

# Evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento tópico y del tratamiento oral en la alopecia androgenética y hormonal

Jeanet Espinosa Bautista,\* Juan Carlos Rentería Covarrubias,\* José Antonio Alejo García\*\*

## RESUMEN

**Antecedentes:** Actualmente se utiliza ampliamente la combinación de finasteride y dutasteride por vía oral y la aplicación de minoxidil por vía tópica para el tratamiento de la alopecia androgenética. Sin embargo, pocos estudios –a excepción de los llevados a cabo en modelos animales– han mostrado la efectividad y seguridad de la combinación de varios tratamientos. En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad de la aplicación de minoxidil por vía tópica y el régimen oral de finasteride y dutasteride durante un periodo de 65 semanas. **Métodos:** Este es un ensayo clínico no aleatorizado, sin cegamiento; la evaluación fue realizada por el médico tratante en cada consulta, auxiliándose de la inspección de fotografías secuenciales. Así mismo, se realizó un análisis de las imágenes digitalizadas al término del estudio por medio de la comparación de sus histogramas. **Resultados:** Mediante el análisis llevado a cabo, se identificaron únicamente 3 (6.8%) pacientes cuyos cambios no fueron significativos. Respecto a la seguridad de los tratamientos utilizados durante este estudio, solamente un paciente reportó problemas de disfunción sexual, a quien se le indicó una determinación de antígeno prostático. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos sugieren que la combinación del tratamiento tópico y el régimen oral promueve el crecimiento de cabello nuevo. Así mismo, la evaluación de la eficacia mediante el análisis de las imágenes digitalizadas proporcionó datos cuantitativos que permitieron comparar diferentes grupos de pacientes, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

**Palabras clave:** Alopecia androgenética, minoxidil, finasteride, dutasteride.

**Nivel de evidencia:** II.

*Evaluation of the efficacy and safety of topical and oral treatments on hormonal and androgenetic alopecia*

## ABSTRACT

**Background:** The combination of oral finasteride and dutasteride with topical minoxidil is currently widely used in the treatment of androgenetic alopecia. However, few studies –with the exception of those carried out in animals– have shown the effectiveness and safety of the combination of several treatment models. In this study, the efficacy and safety of applying topical minoxidil and an oral medication like finasteride and dutasteride scheme over a period of 65 weeks were evaluated. **Methods:** This is a nonrandomized, unblinded clinical trial; the assessment was made by the attending physician at each visit, with the help of the inspection of sequential shots. An analysis at the end of the study of the digitized images by comparing their histograms was performed. **Results:** Through the analysis conducted, we identified only three (6.8 %) patients whose changes were not significant. Regarding the safety of the treatments used in this study, only one patient reported sexual dysfunction problems; a determination of PSA was indicated. **Conclusions:** The results suggest that the combination of topical and oral treatment regimens promotes the growth of new hair. Likewise, the assessment of their effectiveness by analyzing digitized images provided quantitative data that allowed comparing different groups of patients; no statistically significant differences were found between them.

**Key words:** Androgenetic alopecia, minoxidil, finasteride, dutasteride.

**Level of evidence:** II.

www.medigraphic.org.mx

\* Cirujano Plástico y Reconstructivo.

\*\* Médico Cirujano y Partero.

Recibido para publicación: 25/06/2012. Aceptado: 21/02/2014.

Correspondencia: Jeanet Espinosa Bautista

Carlos Graef Fernández Núm. 154-514,

Col. Tlaxala Santa Fe, Del. Cuajimalpa de Morelos, 05300, México, D.F.

E-mail: jeanetcolombia@yahoo.com.mx

## Abreviaturas:

AGA = Alopecia androgenética.

DHT = Dihidrotestosterona.

FDA = Administración de alimentos y fármacos.

HPB = Hiperplasia prostática benigna.

## INTRODUCCIÓN

El cabello tiene varias funciones: mantener el calor corporal de la cabeza, proteger la cabeza de la luz del sol, del frío, de lesiones y de rayos ultravioleta.<sup>1</sup> La pérdida del cabello o alopecia es un trastorno común que, además de afectar estas funciones, tiene un impacto psicológico en el individuo y en sus interacciones sociales.<sup>2</sup>

Entre las hormonas que modulan el crecimiento del cabello están los estrógenos, las hormonas tiroideas, los glucocorticoides, los retinoides, la prolactina, la hormona del crecimiento y los andrógenos. Las formas más comunes de alopecia son la areata –que es una forma inflamatoria con un componente autoinmune, el efluvio telógeno–, la alopecia inducida por quimioterapia y la androgenética (AGA).<sup>3</sup>

La AGA es una enfermedad progresiva caracterizada por adelgazamiento del cabello en hombres y mujeres genéticamente susceptibles.<sup>4</sup> Se ha sugerido que la dihidrotestosterona (DHT, andrógeno que se forma por la conversión periférica de testosterona por la enzima 5-alfa-reductasa) está implicada en la patogénesis, pues se ha reportado la ausencia de calvicie en varones con una deficiencia de la enzima 5-alfa-reductasa tipo II.<sup>5</sup> En un estudio clínico, se encontró una disminución de DHT en los niveles séricos y en el cuero cabelludo tras la administración de finasteride, un inhibidor de la enzima 5-alfa-reductasa del tipo II.<sup>6</sup> Asimismo, se han reportado concentraciones más altas de la enzima 5-alfa-reductasa tipo I y II en los folículos pilosos de regiones sin cabello que en aquellas regiones con cabello.<sup>7</sup>

La AGA afecta al 30% de los hombres de 30 años y al 50% de los hombres de 50 años, mientras que alrededor del 25 al 38% de las mujeres padece de alopecia de patrón femenino.<sup>8,9</sup>

Los patrones de calvicie masculinos van desde la recesión del cabello desde la línea de implantación y pérdida del cabello sobre el vértice craneal hasta un patrón de calvicie completo.<sup>10</sup> En mujeres, se ha observado una reducción difusa de la densidad del cabello sobre la corona y la región frontal, pero, a diferencia de en los hombres, se ha reportado una preservación de la línea de implantación frontal del cabello y pocos casos de calvicie en el vértice craneal.<sup>11,12</sup>

Los patrones de calvicie femenina y masculina están caracterizados por una disminución en el tamaño del folículo piloso, una disminución en la duración de la fase anágena y un incremento en el porcentaje de

folículos pilosos en la fase telógena.<sup>13</sup> Estos cambios conducen a folículos pilosos desprovistos de pelo o pelos muy pequeños, así como cabellos miniaturizados que carecen de pigmentación.<sup>14</sup>

Respecto al tratamiento médico, se ha utilizado el minoxidil vía tópica<sup>4,15</sup> y el finasteride y dutasteride por vía oral.<sup>6,16-21</sup>

Esta investigación tiene como propósito determinar si existe un incremento significativo en la inducción del crecimiento de nuevo cabello con la aplicación de minoxidil por vía tópica y el régimen oral de finasteride y dutasteride durante un periodo de 65 semanas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Se trata de un estudio clínico retrospectivo con grupos cruzados;<sup>22</sup> los criterios de inclusión son hombres y mujeres de 20 a 70 años con diagnóstico de alopecia androgenética. El grado de alopecia para las pacientes femeninas se determinó de acuerdo con la escala Ludwig,<sup>12</sup> y mediante la escala de Norwood en el caso de los pacientes masculinos.<sup>23</sup> En la historia clínica se recabó información sobre antecedentes familiares de alopecia, padecimientos crónicos y tiempo de aparición de la calvicie; en las mujeres, adicionalmente se realizó un interrogatorio sobre las características de su menstruación. En el examen clínico se buscó la presencia de cabellos miniaturizados, cabellos cortos y folículos pilosos sin pelo. No se realizaron estudios adicionales de diagnóstico.

Se excluyeron aquellos pacientes que utilizaban medicamentos o agentes que pudieran promover la restauración del cabello, uso concomitante de esteroides, vasodilatadores, antihipertensivos, bloqueadores de los canales de calcio, fármacos antiepilépticos, agentes citotóxicos. También se excluyó del estudio a las mujeres embarazadas.<sup>21</sup>

El tratamiento para todos los pacientes fue el siguiente:

- Champú Neocrin anticaída + una gragea de estradiol de 2 mg disuelta en el champú. Modo de uso: Aplicación sobre el cuero cabelludo de lunes a sábado.
- Champú Neocrin anticaspas. Modo de uso: Aplicación sobre el cuero cabelludo el día domingo.
- Biotina, cápsulas 5 mg. Modo de uso: Tomar una cápsula vía oral una vez al día.
- Dutasteride, cápsulas 0.5 mg. Modo de uso: Tomar una cápsula vía oral una vez a la semana.

- Finasteride, tabletas 5 mg. Modo de uso: Tomar 1/4 de tableta vía oral dos veces a la semana.

Además, de acuerdo con la severidad de la alopecia –que se valoró con la escala de Norwood o Ludwig–, los pacientes se aplicaron sobre el cuero cabelludo cada 12 horas una de las cuatro fórmulas que a continuación se indican:

Grupo A	Fórmula 1: minoxidil 5%, phytantriol 0.02%, propilenglicol 10% y vitamina E 1%
Grupo B	Fórmula 2: minoxidil 5%, phytantriol 0.02% y propilenglicol 10%
Grupo C	Fórmula 3: minoxidil 5%, phytantriol 0.02% y propilenglicol 20%
Grupo D	Fórmula 4: minoxidil 5%, phytantriol 0.03% y propilenglicol 30%

#### Evaluación de la eficacia de los tratamientos

La eficacia de las fórmulas A, B, C o D y el tratamiento oral en cada uno de los grupos de pacientes que se trataron fue evaluada por el médico tratante en cada consulta auxiliándose de la inspección de fotografías secuenciales. Al término del ensayo clínico, se realizó el análisis de las imágenes digitalizadas por medio de un método descrito por Gibbons (1986).<sup>24</sup>

#### Seguridad y tolerabilidad

En cada consulta se evaluó la ocurrencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento, entre ellos, disminución en la libido, disfunción eréctil y problemas en la eyaculación.

#### Análisis de las imágenes

A todos los pacientes se les tomaron diferentes imágenes globales antes del inicio del tratamiento y en cada consulta secuencial. Las fotografías a color fueron realizadas con una cámara digital de alta precisión de 7.2 megapíxeles. En las sesiones fotográficas se siguieron algunas recomendaciones sugeridas por Canfield,<sup>25</sup> por ejemplo, se utilizó un fondo azul, se cuidaron las condiciones de iluminación, la posición del paciente y la distancia a la cámara en cada toma para disminuir las variaciones de estos factores. A pesar de estas precauciones, en algunas secuencias de fotografías se encontró una variabilidad en la iluminación, por lo cual fue neces-

sario llevar a cabo algunos ajustes en las imágenes a fin de poder compararlas. Luego, las imágenes a color se convirtieron a escala de grises. En esta escala de 256 niveles, cada píxel tiene un valor equivalente en la escala de gris, que va desde el negro, variando gradualmente en tonalidad hasta llegar al blanco. Aquellas regiones con sombras grises pueden ser interpretadas como regiones con cabello, mientras que las imágenes con una proporción de sombras más claras pueden ser interpretadas como regiones de piel.

El análisis para cada fotografía fue restringido a una muestra del cuero cabelludo, misma región que fue evaluada para todas las imágenes que pertenecen a una secuencia. De estas zonas de estudio, cuya resolución fue de 72 píxeles/pulgada, se obtuvieron sus respectivos histogramas. Los histogramas representan el número de píxeles en la imagen que existen para cada una de las distintas tonalidades de grises.

Para determinar si hay cambios significativos en la cantidad de cabello antes y después del tratamiento comparamos los histogramas obtenidos en las consultas subsecuentes contra el histograma obtenido en la primera consulta mediante una prueba no paramétrica, ya que los datos no tenían una distribución normal.<sup>26</sup>

Para realizar los ajustes en las imágenes y llevar a cabo el análisis se utilizó el software Matlab versión 7.11.0.584 (R2010b).

#### RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo en 44 pacientes, en un rango de edades de 20 a 67 años. La mayoría de los pacientes estudiados fueron hombres (n = 40, 90.9%) y cuatro pacientes fueron mujeres (9.1%). El seguimiento de los pacientes se realizó a lo largo de 52 semanas, mientras que sólo un total de 30 pacientes completaron el estudio hasta las 65 semanas. La edad al inicio de los síntomas en los pacientes masculinos fue de 40.6 años  $\pm$  1.48 semanas, y en las pacientes femeninas, de 48 años  $\pm$  3.94 semanas. Respecto a los antecedentes, el 63.6% de los pacientes tienen antecedentes familiares de alopecia, y siete de los pacientes (15.9%) padece alguna enfermedad crónica. En relación con los antecedentes ginecológicos de las pacientes femeninas, dos (50%) están en la menopausia, una de las pacientes tiene ciclos menstruales irregulares, y que las características del ciclo menstrual de la última son normales.

Cada paciente recibió el tratamiento oral (ver métodos) y se le asignó una de las cuatro fórmulas

descritas de acuerdo con su grado de alopecia. En el cuadro I se muestra el número de pacientes tratados con cada fórmula en cada visita.

**Cuadro I.** Número de pacientes por fórmula.

Consulta	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C	Fórmula D
Primera	2	2	15	29
Segunda	0	7	12	34
Tercera	0	17	16	36
Cuarta	0	14	16	24
Quinta	0	8	2	7



**Figura 1.**

Vistas globales utilizadas para evaluar la eficacia del tratamiento. Identificación del paciente: (A) frontal, (B) vértice craneal, (C) coronal, (D) perfil derecho, y (E) perfil izquierdo.

En la figura 1 se muestran las diferentes vistas globales que se le tomaron a cada paciente por consulta: figura 1A, identificación del paciente, 1B, arriba, 1C, frontal, 1D, perfil derecho, 1E, perfil izquierdo. Después de la consulta basal, se citó a los pacientes para valorar la evolución de los tratamientos.

En la figura 2A se muestra una vista frontal de un paciente en la consulta 0, en la figura 2D, una fotografía a los 60 días de la primera consulta, y en la figura 2G, una fotografía a los 367 días. El recuadro rojo en cada fotografía muestra una zona del cuero cabelludo que se estudió para evaluar la eficacia del tratamiento (figuras 2B, 2E y 2H). En las figuras 2C, 2F y 2I se muestran sus histogramas en la escala de grises respectiva. Nótese que la distribución del histograma de la figura 2C, que fue obtenido a partir de la imagen de la primera consulta, tiene tonalidades de grises más claras (colores más claros, niveles de grises más altos), a diferencia de los histogramas obtenidos después del tratamiento, figuras 2F y 2I (colores más oscuros, niveles de grises más bajos).

Para determinar si hay alguna diferencia después del tratamiento con base en los histogramas, en cada paciente se comparó el histograma obtenido en la primera consulta contra el histograma obtenido en la segunda, tercera, y/o cuarta consulta. Si el tratamiento no tiene ningún efecto, entonces la distribución del histograma en las imágenes pretratamiento y posttratamiento será similar; por el contrario, en aquellos casos en los cuales se observen cambios después del tratamiento, se espera que estas distribuciones sean diferentes. Mediante este análisis se identificaron únicamente tres (6.8%) pacientes cuyos cambios no fueron significativos después del tratamiento con las fórmulas; dos en el grupo de pacientes tratados con la fórmula C y un paciente en el grupo de la fórmula D; en el resto de los pacientes, la inducción de cabello nuevo revisada a través de las fotografías secuenciales fue significativa desde la segunda consulta (120 días, y los cambios se mantuvieron significativos a lo largo de las evaluaciones [Mann-Whitney test,  $p < 0.05$ ].<sup>26</sup>

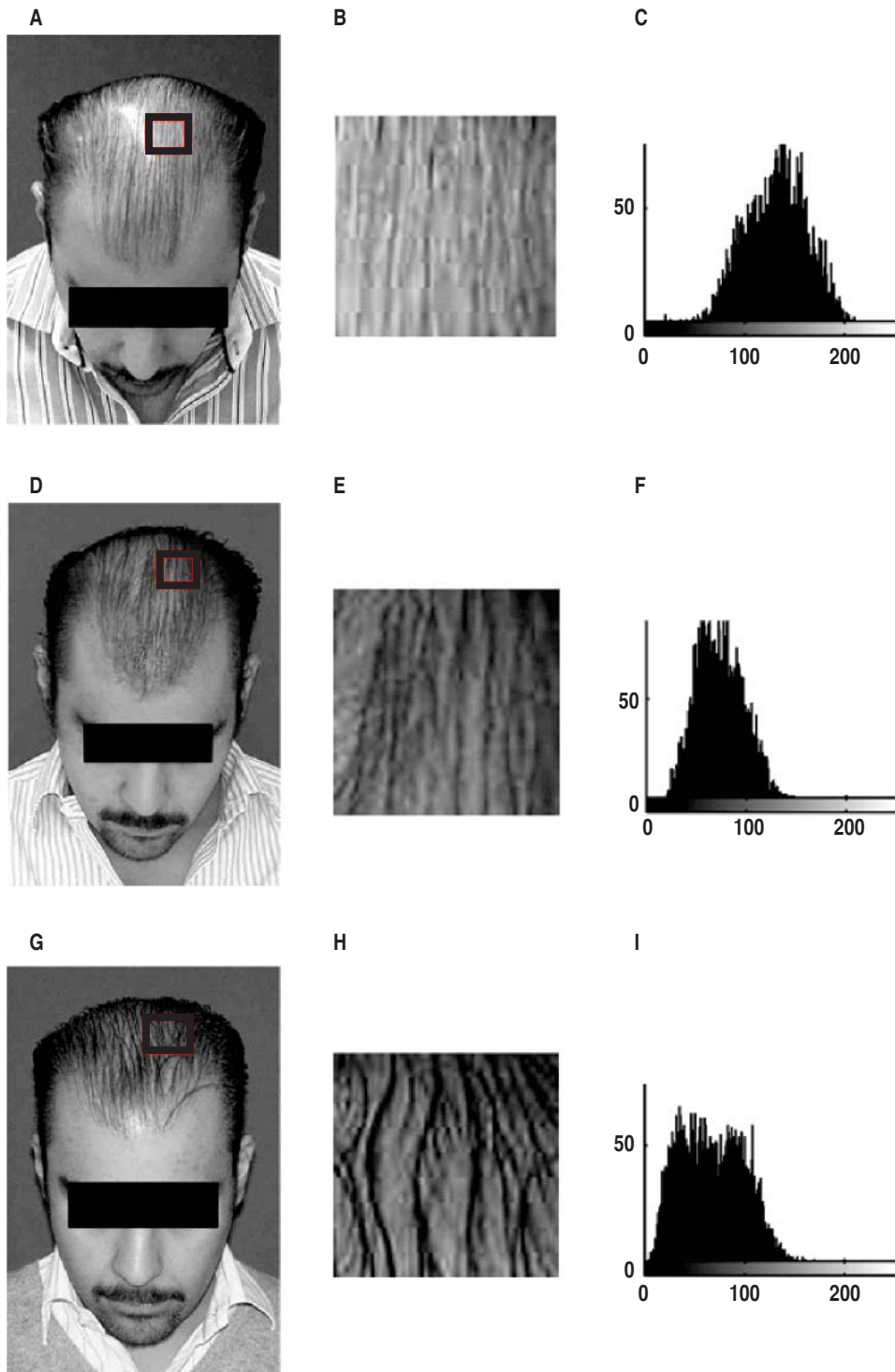
Respecto a la seguridad de los tratamientos utilizados durante este estudio, solamente un paciente reportó problemas de disfunción sexual; a éste se le indicó una determinación de antígeno prostático.

## DISCUSIÓN

La alopecia androgénica es una enfermedad cuya incidencia aumenta con la edad y repercu-

te en la calidad de vida de los sujetos. Los tratamientos aprobados por la FDA para la AGA son el minoxidil tópico y el finasteride por vía oral. El dutasteride se ha utilizado en algunos ensayos

clínicos para el tratamiento de la alopecia androgénica, aunque la FDA sólo ha aprobado su uso para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.



**Figura 2.**

Documentación fotográfica de la primera consulta y subsecuentes. (A, D y G) Vistas frontales obtenidas durante la primera consulta, a los 60 días y a los 367 días, respectivamente. (B, E y H) Muestras de estudio a partir de las fotos de las figuras A, D y G con recuadros. (C, F e I) Los histogramas de frecuencias en la escala de grises generados a partir de las figuras B, E y H. En el eje de las abscisas se muestran unidades en la escala de grises. Valores bajos están asociados con tonalidades oscuras de grises mientras que valores altos están asociados con tonalidades claras de grises.

El minoxidil es un vasodilatador oral utilizado para el tratamiento de la hipertensión arterial; no obstante, se reportaron casos frecuentes de crecimiento de cabello nuevo en regiones calvas.<sup>27,28</sup> Respecto al mecanismo de acción del minoxidil, se ha sugerido que causa una terminación prematura del telógeno y, probablemente, una prolongación de la fase anágena.<sup>29,30</sup>

El finasteride es un inhibidor de la enzima 5-alfa-reductasa de tipo II que inhibe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona. La dihidrotestosterona es un andrógeno que se ha implicado en la alopecia androgenética.<sup>31</sup> El tratamiento de finasteride a dosis de 1 mg fue aprobado en diciembre de 1997 por la FDA (Administración de Alimentos y Fármacos, por sus siglas en inglés).<sup>21</sup>

El dutasteride es un inhibidor de la enzima 5-alfa-reductasa tipos I y II. Se ha utilizado en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB) en dosis de 0.5 mg hasta por cuatro años.<sup>32</sup> Recientemente, se ha reportado un incremento en el crecimiento de cabello nuevo en pacientes recibiendo dutasteride y una reducción de los niveles de DHT en el cuero cabelludo de estos pacientes.<sup>18,33</sup>

La eficacia y la seguridad de cada uno de estos tratamientos por separado se han valorado tanto en animales de experimentación como en humanos; sin embargo, pocos estudios –a excepción de los llevados a cabo en modelos animales– han mostrado la efectividad y seguridad de la combinación de varios tratamientos.

Previamente se ha evaluado en otros ensayos clínicos la tolerancia y eficacia de cada uno de estos tratamientos por separado; no obstante, en pocos trabajos se han estudiado los efectos de dos o más de estos productos administrados de manera simultánea.<sup>34</sup> Es importante determinar si existen cambios en la tolerabilidad, eficacia y seguridad al combinar estos tratamientos, ya que es probable que al interaccionar disminuya la tolerabilidad de los productos.

En el caso de esta investigación se estudió la eficacia y tolerabilidad del régimen oral de finasteride y dutasteride y de la aplicación de minoxidil por vía tópica para el tratamiento de pacientes con alopecia androgenética. El seguimiento de los pacientes se realizó a lo largo de 52 semanas ( $n = 44$ , 100%), mientras que sólo un total de 30 (68.2%) pacientes completaron el estudio hasta las 65 semanas. En cada consulta de seguimiento se les tomaron a los pacientes diferentes imágenes globales, mismas

que fueron utilizadas para evaluar la eficacia del tratamiento por parte del médico tratante. Al término del estudio, se obtuvieron los histogramas de las imágenes control o basales tomadas antes del inicio del tratamiento y se compararon contra los histogramas obtenidos después del tratamiento. A partir de este análisis, se encontraron cambios significativos en la inducción de cabello nuevo en 41 (93.2%) pacientes desde la primera consulta subsecuente (120 días o semana 16). En otros estudios clínicos se han reportado cambios significativos desde la semana 12 bajo el régimen de finasteride a dosis de 1 mg, desde la semana seis con la aplicación de minoxidil en el cuero cabelludo,<sup>21</sup> y hasta los seis meses en pacientes bajo tratamiento con dutasteride;<sup>18</sup> sin embargo, es importante destacar que los reportes respecto al inicio de la eficacia de los tratamientos varían incluso para el mismo producto y dosis. Estas diferencias pueden deberse a que los métodos utilizados para cuantificar los cambios inducidos por los tratamientos contra la alopecia cambian de estudio a estudio. En otros casos, los métodos no están estrictamente validados; tal es el caso del tricograma, en el que se ha comprobado que las mediciones varían en función del investigador que las esté realizando, además de que resulta incómodo para los pacientes; en el caso de la biopsia, la examinación microscópica del cuero cabelludo proporciona datos precisos, pero constituye una técnica invasiva poco adecuada para monitorear pacientes durante largos periodos de tiempo; en otros casos, la metodología exige un conteo del cabello a mano, el cual puede ser tedioso; mientras que en otros estudios clínicos se ha validado la eficacia de los tratamientos por medio de los reportes subjetivos del paciente y del médico tratante.<sup>19</sup> Es cierto que estas herramientas proporcionan datos importantes para evaluar los efectos de los fármacos, pero se pueden obtener resultados sesgados y, además, resulta difícil realizar comparaciones entre diferentes tratamientos. Por otro lado, las fotografías globales constituyen una herramienta invaluable para la valoración de la inducción de cabello nuevo, ya que permiten obtener un registro permanente a partir del cual se pueden estudiar los cambios postratamiento; además, en los últimos años se han realizado avances en las técnicas para detectar cambios en las imágenes a través de herramientas computacionales.<sup>24</sup> En este sentido, creemos que es importante que en investigaciones futuras –o inclusive en el mismo consultorio– se incorporen herramientas basadas en el

análisis de imágenes digitalizadas para la determinación de cambios significativos, como se realizó en esta investigación.<sup>35</sup>

En cuanto a la incidencia de efectos adversos relacionados con la administración de los medicamentos, solamente uno de los pacientes reportó problemas de disfunción sexual; este hallazgo es similar a los reportados en estudios clínicos realizados por separado.

## CONCLUSIÓN

La combinación del régimen oral de finasteride y dutasteride más la aplicación de minoxidil por vía tópica para el tratamiento de los pacientes con alopecia androgenética es eficaz, y esta mejoría se mantiene a lo largo del periodo de estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Stough D, Stenn K, Haber R, Parsley WM, Vogel JE, Whiting DA et al. Psychological effect, pathophysiology, and management of androgenetic alopecia in men. *Mayo Clinic Proceedings*. 2005; 80: 1316-1322.
- Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2002; 4: 1-11.
- Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med*. 1999; 341: 491-497.
- Price VH, Menefee E, Strauss PC. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia after application of 5 and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41: 717-721.
- Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5 $\alpha$ -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*. 1974; 186: 1213-1215.
- Drake L, Hordinsky M, Fiedler V, Swinehart J, Unger WP, Cotterill PC et al. The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41: 550-554.
- Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 $\alpha$ -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*. 1997; 109: 296-300.
- Birch MP, Messenger JF, Messenger AG. Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol*. 2001; 144: 297-304.
- Sinclair RD, Dawber RP. Androgenetic alopecia in men and women. *Clin Dermatol*. 2001; 19: 167-78.
- Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1951; 53: 708-728.
- Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: S70-80.
- Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977; 97: 247-254.
- Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med*. 2001; 7: 293-301.
- Whiting D. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28: 755-763.
- Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, Dunlap F, Kantor I, Pandya AG et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5 and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50: 541-553.
- Whiting DA, Waldstreicher J. Measuring reversal of hair miniaturization in androgenetic alopecia by follicular counts in horizontal sections of serial scalp biopsies: results of finasteride 1 mg treatment of men and postmenopausal women. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999; 4: 282-284.
- Bunagan MJKS. Medical treatment of hair loss. In: Pathomvanich D, Imagawa K et al. *Hair restoration surgery in Asians*. 1st ed. Springer; 2010. pp. 65-69.
- Eun HC, Kwon OS, Yeon JH, Shin HS, Kim BY, Ro BI et al. Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63: 252-258.
- Mella JM, Perret MC, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2010; 146: 1141-1150.
- Otberg, N, Restrepo I, Shapiro R. Possibilities and limitations for reversal of age-related hair loss. In: Trüeb RM, Tobin DJ et al. *Aging hair*. Berlin: Springer; 2010. pp. 193-205.
- Price VH, Menefee E, Sanchez M, Kaufman KD. Changes in hair weight in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride (1 mg daily): three- and 4-year results. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 71-74.
- Diggle P, Heagerty P, Liang K-Y, Zeger S. *Analysis of longitudinal data*. 2nd ed. USA: Oxford University Press; 2002.
- Norwood O. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J*. 1975; 68: 1359-1365.
- Gibbons RD, Fiedler-Weiss VC, West DP, Lapin G. Quantification of scalp hair—a computer aided methodology. *J Invest Dermatol*. 1986; 86: 78-82.
- Canfield D. Photographic documentation of hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatol Clin*. 1996; 14: 713-721.
- Siegel S, Castellan NJ. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. New York: McGraw Hill; 1988.
- Burton JL, Marshall A. Hypertrichosis due to minoxidil. *Br J Dermatol*. 1979; 101: 593-595.
- Zappacosta AR. Reversal of baldness in patient receiving minoxidil for hypertension. *N Engl J Med*. 1980; 303: 1480-1481.
- Han JH, Kwon OS, Chung JH, Cho KH, Eun HC, Kim KH. Effect of minoxidil on proliferation and apoptosis in dermal papilla cells of human hair follicle. *J Dermatol Sci*. 2004; 34: 91-98.
- Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol*. 2004; 150: 186-194.
- Kaufman K. Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatol Clin*. 1996; 14: 697-711.
- Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, Freedman S, Tuttle J, Gittleman M et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2004; 63: 709-715.
- Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, Stough D, Hobbs S, Ellis ML et al. The importance of dual 5 $\alpha$ -reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a

- randomized placebo-controlled study of dutasteride *versus* finasteride. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 1014-1023.
34. Diani AR, Mulholland MJ, Shull KL, Kubicek MF, Johnson GA, Schostarez HJ et al. Hair growth effects of oral administration of finasteride, a steroid 5 alpha-reductase inhibitor, alone and in combination with topical minoxidil in the balding stump-tail macaque. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 345-350.
35. Hoffmann R. TrichoScan: a novel tool for the analysis of hair growth *in vivo*. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2003; 8 (1): 109-115.