

ORIGINALES

Tratamiento del hirsutismo con flutamida a dosis de 250 mg/día: estudio clínico prospectivo a un año

J. López-Olmos

Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

SUMMARY

We studied 27 women with hirsutism, treated for one year with a daily dose of 250 mg flutamide. The Ferriman-Gallway score was measured before and at the end of the treatment year. Hormonal levels and general analysis were also measured before and at one year.

The results were: clinical improvement in 21 cases (81.48%). Two patients abandoned treatment (7.40%), and 2 patients did not improve (7.40%).

The Ferriman-Gallway score improved, changing from 17.74 to 9.33, $p < 0.001$, which was significant. Side-effects, were found in 6 cases (22.2%), there was no hepatotoxicity. No differences were found in the transaminases.

We conclude that flutamide is effective in the treatment of hirsutism, and well tolerated at lower doses.

INTRODUCCIÓN

El hirsutismo es un síntoma que constituye un problema estético en la mujer, se acompaña con frecuencia de anovulación y esterilidad, puede revelar una enfermedad potencialmente grave y tiene gran impacto psicológico. No es una enfermedad, sino una manifestación cutánea de hiperandrogenismo¹.

Los andrógenos son hormonas esteroides de 19 átomos de carbono, producidas por las células de Leydig del testículo del varón, por las células de la teca del ovario en la mujer y por la zona reticular de la glándula suprarrenal en ambos sexos².

El exceso de actividad de las hormonas androgénicas en la mujer da lugar al hirsutismo: el aumento de vello corporal. El exceso de andrógenos, por alteración en el ovario o la suprarrenal, suele asociarse

se a acné, alteraciones menstruales, infertilidad y obesidad³.

El hirsutismo requiere un diagnóstico causal, pero en la mayoría de los casos es un hirsutismo idiopático, con andrógenos normales y debido a factores raciales o familiares.

Dentro del tratamiento farmacológico del hirsutismo, la flutamida es un antiandrógeno sintético puro, no esteroide, que carece de actividad androgénica, glucocorticoide, gestágena o estrogénica. Actúa junto a su metabolito activo, la 2-hidroxi-flutamida, inhibiendo básicamente la unión de la dihidrotestosterona (DHT) en los receptores androgénicos nucleares. Produce regresión de la proliferación celular en los tejidos androgenodependientes. Es un tratamiento eficaz, como ya demostramos en nuestro trabajo anterior⁴, pero presenta algunos problemas a tener en cuenta: hepatitis que puede ser fatal, y se sabe que es teratógena, produciendo genitales ambiguos en el feto varón, en caso de generarse el embarazo durante el tratamiento. Por ello, se requiere la asociación de un método contraceptivo seguro.

El objetivo de este trabajo es estudiar el tratamiento del hirsutismo con flutamida, pero a dosis bajas, un comprimido de 250 mg/día, en un grupo de pacientes de nuestra consulta, de forma prospectiva y controlada durante un año, para valorar los resultados de eficacia clínica y los efectos secundarios a esas dosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

En la consulta de ginecología de Liria (Valencia), dependiente del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, durante los años 1998-2000 seleccionamos a las pacientes que acudieron a la consulta por hirsutismo para el presente estudio, y las tratamos con flutamida a dosis de 250 mg/día, durante 1 año.

En esos 3 años se seleccionó un total de 36 casos para el estudio. Completaron el año de tratamiento 27

Aceptado para su publicación el 10 de junio de 2002.

casos, y quedó excluido el resto, bien por no haber completado el año de tratamiento al cierre del estudio, bien por no tener los datos completos de analítica o evaluación. Por tanto, son evaluables 27 casos para la serie.

En la primera visita se valoró el hirsutismo con la puntuación de Ferriman-Gallway⁵, se practicó una exploración ginecológica completa con toma de muestra para citología vaginal y ecografía vaginal si era posible. En caso de las mujeres adolescentes o sin relaciones sexuales se solicitó una cita para ecografía abdominal otro día, con la preparación adecuada. Se solicitó una analítica general completa y unas determinaciones hormonales en los primeros 8 días del ciclo o después de 45 días de amenorrea. En nuestro hospital se determinaron: estradiol (E2), progesterona (Pg) hormona folícular estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), prolactina (PRL), hormona tiroestimulante (TSH), cortisol (C) y testosterona (T). Las muestras siguientes se determinaron en el Laboratorio de Hormonas del Hospital Universitario La Fé de Valencia: androtendina (A), sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), 17 hidroxiprogesterona (17 OH-Pg) y globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG). En ambos casos se utilizaron las técnicas habituales. En resumen, el mismo sistema que ya describimos en nuestro trabajo anterior⁴.

De la analítica general destacamos las determinaciones de colesterol, triglicéridos y transaminasas: glutamicoxalacética (GOT) y glutamicopirúvica (GPT), y también la sideremia (Fe).

La analítica general y las determinaciones hormonales se practicaron con anterioridad al tratamiento y después del primer año. En esa visita tercera se puntuó de nuevo según la clasificación de Ferriman-Gallway. La segunda visita se realizó a los 6 meses de la primera, para valorar el estado general y el efecto hasta ese momento, así como los efectos secundarios. Conocido el efecto teratógeno del medicamento sobre el feto en caso de que la paciente quedara gestante durante el tratamiento, se explicó muy bien este punto, y cada paciente dio su consentimiento informado por escrito al inicio del estudio.

En su mayoría, al ser mujeres jóvenes, aún no habían tenido relaciones sexuales. Entre las que sí tenían, una (paciente 7) usaba un dispositivo intrauterino como método contraceptivo, y a otras 11 se les recetó a la vez una píldora contraceptiva de baja dosis.

El tratamiento fue para todas un comprimido de 250 mg/día por vía oral, durante un año. El efecto del tratamiento se valoró, con la declaración subjetiva de la paciente a los 6 y 12 meses, con la puntuación

TABLA I. Datos clínicos

	RANGO	MEDIA	DE
Edad (años)	16-36	21,96	4,08
Paridad	Todas nuligestas excepto paciente 16, G ₃ P ₃		
IMC (kg/m ²)	17,96-31,69	23,70	3,44
Edad menarquía	9-15	12,29	1,29
PUNTUACIÓN FERRIMAN-GALLWAY			
	ANTES	DESPUÉS	SIMPLIFICACIÓN ESTADÍSTICA
Rango	10-28	3-19	t = 6,84
Media	17,74	9,33	
DE	5,26	3,66	p < 0,001

DE: desviación estándar. IMC: Índice de masa corporal.

de Ferriman-Gallway antes y al año de tratamiento, y en algún caso con fotografías anteriores y posteriores.

En el estudio estadístico se expresan en porcentajes los datos cualitativos y se aplican medias y desviaciones estándar para datos cuantitativos. La comparación de medias se efectúa mediante el test de la t de Student para valorar la significación estadística. Se consideró significativo, un valor de p < 0,05.

RESULTADOS

En la tabla 1 se expresan varios datos clínicos: la edad de las pacientes, entre 16 y 36 años, con una media de 22 años; la edad de la menarquía, entre 9 y 15 años, con una media de 12 años. Respecto a la paridad, todas eran nuligestas, excepto la paciente 16, con 3 partos (G₃P₃).

Respecto al índice de masa corporal (IMC) relación existente entre el peso (expresado en kg) y la talla (expresada en metros al cuadrado), su valor medio fue de 23,70 kg/m² (entre 18 y 31,6 kg/m²), que corresponde a un valor normal.

La puntuación de Ferriman-Gallway fue de media 17,74 (entre 10 y 28) antes del tratamiento, y 9,33 (entre 3 y 19) después del tratamiento. Se observaron diferencias significativas (t = 6,84; p < 0,001), lo que significa que el tratamiento iba bien y el vello disminuía.

La fórmula menstrual previa al tratamiento fue normal en 18 casos (66,66%), pero presentaron oligomenorreas 9 casos (33,33%). Durante el tratamiento con flutamida exclusivamente, 2/15 pacientes presentaron oligomenorrea (13,33%).

Los motivos de consulta, además del hirsutismo, fueron: oligomenorreas en 5 casos (18,51%); amenorrea en 2 casos (7,40%), polimenorreas en un caso (3,70%) y acné en un caso (3,70%).

TABLA II. Resultados

	N	%
Abandono tratamiento	2	7,40
Sin mejoría	2	7,40
Mejoría parcial	3	11,11
Mejoría	22	81,48
Efectos secundarios (Corregidos)	11	40,74
	6	22,22
Flujo amarillo fosforescente	1	
Diarreas	1	
Hinchazón abdominal*	1	
Adelgazamiento*	2	
Pelo seco	1	
Cefaleas*	1	
Digestiones pesadas	1	
Somnolencia	1	
Náuseas*	1	
Mayor deseo sexual y ansiedad**	1	

*Con DIU. **Con píldora anticonceptiva.

La práctica de relaciones sexuales ocurría en 10 pacientes (37,03%) y 17 pacientes no las tenían (62,96%).

La exploración ginecológica y la citología vaginal fueron normales en el 100% de las pacientes. La exploración ecográfica reveló en 7 pacientes (25,92%) un síndrome del ovario poliquístico (SOP).

En la tabla II se presentan los resultados del tratamiento. Dos pacientes abandonaron el tratamiento (7,40%): la paciente 1 en el primer mes del tratamiento, por dolor lumbar; y la paciente 15, en el segundo mes del tratamiento, debido a dolor de estómago. Una paciente excluida, la 26, no volvió al año del tratamiento, pero tenía mejoría del vello.

No se observó mejoría con el tratamiento en 2 casos (7,40%), las pacientes 18 y 22. Se obtuvo una mejoría parcial en 3 casos (2, 12 y 24) (11,11%), aunque con el índice de Ferriman-Gallway (FG), hubo cambios, respectivamente, 19 a 8, 20 a 15 y 10 a 8.

Se apreció mejoría en 22 casos (81,48%), subjetiva y por el índice de F-G ($p < 0,001$).

Se produjeron efectos secundarios en 11 casos (40,74%) que tras su corrección (excluyendo los relacionados con el DIU o las píldoras anticonceptivas) permanecieron en 6 pacientes (22,22%) y consistían en: flujo amarillo fosforescente, diarreas, pelo seco y somnolencia, respectivamente, en un caso.

En la tabla III se comparan los valores de las determinaciones hormonales antes y después del tratamiento. Se observaron diferencias significativas en E2, Pg y 17 OH-Pg ($p < 0,05$) que disminuyeron después del tratamiento, así como en SDHEA y SHBG ($p < 0,001$). La SDHEA se redujo después del tratamiento y la SHBG aumentó.

TABLA III. Determinaciones hormonales antes y después del tratamiento

	ANTES	DESPUÉS	SIGNIFICACIÓN
E ₂ (pg/ml)			
Media	94,05	65,54	t = 2,22
DE	50,31	42,83	
Rango	4,8-179,4	7,5-140,5	p < 0,05
Pg (μg/ml)			
Media	3,58	1,19	t = 2,54
DE	5,05	1,84	
Rango	0,3-19,5	0,1-10,1	p < 0,05
FSH (mU/ml)			
Media	6,82	3,44	t = 1,60
DE	11,67	2,08	
Rango	1,6-69,7	0-7	p < 0,10
LH (mU/ml)			
Media	9,65	6,49	t = 1,73
DE	6,88	6,18	
Rango	1,8-29,9	0-26	p < 0,10
PRL (μg/ml)			
Media	22,09	25,95	t = 1,14
DE	12,18	1,24	
Rango	7-48	0-5,48	NS
TSH (mcu/ml)			
Media	2,10	2,12	t = 0,06
DE	1,01	1,24	
Rango	0,31-4,63	0-5,48	NS
Cortisol (μg/dl)			
Media	23	27,45	t = 1,95
DE	6,73	9,56	
Rango	7,1-36,8	13,6-53,1	p < 0,10
Testosterona (ng/ml)			
Media	51,42	41,5	t = 1,37
DE	35,94	14,01	
Rango	0,3-182,6	21,1-72,7	NS
Androstendiona (ng/ml)			
Media	3	3,10	t = 0,26
DE	1,74	1,08	
Rango	0,7-7,1	0,8-5	NS
17 OH-Pg (ng/ml)			
Media	2,17	1,49	t = 2
DE	1,41	1,06	
Rango	0,8-6,9	0,2-5,7	p < 0,05
SDHEA (ng/ml)			
Media	2.657,19	1.645,12	t = 3,83
DE	1.092,20	785,09	
Rango	1.070-5.422	639-3.758	p < 0,001
SHBG (μmol/l)			
Media	33,69	87,37	t = 3,73
DE	18,10	86,33	
Rango	11-96	21-360	p < 0,001

DE: desviación estándar. NS: no significativo.

Respecto a los valores analíticos bioquímicos, cuya comparación se expresa en la tabla IV, no hay diferencias significativas antes y después del tratamiento.

En conclusión, a un año de tratamiento con flutamida a dosis bajas, 250 mg/día, se obtiene mejoría en el 81,48% de los casos, con efectos secundarios en 22,22%, sin gran importancia. Se trata de un buen resultado para un problema estético y psicosocial de la mujer.

TABLA IV. Valores analíticos antes y después del tratamiento

	ANTES	DESPUÉS	SIGNIFICACIÓN
Colesterol (mg/dl)			
Media	171,57	172,48	t = 0,14
DE	24,69	20,31	
Rango	126-233	132-215	NS
Triglicéridos (mg/dl)			
Media	85	90,36	t = 0,54
DE	36,73	32,99	
Rango	46-215	49-184	NS
GOT (U/l)			
Media	22,5	21,26	t = 0,93
DE	5,21	5,14	
Rango	16-37	15-36	NS
GPT (U/l)			
Media	27,46	23,76	t = 1,16
DE	11,66	11,32	
Rango	13-63	13-72	NS
Fe (μ g/dl)			
Media	99,86	81,21	t = 1,31
DE	59,40	28,97	
Rango	32-326	40-141	NS

DE: desviación estándar. NS: no significativo.

DISCUSIÓN

El hirsutismo produce malestar psicológico en la mujer. Se produce por exceso de andrógenos circulantes o por aumento de la sensibilidad del folículo piloso a concentraciones de andrógenos normales. El hirsutismo consiste en el aumento de crecimiento de vello terminal con un patrón masculino de distribución¹. Es benigno, pero requiere un tratamiento de larga duración. A veces, la respuesta no se produce antes de 6 meses. Son necesarios tratamientos de 12-18 meses.

Con distintos tratamientos médicos el hirsutismo mejora, pero reaparece un año después de dejar el tratamiento⁶. Así ocurrió en 81 mujeres que recibieron 3 antiandrógenos; espironolactona, ciproterona acetato + etinil estradiol y flutamida. El índice F-G aumentó a 82,60% del valor inicial. Dos años después del tratamiento 14/81 casos (85%) volvieron a presentar hirsutismo. La recurrencia fue igual con los tres fármacos. Se requiere un tratamiento de larga duración, y en caso severo, añadir dexametasona, que prolongaría el efecto.

Distintos trabajos, entre los que se incluye uno nuestro⁴, demuestran la eficacia de la flutamida en el tratamiento del hirsutismo con dosis altas⁷⁻⁹ o bajas¹⁰⁻¹³.

La flutamida tiene toxicidad hepática, se ha demostrado en la rata, en el hepatocito, en el citocromo P450, y está mediada por la formación de metabolitos. Así mismo inhibe la respiración mitocondrial y la forma-

ción de ATP. Entre 1989 y 1994 la FDA ha registrado 20 casos de muerte en varones de 47-85 años tratados por cáncer de próstata que recibieron 750 mg/día, que ocurrieron a los 3 meses de media, así como 26 casos de hospitalizados por la toxicidad de la flutamida¹⁴. Cuando se producen náuseas-vómitos, fatiga o ictericia se debe abandonar el tratamiento. Las transaminasas deben ser vigiladas de forma seriada en los primeros meses. Los hallazgos en la biopsia hepática o la necropsia fueron: colestasis y necrosis hepática masiva.

Afecta a la mujer con escasa frecuencia, aunque Andrade et al¹⁵ comunicaron un caso en una joven de 14 años, que recibía 500 mg/día, en el cual se produjo un fallo hepático fulminante y hubo que recurrir al trasplante hepático; el hígado tenía una necrosis masiva.

Se han llevado a cabo distintos estudios comparativos de fármacos para el hirsutismo. Así, Fruzzetti et al¹⁶ comparan en 55 mujeres con hirsutismo acetato de ciproterona más etinil estradiol en 13 flutamida, 500 mg/día, en 15, y finasteride, 5 mg/día, en 14, durante un año. Los tres fueron efectivos y disminuyeron el índice F-G aproximadamente igual, que con flutamida pasó de 18 a 8,1 (p < 0,01).

Müderris et al¹⁷ compararon en 70 pacientes, durante un año, flutamida, 250 mg/día, con finasteride, 5 mg/día. La flutamida fue más efectiva y bien tolerada. No hubo problemas menstruales.

Falsetti y Gambera¹⁸ compararon, en 46 mujeres con hirsutismo idiopático, 5 mg/día de finasteride y 250 mg/12 h de flutamida, durante 12 meses, junto a un grupo control de 20 casos. Ambos fueron efectivos para el tratamiento, pero flutamida fue más efectiva en el hirsutismo y la seborrea. Con flutamida, el índice F-G pasó de 17,3 a 8,5. El diámetro del pelo se redujo el 28,2% a los 6 meses y el 56,5% al año respecto al control (p < 0,01). Hubo 2 abandonos, en un caso aumentaron las transaminasas (4,3%) y 13 casos refirieron piel seca (62%).

Moghetti et al¹⁹ compararon espironolactona, 100 mg/día, flutamida, 750 mg/día, y finasteride, 5 mg/día, o placebo, en 40 mujeres (10 por grupo), durante 6 meses, midiendo el diámetro de los cabellos de la línea alba y el índice F-G. Los tres fueron efectivos y similares en el tratamiento del hirsutismo.

Venturoli et al²⁰ compararon finasteride, 5 mg/día (15 casos), flutamida 250 mg/día (15 casos), ketocionazol, 300 mg/día (16 casos), y ciproterona acetato más etinil estradiol (20 casos), en 66 mujeres, con dosis bajas. Midieron el diámetro del cabello y el índice F-G. Los más eficaces fueron etinil estradiol más acetato de ciproterona (EE + ACP) y flutamida. Con flu-

tamida hubo mayor disminución del diámetro del cabello y es de elección en el hiperandrogenismo, en pacientes sin actividad sexual y en obesas. Con EE + ACP hubo mayor disminución del crecimiento del cabello y sería de elección en el hirsutismo ovárico y suprarrenal, en mujeres con actividad sexual. Con ketoconazol se produjeron más efectos secundarios. Para el hirsutismo normoandrogénico recomiendan finasteride, que es bien tolerado.

Moghetti et al²¹ estudiaron a 41 pacientes con SOP tratadas con análogos de la GnRH (triptorelina), 3,75 mg/mes i.m. durante 6 meses, sola (12 casos) o con espironolactona, 100 mg/día, oral (14 casos), o con flutamida, 250 mg/día (15 casos), a las que realizaron densitometría antes y después del tratamiento en L2-L4 y fémur, y marcadores de resorción ósea en sangre y orina, junto a las hormonas sexuales. La densidad mineral ósea (DMO) disminuyó con GnRH sola o con flutamida, pero no cambió con GnRH y espironolactona, aunque no se conoce por qué mecanismo.

Negri et al²² estudiaron el antígeno específico de próstata (PSA) y observaron que se encuentra regulado por los andrógenos en la mujer. El PSA está aumentado en la mujer con hirsutismo. A los 6 meses de tratamiento con antiandrógenos, en 40 mujeres (con espironolactona, 100 mg/día, con flutamida, 250 mg/día, y finasteride, 5 mg/día, y un grupo control de 19 mujeres sin hirsutismo), el PSA disminuyó en 22/29 mujeres (75,9%). El PSA es un marcador bioquímico de acción androgénica en los tejidos de la mujer.

En la actualidad, volviendo ya a la flutamida, se ha observado que las dosis bajas son igual de eficaces y sin efectos secundarios ni toxicidad hepática. Así, Moghetti et al¹² observaron que en 18 casos que recibían 375 mg/día de flutamida, ésta fue efectiva, el índice F-G pasó de 14,1 a 4,1 y los ciclos fueron ovulatorios. Requiere vigilancia de la función hepática, ya que observaron un caso con aumento de transaminasas a los 8 meses del tratamiento, que revertió tras su suspensión. El acné también mejoró.

Müderris et al¹³ comprobaron la eficacia con 250 mg/día en 41 pacientes durante 6 meses. Es una dosis con una buena relación coste-efectividad, ya que todas las pacientes mejoraron. Müderris et al²³ compararon en otro trabajo dos dosis de 250 y 500 mg/día en 65 pacientes (35 y 30, respectivamente). Las dos dosis fueron efectivas, pero la de 250 mg/día fue bien tolerada. El hirsutismo clínicamente se reduce, y no hay diferencias en la respuesta con SOP o con hirsutismo idiopático. El efecto máximo se obtiene a los 6 meses.

Paoletti et al²⁴ estudiaron 32 casos: 22 de hirsutismo, 11 con SOP y 11 con hirsutismo idiopático, y 10 controles. Administraron 250 mg/día de flutamida o placebo durante más de 5 meses. Efectuaron pruebas de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), en fase folicular y a los 4 meses del tratamiento. Midieron los valores de glucosa, insulina y péptido C. La conclusión es que la flutamida revierte la hiperinsulinemia sólo en mujeres con hirsutismo idiopático.

Ibáñez et al²⁵ trataron con 250 mg/día de flutamida a 18 adolescentes de 14-18 años que, tras una pubertad precoz, presentaban un hiperandrogenismo ovárico, diagnosticado con el test de GnRH, y con oligomenorreas, pero PTOG normal en todas. La baja dosis de flutamida fue bien tolerada y es efectiva y segura en la disminución del hirsutismo y los andrógenos circulantes.

Finalmente, en nuestro trabajo, con 27 casos de hirsutismo tratados con flutamida a dosis de 250 mg/día durante 1 año, el índice F-G disminuyó de 17,74 a 9,33 ($p < 0,001$). La eficacia clínica fue en 22/27 casos (81,48%). Se produjeron efectos secundarios en 6 casos (22,22%), pero ninguno de importancia. No hubo diferencias significativas en las transaminasas antes y después del tratamiento.

Comparado con nuestro trabajo anterior⁴, en el que se administraron dosis altas, 500-750 mg/día, los resultados fueron mejoría clínica en el 87%, el índice F-G pasó de 16 a 10 ($p < 0,01$), y no hubo toxicidad hepática. Son resultados superponibles. Por tanto, como conclusión diremos que la flutamida es recomendable a dosis bajas, que son tan efectivas como las altas para el tratamiento del hirsutismo y mejor toleradas.

RESUMEN

Se estudió a 27 mujeres afectadas de hirsutismo durante un año, con tratamiento de flutamida, 250 mg/día. Se analizó la puntuación de Ferriman-Gallway antes del tratamiento y al cabo de un año. Se valoraron también antes del tratamiento y al cabo de un año las determinaciones hormonales y los análisis generales.

Los resultados fueron mejoría clínica en 21 casos (81,48%). Dos casos (7,40%) abandonaron el tratamiento y otros dos no mejoraron (7,40%).

La puntuación de Ferriman-Gallway pasó de 17,74 a 9,33, muy significativa, $p < 0,001$.

Los efectos secundarios, corregidos, ocurrieron en 6 casos (22,22%), y no hubo toxicidad hepática. No existieron diferencias en las transaminasas.

Como conclusión, la flutamida es efectiva en el tra-

tamiento del hirsutismo, y es mejor tolerada a dosis bajas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Conn JJ, Jacobs HS. Managing hirsutism in gynaecological practice. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:687-96.
2. Martín-Cortes A, Monzo A, González-Santana A, Ortega L, Naranjo F. Síntesis de los andrógenos en la mujer adulta normal. *Rev Iberoamer Fertil Reprod Hum* 1993;10:11-4.
3. Julia MD, Martín-Cortes A. Aspectos clínicos del hirsutismo hiperandrogénico. *Rev Iberoamer Fertil Reprod Hum* 1993;10:23-31.
4. López-Olmos J. Tratamiento sintomático del hirsutismo únicamente con flutamida: resultados a largo plazo (estudio clínico prospectivo). *Clin Invest Ginecol Obstet* 1998;25:66-70.
5. Ferriman D, Gallaway JD. Clinical assessment of body hair in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;24:1440-7.
6. Yücelten D, Erenus M, Gürbüz O, Durmusoglu F. Recurrence rate of hirsutism after 3 different antiandrogen therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:64-8.
7. Cusan L, Dupont A, Belanger A, Tremblay RR, Manhes G, Labrie F. Treatment of hirsutism with the pure antiandrogen flutamide. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:462-9.
8. Marcondes JAM, Minnanni SL, Luthold WW, Wajchenberg BL, Samojlik E, Kirschner MA. Treatment of hirsutism in women with flutamide. *Fertil Steril* 1992;57:543-7.
9. Fruzzetti F, De Lorenzo D, Ricci D, Fioretti P. Clinical and endocrine effects of flutamide in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1993;60:806-13.
10. Motta T, Maggi G, Perra M, Kezolari E, Casazza S, Alberoni A. Flutamide in the treatment of hirsutism. *Int J Gynecol Obstet* 1991;36:155-7.
11. Dodin S, Faure N, Cedrin I, Mechain C, Turcot-Lemay L, Guy J, et al. Clinical efficacy and safety of low-dose flutamide alone and combined with an oral contraceptive for the treatment of idiopathic hirsutism. *Clin Endocrinol* 1995;43:575-82.
12. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Magnani ChM, Fontanarosa MC, et al. Flutamide in the treatment of hirsutism: long-term clinical effects, endocrine changes and androgen receptor behaviour. *Fertil Steril* 1995;64:511-7.
13. Müderris II, Bayram F, Sahin Y, Kelestimur F, Tutus A, Ayata D. The efficacy of 250 mg/day flutamide in the treatment of patients with hirsutism. *Fertil Steril* 1996;66:220-2.
14. Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide hepatotoxicity. *J Urol* 1996;155:209-12.
15. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Suárez F, Montero JL, Fraga E, et al. Fulminant liver failure associated with flutamide therapy for hirsutism [letter]. *Lancet* 1999;353:983.
16. Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani R. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril* 1999;71:445-51.
17. Müderris II, Bayram F, Güven M. A prospective randomized trial comparing flutamide (250 mg/d) and finasteride (5 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000;73:984-7.
18. Falsetti L, Gamberra A. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1999;72:41-6.
19. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:89-94.
20. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1304-10.
21. Moghetti P, Castello R, Zamberlan M, Rossini M, Gatti D, Negri C, et al. Spironolactone, but not flutamide administration prevent bone loss in hyperandrogenic women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1250-4.
22. Negri C, Tosi F, Dorizzi R, Fortunato A, Spiazzi GG, Muggeo M, 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;85:81-4.
23. Müderris II, Bayram F, Sahin Y, Kelestimur F. A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1997;68:644-7.
24. Paolletti AM, Gagnacci A, Orrú M, Ajossa S, Guerriero S, Melis GB. Treatment with flutamide improves hyperinsulinemia in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1999;72:448-53.
25. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in non obese adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3251-5.