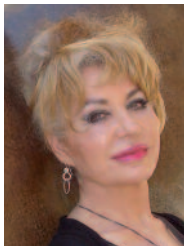


Minoxidil tópico o minoxidil oral en la alopecia. ¿Cuál es su elección?



Aurora Guerra-Tapia
Profesora titular de Dermatología.
Departamento de Medicina.
Facultad de Medicina.
Universidad Complutense
de Madrid.
Exjefa de la Sección
de Dermatología.
Hospital Universitario
12 de Octubre. Madrid.
Directora del Máster en
Dermofarmacia y Formulación
Cosmética. Universidad
Internacional de la Rioja (UNIR).



Elena González-Guerra
Profesora asociada de
Dermatología Médico-Quirúrgica
y Venereología (Ciencias
de la Salud). Departamento
de Medicina. Universidad
Complutense de Madrid. Madrid.
Médico adjunto. Servicio
de Dermatología. Hospital
Universitario Clínico San Carlos.
Madrid.
Directora del Máster
en Dermofarmacia y Formulación
Cosmética de la Universidad
Internacional de la Rioja (UNIR).

INTRODUCCIÓN

El cabello es una de las características del ser humano que forma parte fundamental del atractivo físico, y uno de los principales instrumentos de identificación y comunicación social¹. A menudo, bien por enfermedad, bien por el envejecimiento cronológico inexorable, el pelo se va perdiendo, instaurándose una alopecia, que, generalmente, ocasiona un trauma psicológico difícil de superar para la mayoría de los varones jóvenes, y para casi la totalidad de las mujeres. La transformación de la percepción de la propia imagen producida por la alopecia es uno de los rasgos sobre los que se sustenta la pérdida de autoestima y diferentes alteraciones emocionales.

Tal vez por ello, la historia demuestra que la búsqueda de tratamientos para la alopecia es inmemorial, siendo infructuosa hasta el uso tópico de minoxidil. Sin embargo, últimamente algunos dermatólogos expertos en tricología hablan del uso oral del minoxidil como tratamiento sustitutivo del minoxidil tópico.

Se plantea, entonces, una duda razonable: ¿no es el objetivo evitar ingerir un medicamento como el minoxidil y, por eso, se consideró un éxito su formulación tópica? ¿Por qué usar ahora la forma oral, buscando el efecto secundario de la hipertriosis, y asumir sus riesgos?

MINOXIDIL

El minoxidil es un vasodilatador arterial periférico, relajante directo de la musculatura lisa vascular. Actúa por un aumento del flujo de iones de potasio, que produce hiperpolarización de la célula muscular, a través del metabolito activo sulfato de minoxidil, formado por la mediación de la enzima sulfotransferasa hepática. Macroscópicamente, es un polvo cristalino blanco, poco soluble en agua, soluble en meta-

nol, etanol y propilenglicol, y muy poco soluble en éter.

Está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial grave que no responde a otros tratamientos habituales, con dosis toleradas de un diurético más un segundo antihipertensivo.

En el ámbito de la farmacocinética, sabemos que tiene una biodisponibilidad (porcentaje de fármaco inalterado que llega al flujo sanguíneo) del 95 %. Comienza su acción a los 30 minutos de administrado, y alcanza la acción máxima entre 2 y 8 horas, durando esta entre 2 y 5 días. Se elimina por vía renal (semivida de eliminación —tiempo que tarda en eliminarse el 50 % de la dosis administrada— de 4 horas y, de forma completa, a los 4 días).

Es interesante conocer su interacción con la ciclosporina, fármaco usado en dermatología con frecuencia en enfermedades de alta prevalencia como la psoriasis o la dermatitis atópica, potenciándose sus efectos secundarios comunes como es la hipertrichosis, esto es, crecimiento de pelo terminal no dependiente de andrógenos de forma excesiva en cualquier lugar del tegumento. También se potencian peligrosamente sus efectos hipotensores con la apomorfina, uno de los tratamientos de la enfermedad de Parkinson.

De sus posibles reacciones adversas, nos interesan, fundamentalmente, dos: las de índole circulatoria, que afectan al 10 % de los usuarios en mayor o menor medida (alteraciones del electrocardiograma con cambios en la onda T, taquicardia refleja, sofocos, edema maleolar, pericarditis, insuficiencia cardíaca), y la hipertrichosis, presente en el 80 % de los pacientes después de 3 a 6 semanas de tratamiento, reversible cuando este se suspende. El mecanismo de acción de la producción de hipertrichosis, esto es, de su acción sobre el crecimiento del pelo, sigue teniendo muchas incógnitas. Pero hoy sabemos que se debe al sulfato de minoxidil, al que se llega por las sulfotransferasas, produciéndose por este un efecto vascular con vasodilatación y angiogénesis² (el folículo piloso de los pacientes tratados con minoxidil expresa

bajo su efecto seis veces más un factor de crecimiento vascular endotelial que en los pacientes no tratados), una acción sobre los queratinocitos foliculares (sulfato de minoxidil por la enzima sulfotransferasa)³, activación de la prostaglandina-sintetasa I⁴, una acción sobre los canales de potasio dependientes de trifosfato de adenosina (ATP), iniciándose el ciclo celular⁵, y una disminución de la susceptibilidad de los receptores androgénicos⁶.

MINOXIDIL TÓPICO COMO TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA

El nacimiento del minoxidil como tratamiento para la alopecia se inicia cuando Zappacosta⁷, en 1980, expone, en una carta dirigida a la revista *New England Journal of Medicine*, su observación de la frecuente aparición de hipertrichosis en pacientes hipertensos tratados con minoxidil. A partir de esta aportación, surgen ensayos clínicos que confirman su eficacia en la alopecia androgenética por vía tópica. La FDA (Food and Drug Administration) autoriza en los Estados Unidos su uso al 2 % en 1988 para hombres y en 1992 para mujeres. Y al 5 % en 1997 para hombres y en 2014 para mujeres. Y a partir de ahí, su prescripción se hace masiva y universal.

La eficacia en varones se resume en un nivel de evidencia I (proveniente de metanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados), y un grado de recomendación A (la evidencia científica sugiere que los beneficios superan sustancialmente los riesgos potenciales)⁸. En la alopecia androgenética femenina, existe suficiente evidencia científica válida⁹⁻¹¹. Su acción beneficiosa se resume en que acorta la duración del cabello telógeno, aumentando la duración del cabello en fase anágena y el diámetro de este¹².

El tratamiento debe mantenerse de forma indefinida para detener la progresión de la alopecia androgenética, que se estima avanza disminuyendo la densidad capilar un 6 % anual aproximadamente. Con el uso adecuado, dos veces al día de forma continuada, en pacientes seleccionados, y

preferiblemente al 5 %, consigue hasta un 45 % de repoblación, con un pico de crecimiento a las 16 semanas⁵. A las 24 semanas de su aplicación, el grosor de los cabellos —y, por tanto, de su peso— aumenta en un 30 %⁵. Sin embargo, no produce neogénesis folicular, por lo que no actúa donde no existen folículos.

Si se interrumpe la aplicación, desaparece su efecto beneficioso entre 3 y 6 meses después de la suspensión, por la transición brusca a la fase telógena de todos los cabellos que ampliaron su fase de crecimiento o anágena gracias al minoxidil¹².

No existen datos clínicos disponibles sobre la exposición de las mujeres embarazadas al minoxidil, por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo, aunque los estudios realizados en animales no han demostrado un efecto nocivo en el desarrollo embrionario/fetal, el parto o durante el desarrollo posnatal (categoría C). Se excreta por la leche materna, por lo que no se aconseja durante la lactancia⁵.

En los ensayos clínicos controlados, la aplicación por vía cutánea de minoxidil no ha puesto en evidencia manifestaciones relacionadas con la absorción sistémica. En dosis habituales, esta alcanza únicamente un 0,3-4 % del producto aplicado, que supone en suero una concentración de 1,9 ng/mL. No obstante, se han descrito de forma aislada taquicardias y desvanecimientos con minoxidil al 2 %, por lo que no se recomienda a ninguna concentración en pacientes con patología cardiovascular previa.

Los efectos locales por la aplicación tópica están bien determinados¹³. El más llamativo y el que más preocupa a los pacientes es el efluvio telógeno pasajero y reversible, debido a una aceleración de la teloptosis, esto es, la terminación de la fase telógena con desprendimiento del cabello, que ocurre entre las semanas 2 y 8 de uso. La teloptosis es el resultado de la pérdida de adhesión entre las células del pelo y las de su envoltura epitelial.

El segundo efecto secundario en importancia por la acción tópica del minoxidil es la hipertri-

cosis, que es precisamente el fundamento de su acción sobre la alopecia¹⁴. A menudo, se presenta un crecimiento de pelo en las mejillas, la frente o, más raramente, en otras zonas, que tiende a desaparecer espontáneamente incluso continuando el tratamiento. Este efecto secundario en algunas personas se ha interpretado que está causado por una mayor cantidad de medicamento utilizado, una mayor sensibilidad de los folículos pilosos en esos pacientes, o por un hiperandrogenismo concomitante¹⁴.

También puede aparecer prurito en el 1-5 % de los usuarios, debido, generalmente, al propilenglicol. En menor proporción, surge dermatitis irritativa o alérgica de contacto, por el excipiente o por el propio minoxidil. También puede manifestarse por exacerbación de procesos inflamatorios subyacentes como dermatitis seborreica o psoriasis.

MINOXIDIL ORAL COMO TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA

En los últimos años, se han sucedido publicaciones en torno a la posibilidad de usar el minoxidil oral en la alopecia androgenética en dosis de 0,25-1 mg en las mujeres, y de hasta 5 mg en los varones, solo o combinado con otros tratamientos^{15,16}.

La publicación más reciente y quizá más interesante es la que compara la eficacia y los efectos adversos del tratamiento con minoxidil oral (1 mg) o tópico (5 %), usado una vez al día (uso recomendado: 2 veces al día), en un grupo de mujeres con alopecia androgenética y características similares¹⁶ durante 24 semanas, en un estudio abierto y aleatorizado. La valoración se hizo de forma fotográfica. La eficacia fue similar, no encontrándose diferencias significativas entre ambos usos. En cuanto a los efectos adversos, existió prurito en el 19 % de las participantes en el grupo de minoxidil tópico, y edema pretibial en el 4 % de las participantes en el grupo de minoxidil oral. La hipertriosis fue elevada con el minoxidil oral (del 27 % en el oral frente al 4 % en el tópico). La frecuencia cardíaca media en reposo aumen-

tó un 6,5 % en el grupo de minoxidil oral; no hubo cambios en el grupo de minoxidil tópico. Los autores concluyen que el minoxidil oral puede considerarse una opción para pacientes con bajo cumplimiento o que no pueden tolerar el minoxidil tópico.

ORAL O TÓPICO. ¿CUÁL ES SU ELECCIÓN?

En las tablas 1 y 2, se puede ver un resumen, a tenor de lo expuesto, de los datos a favor y en contra de cada una de las opciones.

La elección finalmente se debe tomar tras un consenso dermatólogo-paciente, en el que la opi-

nión de este último tenga un peso importante. El consenso es fundamental, considerando que estamos hablando de tratamientos opcionales para un problema de importante repercusión estética y psicológica, pero escasa repercusión en la salud.

Nos sumamos a las palabras de preocupación de prestigiosos tricólogos expresadas a lo largo de artículos de opinión, y a su párrafo final¹⁷: «Al considerar los nuevos tratamientos para la alopecia, los médicos deben sopesar los posibles beneficios y riesgos de cada tratamiento o tratamiento combinado para garantizar resultados seguros y exitosos».

Tabla 1. Minoxidil oral

A favor	En contra
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor comodidad de uso. • Mayor adherencia al tratamiento. • Sin efectos secundarios locales: <ul style="list-style-type: none"> – Ausencia de prurito. – Ausencia de dermatitis irritativa. – Ausencia de dermatitis alérgica de contacto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin indicación en la alopecia (uso compasivo). • Pocos estudios de evidencia científica. • Requiere formulación magistral. • Con efectos secundarios sistémicos: <ul style="list-style-type: none"> – Hipertrichosis generalizada. – Hipotensión. – Mareos posturales. – Taquicardia refleja. – Edema maleolar. – Pericarditis con derrame. – Insuficiencia cardíaca.

Tabla 2. Minoxidil tópico

A favor	En contra
<ul style="list-style-type: none"> • Con indicación en la alopecia. • Numerosos estudios de evidencia científica. • Presentación comercial y posible formulación magistral. • Sin efectos secundarios sistémicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor comodidad. • Menor adherencia. • Con efectos secundarios locales: <ul style="list-style-type: none"> – Hipertrichosis transitoria localizada. – Efluvio telógeno transitorio. – Prurito. – Dermatitis irritativa. – Dermatitis alérgica de contacto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guerra-Tapia A. Convivir con los problemas capilares. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011.
2. Lachgar S, Charveron M, Gall Y, Bonafe JL. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol.* 1998;138(3):407-11.
3. Rathnayake D, Sinclair R. Male androgenetic alopecia. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(8):1295-304.
4. Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol.* 2002;47 Suppl 1:S185-202.
5. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol.* 2004;150(2):186-94.
6. Hsu CL, Liu JS, Lin AC, Yang CH, Chung WH, Wu WG. Minoxidil may suppress androgen receptor-related functions. *Oncotarget.* 2014;5(8):2187-97.
7. Zappacosta AR. Reversal of baldness in a patient receiving minoxidil for hypertension. *N Eng J Med.* 1980;303(25):1480-1.
8. Tosti A, Camacho-Martínez F, Dawber R. Management of androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;12(3):205-14.
9. Gupta AK, Foley KA. 5% Minoxidil: treatment for female pattern hair loss. *Skin Therapy Lett.* 2014;19(6):5-7.
10. Rivera R, Guerra-Tapia A. Management of androgenetic alopecia in postmenopausal women. *Actas Dermosifilogr.* 2008;99(4):257-61.
11. Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, Dunlap F, Kantor I, Pandya AG, et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(4):541-53.
12. Guerra-Tapia A, González-Guerra E. Minoxidil. Tratamiento eficaz de la alopecia. Madrid: Editorial IMC; 2016.
13. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, Reygagne P, Del Marmol V, Spuls PI, et al; European Dermatology Forum (EDF). Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9 Suppl 6:S1-57.
14. Gargallo V, Gutiérrez C, Vanaclocha F, Guerra-Tapia A. Generalized hypertrichosis due to topical minoxidil. *Actas Dermosifilogr.* 2015;106(7):599-600.
15. Gomolin A, Litvinov IV, Netchiporouk E. Oral minoxidil: a possible new therapy for androgenetic alopecia. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(1):88-9.
16. Ramos PM, Sinclair RD, Kasprzak M, Miot HA. Minoxidil 1 mg oral versus minoxidil 5% topical solution for the treatment of female-pattern hair loss: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):252-3.
17. Almohanna HM, Perper M, Tosti A. Safety concerns when using novel medications to treat alopecia. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(11):1115-28.