

Alopecia androgenética: revisión de tratamientos y nuevas opciones terapéuticas

Androgenetic Alopecia: Review of Treatments and New Therapeutic Options

Víctor Hugo Ávila López,¹ Nelly Alejandra Espinoza González² y Cristina Serrano Falcón³

¹ Residente de tercer año de la especialidad de Dermatología, Centro Médico Nacional del Noreste 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León

² Profesora adjunta de residencias médicas en dermatología

³ Dermatóloga, responsable del Área de Dermatología, HLA Inmaculada Granada, Clínica Dermatológica Serrano

RESUMEN

La alopecia androgenética (AGA) se caracteriza por una miniaturización progresiva sin cicatrices del folículo piloso, con una distribución de patrón en hombres y mujeres predispuestos. Es una de las causas más habituales de consulta en tricología. La etiopatogenia se basa en una miniaturización progresiva del folículo piloso que conduce a la transformación vellosa del cabello terminal, y es mediada genéticamente y por estímulo androgénico. Existen datos tricoscópicos específicos para facilitar su diagnóstico. El objetivo del tratamiento es evitar el proceso de miniaturización y, si es posible, revertirlo; debe ser individualizado en cada paciente y depende de varios factores, incluida la eficacia, la viabilidad, los riesgos y los costos, ya que son tratamientos a largo plazo debido a que se trata de una enfermedad progresiva y crónica. Se analizan las terapias que ya existen y algunas nuevas, como el minoxidil oral, dutasterida, PRP, cortexolona 17 α -propionato, espironolactona, acetato de ciproterona, flutamida, bicalutamida, activadores de la vía Wnt/ β -catenina y microneedling.

PALABRAS CLAVE: alopecia androgenética, tricoscopia, minoxidil oral, dutasterida, espironolactona, vía Wnt/ β -catenina, bicalutamida, microneedling.

ABSTRACT

Androgenetic alopecia (AGA) is characterized by a progressive miniaturization without scars of the hair follicle with a patterned distribution in predisposed men and women. It is one of the most common causes of hair consultation. The etiopathogenesis is based on a progressive miniaturization of the hair follicle that leads to the hairy transformation of the terminal hair and is mediated genetically and by androgenic stimulation. There are specific trichoscopic data to facilitate its diagnosis. The goal of treatment is to avoid the miniaturization process and, if possible, reverse it. It must be individualized for each patient and depends on several factors, including efficacy, feasibility, risks and also costs since it is for life. Existing and some emerging therapies such as oral minoxidil, dutasteride, platelet-rich-plasma (PRP), cortexolone 17 α -propionate, spironolactone, cyproterone acetate, flutamide, bicalutamide, activators of the Wnt/ β -catenin pathway and microneedling are analyzed in order to offer personalized treatments that improve the quality of life of patients.

KEYWORDS: androgenetic alopecia, trichoscopy, oral minoxidil, dutasteride, spironolactone, Wnt/ β -catenin pathway, bicalutamide, microneedling.

Introducción

La alopecia androgenética (AGA) se caracteriza por una miniaturización progresiva del folículo piloso, con una distribución de patrón en hombres y mujeres predispuestos. Es una de las causas más comunes de consulta en tricología. La incidencia y la prevalencia de AGA dependen de la edad y la raza. Con base en los pocos datos de prevalencia disponibles, sabemos que hasta 30% de los hombres blancos tendrán AGA a la edad de 30 años, hasta 50% a los

50 años y el 80% a los 70 años. La prevalencia en la población asiática es menor: se observó AGA en 14.1% de los hombres coreanos de todas las edades. De manera similar, un estudio reveló que la prevalencia de AGA en la población africana era de 14.6% en hombres y de 3.5% en mujeres.¹

Etiopatogenia

La AGA presenta una miniaturización progresiva del folículo piloso que conduce a la transformación vellosa del

CORRESPONDENCIA

Dr. Víctor Hugo Ávila López ■ hugo4319@hotmail.com ■ Teléfono: 66 8160 5738
Avenida Fidel Velázquez s/n, Colonia Nueva Morelos, CP 64180, Monterrey, Nuevo León

cabello terminal. Esto resulta de una alteración en la dinámica del ciclo del cabello: la duración de la fase anágena disminuye gradualmente y la de la fase telógena aumenta. A medida que la duración de la fase anágena determina el crecimiento del cabello, el nuevo cabello anágeno se vuelve más corto y más fino, lo que eventualmente conduce a menor densidad y una apariencia calva.² La etiopatogenia de la AGA más estudiada es la genética y la miniaturización folicular mediada por andrógenos.³

La vía Wnt/ β -catenina se ha propuesto como la principal vía involucrada, ya que el receptor de andrógenos interactúa con la β -catenina de una manera dependiente de andrógenos y su unión puede inhibir la señalización de Wnt. El tratamiento con andrógenos indujo una disminución significativa en la proporción de proteína citoplasmática/ β -catenina total y la inhibición de la Wnt en las células de la papila dérmica. Estos resultados sugieren que los andrógenos desregulan los factores secretados por las células de la papila dérmica implicados en la diferenciación normal de las células madre del folículo piloso mediante la inhibición de la vía de señalización Wnt.⁴⁵

Tratamiento

La elección del tratamiento para AGA depende de varios factores: la eficacia, la viabilidad, los riesgos y los costos. El objetivo es frenar el proceso de miniaturización y, si es posible, revertirlo. Los tratamientos incluyen farmacoterapia, cirugía y ayudas cosméticas. A pesar de la demanda, sólo hay dos medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para tratar la AGA: el minoxidil y el inhibidor de la síntesis de dihidrotestosterona (DHT), finasterida. Sin embargo, son costosos, requieren un tratamiento continuado y pueden tener efectos secundarios. La terapia médica es más eficaz cuando se inicia en las primeras fases de la enfermedad, así se puede evitar llegar a la fase final cicatricial en la que sólo sería viable tratamiento quirúrgico mediante trasplante capilar. En este caso, la terapia médica desempeñaría un papel central como complemento del tratamiento quirúrgico al prevenir la pérdida del cabello nativo circundante y mejorar así el resultado estético general.⁴

Minoxidil tópico

El minoxidil tópico está autorizado por la FDA en el tratamiento de la pérdida de cabello de patrón femenino y masculino. Es un profármaco convertido a su forma activa, sulfato de minoxidil, por la enzima sulfotransferasa expresada en la vaina de la raíz externa de los folículos pilosos. El sulfato de minoxidil es el metabolito activo que promueve el crecimiento del cabello mediante distintas

vías: a) aumenta la circulación sanguínea porque induce vasodilatación por apertura de los canales de potasio y la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular; b) aumenta la mitosis de los queratinocitos de la matriz del cabello promoviendo un crecimiento más rápido del cabello y un cabello más grueso; c) prolonga la fase anágena; y d) estimula los folículos de kenógeno para iniciar un nuevo ciclo de crecimiento del cabello. En el análisis de un ensayo clínico en hombres se descubrió que la edad era el factor pronóstico más importante del éxito del tratamiento con minoxidil, es decir, en personas más jóvenes los resultados fueron mejores.^{3,6}

Diversos estudios demostraron que la actividad enzimática de la sulfotransferasa en los folículos pilosos arrancados predice la respuesta del paciente al minoxidil tópico. Roberts y colaboradores demostraron que la actividad de la sulfotransferasa en los folículos pilosos arrancados predijo la respuesta al tratamiento con minoxidil tópico con una sensibilidad de 93% y una especificidad de 83%.^{6,7}

En otro estudio que fue posible gracias al ensayo enzimático de sulfotransferasa, se estudió a pacientes con alopecia androgenética en patrón femenino identificados como que no respondieron al minoxidil tópico al 5%. En este estudio los sujetos fueron tratados con una nueva solución tópica de minoxidil al 15% (grupo de tratamiento) y una solución tópica de minoxidil al 5% (grupo de control). En el grupo de tratamiento, 60% de los sujetos lograron una respuesta clínicamente significativa basada en los recuentos de cabello del área objetivo y no se informaron eventos adversos cardíacos; sin embargo, en el grupo de control ninguno de los sujetos tuvo una respuesta clínicamente significativa. Es importante señalar que es probable que los sujetos con baja actividad enzimática de sulfotransferasa no experimenten eventos adversos cardíacos, ya que el efecto vasodilatador del minoxidil está mediado por el sulfato de minoxidil; por lo tanto, es poco probable que un sujeto que es un metabolizador bajo de minoxidil responda a dosis bajas de éste, y que no experimente eventos adversos cardíacos en dosis más altas (hasta un 15%).⁸

Actualmente el minoxidil aplicado tópicamente está disponible como preparación de venta libre en una solución al 2 o al 5% o como una espuma al 5%. La respuesta al tratamiento se debe evaluar idealmente al final de los seis meses. Un efecto secundario común es la reacción local de tipo eczematosa que quizá se deba a la irritación por formulación (propilenglicol), que inicialmente se puede tratar cambiando a una solución al 2% o al preparado de espuma, que carece de propilenglicol, o a la sensibilización por minoxidil, menos frecuente, y que se puede diagnosticar mediante la prueba del parche. El tratamien-

to con minoxidil ha demostrado su mayor eficacia con dos aplicaciones diarias de forma indefinida para mantener los resultados.⁴

Minoxidil oral

El minoxidil oral (MO) en dosis bajas se ha empleado también como una terapia eficaz. En un estudio se evaluó a 41 pacientes que recibieron MO en una dosis diaria de 2.5 mg (10 pacientes) y 5 mg (31 pacientes). En total, 25 pacientes (61%) se habían sometido previamente a otras terapias, un total de 16 pacientes (39%) recibieron MO en monoterapia. Se observó mejoría clínica en 37 pacientes (90.2%), 11 de los cuales (26.8%) presentaron una mejoría marcada. Cuatro pacientes (9.8%) mostraron estabilización y ninguno empeoró. Todos los del subgrupo que recibieron MO en monoterapia tuvieron mejoría clínica, en seis (37.5%) se obtuvo una mejoría marcada. En 13 pacientes se observaron efectos adversos: hipertrichosis en 10 pacientes, edema de miembros inferiores en dos y descamación en un paciente.⁹

Inhibidores de 5-alfa reductasa

Finasterida

La finasterida está autorizada por la FDA en el tratamiento de la pérdida de cabello de patrón masculino. Es un inhibidor selectivo de la 5-alfa reductasa tipo II. Se ha demostrado que su uso durante cinco años reduce la probabilidad de que se desarrolle una mayor pérdida de cabello visible. Un estudio en 270 hombres con niveles altos de 5-alfa dihidrotestosterona en suero mostró que comenzar con el fármaco en pacientes más jóvenes tuvo una mejor respuesta. Otro estudio evaluó su eficacia durante un periodo de diez años y encontró que la eficacia no se redujo con el tiempo. De hecho, una gran proporción de los sujetos que no presentaron cambios después de un año mejoraron más tarde al mantener una tendencia positiva con el uso a largo plazo. Estos estudios muestran que el fármaco es eficaz en dosis de 1 mg una vez al día.^{10,11}

El uso de finasterida tópica también ha demostrado su eficacia en AGA. Un estudio doble ciego mostró que los efectos terapéuticos del gel de finasterida al 1% aplicado dos veces al día y de finasterida oral 1 mg al día fueron relativamente similares. Se puede considerar la finasterida tópica para el mantenimiento de la densidad del cabello después de la mejora inicial con finasterida oral, evitando así la necesidad de usar finasterida oral de manera indefinida.¹²

En un estudio clínico aleatorizado (ECA) se comparó el efecto terapéutico de la finasterida tópica y la oral, se observó una inhibición similar y significativa de la DHT

plasmática después de siete días de tratamiento en ambos grupos, lo que provocó inquietudes acerca de la absorción sistémica de la solución tópica. Recientemente los mismos autores analizaron el efecto de finasterida al 0.25% en un nuevo vehículo tópico en diferentes dosis sobre el cuero cabelludo y la DHT sérica, y demostraron que cuando esta solución se aplica una vez al día en dosis de 100 y 200 µL, hay una disminución significativa en el nivel de DHT en el cuero cabelludo, pero sólo una reducción de 24 a 26% en la DHT sérica. Según estos autores, la absorción reducida de la aplicación tópica puede, teóricamente, disminuir la incidencia de posibles efectos adversos.¹³

El principal inconveniente de la finasterida son los efectos secundarios sobre la función sexual, los cuales han sido muy debatidos. Éstos incluyen disfunción eréctil, disminución de la libido y disfunción eyaculatoria. En un metaanálisis se revisaron 15 estudios en los que se examinó si el tratamiento con inhibidores de 5-alfa reductasa incrementaba el riesgo de efectos sexuales, se encontró que el riesgo de disfunción eréctil fue casi el doble con finasterida 1 mg/día, el riesgo de disminución de la libido o dificultad para eyacular también tendió a aumentar, aunque no de manera significativa. Por el contrario, con el uso de dutasterida 0.5 mg/día el riesgo general de efectos sexuales adversos y el riesgo individual de disminución de la libido mostraron una tendencia mayor, aunque sin significancia estadística. Para la disfunción eréctil y la dificultad en la eyaculación sólo se encontraron asociaciones mínimas.^{14,15}

El síndrome posfinasterida es un síndrome mal definido y controvertido asociado a diversos síntomas sexuales, físicos y psicológicos que se desarrollan durante o después de la exposición a finasterida y persisten después de la interrupción. Se desconoce la incidencia del síndrome posfinasterida, al igual que los mecanismos biológicos. La evidencia de alta calidad sobre los eventos adversos persistentes es escasa, pero existen algunos datos sobre los eventos adversos sexuales. En un ensayo de cuatro años, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo los eventos adversos sexuales persistieron seis meses después del retiro del fármaco, fueron más comunes en el grupo de placebo (59%) que en el grupo de tratamiento activo (50%), lo cual indica que estos efectos pueden no estar relacionados con la finasterida. Se necesitan más estudios bien diseñados para encontrar la verdadera prevalencia del síndrome, así como la posibilidad de su predicción, prevención y tratamiento.¹⁶

Dutasterida

Este fármaco no está autorizado por la FDA para el tratamiento de la AGA, a pesar de su uso clínico y de que

ha demostrado una eficacia mayor que el finasteride y el mismo perfil de seguridad. Inhibe las isoenzimas tipos I y II de la 5-alfa reductasa (5AR). La dutasterida es aproximadamente tres veces más potente que la finasterida para inhibir la 5AR tipo I y 100 veces más potente para inhibir el 5AR tipo II. Se ha demostrado que la dutasterida en dosis de 0.5 mg/día reduce los niveles séricos de DHT en más del 90%, mientras que la finasterida en una dosis de 5 mg/día reduce la DHT sérica en 70%.¹⁷

En un estudio de 24 semanas, doble ciego, controlado con placebo y de rango de dosis realizado por Olsen y colaboradores, la dutasterida aumentó el crecimiento del cabello de una manera dependiente de la dosis. La dutasterida 0.5 mg y 2.5 mg mejoró significativamente el recuento de cabello después de 24 semanas en comparación con finasterida 5 mg. Jung y colaboradores trataron a 31 hombres coreanos con alopecia androgenética que no habían mostrado una mejoría significativa cuando se les aplicó finasterida 1 mg. Emplearon dutasterida 0.5 mg durante al menos seis meses, con lo que mostraron un aumento en densidad y en grosor del cabello de 10.3 y 18.9%, respectivamente.^{18,19}

La mesoterapia capilar con dutasterida es otra opción terapéutica utilizada ampliamente en la práctica clínica. Sin embargo, hay pocas referencias bibliográficas al respecto. Saceda y colaboradores evaluaron su efectividad y seguridad en mesoterapia con inyecciones intradérmicas de 1 ml de dutasterida al 0.01% durante seis meses, con un tratamiento de una sesión cada tres meses y un total de tres sesiones. Se observó una mejora de AGA con dutasterida en mesoterapia en todos los casos, con un aumento en la densidad y el diámetro del cabello en la tricoscopia. No se registraron efectos adversos durante las sesiones de tratamiento y el periodo de seguimiento. Las pruebas de laboratorio no mostraron diferencias entre los niveles de hormonas séricas antes y después del tratamiento. En todos estos estudios el programa implica sesiones de tratamiento intensivo, con inyecciones semanales durante el primer mes a todos los pacientes.²⁰

Prostaglandinas

Entre las prostaglandinas (PG) los análogos de PGF₂ latanoprost y bimatoprost han demostrado eficacia en el crecimiento del cabello al prolongar la fase anágena. Sin embargo, la concentración de estos fármacos necesaria para mejorar la densidad pilosa en AGA es muy alta (0.1% de latanoprost), lo que genera limitaciones debido a su elevado costo. Investigaciones recientes están analizando otros medicamentos que bloquean el receptor PGD₂ (GPR44), con un efecto inhibitorio sobre el crecimiento del

cabello y que se sabe que está elevado en la piel cabelluda de pacientes con AGA. Setipiprant (KITH-105) es un inhibidor del receptor GPR44 que se administra por vía oral, se encuentra en fase de ensayo clínico para el asma pero podría tener una aplicación potencial en AGA. Se está realizando un ensayo clínico de fase II para evaluar el uso de setipiprant oral en comparación con placebo y con finasterida, 1 mg/d, en hombres de 18 a 41 años con AGA (NCT02781311).²¹

Plasma rico en plaquetas

La terapia con plasma rico en plaquetas (PRP) es una atractiva modalidad terapéutica mínimamente invasiva emergente para mejorar la cicatrización de los tejidos. Por definición, el PRP contiene una concentración de plaquetas incrementada (1 millón por uL), una cantidad entre tres y ocho veces superior en comparación con la sangre periférica normal (rango 150 mil-350 mil uL). Tras la activación las plaquetas experimentan desgranulación y rápidamente se libera una serie de factores de crecimiento de los alfa-gránulos de las plaquetas. El PRP también contiene plasma y más de 20 factores de crecimiento, que incluyen factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante b (TGF- β), factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y además trombina, que tiene propiedades biológicas y adhesivas. Aunque se desconoce su mecanismo de acción exacto, podría estimular el crecimiento al promover la quimiotaxis regenerativa, la proliferación celular, la angiogénesis, la formación de matriz extracelular y la síntesis de colágeno.²²

En la revisión de Mao y colaboradores la mayoría de artículos revisados (8/11) sugieren que el PRP es eficaz en el tratamiento de AGA, y es probable que reduzca la caída del cabello, aumente el diámetro y la densidad del mismo. Sin embargo, la mayoría de los estudios no fueron estudios clínicos controlados, con tamaños de muestra pequeños, diferentes métodos de preparación de PRP, distintos regímenes de tratamiento (intervalos y frecuencias de tratamiento) y diferentes grupos de control.²³

Otro estudio realizado en el Instituto de Ciencias Médicas de la India demostró que el grado avanzado de alopecia se asocia con una mejoría más leve en comparación con la enfermedad temprana, aunque la diferencia no fue significativa. La mejora en la densidad del cabello se atribuyó al aumento del grosor del tallo del cabello, así como al incremento del número de folículos pilosos. La respuesta terapéutica máxima se observó después de un

mes de la tercera aplicación y a los seis meses se mostró una reversión de la respuesta, aunque se concluye que son necesarios más ensayos mejor diseñados.²⁴

Cortexolona 17a-propionato

La cortexolona 17a-propionato en solución al 5% (CB-03-01) es un nuevo antiandrógeno tópico para el tratamiento de AGA. Actualmente se encuentra en ensayo de fase II su aplicación dos veces al día durante un máximo de 26 semanas en 90 pacientes varones con AGA. Este fármaco actúa bloqueando las interacciones de la DHT con los receptores de andrógenos del folículo piloso y disminuyendo los niveles de prostaglandina D₂, pero todavía no se dispone de resultados preliminares.²⁵

Espironolactona

La espironolactona es un diurético ahorrador de potasio. Tiene acción antiandrogénica al disminuir los niveles de testosterona y bloquear los receptores de andrógenos en los tejidos diana. Se ha utilizado para tratar la AGA patrón femenino en dosis de 50-200 mg al día durante más de 20 años y tiene un buen perfil de seguridad a largo plazo.²⁶ Sinclair y colaboradores evaluaron el efecto de la espironolactona vs. ciproterona y encontraron que los antiandrógenos orales produjeron una mejora en el crecimiento del cabello en 44% de los pacientes, ningún cambio en el 44% y persistencia de la caída del cabello en 10%. En cuanto a la seguridad, la espironolactona puede producir efectos adversos dependiendo de las dosis tanto por sus efectos diuréticos como por su efecto antiandrogénico, los más frecuentes son hiperpotasemia, hipotensión, fatiga, pérdida de peso, aumento de la frecuencia urinaria, sensibilidad mamaria e irregularidades menstruales.²⁷

Acetato de ciproterona

El acetato de ciproterona es un antagonista del receptor de andrógenos que bloquea directamente la unión de DHT a sus receptores y reduce los niveles de testosterona al disminuir la liberación de la hormona estimulante del folículo y luteinizante. Los efectos adversos de este fármaco incluyen hepatotoxicidad, aumento de peso, disminución de la libido, sensibilidad mamaria y feminización del feto masculino.¹ Vexiau y colaboradores realizaron un ECA de 12 meses en 66 mujeres comparando 50 mg de acetato de ciproterona en combinación con un anticonceptivo oral (ACO) (etinilestradiol 35 µg y acetato de ciproterona 2 mg) y minoxidil tópico al 2% en combinación con otro ACO (etinilestradiol 30 lg y gestodeno 75 lg). Los datos generales arrojaron un mejor resultado en el grupo de solución de minoxidil al 2%. Su estudio también mos-

tró que el minoxidil 2% fue más eficaz para aumentar el recuento de cabello en pacientes sin hiperandrogenismo, mientras que el acetato de ciproterona fue más eficaz en pacientes con evidencia de hiperandrogenismo.²⁸

El riesgo de desarrollo de meningioma asociado al uso prolongado de ciproterona (androcure) se conoce hace tiempo, las situaciones que incrementan el riesgo son dosis mayores de 25 mg al día o dosis altas por tiempo prolongado. Los datos no muestran riesgo de meningioma con tratamientos que incluyen acetato de ciproterona en dosis bajas (1 o 2 mg) combinado con etinilestradiol o estradiol valerato. No obstante, por precaución, estos tratamientos se deben evitar en pacientes con meningioma o con antecedentes.²⁹

Anticonceptivos orales

Éstos se utilizan en caso de que la alopecia esté relacionada con hiperandrogenismo de etiología ovárica. Actúan inhibiendo la secreción de gonadotropinas, incrementando la producción hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales y reduciendo las concentraciones séricas de testosterona total y libre. Para la elección del anticonceptivo oral en estos casos se prefiere uno que contenga un estrógeno (etinilestradiol) combinado con un progestágeno, de éstos se deben elegir aquellos que tengan una acción antiandrogénica como drospirenona y acetato de ciproterona o, en su defecto, que tengan androgenicidad baja o nula como noretindrona o norgestimato, pero se deben evitar los que tengan una actividad androgénica elevada como el levonorgestrel, debido a que esto empeoraría la alopecia.³⁰

Flutamida

La flutamida es un antiandrógeno que bloquea fuertemente la unión de los andrógenos a su receptor. Hasta ahora no hay estudios aleatorizados controlados con placebo que apoyen su uso en AGA patrón femenino. Un estudio prospectivo de 101 pacientes con AGA patrón femenino que comparó flutamida (250, 125 o 62.5 mg/día) con flutamida combinada con un anticonceptivo documentó una leve mejoría en las puntuaciones de alopecia que duró hasta dos años. Algunos pacientes (4%) abandonaron el estudio debido a una disfunción hepática. Aunque dosis bajas como 62.5 mg/día podrían ser eficaces y bien toleradas, según el informe, el riesgo de hepatotoxicidad grave (3/10 mil usuarios), que depende de la dosis, limita su uso.³¹

Bicalutamida

La bicalutamida es un antagonista selectivo del receptor de andrógenos con mayor afinidad y mejor perfil de seguri-

dad que la flutamida. Ismail y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en donde evaluaron la seguridad del uso de bicalutamida, se incluyó a 316 mujeres con una dosis estándar de 10 mg diarios, la duración media del tratamiento fue de 6.21 meses (rango 2-69 meses). Se prescribió bicalutamida junto con minoxidil oral en 308 pacientes y espirolactona en 172. Seis pacientes recibieron monoterapia con bicalutamida. El efecto adverso más común fue una leve elevación de las transaminasas hepáticas en nueve (2.85%) de ellas, lo cual se resolvió sin un cambio de dosis en cuatro de nueve pacientes. La eficacia fue una mejora de hasta 28.9% a los dos años. Además, la bicalutamida puede ser útil para disminuir el riesgo de hipertrichosis, que es el efecto adverso más frecuente del minoxidil oral.³²

Activadores de la vía Wnt/ β -catenina

La vía Wnt/ β -catenina regula la activación de células madre localizadas en la protuberancia folicular, proceso necesario para el inicio y mantenimiento de la fase anágena folicular y cuya inhibición se ha relacionado con la pérdida de densidad pilosa en la AGA. También se han publicado los primeros resultados sobre la utilidad y seguridad en AGA de fármacos tópicos activadores de la vía Wnt/ β -catenina: metilvanilato, ácido valproico y SMO4554.³³ El ácido valproico activa la vía Wnt/ β -catenina, y de manera tópica fue capaz de inducir el recrecimiento del cabello mediante la inducción de anágeno tan eficazmente como el minoxidil en ratones.³⁴

Actualmente se encuentra en ensayos clínicos una pequeña molécula, SMO4554, que se ha demostrado que activa la vía Wnt. En un ensayo clínico de fase I esta solución tópica pareció ser segura, bien tolerada y potencialmente eficaz. Según el informe, en los ensayos de fase II la solución tópica SMO4554 (0.15 y 0.25%) produjo un aumento estadísticamente significativo para ambas medidas de resultado objetivas: recuento de cabello no velloso y densidad del cabello.³⁵

Terapia con células madre

Las modalidades de terapia con células madre se han estudiado en diferentes campos de la medicina, como terapia regenerativa en casos de órganos dañados por enfermedades, lesiones o envejecimiento. Básicamente existen dos tipos: clonación capilar (inyección de células madre foliculares previamente expandidas *in vitro*, que produce el crecimiento de nuevos folículos) y lipoaspirado de células madre mesenquimales. Estas células derivadas de tejido adiposo tienen abundantes células mesenquimales que pueden producir factores de crecimiento, incluido VEGF, factor de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimen-

to similar a insulina y PDGF, y puede ser una opción terapéutica emergente en AGA.^{1,21,36}

Micro punciones en piel cabelluda

Las micro punciones en piel cabelluda se informaron por primera vez en 2012, cuando dos estudios mostraron una mayor expresión de genes relacionados con el cabello después de las micro punciones en ratones. Se propusieron los siguientes posibles mecanismos de acción: a) liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) a través de la activación plaquetaria y los mecanismos de regeneración de heridas en la piel; b) activación de células madre foliculares en condiciones de cicatrización de heridas; y c) sobreexpresión de genes relacionados con el crecimiento del cabello, incluidos VEGF, β -catenina, Wnt3 α y Wnt10 β . En un estudio comparativo, aleatorizado y ciego Dhurat y colaboradores analizaron a 100 pacientes con AGA, un grupo recibió tratamiento durante 12 semanas con micro agujas y minoxidil tópico al 5% dos veces al día, mientras que al otro grupo sólo se le indicó minoxidil tópico al 5% dos veces al día. Los resultados mostraron que el recuento medio de cabello fue significativamente mayor en el grupo de micro agujas. Aunque la micro aguja en el cuero cabelludo parece una alternativa prometedora, se necesitan más estudios para estandarizar el procedimiento, incluido el tamaño y la longitud de las agujas, los intervalos entre sesiones, la duración del tratamiento y la intensidad del sangrado que se debe lograr. También se requieren estudios que utilicen micro agujas como único tratamiento.³⁷

Terapia láser

Se ha planteado la hipótesis de que la luz puede activar los folículos pilosos inactivos, aumentar el flujo sanguíneo e incrementar la producción de factores de crecimiento y trifosfato de adenosina que estimulan el cabello anágeno. La terapia de luz de bajo nivel (LLLT) es una técnica bastante nueva utilizada en el tratamiento de AGA con diferentes tipos de dispositivos, como un peine, capucha y casco. En 2007 la FDA aprobó un dispositivo con una longitud de onda de 655 nm, HairMax LaserCombo para el tratamiento de AGA, con posterior aprobación para patrón femenino en 2011. Sin embargo, se desconocen los mejores parámetros del láser para tener un efecto sobre la actividad de las células madre y el ciclo del cabello, ya que algunos de los resultados observados con altos parámetros de energías y densidades de haz fueron lesiones térmicas, úlceras y cicatrización del folículo piloso. Se deben realizar más estudios para establecer los mejores parámetros e intervalos de tratamiento.³⁸

Conclusiones

Mediante esta revisión acerca de los tratamientos para alopecia androgenética podemos valorar las múltiples opciones que existen y ofrecer terapias más personalizadas y de mayor efecto en la calidad de vida de los pacientes en la consulta dermatológica. Aun así, es importante considerar que faltan estudios de investigación para sustentar eficacia, calidad y seguridad, con los cuales se podrían considerar avances en el campo de la tricología.

BIBLIOGRAFÍA

- Kelly Y, Blanco A y Tosti A, Androgenetic alopecia: an update of treatment options, *Drugs* 2016; 76:1349–64. DOI:10.1007/s40265-016-0629-5.
- Pierard-Franchimont C y Pierard G, Teloptosis, a turning point in hair shedding biorhythms, *Dermatology* 2001; 203:115-7. DOI: 10.1159/000051723.
- Katzer T, Leite A, Beck R y Silva C, Physiopathology and current treatments of androgenetic alopecia: going beyond androgens and anti-androgens *Dermatologic Therapy* 2019; 32: e13059. DOI: 10.1111/dth.13059.
- Lolli F *et al*, Androgenetic alopecia: a review, *Endocrine* 2017; 57:9-17. DOI: 10.1007/s12020-017-1280-y.
- Premanand A y Reena B, Androgen modulation of Wnt/ β -catenin signaling in androgenetic alopecia, *Arch Dermatol Res* 2018; 310:391-9. DOI: 10.1007/s00403-018-1826-8.
- Goren A y Naccarato T, Minoxidil in the treatment of androgenetic alopecia, *Dermatologic Therapy* 2018; 31:e12686. DOI:10.1111/dth.12686.
- 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, *Dermatologic Therapy* 2014; 27:252-4. DOI: 10.1111/dth.12130.
- McCoy J, Goren A, Kovacevic M y Shapiro J, Minoxidil dose response study in female pattern hair loss patients determined to be non-responders to 5% topical minoxidil, *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2016; 30:1153-5.
- Jiménez J *et al*, Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia, *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019; 81:648-9. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.04.054.
- Mella J, Perret M, Manzotti M, Catalano H y Guyatt G, Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review, *Arch Dermatol* 2010; 146:1141-50. DOI: 10.1001/archdermatol.2010.256.
- Rossi A *et al*, Finasteride, 1 mg daily administration on male androgenetic alopecia in different age groups: 10-year follow-up, *Dermatol Ther* 2011; 24:455-61. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2011.01441.x.
- Mysore V y Shashikumar B, Guidelines on the use of finasteride in androgenetic alopecia, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016; 82:128-134. DOI: 10.4103/0378-6323.177432.
- Caserini M *et al*, 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; 54:19-27. DOI: 10.5414/CP202467.
- Lee S *et al*, Adverse sexual effects of treatment with finasteride or dutasteride for male androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis, *Acta Derm Venereol* 2019; 99:12-17. DOI: 10.2340/00015555-3035.
- Gur S, Kadowitz P y Hellstrom W, Effects of 5-alpha reductase inhibitors on erectile function, sexual desire and ejaculation, *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12:81-90. DOI: 10.1517/14740338.2013.742885.
- Gray S y Sempla T, Post-finasteride syndrome, *BMJ* 2019; 366:l5047. DOI: 10.1136/bmj.l5047.
- Clark R *et al*, Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5-alpha-reductase inhibitor, *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2179-84. DOI: 10.1210/jc.2003-030330.
- Jung J *et al*, Effect of dutasteride 0.5 mg/d in men with androgenetic alopecia recalcitrant to finasteride, *Int J Dermatol* 2014; 53:1351-7. DOI: 10.1111/jid.12060.
- Shanshanwal S y Dhurat R, Superiority of dutasteride over finasteride in hair regrowth and reversal of miniaturization in men with androgenetic alopecia: a randomized controlled open-label, evaluator-blinded study, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017; 83:47-54. DOI: 10.4103/0378-6323.188652.
- Saceda D *et al*, Mesotherapy with dutasteride in the treatment of androgenetic alopecia, *Int J Trichology* 2017; 9:143-5. DOI:10.4103/ijt.ijt_73_16.
- Vañó S y Camacho F, New treatments for hair loss, *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108:221-228. DOI: 10.1016/j.ad.2016.11.010.
- Giordano S, Romeo M y Lankinen P, Plated-rich plasma for androgenetic alopecia: does it work? Evidence from meta-analysis, *J Cosmet Dermatol* 2017; 16:374-381. DOI: 10.1111/jocd.12331.
- Mao G, Zhang G y Fan W, Platelet-rich plasma for treating androgenic alopecia: a systematic review, *Aesthetic Plastic Surgery* 2019. DOI:10.1007/s00266-019-01391-9.
- Sharma V, Bhari N, Patra V y Singh A, Platelet-rich plasma therapy for androgenetic alopecia, *Indian J Dermatol* 2019; 64:417-9. DOI: 10.4103/ijd.ijd_363_17.
- Andrasfay A, A phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of CB-03-01 solution, a comparator solution and vehicle solution in males with androgenetic alopecia, *ClinicalTrials* 2016; NCT02279823.
- Rathnayake D y Sinclair R, Innovative use of spironolactone as an anti-androgen in the treatment of female pattern hair loss, *Dermatol Clin* 2010; 28:611-8. DOI: 10.1016/j.det.2010.03.011.
- Sinclair R, Wewerinke M y Jolley D, Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens, *Br J Dermatol* 2005; 152:466-73. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06218.x.
- Vexiau P *et al*, Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial, *Br J Dermatol* 2002; 146:992-9. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04798.x.
- Acetato de ciproterona a dosis altas (Androcur[®]) y riesgo de meningioma: nuevas restricciones de uso, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, febrero de 2020.
- Ezeh U, Huang A, Landay M y Azziz R, Long-term response of hirsutism and other hyperandrogenic symptoms to combination therapy in polycystic ovary syndrome, *J Womens Health (Larchmt)* 2018; 27:892.
- Paradisi R *et al*, Prospective cohort study on the effects and tolerability of flutamide in patients with female pattern hair loss, *Ann Pharmacother* 2011; 45:469-75. DOI: 10.1345/aph.1P600.
- Ismail F *et al*, Safety of oral bicalutamide in female pattern hair loss: a retrospective review of 316 patients, *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:1478-9. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.034.
- Tosti A *et al*, Topical application of the Wnt/ β -catenin activator methyl vanillate increases hair count and hair mass index in women with androgenetic alopecia, *J Cosmet Dermatol* 2016; 15:469-74. DOI: 10.1111/jocd.12225.
- Lee S *et al*, Valproic acid induces hair regeneration in murine model and activates alkaline phosphatase activity in human dermal papilla cells, *PLoS One* 2012; 7:e34152. DOI:10.1371/journal.pone.0034152.
- Yazici Y *et al*, Safety and efficacy of a topical treatment (SM04554) for androgenetic alopecia (AGA): results from a phase 1 trial, *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016; 74:AB138. DOI:10.1016/j.jaad.2016.02.544.
- Won CH *et al*, Hair growth-promoting effects of adiponectin in vitro, *J Invest Dermatol* 2012; 132:2849-51. DOI: 10.1038/jid.2012.217.
- 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; 60:260-3. DOI: 10.4103/0019-5154.156361.
- Leavitt M, Charles G, Heyman E y Michaels D, HairMax LaserComb laser phototherapy device in the treatment of male androgenetic alopecia: a randomized, double-blind, sham device-controlled, multicentre trial, *Clin Drug Investig* 2009; 29:283-92. DOI: 10.2165/00044011-200929050-00001.