

ALOPECIA POR ACENOCUMAROL. A PROPÓSITO DE TRES CASOS

Poquet Jornet, J. E.*, *Doctor en Farmacia*; Palés Argullós, A.***, *Doctor en Medicina*;
Portis Espinosa, M. T.***, *Doctora en Medicina*.

* Servicio de Farmacia. ** Servicio de Hematología. *** Servicio de Cardiología.
Hospital ASEPEYO. San Cugat del Vallés (Barcelona).

Palabras clave:

Alopecia. Warfarina. Acenocumarol. Ubidecarenona.

Resumen:

Acenocumarol es un anticoagulante oral estructuralmente similar a warfarina que puede provocar alopecia en algunos pacientes. La alopecia es descrita en el prospecto del producto, aunque se presenta en pocos pacientes. Presentamos los casos de dos pacientes varones y una mujer que desarrollaron alopecia por acenocumarol después de recibir tratamiento durante algunos meses. Ambos pacientes recibieron diversos tratamientos tópicos para favorecer el crecimiento de su cabello, aunque todos ellos se mostraron ineficaces. Hay información sobre la utilidad de ubidecarenona por vía oral para revertir el curso de la alopecia, aunque esta acción sólo se mantuvo durante la administración de la misma. Cuando se aplicó el algoritmo de Karch-Lasagna la causalidad fue definida como definitiva en todos los pacientes.

**ACENOCOUMAROL-INDUCED ALOPECIA:
REPORT OF THREE CASES**

Key words:

Alopecia. Warfarin. Acenocumarol. Ubidecarenone.

Summary:

Acenocumarol is an oral anticoagulant with a similar structure to warfarin that could produce alopecia in some patients. Alopecia is mentioned in

the product insert, but it happens rarely. We present three clinical cases (two men and one woman) who developed reversible alopecia after the treatment with acenocumarol during a few months. Two of them received several topical treatments in order to grow their hair, but all of them seemed to be ineffective. There is some notice about the utility of oral ubidecarenone for reverting the alopecia, but this action was only maintained during the administration of the ubidecarenone. When the algorithm of Karch-Lasagna was applied the association was found definitive in all patients.

Farm Hosp 2000;24(5):314-318

INTRODUCCIÓN

El objetivo de la farmacovigilancia es promover la mayor seguridad en la utilización de los medicamentos. Para ello es imprescindible el trabajo combinado entre los diferentes integrantes del equipo de salud que integran la atención al paciente (1). El marco legal que define la utilidad de la farmacovigilancia viene marcada por la Ley del Medicamento, que recoge el deber de comunicar los efectos inesperados o tóxicos para las personas o la salud pública que pudieran haber sido causadas por los medicamentos, siendo de obligatorio cumplimiento para todos los profesionales de la salud (2).

El trébol cloroso o trébol de olor se plantó en las praderas de Dakota y en Canadá a principios de siglo porque florecía en suelo pobre y sustituía al maíz como alimento para el ganado. En 1924, Schofield informó sobre un trastorno hemorrágico nunca antes descrito en el ganado vacuno que se originó por la ingestión de trébol cloroso podrido. En 1939, Campell y Link identificaron el agente hemorrágico como una bishidroxycumarina (dicumarol), aunque no fue hasta 1948 cuando se extendió el empleo de warfarina como raticida de gran poten-

Correspondencia: Jaime. E. Poquet Jornet. Servicio de Farmacia. Hospital ASEPEYO. 08190 San Cugat del Vallés (Barcelona).

Fecha de recepción: 28-4-00

cia (3). La warfarina es el anticoagulante oral prototipo, siendo el que se prescribe con mayor frecuencia en Estados Unidos, mientras que en Europa se emplean con mayor frecuencia el fenprocumón y el acenocumarol. El efecto anticoagulante de ellos es prácticamente similar, así como los efectos adversos asociados a su empleo, presentando sólo diferencias farmacocinéticas y por tanto en su dosificación.

El acenocumarol es un derivado de la cumarina que actúa inhibiendo la acción de la vitamina K sobre la γ -carboxilación de ciertas moléculas de ácido glutámico localizadas en los factores de coagulación II, VII, IX, X y en la proteína C y sin la cual no puede iniciarse el proceso de coagulación sanguínea (4-6). Debido a las variaciones interindividuales no puede establecerse una correlación entre los niveles plasmáticos de acenocumarol y el nivel de protrombina aparente.

El efecto anticoagulante se presenta unas veinticuatro horas tras la administración de las cumarinas, aunque la aparición de las concentraciones plasmáticas máximas pueden no presentarse hasta el tercer o cuarto día desde el inicio del tratamiento; sin embargo, los efectos anti-trombogénicos de las cumarinas sólo aparecen cuando las concentraciones de los factores IX y X están muy disminuidas, lo cual no sucede hasta días después del inicio de la terapia (6). Las cumarinas inhiben la formación del trombo cuando es desencadenado por el estasis venoso y pueden prevenir la extensión de los trombos ya formados. No deshacen los trombos ya existentes y parece que tiene un efecto escaso sobre la patogénesis de los trombos arteriales producidos por el contacto de las plaquetas con el interior de los vasos de superficie irregular.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente varón de sesenta y dos años afectado por un infarto agudo de miocardio (de carácter grave y extenso por la zona inferior), con aneurisma secundario al mismo y que tras un episodio agudo en 1980 es dado de alta del centro hospitalario iniciando tratamiento con clofibrato para controlar su dislipemia, furosemida para tratar su moderada hipertensión; también se inicia la administración de acenocumarol como tratamiento preventivo de su aneurisma (12 mg/semana). Presenta niveles elevados de ácido úrico, con presencia de tofos, por lo que empieza a recibir tratamiento con alopurinol (100 mg/día) en las mismas fechas antes citadas.

Al ser controladas la dislipemia y la hipertensión se le suspende el tratamiento con furosemida en 1982, mientras que el clofibrato se le retira en 1987. Desde los dos meses del inicio del tratamiento con acenocumarol y alopurinol el paciente inicia una alopecia que va incrementándose progresivamente y que obliga a sucesivas visitas al dermatólogo durante los siguientes años. Inicia diversos tratamiento con preparados que

contiene zinc, hierro y diversas vitaminas que corrigen parcialmente la caída del cabello, aunque no consiguen detener la misma.

Durante los seis meses en que es simultánea la administración de la terapia anticoagulante oral y el tratamiento dermatológico continúa la caída continuada del cabello. Desde el año 1987 el paciente sólo recibe tratamiento con alopurinol, hasta que en el año 1989 es intervenido por un aneurisma abdominal que conlleva en el postoperatorio inmediato un segundo IAM que la produce parada cardíaca y muerte.

Caso 2

Paciente varón de sesenta y cinco años, fumador de ocho a nueve cigarrillos día y con un consumo de alcohol de 16 g/día. No presenta otros hábitos tóxicos.

En marzo de 1996 inicia clínica de disnea de grandes esfuerzos y palpitaciones. En julio de 1996 presenta un accidente cerebrovascular con paresias en extremidades en el lado derecho de su cuerpo. En noviembre de ese año aumenta la disnea presentando ortopnea, por lo que acude a la consulta de cardiología.

Se realiza ecocardiograma que muestra un ventrículo izquierdo dilatado (Dd 73 mm) con depresión importante de la contractilidad (FE: 29%). El estudio Holter objetiva asimismo complejos ventriculares prematuros frecuentes, en pareja y con salvas (de tres a seis complejos) de taquicardia ventricular. A nivel analítico tan sólo presenta un nivel elevado de triglicéridos.

Después de la visita a la consulta de cardiología inicia tratamiento con captopril (37,5 mg/día), amiodarona (200 mg cinco días a la semana) y acenocumarol (7 mg/semana). A principios del mes de enero de 1997 se añade al tratamiento torasemida (2,5 mg/día). Desde entonces no se realizan cambios en el tratamiento. A principios de febrero de 1997 (unos tres meses desde el inicio de los tratamientos), el paciente refiere prurito y lesiones descamativas en cuero cabelludo. Remitido al dermatólogo se diagnostica de dermatitis seborreica del cuero cabelludo, siéndole pautado para combatir la alopecia un preparado tópico de minoxidil al 2% que le produce un leve crecimiento de pelo y una relativa disminución en la velocidad de caída de cabello. Después de tres meses de tratamiento el paciente suspende la aplicación de minoxidil y se reanuda al poco tiempo la velocidad de caída del mismo que presentaba antes de aplicarse el minoxidil, persistiendo esta anomalía en la actualidad.

Caso 3

Paciente de sexo femenino de setenta años de edad en cuyo historial cabe destacar la presencia fiebre reumática durante la infancia, así como posteriores intervenciones de colecistectomía, amidalegtomía y apendicectomía. Hace cuatro años le fue colocado un marcapasos.

Ha presentado ciclos de depresión y en noviembre de 1997 le fue colocada una prótesis valvular mitroaórtica, no detectándose lesiones coronarias.

Refiere episodios de ángor espontáneo durante las noches que requieren hospitalización y que son controladas con la administración de amlodipino y molsidomina. Abandona el hospital en marzo de 1998 con el siguiente tratamiento: furosemida, espironolactona, digoxina, paroxetina, amlodipino, molsidomina, ranitidina, lorazepam y acenocumarol (21 mg/semana).

A finales de 1998 se le retiran la paroxetina y la molsidomina y un mes más tarde se le suspenden ranitidina y furosemida. Inicia la caída masiva de cabello en julio de 1999. Actualmente continúa con tratamiento con espironolactona, digoxina, amlodipino, lorazepam y acenocumarol.

Durante todo este tiempo ha continuado la caída progresiva del cabello.

COMENTARIO

Durante el año en curso se ha iniciado en el Hospital ASEPEYO de Sant Cugat un programa de detección y registro de reacciones adversas producidas por medicamentos. Al presentar este programa al personal médico del centro informándoles de la importancia de su colaboración nos fue comunicada la existencia de estos tres casos que tras una exhaustiva revisión de sus historias clínicas permitió recoger los suficientes datos clínicos para poder realizar el presente trabajo. Ésta es la razón por la que se presentan juntos tres casos que no son coincidentes en el tiempo.

Esta reacción adversa viene recogida en la ficha técnica del producto como caída reversible del cabello, aunque su frecuencia es escasa (5). Para ampliar la información y poder dilucidar el posible mecanismo de acción se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline.

En un estudio realizado durante cuatro años en Gran Bretaña y sobre un total de 40.000 notificaciones se observó que la mayoría de estas notificaciones (38%) eran reacciones de tipo cutáneo (7). De un modo similar, en un estudio que analiza las 2.550 notificaciones comunicadas a la Unidad de Farmacovigilancia de la SEFH, durante un período de ocho años se observa que este porcentaje de reacciones adversas de tipo dermatológico es del 27% (1).

A nivel cutáneo el efecto adverso más grave descrito con la administración de derivados cumarínicos es la aparición de necrosis cutánea, desencadenándose generalmente a los siete a diez días del inicio del tratamiento. Las lesiones necróticas se inician como manchas eritematosas y dolorosas que evolucionan rápidamente a áreas hemorrágicas de aspecto negruzco (6). Se ha visto cierta relación familiar en la aparición de estas necrosis cutáneas en los pacientes con déficit de proteína C o proteína S, por lo que es recomendable la monitorización intensiva de dichos pacientes. La superposición durante cuatro a cinco días de heparina al tiempo que se

van incrementando poco a poco las dosis de cumarínico permiten disminuir el riesgo de aparición de necrosis tisular, por lo que sería especialmente recomendable en los pacientes citados con anterioridad. Entre los efectos cutáneos descritos como ocasionales hay que destacar la aparición de dermatitis (incluyendo erupciones bullosas, urticarias, úlceras bucales y alopecias) (6).

Ya en el década de los setenta se comunicó que durante los primeros años de terapias con heparina las alopecias podían alcanzar hasta en el 50% de los pacientes; se observó de igual modo que la edad de los pacientes no estaba relacionado con la aparición de alopecia por heparina, aunque sí se observó que era más frecuente su aparición en el sexo femenino (8).

La alopecia debuta a los dos o tres meses de iniciarse el tratamiento con heparina, iniciándose en las regiones frontotemporales, generalizándose posteriormente al resto del cuero cabelludo. El pelo continúa cayendo durante los dos o tres meses siguientes de suspenderse el tratamiento y transcurrido este tiempo inicia su regeneración progresivamente durante los siguientes dos o tres meses (8). La alopecia por cumarínicos es bastante similar a la producida por la heparina, aunque presenta un inicio más temprano. Muchas veces, como en los casos que nos ocupan, es difícil suspender la medicación profiláctica por las patologías subyacentes de los pacientes.

Al consultar el catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General correspondiente a 1999 se han detectado 129 principios activos en los que está descrito como efecto adverso la aparición de alopecia, siendo en la mayoría de los casos de carácter reversible y con una frecuencia escasa (9). En la tabla 1 se presenta la relación de los medicamentos más relevantes que han sido asociados a la aparición de alopecia. Como era previsible, el grupo farmacológico que presenta un mayor número de medicamentos que pueden producir alopecia es el grupo de los antineoplásicos, pero como se aprecia en la tabla ante una caída repentina y masiva del cabello podemos analizar la ingesta de otros medicamentos.

La alopecia ha sido descrita con anterioridad asociada al tratamiento con heparina (10), con warfarina (9, 11) y con acenocumarol (9). En todas las ocasiones la alopecia se desencadena tras períodos prolongados de tratamiento. La alopecia por warfarina persiste mientras se mantenga su administración, siendo el tiempo necesario para que se reinicie el crecimiento del cabello demasiado prolongado para permitir una suspensión temporal de la terapia anticoagulante sin incrementar los riesgos de desencadenarse una trombosis venosa profunda. Si al paciente se le suspende una terapia con warfarina, y una vez le ha crecido el cabello, se vuelve a administrar la terapia anticoagulante, el pelo vuelve a caer (12).

Se han probado diversos tratamientos para combatir la alopecia de tipo androgénico, aunque todas estas comunicaciones suelen incluir un escaso número de pacientes, por lo que su validez externa se hace bastante difícil.

Tabla 1. Medicamentos asociados con la aparición de alopecia (9, 30)

<p>AINE: aceclofenaco, acemetacina, butibufeno, dexketoprofeno, diclofenaco, fenbufeno, fentiazac, indometacina, ketoprofeno, mscalazina, naproxeno, proglumetacina, sulindaco, tiaprofénico ácido.</p> <p>Antagonista opiáceos: naltrexona.</p> <p>Anticoagulantes: acenocumarol, heparina, HBPM, tinzaparina sódica, warfarina.</p> <p>Antidepresivos: fluvoxamina, sertralina.</p> <p>Antiepilépticos y anti-maníacos: carbamazepina, litio, ácido valproico, valpromida.</p> <p>Antifúngico: fluconazol, sulfuro de selenio.</p> <p>Anti-H₂: cimetidina, famotidina, ranitidina, ranitidina + citrato de bismuto.</p> <p>Antihelmíntico: albendazol, mebendazol.</p> <p>Antihipertensivos, antianginosos y antiarrítmicos: acebutolol, amiodarona, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, celiprolol, diltiazem, doxazosina, labetalol, metoprolol, mexiletina, nadolol, nifedipina, oxprenolol, prazosina, propanolol, sotalol, timolol.</p> <p>Antigotosos: colchicina.</p> <p>Antineoplásicos: bicalutamida, bleomicina, busrelina, carboplatino, ciclofosfamida, cisplatino, dacarbazina, daunorubicina (también en forma liposómica), docetaxel, doxorubicina (también en forma liposómica), epirubicina, estrógenos conjugados, etopósido, fluorouracilo, formestano, fosfestrol, gemcitabina, goserelina, hidroxycarbamida, ifosfamida, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma 1-b, irinotecán, lenogastim, letrozol, lisurida, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, metoprolol, metotrexato, mitomicina, nafarelina, paclitaxel, pentostatina, pirarubicina, tacrolimo, tamoxifeno, tegafur, temozolomida, tenipósido, terazosina, tiotepa, topotecán, toremifeno, triptorelina, trofosfamida, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina.</p> <p>Antiparkinsonianos: bromocriptina.</p> <p>Antipsoriásicos: acitretina, etetrinato, isotretinoína, penicilamina.</p> <p>Antirreumáticos: auranofina, aurotiomalato sódico, azatioprina.</p> <p>Antitiroideos: carbimazol, tiamazol.</p> <p>Antivíricos: aciclovir, cidofovir, valaciclovir.</p> <p>Diuréticos: espinolactona.</p> <p>Hipolipemiantes: bezafibrato, binifibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato.</p> <p>Hipoprotrombínemicos: pentosanosulfúrico, ácido.</p> <p>Inductor del parto: metisergida.</p> <p>Inhibidor de la acetilcolinesterasa: piridostigmina.</p>
--

Entre los estudios consultados con algún resultado positivo hay que destacar:

- *Cimetidina* por vía oral (300 mg cinco veces al día) durante cinco meses (13).
- *Ciclosporina* por vía oral (6 mg/kg/día) durante tres meses (14) y por vía tópica (5%) durante un año (15).
- *Isoprinósina* por vía oral (50 mg/kg/día) durante cuatro meses (16) y durante cinco meses (17).

- *Minoxidilo* por vía tópica (1 al 5%); se han obtenido los mejores resultados con las concentraciones más elevadas (18-20), estando descrito que el empleo del minoxidilo al 2% comercializado no es eficaz para la mayoría de los pacientes (21).
- *Timopentina* por vía intravenosa (50 mg tres veces por semana) durante tres semanas (22).
- *Triancinólona* por vía intraleSIONal (40 mg) una vez al mes más tretinoína (0,05%) en aplicación tópica diaria durante cuatro meses (23).

Entre los estudios que no han demostrado una mejora de la alopecia androgénica hay que citar:

- *Ciclosporina* por vía oral (5 mg/kg/día) asociada a *prednisona* (5 mg/día) (se presentaron importantes efectos adversos) (4).
- *Estradiol* por vía tópica (0,025%) durante seis meses (25).
- *Progesterona* por vía tópica (2 al 5%) (26).
- *Sulfato de zinc* por vía oral (220 mg cada doce horas) durante tres meses (27).

La administración oral de ubidecarenona, también conocida como coenzima Q, ha sido capaz de revertir la alopecia inducida por warfarina en dos pacientes. Ambos pacientes desarrollaron la caída del pelo a los dos meses de iniciar la terapia con warfarina e iniciaron la ingesta de 30 mg por día de ubidecarenona; un mes después se había detenido la caída del cabello en ambos pacientes. En un paciente la ubidecarenona fue suspendida durante dos meses, iniciándose de nuevo la caída del cabello, y cuando se reinició su administración se detuvo de nuevo estas caídas (28). El posible mecanismo que justifique esta acción de la ubidecarenona, localizada fisiológicamente en las mitocondrias celulares, es su papel como mediador de la respiración celular, ya que podría mejorar la oxigenación de las raíces del cabello y evitar su caída.

El posible mecanismo de acción por el que los anticoagulantes orales pueden desencadenar alopecias reversibles podría ser la aparición de trombosis diseminadas en el sistema microvascular de los capilares que riegan las raíces capilares. Por algún mecanismo todavía no dilucidado la administración de ubidecarenona mejoraría la oxigenación de estos folículos pilosos permitiendo una regeneración progresiva del cabello mientras se mantenga la administración del coenzima Q.

La aparición de la alopecia en los dos pacientes varones se presentó entre dos y tres meses después de iniciarse el tratamiento con acenocumarol, mientras que en el caso de la mujer esta alopecia se presentó a los quince meses de tratamiento con acenocumarol. La imputabilidad de las RAM se ha realizado aplicando el algoritmo de Karch-Lasagna (29) y en todos pacientes se obtiene una causalidad **definitiva**, ya que el carácter leve del efecto adverso descrito (sólo tiene consecuencias estéticas) y la necesidad de continuar con la terapia de acenocumarol en los pacientes ha permitido las reexposiciones sucesivas, por lo que se ha observado el efecto durante toda la duración del tratamiento. Estas tres

reacciones fueron comunicadas al centro regional de farmacovigilancia, donde solamente tenían constancia de un caso de alopecia por acenocumarol (31).

En la paciente del sexo femenino, a pesar de que está recibiendo tratamiento con otra medicación que también podría desencadenar la alopecia (espironolactona), la presencia del acenocumarol y un patrón similar en la caída del cabello nos hace pensar que pudiera ser originada por el mismo principio activo, aunque su aparición se halla demorado más que el caso de los pacientes varones.

La alopecia medicamentosa es un efecto adverso poco frecuente (si exceptuamos los antineoplásicos) que suele ser leve y que no tiene más consecuencias que las propiamente estéticas, pero su aparición nos debe estimular a analizar las posibles causas y comunicarlas a los centros correspondientes de farmacovigilancia para su registro.

BIBLIOGRAFÍA

- Molina MJ, Napal V. Análisis de las notificaciones recibidas en la unidad de farmacovigilancia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 1990-1998. *Farm Hosp* 1999;23:191-7.
- Ley 25/1990 del Medicamento, del 20 de diciembre. BOE 22 de diciembre de 1990.
- Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, et al, eds. Goodman & Gilman's: las bases farmacológicas de la terapéutica, 8th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996.
- Majerus PW, Broze GJ, Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al. CPT a new derivative of camptothecin, for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1225-9.
- Simtrom: ficha técnica. Laboratorio Novartis Farmacéutica, SA; 1999.
- AHFS Drug information. McEvoy G, ed. American Hospital Formulary Service. Bethesda; 1997
- Castro I, Altimiras J, Mas P, Napal V, et al. Farmacovigilancia. En: *Farmacía Hospitalaria*, 2.ª ed. Madrid: Ed. EMISA; 1992.
- Sankalé M, Fabre S, Sow AM. Incidents, accidents, surveillance et contre-indications des traitements anticoagulants. En: *Indications et contre-indications actuelles des thérapeutiques anticoagulantes: XXXVII Congrès Français de Médecine*. París: Ed: Masson et Cie; 1969.
- Catálogo de especialidades farmacéuticas (versión electrónica). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 1999.
- Walenga JM, Bick RL. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other side effects of heparin therapy. *Med Clin North Am* 1998; 82:635-58.
- Balbarini A, Rugolotto M, Buttita F, et al. Deep venous thrombosis: epidemiologic, diagnostic and therapeutic aspects. *Cardiología* 1998;43:605-15.
- Umlas J, Harken DE. Warfarin-induced alopecia. *Cutis* 1998;42:63-4.
- Aram H. Treatment of female androgenetic alopecia with cimetidine. *Int J Dermatol* 1987;26:128-30.
- Gupta AK, Ellis CN, Cooper KD, et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:242-50.
- Gilhar A, Pillar T, Etzioni A. Topical cyclosporine in male pattern alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:251-3.
- Galbraith CM, Thiers BH, Fudenberg HH. An open-label trial of immunomodulation therapy with inosiplex (isoprenosine) in patients with alopecia totalis and cell-mediated immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:224-30.
- Galbraith GM, Thiers BH, Jensen J, et al. A randomized double-blind study of inosiplex (isoprenosine) therapy in patients with alopecia totalis. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:977-83.
- Fiedler VC. Alopecia areata, topical minoxidil and balanced reviews. *Arch Dermatol* 1993;129:908-9.
- Clissold SP, Heel RC. Topical minoxidil: a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in alopecia areata and alopecia androgenetica. *Drugs* 1987;33:107-22.
- Shupack JL, Kassimir JJ, Thirumourthy T, et al. Dose-response study of topical minoxidil in male pattern alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:673-6.
- DeVillez RL. The therapeutic use of topical minoxidil. *Dermatol Clín* 1990; 8:367-75.
- Tosti A, Manuzzi P, Gasponi A. Thymopentin in the treatment of severe alopecia areata. *Dermatologica* 1988;177:170-4.
- Kubeyinje EP, C'Mathur M. Topical tretinoin as an adjunctive therapy with intralesional triamcinolone acetonide for alopecia areata. Clinical experience in northern Saudi Arabia (letter). *Int J Dermatol* 1997; 36:320.
- Shapiro J, Lui H, Tron V, et al. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:114-7.
- Orfanos CE, Vogels L. Local therapy of androgenetic alopecia with 17 alpha-estradiol: a controlled, randomized double-blind study. *Dermatology* 1980;161:124-32.
- Tromovitch TA, Glogau RG, Stegman SJ. Medical treatment of male pattern alopecia (androgenic alopecia). *Head Neck Surg* 1985;7:336-9.
- Ead RD. Oral zinc sulfate in alopecia areata-a double blind trial. *Br J Dermatol* 1981;104:483-4.
- Nagao T, Ibayashi S, Fujii K, et al. Treatment of warfarin induced hair loss with ubidecaronone (letter). *Lancet* 1995;346:1104-5.
- Karch FE, Lasagna MD. Toward the operational identification of adverse drug reaction. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:247-54.
- Dukes MNG, ed. *Meyler's side effects of drugs*, 12th ed. Amsterdam: Elsevier; 1992.
- Anónimo. Alopecia por acenocumarol. *Butletí Groc* 1999;12:4.