de las plaquetas lleva a una mayor supervivencia de los injertos.

Existen dos formas de llevar a cabo un trasplante capilar ^(6,10):

Trasplante de unidades foliculares (FUT): Es la técnica estándar utilizada. Consiste en la extracción del área donante de unidades foliculares mediante la escisión de una tira de pelo, usando un microscopio que permite una rápida y exacta disección de una gran cantidad de FU con mínimo trauma. Los injertos obtenidos contienen folículos con tejido circundante el cual podría ser beneficioso para la supervivencia a corto y largo plazo del injerto. Está indicado en pacientes con pelo fino, que no quieren rasurarse el cuero cabelludo (necesario para la realización de la otra técnica), para un máximo rendimiento sin un adelgazamiento visible del área donante y para aquellos pacientes que aceptan el hecho de tener una cicatriz lineal luego del procedimiento.

Extracción individual de folículos del área donante (FUE): Se realiza con un punch manual o motorizado. Se asocia con un riesgo potencial mayor de injuria del folículo y deterioro de la viabilidad del injerto. Tienen menos tejido circundante, por lo que no está claro si los resultados a corto y largo plazo son equivalentes a FUT donde se trasplanta más tejido perifolicular. Tanto el área donante como receptora deben estar afeitadas. FUE puede estar indicado en caso de número pequeño de

injertos, en pacientes con pelos gruesos, en casos de poca elasticidad a nivel occipital y en aquellos que no quieren tener una cicatriz lineal.

En algunos pacientes se puede realizar una combinación de ambas técnicas para lograr mayores rendimientos. Los resultados finales deben evaluarse a los 9 a 12 meses. Se sugiere la combinación de finasteride 1 mg/día y FUT ya que podría reducir la progresión postoperatoria de AGA y mejorar los resultados clínicos.

Por lo tanto, la cirugía, especialmente la técnica FUT, puede ser considerada tanto en hombres como en mujeres con AGA con suficiente pelo donante.

8.6 PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP)

Se define como un concentrado autólogo de plaquetas contenido en un pequeño volumen de plasma generado por centrifugación de la sangre venosa del propio paciente y administrado mediante inyecciones intradérmicas en las áreas afectadas por la alopecia ^(6,42).

PRP ha sido estudiado en distintos campos de la medicina principalmente debido a su conocido efecto de promover la curación de heridas. Su posible efecto en el crecimiento del pelo se estudió por primera vez en ratones en 2012 y desde entonces su uso se ha extendido para promover el crecimiento del pelo en distintos desórdenes ^(6,65).

En cuanto a su mecanismo de acción, la activación de las plaquetas induce la secreción de distintos factores de crecimiento, como factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento transformador (TGF) β 1y2, factor de crecimiento similar insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de los fibroblastos (FGF) e interleucina 1 (IL-1). El medio local se enriquece con un concentrado natural de factores de crecimiento y citoquinas autólogos que inducen la regeneración tisular. El mecanismo preciso por el que el PRP actúa sobre el folículo piloso es desconocido. In vitro, induce la proliferación de las células de la

papila dérmica y aumenta la expresión de Bcl-2 que promueve la supervivencia celular previniendo la apoptosis. También aumenta la actividad de beta-catenina, promueve la diferenciación de las células madres a células foliculares y produce una regulación en más de FGF-7 que retrasa la progresión de los folículos de anágeno a catágeno. Además, VEGF y PDGF tienen poder angiogénico que podría inducir un aumento en la vascularización folicular ^(6,42).

Al momento, no hay un procedimiento estandarizado para el tratamiento con PRP que permita una evaluación objetiva de sus efectos, debido a la técnica usada para obtener la preparación de plaquetas que resulta en concentraciones variables de plaquetas, factores de crecimiento y citoquinas en la sustancia final, diferentes modalidades de activar las plaquetas que pueden causar distintas concentraciones de factores de crecimiento, el volumen de PRP colocado por área del cuero cabelludo que se corresponde con diferentes concentraciones de los factores e intervalo de tiempo entre cada colocación. Por lo que en la literatura existen estudios evaluando el tratamiento con PRP pero no existe estandarización para cada paso del procedimiento (técnica de obtención y activación de plaquetas, dosis y frecuencia de inyecciones) haciendo que se limite la interpretación de su eficacia por falta de comparabilidad entre los estudios ^(6,42). Esto hace que en el momento actual exista poca evidencia que apoye su uso en el tratamiento de AGA, no pudiendo hacerse una recomendación formal ni a favor ni en contra de su uso ⁽⁶⁾. Sin embargo, en la práctica diaria se considera una opción segura en casos refractarios a la terapia médica ⁽⁴²⁾.

Los efectos adversos incluyen efectos inmediatos del procedimiento como dolor, edema y sensibilidad transitorios, reportado por casi todos los pacientes, y secuelas post tratamiento en muy pocos casos que incluyen tricodinia persistente, reacción psoriasiforme en cuero cabelludo, efluvio telógeno y más raros, infección secundaria y cicatrices ⁽⁶⁾.

8.7 LÁSER DE BAJA FRECUENCIA (LLLT)

Consiste en la exposición de los tejidos a bajos niveles de luz visible roja (600 a 700 nm) o cercana a la infrarroja (700 a 1000 nm de longitud de onda). La luz emitida es monocromática, colimada y coherente. Esta última característica hace que el haz de energía esté focalizado permitiendo su penetración profunda en el cuero cabelludo, llegando a los folículos pilosos ⁽⁴²⁾. Esta terapia ha mostrado efectos beneficiosos en distintas condiciones médicas como curaciones de heridas, regeneración de nervios, alivio del dolor articular y prevención y tratamiento de la mucositis. La idea de su uso en desórdenes del pelo viene de la observación de que algunos pacientes tratados con láser para remoción del pelo mostraban paradójicamente aumento del mismo en las zonas periféricas del área tratada ⁽⁶⁾. Así, una de las aplicaciones más aceptadas es la estimulación del crecimiento del pelo en individuos con algún tipo de alopecia ⁽⁸⁾. Varios meta-análisis realizados demostraron que el uso de LLLT podría mejorar la densidad capilar en pacientes de ambos sexos con AGA, el recrecimiento del pelo, su grosor y el nivel de satisfacción del paciente. En 2007, LLLT mediada por un peine láser fue aprobado por la FDA como un tratamiento seguro en hombres y en 2011 en mujeres (HairMax LaserComb^R brush) ^(8,42,66).

Mecanismo de acción: Tendría un efecto bioestimulador no del todo conocido. Parece estimular la proliferación celular a través de dos maneras: directamente mediante el aumento endógeno de factores de crecimiento y de forma secundaria a través del aumento de la microcirculación cutánea que lleva a un mayor flujo sanguíneo a nivel de la papila dérmica ⁽⁶⁾. La evidencia indica que actúa sobre las mitocondrias, dado que el principal cromóforo de la luz roja o cercana a la infrarroja en las células es el citocromo C oxidasa, un complejo de proteínas transmembrana de la mitocondria. La energía administrada produce una excitación en el cromóforo que resulta en una alteración de las moléculas (fotobiomodulación), que lleva a un aumento en la producción de adenosina trifosfato (ATP) e inducción de factores de transcripción que resultan en la activación de genes y producción de proteínas

involucradas en la proliferación y migración celular, modulación de niveles de citoquinas, factores de crecimiento y mediadores inflamatorios ^(8,42).

Modo de uso: El tratamiento se realiza en el hogar a través del uso de un casco o peine que se enchufan a un toma corrientes estándar. La duración y frecuencia de la terapia difiere según los distintos dispositivos. Es generalmente bien tolerado y los efectos adversos reportados son leves incluyendo sequedad del cuero cabelludo, prurito, sensibilidad y sensación de calor ^(6,8). Los dos tipos de dispositivos disponibles, casco y peine, son efectivos, no habiendo diferencias significativas entre ellos ^(67,68).

Si bien en estudios realizados comparándolo con placebo ha demostrado eficacia en promover el crecimiento del pelo ⁽⁶⁶⁾, se necesitan más estudios clínicos randomizados para establecer la misma en comparación con la terapia existente y para evaluar los riesgos de su uso a largo plazo. Actualmente se aconseja su uso como una terapia auxiliar para AGA ⁽⁶⁾.

8.7.1 Otros láseres para uso en AGA

Los dispositivos láser pueden clasificarse en dos grupos: ablativos y no ablativos. Los láseres ablativos causan destrucción de los tejidos de la piel con una profundidad variable a través de la vaporización de los mismos, mientras que los no ablativos causan daños a un menor grado, preservando la epidermis. Dentro de cada uno de estos grupos, existen distintos subtipos, con una longitud de onda específica y acción sobre un cromóforo específico. Los primeros dispositivos láser usados, actuaban sobre la superficie cutánea entera a tratar, lo que resultaba en un proceso de reepitelización más lento y por tal motivo mayor intervalo entre sesiones. Por eso, surgieron los láseres fraccionado que actúan solo en una fracción de la superficie, produciendo menores complicaciones y permitiendo más frecuencia en su aplicación. El mecanismo de acción de estos procedimientos parece ser doble: por un lado, producen injurias microscópicas que desencadena el proceso de cicatrización, creando un microambiente favorable con aumento de factores de crecimiento. Alternativamente, la disrupción del estrato córneo mejora el pasaje

transepidérmico de drogas utilizadas para el tratamiento. Los tipos de láser que fueron estudiados para el tratamiento de AGA son: láseres ablativos Erbium: YAG (Er:YAG) y CO2 y láser no ablativo Erbium Glass ⁽⁶⁹⁾.

El láser fraccionado Erbium Glass de 1550 nm ha sido usado con éxito en AGA en ambos sexos, reportando aumentos de la densidad capilar y la velocidad de crecimiento del cabello con mínimos efectos adversos (eritema y prurito) ⁽⁶⁵⁾. Sin embargo, los parámetros del láser para tener el mejor efecto en la actividad de las células madres y el ciclo del pelo no se conocen. Este tipo de láser puede ser efectivo y seguro como una opción coadyuvante en el tratamiento de AGA, pero se necesitan más estudios que definan los mejores parámetros e intervalos entre sesiones ⁽⁴⁴⁾. Los tratamientos combinados, por ejemplo con minoxidil tópico, proveen resultados superiores en términos de densidad capilar y grosor del pelo. La creación de canales microscópicos por el láser facilitaría la absorción del minoxidil a través de la piel ⁽⁴²⁾.

8.8 TRATAMIENTOS MÍNIMAMENTE INVASIVOS

8.8.1 Microneedling

Procedimiento que usa agujas de pequeño calibre para realizar micro punciones en el estrato córneo, generando injuria tisular a través de la formación de micro canales. Varios mecanismos de acción justifican su uso en tricología: secreción de factor de factores de crecimiento a través de la activación plaquetaria y los mecanismos de cicatrización de la piel, activación de las células del bulge, producción de VEGF y aumento de la expresión de genes relacionados con el crecimiento del cabello ^(8,44). Además, los micro canales que se forman aumentan la permeabilidad de la piel, mejorando la llegada de drogas o agentes promotores del crecimiento del pelo al área objetivo. Ha sido satisfactoriamente emparejada con otras terapias que promueven el crecimiento del pelo, como minoxidil y PRP, y ha mostrado estimularlo. El primer reporte sobre este tratamiento fue realizado en 2012, demostrando mejorar la expresión de genes relacionados con el crecimiento

del pelo luego de realizar el procedimiento en ratones ⁽⁴⁴⁾. Se realizaron luego estudios en donde se combinó con el uso de minoxidil y finasteride, mostrando mejoría de la patología ⁽⁷⁰⁾. Mientras que este procedimiento puede ser útil cuando se usa en conjunto con un estimulador del crecimiento del pelo, la información sobre su rol en monoterapia es limitada y se requieren más estudios para definir y validar protocolos óptimos para su uso que incluyan tamaño de las agujas, intervalo entre sesiones, duración del tratamiento e intensidad del sangrado que se debe provocar ^(42,44).

8.8.2 Mesoterapia

Consiste en la colocación intradérmica de distintos componentes o mezcla de los mismos. Se trata de moléculas que ya se usan para el tratamiento de AGA por otras vías, como minoxidil, finasteride, dutasteride, factores de crecimiento, patenol, biotina y esteroides. Algunos estudios han mostrado buenos resultados con su uso. La mayor crítica es la falta de estandarización en cuanto a la forma de aplicación y la frecuencia entre sesiones ⁽⁸⁾.

8.9 MISCELÁNEAS

Comprende un amplio grupo de agentes que incluyen productos cosméticos, farmacéuticos, naturales, alimentos y hasta tratamiento electromagnético. El modo de aplicación puede ser tópico, vía oral o inyecciones en el cuero cabelludo. La mayoría de estos productos se publicitan como con propiedades promotoras del crecimiento del pelo, aunque los estudios de control clínico son escasos. Basado en la evidencia actual disponible en la literatura, no se puede realizar una recomendación formal de estos productos y se requieren más estudios para demostrar la relevancia de los mismos en el tratamiento de AGA. Su uso como una estrategia de soporte individualizado según cada caso, queda a criterio del médico tratante y de la decisión conjunta con el paciente ⁽⁶⁾.

Los agentes bajo este apartado se dividen en grupos según los supuestos mecanismos de acción reportados de los mismos:

- Actividad inhibidora de la DHT: efectos hormonales principalmente inhibiendo la enzima 5 α R y disminuyendo la actividad de DHT
- Actividad antiinflamatoria
- Mejorar la vascularización perifolicular
- Mejorar la nutrición del folículo piloso: actividad anti apoptótica y anti fibrótica
- Mecanismo no precisado o desconocido

A su vez los mismos se agrupan según su modo de aplicación en aquellos que se consumen por vía oral, los de aplicación tópica y las intervenciones.

En el cuadro 1 se resume los productos disponibles agrupados según mecanismo de acción. Se tratarán individualmente aquellos de uso más frecuente en la práctica clínica diaria ⁽⁶⁾.

Aminoácidos: Los estudios publicados muestran un significativo aumento en el conteo de cabellos total respecto al basal con la ingesta diaria de suplementos orales que contienen cistina, histidina, cobre y zinc ⁽⁶⁾.

Vitaminas: Estudios realizados para investigar el efecto de suplementos orales conteniendo micronutrientes (vitamina c, vitamina E, zinc, vitamina B1 B6 B12, cobre, biotina, ácido fólico, yodo, selenio y nicotinamida) comparado con placebo mostró un cambio medio en el recuento de pelos anágenos sobre la línea basal ⁽⁶⁾.

Omega 3 y 6: Su suplementación ha mostrado aumento en la densidad del pelo en comparación con placebo ⁽⁶⁾.

Hierro: No hay evidencia suficiente que avale la suplementación de hierro en pacientes sin deficiencia del mismo ⁽⁶⁾.

Oligoelementos: El zinc y el cobre sólo se estudiaron en combinación con otros elementos por lo que la evidencia de su eficacia es inadecuada ⁽⁶⁾.

Ketoconazol y Zinc piritiona tópicos: Los resultados alcanzados con estos tratamientos fueron significativamente menores que los obtenidos con la terapia con minoxidil ⁽⁶⁾. La evidencia que sugiere la eficacia del uso tópico de ketoconazol en el crecimiento del pelo es débil, pero dado que los efectos adversos que puede producir son leves, su uso es permisible ⁽⁴⁾. El ketoconazol, además de sus propiedades antiinflamatorias conocidas, tendría propiedades antiandrogénicas ya que puede interferir con la esteroidogénesis. El uso de ketoconazol shampoo al 2% en combinación con finasteride oral produce un descenso adicional de los niveles de DHT en cuero cabelludo. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar su real eficacia como coadyuvante del tratamiento de AGA ⁽⁴⁴⁾.

Retinoides: modulan la diferenciación y proliferación de los queratinocitos y la respuesta inmune dependiente de células T. Su uso como expediente para mejorar la absorción de minoxidil es discutida ⁽⁶⁾.

Ciclosporina: La inducción de hipertriosis es un efecto adverso conocido con el tratamiento sistémico con ciclosporina. Modelos experimentales también demostraron este efecto con su aplicación tópica ⁽⁶⁾.

Toxina botulínica: El tratamiento consiste en la inyección de 150 unidades de Botox distribuidas en 30 sitios sobre el músculo que rodea el cuero cabelludo. No hay suficiente evidencia para su uso en AGA ⁽⁶⁾.

Análogos de prostaglandinas: Bimatoprost (análogo sintético de PGE₂) y latanoprost (análogo de la PGF₂α) usados habitualmente en el tratamiento de glaucoma, se han utilizado para potenciar el crecimiento de las pestañas. Esto es debido a su habilidad de inducir vasodilatación, estímulo mitogénico, conversión de vellos en pelos terminales y entrada de los folículos en la fase anágena ⁽⁸⁾. En 2008 la FDA aprobó el uso de bimatoprost para el tratamiento de la hipotricosis de pestañas ⁽⁴⁴⁾. En cuanto a su uso en AGA, estudios realizados hasta el momento basados en la aplicación tópica de bimatoprost 0.03% dos veces al día o latanoprost 0.1% una vez al día versus placebo, mostraron un aumento significativo de la

densidad pilosa respecto al basal ⁽⁴²⁾. Sin embargo, la seguridad de su aplicación en áreas extensas como el cuero cabelludo no se ha establecido por tratarse de drogas caras y falta de financiación para realizar estudios. Hay un reporte reciente de dermatosis pustular erosiva luego del uso tópico de latanoprost en AGA ⁽⁷¹⁾. Su eficacia no se ha verificado al día de la fecha, por lo que no están recomendados ⁽⁴⁾. Setipiprant, un antagonista selectivo del receptor de PGD2 oral, podría investigarse para uso en AGA, debido al conocido efecto inhibidor en el crecimiento del pelo de la PGD2 ⁽⁴⁴⁾.

Mecanismo de acción	Producto	Modo de aplicación
Actividad inhibidora de DTH	B- Silosterol	Oral
	Serenoa Repens (palma enana americana)	Oral o tópico
	Biochanin A	Tópico
	Polisorbato 60	Tópico
	Cúrcuma Aeruginosa	Tópico
Actividad antiinflamatoria	Ketoconazol	Tópico
	Roxitromicina	Tópico
	Zinc piritiona	Tópico
Mejorar vascularización perifolicular	Derivados de Niacina	Tópico
	Prostaglandinas	Tópico
	Silicio	Tópico
Mejorar nutrición del folículo piloso	Aminoácidos (cistina e histidina)	Oral o Tópico
	Vitaminas (biotina, niacina)	Oral
	Oligoelementos (zinc, cobre)	Oral
Mecanismo desconocido	Biotina	Oral o tópico
	Extracto marino y sílice	Oral
	Semillas de mijo	Oral
	Adenosina	Tópico
	Hibiscus	Tópico
	Melatonina	Tópico
	Derivados de Niacina	Tópico
	Proantocianidas	Tópico
	Ginseng rojo	Tópico
	Tretinoína	Tópico
	Ácido valproico	Tópico

Intervenciones con mecanismo desconocido	Toxina Botulínica	Inyecciones
	Campo electromagnético	Dispositivo

Cuadro 1: Agentes e intervenciones misceláneas ⁽⁶⁾

8.10 TERAPIAS EMERGENTES EN AGA

8.10.1 Minoxidil sublingual (SL)

Dado el efectivo uso de minoxidil tópico y vía oral, *Sinclair et col.* ⁽⁷²⁾ publicaron recientemente una serie de casos retrospectivos con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del uso sublingual de minoxidil en AGA tanto en hombres como en mujeres. La administración sublingual de la droga evitaría el metabolismo hepático, incrementando así su biodisponibilidad comparado con la administración oral. Para ello, se revisaron retrospectivamente todos los pacientes con AGA tratados con minoxidil SL en monoterapia por seis meses o más entre julio 2017 y mayo de 2019 en la clínica especialista en tricología del grupo investigador. Se incluyeron 64 pacientes, la dosis inicial fue de 0.45 mg/día y en 19 pacientes a los tres meses se aumentó a 0.9 mg/día. Se realizó la evaluación mediante fotografías y distintas escalas, entre ellas la de Sinclair. La reducción en esta última fue de un 0.33 a los 3 meses, 0.53 a los 6 meses, 0.81 a los 9 meses y 1.07 a los 12 meses. El efecto adverso más reportado fue hirsutismo (12.5% de los pacientes). Ocurrieron mareos posturales leves en un 7.8% y edema periférico leve en un 3.1% de los pacientes. No se presentaron efectos adversos serios, de hecho, se reportaron tasas más altas de efectos adversos con dosis más bajas de minoxidil por vía oral ^(11,52). Se concluyó que el minoxidil SL a dosis de 0.45 mg/día es efectiva y tiene un perfil de seguridad aceptable para el tratamiento de AGA. Sin embargo, por el número bajo de pacientes y el diseño retrospectivo del estudio, se requieren nuevos ensayos clínicos controlados para apoyar esta conclusión.

8.10.2 Terapia regenerativa con Stem Cells

Se ha reportado que el uso de stem cells (SC) mejora el recrecimiento del pelo mediante distintas vías, que incluyen revertir los mecanismos patogénicos, regeneración de folículos pilosos o creación de cabello usando el enfoque de

ingeniería de tejidos. Mantener un grupo de stem cells es vital para la homeostasis de los tejidos y la reparación de daños. Las divisiones de las mismas no son frecuentes en organismos maduros, y en su mayoría se encuentra en estado letárgico. Por esto, es vital comprender los componentes de su activación e inducción, lo que permitirá el uso de células multi-potenciales para regeneración del cabello y otros ámbitos de la medicina. Su uso es complejo debido a que la expresión de receptores sobre los diversos factores de crecimiento y el efecto del microambiente pueden variar. No todos los puntos clave en la terapia SC se han establecido. La información proporcionada por distintas review caracteriza los efectos útiles del uso de células vasculares estromales derivadas del tejido adiposo y stem cells mesenquimales de folículos humanos en la regeneración del cabello- Además, remarcan que la activación y el aumento de la señalización Wnt en DPC es el factor crucial que permite el crecimiento del cabello nuevo. Esta terapia se encuentra en plena investigación y se necesita de más ensayos clínicos para optimizar los protocolos de administración de células y para confirmar los resultados clínicos prometedores iniciales ⁽⁷³⁾.

9. CONCLUSIONES

La importancia del conocimiento y actualización sobre alopecia androgenética reside en que la misma constituye un motivo de consulta frecuente en la práctica diaria y en que, a pesar de no ser una enfermedad de gravedad ni que pone en peligro la vida del paciente, afecta la imagen corporal y la calidad de vida de los mismos y puede llegar a tener un significativo impacto psicológico, que incluye preocupaciones sobre el envejecimiento, sensación de disminución de la atracción y baja autoestima, que suelen ser más frecuentes en el sexo femenino. Además, sin tratamiento, lleva a una progresiva caída del pelo que en el caso de los hombres puede culminar en calvicie total. Es por este impacto que usualmente las expectativas del paciente en cuanto a las terapias resultan mayores que la realidad y es importante dejarles en claro que el principal objetivo del tratamiento es detener la progresión de la enfermedad y prevenir el futuro adelgazamiento del pelo y que generar recrecimiento del pelo perdido no siempre es un objetivo que se logre alcanzar.

Si bien sólo existen dos drogas formalmente aprobadas para su uso en AGA, minoxidil tópico en ambos sexos y finasteride vía oral en hombres, los mismos no siempre son efectivos en todos los pacientes. Esto ha llevado a una constante búsqueda para aumentar el arsenal terapéutico disponible, lo que ha puesto al alcance del paciente muchas opciones terapéuticas con distintos niveles de eficacia y resultados, que creemos es importante que el dermatólogo conozca para poder incorporarlos a la práctica diaria o desaconsejarlos según corresponda.

Distintas opciones emergentes y prometedoras, tanto farmacológicas como procedimentales, tienden a ser ampliamente adoptadas antes que la evidencia que confirme su eficacia esté disponible, y su uso off-label es frecuente en la práctica clínica, en busca de mejores resultados. Son comunes también los tratamientos combinados, muchos de los cuales han demostrado tener más eficacia que la monoterapia. En lo que respecta a los tratamientos emergentes, creemos es importante destacar alguno de ellos que han sido objeto de estudio en los últimos

años y podrían tener resultados prometedores: el minoxidil vía oral ha sido investigado sobre todo en mujeres con FPHL mostrando buenos resultados en cuanto a eficacia y seguridad y el dutasteride vía oral que sería una opción para uso de AGA en hombres que no responden al finasteride. Las últimas investigaciones publicadas incluyen el uso de minoxidil sublingual y de un nuevo antagonista del receptor de andrógenos, la bicalutamida, con resultados prometedores. Existen distintos procedimientos que se utilizan a menudo como complemento del tratamiento farmacológico, que incluyen plasma rico en plaquetas, mesoterapia, microneedling y láser, que en principio no tendrían aval científico para ser usados como monoterapia, pero pueden contribuir a mejorías cuando se usan como tratamientos complementarios.

Aunque se trata de una condición muy prevalente, las opciones terapéuticas disponibles a la fecha son limitadas, y en muchas ocasiones resultan frustrantes tanto para el médico como para el paciente. De esto se desprende que es importante continuar las investigaciones en este aspecto, redescubriendo formas de uso de medicación ya disponible e investigando nuevas opciones que logren una satisfacción del paciente que padece de AGA. Nuestro rol como dermatólogos es adecuar los tratamientos disponibles a cada caso en particular, dejando en claro a los pacientes las limitaciones actuales de las opciones disponibles y tratando de individualizar los tratamientos no sólo guiados por las evidencias científicas actuales sino también considerando la adherencia de los pacientes a las distintas modalidades terapéuticas: se debe tener en cuenta que muchos tratamientos deben mantenerse indefinidamente para mantener los efectos, que otros se usan aún off-label dado que faltan estudios que comprueben su eficacia y que existen también procedimientos invasivos que pueden resultar incómodos o dolorosos para los pacientes. La decisión final entre las múltiples opciones será por tanto de estos últimos, guiados por las evidencias que podamos ofrecerles los profesionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grant Phillips T, Paul Slomiany W y Allison R. Hair Loss: Common Causes and Treatment; American Family Physician 2017; 96(6): 371-378.
2. Fabbrocini G, Cantelli M, Masará A, Annunziata MC, Marasca C y Cacciapuoti S. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review; International Journal of Women's Dermatology 2018; 4: 203–211.
3. Müller Ramos P. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review; An ras Dermatol. 2015; 90(4):529-43.
4. Manabe M, Tsuboi R, Itami S, Osada S, Amoh Y, Ito T, Inui S, Ueki R, Ohyama M, Kurata S, Kono T, Saito N, Sato A, Shimomura Y, Nakamura M, Narusawa H y Yamazaki M. Guidelines for the diagnosis and treatment of male-pattern and female-pattern hair loss. J Dermatol 2017; 45: 1031-1043.
5. Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, Trakatelli M, Tosti A, Del Marmol V, Piraccini BM, Nast A y Blume-Peytavi U. Guidelines: Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version; J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 11-22.
6. Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, Trakatelli M, Tosti A, Del Marmol V, Piraccini BM, Nast A y Blume-Peytavi U. Guidelines: Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men; J Eur Acad Dermatol Venereol 2018.
7. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, Sansone A y Lombardo F. Androgenetic alopecia: a review; Endocrine 2017 ;57(1):9-17.
8. Katzer T, Leite Júnior AC, Beck RC y Silva CB. Physiopathology and current treatments of androgenetic alopecia: going beyond androgens and anti-androgens; Dermatol Ther 2019;32(5): e13059.
9. Vasserot AP, Geyfman M y Poloso NJ. Androgenetic alopecia: combing the hair follicle signaling pathways for new therapeutic targets and more effective treatment options; Expert Opin Ther Targets 2019; 23 (9): 755-771.

10. Mysore V, Parthasaradhi A, Kharkar RD, Ghoshal AK, Ganjoo A, Ravichandran G, Saraswat A, Shah Y, Singh M, Remadevi TJ y Matte P. Expert consensus on the management of Androgenetic Alopecia in India; *IJTrichology* 2019; 11(3): 101-107.
11. Jimenez-Cauhe J, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, Hermosa-Gelbard A, Moreno-Arrones O, Fernandez-Nieto D y Vaño-Galvan S. Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia; *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(2): 648-649.
12. Sinclair RD. Female pattern hair loss: a pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone; *Int J Dermatol* 2018; 57(1):104-109.
13. Ramos PM, Goren A, Sinclair R y Miot HA. Oral minoxidil bio-activation by hair follicle outer root sheath cell sulfotransferase enzymes predicts clinical efficacy in female pattern hair loss; *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(1): e40-e41.
14. Olsen E A, Hordinsky M, Roberts J L y Whiting D A. Female pattern hair loss; *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(5), 795.
15. Sinclair R. Winding the clock back on female androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2012; 166(6): 1157–1158.
16. Bernad Alonso I, Lera Imbuluzqueta JM, Irarrazaval Armendáriz I y España Alonso A. Alopecias; *Medicine* 2014;11(48):2840-51
17. Park A M, Khan S y Rawnsley J. Hair Biology: Growth and pigmentation. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2018; 26(4):415-424.
18. Bernárdez C, Molina-Ruiz A M y Requena L. Histologic Features of Alopecias-Part I: Nonscarring Alopecias; *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(3):158-167.
19. González-Guerra E y López-Bran E. Protocolo diagnóstico de la alopecia; *Medicine* 2018;12(48):2864-7.
20. Qi J y Garza L A. An Overview of Alopecias; *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014, 4(3):a013615.

21. Yilmaz B y Yildiz B O. Endocrinology of Hirsutism: From Androgens to Androgen Excess Disorders; *Front Horm Res* 2019; 53:108-119.
22. Guerrero R y Kahn M. Alopecias; *Rev Med Clin Condes* 2011; 22(6) 773-781.
23. Al Aboud AM y Zito PM Alopecia; [en línea] 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538178/>.
24. Rossi A, Anzalone A, Fortuna MC, Caro G, Garelli V, Pranteda G y Carlesimo M. Multi-therapies in androgenetic alopecia: review and clinical experiences; *Dermatol Ther* 2016 ;29(6):424-432.
25. Cranwell W y Sinclair R. Male Androgenetic Alopecia; [en línea] 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278957/>.
26. Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J y Nagler A R. Androgens in Women: Androgen mediated skin disease and patient evaluation (Part I); *J Am Acad Dermatol* 2019; 80 (6):1497-1506.
27. Ramos P M, Brianezi G, Martins A C P, Da Silva M G, Marques M E A y Miot H A. Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. In *J Cosmet Sci* 2016; 38(6): 651–654.
28. English R S. A hypothetical pathogenesis model for androgenic alopecia: clarifying the dihydrotestosterone paradox and rate-limiting recovery factors; *Med Hypotheses* 2018; 111:73–81.
29. Guzmán-Sánchez D.A Alopecia androgenética. *Dermatol Rev Mex* 2015; 59:387-394.
30. Starace M, Orlando G, Alessandrini A y Piraccini B M. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management; *Am J Clin Dermatol* 2020; 21:69–84.
31. Serrano-Falcón C, Fernández-Pugnaire M A y Serrano-Ortega S. Evaluación del pelo y cuero cabelludo: tricograma; *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(10):867–876.
32. Lacarrubba F, Micali G y Tosti A. Scalp Dermoscopy or Trichoscopy; *Curr Probl Dermatol* 2015; 47:21–32.

33. Ummiti A, Swapna Priya P, Chandravathi PL y Sudhir Kumar CH. Correlation of trichoscopic findings in androgenetic alopecia and the disease severity; *Int J Trichology* 2019; 11(3): 118–122.
34. Hu R, Xu F, Han Y, Sheng Y, Qi S, Miao Y y Yang Q. Trichoscopic findings of androgenetic alopecia and their association with disease severity; *J Dermatol* 2015; 42(6): 602–607.
35. Tawfik S S. Sorour O A, Alariny A F, Elmorsy E H y Moneib H. White and yellow dots as new trichoscopic signs of severe female androgenetic alopecia in dark skin phototypes; *Int J Dermatol* 2018; 57(10):1221-1228.
36. Kasprzak M, Sicińska J y Sinclair R. The Trichoscopy Derived Sinclair Scale: Enhancing visual assessment through quantitative trichoscopy; *Australas J Dermatol* 2019; 60(2):134-136.
37. Dhaher SA, Yacoub AA y Ayob Jacob A. Estimation of Zinc and Iron Levels in the Serum and Hair of Women With Androgenetic Alopecia: Case-control Study; *Indian J Dermatol* 2018; 63(5): 369–374.
38. Rasheed H, Mahgoub D, Hegazy R, El-Komy M, Abdel Hay R, Hamid M A y Hamdy E. Serum Ferritin and Vitamin D in Female Hair Loss: Do They Play a Role?; *Skin Pharmacol Physiol* 2013; 26(2): 101–107.
39. Olsen EA, Reed KB, Cacchio PB y Caudill L. Iron deficiency in female pattern hair loss, chronic telogen effluvium, and control groups; *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(6):991–9.
40. Almohanna H.M, Ahmed A A, Tsatalis J P y Tosti A. The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review; *Dermatol Ther (Heidelb)* 2019 ;9(1):51-70
41. Fergie B, Khaira G, Howard V y de Zwaan S. Diffuse scarring alopecia in a female pattern hair loss distribution; *Australas J Dermatol* 2018; 59(1): e43–e46.
42. York K, Meah N, Bhojru B y Sinclair R. Treatment review for male pattern hair-loss; *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21(5):603-612.

43. Goren A, McCoy J, Situm M, Dhurat R, Krychman M, Kovacevic M, Aseem S y Bolanca Z. Controversies in the treatment of androgenetic alopecia: The history of finasteride; *Dermatol Ther* 2019; 32(2): e12647.
44. Kelly Y, Blanco A y Tosti A. Androgenetic Alopecia: An Update of Treatment Options; *Drugs* 2016; 76(14), 1349–1364.
45. Adil A y Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis; *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(1): 136–141.
46. Ghonemy S, Bessar H y Alarawi A. Efficacy and safety of a new 10% topical minoxidil versus 5% topical minoxidil and placebo in the treatment of male androgenetic alopecia: a trichoscopic evaluation; *J Dermatolog Treat* 2019; 1–24.
47. Sinclair RD. Female pattern hair loss: a pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone; *Int J Dermatol* 2018; 57:104-109.
48. Beach RA. Case series of oral minoxidil for androgenetic and traction alopecia: tolerability & the five C's of oral therapy; *Dermatol Ther* 2018; 31(6): e12707.
49. Ramos P M, Sinclair R D, Kasprzak M y Miot H A. Minoxidil 1 mg Orally versus Minoxidil 5% Solution Topically for the Treatment of Female Pattern Hair Loss: A Randomized Clinical Trial; *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(1):252-253.
50. Goren A, Shapiro J, Roberts J, McCoy J, Desai N, Zarrab Z, et al. Clinical utility and validity of minoxidil response testing in androgenetic alopecia; *Dermatol Ther* 2015;28(1):13-6.
51. Roberts J, Desai N, McCoy J y Goren A. Sulfotransferase activity in plucked hair follicles predicts response to topical minoxidil in the treatment of female androgenetic alopecia; *Dermatol Ther* 2014; 27(4):252-4.
52. Lueangarun S, Panchaprateep R, Tempark T, et al. Efficacy and safety of oral minoxidil 5 mg daily during 24-week treatment in male androgenetic alopecia; *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(5): AB113.

53. Jimenez-Cauhe J, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, Hermosa-Gelbard A, Moreno-Arrones O M, Fernandez-Nieto D y Vaño-Galvan S. Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia; *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(2):648-649.
54. Gupta A K, Carviel J, MacLeod M A y Shear N. Assessing finasteride-associated sexual dysfunction using the FAERS database; *JEADV* 2017; 31: 1069–1075.
55. Caserini M, Radicioni M, Leuratti C, Terraqni E, Iorizzo M y Palmieri R. Effects of a novel finasteride 0.25 % topical solution on scalp and serum dihydrotestosterone in healthy men with androgenetic alopecia; *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54(1): 19–27.
56. Zhou Z, Song S, Gao Z, Wu J, Ma J y Cui Y. The efficacy and safety of dutasteride compared with finasteride in treating men with androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis; *Clin Interv Aging* 2019. 14:399-406.
57. Vañó-Galván S, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones Ó M, Rodrigues-Barata R, Morales C, Gil-Redondo R, Bernárdez-Guerra C, Hermosa-Gelbard A y Jaén P. Effectiveness and Safety of Oral Dutasteride for Male Androgenetic Alopecia in Real Clinical Practice: A Descriptive Monocentric Study; *Dermatol Ther* 2020; 33(1):e13182.
58. Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, Stough D, Hobbs S, Ellis ML, et al. Dutasteride Alopecia Research Team. The importance of dual 5alpha-reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride; *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:1014–23.
59. Eun HC, Kwon OS, Yeon JH, Shin HS, Kim BY, Ro BI, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study; *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:252–8.

60. Gupta AK, Charrette A. The efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride; *J Dermatol Treat* 2014;25(2):156–61.
61. Harcha WG, Barboza Martínez J, Tsai TF, Katsuoka K, Kawashima M, Tsuboi R, et al. A randomized, active-and placebo- controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia; *J Am Acad Dermatol* 2014;70(3):489–98.
62. Boyapati A y Sinclair R. Combination therapy with finasteride and low-dose dutasteride in the treatment of androgenetic alopecia; *Australas J Dermatol* 2013;54(1):49–51.
63. Jung JY, Yeon JH, Choi JW, Kwon SH, Kim BJ, Youn SW, et al. Effect of dutasteride 0.5 mg/d in men with androgenetic alopecia recalcitrant to finasteride; *Int J Dermatol* 2014;53(11):1351–7.
64. Fernandez-Nieto D, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, Hermosa-Gelbard A, Moreno-Arrones O M, Jimenez-Cauhe J y Vano-Galvan S. Oral bicalutamide for female pattern hair loss: a pilot study; *Dermatol Ther* 2019; 32(6): e13096.
65. Bernárdez C y Molina-Ruiz A. M. Tratamiento actual de la alopecia androgenética masculina; *Piel* 2016; 31(4): 283–288.
66. Adil A y Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis; *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(1): 136–141.
67. Liu K.-H, Liu D, Chen Y.-T y Chin S.-Y. Comparative effectiveness of low-level laser therapy for adult androgenic alopecia: a system review and meta-analysis of randomized controlled trials; *Lasers Med Sci* 2019; 34(6): 1063-1069.
68. Najem I y Chen H. Use of low-level laser therapy in treatment of the androgenic alopecia, the first systematic review; *J Cosmet Laser Ther* 2018; 20(4):252-257.

69. Dabek R J, Austen W G y Bojovic B. Laser-assisted Hair Regrowth: Fractional Laser Modalities for the Treatment of Androgenic Alopecia; *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019; 7(4): e2157.
70. Dhurat R y Mathapati S. Response to microneedling treatment in men with androgenetic alopecia who failed to respond to conventional therapy; *Indian J Dermatol* 2015;60(3):260–3.
71. Vaccaro M, Barbuzza O, Borgia Fy Cannavo SP. Erosive pustular dermatosis of the scalp following topical latanoprost for androgenetic alopecia; *Dermatol Ther* 2015;28(2):65–7.
72. Sinclair R, Trindade de Carvalho L, Ferial Ismail F y Meah N. Treatment of Male and Female Pattern Hair Loss with Sublingual Minoxidil: A Retrospective Case-Series of 64 Patients; *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 May 9; doi: 10.1111/jdv.16616; antes de la impresión.
73. Gentile P y Garcovich S. Advances in Regenerative Stem Cell Therapy in Androgenic Alopecia and Hair Loss: Wnt pathway, Growth-Factor, and Mesenchymal Stem Cell Signaling Impact Analysis on Cell Growth and Hair Follicle Development; *Cells* 2019; 8(5):466.