

Alopecia Androgenética Femenina. Etiología y diagnóstico.

Francisco Camacho M.

Catedrático de Dermatología de la Facultad de Medicina de Sevilla.

Jefe del Departamento de Dermatología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Resumen

La alopecia de patrón femenino es un problema clínico cada día más frecuente en las mujeres. El cuadro clínico de la alopecia androgenética femenina (FAGA) típica comienza con una específica "pérdida difusa de cabellos de las regiones parietal y frontovertical respetando la línea de implantación frontal". Ludwig llamó a este proceso "rarefacción". En la clasificación de Ludwig se describieron tres grados o tipos progresivos de FAGA. Grado I o mínimo, grado II o moderado y grado III o intenso. Ludwig también describió la alopecia androgenética femenina de patrón masculino que debe ser subclasificada de acuerdo con la graduación de Ebling; es decir, FAGA.M desde grado I a V. Generalmente se observa en mujeres con niveles de testosterona elevados o con hipersensibilidad del órgano diana a esta hormona. La FAGA.M puede observarse en cuatro situaciones: síndrome de persistencia de la adrenarquía, alopecia por tumor suprarrenal u ovárico, alopecia posmenopáusica y alopecia involutiva. Hay otras propuestas de clasificación como la Olsen que considera la alopecia de patrón femenino de dos tipos: de comienzo precoz o tardío y cada uno de ellos con o sin exceso de andrógenos. El diagnóstico debe efectuarse con la historia clínica, exploración con el "signo del arrancamiento", signo de la tracción, trichoscan®, tricoscopia, test del lavado y tricograma, y con test bioquímicos, especialmente determinaciones androgénicas. Como en el varón, la alopecia femenina causa importantes problemas psicológicos a la mujer, siendo la depresión el síntoma más constante. Con frecuencia se asocia a efluvio telogénico crónico y alopecia frontal fibrosante.

Palabras clave: Alopecia de patrón femenino, alopecia androgenética femenina, tricoscopia, trichoscan®, tricograma, asociaciones, síntomas psicológicos.

Summary

Female pattern hair loss is a clinical problem which every day is more common in women. The clinical picture of typical female androgenetic alopecia (FAGA) begins with a specific "diffuse loss of hair from the parietal or frontovertical areas with an intact frontal hair implantation line". Ludwig called this process "rarefaction". In the Ludwig's classification three degrees or progressive type of FAGA were described: grade I or minimal, grade II or moderate and grade III or severe. Ludwig also described female androgenetic alopecia of male pattern that should be sub-classified according to Ebling's degrees; that is to say, FAGA.M from grade I to V. It is usually seen in women with increased testosterone levels, or with a hypersensitivity of the target organ to this hormone. FAGA.M may be present in four situations: persistence adrenarache syndrome, alopecia due to an adrenal or an ovarian tumor, post-hysterectomy and as an involutive alopecia. There were other proposal of classification as the most recent Olsen's classification of female pattern hair loss (FPHL) with two types: of early and late onset and in each one with or without androgens excess. Diagnosis must be made by clinical history, clinical examination with the "pull-out sign", "tug sign", trichoscan®, trichoscopy, wash test and trichograms and laboratory test, especially androgenic determinations. FPHL causes important psychological problems in women, being depression the most constant symptom. Frequently, FPHL is associated with chronic telogen effluvium and frontal fibrosing alopecia.

Key words. Female pattern hair loss, female androgenetic alopecia, trichoscopy, trichoscan®, trichogram, associations, psychological symptoms.

Correspondencia: Francisco Camacho M.

Correo electrónico: camachodp@medynet.com

1.- Concepto.

La alopecia en la mujer es genéticamente multifactorial contribuyendo a su fenotipo tanto mecanismos andrógeno-dependientes como independientes. Cuando se presenta con elevación de andrógenos se conoce como “**alopecia androgénica femenina**” (FAGA: *Female AndroGenetic Alopecia*), y cuando no depende de ellos la llamamos simplemente “**alopecia femenina**” (AF). Pero además, la mujer puede presentar alopecia con elevación o no de andrógenos antes o después de la menopausia, por lo que la clasificación actual de la alopecia femenina es la propuesta por Elise Olsen¹, conocida como “**pérdida de cabello con patrón femenino**” (FPHL: *Female Pattern Hair Loss. APF*) (Tabla 1) consta de una forma precoz/premenopáusica, que incluiría la alopecia en niñas, y otra tardía/posmenopáusica y dentro de ellas con o sin aumento de andrógenos. Esta clasificación tiene la ventaja de que determina una orientación terapéutica.

Tabla 1

Alopecia femenina (FPHL. APF)

Alopecia de comienzo precoz (premenopáusica)

Con exceso de andrógenos
Sin exceso de andrógenos

Alopecia de comienzo tardío (posmenopáusica)

Con exceso de andrógenos
Sin exceso de andrógenos

2.- Clasificaciones aceptadas de la AF. Cuadros clínicos.

2.1. Clasificación hiperandrogénica de Ludwig (FAGA).

Desde Ludwig admitimos tres grados, estadios, etapas o tipos progresivos de FAGA (Figura 1)²⁻⁵, siempre relacionados con moderado incremento de andrógenos circulantes o mayor sensibilidad en el órgano diana folicular:

a. FAGA grado I (mínima): Se considera la FAGA de comienzo. Hay un perceptible adelgazamiento de los cabellos de la porción anterior de la “corona”. La mujer suele ocultar el área de rarefacción frontovertical con el peinado y, para demostrarla, será preciso peinar hacia adelante los cabellos dejando entonces al descubierto una alopecia de la región centroparietal anterior con la línea frontal conservada (Figura 2a). Este tipo de alopecia suele comprobarse en jóvenes con síndrome SAHA, habitualmente ovárico, y se acompaña de



Figura 1

Esquema de Ludwig de la alopecia androgénica femenina. Tres grados progresivos de pérdida de cabellos.

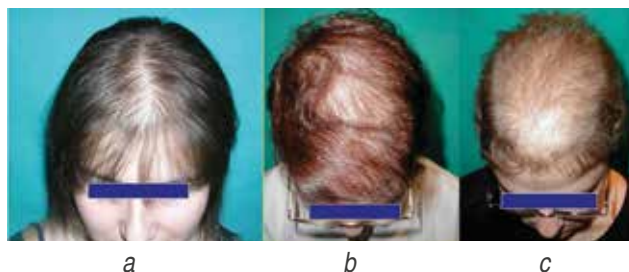


Figura 2

FAGA. (a) FAGA.I. Alopecia frontovertical que respeta la línea de implantación frontal, mínima. (b) FAGA. II. Moderada alopecia frontovertical, que aún puede disimularse con el peinado. (c) FAGA.III. Importante alopecia frontovertical que ya no puede disimularse con el peinado.

otras manifestaciones de hiperandrogenismo como seborrea, acné, hirsutismo, eczemátides y alteraciones menstruales discretas. Como el SAHA es un marcador de hiperandrogenismo cutáneo, estas mujeres no suelen mostrar alteraciones de la bioquímica sanguínea o los niveles androgénicos están en los límites altos de normalidad.

b. FAGA grado II (moderada): Con el paso del tiempo, el área de rarefacción “en corona” se hace más evidente al aumentar el número de cabellos adelgazados y cortos; entonces es ya más difícil, aunque posible, el camuflaje mediante el peinado (Figura 2b). Este patrón de alopecia suele ser marcador de un exceso de andrógenos, generalmente ováricos, pero ya ha pasado del estadio de SAHA o está a punto de convertirse en un hiperandrogenismo. La bioquímica sanguínea puede demostrar exceso de Δ -4-androstendiona (Δ -4-A) y testosterona libre (T), además de glucorónido de androstanediol (GI.A).

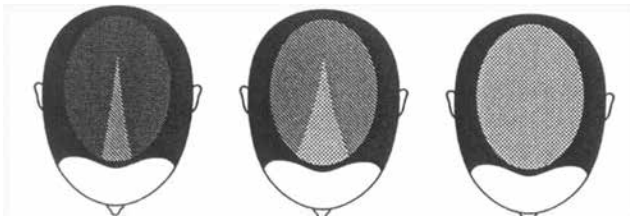


Figura 3

Esquema de Olsen de la alopecia femenina. Tres grados progresivos de acentuación de la alopecia frontal en "árbol de Navidad".

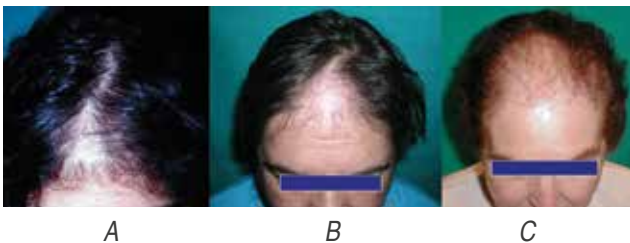


Figura 4

AF con patrón Olsen. (a) Grado I, mínima. (b) Grado II, moderada. (c) Grado III, importante.



Figura 5

FAGA.M. de Ebling. Cinco grados en los que se comprueba el retroceso progresivo de la línea de implantación frontoparietal en M en mujer, hasta alcanzar el grado V de patrón hipocrático.

c. FAGA grado III (intensa): Por último, en algunas mujeres, generalmente perimenopáusicas o menopáusicas, la "corona" llega a la alopecia prácticamente total o "denudación" pero, incluso en este estadio, se mantiene la línea de implantación frontal (Figura 2c). Aunque la mujer se peine tratando de ocultar la alopecia con los cabellos de la banda frontal y de las regiones temporoparietales, no es necesario despeinarla para comprobar su alopecia. Además de en menopáusicas, este tipo de alopecia puede observarse también en mujeres con trastornos ováricos o suprarrenales, tumorales o no, con cifras muy elevadas de Δ -4-A, T, dihidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), a veces de prolactina (P), y siempre de G.I.A.

2.2. Clasificación de Olsen.

Los tres grados de Ludwig descritos son superponibles a los de Olsen (Figura 3), si bien se diferencian en que, además de la rarefacción frontovertical, inmediatamente por detrás de la línea de implantación se comprueba una pérdida más evidente en forma de triángulo, o de "árbol de Navidad", (Figura 4abc) que es mayor en cada graduación¹.

Algunos autores insisten en el patrón clínico diferente de la alopecia sin o con exceso de andrógenos. En el primer caso sería una alopecia difusa central, con acentuación frontal tipos Olsen o Ludwig I, mientras cuando hay exceso de andrógenos el patrón sería el de Ludwig u Olsen II-III y en el caso de FAGA.M, el de Ebling/Hamilton^{3,5}.

Las mujeres con FAGA, consideradas en el patrón Ludwig como Olsen, especialmente en grados II y III, presentan, además, una serie de signos y síntomas:

- * Muchas presentan alopecia no sólo en la región frontovertical sino también en las regiones temporoparietales supraauriculares. Esto es una realidad y por ello siempre hay que explorar estas regiones en toda mujer que consulta por alopecia; es más, a veces es la única o preferente área alopécica.

- * Es frecuente encontrar alopecia difusa en otras regiones pilosas como pubis, axilas y cejas. Lo que sucede es que habitualmente las mujeres no señalan la alopecia de pubis, generalmente por pudor, pero hay que investigarlo.

- * La alopecia, comience a la edad que sea, suele ir precedida de un efluvio telogénico que puede ser episódico o persistente.

- * Sólo en casos muy avanzados de FAGA pueden encontrarse signos de virilización, que han de buscarse. Las AF tipo Olsen no suelen presentar virilización.

- * Un porcentaje elevado de mujeres nota importante seborrea en cuero cabelludo, además de hormigueo, prurito y quemazón.

2.3. Clasificación general de patrones de alopecia androgenética. Alopecia androgenética femenina de patrón masculino (FAGA.M).

Este tipo de alopecia, también descrito por Ludwig en 1977² aunque sólo hizo referencia a los patrones Hamilton IV a VIII, se considera propio de mujeres con niveles de andrógenos circulantes similares a los del varón o con una hipersensibilidad del órgano diana folicular a la hormona. Cuando realizamos la clasificación en 1988⁶ consideramos los patrones Ebling I a V (Figura 5). Es raro encontrar los grados II y III de Ebling, pues si se trata de jóvenes con síndrome de persistencia de la adrenarquía, o SAHA suprarrenal, acostumbran a presentar



Figura 6

FAGA.M. de Ebling. Frontotemporal (a) Grado I. (b) Grado II. (c) Grado III. (d) Grado IV. (e) Grado V. Occipital (f) Grado I. (g) Grado II. (h) Grado III. (i) Grado IV. (j) Grado V.

un simple retraso de la línea de implantación; es decir, un grado I de Ebling (Figura 6 a,f) y si hay una mayor producción de andrógenos porque carezcan de alguna enzima de la vía metabólica del cortisol o andrógenos suprarrenales, como sucede en la mayoría de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de la enzima 17β -hidroxilasa, la FAGA.M. será grado III (Figura 6 b,c,g,h). Pero si hay una gran producción de andrógenos, generalmente por tumor suprarrenal u ovárico, se producen grados importantes de alopecia que se tendrían que catalogar como grados IV o V de Ebling (Figura 6 d,e,i,j). No debe extrañar, por tanto, que Ludwig tampoco observara casos de FAGA.M.II o III y que no los comentara en su trabajo.

Es de mucho interés en la práctica tricológica pues cuando el grado de la FAGA.M sea I, es decir sólo de retraso de la línea de implantación frontotemporal, habrá que pensar en patología funcional, mientras que cuando sea IV o V habrá que pedir urgentemente analítica y, de conformidad con ésta, solicitar pruebas de diagnóstico por imagen a fin de localizar la neoplasia.

Clásicamente se considera que este tipo de FAGA se produce también en alopecia hipoestrogénicas, ya sea poshisterectomía o involutivas. Aunque realmente el final de estas mujeres es la FAGA.M, especialmente si tienen el factor genético, en ellas hay un paso progresivo desde la FAGA.II a la FAGA.M.II-III; es decir, se produciría una pérdida gradual de la franja pilosa que existía en la región frontovertical.

2.4. Situaciones en las que una mujer puede presentar alopecia tipo FAGA.M.

De conformidad con lo indicado anteriormente, consideramos que la FAGA.M. puede presentarse en cinco situaciones⁷: 1. *Síndrome de persistencia de la adrenarquía*. 2. *Alopecia en hiperplasia suprarrenal congénita*. 3. *Alopecia por tumor suprarrenal u ovárico*. 4. *Alopecia poshisterectomía*. 5. *Alopecia involutiva* y quedaría reflejar los patrones FAGA.M.II a IV que se verían en mujeres con una importante eliminación de andrógenos de origen suprarrenal u ovárico y que se suelen comprobar en patologías como hiperplasia suprarrenal, síndrome de Cushing o síndrome de ovarios poliquísticos.

2.4.1. Síndrome de persistencia de la adrenarquía. La adrenarquía surge hacia los 8 años en las niñas y sólo significa la puesta en marcha de la función hormonal debido a la secreción de DHEA y DHEA-S que puede ya manifestarse por la presencia de microcomedones en las zonas propias del acné. Cuando la secreción de hormonas suprarrenales se produce en mayor cantidad, y la DHEA-S circulante se transforma en testosterona, aparece patología de hiperandrogenismo en el folículo. La paciente muestra intensa seborrea, acné pápulo-pustuloso localizado en cara y espalda, hirsutismo generalmente de distribución central, alopecia de patrón masculino con retroceso de la línea de implantación (FAGA.M.I), menstruaciones de ciclos largos e incluso a veces amenorrea y tendencia a la delgadez. Son, por otra parte, jóvenes muy estresadas en las que la patología der-



Figura 7

Alopecia involutiva.

matológica mantiene esta situación⁷. Posteriores investigaciones en pacientes con acné de comienzo tardío y persistente demostraron una clara elevación de los andrógenos adrenales⁸.

2.4.2. Alopecia en hiperplasia suprarrenal congénita (CAH).

La alopecia, como el resto de los signos de hiperandrogenismo suprarrenal, se debe a la deficiencia de las hormonas cortisol y aldosterona y una sobreproducción de andrógenos, siempre en relación con la falta de algunas enzimas necesarias para la producción de estas hormonas, especialmente 21-hidroxilasa y 11- β -hidroxilasa, lo que determina que los esteroides sean “desviados” para convertirse en hormonas androgénicas siendo la más demostrativa la 17-OH-progesterona. Los distintos tipos de CAH son heredados como enfermedades autosómicas recesivas y pueden afectar tanto a niños como a niñas si bien la proporción de niñas es de 5/1, quizás porque pase desapercibido en varones. La alopecia que se produce, tanto en las formas clásicas como en las de comienzo tardío, e incluso críptica, es de retraso de la línea de implantación temporoparietal y en coronilla; es decir, es una FAGA.M que puede llegar a alcanzar el grado III. No obstante, hay un 40% de mujeres con CAH atenuada o de comienzo tardío que suelen presentar una alopecia con un patrón de síndrome de ovarios poliquísticos^{9,10}.

2.4.3. Alopecia por tumor suprarrenal u ovárico. Se produce como consecuencia de una elevación androgénica importante desde una tumoración suprarrenal u ovárica que puede llevar a una FAGA.M.V. También se acompaña de otras manifestaciones de hiperandrogenismo que, como la alopecia, regresan una vez

que la tumoración ha sido extirpada. Estas otras manifestaciones son hirsutismo, con un valor superior a 15 en la escala de Ferriman y Gallwey, amenorrea, cambio en el tono de la voz e incluso modificación de las masas musculares y del contorno corporal.

2.4.4. Alopecia poshisterectomía. Supone una alopecia hipoestrógena que provoca una descompensación del cociente estrógenos/andrógenos. Comienza varios años después de la extirpación ovárica con adelgazamiento difuso del cabello mayor evidencia de la FAGA que previamente pudiera tener. Más adelante se comprueba un retroceso de la línea de implantación frontal convirtiéndose el patrón de alopecia en masculino. No suele mejorar con el aporte complementario de estrógenos.

2.4.5. Alopecia involutiva. Es un tipo de alopecia similar a la del varón, genéticamente determinada, de comienzo variable y probablemente sin dependencia hormonal (Figura 7). En realidad, es una forma de presentación del envejecimiento que afecta al folículo pilosebáceo causado por un proceso celular que afecta la expresión genética. El “proceso de envejecimiento” está en relación con una proteína molecular, más evidente con la edad, que afecta la expresión genética mediante “enmascaramiento” positivo y negativo de los sitios de ERHE importantes para iniciar el crecimiento del pelo. También se ha encontrado que, incluso cuando los andrógenos afectan el crecimiento del pelo, estas otras proteínas no-histona relacionadas con la edad enmascaran y tapan ciertos sitios genéticos con lo que se afectaría el crecimiento celular también propio del envejecimiento. Por tanto, allí puede existir un “punto sin retorno” para estimular el crecimiento del pelo en personas de edad avanzada.

Suele estar en relación con la atrofia general cutánea y con las carencias alimenticias de esta época de la vida. Su presentación es variable pues en algunas familias sucede a partir de los 60 años, en otras sobre los 70-80 años, y en algunas, por no tener condicionamiento genético no se produce¹¹. En una revisión realizada recientemente se ha demostrado que en mujeres americanas con patrón de alopecia femenina se produce una reducción del número de cabellos en un 18,42% en la década de los 70-79 años¹².

La FAGA postmenopáusica, o *adrenopáusica*, también se produce como consecuencia de una alteración funcional de los receptores androgénicos foliculares, genéticamente determinado, puesto que tampoco hay diferencias en los niveles androgénicos séricos. El 63% de estas mujeres tienen un patrón Ludwig y el 37% un patrón Ebling, demostrándose cómo aumenta el patrón masculino a partir de la menopausia. En el Reino Unido el 42% de las mujeres con más de 70 años presentan FAGA.

Hay que dejar en claro que la alopecia involutiva no es lo mismo que la alopecia de la menopausia, ya que la mujer meno-

páusica no tiene por qué presentar una pérdida de pelo, a no ser que la viniera presentando antes; es decir, tuviera predisposición genética, y hubiera un empeoramiento que se notaría especialmente en las regiones temporales y frontovertical; es decir, iría hacia una FAGA¹³.

Si una mujer menopáusica presenta bruscamente una pérdida de pelo no hay que culpar a la menopausia ya que conserva sus ovarios, aunque sean hipofuncionantes, por lo que debe buscarse otra causa de la producción de la alopecia. Las alteraciones pilosas postmenopáusicas son frecuentemente multifactoriales ya que interviene el envejecimiento y también enfermedades concomitantes, factores medioambientales y medicaciones que está tomando, todo ello con un importante impacto en la calidad de los folículos pilosos así como en la predisposición genética de la alopecia femenina¹³. Por ello, antes señalábamos que una pérdida repentina de pelo en mujer postmenopáusica debe investigarse por la posibilidad de presencia de tumores virilizantes.

Y un aspecto que creemos hay que desarrollar aquí, y no esperar a la parte de "alteraciones psicológica de la AF", es el de la repercusión sobre la calidad de vida de la pérdida de cabello, e incluso la presencia de vello no deseado en la cara, en la mujer premenopáusica. Es tal su interés que se ha creado un cuestionario para ellas que se conoce como *MENQOF (Menopause Quality of Life)* y que ya ha sido aplicado a grandes grupos de mujeres, en varias partes del mundo, demostrando siempre el efecto negativo de la alopecia sobre este test de calidad de vida.

2.5. Situaciones en las que una mujer puede presentar alopecia tipo FAGA que evolucione hasta una FAGA.M.III-IV.

Serían síndromes hiperandrogénicos ováricos. Comentaremos el síndrome de los ovarios poliquísticos (SOP), el síndrome HAIRAN y la hipertesis ovárica.

2.5.1. Síndrome de los ovarios poliquísticos (SOP). Este síndrome, descrito por Stein y Leventhal en 1935, se caracteriza por infertilidad, amenorrea secundaria o alteraciones menstruales y, ocasionalmente, por obesidad, y se presenta en mujeres con grandes ovarios poliquísticos. Bioquímicamente puede comprobarse un aumento de estrona y testosterona hasta valores 30-200 veces más altos, una disminución de la hormona foliculoestimulante (FSH) y un aumento de la hormona luteinizante (LH), llegando el cociente LH/FSH a ser mayor de 3^o; no obstante, hoy no se considera marcador, aunque lo presentan el 95% de las mujeres con SOP¹⁰. En ocasiones pueden estar aumentados los niveles de prolactina sérica.

Hay dos formas: tipo I o primitiva y tipo II o Stein atípico.

La *forma típica, tipo I o primitiva*, se hereda con un patrón autosómico dominante. Después de una menarquía normal, la paciente desarrolla una amenorrea persistente que se acompaña de virilización y esterilidad. En el 70% de los casos se comprueba asociación con acné y alopecia, habitualmente de patrón femenino pero que también puede ser de patrón masculino grados II-IV. Además, en el 90% con hirsutismo que es de localización lateral observándose específicamente sobre las superficies laterales de la cara y cuello, mamas, donde puede llegar al grado 4 F-G y también en abdomen que suele ser globuloso. Al menos el 50% de las pacientes presenta obesidad con acantosis nigricans pero no muestran signos de virilización genital. Estas pacientes tienen grandes ovarios de superficie gris perla, cápsula engrosada y quistes con hiperplasia de la teca interna pero sin signos de actividad en la granulosa.

El *tipo II o "síndrome de Stein atípico"* es secundario a procesos patológicos gonadales o generales. Entre las causas gonadales destacan la cirugía ovárica, endometriosis y tumores andrógeno secretantes; entre las generales el CAH de comienzo tardío con déficit de 21-hidroxilasa, 11-hidroxilasa (Figura 8) o 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, los trastornos de la esteroidogénesis que prolongan la adrenarquía, el hipertiroidismo, hiperprolactinemia, tumores suprarrenales andrógeno secretantes, obesidad y resistencia a la insulina. Suelen tener frecuentemente dolores premenstruales, a diferencia del tipo I. La exploración ginecológica es necesaria¹⁰.



Figura 8

FAGA.M.II. en CAH de comienzo tardío con déficit de 21-hidroxilasa.

2.5.2. Síndrome HAIRAN. Se integra también entre los cuadros de ovarios poliquísticos tipo II y en él es normativo observar cuadros de alopecia moderados, habitualmente FAGA.I-II¹⁴, acompañados de hirsutismo lateral grado 2-3 en la escala F-G y ocasionalmente acné, además de la resistencia a la insulina y la acantosis nigricans de los pliegues, en relación con la habitual obesidad. El marcador más importante del HAIRAN es el aumento del glucurónido de androstanodiol¹⁴.

2.5.3. Hipertecosis ovárica. Es un síndrome de morfología ovárica similar al de Stein-Leventhal aunque con mayor proliferación de células tecales y, en consecuencia, hiperproducción de andrógenos, especialmente testosterona. La paciente presenta signos de virilización con alopecia que puede llegar a FAGA.M.I-V dependiendo del tiempo que lleve el cuadro en actividad, hirsutismo mamario y lateral facial grados 2-4 en la escala F-G y también, a veces, franca virilización con voz varonil, clitorimegalia e incremento de la masa muscular. Los niveles séricos de LH y FSH son normales, sin embargo los de estrona están muy elevados¹⁰.

2.6. Otras propuestas de graduación.

Se han intentado otras propuestas de tipificar las alopecias femeninas acercando las graduaciones a las de Ebling; es decir, en cinco grados. Así, se ha efectuado una clasificación en cinco grados de intensidad que pueden ser medidas fotográficamente. Estos cinco grados de intensidad se incluyen en la escala WASS (Women's Alopecia Severity Scale)⁸.

Autores americanos propusieron hace años una escala de ocho grados, similar a la de Hamilton-Norwood, con patrones de visión frontal y lateral, para tipificar la alopecia de las regiones temporoparietales supraauriculares, controladas por ordenador y basada en la "densidad de cabellos por unidad de área"¹¹. No ha tenido mucho éxito entre otras razones porque no todo los tricólogos tienen la posibilidad de medir por ordenador el grado de pérdida de cabellos, y lo que siempre se ha buscado es una graduación fácil como la de Ludwig o la de Elise Olsen. No obstante, como podría ser interesante para el futuro, no hemos querido dejar de citarla.

3.- Otras formas de AF.

Quedan por considerar algunas alopecias, no todas exclusivas de la mujer, que las estudiaremos en este apartado por ser en ellas más frecuentes. No referiremos a las alopecias en niñas, las relacionadas con el parto, con la pérdida de hierro, de vitamina B₁₂, de cinc, de biotina y de biotinidasa, por regímenes hipocalóricos, a los efluvios telogénicos, al aumento de la

fase cenogen y, por último, a la alopecia en anorexia nerviosa, puesto que todas aparejarían en premenopáusicas.

3.1. Alopecia en niñas.

Este tipo de alopecia, que parece más frecuente en niñas¹⁵ probablemente porque la tensión emocional que provoca en los familiares hace que se produzcan mayor número de consultas, puede aparecer sin diferencia de sexo¹⁵. Hay que recordar que Hamilton, en su magnífico y trascendental trabajo de iniciación a las alopecias¹⁶, ya comentó las alopecias en recién nacidos, niños y adolescentes. Señaló que los *recién nacidos* de ambos sexos desarrollaban durante meses una alopecia en región frontal, frontoparietal e incluso en "tonsura", aunque surgían nuevos cabellos en esas áreas hacia el final del primer año de vida o durante el segundo; que los *niños de uno a dos años* presentaban una alopecia *tipo I o I.a* hasta la pubertad, aunque el problema es que el tipo I es un patrón de implantación normal; y que en la *adolescencia* comenzaba la pérdida del cabello de la línea de implantación pilosa central en ambos sexos.

Actualmente admitimos que hay alopecias en niños que comienzan en la fase de adrenarquía y como ésta es más precoz en niñas que en niños explicaría que se compruebe más precozmente en ellas (Figura 9). Este tipo de alopecia aparece en niños de 6 a 10 años, alcanzando su punto de mayor desarrollo entre los 13,5 y 15 años¹⁷. Se presenta en forma de adelgazamiento piloso y ensanchamiento de la parte central del cuero cabelludo en forma de una clara línea que abarca desde la línea de implantación frontal hasta coronilla; es decir una FAGA.I de Ludwig y en otras ocasiones, menos frecuentemente, presentado el patrón en árbol de Navidad de Olsen⁴, y sólo excepcionalmente puede afectar coronilla. Los porcentajes de antecedentes familiares de primer o segundo grado se cifran entre un 72% y 83%¹⁸. En un caso que comprobamos en gemelas, se mantuvo después de la pubertad y ambas presentaron niveles elevados de DHEA-S y 17-OH-progesterona que hubo que controlar con espironolactona.

A pesar de que habitualmente no se encuentran alteraciones hormonales, hay que efectuar siempre el examen bioquímico hormonal buscando los posibles elevados niveles de las hormonas suprarrenales y también las de conversión como Δ -4-androstendiona, testosterona libre y 5 α -DHT, especialmente esta última que actuaría aumentando los niveles de receptores de andrógenos en las células de la papila dérmica folicular con lo que se producirían factores autocrinos inhibitorios que determinarían cambios en los folículos pilosos; concretamente, reemplazarían los largos pelos terminales pigmentados por cortos vellos acrómicos¹⁷. En la patogenia de este tipo de alopecia se han incriminado algunos genes como el *AR*, el gen

receptor de la ectodesplina A2, *EDA2E*; y el gen aldolasa, *ALD*, que se localizan en el cromosoma X¹⁷.

El diagnóstico es fácil pues, al margen de la observación que suele ser más que suficiente para tipificar el grado de alopecia, el tricograma y el tricocan son demostrativos. La biopsia no la consideramos nunca necesaria¹⁵. No se acompaña de otros signos de androgenización siendo los grados de Tanner normales. Hay que diferenciar de la malnutrición por anorexia o bulimia nerviosa que no es infrecuente en los jóvenes, pero que se diagnostica fácilmente porque los padres ya lo intuyen, hay pelos quebradizos y un efluvio telegénico, e incluso, a veces, hipertrichosis facial¹⁹.

El tratamiento local suele ser suficiente, excepto en los casos en que se comprueban alteraciones hormonales. Se demostró mejoría en el 95% de 373 adolescentes con alopecia androgenética tratados con minoxidil durante 18 meses, aunque no se indica la concentración¹⁷. Nosotros preferimos el aminexil, a la dosis de 3 ml diarios²⁰. Y no hay que olvidar que muchas veces hay que tratar la ansiedad de los padres para que no la transmitan a los hijos.

3.2. Alopecia posparto.

Además de la caída fisiológica cronológica, en las mujeres suele existir también una importante caída en el posparto, que será mayor dependiendo de la predisposición que tenga a la FAGA pues muchas veces es el comienzo de ésta. Esta alopecia posparto está en clara relación con la disminución de los estrógenos que se han mantenido en tasas muy elevadas durante el último trimestre del embarazo, razón por la que durante este periodo hay una discretísima caída de cabellos, aumenta el diámetro de los cabellos^{21,22}, se reduce la seborrea, el cutis se vuelve eudérmico e incluso en algunas alopecias areatas sale el pelo sin necesidad de otra medicación. Por tanto, es una alopecia andrógeno-dependiente. La localización, al contrario de la AF, es frontovertical perdiéndose discretamente la línea de implantación frontal. Suele corregirse fácilmente con tratamiento local, y a veces con el tratamiento de sustitución que se efectúa después del parto¹⁴.

3.3. Alopecia femenina sideropénica.

La mujer también puede presentar una alopecia por pérdida de hierro que suele añadirse a la alopecia posparto, generalmente por la pérdida sanguínea que éste conlleva. No obstante, la alopecia en la mujer puede ser consecuencia de la depleción de las reservas de hierro, lo que no es infrecuente en mujeres que tienen menstruaciones abundantes y que no consumen carnes rojas en su dieta, e incluso en las que sistemáticamente hacen regímenes



Figura 9

Alopecia tipo FAGA.I de Ludwig en niña. Evidencia de alopecia difusa demostrada por una línea amplia frontovertical.

vegetarianos¹. Cuando las cantidades de hierro que se ingieren son menores que las que se pierden en la menstruación, o en otros tipos de hemorragias, se crea un balance férrico negativo en el suero y no se estimula la síntesis de "ferritina" por el hígado. La ferritina es una proteína de reserva de hierro que se encuentra en todas las células vivas, considerándose su concentración sérica como indicativo de las reservas férricas corporales. Cuando hay pérdidas importantes de hierro, la ferritina que se encuentra en los folículos en crecimiento es liberada al suero, a fin de atender necesidades en otros órganos más importantes como médula ósea, y en consecuencia esos folículos entran en fase de telogeno produciéndose poco tiempo después la caída²³. Niveles séricos de ferritina menores de 40 ng/mL (90 pmol/L) se relacionan con aumento de telogeno, y cuando los niveles se encuentra entre 40-70 ng/mL (90-156 pmol/L) aún se produce una excesiva depilación telogénica¹. Sólo cuando los niveles séricos están por encima de 70 ng/mL hay fases anagénicas normales. Las investigaciones de Kantor y cols. en el 2003 indicaron que la sideropenia tendría influencia en la AF y en la alopecia areata simple, pero no en el efluvio telogénico ni en la alopecia areata total o universal²⁴.

Las más recientes investigaciones de Trost y cols.²⁵ indican que no hay evidencia para administrar hierro a pacientes con alopecia y déficit de hierro si no hay *anemia sideropénica*; no obstante, indican que la alopecia mejora cuando se trata el déficit de hierro aunque no haya anemia. En sus conclusio-

nes aportan diversas recomendaciones: 1. Para demostrar un déficit de hierro debe determinarse la hemoglobina, y para confirmarlo habrá que determinar la concentración de ferritina sérica. Otros test que pueden emplearse serían las determinaciones de la concentración de protoporfirina cinc eritrocitaria, transferrina o hierro sérico y el índice de saturación de transferrina. 2. La etiología de la sideropenia en premenopáusicas sin riesgo de pérdida sanguínea sería la dieta inadecuada o la pérdida menstrual, y en posmenopáusicas habrá que evaluar las fuentes de pérdidas sanguíneas como las gastrorragias por cáncer de colon, etc. 3. Aunque como hemos indicado no recomendamos aportar hierro si no hay anemia, reconocen que las alopecias mejoran cuando las cifras de ferritina están de 70 ng/mL. 4. La suplementación de hierro vía oral debe hacer que la hemoglobina suba unos 2 g/dL cada 3-4 semanas por lo que se normalizaría en 3-6 meses. Si no es así habrá que pensar en una malabsorción, otras causas de anemia independiente del hierro o en pérdidas sanguíneas continuadas. 5. Hay que evitar la sobredosificación de hierro, especialmente en pacientes con hemocromatosis. Entre las causas de sideropenia hay que tener en cuenta las mujeres que toman grandes cantidades de cinc, beben mucho té que contiene manganeso o las que toman calcio²⁶, por su unión al hierro libre utilizable.

3.4. Alopecia femenina y déficit de vitamina B₁₂

Aunque la vitamina B₁₂ no tiene una actuación conocida sobre el crecimiento del cabello, pudiera ser que su depleción ayudara a la presentación de crisis depresivas. Las alteraciones neurosiquiátricas pueden presentarse cuando los niveles séricos están por debajo de los 300 ng/L, lo que sucede frecuentemente en pacientes con FAGA que están sometidas a tratamiento con acetato de ciproterona y etinilestradiol¹.

3.5. Alopecia por déficit de biotina y cinc.

Déficits de biotina y de cinc pueden causar efluvios telogénicos crónicos, lo que se ha demostrado en las deficiencias de cinc de la acrodermatitis enteropática y en las de biotina de los déficits múltiples de carboxilasas¹⁴. Estas pérdidas de cabello mejoran con el aporte de cinc y biotina respectivamente, aunque hay que recordar que el aporte de cinc debe ser en forma de sales absorbibles, como aspartato o acexamato, a las dosis de 100-150 mg/día respectivamente y la biotina a la dosis de 20 mg diarios^{14,27}.

3.6. Alopecia por déficit de biotinidasa.

Es bien conocido que una de las causas de alopecia difusa es la falta de biotina. Guerra y cols.²⁸ revisaron las manifes-

taciones cutáneas del déficit de biotinidasa destacando las manifestaciones tricológicas como alopecia total, o más frecuentemente parcial, que incluyen las cejas y pestañas. Dos años después, los mismos autores²⁹ publicaron un caso de deficiencia de biotinidasa con manifestaciones neurológicas tipo hipotonía, letargia y dificultades para la alimentación, y cutáneas como erupción eritematoescamosa y discreta alopecia.

3.7. Efluvios telogénicos.

Como acabamos de señalar, los déficits de cinc, biotina y biotinidasa pueden conducir a un efluvio telogénico crónico (ETC), proceso que puede quedar solapado con la alopecia difusa y FAGA de comienzo tardío. David Whitin³⁰ denominó "efluvio telogénico crónico" a un grupo de alopecias que no pueden ser incluidas en ninguna de las causas de alopecias anagénicas ni telogénicas agudas. A diferencia de la FAGA se presenta de forma brusca, no se localiza en la región frontovertical, sino que en la región occipital y en frontoparietales ("entradas"), su curso no es progresivo, sino fluctuante, el "afinamiento" del cabello sucede en todo el cuero cabelludo con signo del arrancamiento positivo en cualquier zona, la densidad del cabello antes de presentarse la alopecia no era normal sino muy importante, sucede fundamentalmente a partir de la 4ª década en vez de aparecer en la segunda, su duración es entre 6 meses y 6 años y nunca se encuentran cabellos miniaturizados. Las biopsias demuestran que no están aumentados los folículos en telógeno, salvo en fases activas del proceso, y la inflamación y fibrosis que se observa en el 70% de los casos de FAGA no es superior a la de sujetos control. Hay que convencer a las pacientes de que se trata de un proceso pasajero aunque, como hemos señalado, puede durar 6-7 años, y que no se conocen casos que hayan llevado a la calvicie. Un año después, Alfredo Reborá indicó que el "efluvio telogénico crónico" no es exclusivo de mujeres de mediana edad sino que puede aparecer en varones y mujeres, y en cualquier momento de la vida³¹. En el 34,2% de los casos se acompaña de tricodinia definiendo ésta como "dolor en el cuero cabelludo, como si les clavaran agujas".

3.8. Efluvio telogénico y cenógeno.

En 1996, Guarrera y Reborá³² indicaron que en la alopecia precoz hay una considerable cantidad de pelos finos porque existe un fallo en el reemplazo de cabellos en telógeno por cabellos en anágeno introduciendo el concepto de "folículos vacíos" o "fase de cenógeno". Al encontrarlo sólo en niños lo consideraron como un fenómeno fisiológico de "auténtico descanso" de una pequeña proporción de cabellos³³, pero pocos años después, al observarlo en una mujer de 51 años con FAGA.II, sin tratamiento, que habían estudiado 14 años antes y a la que

efectuaron seguimiento durante dos años realizándole fototriogramas mensuales, concluyeron que la fase de cetógeno es más frecuente y tiene mayor duración en mujeres con alopecia androgenética, especialmente con grados de alopecia medios e importantes³⁴. Este es el motivo de que estudiemos aquí el efluvio telogénico y la fase de cetógeno.

3.9. Alopecia en anorexia nerviosa.

La anorexia nerviosa es un proceso cada día más frecuente entre las niñas adolescentes y mujeres jóvenes que, considerándose obesas o al menos sin la imagen corporal que tienen como ideal, dejan de comer o realizan una ingesta inadecuada de calorías con lo que se producen alteraciones metabólicas, como disminución de los ácidos grasos esenciales, y endocrinológicas, como el aumento de la 5- α -DHT plasmática, con lo que se produce un efluvio telogénico agudo y fragilidad pilosa que lleva a la alopecia en el 24% de los casos. También pueden comprobarse otros signos como hipertrichosis hasta en el 62%, especialmente en frente y mejillas³⁵, queilitis en el 76%, cuero cabelludo seco en el 48%, frialdad distal en el 38%, acrocianosis en el 33%, eritema periungueal y modificaciones ungueales en el 48% y 29%, respectivamente³⁶. Por tanto, este tipo de alopecia es más frecuente en mujeres y se relaciona con el ETC y con las deficiencias en principios inmediatos e hipocalóricas.

3.10. Alopecia en regímenes hipocalóricos.

También se conoce como alopecia por malnutrición proteinoenergética o deficiencia en micronutrientes³⁷ pero, en general, lo que sucede es que hay una inadecuada ingesta de proteínas y calorías causando emaciación, hipoalbuminemia, edema y pérdida de pelo. Los regímenes hipocalóricos con dietas no equilibradas, a los que se someten muchas mujeres, aumentarían o pondrían en marcha una AF. Se comprueba especialmente en jóvenes de 15-17 años. Aunque sólo en casos graves de malnutrición suelen observarse alteraciones pilosas, hay que recordar que las dietas con equilibrio negativo de nitrógeno aumentan la alopecia, que los regímenes hipoproteicos disminuyen el porcentaje de anágeno y aparecen cabellos de tipo pseudomoniletrix y que después de 2-4 meses de dietas sin lípidos aumenta el telógeno, disminuye el anágeno y el aspecto de los cabellos es “desgreñado”.

3.11. Alopecias por hormonas exógenas de procedencia marital.

Aunque se ha descrito recientemente en una mujer de 52 años cuyo marido se trataba con un gel de testosterona para con-

trolar su hipogonadismo³⁸, estamos seguros que hay muchos más casos pues no sólo hay que valorar el que sea el marido quien usa la crema de testosterona sino que la propia mujer puede utilizar propionato de testosterona en determinadas situaciones, como en el tratamiento del liquen escleroso y atrófico vulvar, que produzcan hiperandrogenismo con alopecia.

4. Otros signos y síntomas de las mujeres con patrones de alopecia femeninos.

Las mujeres con FAGA, consideradas en el patrón Ludwig como Olsen, especialmente en grados II y III, presentan, además, los siguientes signos y síntomas:

4.1. Muchas presentan alopecia no sólo en la región frontovertical sino también en las regiones temporoparietales supraauriculares. Esto es una realidad y por ello siempre hay que explorar estas regiones en toda mujer que consulta por alopecia; es más, a veces es la única o preferente área alopécica.

4.2. Como los cabellos modifican su textura y color, convirtiéndose en más finos y claros, se rompen con facilidad, especialmente en las puntas. Por ello, es raro que una mujer con FAGA tenga los cabellos largos, concretamente que superen en longitud los hombros, pues habitualmente no necesita cortárselos o lo hace ella misma.

4.3. También es frecuente encontrar alopecia difusa en otras regiones pilosas como pubis, axilas y cejas. Lo que sucede es que habitualmente las mujeres no señalan la alopecia de pubis, generalmente por pudor, pero hay que preguntarlo.

4.4. Aunque el comienzo de la FAGA puede ser en la pubertad, segunda década o a partir de los cuarenta años, frecuentemente va precedida de un efluvio telogénico que puede ser episódico o persistente. El efluvio posparto, como ya hemos señalado, puede ser el desencadenante de muchas de las FAGA.

4.5. En las zonas alopécicas se comprobarán abundantes “cabellos del optimismo”, generalmente en relación con los tratamientos locales con minoxidil o con productos que incluyan el factor de crecimiento vascular endotelial.

4.6. El signo del arrancamiento suele ser positivo. Hay que realizarlo siguiendo las normas que indicaremos en la sección de “exploración”.

4.7. Aunque pueden acompañar otras manifestaciones del síndrome SAHA; es decir, presencia de signos de androgenización, no hay signos de virilización. No obstante, si la alopecia es de tipo FAGA.M, pueden comprobarse virilización y hay que descartar la hiperplasia suprarrenal congénita o un tumor ovárico o suprarrenal.

4.8. Un porcentaje elevado de mujeres nota importante seborrea en cuero cabelludo, además de hormigueo, prurito y quemazón. Esta situación suele corregirse con champú con ketoconazol al 2% que mejoran la seborrea y la situación general de la alopecia femenina³⁹. Algunos casos de prurito y quemazón se relacionan con el cuadro denominado “cuero cabelludo rojo” o con la alopecia telogénica por UV que observamos después del verano en determinadas mujeres que usan peinados que permiten que los UV alcancen el cuero cabelludo⁴⁰ y que los cabellos sirvan de conductores para llegar a los melanocitos que actuarían como “biosensores” afectando a la matriz folicular^{41,42}. Las mujeres presentan cabellos desgredados en la región frontal, aumento de la depilación en región frontovertical y pérdida de la línea de implantación frontal. También puede ser éste el comienzo de una alopecia androgénica aunque habitualmente lo que hacen es que la empeoran³⁹.

4.9. Aunque en todos los casos de mujeres que nos han consultado, lo han hecho porque se encontraban muy preocupadas, e incluso deprimidas⁴³, algunos autores australianos⁴⁴ señalan que la mujer infraestima la gravedad de su alopecia. Probablemente sea así en Australia porque en España, en Europa y EE.UU. sucede lo contrario, hasta el punto de que se desarrolló hace años un cuestionario de calidad de vida para mujeres con alopecia demostrándose que la alopecia tiene una alta incidencia en el comportamiento social y psicológico de las mujeres⁴⁵. Ampliaremos este aspecto en la sección de “alteraciones psicológicas de la AF”.

5. Epidemiología.

Se estima que 21 millones de mujeres en el mundo padecen alopecia. Los estudios epidemiológicos que existen demuestran que en España el 36% de mujeres tienen una FAGA, de ellas el 19,7%. FAGA.I-III y el 16,3% FAGA.M^{3,5,14} (Tabla 2).

Tabla 2

Epidemiología de la AF

Porcentajes de incidencia en EE.UU, América y España

20 - 29 años	3%
30 - 39 años	17%
40 - 49 años	16%
50 - 59 años	23%
60 - 69 años	25%/27%
70 - 79 años	28%/34%
80 - 89 años	32%/36%
TOTAL.....	19%/20%

Estas cifras coinciden con los datos de EE.UU. que aceptan un 17% antes de los 40 años alcanzando hasta el 32% en posmenopáusicas, lo que supone una media del 19%⁴⁶. En el Reino Unido el 6% de mujeres por debajo de 30 años presentan FAGA, mientras que por encima de los 70 alcanza el 42%⁴⁷. En Corea, sólo el 2,3% de mujeres presentan AF antes de los 40 años, cifra que aumenta hasta 24,7% a los 70 años⁴⁸ y en Australia el 12% de mujeres menores de 30 años tienen alopecia, alcanzando el 50% las mayores de 80 años⁴⁹. En cuanto a las consultas efectuadas por las mujeres con diferentes tipos de alopecia el 77% corresponde a mujeres con FAGA y el 23% a FAGA.M (Tabla 3)²⁰, demostrándose que el patrón masculino aumenta a partir de la menopausia.

6. Etiopatogenia.

La **alopecia femenina** es genéticamente multifactorial pudiendo su fenotipo ser andrógeno-dependiente o independiente.

6.1. FAGA o alopecia de patrón femenino dependiente de andrógenos.

Desde las investigaciones de Hamilton se sabe que las AGA, tanto FAGA como MAGA, se deben a un exceso de andrógenos centrales y periféricos y/o fallo de transformación hormonal en folículo piloso, además de una predisposición genética para que éstos actúen sobre los órganos diana foliculares especialmente sensibilizados por su unión a los receptores de andrógenos intracelulares específicos, también conocidos como “elementos de respuesta hormonal específicos” (ERHE). Por tanto, la AGA se debería al efecto de los andrógenos en los folículos predispuestos por herencia poligénica. En esta predisposición genética, hoy sabemos que el gen *hr* no tiene influencia.

6.2. AF o alopecia de patrón femenino (APF) independiente de andrógenos.

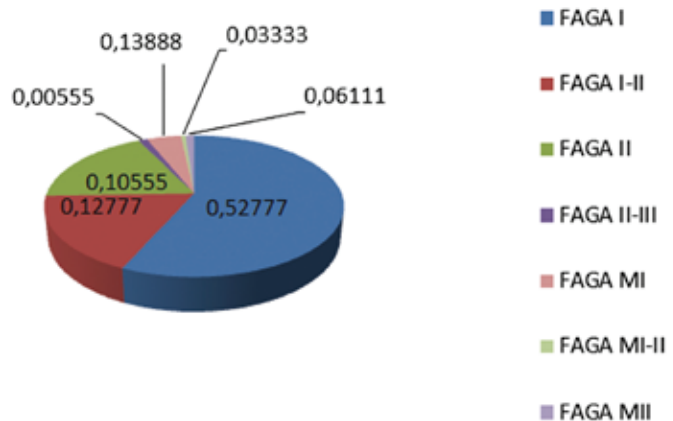
La AF se produce también como consecuencia de diversos factores lo que quiere decir que es genéticamente “multifactorial” contribuyendo a su mecanismo factores andrógeno-independientes, lo que ha quedado demostrado en amplias series de mujeres con alopecia y antecedentes familiares pero completamente normales en cuanto a su nivel de andrógenos⁵⁰. En el 45,2% de mujeres coreanas se ha demostrado el antecedente familiar⁴⁸.

Cuando se produce una AF andrógeno-independiente puede ser como consecuencia otros cambios hormonales sistémicos no androgénicos como aumento de prolactina, aunque ésta

Tabla 3

Incidencia de los distintos grados de FAGA en un estudio de 180 mujeres que acudieron a la Unidad de Tricología del Departamento de Dermatología de la Universidad de Sevilla (España)

FAGA	180	
FAGA I	95	53%
FAGA I-II	23	13%
FAGA II	19	10%
FAGA II-III	1	1%
FAGA M I	25	14%
FAGA M I-II	6	3%
FAGA M II	11	6%



indirectamente aumentaría los andrógenos suprarrenales, y disminución de la SHBG, estradiol o aromatasa. Aunque los comentaremos de inmediato, no quiero dejar de señalar la influencia de los regímenes hipocalóricos, falta de biotinidasa, botina, cinc, vitamina B₁₂, hierro, ferritina, metales etc., aunque no debe olvidarse que la actuación hormonal sobre el crecimiento folicular está influenciada por drogas, nutrición, diversas enfermedades y estrés psíquico, y que estas situaciones pueden conducir a la alopecia⁴ especialmente la alopecia de patrón femenino.

Como hemos señalado antes, la prolactina también está involucrada en la FAGA. Se piensa que la hiperprolactinemia está asociada con el aumento de DHEA-S como consecuencia de la acción de la prolactina sobre la corteza suprarrenal. Sin embargo, en cultivo de folículos pilosos del cuero cabelludo de región frontotemporal de mujeres, se ha demostrado que la prolactina induce la elongación del tallo piloso.

Y aunque cuando comentemos los genes hablaremos del *CYP19A1* que codifica la aromatasa (P450 aromatasa), debemos señalar aquí que esta enzima, localizada en la vaina epitelial externa folicular, cataliza la conversión de androstendiona a estrona, testosterona a estradiol, y 16-deshidroepiandrosterona hidroxilada a estriol, disminuyendo los niveles circulantes y tisulares de T y 5 α -DHT. Esto explica la diferencia entre la alopecia androgenética de patrón masculino y femenino. Las mujeres presentan 3 a 5 veces más aromatasa en las regiones frontal y occipital del cuero cabelludo que los hombres, lo que explica el mantenimiento de la línea de implantación frontal en las mujeres.

Los *estrógenos* también tienen un posible papel en la patogénesis de la FAGA. Esta aseveración se basa en la observación de que en cultivo de folículos de región occipital de mujeres, el 17- β -estradiol ejerce una acción inhibitoria sobre el crecimiento del pelo⁵¹, papel que para otros autores sería incluso superior al de los andrógenos⁵².

Otro factor etiopatogénico de FAGA es la disminución de *SHBG* ya que esto daría lugar a la excesiva presencia de T libre, que podría actuar a nivel folicular. Para algunos autores, el marcador bioquímico de FAGA sería la disminución de SHBG y el aumento de 3 α -glucuronido de androstanodiol. Para otros, es la disminución de la SHBG que podría aumentar proporcionalmente, aumentaría la relación T / SHBG. En el hipotiroidismo hay una disminución de la síntesis de SHBG, por lo que, en teoría, en mujeres con hipotiroidismo con una historia de FAGA podría haber un aumento de su alopecia⁵.

Respecto a la vitamina A, sabemos que es necesaria pero en dosis adecuadas, pues si su defecto produce alopecia al producirse hiperqueratosis en folículos y glándulas sebáceas que dificultan el crecimiento del pelo, su exceso no permite la queratinización adecuada y determinan "alopecias tóxicas".

El complejo B, especialmente el "ácido pantoténico", es necesario para utilizar el cobre que cataliza la oxidación de los grupos sulfhidrilos a disulfuro.

En cuanto a la vitamina D3 (*1alfa,25-dihidroxicalciferol*) o *calcitriol*, parece que la piel es capaz de sintetizarla en unas cantidades que le permitan cubrir sus necesidades endógenas, como el control de la proliferación y diferenciación epidérmica. Concretamente, sabemos que los queratinocitos producen su

propio calcitriol a partir de la 25-(OH)-vitamina D3; que la producción de calcitriol y la expresión de receptores del calcitriol se modifica con el fenómeno de la diferenciación de los queratinocitos; y que el calcitriol promueve la diferenciación e inhibe la proliferación de los queratinocitos. Esta capacidad del calcitriol para modular el crecimiento y diferenciación del queratinocito es la que justifica la eficacia terapéutica del calcipotriol en la psoriasis. Asimismo, el hecho de que haya receptores del calcitriol en las células epiteliales de las vainas epiteliales y bulbo sugiere que el calcitriol “regula” el crecimiento del pelo.

Estudios con *cistina* marcada con 35S han permitido comprobar que se absorbe con rapidez por los folículos, por lo que cabe deducir su trascendencia en el metabolismo folicular tanto de ella como de la metionina⁵.

6.3. Genética de la alopecia femenina.

El gen de los receptores androgénicos (*AR*) que se localiza en el cromosoma X pertenece a una familia de factores de transcripción nuclear, lo que explicaría que las mujeres muestren un patrón de alopecia en mosaico y que se afecten de forma discreta, mientras que los hombres se afectan con mayor intensidad. Y junto a lo anterior, hoy sabemos que hay un alto porcentaje de mujeres con pérdida de cabellos de patrón femenino, sin ningún otro signo clínico de hiperandrogenismo, que no presenta exceso de andrógenos en suero. Debido a que la alopecia de patrón femenino precoz y tardío es genéticamente distinta no hay más remedio que aceptar que la pérdida de cabellos en la mujer es poligénica y multifactorial con la influencia adicional de factores medioambientales.

La relación entre el gen *AR*, especialmente el sitio de restricción *StuI*, y la *MAGA* ha sido claramente demostrada⁵³. El dominio amino-terminal del gen *AR*, que contiene una región codificada por repeticiones CAG, es necesario para la activación transcripcional como ya se indicó al referirnos a la *MAGA*. Hay una relación inversa entre el número de repeticiones de CAG y la actividad de *AR*. Las mujeres premenopáusicas con relativamente pocas repeticiones de CAG en el gen *AR* tuvieron mayor actividad transcripcional del receptor y mostraron mayores niveles de andrógenos séricos que aquellas con mayores secuencias de repeticiones de CAG. Por último, la alopecia en mujeres postmenopáusicas de más de 65 años se relaciona con acortamiento de la longitud de las repeticiones de CAG del gen *AR*, lo que apoya el papel del polimorfismo de las repeticiones de CAG del gen *AR* en la *FAGA*⁵⁴.

Hay otros genes que se han relacionado con la alopecia femenina⁵. Los niveles séricos de andrógenos en la mujer premenopáusica se han visto influenciados por *variantes del gen AR* y el gen *Erb*⁵⁵. El gen *CYP17* codifica el metabolismo esteroideo

de la enzima P450-aromatasa que ayuda a producir más estradiol. Este gen se ha encontrado en mujeres con SOP y sus hermanos con *MAGA* precoz. Por último, hay un nuevo gen que se ha encontrado en el locus 3q26 de cromosoma X en familias con *AGA*⁵⁶.

Y como hemos señalado antes, se sabe que el gen *CYP19A1* es el único gen que codifica la enzima aromatasa P450 ayudando a que se produzca más estradiol⁵⁵. Recientemente Yip y cols.⁴⁹ han investigado la asociación de alopecia de patrón femenino con 61 polimorfismos nucleótidos simples (*SNP*) que representarían variaciones en y alrededor del *CYP19A1* en 484 mujeres caucásicas con diferentes grados de alopecia y 471 mujeres sin alopecia, demostrando que el genotipo CC del *SNP* rs4646 fue el más frecuente en mujeres con pérdida de cabellos (58,1%) que en los controles y con los genotipos AC y AA (48,9%) sugiriendo un efecto genético recesivo, y aunque posteriormente Redler y cols.⁵⁷ han indicado que este trabajo tiene poca importancia basándose en que realizaron un trabajo similar en el que genotiparon cuatro *SNPs*, tres de ellos similares a los de Yip y cols. (rs4646, rs16064189 y rs2470158) y uno diferente (rs28757184) y sus hallazgos no fueron superponibles, Yip y cols.⁵⁸ han insistido en la relación entre AF y el gen codificador de la aromatasa (*CYP19A1*) sugiriendo que los estrógenos tienen importancia en el desarrollo de la AF, cosa que, por otro lado, hoy aceptamos.

6.4. Mecanismo de la acción de los andrógenos a nivel de los folículos pilosos de la *FAGA*. Papel de las “caspasas”.

Aunque es bien conocido, vamos a resumirlo. La *FAGA* se relaciona con el aumento o exceso de Δ -4-androstendiona sérica de origen ovárico o suprarrenal, y la *FAGA.M* con el aumento de deshidroepiandrosterona (DHEA) o DHEA-S de origen suprarrenal. Tanto androstendione como DHEA-S se transforman periféricamente en testosterona (T), y ésta a su vez se transforma en cuatro metabolitos principales de los que el que más nos interesa es la 5 α -dihidrotestosterona (DHT). Esta conversión enzimática está mediada por las siguientes enzimas: la sulfatasa esteroidea (DHEA-S a DHEA), 3 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (DHEA a androstendiona), 17 β -hidroxiesteroide-oxidoreductasa (DHEA a androstenediol, y androstendiona a testosterona) y 5 α -reductasa (testosterona libre a 5 α -DHT). Hay dos isoformas de 5 α -reductasa (tipos 1 y 2). Aunque ambas sean capaces de producir DHT desde la testosterona, hay diferentes patrones de expresión según los tejidos; por ejemplo, en la papila dérmica folicular y sitios dependientes de andrógenos (región temporal, fronto-vertical y vértice) hay elevados niveles de 5 α -reductasa tipo 2,

mientras que en el área occipital hay bajas concentraciones de esta reductasa. Esto podría explicar el comportamiento de la caída de cabellos, conocido como “comportamiento específico de cada sitio”, en el comportamiento de los folículos pilosos en distintas partes del cuerpo. La conversión de T en 5 α -DHT requiere T libre, es decir, T que no esté ligada a la SHBG.

En cuero cabelludo alopecico, el receptor de andrógenos es una proteína específica conocida como “caspara”, que se une a la 5 α -DHT y una vez unidas, el complejo receptor muestra un cambio de su conformación exponiendo los sitios de unión al ADN. El complejo hormona-receptor, junto con otras proteínas activadoras, se unirá a los elementos de respuesta hormonal específicos (ERHE) en el ADN alterando la expresión específica de los genes dependientes de los andrógenos⁵⁹ comenzando así la apoptosis. Sin embargo, aunque se acepta el papel de las caspasas en la apoptosis, tanto iniciador (cp. 8, 9, 10, 12) como efector (cp.3, 6, 7), hay dudas acerca de la apoptosis en la patogenia de la AGA. En un reciente estudio de marcadores reguladores de la apoptosis realizado con tinciones inmunohistoquímicas (*p53*, *Bcl-2*, *Bac*, *Fax*), se ha comprobado una significativa sobreexpresión de p53 en la papila dérmica folicular, lo que estaría a favor de la apoptosis, pero la negatividad de Bax y Fax en el epitelio folicular, así como la tinción TUNEL, estaría en contra del papel de la apoptosis⁶⁰. Una vez que la 5 α -DHT ha sido metabolizada en el órgano diana folicular, se transforma en su metabolito 3 α -glucurónido de androstenodiol por acción de la enzima 3 α -hidroxiesteroide-deshidrogenasa; por tanto, el nivel sérico de este metabolito es un indicador del metabolismo androgénico intracelular.

6.5. Situaciones andrógeno-dependientes o andrógeno-independientes que influyen en el desarrollo de la AF.

Las situaciones, andrógeno-dependientes o independientes, que pueden influir en el desarrollo de la AF que coinciden en su comienzo o en su desarrollo, se relacionan a continuación:

6.5.1. Situaciones andrógeno-dependientes. Además de la alopecia posparto que es claramente androgénica, pero no androgenética, y que la hemos mencionado como una forma de AF, existen otras dos situaciones:

* **Caídas estacionales.** Como señalamos en la MAGA, hay unas “épocas del año en que existe una mayor caída”, conocidas como “caídas estacionales”, a las que el pueblo les llama “caída de la berenjena” o simplemente “caída después del verano”. Esta caída es una realidad que quedó claramente demostrada en varones en la investigación realizada en Sheffield^{61,62}, viéndose que los varones de unos 30 años, intelectuales, perdían en los meses de agosto y septiembre unos 60

cabellos diariamente de región frontovertical y temporales, el doble exactamente que en los meses de febrero y marzo. La razón de esta mayor caída es que en Europa hay modificaciones circunuales de los niveles séricos de andrógenos siendo éstos algo mayores en otoño, lo que causa mayor caída, mientras que en primavera crece algo más del 90%⁶². Por tanto, “las alopecias estacionales están en relación con los mayores niveles plasmáticos de andrógenos”, aunque no está claro qué hormona regula este proceso.

* **Estrés y pérdida de cabellos.** Muchas personas que pierden cabellos insisten en que esta caída guarda relación con situaciones de estrés y, aunque no es la causa desencadenante, no cabe duda de que el estrés puede influir por un mecanismo andrógeno-dependiente.

En nuestra piel existe un *eje neuroendocrino cutáneo* regulado localmente que es independiente, pero equivalente, al eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal central capaz de producir hormona liberadora de corticotropina (CRH), urocortina, proopiomelanocortina (POMC), que es un péptido derivado de la ACTH, α -MSH y ACTH⁶³. CRH, urocortina y los péptidos POMC que regularían los sistemas pigmentario, inmunológico, epidérmico, dérmico y anexial, incluyendo el folicular^{64,65}. Ante situaciones de estrés biológicos, químico o físico, como la actuación de los UV, se dispararían múltiples vías para la producción de CRH, péptidos relacionados con la CRH y derivados POMC. Para modular los efectos de las anteriores, la piel produciría ACTH que a su vez induciría la formación de glucocorticoides con los que inhibiría el sistema inmune⁶⁴. Slominsky⁶⁶ ha demostrado que los melanocitos epidérmicos y los fibroblastos dérmicos, pero no los queratinocitos, se activan por la CRH y ACTH; los melanocitos producen cortisol y corticosterona y los fibroblastos sólo corticosterona, y Ralf Paus y su equipo⁶⁷ han demostrado con cultivos foliculares que la CRH estimula la producción de ACTH y cortisol en folículos humanos.

Una vez que ya conocemos que tanto piel como folículos son capaces de producir hormonas esteroideas y expresar sus correspondientes receptores hay que admitir que estas hormonas podrían entrar directamente en la circulación activando la vía del sistema nervioso central⁶³. Por tanto, algunos mecanismos estresantes locales, como el físico causado por los UV, pondrían en marcha estos mecanismos reguladores del eje HHS central con lo que podría aumentar la secreción de ACTH que, al actuar sobre las cápsulas suprarrenales, haría que estas produjeran mayor cantidad de andrógenos suprarrenales que implicarían una mayor caída de cabellos. Sería una explicación a la caída que observamos en los meses posteriores al verano, y esta acentuación andrógeno dependiente.

6.5.2. Situaciones andrógeno-independientes. Sólo comentaremos la pérdida cronológica de cabellos, ya que las pérdidas

con el envejecimiento, fisiológicas y claramente étnicas o familiares fueron expuestas entre las “situaciones en las que una mujer puede presentar alopecia tipo FAGA.M”.

* **Pérdida cronológica de cabellos.** Como señalamos en la MAGA, el folículo piloso tiene un ciclo por el que el 10% suele estar en fase de descanso, lo que justifica que diariamente caigan unos 100 cabellos en aquellas personas que tienen unos 100.000 folículos en cuero cabelludo y sus ciclos foliculares son de tres años. Al menos se acepta que en un adulto caen diariamente *entre 35 y 100 cabellos*. Sin embargo, aunque según lo anterior todas las personas necesariamente van a perder diariamente una cantidad de cabellos, ésta cifra variará dependiendo de la edad y, por tanto, de la densidad folicular; es decir, de la cantidad de folículos por área de superficie. Esta densidad se va reduciendo con la edad cronológica por lo que los niños antes de la pubertad pierden más cabellos diariamente que los adolescentes, estos más que los adultos y conforme se acerquen a la senectud la pérdida será menor porque hay una reducción fisiológica de la densidad folicular⁶⁸. Es importante tener en cuenta este hecho porque muchas personas se quejan de pérdida excesiva de cabellos cuando en realidad no es así; sin embargo, no por ello hay que dejar de explorarlas, pues, con frecuencia, podemos encontrar un comienzo de alopecia por otra causa. No cabe duda que hoy la pérdida de cabello se relaciona con la “imagen corporal” y muchas personas, de ambos sexos, tienen auténticos problemas psicológicos con su pérdida de cabello que no la aceptan como fisiológica⁶⁹. Que eso sea motivo de estrés y que, como explicamos anteriormente cause más caída, está por determinarse.

6.6. Mecanismos de producción de la alopecia a nivel folicular. Apoptosis celular.

En la actualidad hay acuerdo general en considerar que la FAGA se produce por una actividad androgénica elevada; en consecuencia, aunque no es infrecuente comprobar normales niveles plasmáticos de andrógenos, especialmente de T-libre, en esos casos estaría disminuida la globulina transportadora de hormonas sexuales (*SHBG* o *TeBG*) y aumentado el 3 α -glucurónido de androstenodiol, metabolito intracelular de la 5 α -DHT. Por todo lo anterior, se ha señalado que el marcador bioquímico de la FAGA sería el cociente 3 α -glucurónido de androstenodiol/*SHBG*^{70,71}, cociente que parece no tiene nada que ver con la presencia de otros signos de hiperandrogenismo, ya que en el 60% de mujeres normoandrogénicas con acné se encuentran valores elevados de 3 α -glucurónido de androstenodiol⁷².

Pero de todos es sabido, y antes ya lo hemos comentado, que la **FAGA** presenta alopecia en zonas de cuero cabelludo distin-

tas a la MAGA, concretamente en vértice, respetando línea de implantación frontal. La causa de esta diferencia radica en el sistema enzimático representado por la proporción que existe en el hombre y la mujer de dos tipos de enzimas, la “5 α -reductasa” y la “aromatasa”. La primera reduce la T-libre a 5 α -DHT y la segunda aromatiza la 5 α -DHT a estrona y la T-libre a estradiol⁷³. En la FAGA hay 3 a 5 veces más aromatasa (P450 aromatasa), y mayor actividad específica de la enzima, en las regiones frontal y occipital que en la MAGA. Las cantidades de aromatasa son mínimas en los folículos de las regiones frontales que están retrocediendo, mientras que son elevadas en el caso de folículos de líneas de implantación mantenidas. En síntesis, como la aromatasa es una enzima muy importante en la conversión de androstenodiona y T a estrona y estradiol, parece ser que sería la causa de que se mantenga y respete la línea de implantación frontal en mujeres.

Esta enzima se localiza específicamente en la vaina epitelial externa de los folículos activos, siendo 2-5 veces mayor su proporción en la mujer que en el varón, lo que puede justificar que la alopecia en ésta sea menor y que se respete la línea de implantación^{61,74}.

En los últimos años se ha demostrado que en la AGA, el “receptor androgénico” (*RA*) es una proteína específica (cisteína-proteasa), conocida como “*caspara*”, que media la acción androgénica y determina la “*apoptosis celular*”^{5,75,76}. Utilizando anticuerpos monoclonales frente a los receptores androgénicos se han localizado en las células de la papila dérmica, del epitelio del bulbo piloso y de la vaina epitelial externa⁷⁷. Aparte de localizarse en estas células “diana”, también se han encontrado en los sebocitos y en las células ductales de las glándulas sudoríparas ecrinas. No describiremos las tres vías de acción de las caspasas.

Se sabe que la T o la 5 α -DHT difunden en el interior de la célula folicular y se liga al RA formando un “**complejo activado**” que localiza, por un complicado proceso de translocación, en el interior del núcleo; allí se sitúa en la zona de los receptores cromatínicos específicos afectando la tasa de transcripción al alterar los niveles de RNA polimerasa II con lo que modifica la síntesis de proteínas en la célula. Las diferencias en el número, tipo y afinidad de las proteínas receptoras androgénicas se deberían a “**péptidos reguladores endógenos**” encontrados en las células de los folículos en anágeno de crecimiento activo⁷⁸.

El hallazgo de dos péptidos endógenos, llamados “**proteína inhibidora**” y “**factor convertidor**”, podrían justificar el efecto fisiológico de los andrógenos sobre el crecimiento de los cabellos en la alopecia androgénica.

El principal péptido endógeno es una “**proteína inhibidora**” de 18 kDa que se encuentra en los folículos en anágeno y cuya mi-

sión es regular la unión de la 5- α -DHT al sitio de anclaje en el RA. Diversos estudios han demostrado que la proteína inhibidora no liga competitivamente con el sitio de anclaje de la hormona sino que se sitúa en una zona cercana al sitio de anclaje del DNA con el receptor hormonal alterando la forma de este receptor con lo que regula la ligadura de la DHT.

El otro péptido endógeno es un “**factor convertidor**” con capacidad sulfhidrilo oxidativa-reductora que permite que cambie la “**forma activa monomérica**” del receptor a una mayor que es un “**complejo receptor tetramérico**”. Cuando el receptor está en su forma monomérica, la DHT puede ligarse formando un “**complejo hormona-receptor activado**” que entonces se transloca al núcleo. Y asimismo, se ha comprobado que el receptor esteroideo debe estar en un estado sulfhidrilo-reducido para que suceda una “activación óptima”.

Una vez en el núcleo, el “complejo hormona-receptor” se liga en sitios específicos al DNA llamados “**elementos de respuesta hormonal específicos**” (ERHE) que están localizados en dirección opuesta a los genes estructurales vecinos que son los que afectan la expresión del crecimiento del pelo. A pesar de todos estos conocimientos, aun queda por saber el porqué algunas hormonas producen efectos opuestos en diferentes partes del cuerpo⁷⁸.

* Explicaremos ahora, hasta donde sabemos, el mecanismo de la “**apoptosis celular**” auténtico responsable de la alopecia. Como ya hemos indicado, el “**receptor androgénico**” (RA) es una proteína específica conocida como “**caspara**”, que media la acción androgénica y determina la apoptosis^{5, 75, 76}.

El proceso de la apoptosis puede dividirse en cuatro etapas: iniciación, respuesta intracelular, fragmentación celular y fagocitosis⁷⁹.

1. *Iniciación de la apoptosis.* La vía extrínseca se activa por la unión de ligandos específicos con los miembros “con capacidad de mortalidad” de los receptores de membrana. Cada uno de estos receptores tiene una porción extracelular rica en cisteína y otra intracelular, esencial para la señal de transducción.

2. *Respuesta intracelular o vía 1 de la apoptosis.* Cada receptor apoptótico se une a moléculas intracelulares específicas, como “proteína con capacidad de mortalidad asociadas al Fas, receptor-1 del factor de necrosis tumoral asociado a la capacidad de mortalidad, etc., que contienen un efector que interacciona con las pro-caspasas 8 y 10. Una vez activadas las caspasas 8 y 10, se activa también la caspasa 3 por una vía común. La caspasa 8 puede también activar la proteína citoplasmática Bid que, después de su translocación a la mitocondria, induce la liberación del citocromo C relacionando así las vías apoptóticas extrínseca e intrínseca. La vía intrínseca de la apoptosis que conduce a la liberación del citocromo C está controlada por diversas proteínas

de la familia Bcl-2, que comentaremos más adelante cuando nos refiramos al mecanismo molecular.

3. *Fragmentación celular.* Como hemos indicado, la caspasa 3 es la responsable de iniciar un proceso enzimático en el que se fragmentarían una serie de sustratos intracelulares como proteínas estructurales y de señalización, factores de transcripción y reguladores de reparación del ADN y metabolismo del ARN⁷⁹. Además la caspasa 3 activa una desoxirribonucleasa que se traslada al núcleo e inicia la fragmentación del ADN con lo que aparecerán los “cuerpos apoptóticos” que son fragmentos de cromatina, lisosomas y mitocondrias degradados, además de otras organelas celulares degradadas cubiertas de membrana celular.

4. *Fagocitosis.* En la fase final de la apoptosis hay una traslocación de la fosfatidilserina del interior al exterior de la membrana celular permitiendo el reconocimiento de los fragmentos celulares por las células vecinas, macrófagos y células dendríticas y su fagocitosis. En la membrana de los macrófagos están los receptores de la fagocitosis que son CD14, CD36, CD68 y receptores de vitronectina que interactúan con los determinantes moleculares expresados por las células apoptóticas incluyendo fosfolípidos aniónicos, fosfatidilserina e ICAM-3. Además, algunas proteínas séricas como la glicoproteína- β 2 y el componente C1qa del complemento pueden también unirse a las células apoptóticas mejorando así la actuación de los macrófagos.

El *mecanismo molecular de la apoptosis* se produce por tres diferentes *vías de las caspasas*: La *vía 1* es a *nivel del receptor* que, activado, inicia la vía de las caspasas comenzando por las pro-caspasas 8 y 10 que pasarán más tarde a caspasas 8 y 10. La *vía 2* se produce en el estado efector, que es *intracelular*, demostrándose en las mitocondrias de las células el factor activador de la apoptosis-1 (Apaf-1) y la caspasa-9 que actúa sobre el citocromo C, que activa la cascada enzimática de las caspasas en la mitocondria, y más tarde se libera de ella pasando al citoplasma. Allí, se ligan el Apaf-1 y la enzima iniciadora de la apoptosis *pro-caspasa-9* dando lugar a una forma de complejo holoenzima, llamado “apoptosoma”. Los *apoptosomas* promueven la formación de formas activas de *caspasa-3* cuya activación puede ser inhibida por miembros de la familia de las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP) que localizan en el citosol previniendo la formación de procaspasas. No obstante, durante la apoptosis, la actividad inhibitoria de las IAP es neutralizada por la proteína Smac/DIABLO que se elimina también desde la mitocondria. La *caspasa-3* que localiza en el istmo folicular parece ser de especial importancia en la AGA aunque, hasta donde sabemos, el factor más importante sería la liberación del **citocromo C** que estaría controlado por proteínas de la familia Bcl-2 que se dividen en dos gru-

pos: 1.- Inhibidores de la apoptosis como Bcl-2, Bcl-x_L y Mcl-1. 2.- Promotores de la apoptosis como Bax, Bak, Bok, Bcl-x_S, Bik, Bim, Bad y Bid. Bim, Bad y Bid pueden actuar como sensores de la integridad celular y aportar factores de crecimiento. Bim sirve como sensor de la integridad de citoesqueleto. Bad actúa como sensor de la privación del factor de crecimiento con lo que se produce defosforilización que lleva a la apoptosis y Bid puede ser transformada por la caspasa 8 en una isoforma *tBid* que, después de la translocación a la mitocondria, promueve la liberación de citocromo C y la apoptosis⁷⁹. La *vía 3* se produce en la *señal de transducción*, es decir, donde están unidos los ligandos específicos a los miembros "con capacidad de mortalidad" de los receptores de membrana que, como sabemos, tienen una porción extracelular rica en cisteína y otra intracelular.

Por inmunohistoquímica se ha podido demostrar la localización de las caspasas en el cuero cabelludo. Las cinco caspasas más involucradas en la AGA son la 1, 3, 8, 9 y 10, y el área de mayor importancia es la infundibular, donde las vainas epiteliales cambian abruptamente. La *caspasa-3* se manifiesta en el istmo en catagen, las caspasas-1, -8 y -9 localizan en el istmo y vainas⁸⁰ y las caspasas 1, 3, 4 y 7 se expresan en la matriz pilosa; todas estarían vinculadas al comienzo de la apoptosis⁸¹. Cuando se usa finasterida durante seis meses se comprueba que la expresión de las caspasas 1, 3, 8 y 9 disminuye de forma evidente en las células del folículo en anagen causando un ciclo de crecimiento folicular^{81,82}.

Los mecanismos moleculares apoptóticos durante el catágeno serán diferentes según se estudien los melanocitos foliculares, los queratinocitos de la matriz, la vaina epitelial externa y la interna. No obstante, hay que recordar que hay una serie de poblaciones celulares que sobreviven al catágeno y que serán responsables de la regeneración celular del siguiente ciclo. Estas poblaciones celulares son los fibroblastos de la papila dérmica y de las vainas conjuntivas, células germinativas de melanocitos y queratinocitos e incluso alguna de sus células hijas como las amplificadoras. Los fibroblastos de la papila son muy resistentes a la apoptosis debido a los altos niveles de Bcl-2. Aunque las células germinales de los queratinocitos suelen sobrevivir en la fase de catágeno, algunas células de la protuberancia llegan a la apoptosis aunque se desconoce el mecanismo⁷⁹.

En el año 2003 se comprobó, en cocultivos de células de papila dérmica y queratinocitos, que la expresión de mRNA para los receptores androgénicos disminuye en el cultivo *in vitro* de células de la papila y que, efectuado el cocultivo con queratinocitos, se inhibe el crecimiento de éstos en un 50%. De estas experiencias se deduce que las células de la papila dérmica producen, después de un tratamiento del medio con andrógenos, un factor supresivo difusible del crecimiento de

los queratinocitos foliculares que parece tratarse del factor de crecimiento transformante-β1 (TGF-β1). Por tanto este factor transformante, inducido en las células de la papila dérmica por los andrógenos, mediaría en la supresión del crecimiento en la AGA⁸².

7. Diagnóstico de la AF. Métodos de exploración.

Se fundamenta en la historia clínica, exploración clínica y bioquímica, en ese orden. No se debe directamente pasar a efectuar la exploración bioquímica, ya que suele tener un coste elevado, sin comprobar, mediante la historia clínica y la exploración, que va a ser necesaria¹⁴.

Recientemente se ha desarrollado un *test* de cribaje para pronosticar la posible pérdida de cabello debida a los andrógenos, basado en la medida de la longitud de los CAG y GGC repetidos que, como hemos comentado se encuentran en el interior del gen AR⁸³. No tengo ninguna experiencia y lo que se ha publicado no ha sido refrendado por ningún investigador. No obstante, haremos un comentario algo más largo al final de la exploración.

7.1. Historia clínica.

De todos es conocido que la historia clínica será detallada, profundizando en las causas que posiblemente precipiten o exacerben la alopecia, entre las que se encuentran enfermedades crónicas, alteraciones nutritivas, trastornos metabólicos y endocrinos, historia menstrual, estrés, recientes intervenciones quirúrgicas y terapéuticas médicas, especialmente si toma andrógenos, esteroides anabolizantes y aminoglucetimidina que pueden agravar o desencadenar una AF.

Siempre es importante conocer la historia menstrual, incluyendo la frecuencia de periodos menstruales, duración de ellos y todas las alteraciones del ciclo. Y no debemos olvidar preguntar por la posibilidad de que esté haciendo contracepción oral con un progestágeno de alta potencia androgénica, como la noretindrona o haya terminado una contracepción oral estrogénica que mantuvo durante mucho tiempo, pues en ambas situaciones se puede presentar también FAGA⁸⁵. Además, en la historia de la alopecia femenina siempre es importante preguntar qué tipo de cuidados utiliza para limpiar y peinar⁸⁴, cuándo apareció el problema, si otros miembros de la familia tienen el mismo problema y si tiene algún problema de uñas y dientes⁸⁵.

7.2. Métodos de exploración clínica.

En la exploración clínica se revisará a la paciente buscando otros signos de hiperandrogenismo como acné, seborrea, hirsutismo⁸⁴, modificaciones en genitales, contorno corporal y de la voz y, a veces, puede ser necesario un examen ginecológico. Además, en la mujer siempre debe efectuarse control de peso, pulso y tensión arterial puesto que son tres parámetros que se alteran en los cuadros de hiperandrogenismo. Además, el examen físico debe incluir todo el cuero cabelludo, incluyendo la región occipital, para ver si en alguna zona se comprueba alopecia⁸⁶. Dependiendo de la zona donde se compruebe el déficit de cabellos indicaremos el patrón y grado que presenta la paciente; es decir, si presenta una alopecia frontovertical difusa manteniendo la línea de implantación frontal se catalogará como FAGA patrón Ludwig grados I a III (Figura 1); si la pérdida frontovertical es de forma triangular se diagnosticará de AF patrón Olsen grados I a III (Figura 3) y si hay retroceso de la región frontotemporal con aparición de alopecia en coronilla y tendencia a la unión de estas zonas habrá que diagnosticarla como FAGA.M patrón Ebling grados I a V (Figura 5)^{5,14}.

Siempre será necesario hacer una fotografía del cuero cabelludo en el momento de la consulta, ya que así podremos evaluar los resultados terapéuticos; y es que ni el médico ni el paciente serán capaces de recordar la situación de la paciente cinco o seis meses antes, y mucho menos el paciente que se mira a diario y muchas veces con una ansiedad que no le permite ser objetivo. No obstante, estamos de acuerdo con Blume-Peytavi y cols.⁸⁷ en que la fotografía global sólo será valorable cuando se use una técnica estandarizada.

Las pruebas diagnósticas que específicamente haremos en la mujer con alopecia son, como en el varón, no invasivas, semiinvasivas e invasivas:

7.2.1. Métodos no invasivos.

7.2.1.1. Medida de la línea de implantación pilosa frontal.

La medida de la línea de implantación pilosa frontal es una exploración necesaria para poder hacer clínicamente un diagnóstico de presunción, ya que las mujeres con alopecia de tipo ovárico suelen presentar una línea de implantación curva y sin entradas mientras que las suprarrenales suelen tener "pico de viuda", promontorios laterales y entradas evidentes, es decir, un patrón en M. El 80% de las mujeres españolas suelen presentar "pico de viuda" pero solo el 15% unos "crecimientos laterales" evidentes⁸⁸.

Pero, además, es de interés saber cuál es la medida de esta línea de implantación de la mujer de su entorno, en nuestro caso la caucásica, por si alguna con frente ancha desea re-

bajarla, o aquellas con alopecia androgenética femenina de patrón masculino y con alopecia frontal fibrosante que se plantean intervenir para igualar su línea de implantación con el resto de las mujeres de su entorno. Los autores americanos han hecho un estudio de las distancias medias entre un punto frontal central conocido como "pico de viuda" y dos "promontorios laterales", a unos 4 cm, y otros dos puntos temporales más laterales, a otros 4 cm, que marcarían la distancia frontal hasta el inicio y final de las entradas⁸⁹ y un grupo de cirujanos plásticos coreanos han estudiado el contorno frontal dividiéndolo en cinco patrones: redondo, con forma de M, rectangular, en forma de campana y triangular⁹⁰. Estas medidas, junto a las que hemos indicado de la mujer española caucásica, son las únicas que se conocen (Figura 10).



Figura 10

Medidas de la línea de implantación pilosa frontal en la mujer española caucásica.

7.2.1.2. Maniobra de Sabouraud (Pull test). También conocida como "valoración del signo del arrancamiento". Consiste en efectuar discretas tracciones sobre los cabellos de regiones frontovertical observando el número que se desprende⁴⁶ (Figura 11). Normalmente acostumbran a depilarse unos 50 de región frontovertical si el lavado se efectuó 2-3 días antes. Si el paciente se lavó ese día el cuero cabelludo y el signo del arrancamiento es positivo; es decir, que el número de cabellos que se desprenden es importante, estaremos ante una alopecia anagénica; si el signo del arrancamiento es mínimo o negativo habrá que efectuar un tricograma para comprobar si hay una alopecia telogénica y en qué grado o si es normal^{5,7}.

7.2.1.3. Signo de la tracción de un mechón (Tug test). Sirve para comprobar la fragilidad del pelo. Consiste en aislar un mechón de cabellos con la pinza del pulgar de una mano y hacer tracciones sobre el mechón con la otra mano (Figura 12). Si el cabello no es frágil no se romperá pero si el cabello es frágil obtendremos pelos fracturados entre los dedos que tiran de los cabellos⁴⁷.



Figura 11

*Signo del arrancamiento o maniobra de Sabouraud.
Forma de tirar de un mechón de pelos entre los dedos.*



Figura 12

Signo de la tracción de un mechón.

7.2.1.4. Test del lavado. Aunque puede servir de ayuda en la exploración del varón, habitualmente la mujer lo hace más concienzudamente. El “test del lavado” o “test del recuento de pérdida diaria de cabellos” consiste en lo siguiente: 1. Abstenerse de lavar cuero cabelludo con champú durante cinco días. 2. Cuando se lave y peine los cabellos deberá hacerlo en lavabo con el orificio de salida cubierto con una gasa o papel filtro a fin de que pase el agua pero queden los cabellos. 3. Recoger los cabellos y contarlos. Deberían contarse también los perdidos sobre los vestidos y en la cama o sofá. 4. Remitir los cabellos para examen.

Lo que anteriormente hemos descrito es el “test del lavado” para ser realizado una sola vez y entregar o mandar los cabellos desprendidos en ese único lavado al tricólogo que los examinará microscópicamente para separar los que miden menos de 3 cm de los que superan los 5 cm, que interpretaremos como vellos o cabellos respectivamente. En el estudio micros-

cópico se comprueba que el número de cabellos telogénicos que miden menos de 3 cm es del 33,5% en la AF, del 3,5% en la alopecia telogénica, del 28% cuando se asocia AF y AT y del 1,8% en las alopecias telogénicas en remisión. Es un dato ya conocido que los vellos o pelos en telógeno tienen una longitud media de 0,03 cm⁹¹.

También puede efectuarse este “test del lavado” en casa. En ese caso contará los cabellos desprendidos en 2 a 4 lavados consecutivos siempre distanciados 48 horas, aunque puede hacerlo a diario si es su norma de lavados. Ya sean dos o cuatro lavados, siempre comprobará la media aritmética de los caídos. Como habitualmente, en una mujer de unos 30-40 años se desprenden 60 cabellos diarios, cada dos días pueden desprenderse unos 120 cabellos. Lógicamente cuantos más lavados haga y efectúe el recuento mucho más valor tendrá este test. Pero es muy importante que venga a la consulta a las 48 horas de haber efectuado el último lavado y recuento para que en nuestra exploración estemos en las mismas condiciones. Por tanto, esta prueba permite comprobar la evolución de una alopecia difusa, al menos de forma relativa.

Es más, sirve para distinguir entre alopecia androgenética y efluvio telogénico crónico, o los casos en que ambos procesos se asocian; no obstante, además de la longitud del pelo habrá que comprobar la cantidad de pelos que caen. Este test debe efectuarse como se describió; es decir, lavando cuero cabelludo después de cinco días sin hacerlo. Así, cuando hay una caída menor de 200 cabellos y el 10% de ellos son menores de 3 cm se interpreta como una AGA, pero cuando hay una caída mayor de 200 cabellos y éstos miden más de 3 cm se diagnosticará de efluvio telogénico. Por último, si caen menos de 200 cabellos que miden más de 3 cm será un efluvio telogénico en remisión, y si caen más de 200 cabellos siendo más del 10% menores de 3 cm sería una situación combinada de alopecia androgenética y efluvio telogénico⁹².

7.2.1.5. Métodos fotográficos. Como ya hemos dicho antes de comentar los métodos de exploración, con la historia hay que hacer una macrofotografía que permita una apreciación de la situación del paciente, especialmente para poder efectuar una evaluación terapéutica posterior. El problema que surge es que es muy difícil obtener las imágenes siempre en la misma posición, por lo que para el estudio de Finasteride (Propecia®) se desarrolló un aparato que permitía al paciente ajustar mentón y región frontal enfrente de una cámara con dos flashes laterales consiguiéndose así que todas las tomas fotográficas se hicieran en la misma posición⁹³.

Uno de los primeros métodos fotográficos ideados fue el “análisis macrofotográfico en tubos capilares microcalibrados” con los que era posible comprobar la longitud del pelo fotografiándolo dentro de los tubos calibrados. Sin embargo, tanto esta

técnica como el “análisis macrotopográfico”, incluyendo evaluación computarizada sólo permiten una apreciación cualitativa y no una cuantificación real de la alopecia.

Más recientemente se introdujo el método del *fototricograma*⁹⁴ de gran aplicación en la clínica y cirugía de cuero cabelludo. Consiste en controlar una “ventana” de 0,5 cm² en el vértex que se fotografía cada dos o tres días. Los cabellos que se mantienen en crecimiento en las dos fotografías son siempre pelos en anágeno. Con esta técnica hay muchas variaciones dependiendo del área que se fotografíe, por lo que se ayuda de una proyección de los clichés sobre un área cuadrículada, que facilita el recuento, e incluso uso del analizador de imagen con ordenador (CAIA - Computer-assisted image analysis). Con esta técnica, modificada según lo que se quiera investigar, Birch y cols⁹⁵ demostraron que sólo el 6% de mujeres menores de 50 años presentaban AF, mientras que la comprobaron en el 38% de mujeres mayores de 70 años; además, comprobaron que la percepción de alopecia se relaciona con la menor densidad de cabellos, si bien puede influirse también por otros factores como el menor diámetro de los cabellos. No obstante, con esta técnica son muy difíciles de evaluar los cabellos claros⁹⁶.

Y en 1988 Bouhanna⁹⁷ describió el “*tracciofototricograma*”, técnica que usa el mismo material fotográfico que ya señalara para el fototricograma. No insistimos porque se describió en la exploración de la MAGA.

7.2.1.6. Tricoscopia. La dermoscopia aplicada al estudio de los procesos tricológicos es una técnica conocida como “tricoscopia”⁹⁸. En Tricología, se utilizan dermatoscopios tipo Derma4500® y DermLite Ilpro® que no necesitan ningún líquido intermedio. Los equipos digitales de videomicroscopía han sido también utilizados en algunos estudios (Fotofinderdermoscope®), destacando la posibilidad de almacenamiento de imágenes digitales para su estudio posterior y comparación evolutiva durante el seguimiento del paciente.

Los signos tricoscópicos de la alopecia androgenética de patrón femenino, aceptados por todos, son el predominio de pelos finos a tipo vellos y los puntos amarillos⁹⁹ (Figura 13). Sin embargo, hay autores que insisten en que hay otros criterios como el de la anisotropía; es decir, diversidad de diámetro de los cabellos, con tendencia a progresiva miniaturización, atrofia y descoloración peripilar representada por un halo marrón de 1 mm de diámetro alrededor del orificio folicular por el que emerge el cabello¹⁰⁰, y pequeñas áreas alopécicas con numerosos orificios foliculares vacíos que representan la fase de cenogen¹⁰¹. Además, también es posible observar pigmentación de cuero cabelludo debido a la exposición solar⁹⁹.

Para otros autores¹⁰² hay una serie de criterios mayores y otros menores que permiten diferenciar claramente la FAGA



Figura 13

Tricoscopia de la alopecia de patrón femenino: pelos finos a tipo vellos y los puntos amarillos. En este caso, al ser mujer posmenopáusica, hay también canas.

del efluvio telogénico, y hacer el diagnóstico de FAGA con una especificidad del 98%. Los criterios mayores son tres: más de cuatro puntos amarillos en el área frontal, menor media de grosor de los cabellos de la región frontal comparados con los de región occipital y más de 10% de pelos finos (por debajo de 0,03 mm) en el área frontal. Los criterios menores se basan en la mayor diferencia entre regiones frontal y occipital respecto al mayor número de unidades foliculares (> 2:1), vellos (>1,5:1) y folículos con descoloración perifolicular (> 3:1). Dos criterios mayores o uno mayor y dos menores permiten el diagnóstico.

Las últimas aportaciones¹⁰³ indican que con la tricoscopia se consigue un mejor diagnóstico que con el tricograma, especialmente en las alopecias femeninas de comienzo precoz y en un trabajo de China¹⁰⁴ llegan a considerar que independientemente de historia familiar, que se encontró en un 45%, y de posibles alteraciones analíticas, tanto con perfiles anémicos u hormonales, la tricoscopia es capaz de definir si la alopecia femenina está avanzada o no. Cuando está avanzada se comprueban puntos blancos peripilares, pigmentación del cuero cabelludo y atriquia focal.

7.2.1.7. Microscopía confocal de reflectancia. Es una técnica no invasiva que permite la visualización *in vivo* de la epidermis y de la dermis en tiempo real con una resolución similar a la que presenta la histología de rutina¹⁰⁵. Hasta el momento tiene poca aplicación en Tricología, y menos en la alopecia de patrón femenino.

7.2.2. Métodos semiinvasivos. Nos referiremos a tres métodos: tricograma, tricograma por unidad de área y Trichoscan®.



Figura 14

Forma de obtener cabellos para realizar el tricograma.

No comentaremos las aplicaciones microscópicas sobre cabellos obtenidos con la misma técnica del tricograma porque ya fue detallado en la exploración de la MAGA.

7.2.2.1. Tricograma. Es la técnica exploratoria de Tricología más criticada, especialmente por aquellos que no lo hacen con rigor científico¹⁰⁶. Para efectuarla correctamente deben observarse de 50 a 100 cabellos de regiones temporoparietales, occipital y vértice (unos 25 de cada zona); aunque, con experiencia, pueden valorarse las AF con unos 10-15 cabellos obtenidos unos 2 cm detrás de la línea de implantación. Como no pueden traumatizarse han de obtenerse tirando en el sentido de su crecimiento con pinzas de Pean protegidas por cilindros de goma (Figura 14) y con una tracción rápida pues, de hacerla lenta, las posibilidades de obtener pelos sin vainas son altas. Después se cortan a 1 cm por encima del bulbo y se montan entre cubre y portaobjetos con bálsamo de Canadá u otra solución de montaje como el DPX. Es una técnica cuantitativa que permite conocer la capacidad de crecimiento del pelo y las alteraciones de su crecimiento incluyendo las alopecias tóxicas. Para que un tricograma tenga valor ha de cumplirse lo siguiente: 1) El lavado del cuero cabelludo último debió efectuarse 3-5 días antes⁸⁶ y la aplicación de cosméticos 2-3 semanas, pues ambos procedimientos modifican los bulbos. 2) Todos los pelos estudiados deben ser del mismo sitio. No obstante, a pesar de cumplir estos requisitos, actualmente consideramos que el valor del tricograma sólo puede ser orientativo, pues para que tenga un valor real habría que tomar tal cantidad de cabellos que lo hace inviable.

El tricograma permite también medir el “diámetro del tallo piloso” mediante objetivos milimetrados. Suele variar de 0,05 a 0,07 mm, aunque este es el diámetro intermedio ya que los gruesos suelen medir 0,1 mm y los delgados por debajo de 0,05 mm. Se ha demostrado útil en la interpretación de la evolución de la AF pues se modifica sensiblemente en los estadios más avanzados, especialmente en casos de FAGA¹⁰⁷. El diá-

metro medio en la AF es de 0,04 mm mientras que el de AF con AT o AT exclusiva alcanza los 0,07 mm; la media total es de 0,0632 mm. Lo que en realidad tiene valor es el “coeficiente de variabilidad” de los diámetros de los tallos porque expresa el porcentaje de variación entre los diámetros de cada individuo. El coeficiente de variabilidad en mujeres sin problemas tricológicos es de 20,41% con una desviación estándar de 6,3%, mientras que en mujeres con alopecia androgenética de patrón masculino (FAGA.M) el coeficiente de variabilidad llega al 41,7% con una desviación estándar del 4%. También hay diferencias según grados ya que las FAGA.M.II presentan un coeficiente de 39,6 +/- 4,1%, mientras que en la FAGA.M.III es de 43,0 +/- 3,5%.

7.2.2.2. Tricograma de unidad de área. Consiste en depilar un área entre 35 y 44 mm², aunque lo ideal es depilar el área que queda enmarcada por una macrofotografía usando una cámara Canon Fin con un macro Canon de 100 mm fijado a 1:1. Los pelos que se encuentran en el interior de este recuadro son depilados mediante pinzas de tracción y trasladados a un portaobjetos de la misma forma que en el tricograma clásico. Por tanto, es un tricograma de todos los cabellos de un área conocida y fotografiada. Además de comprobar el estado de los bulbos, se mide el diámetro de los tallos pilosos a 8-15 mm del bulbo, zona en la que no hay aun desgaste ambiental. Con esta técnica se puede comprobar la densidad de pelos en un área determinada (pelos/cm²), el diámetro del pelo (mm), el porcentaje de fases del ciclo en que se encuentran cada uno (% anagen) y el crecimiento lineal (mm/día), con un margen de error de menos de 5%.

7.2.2.3. Fototricograma. Consiste en tomar un primer plano de una determinada parte del cuero cabelludo en la que el pelo se ha dejado muy corto. Pasado un período de tiempo suficiente, habitualmente entre 24-72 horas, como para que se produzca el crecimiento de un segmento de pelo pero no demasiado largo para evitar que crezca demasiado o que haya un solapamiento excesivo del pelo en proceso de crecimiento, se hace una segunda fotografía. El crecimiento se evalúa entonces comparando las dos fotografías. Los pelos que han crecido están en fase de anagen y los que no lo han hecho están en fase de telógeno. Más adelante se diseñó la técnica usando contraste^{108,109}, con lo que la técnica del fototricograma llegó a tener prácticamente la misma resolución que la microscopía transversa de las biopsias de cuero cabelludo, que era considerado en esa época el procedimiento estándar¹¹⁰⁻¹¹⁴. Hasta la fecha, el fototricograma con contraste sigue siendo el único método no invasivo que puede documentar todas las transiciones de los folículos gruesos y finos desde la fase anagénica a la catagénica¹⁰⁸. Este procedimiento no es adecuado para una exploración de rutina en consulta.

7.2.2.4. ® Realmente debería estudiarse entre los métodos fotográficos puesto que lo que valoramos es la superficie que hemos rasurado y no los pelos que cortamos; sin embargo, hemos preferido referirnos a esta moderna técnica al final del estudio de los métodos semiinvasivos porque efectuamos un rasurado de la zona a fin de valorar la pérdida pilosa inicial que tiene el individuo y cómo responde al tratamiento al cabo de unos meses. Se trata, por tanto, de un método cuantitativo para analizar el efecto de los tratamientos sobre el crecimiento y la pérdida de cabellos¹¹⁵. Como señalamos en la exploración de la MAGA, el Tricoscan permite medir, mediante microscopio de epiluminiscencia y análisis de imagen digitalizado automático, los siguientes parámetros: 1. número de cabellos, 2. densidad de cabellos (número por cm²), 3. cabellos anagénicos, 4. cabellos telegénicos, 5. densidad de vellos (número por cm²), 6. densidad de cabellos terminales (cabellos terminales/ cm²), 7. vellos, 8. cabellos terminales (Tabla 4). En cualquier caso, este análisis orienta el diagnóstico, no es definitivo.

Como señala el Prof. Hoffmann, introductor de la técnica¹¹⁶, este nuevo método consiste en afeitar un área transicional de una superficie de 0,661 cm² (Figura 15) y, para que todos los pelos puedan evaluarse, hay que teñirlos, lo que hace que resulte difícil que una mujer con AF admita estas maniobras. Por tanto, aunque en algunos casos lo realizamos, especialmente para comprobar casos dudosos de AF o efluvio telogénico (Figura 16), al no ser lo habitual no insistiremos.

Tres recientes trabajos coinciden en que el Tricoscan® es una técnica aceptable para estudios de crecimiento de pelo a realizar en el consultorio, pero también insisten en que este método está sobrevalorado. Los resultados del estudio de Riedel-Baima y Riedel¹¹⁷ muestran que si bien el tricoscan puede ser necesario para el diagnóstico en consultorio, siempre es conveniente medir el diámetro del pelo de diferentes regiones del cuero cabelludo, ya que en una mujer con FAGA suele haber diferencias significativas del diámetro del pelo de coronilla y de región occipital, además de que no se comprueba, o es muy rara, la importante miniaturización que se ve en los hombres. Saraogi y Dhurat¹¹⁸ han evaluado la utilidad del tricoscan en la valoración de la cuantificación de la pérdida difusa de cabellos en mujeres con efluvio telogénico, respecto a la densidad total de cabellos y porcentajes de pelos en telógeno y de vellos. Sus conclusiones fueron que la detección de cabellos en anágeno/telógeno analizados con el Tricoscan® no fue óptima ya que hubo una mayor estimación de la densidad total de los cabellos y de los porcentajes de vellos que no se relacionaban con la intensidad de la alopecia y el estudio de López y cols.¹¹⁹ en 180 mujeres con AF concluye que ayuda a cuantificar la densidad de los cabellos.

Hay otra serie de investigaciones a realizar sobre pelos obteni-



Figura 15

Forma de preparar la zona para efectuar Tricoscan en mujer con AF.

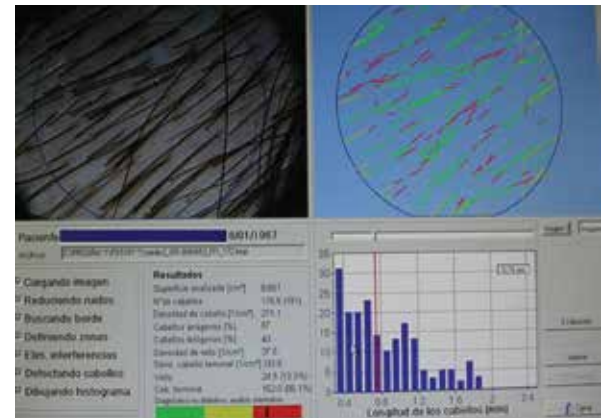


Figura 16

Tricoscan en alopecia femenina. Predominan los cabellos rojos (en telogen).

Tabla 4

Se valora una superficie de 0,661 cm²:

Número de cabellos

Densidad de cabellos; cabellos/cm²:

Cabellos anagénicos

Cabellos telogénicos

Densidad de vellos; vellos/cm²:

Densidad cabellos terminales; cabellos terminales/cm²:

Vellos

Cabellos terminales

• **DIAGNOSTICO NO DEFINITIVO. Análisis orientativo**

dos con la misma técnica del tricograma, como el examen con luz polarizada o con microscopio electrónico de barrido¹²⁰, que no están al alcance de la mayoría y que sólo los empleamos en investigación. Por ello, no los comentaremos.

7.2.2.5. Método Canfield. Es un sofisticado método de conteo de cabellos prácticamente libre de errores, pero que exige apoyo técnico importante por lo que no es adecuado para su uso en consulta tricológica. Con este método se calcula el área de cuero cabelludo alopecico y el diámetro del cabello existente. Para hacer el recuento completo del número de cabellos en un área de 1 cm², se localiza un área circular de aproximadamente 1,9 cm de diámetro y se coloca una plantilla con un orificio redondo en el centro para fijar el cabello en el área objetivo (aproximadamente de 1 mm). Antes de la obtención de las fotografías por epiluminiscencia, se tatúa un punto en el centro de cada zona afeitada para que pueda usarse como referencia en las visitas posteriores. Las imágenes pueden descargarse en un ordenador inmediatamente después de la captación, se someten a análisis estadístico y se aplica un análisis de imagen diseñado para investigación clínica. Con este método calcularemos las diferencias existentes entre el día basal y la fecha que deseamos investigar.

7.2.3. Métodos invasivos. Biopsia. En este tercer apartado nos tendríamos que referir a la biopsia y a su procesamiento, es decir, a las distintas posibilidades de cortes que se efectúan sobre la pieza. No obstante como ya fuera expuesta en la MAGA y, además, no lo consideramos un método aplicable en la mujer, no entraremos en detalles. Sólo recordaremos que en la mujer también hay microinflamación peri-infundibular, aunque menos intensa que en el varón, y que intervienen los mismos mecanismos, es decir, el ácido araquidónico y las citoquinas proinflamatorias IL-1 α , IL-1 β y TNF.

Sin embargo, no deja de tener interés como medio de investigación. Así, combinando con los métodos fotográficos con biopsias transversales se ha logrado identificar la "densidad clínica e histológica" folicular aunque sólo ha sido estadísticamente significativo para las graduaciones mayores de Ludwig o de Ebling-Hamilton. En el grado máximo de graduación de alopecias el valor medio de cabellos en anágeno fue de 18,5 y el de telógeno del 4% con una relación anágeno/telógeno de 5,6% y un número de cabellos miniaturizados de 13. En estadios medios las proporciones fueron de 26,0A, 4,0-6,5T y 10,0A/T respectivamente y en casos de alopecia mínima con una densidad folicular media de 5-6 los valores fueron de 38,5A, 5-10,9T y 6,0A/T. Por tanto, es significativa la presencia de folículos miniaturizados en relación con la graduación de la alopecia y la densidad folicular¹²¹.

La biopsia de la AF muestra similitudes con la de la MAGA. La zona preferida para realizar la toma de la biopsia es la parte frontovertical del cuero cabelludo, en un área donde la pérdida de pelo sea evidente⁸⁷. El corte transversal es el método más adecuado para obtener datos diagnósticos, ya que se visualizarán todos los folículos. El número de folículos no cambia,

por lo que comprobaremos miniaturización progresiva, con variaciones de tamaño de los folículos pilosos e incremento de finos vellos¹²². También puede comprobarse la disminución de pelos terminales en anágeno y un aumento de pelos en telógeno y de los tractos fibrosos residuales. Otro hecho que puede comprobarse es una discreta inflamación perifolicular. La combinación de métodos fotográficos y la orientación transversa de las biopsias de cuero cabelludo demuestran la diversidad de diámetro de los cabellos, lo que refleja el signo clínico de la miniaturización folicular. Este dato es sólo estadísticamente significativo en estados avanzados de FAGA patrón Ludwig.

En un reciente trabajo de inmunofluorescencia en cuero cabelludo de 52 mujeres con FAGA, además de la microinflamación linfocitaria, que antes se creía exclusiva de los varones, se ha demostrado que tanto en hombres como mujeres hay depósitos de IgM en la juntura dermoepidérmica que recuerdan la banda lúpica. En las conclusiones, los autores¹²³ indican que estos inmunorreactantes hallados en la AGA podrían ser los disparadores inmunológicos del proceso.

7.3. Métodos de exploración bioquímica.

Antes de realizar la exploración bioquímica hemos de agotar las posibilidades antes descritas⁵. Hacemos habitualmente el estudio de los sistemas esteroideo, hipofisario y tiroideo, según nuestro diagnóstico clínico, y ocasionalmente el hemograma y otras analíticas puntuales.

7.3.1. Exploración del sistema esteroideo. Supone el estudio de las hormonas adrenales y gonadales^{6,14,124}. Es el más importante pues la mayoría de las alopecias están provocadas por el efecto de la 5- α -Dihidrotestosterona (5- α -DHT) sobre los órganos diana foliculares. Como esta hormona androgénica proviene de la testosterona libre (T-libre) o de otras hormonas androgénicas segregadas en mayor cantidad por la mujer, tanto por ovarios (Δ -4-androstendiona), como por adrenales (DHEA, que supone hasta el 80% de la producción por esta glándula, DHEA-S, de hasta el 90%, y 17-b-hidroxiprogesterona), en nuestro protocolo se investigan estos cinco parámetros: 5- α -DHT, T-libre, Δ -4-androstenediona, DHEA-S y 17-b-hidroxiprogesterona. Habitualmente también solicitamos 17- β -estradiol en premenopáusicas.

Para completar el estudio hormonal tricológico deben conocerse los niveles séricos de las **hormonas hipofisarias**: prolactina (P), y las gonadotropinas hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteotropa (LH), así como su relación LH:FSH ya que, aunque sabemos que la elevación de LH y del cociente LH:FSH ≥ 3 no es ya necesario para diagnosticar un síndrome de ovarios poliquísticos, este aumento de la relación suele observarse en el 95% de los de SOP¹²⁵.

A veces, para completar el estudio hormonal androgénico tricológico deben conocerse los niveles séricos de la globulina transportadora (SHBG), de glucurónido de androstenediol, metabolito de la 5- α -DHT (124), y de un anticuerpo marcador de hiperandrogenismo que es el “antígeno prostático específico” (PSA). Como este último parámetro no se realiza en todos los laboratorios, e incluso algunos analistas son reacios a efectuarlo, justificaremos a continuación su solicitud y realización.

7.3.2. Antígeno prostático específico (PSA). Marcador de hiperandrogenismo. Desde hace años se sabe que es necesaria en la determinación del PSA en pacientes obesas con hirsutismo o alopecia que recuerdan el “síndrome de los ovarios poliquísticos”; no es por tanto comprensible que haya médicos y mucho menos analistas que aún se extrañen de que se solicite el PSA a mujeres. Negri y cols¹²⁶ investigaron el antígeno prostático específico (PSA) en mujeres hirsutas demostrando que es más alto que en no-hirsutas y en relación con los mayores niveles de testosterona y de glucurónido de androstenediol¹²⁷. Estas mujeres producirían el PSA en órganos como mama y ovarios y fluidos como leche y líquido amniótico¹²⁷ no influenciándose por los niveles de estrógenos que sí tienen un carácter permisivo e incluso de ayuda a la producción de PSA por los andrógenos. El estudio del PSA debe efectuarse en la fase folicular mediante técnicas inmunofluorométricas o de enzimoimmunoensayo quimioluminiscente ultrasensible. Las concentraciones normales de la mujer premenopáusica en suero deben ser menores de 0,02 ng/ml (< 0,03 μ g/l)⁶¹. No todas las hirsutas o alopécicas producen más PSA, ya que los hirsutismos y alopecias constitucionales no han mostrado cifras estadísticamente significativas^{127,128}, mientras que las suprarrenales, incluyendo el síndrome de Cushing¹²⁹, y ováricas, como el “síndrome de los ovarios poliquísticos”¹²⁵, sí que las presentaron, tanto de PSA total como libre¹²⁹. Que este antígeno sérico es un marcador de acción androgénica en los tejidos femeninos ha quedado demostrado al comprobar que, después de tratamiento con espironolactona, flutamida o finasterida, se reducen los niveles de PSA en las alopécicas y/o hirsutas¹²⁶. También se ha encontrado elevado en mujeres premenopáusicas acromegálicas, lo que permite suponer que PSA está controlado en estas pacientes no sólo por los andrógenos sino también por el sistema GH/IGF-1¹³⁰.

En resumen, desde el año 2001 se sabe que el antígeno prostático específico (PSA) es un marcador de androgenización tanto en mujeres premenopáusicas (valores normales \leq 0.02 ng/mL) como postmenopáusicas (vn \leq 0.04 ng/mL)(124). En un estudio de nuestra Unidad de Tricología encontramos elevados niveles de PSA en mujeres con FAGA ovárico y suprarrenal, mientras que las mujeres sin clínica de hiperandrogenismo tenían niveles normales. Interesante el hecho de que mujeres con FAGA pero con niveles séricos androgénicos normales, tenían elevados niveles de PSA¹²⁴.

7.3.3. Determinación de los valores de insulina y del factor 1 de crecimiento tipo insulina (IGF-1). Cada día se escribe más sobre este tema, especialmente desde que el síndrome HAIRAN, que es el acrónimo de hiperandrogenismo (HA), resistencia a la insulina (IR) y acantosis nigricans (AN), se ha admitido como una forma de hiperandrogenismo constitucional (SAHA tipo HAIRAN)¹³¹ u ovárico cercano al síndrome de ovarios poliquísticos tipo II¹³². Sabemos que la insulina actúa sobre el metabolismo androgénico al regular la SHBG más que por una acción directa sobre los andrógenos ováricos. Las mayores concentraciones de insulina en mujeres anovulatorias comparadas con ovulatorias, pueden indicar que la resistencia a la insulina en el ovario contribuye al mecanismo de la anovulación en el síndrome de los ovarios poliquísticos¹³³. Además, otras investigaciones paralelas han venido a demostrar que existe una correlación negativa entre el nivel de insulina y SHBG en mujeres obesas y en hiperandrogénicas. De conformidad con estas investigaciones, puede afirmarse que el del *factor-1 de crecimiento tipo-insulina (IGF-1)* es el principal regulador de la SHBG y que, por interacción con los receptores del IGF-1, la insulina mantiene su actividad inhibitoria sobre SHBG^{134,135}. Se debería a que la resistencia a la insulina causa hiperinsulinemia que estimularía la producción de andrógenos ováricos mediante la interacción con los receptores de la insulina y del factor-1 de crecimiento tipo-insulina (IGF-1). Estos receptores se encuentran en el ovario y se ha demostrado que el IGF-1 estimula la producción de andrógenos en el estroma ovárico y determina la reducción de SHBG que conduce indirectamente a hiperandrogenismo al existir un exceso de testosterona libre. Por tanto, en síndrome de hiperandrogenismo ovárico con alopecia, y en mujeres obesas con alopecia, hay que investigar el IGF-1 y descartar una posible diabetes tipo 2³⁵.

7.3.4. Exploración de la función suprarrenal. Si se considera que la FAGA.M se debe a un *hiperandrogenismo suprarrenal* hay que solicitar los niveles de cortisol y 11-deoxicortisol, además de la 17- β -hidroxiprogesterona que se pide sistemáticamente. Los niveles séricos de cortisol serán normales en la CAH y en tumores adrenales pero estarán elevados en el síndrome de Cushing. Los de 17-hidroxiprogesterona estarán elevados en la CAH, discretamente elevados en el síndrome de Cushing y normales en los tumores suprarrenales^{136,137}. En caso de que existieran dudas diagnósticas puede realizarse el “*test de estimulación con ACTH*” administrando 250 mg de una ACTH sintética (*cortrosin*) y comprobando una hora después los niveles plasmáticos de 17-hidroxiprogesterona. Si se observa un aumento masivo de ésta, será diagnóstico de CAH por déficit de 21-hidroxilasa¹³⁸. Recientemente se ha descrito con esta misma técnica la determinación de 17- β -hidroxipregnenolona que, de estar aumentada masivamente una hora más tarde de administrar el *Cortrosin*, significaría déficit de 3- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa. También puede realizarse el “*test de supresión con dexametasona*”¹³⁹. Para hacerlo

se administrarán 0,5 mg de dexametasona (Dx) vía oral cada seis horas durante seis días; es decir, un total de 2 mg diarios, y se ha de extraer sangre antes de las 12 horas del séptimo día. Las determinaciones que se hacen en sangre son de cortisol y 17-β-hidroxiprogesterona. El cortisol, que en la CAH está normal, desciende después de la supresión con Dx; en el síndrome de Cushing que está elevado, no cambia después de Dx; y en los tumores suprarrenales que también están normales, desciende con Dx. En cuanto a la 17-β-hidroxiprogesterona, que está elevada en la CAH, desciende con Dx; normal o discretamente elevada en el síndrome de Cushing, no cambia con Dx; y también elevada o normal en tumores suprarrenales, no cambia con Dx.

7.3.5. Exploración de la función tiroidea. En ocasiones la alopecia femenina está motivada por defectos tiroideos por lo que puede ser necesario determinar la tiroxina total (5 a 13,4 gammas/100 ml), su proteína transportadora: TBG libre (87% a 113%) o la relación entre ambas: Índice de T4 libre^{14,84}. Además, en ocasiones es necesario pedir TSH y los anticuerpos antitiroideos, tanto antitiroglobulina como antimicrosomales, especialmente si los niveles de andrógenos son normales.

7.3.6. Otras exploraciones. En ocasiones conviene comprobar la glucemia, sideremia, cupremia e incluso ferritina, transferrina e índice de saturación de hierro. Y en casos especiales habremos de solicitar VDRL, FTA/abs. e incluso anti-HVS y anti-VIH puesto que el SIDA en mujeres puede determinar alopecia difusa con cabellos finos y escasos¹⁴⁰.

En cuanto a la determinación de ferritina, debe solicitarse siempre que la paciente note un incremento de la depilación en telógeno y todas las investigaciones, tanto clínicas como bioquímicas, realizadas hayan sido normales. A fin de completar el estudio de las "reservas de hierro" es conveniente solicitar los niveles de hierro sérico, de capacidad de fijación de hierro (TIBC) y el porcentaje de saturación (N=20-55%). Si la ferritina, hierro sérico y porcentaje de saturación están bajos existe una deficiencia de hierro simple, pero si ferritina y TIBC están bajas mientras que el hierro y el índice de saturación están elevados lo que hay es un déficit de hierro con insuficiente aporte proteico¹.

7.4. Test de cribaje para la predicción de la FAGA.

Aunque no está admitido científicamente, se ha señalado que el test genético, conocido como "Hair genetic test ("**hairdx.com**") es un test que sirve de cribaje para predecir las posibilidades de que una persona presente una AGA antes de tener los primeros síntomas. Como la patogénesis de la MAGA y la FAGA son diferentes, los test para hombres y mujeres son diferentes. En mujeres de todas las etnias, mide la longitud de CAG y GGC repetidos en el interior del gen *AR*. Cuando los CAG y GGC repetidos están acortados parece que se asocia-

rían a un riesgo significativo de desarrollar FAGA. El porcentaje de mujeres con una longitud de CAG repetido de 15 o menos que padecen un grado de alopecia grado Ludwig II o III es casi del 97,3%⁸³. No está demostrado su valor, por lo que serán necesarios posteriores estudios aunque, al contrario que en los hombres, una predicción del 97,3% para un proceso que va a afectar al 36% de mujeres mayores de 89 años ya puede tenerse en cuenta.

8. Dermatopatología de la APF.

Dermatopatológicamente es similar a la MAGA; es decir, alopecia no inflamatoria, inicialmente no cicatricial, con evidencia de efluio telogénico¹⁴¹. Lo primero que llama la atención en la biopsia es que hay muy pocos vellos, correspondiendo la mayoría de los folículos a pelos terminales, aunque éstos son poco pigmentados y de escaso calibre; es decir, al contrario que en la MAGA, la alopecia se desarrolla lentamente¹⁴².

Whiting^{113,143} demostró que en la FAGA hay un 16,8% de folículos en telogen y una proporción de folículos terminales/vellos de 2/1, muy diferente al efluio telogénico crónico en el que, como veremos más adelante, hay sólo un 6,5% de folículos en telogen y una proporción de folículos terminales/vellos de 9/1. Confirma que en la FAGA se produce una miniaturización de los folículos terminales a folículos de vellos, lo que no sucede en el efluio telogénico crónico donde, a pesar de que los cabellos puedan arrancarse con facilidad, la mayoría de los folículos que permanecen son terminales.

La FAGA.M. involutiva es dermatopatológicamente similar a la MAGA con la típica "miniaturización folicular". La disminución del diámetro del pelo en esta FAGA involutiva es mayor que la reducción del diámetro que se encuentra en la involución de las mujeres sin FAGA⁷. También puede observarse la "microinflamación" perifolicular y la fibrosis dérmica, considerándose su presencia como signos de mal pronóstico¹⁴⁴.

9. Alteraciones psicológicas de la APF.

Volviendo a considerar las influencias que pueda tener el estrés, ahora en mujeres, en el desarrollo de la alopecia, hay que recordar que la pérdida de cabellos causa problemas psicológicos en las mujeres más que en los hombres, especialmente en aquellas con FAGA e hirsutismo facial.

El estudio de Maffei y cols¹⁴⁶ en el que señalan que las alteraciones de la personalidad existen antes de que se presente la alopecia, aunque se acreciente con ella, y que suceden tanto en varones como mujeres, no nos ha parecido concluyente ya que todos los síntomas que estudian, especialmente depresión, compulsión obsesiva y ansiedad, son más frecuentes en

mujeres. En el estudio de Cash, Price y Savin¹⁴⁷, en pacientes de Virginia, California y Connecticut respectivamente, se ha demostrado que tanto hombres como mujeres se afectan por la alopecia, pero que lo hacen mucho más las mujeres que se encuentran incómodas y estresadas, incluso con grados mínimos de FAGA. En la investigación realizada en pacientes dermatológicos por Vilaverde y cols⁶⁸, demuestran que el 54% de las pacientes que acuden a una Clínica Dermatológica es por caída de cabellos y de ellas el 29% presentaba al menos dos síntomas de depresión. En nuestros estudios^{43,69} observamos que el 92% de las mujeres que consultan con FAGA presentan ansiedad y el 66% tendencias depresivas. Es un ejemplo más de que la AGA no causa la muerte, pero “no permite calidad de vida”; por ello, en estas personas hay que valorar detenidamente la posibilidad de tratamientos médicos o quirúrgicos.

Dismorfofobia. Se conoce también como “alteración dismórfica corporal” y define a un paciente que acude contando una sintomatología muy importante, pero cuando se explora no se comprueban signos que apoyen lo que dice tener. No comentaremos la “tricotilomanía” que es el principal proceso tricológico de la alteración dismórfica corporal. Aquí sólo consideraremos aquellas mujeres que acuden a la consulta con una discreta alopecia, generalmente posmenopáusica, que la hipervaloran; en muchas ocasiones se presentan con sobres o bolsas llenas de pelos indicando que es el resultado de un lavado o de los lavados de una semana, aunque esta circunstancia no es creíble. No suelen mejorar con tratamientos dermatológicos aunque, en ocasiones, pueden necesitar tranquilizantes u otras medicaciones psicotrópicas. En cualquier caso, hay que prestarles atención y tratarlas también con terapéutica local como minoxidil.

Referencias bibliográficas

- Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:S70-S80.
- Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977; 97(3):247-254.
- Camacho F, Ludwig E. Alopecia de patrón femenino. Alopecia androgenética femenina. Aspectos clínico-patológicos. *Monogr Dermatol*. 2005; 18:54-74.
- Olsen EA. The midline part: An important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40(1):106-109.
- Camacho F. Hair loss in women. En: Preedy V, ed. *Handbook of hair in health and disease*. Wageningen Academia Pub, The Netherland 2012; 70-97.
- Camacho F. Clínica de las alopecias. Clasificación general. *Monogr Dermatol*. 1988; 1:33-72.
- Camacho F, Sánchez-Pedreño P. Alopecia androgenética. *Monogr Dermatol*. 1989; 2: 107-17.
- Biondo S, Goble D, Sinclair R. Women who present with female pattern hair loss tend to underestimate the severity of their hair loss. *Br J Dermatol*. 2004; 150(4):750-752.
- Sperling LC, Heimer WL 2nd. Androgen biology as a basis for the diagnosis and treatment of androgenic disorders in women. I. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28(5):669-683.
- Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestation of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther*. 2006; 19(4):210-223.
- Savin RC. A method for visually describing hair loss in both male and female androgen alopecia. Posters 23,24. 51st Annual Meeting American Academy of Dermatology, San Francisco, diciembre 1992.
- Whiting DA. How real is senescent alopecia? A histopathological approach. *Clin Dermatol*. 2011; 29(1):49-53.
- Blume-Peytavi U, Atkin S, Gieler U, Grimalt R. Skin Academy: Hair, skin, hormones and menopause – current status/knowledge on the management of hair disorders in menopausal women. *Eur J Dermatol*. 2012; 22(3):310-318.
- Camacho-Martínez, FM. Hair loss in women. *Sem Cut Med Surg*. 2009; 28(1):19-32.
- Tosti A, Iorizzo M, Piraccini BM. Androgenetic alopecia in children: report of 20 cases. *Br J Dermatol*. 2005; 152(3):556-559.
- Hawryluk EB, English JC 3rd. Female adolescent hair disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009; 22(4):271-281
- McDonough PH, Schwartz RA. Adolescent androgenic alopecia. *Cutis*. 2011; 88(4):165-168.
- Hamilton JB. Patterned loss hair in man. Types and incidence. *Ann NY Acad.Sci*. 1951; 53(3):708-728.
- Hawryluk EB, English JC. Female adolescent hair disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009; 22:271-81.
- Camacho FM, Camacho-Serrano F, Moreno Giménez JC, García Hernández MJ, Polo Padillo J, Perea Cejudo M, Coronel MI. Tratamiento de las alopecias de patrón masculino y femenino. Eficacia clínica del aminexil y SP94 en dos series de 180 pacientes, hombres y mujeres. *Med Cut Iber Lat Amer* 2012; (Suppl.1).
- Moreno-Giménez JC. Alopecia androgenética. Año 2006. *Piel* 2006; 21:11-3.
- Nissimov J, Elchalal U. Scalp hair diameter increases during pregnancy. *Clin Exp Dermatol*. 2003; 28(5):525-530.
- Rushton DH, Ramsay ID. The importance of adequate serum ferritin levels during oral cyproterone acetate and ethinyl oestradiol treatment of diffuse androgen-dependent alopecia in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 36(4):421-427.
- Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, Cotsarelis G. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. *J Invest Dermatol*. 2003; 121(5):985-958.

25. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras A. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:824-44.
26. Olsen EA. Iron deficiency and hair loss: The jury is still out. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:903-6.
27. García-Hernández MJ, Camacho-Martínez F. Novedades en el tratamiento de la alopecia areata y androgenética. *Monogr Dermatol* 2004; 17:49-59.
28. Guerra A, Cornejo-Navarro P. Déficit de biotinidasa. *Piel* 1998; 13:242-7.
29. Cornejo-Navarro P, Guerra A, Alvarez G, Ortiz FJ. Cutaneous and neurologic manifestations of biotinidase deficiency. *Int J Dermatol* 2000; 39:363-82.
30. Whiting DA. Chronic telogen effluvium: increased scalp hair shedding in middle-aged women. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35(6):899-906.
31. Rebora A. Telogen effluvium. *Dermatology*. 1997; 195(3):209-212.
32. Guarrera M, Rebora A. Anagen hairs may fail to replace telogen hairs in early androgenetic female alopecia. *Dermatology*. 1996; 192(1):28-31.
33. Guarrera M, Cipriani C, Rebora A. Delayed telogen replacement in a boy's scalp. *Dermatology*. 1998; 197(4):335-337.
34. Guarrera M, Rebora A. Kenogen in female androgenetic alopecia. A longitudinal study. *Dermatology* 2005; 210:18-20.
35. Camacho F. Hirsutism. En: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb R, eds. *Hair growth and disorders*. Springer-Verlag Ed, Berlin, Germany, 2008; 357-77.
36. Hediger C, Rost B, Itin P. Cutaneous manifestations in anorexia nervosa. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000; 130(16):565-575.
37. Goldberg LJ, Lenzy Y. Nutrition and hair. *Clin Dermatol*. 2010; 28:412-9.
38. Lattouf C, Miteva M, Tosti A. Connubial androgenetic alopecia. *Arch Dermatol*. 2011; 147(11):1329-1330.
39. Piérard-Franchimont C, De Doncker P, Cauwenbergh G, Piérard GE. Ketoconazole shampoo: Effect of long-term use in androgenetic alopecia. *Dermatology*. 1998; 196(4):474-477.
40. Camacho F, Moreno JC, García-Hernández MJ. Telogen alopecia from UV rays. *Arch Dermatol*. 1996; 132:1398-9.
41. Trüeb RM. Is androgenetic alopecia a photoaggravated dermatosis? *Dermatology*. 2003; 207(4):343-348.
42. Iyengar B. The hair follicle: A specialized UV receptor in the human skin? *Biol Signals Recept*. 1998; 7(3):188-194.
43. Camacho F, García-Hernández MJ. Psychological features of androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16:467-80.
44. Biondo S, Goble D, Sinclair R. Women who present with female pattern hair loss tend to underestimate the severity of their hair loss. *Br J Dermatol*. 2004; 150(4):750-752.
45. Dolte KS, Girman CJ, Hartmaler S, Roberts J, Bergfeld W, *et al*. Development of a health-related quality of life questionnaire for women with androgenetic alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25(8):637-642.
46. Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg*. 2001; 27(1):53-54.
47. Birch MP, Lalla SC, Messenger AG. Female pattern hair loss. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27:383-8.
48. Paik J-H, Yoon J-B, Sim W-Y, Kim B-S, Kim N-I. The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. *Br J Dermatol* 2001; 145:95-100.
49. Yip L, Zaloumis S, Irwin D, Severi G, Hopper J, *et al*. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *Br J Dermatol*. 2009; 161(2):289-294.
50. Norwood OT, Lehr B. Female androgenetic alopecia: A separate entity. *Dermatol Surg*. 2000; 26(7):679-682.
51. Cousen P, Messenger A. Female pattern hair loss in complete androgen insensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2010; 162(5):1135-1137.
52. Langan EA, Paus R. Female pattern hair loss: beyond androgenic aetiology?. *Br J Dermatol*. 2010; 163(5):1141-1142.
53. Levy-Nissenbaum E, Bar-Natan M, Frydman M, Pras E. Confirmation of the association between male pattern baldness and the androgen receptor gene. *Eur J Dermatol*. 2005; 15(5):339-340.
54. Ali I, Dawber RPR, Wojnarowska FT. The role of the androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation pattern in postmenopausal female pattern hair loss: O-16. *Br J Dermatol*. 2008; 159 (Suppl.1):8-9.
55. Westberg L, Baghaei F, Rosmond R, Hellstrand M, Landén M, *et al*. Polymorphisms of the androgen receptor gene and the estrogen receptor β gene are associated with androgen levels in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(6):2562-2568.
56. Hillmer AM, Flaquer A, Hanneken S, Elgelshoven S, Kortüm A-K, *et al*. Genome-wide scan and fine-mapping linkage study of androgenetic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26. *Am J Hum Genet*. 2008; 82(3):737-743.
57. Redler S, Circh MP, Drichel D, Dobson K, Brockschmidt FF, *et al*. Investigation of variants of the aromatase gene (CYP19A1) in female pattern hair loss. *Br J Dermatol*. 2011; 165(3):703-705.
58. Yip L, Zaloumis S, Irwin D, Severi G, Hopper J, *et al*. Association analysis of oestrogen receptor beta gene (*ESR2*) polymorphism with female pattern hair loss. *Br J Dermatol*. 2012; 166(5): 1131-1134.
59. Randall VA. Androgens and hair growth. *Dermatol Ther*. 2008; 21(5):314-328
60. El-Domyati M, Attia S, Saleh F, Bassyouni M, Barakat M, *et al*. Evaluation of apoptosis regulatory markers in androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2010; 9(4):267-275.
61. Randall V, Ebling FJG, Constable GM. Seasonal variations in human hair growth. *Br J Dermatol* 1985; 113:769.
62. Randall VA. Molecular basis of androgenetic alopecia. En: Trüeb RM, Tobin DJ, eds. *Aging Hair*, Heidelberg; Springer Verlag Ed, 2010; 9-24.
63. Slominski A. Neuroendocrine system of the skin. *Dermatology*. 2005; 211(3):199-208.
64. Slominsky AT, Botchkarev V, Choudhry M, Fazal N, Fechner K, *et al*. Cutaneous expression of CRH and CRH-R: Is there a "skin stress response system"? *Ann NY Acad Sci*. 1999; 885:287-311.
65. Slominsky A, Wortsman J, Linton E, Pisarchik A, Zbytek B. The skin as a model for the immunomodulatory effects of corticotrophin-releasing hormone. En: Scheafer M, Stein C, eds. *Mind over Matter – Regulation of Peripheral Inflammation by the CNS*. Basel:Birkhaeuser Ed, 2003; 149-76.

66. Slominsky A, Sbytek B, Senak I, Sweatman T, Wortsman J. CRH stimulates POMC activity and corticosterone production in dermal fibroblasts. *J Neuroimmunol*. 2005; 162(1-2):97-102.
67. Rushton DH, Norris MJ. Hair loss in women. *Cosmetics & Toiletries*. 1992; 107:49-52.
68. Vilaverde Schmitt J, Homem de Mello de Souza F, Lemos Beber FR, Ferrari Ribeiro C, Dalledone Siquiera EB. Percepção de queda de cabelos e sintomas depressivos em pacientes do sexo feminino em ambulatório de dermatologia peral. *An Bras Dermatol*. 2012; 87:388-93.
69. Camacho F. Aspectos psicológicos de la alopecia androgenética. *Monogr Dermatol*. 1998; 11:335-42.
70. Bergfeld WF, Redmond GP. Alopecia androgenética femenina. *Monogr Dermatol*. 1989; 2:118-26.
71. De Villez RL, Dunn J. Female androgenic alopecia. The 3-alfa--17-beta androstane diol glucuronide/sex hormone binding globulin ratio as a possible marker for female pattern baldness. *Arch Dermatol*. 1986; 122(9):1011-1015.
72. Carmina E, Lobo RA. Evidence for increased androsterone metabolism in some normoandrogenic women with acne. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76(5):1111-1114.
73. Sawaya ME, Hordinsky MK. Advances in alopecia areata and androgenetic alopecia. *Adv Dermatol*. 1992; 7:211-27.
74. Sultan C, Bakkar K, Vermorken AJM. The human hair follicle: a target for androgens. En: Van Neste D, Lachapelle JM, Antonie JL, eds. *Trends in Human hair regrowth and alopecia research*. Dordrecht: Kluwer Acad. Pub., 1989; 89-98.
75. Hamilton JB, Terada H, Mestler GE, Tirman W. I. Coarse sternal hairs, a male secondary sex character that can be measured quantitatively: the influence of sex, age and genetic factors. II. Other sex-differing characters: relationship to age, to one another, and to values for coarse sternal hairs. En: Montagna W, Dobson RL, eds. *Advances in Biology of the Skin*. 9. Hair growth. Oxford: Pergamon Ed., 1969; 129-51.
76. Seago SV, Ebling FJ. The hair cycle on the human thigh and upper arm. *Br J Dermatol*. 1985; 113(1):9-16.
77. Liang T, Hoyer S, Yu R, Soltani K, Lorincz AL, *et al*. Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptor. *J Invest Dermatol*. 1993; 100(5):663-666.
78. Botchkarev NV, Ahluwalia G, Shander D. Apoptosis in the hair follicle. *J Invest Dermatol*. 2006; 126(2):258-264.
79. Sawaya ME, Keane RW, Blume-Peytavi U, Mullins DL, Nusbaum BP, *et al*. Androgen responsive genes as they affect hair growth. *Eur J Dermatol*. 2001; 11(4):304-308.
80. Sawaya ME, Blume-Peytavi U, Mullins DL, Nusbaum BP, Whiting D, *et al*. Effects of finasteride on apoptosis and regulation of the human hair cycle. *J Cut Med Surg*. 2002; 6(1):1-9.
81. Inui S, Fukuzato Y, Nakajima T, Yoshikawa K, Itami S. Identification of androgen-inducible TGF- β 1 derived from dermal papilla cells as a key mediator in androgenetic alopecia. *JID Symposium Proceedings*. 2003; 8(1):69-71.
82. Messenger AG. The control of hair growth: an overview. *J Invest Dermatol* 1993 (Supl.) 101: S4-9.
83. Schweiger ES, Boychenko O, Bernstein RM. Update on the pathogenesis, genetics and medical treatment of patterned hair loss. *J Drugs Dermatol*. 2010; 9(11):1412-1419.
84. Camacho F. Exploración en Tricología. En: Camacho F, Montagna W, eds. *Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo*. Madrid: Editorial Aula Médica 1996; 97-112.
85. Mirmirani P, Huang KP, Price VH. A practical algorithmic approach to diagnosing hair shaft disorders. *Int J Dermatol*. 2011; 50(1):1-12.
86. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, Bergfeld WF, Hordinsky MK, *et al*. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52(2):301-311.
87. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, Finner A, Marmol V, *et al*. European Consensus Group. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol*. 2011; 164(1):5-15.
88. Ceballos Cauto C, Méndez Abad C, Priego Recio C, Hoffner MV, García-Hernández MJ, Camacho FM. Estudio de patrones de implantación pilosa frontal en la mujer española caucásica. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 (en prensa).
89. Nusbaum BP, Fuentefria S. Naturally occurring female hairline patterns. *Dermatol Surg*. 2009; 35(6):907-913.
90. Jung JH, Rah DK, Yun IS. Classification of the female hairline and refined hairline correction techniques for Asian women. *Dermatol Surg*. 2011; 37(4):495-500.
91. Rushton DH. Management of hair loss in women. *Dermatol Clin*. 1993; 11(1):47-53.
92. Rebora A, Guarrera M, Baldari M, Vecchio F. Distinguishing androgenetic alopecia from chronic telogen effluvium when associated in the same patient: A simple noninvasive method. *Arch Dermatol*. 2005; 141(10):1243-1245.
93. Olsen EA. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48(2):253-262.
94. Van Neste D, de Brouwer B, De Coster W. The phototrichogram: analysis of some factors of variation. *Skin Pharmacol*. 1994; 7(1-2):67-72.
95. Birch MP, Messenger JF, Messenger AG. Hair density, hair diameter and prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol*. 2001; 144(2):297-304.
96. Hoffmann R, Happle R. Current understanding of androgenetic alopecia. Part II: clinical aspects and treatment. *Eur J Dermatol*. 2000; 10(5):410-417.
97. Bouhanna P. Le tractiophototrichogramme, méthode d'appréciation objective d'une chute de cheveux. *Ann Dermatol Venereol*. 1988; 115(6-7):759-764.
98. Ferrándiz Pulido L. Dermatoscopia de la alopecia areata. *Monogr Dermatol*. 2010; 23:282-5.
99. Tosti A. Dermoscopy of hair and scalp disorders with clinical and pathological correlations. *Informe Healthcare Ed, Bologna, Italy*, 2007.
100. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, Slowinska M. Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case rep*. 2011; 5(4):82-88.
101. Trüeb RM. Systematic approach to hair loss in women. *JDDG. Journal of the German Society of Dermatology* 2010.

102. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Olszewska M, Rudnicka L. Dermoscopy in female androgenetic alopecia: Method standardization and diagnostic criteria. *Int J Trichol.* 2009; 1:123-30.
103. Galliker NA, Trüeb RM. Value of trichoscopy versus trichogram for diagnosis of female androgenetic alopecia. *Int J Trichol.* 2012; 4(1):19-22.
104. Zhang X, Caulloo S, Zhao Y, Zhang B, Cai Z, Yang J. Female pattern hair loss: Clinico-laboratory findings and trichoscopy depending on disease severity. *Int J Trichol.* 2012; 4(1):23-28.
105. Santiago Sánchez-Mateos JL, Rajadhyaksha M. Fundamentos ópticos de la microscopía confocal de reflectancia. *Monogr Dermatol.* 2010; 23:291-4.
106. Braun-Falco O, Heilgemeir GP. The Trichogram. Structural and functional basis, performance and interpretation. *Sem Dermatol.* 1985; 4:40-51.
107. Serrano Ortega S, Dulanto Campos MC, Simon F, Saucedo R. Valor del diámetro del tallo piloso en la alopecia androgenética femenina. *Actas Dermosifiliogr.* 1994; 85:474-6.
108. Blume U, Ferracin I, Verschoore M, Czernielewski JM, Schaefer H. Physiology of the vellus hair follicle: hair growth and sebum excretion. *Br J Dermatol.* 1991; 124(1):21-28.
109. Van Neste DJ. Contrast enhanced phototrichogram (FTGC): an improved non-invasive technique for measurement of scalp hair dynamics in androgenetic alopecia -validation study with histology after transverse sectioning of scalp biopsies. *Eur J Dermatol.* 2001; 11(4):326-331.
110. Headington JT. Histological findings in androgenic alopecia treated with topical minoxidil. *Br J Dermatol.* 1982; 107 (Suppl 22): 20-1.
111. Whiting DA. The value of horizontal sections of scalp biopsies. *J Cutan Aging Cosm Dermatol.* 1990; 1:165-73.
112. Headington JT. Telogen effluvium. New concepts and review. *Arch Dermatol.* 1993; 129(3):356-363.
113. Whiting DA. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28(5):755-763.
114. Whiting DA. Scalp biopsy as a diagnostic and prognostic tool in androgenetic alopecia. *Dermatol Ther.* 1998; 8:24-33.
115. Hoffmann R, Happle R. Current understanding of androgenetic alopecia. Part II. Clinical aspects and treatment. *Eur J Dermatol.* 2000; 10(5):410-417.
116. Hoffmann R. TrichoScan: A novel tool for the analysis of hair growth in vivo. *J Invest Dermatol Symposium Proceedings.* 2003; 8(1):109-115.
117. Riedel-Baima B, Riedel A. Use of TrichoScan to assess female pattern hair loss. *Dermatol Surg.* 2009; 35(4):651-655.
118. Saraogi PP, Dhurat RS. Automated digital image analysis (TrichoScan®) for human hair growth analysis: Ease versus errors. *Int J Trichol.* 2010; 2:5-13.
119. López V, Martín JM, Sánchez R, Ortega C, Ricart JM. Usefulness of TrichoScan professional in the evaluation of hair loss in females. Report of 180 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(9):1068-1072.
120. Forslind B, Li HK, Malmqvist KG, Wiegler D. Elemental content of anagen hairs in normal caucasian population studies with proton induced X-ray emission (PIXE). *Scan Electron Microsc.* 1986; (1):237-241.
121. De Lacharrière O, Deloche C, Misciali C, Piraccini BM, Vinzenci C, *et al.* Hair diameter diversity. A clinical sign reflecting the follicle miniaturization. *Arch Dermatol.* 2001; 137(5):641-646.
122. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology.* 2010; 56(1):24-38.
123. Magro CM, Rossi A, Poe J, Manhas-Bhutani S, Sadick N. The role of inflammation and immunity in the pathogenesis of androgenetic alopecia. *J Drugs Dermatol.* 2011; 10(12):1404-1411.
124. Camacho FM, López Elorza F, Rodríguez- Rey EM, Coronel- Pérez IM. Prostate-specific antigen levels as hyperandrogenism marker in women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23(2):221-223.
125. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestation of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006; 19(4):210-223.
126. Negri C, Tosi F, Dorizzi R, Fortunato A, Spiazzi GG, *et al.* Antiandrogen drugs lower serum prostate-specific antigen (PSA) levels in hirsute subjects: evidence that serum PSA is a marker of androgen action in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(1):81-84.
127. Escobar-Morreale HF, Serrano-Gotarredona J, Avila S, Villar-Palasi J, Varela C, Sancho J. The increased circulating prostate specific antigen concentrations in women with hirsutism do not respond to acute changes in adrenal or ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:2580-4.
128. Galadari I, Al-Mazroei M, Alkaabi J. Prostatic-specific antigen and idiopathic hirsutism in females. *Int J Dermatol.* 2004; 43(4):275-277.
129. Manetti L, Lupi I, Bogazzi F, Pellegrini G, Precisi A, Grasso I, Nencetti C, Gasperi M, Martino E. Prostate-specific antigen is increased in female patients with Cushing's disease. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25:29-31.
130. Güllü S, Emral R, Asik M, Cesur M, Tonyukuk V. Diagnostic value of prostatic specific antigen in hirsute women. *J Endocrinol. Invest.* 2003; 26(12):1198-1202.
131. Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res.* 2000; 54:251-8.
132. Camacho F, Muñoz MA. HAIRAN syndrome. En: Van Neste D, Randall V, eds. *Hair Research for the Next Millennium.* Amsterdam:Elsevier, 1996; 289-92.
133. Sharp PS, Kiddy DS, Reece MJ, Anyaoku V, Johnston DG, Franks S. Correlation of plasma insulin and insulin-like growth factor-I with indices of androgen transport and metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1991; 35:253-7.
134. Gupta MK. Androgen assessment in hirsutism and alopecia. *Cleve Clin J Med.* 1940; 57(3):292-297.
135. Pugeat M, Crave JC, Elmidani M, Nicolas MH, Garoscio-Cholet M, *et al.* Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991; 40(4-6):841-849.
136. Palacios Mateos JM. Hiperproducción de glucocorticoides. Enfermedad y síndrome de Cushing. En: Palacios-Mateos JM, ed. *Endocrinología y Metabolismo.* Madrid: Paz Montalvo Ed., 1977.
137. Demirci C, Witchel SF. Congenital adrenal hyperplasia. *Dermatol Ther.* 2008; 21(5):340-353.
138. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000; 21(3):245-291.

139. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology and management. *Am J Obst Gynecology*. 1981; 140(7):815-830.
140. Mirmirani P, Hessel NA, Maurer TA, Berger TG, Greenblatt RM, *et al*. Hair changes in women from the Women's Interagency HIV Study. *Arch Dermatol*. 2003; 139(1):105-106.
141. Ludwig E, Montagna W, Camacho F. Alopecia androgenética femenina. En: Camacho F, Montagna W, eds. *Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo*. Madrid: Editorial Aula Médica. 1996; 343-55.
142. Sperling LC, Lupton GP. Histopathology of non-scarring alopecia. *J Cut Pathol*. 1995; 22(2):97-114.
143. Whiting DA. Chronic telogen effluvium: increased scalp hair shedding in middle-aged women. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35(6):899-906.
144. Uno H. The histopathology of the hair loss. Current concepts. Kalamazoo. A scope Pub Upjoh Co. 1988.
145. Chartier MB, Hoss DM, Grant-Kels JM. Approach to the adult female patient with diffuse nonscarring alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(6):809-818.
146. Maffei C, Fossati A, Rinaldi F, Riva E. Personality disorders and psychopathologic symptoms in patients with androgenetic alopecia. *Arch Dermatol*. 1994; 130(7):868-872.

NUEVO



Hidratante Facial Diario **FPS 50**

Tolerancia superior para el cuidado facial diario

- El más alto FPS disponible en un hidratante diseñado específicamente para el rostro
- Hidratación inmediata (1h) y prolongada (sobre 8h)
- El más elevado nivel de protección UVA/UVB gracias a la mezcla óptima de Octisalato / Octocrileno / Oxibenzona / Octinoxato
 - Formulado con dióxido de titanio micronizado que no deja residuo blanco
 - Para todo tipo de pieles
 - Ligero/no graso, base ideal para maquillaje, no comedogénico



con
Bomba

✓ Recomendado por:



Potente Hidratación y Fotoprotección total todos los días