Alopecia y fármacos.

Juan Ferrando, Adriá Gual, Laura Lacueva.

Servicio de Dermatología. Hospital Clínic Universitari de Barcelona, España.

**Resumen:**
La alopecia difusa engloba una serie de cuadros de etiología diversa y mecanismos etiopatogénicos difíciles de precisar. Variados fármacos tienen un papel preponderante en su producción. Se revisa la alopecia o efluvio anagenético, las causas y los múltiples agentes farmacológicos implicados en su producción; ésta es la forma más representativa de la pérdida repentina de cabello, mientras que el efluvio telógeno es la forma más frecuente de alopecia difusa y la más importante después de la alopecia androgenética. Se puntualizan los mecanismos etiopatogénicos más conocidos según Headington y se revisa el amplio arsenal farmacológico que puede causarla.

**Palabras clave:** alopecia difusa y fármacos- alopecia anagenética- efluvio anagenético, efluvio telógeno.

**Abstract:**
Diffuse alopecia includes a series of aspects of varying etiology, as well as ethiopathogenic mechanisms difficult to determine. Several drugs have an important role in its occurrence. Causes of alopecia anagenetic effl uvium are revised, as well as the multiple pharmacologic agents involved in its production. This is the most representative form of sudden hair loss, while telogenic effluvium is the most frequent form of diffuse alopecia, and the most important after androgenetic alopecia. The most widely known ethiopathogenic mechanisms according to Headington are described, and the wide pharmacologic arsenal that can produce them it is revised.

**Key words:** drugs and diffuse alopecia - anagenic alopecia - anagenic effluvium-telogenic effluvium

**Abreviaciones utilizadas:**
- IECAS: Inhibidores enzima convertidor de angiotensina
- ATC: Antidepresivos tricíclicos
- IMAOS: Inhibidores de la monoaminooxidasa
- ADOS: Antidiabéticos orales
- AINES: Antinflamatorios no esteroideos
- AS101: Tellurium

**Introducción**
El concepto de alopecia difusa engloba una serie de cuadros de etiología muy diversa y de mecanismos etiopatogénicos, en muchas ocasiones, difíciles de precisar, que se conocen con el nombre de efluvis (del latín effluvium, que significa “desprendimiento” o “fluir hacia fuera” [120]). Si la disfunción follicular tiene lugar en la fase anagenética o telogénica, podremos hablar de efluvio anagenético o telogénico, respectivamente (Tabla I).

**Efluvio Anagenético**
Es una pérdida brusca, difusa, intensa e incluso masiva de cabello (puede afectar hasta el 80% o el 90%). Se manifiesta pocos días después de haber actuado la causa desencadenante sobre el folículo piloso, lo que produce una disminución o una interrupción del ritmo mitótico de las células matriciales y una detención del ciclo folicular en anágeno. Esta caída de cabellos se denomina “efluvio capilar” o “alopecia anagenética”.

La caída de cabellos es muy evidente tanto para el paciente como para el médico que realiza la exploración, ya que la pilotracción es positiva. Se localiza en todo el cuero cabelludo, cuya piel permanece siempre inalterada y remite al eliminar el motivo que la produjo.

El examen microscópico de los cabellos pone de manifiesto cabellos anagénicos distróficos con tallos proximales rotos o adelgazados y presencia de pigmento en la base. Una historia clínica detallada es fundamental para determinar el origen de esta alopecia. Dentro de las causas más importantes cabe mencionar:
**Enfermedades endocrinológicas:** hipopituitarismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipoparatiroidismo, diabetes mellitus, síndrome de Cushing, síndrome adrenogenital, síndrome poliglandular autoinmune.

**Estados carenciales:** deficiencia de ácidos grasos esenciales (linoleico y linoléico), deficiencias de vitamina C y deficiencias múltiples.

**Otras alteraciones causantes de alopecia difusa son:** homocistinuria, insuficiencia renal crónica, neoplasias, lupus eritematoso sistémico, vasculitis eosinofílica y acuduria crónica hereditaria.

Finalmente hemos de considerar **plantas** (el “coco de mono” o Lechytsia ollaria, y la Leucaena glauca), **tóxicos** (sales de talio, arsenico, bismuto y plomo, cobre y cadmio, ácido bórico y boratos, mercurio y cloropreno), y **fármacos**.

**Fármacos:**

Las alopecias anagénicas por fármacos son las más representativas de la pérdida repentina de cabello. El efuviso es severo y súbito, afectando a la mayor parte del cabello simultáneamente. Habitualmente, no existen otros síntomas que la acompañen y no aparece inflamación follicular ni interfollicular.

Suele implicar más a las mujeres que a los varones. La cabeza está más afectada que otras superficies corporales debido a la larga duración del periodo anagénico y al alto porcentaje de cabellos en anagéno (90%) que hay en cada momento.

Entre los agentes causales merecen mencionarse:

**Antimitóticos (citostáticos, alicantos y antimitabolitios).** Los fármacos antimitóticos provocan alopecia difusa aguda, de intensidad variable, en función de la dosis y la duración del tratamiento. Actúan inhibiendo la mitosis de la matriz follicular, lo cual ocasiona una constricción en el tallo piloso (marcas de Pohl-Pinkus, análogas a las líneas de Beau de las uñas) o una rotura completa del mismo y una detención del crecimiento de los cabellos. Así, los foliculos en anageno entran en catagénio de forma prematura. La pérdida de cabello suele iniciarse al cabo de una o dos semanas de instaurarse la quimioterapia inicial y es más aparente al cabo de uno o dos meses. En algunos casos, se ha observado una repoblación durante la continuidad del tratamiento. El nuevo cabello que aparece puede ser de diferente en color, grosor o textura, y estos cambios pueden persistir durante años.

Se han ensayado diferentes métodos para prevenir este tipo de alopecia. Parece ser que la pérdida de pelo puede minimizarse provocando una hipotermia del cuero cabelludo, mediante la aplicación local de hielo durante los quince minutos anteriores y posteriores a la inyección intravenosa del fármaco. Por otra parte, el *imuvet*, un modificador de la respuesta biológica derivado de la bacteria *Serratia marcescens*, produce una protección frente a la alopecia por dexorurrubica y citosina arabinósido, y la n-acetilcisteína, frente a la alopecia por ciclofosfamida. En ratas, se ha demostrado que el minoxidil protege de la alopecia inducida por citosina arabinósido. Otro trabajo reciente refiere que entre los agentes evaluados en humanos, AS101 y Minoxidil reducen la severidad o acortan la duración de la alopecia inducida por quimioterápicos, pero no puede prevenir la pérdida de pelo. Entre los antimitóticos más importantes cabe destacar:

**Citostáticos.** Colchicina, demecolcina, vimblatina, vincristina, adriaamicina, actinomicina D, dexorubrica, daunorrubrica, citosina arabinósido, docetaxel.

La colchicina y el diacetil-N-metil colchicina o demecolcina son dos alcaloides aislados de la misma planta (Colchicum autumnale) con propiedades antimitóticas similares, utilizadas como antineoplásicos y antitoxinicos. En su caso, la alopecia suele aparecer tras un período largo de tratamiento y la pérdida de cabello persiste durante algunas semanas hasta tres meses siendo reversible, en ocasiones, aunque el paciente siga tomando la medicación.

**Alicantos.** Ciclofosfamida, clorambucil, mostazas nitrogenadas, ciclofosfamida y tiotepa Antimitabolitios. Metotrexate, 6-mercaptopurina y 5-fluoruracilo.

**Otros agentes a tener en cuenta como inductores**
de alopecia anágénica son: asparaginasa, bleomicina, busulfán, cisplátino, dacarbacina, etopósido, hidroxiurea, levamisol, melfalán, paclitaxel y tamoxifeno.

Hipervitaminosis A. Aunque el mecanismo de actuación de la vitamina A sobre el crecimiento del pelo no es bien conocido (parece ser debido a su acción antimitótica y antiqueratinizante) puede observarse que el aumento de los niveles plasmáticos de la misma, da lugar a un síndrome complejo en el que es frecuente, además de las manifestaciones de tipo general, un adelgazamiento progresivo del pelo corporal, de cejas, de pestañas y del cabello, que conduce a una alopecia difusa.

Triparanol e interferón. El triparanol y la fluorobutirofenona (fármaco antipsicótico no relacionado químicamente) alteran la queratinización del tallo piloso por medio de la inhibición de la síntesis de colesterol. En la actualidad, prácticamente no se utilizan estos dos agentes terapéuticos. El interferón, quizá por sus efectos antiproliferativos, también puede provocar alopecia difusa.

Paroxetina. Se ha descrito como desencadenante de efíuvio anágénico y telógénico.

La isoniazida o hidrazida del ácido isonicotínico es considerado todavía el mejor fármaco antituberculoso de que se dispone. Según estudios publicados, induce efíuvio anágénico agudo.

El tratamiento general de las alopecias anágénicas consiste en evitar o eliminar la causa desencadenante.

Se ha descrito que minoxidil al 5% acorta el período de recuperación de la carga de pelo especialmente en las alopecias por tratamiento con antituberculóticos. En un estudio de 2005 se demostró como la solución de calcipotriol antes y durante el tratamiento con quimioterapia no protegía de la aparición de alopecia a pesar de que previamente en 1998 en ratones parecía conseguirse dicho efecto.

Parece ser que el mecanismo de actuación de los antituberculóticos en el fóliculo piloso es en ocasiones sobre la red vascular del mismo (doxorubicina) y en otras induciendo apoptosis en los queratinocitos foliculares.

Efluvio Telógénico

Este cuadro representa la forma más frecuente de alopecia difusa y la más importante, después de la alopecia androgénica, respecto a las alopecias en general.

Es una caída de cabello difusa, reversible y menos brusca que en el caso de la alopecia anágénica aguda, que se presenta de dos a cuatro meses después de haber actuado la causa desencadenante sobre la fase telógénica del fóliculo piloso.

La pérdida de cabello es más evidente para el propio paciente que para el médico, ya que lo que ocurre suele ser escasamente positiva. La pérdida diaria puede ir desde menos de 100 hasta más de 500 cabellos (fisiológicamente caen de 50 a 100 cabellos al día).

Generalmente, nunca se pierde más del 25 % del total, por lo que, en un cuero cabelludo previamente normal habitualmente no se observa calvicie. En ocasiones, aparece sobre una alopecia androgénica femenina y en este caso la calvicie puede hacerse evidente o aumentar.

La historia clínica y la disminución del coeficiente de foliculos en anágén con respecto a los foliculos en telógén es diagnóstico. Los mecanismos etiopatogénicos, según Headington, son los siguientes:

Aceleración del paso de los foliculos pilosos de anágeno a telógeno. Antes de terminar la fase anágénica, muchos foliculos pasan a la fase telógénica que, añadidos a los que les corresponde estar en la fase telógén, provocan una caída notoria del cabello. Parece ser que este mecanismo ocurre en los efíuvios telógénicos vinculados a fármacos (ácido aminosalicílico, danazol, enalaprilo y trimetadiona) y después de estrés y episodios de fiebre elevada.

Paso retardado de anágeno a telógeno. Algunos foliculos alargan la fase anágénica y cuando pasan a la telógénica, se suman a los que fisiológicamente están en esa fase, aumentando la pérdida de cabello sensiblemente. Este mecanismo es el que se observa en la alopecia postparto.

Reducción idiópata de la fase anágénica.

Generalmente, provoca un aumento de caída de cabello discreta pero sostenida.

Pérdida rápida telógénica. En ocasiones, se produce una caída casi inmediata de todos los cabellos que están en período telógénico por acortamiento de esta fase. La causa fundamental son algunos fármacos como la carbamacepina, bromocriptina, cimetidina, levodopa, litio, propranolol, metoprolol y piridostigmina.

Retraso en la fase telógénica. A pesar de la asincronía de los ciclos foliculares, en algunas ocasiones, el recambio capilar del ser humano se aproxima moderadamente a la caída masiva del pelaje de algunos mamíferos al comienzo de la primavera. El resultado es un efíuvio telógénico que suele preocupar sensiblemente a quien lo padece.
La evolución de esta alopecia es autolimitada y se produce la repoblación espontánea en un periodo de 3 a 6 meses. La proporción de foliculos afectados y la intensidad de la alopecia subsiguiente dependerán de la duración e intensidad de la agresión y de la susceptibilidad individual. El tratamiento consiste en evitar el motivo que la origina. Entre las múltiples causas desencadenantes, las más frecuentes son los fármacos (Tabla II), el postparto y la fiebre prolongada.

### Tabla II. Causas más frecuentes de efluvio telógeno inducido por fármacos

<table>
<thead>
<tr>
<th>Fármacos</th>
<th>Causas más frecuentes de efluvio telógeno inducido por fármacos</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Allopurinol</td>
<td>Amizitrilina</td>
</tr>
<tr>
<td>Anticonceptivos orales</td>
<td>Beta-bloqueadores</td>
</tr>
<tr>
<td>Bromocriptina</td>
<td>Carbamacepina</td>
</tr>
<tr>
<td>Carbimazol</td>
<td>Cimetidina</td>
</tr>
<tr>
<td>Clofibrato</td>
<td>Dóxepina</td>
</tr>
<tr>
<td>Heparinas</td>
<td>Indometacina</td>
</tr>
<tr>
<td>Inhibidores ECA</td>
<td>Levodopa</td>
</tr>
<tr>
<td>Litio</td>
<td>Metilíauronio</td>
</tr>
<tr>
<td>Metilergida</td>
<td>Nitrofurantoina</td>
</tr>
<tr>
<td>Penicilamina</td>
<td>Probenecid</td>
</tr>
<tr>
<td>Retinoides</td>
<td>Selénio</td>
</tr>
<tr>
<td>Sulfasalaza</td>
<td>Tinoléx</td>
</tr>
<tr>
<td>Trimetadona</td>
<td>Triparanol</td>
</tr>
<tr>
<td>Yoduros</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Fármacos**

Son muchos los medicamentos que pueden ser responsables de un efluvio telógeno según dosis y susceptibilidad del paciente. La caída de pelo inducida por fármacos es generalmente reversible.

Además, la lista se ha incrementado en los últimos años gracias a que el conocimiento de la fi siopatología de la infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) ha permitido importantes avances en el tratamiento de la enfermedad con los llamados fármacos antirretrovirales.

Entre las diferentes drogas antirretrovirales aprobadas para el tratamiento del SIDA (síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida) que comprenden la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad AntiRetroviral (TARGA) disponible desde 1996, existen algunas que se han relacionado con la pérdida difusa del cabello. Entre ellas cabe mencionar:

- Entre los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, no parece que exista una relación fehaciente entre el fármaco y la alopecia.
- Entre los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos, debe mencionarse como causante de alopecia difusa el **Efavirenz**.
- Entre los inhibidores de la proteasa, podemos mencionar como alopeciantes: **Indinavir, Amprenavir y Atazanavir**.
- Entre los inhibidores de la fusión, existe poca literatura al respecto con el tiempo, se están evidenciando más fármacos antirretrovirales causantes de ef luvios como lamivudina, lopinavir y ritonavir. Así mismo otros antiviricos con capacidad reproducir alopecia son: aciclovir, manadatina, foscarnet, ganciclovir, ribavirina y lamivudina.

Clásicamente reconocemos múltiples fármacos causantes de efluvio telógeno, que agrupados por grupos terapéuticos resultan más fáciles de estudiar y recordar (Tabla III).

**ADDENDA: Hipertricosis por fármacos**

- **ANTIBIOTICOS**: Estreptomicina
- **ANTIINFLAMATORIOS**: Benoxaprofen
- **Glucocorticoides**: Vasodilatadores
- **DIURÉTICOS**: Diazóxido
- **Minoxidil**: Acetazolamida
- **DIURETICOS**: Antiepilepticos
- **BBBFentoina (difenilhidantoina)**
- **INMUNOSUPRESORES**: Ciclosporina A
- **ANTIFOTOSENSIBILIZANTES**: Trietimpsoraleno
- **METOXIPSORALENO**: Antisepticos
- **HEXACLOROBENCENO**: Antagonistas
<table>
<thead>
<tr>
<th>Tabla III. Fármacos causantes de Efluvio Telogénico por Grupos Terapéuticos (excepto antivíricos)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>AI NES</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Acetaminofeno</td>
</tr>
<tr>
<td>Diclofenaco</td>
</tr>
<tr>
<td>Dif unisal</td>
</tr>
<tr>
<td>Etodolac</td>
</tr>
<tr>
<td>Fenoprofeno</td>
</tr>
<tr>
<td>Ibuprofeno</td>
</tr>
<tr>
<td>Indometacina</td>
</tr>
<tr>
<td>Naproxeno</td>
</tr>
<tr>
<td>Salicilatos (AAS)</td>
</tr>
<tr>
<td>Paracetamol</td>
</tr>
<tr>
<td>Antituberculosisos</td>
</tr>
<tr>
<td>Ácido aminosalicílico</td>
</tr>
<tr>
<td>Isoniácia</td>
</tr>
<tr>
<td>Etambutol</td>
</tr>
<tr>
<td>Etionamida</td>
</tr>
<tr>
<td>Anticoagulantes</td>
</tr>
<tr>
<td>Heparinas de bajo peso molécula:</td>
</tr>
<tr>
<td>Enoxaparina</td>
</tr>
<tr>
<td>Tinzaparina</td>
</tr>
<tr>
<td>Antiepilepticos</td>
</tr>
<tr>
<td>Ácido valproico</td>
</tr>
<tr>
<td>Carbamacepina</td>
</tr>
<tr>
<td>Etoposidina</td>
</tr>
<tr>
<td>Fentoina</td>
</tr>
<tr>
<td>Clonacepan</td>
</tr>
<tr>
<td>Lamotrigina</td>
</tr>
<tr>
<td>Antiúricos (31)</td>
</tr>
<tr>
<td>Amfotericina B</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Referencias Bibliográficas


Colecga Dermatólogo:

La Revista Dermatología Venezolana representa el medio donde podemos compartir nuestras experiencias profesionales con el resto de la comunidad científica.

Por ello, te invitamos a participar a participar enviándonos tus trabajos, libres o de revisión, comunicaciones breves o cualquier material que consideres útil para la comunidad dermatológica... ¡contamos con tu apoyo!

Más información en la página 2, también puedes entrar en

www.svdcd.org.ve

o envíanos tus trabajos o comentarios a la dirección de correo electrónico
editor.revista@gmail.com