



LA PIEL EN LA PRÁCTICA DIARIA

Evaluación clínica y terapéutica del hirsutismo

Gemma Casals y Camil Castelo-Branco

Institut Clínic de Ginecología, Obstetricia i Neonatología.
Hospital Clínic. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona.

Fisiología del folículo pilosebáceo

El pelo, que adopta una forma de columna queratinizada en la superficie, depende del folículo pilosebáceo, que constituye su sistema de anclaje, determina sus características y controla su crecimiento¹.

En el adulto se pueden diferenciar tres tipos de folículos pilosebáceos: los folículos «vellosos», de profundidad y diámetro reducidos, presentes en la mayor parte de la superficie corporal, los folículos intermedios, de mayor profundidad y con pelo más pigmentado, en los antebrazos y piernas, y los folículos terminales, con pelo más grueso y pigmentado, localizados en el cuero cabelludo, las axilas y el pubis en ambos sexos, y en la cara y el tórax de los varones¹.

El crecimiento del pelo es cíclico y se caracteriza por tres fases diferenciadas. En primer lugar, la de anágeno o fase de crecimiento activo, donde la columna epitelial aumenta en longitud a partir de la proliferación de las células de la base; la duración de esta fase determina la longitud del pelo y en el cuero cabelludo puede durar 3 años. En segundo lugar, la fase de catágeno o fase de involución rápida, donde al finalizar las mitosis en las células de la matriz basal, la columna celular y el bulbo se retraen. Por último, la fase de telógeno o fase de inactividad. El pelo es corto y su unión al bulbo es débil. Al iniciarse la fase de anágeno del siguiente pelo, esta débil adhesión se rompe y el pelo anterior cae.

El número de folículos pilosebáceos en el humano está determinado desde la vida fetal; posteriormente no se formarán nuevos folículos. Hay diferencias raciales en la concentración de folículos existentes en unidad de superficie cutánea. Las diferencias de crecimiento y características del pelo entre los dos性os de una misma raza se deben al estímulo de las hormonas sexuales en la pubertad².

Correspondencia: Dr. C. Castelo-Branco.
Institut Clínic de Ginecología, Obstetricia i Neonatología.
Hospital Clínic de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: castelo@medicina.ub.es.

Fisiología de los andrógenos

La producción de andrógenos en la mujer tiene lugar en el ovario, en la capa reticular de la suprarrenal y en tejidos no endocrinos. En la glándula suprarrenal, el estímulo mediante la corticotropina (ACTH) desencadena reacciones de 17, 19 y 21 hidroxilación, dando lugar a 17-hidroxipregnenolona y posteriormente deshidroepiandrosterona (DHEA). A su vez, esta última puede transformarse en su sulfato (SDHEA) o en androstenodiona. La síntesis ovárica es similar a la suprarrenal y tiene lugar en el folículo, en el cuerpo lúteo y en el estroma. Bajo la influencia de la lutropina (LH) se sintetizan androstenodiona, DHEA y testosterona. En tejidos no endocrinos (piel, grasa, hígado, cerebro), la síntesis de andrógenos tiene lugar a partir de la conversión de precursores circulantes en sangre. Por otro lado, los andrógenos pueden convertirse en estrógenos y, de esta forma, disminuir los valores androgénicos y constituir una fuente importante de estrógenos en la mujer.

Para expresar su actividad biológica en las células diana, la testosterona precisa de su transformación a dihidrotestosterona por la enzima 5-alfa-reductasa. Su producción es un 25% suprarrenal, un 25% ovárica y un 50% periférica. La androstenodiona puede transformarse en testosterona, estrona y estradiol a partir de éstos. Su origen es un 50% suprarrenal y un 50% ovárico, en fase folicular, y un 70% ovárico en fase periovulatoria. La DHEA y su sulfato (DHEAS) son de producción fundamentalmente suprarrenal².

El transporte de los andrógenos a través de la circulación tiene lugar en forma de unión reversible a determinadas proteínas plasmáticas. La albúmina es la proteína de unión que se halla en mayor cantidad en la circulación; sin embargo, presenta un enlace poco específico y débil a los esteroides. Por otro lado, la *sex steroid hormone-binding globulin* (SHBG), que se encuentra en menor concentración en plasma, posee una capacidad de enlace fuerte y específico. La concentración plasmática de SHBG fluctúa dependiendo de varios factores: aumenta en las situaciones de hiperestrogenismo como la fase lútea, el embarazo o tras la administración exógena de estrógenos y en las dietas ricas en hidratos de carbono, mientras que disminuye con la elevación plasmática de los andrógenos, insulina, prolactina, cortisol, gonadotropina (GH), y en el hipotiroidismo, en situaciones de hipoestronismo, en la obesidad, tras tratamiento con corticoides, danazol, progestágenos y con el factor de crecimiento insulinoide (IGF).

La testosterona circula unida a la SHBG en un 80%, a la albúmina en un 20% y presenta una fracción libre del 1%. La androstenodiona, por otro lado, circula unida a SHBG solamente en un 4%¹.

Para desarrollar su función en la célula diana, el andrógeno se une con receptores intracitoplasmáticos o nucleares y los activa induciendo un cambio en su configuración. Posteriormente, el complejo ligando-receptor se une a los elementos reguladores de los genes y de esta forma se desencadena la transcripción del ADN nuclear.

El metabolismo de los andrógenos tiene lugar en el hígado y se excretan por la orina, principalmente en forma de 3-alfa androstenodiol y su glucurónido^{1,2}.

HIPERANDROGENISMO

La clínica derivada del hiperandrogenismo en la mujer incluye manifestaciones cutáneas como el hirsutismo, el acné, la alopecia y la acantosis *nigricans*, alteraciones del ciclo menstrual en forma de oligomenorrea o amenorrea y anovulación, alteraciones metabólicas como aumento generalizado de la grasa y su distribución centrípeta, que se relaciona con la aparición de dislipemias, diabetes y enfermedades cardiovasculares (síndrome X)^{3,4}.

La exposición prolongada a altas concentraciones de andrógenos induce la aparición de signos de virilización: clitoromegalia, alopecia parietooccipital, hipotrofia mamaria, cambio en la tonalidad de la voz y aumento de la masa muscular. La existencia de hirsutismo obliga a descartar la presencia de signos de virilización y la presencia de tumores suprarrenales u ováricos como la causa de hiperandrogenismo.

El exceso de andrógenos circulantes en sangre produce determinados trastornos que se engloban dentro del hiperandrogenismo, que definiremos según su origen:

Hiperandrogenismo ovárico. El término hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF) se ha introducido para definir el exceso androgénico producido por los ovarios, presente en gran número de pacientes. No obstante, la causa más frecuente de hiperandrogenismo en la mujeres se ha denominado durante muchos años síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), que se caracteriza según la definición del Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG, 1996), en su forma completa, por signos de hiperandrogenismo, como el hirsutismo, alteraciones menstruales, esterilidad por anovulación, obesidad, elevación de LH sérica (o de la relación LH/folitropina [FSH]) y elevación de las concentraciones de andrógenos circulantes (testosterona libre, testosterona total, androstenodiona, DHEA y DHEAS), ecoestructura ovárica caracterizada por múltiples folículos antrales de tamaño reducido, e insulinorresistencia e hiperinsulinemia. No obstante, esta entidad engloba a un grupo heterogéneo de pacientes con clínica, analítica y ecografía totalmente variables, e incluso se ha demostrado hiperproducción androgénica suprarrenal en algunas pacientes^{5,6}. Por otro lado, mientras se está estudiando su base genética⁷, aún existe controversia sobre su mecanismo patogénico. En la actualidad, diferentes líneas evidencian que es una forma de HOF, y para su diagnóstico existe típicamente una respuesta anómala de la esteroidogénesis ovárica a la estimulación mediante un análogo de la gonadolibérina (aGnRH)^{8,9}. Además de estos trastornos no debemos olvidar la posibilidad de un tumor ovárico como fuente productora de andrógenos.

Hiperandrogenismo suprarrenal. Representa entre el 12 y el 42% de los hiperandrogenismos de la mujer. La hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa es la forma más frecuente, principalmente con inicio tardío. Otras alteraciones enzimáticas suprarrenales que desencadenan hiperproducción androgénica son las disfunciones de la 17-alfa hidroxilasa, la 17-20 liasa o

la 3-beta hidroxiesteroidoide deshidrogenasa¹⁰. Otra causa de hiperandrogenismo suprarrenal son los tumores, que suelen asociarse con una sintomatología de hiperandrogenismo de inicio más o menos agudo y se acompañan de valores androgénicos muy elevados.

Hiperandrogenismo insulínico. La resistencia insulínica y la hiperinsulinemia consiguiente conducen a la hiperproducción de andrógenos por el ovario. Por otro lado, la insulina reduce los valores de SHBG. En algunas formas graves con elevada mortalidad en etapas tempranas de la vida, como el leprechaunismo o el síndrome de Rabson-Mendenhall, se han podido detectar ciertas mutaciones en el gen del receptor de insulina. Existen otras formas más leves de este trastorno, englobadas en el acrónimo HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia insulínica y acantosis *nigricans*) o resistencia a la insulina tipo A de Kahn. La resistencia a la insulina tipo B, por el contrario, se debe a la producción de autoanticuerpos contra el receptor de la insulina. Tal como se ha expresado anteriormente, en algunas formas de SOP se asocia resistencia insulínica.

Hiperandrogenismo gestacional. Forma rara, generalmente debida a la presencia de luteomas o quistes tecaluteínicos en el ovario.

Hiperandrogenismo funcional o idiopático. Engloba a aquellos casos no clasificables en los anteriores apartados y en los que no se ha demostrado una hiperproducción de andrógenos por parte de la suprarrenal o el ovario, aunque tests de estimulación con aGnRH o ACTH han demostrado cierto grado de anomalía funcional ovárica o suprarrenal como origen del hiperandrogenismo. Por otro lado, se ha descrito un aumento de actividad de la 5-alfa-reductasa en la piel en determinadas pacientes con niveles de andrógenos circulantes dentro de los límites de la normalidad.

HIRSUTISMO

La piel y los folículos pilosebáceos continúan receptores androgénicos. Además, la unidad pilosebácea contiene la dotación enzimática suficiente para convertir dehidrotestosterona a partir de testosterona. Los andrógenos, principalmente la testosterona, inician el crecimiento del pelo y aumentan su diámetro y su pigmento.

En este sentido, la actividad excesiva en la unidad pilosebácea, en forma de crecimiento excesivo del pelo o cambio de sus características en forma de transformación a pelo terminal, constituye una manifestación del exceso androgénico o de un aumento de la sensibilidad de folículo pilosebáceo a los andrógenos, es decir, refleja una oferta excesiva de andrógenos sistémicos o bien un aumento en la actividad local de la enzima 5-alfa-reductasa.

El hirsutismo es el crecimiento excesivo de pelo terminal en las zonas dependientes de andrógenos en la mujer, que debe diferenciarse de la hipertricosis o crecimiento uniforme de pelo en toda la superficie corporal en forma de pelo suave y delgado (no terminal), no pro-

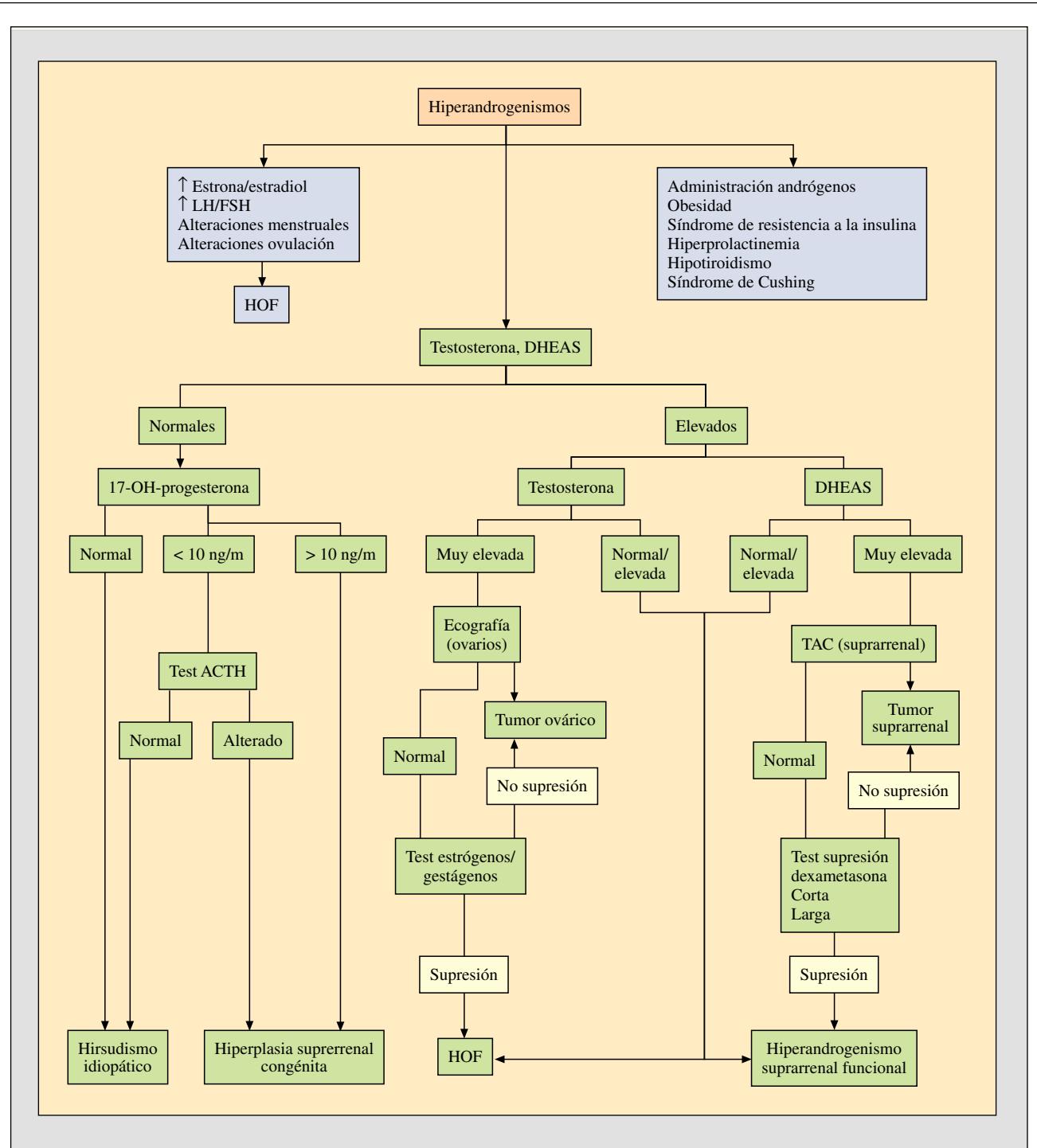


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de los cuadros de hiperandrogenismo. (HOF: hiperandrogenismo ovárico funcional; DHEAS: sulfato de dehidroepiandrosterona, TAC: tomografía axial computarizada.)

ducido por aumento de andrógenos sino debido a variadas circunstancias, como anorexia nerviosa, hipotiroidismo, o iatrogenia, por tratamientos con fenitoína, cíclosporina o minoxidilo.

El hirsutismo constituye un signo clínico que no sólo puede reflejar una enfermedad endocrinológica subyacente en la paciente, sino que representa un problema estético de gran trascendencia para la afectada. Su correcto abordaje diagnóstico y terapéutico es esencial para corregir el potencial trastorno endocrino e intentar

la reducción del crecimiento anómalo del pelo en determinadas áreas corporales.

Diagnóstico

Existen diferentes algoritmos diagnósticos de los estados hiperandrogénicos para evaluar el origen del hirsutismo. No obstante, debemos tener en cuenta que el objetivo del diagnóstico debe ir encaminado a indicar un determinado tratamiento. En ocasiones se solicitan baterías inacabables de pruebas diagnósticas, de eleva-

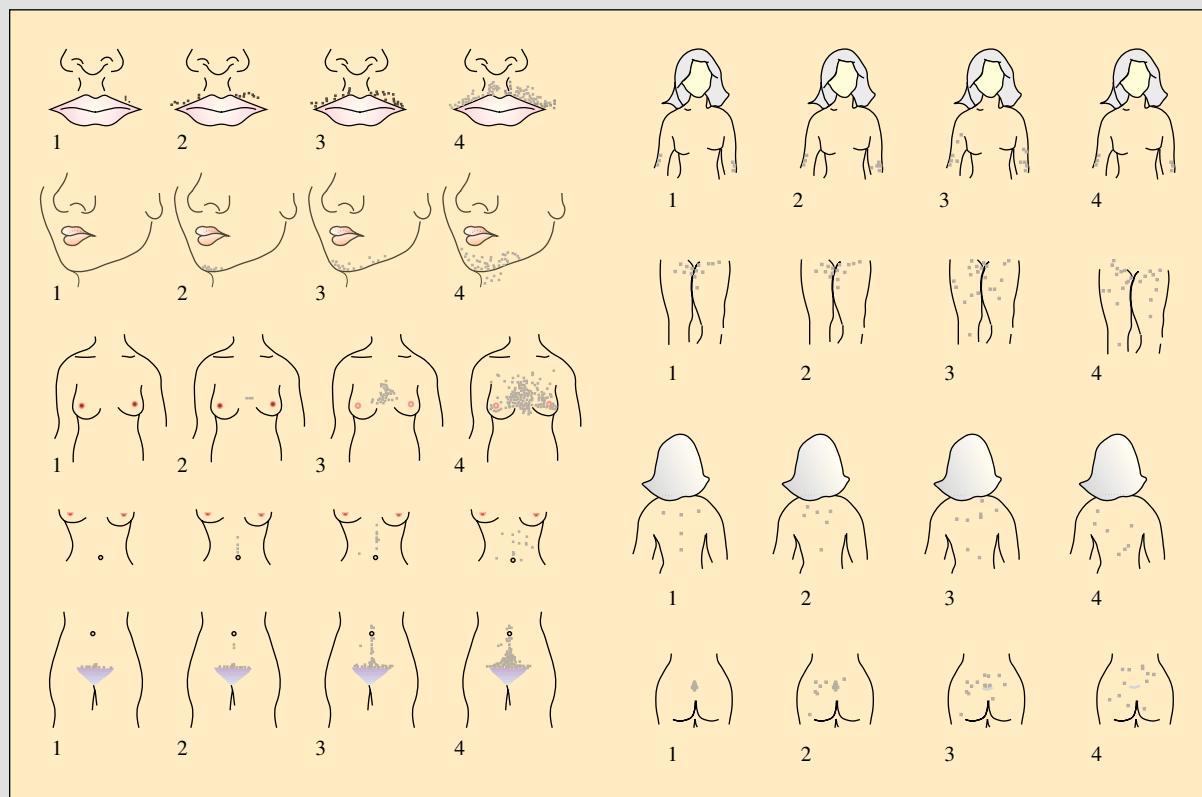


Figura 2. Evaluación del hirsutismo acorde con la escala semicuantitativa de Ferriman Gallwey.

431

do coste, no siempre sencillas para la paciente, y con las que no conseguimos cambiar nuestra actitud terapéutica. Nuestro objetivo en este apartado es establecer un esquema diagnóstico útil en la práctica clínica, para establecer la terapia más adecuada al perfil de cada una de estas pacientes (fig. 1).

Entre hiperandrogenismos, existen ciertos procesos con criterios diagnósticos relativamente bien definidos: los tumores productores de andrógenos, los déficit enzimáticos y otros procesos como la hiperprolactinemia o el síndrome de Cushing. No obstante, el 90% de las pacientes presenta un cuadro que puede englobarse dentro del denominado hiperandrogenismo ovárico funcional, que incluye a pacientes con un espectro clínico y analítico de gran heterogeneidad: pacientes obesas y delgadas, con otros signos clínicos de hiperandrogenismo (acné, seborrea, alteraciones menstruales u ovulatorias, hasta la presencia de signos de virilización) o sin otra clínica además del hirsutismo, con una curva de sobrecarga de glucosa patológica o normal.

El diagnóstico debe orientarse a descartar procesos con tratamiento específico, y en las restantes pacientes detectar la fuente de andrógenos y evaluar la intensidad de la clínica.

El primer escalón diagnóstico es la anamnesis. Es básico conocer el momento y la velocidad de instauración de la clínica hiperandrogénica: una evolución rápida, con eventual asociación de signos de virilización, nos

debe alertar sobre una posible tumoración como origen del hiperandrogenismo. En la exploración es importante confirmar la presencia de hirsutismo, es decir, existencia de pelo terminal en exceso en zonas dependientes de andrógenos, así como determinar su intensidad. Esto último se realiza fundamentalmente mediante la escala semicuantitativa de Ferriman-Gallwey (fig. 2). Ciertos autores estudian características del pelo como su diámetro y longitud y, mediante estos datos, valoran la eficacia del tratamiento instaurado. En todos los casos debe descartarse la presencia de signos de virilización.

Antes de proseguir con el estudio, la anamnesis y la exploración física pueden orientarnos a ciertos procesos en algunas pacientes: administración iatrogénica de andrógenos, obesidad, síndrome de resistencia insulínica, hiperprolactinemia, hipotiroidismo o síndrome de Cushing (figs. 3-5).

El paso siguiente es la determinación hormonal plasmática. En un grupo importante de pacientes la elevación de los valores de andrógenos ováricos (androstenodiona) se asociará a una elevación de estrona respecto a estradiol y de LH respecto a FSH y presentarán o no criterios ecográficos de SOP o alteraciones ovulatorias y menstruales. Estas pacientes se engloban en el grupo numeroso y heterogéneo de hiperandrogenismo ovárico funcional comentado anteriormente.

El perfil hormonal solicitado inicialmente debe incluir la determinación de testosterona en plasma y DHEAS.



Figura 3. Hirsutismo grave en mujer de 21 años. El análisis hormonal demostró que se trataba de un caso de hiperandrogenismo ovárico.



Figura 5. Acanthosis nigricans.

432

Cuando ambos se encuentren dentro de sus valores de normalidad, la determinación de 17 OH-progesterona diferenciará el hirsutismo idiopático (cuando es normal) de la hiperplasia suprarrenal (17 OH-progesterona > 10 ng/ml). Cuando la 17 OH-progesterona presente un valor elevado pero < 10 ng/ml, se solicitará un test de ACTH. Si éste es normal, se debe orientar el caso como un hirsutismo idiopático, mientras que un resultado alterado nos orientará a una alteración enzimática en el contexto de una hiperplasia suprarrenal congénita (déficit de 3-beta-hidroxiesteroido-deshidrogenasa, 11-beta-hidroxilasa, o déficit total o parcial de 21-hidroxilasa).

Por otro lado, unos valores de testosterona y DHEAS elevados deben orientarnos hacia otra enfermedad. Si la determinación de testosterona presenta unos valores muy elevados (según los valores del propio laboratorio) debemos solicitar una ecografía para descartar un tumor ovárico. En caso de no hallarse enfermedad ovárica tumoral se realizará un test de estimulación mediante la administración de estrógenos y gestágenos: si se produce una disminución de los valores androgénicos, es decir, si el sistema de realimentación se encuentra operativo, estamos ante un hiperandrogenismo ovárico funcional; de no inhibirse el hiperandrogenismo, se deberá sospechar la presencia de un tumor y recurrir a otras técnicas de imagen de mayor sensibilidad.



Figura 4. Alopecia androgénica en mujer de 34 años.

Unos niveles de DHEAS muy elevados deben alertar de la posibilidad de un tumor suprarrenal, por lo que se solicitará una tomografía axial computarizada (TAC). Si se descarta el origen tumoral, se realizará un test de supresión «corta» con la administración de dexametasona y, si no existe inhibición, se debe orientar el diagnóstico hacia una tumoración suprarrenal. Si se produce supresión, se procederá a un test de supresión «larga» con dexametasona: si existe inhibición debemos considerar la presencia de un hiperandrogenismo funcional suprarrenal, mientras que la persistencia de hiperandrogenemia nos orienta hacia un tumor.

Por último, unos valores de testosterona y/o DHEAS elevados sin llegar a los rangos de los casos anteriores, deben orientarnos a un trastorno funcional ovárico o suprarrenal.

Tratamiento

Una vez establecido el origen del hiperandrogenismo, se deberá valorar el enfoque terapéutico más adecuado en cada caso. Cuando el diagnóstico sea de tumoración ovárica o suprarrenal, el siguiente paso será la cirugía y eventuales radioterapia o quimioterapia dependiendo del resultado anatomo-patológico y del estadio del tumor. Por otro lado, determinadas pacientes con SOP pueden ser candidatas a tratamiento quirúrgico. Durante años, estas pacientes fueron tratadas mediante cuñas ováricas. En la actualidad, este procedimiento está en desuso por la destrucción de parénquima ovárico y las secuelas que comporta. Sin embargo, en ciertas pacientes anovuladoras y en casos de resistencia farmacológica se puede recurrir a una técnica laparoscópica de punción repetida de la cápsula ovárica mediante aguja monopolar o láser llamada *drilling* (fig. 6). No obstante, el efecto conseguido por este tratamiento no es permanente^{11,12}.

En caso de detectar una endocrinopatía como el síndrome de Cushing, el hipotiroidismo o la hiperprolactinemia se debe aplicar el protocolo diagnóstico y terapéutico adecuado en cada entidad. En pacientes con un problema de obesidad, la pérdida de un 5-10% del índice de masa corporal (IMC) suele ser beneficiosa por la me-

joría clínica que experimenta la paciente y por la mayor respuesta a los tratamientos indicados¹.

En el resto de las pacientes, el tratamiento se orientará a contrarrestar la fuente productora de andrógenos. Así, en líneas generales, en un hiperandrogenismo ovárico funcional el tratamiento más adecuado podría ser los anticonceptivos orales, ya que su contenido en estrógenos y progestágenos supondría una supresión de la producción hormonal ovárica y, por tanto, del hiperandrogenismo ovárico, mientras que en el hiperandrogenismo idiopático se podría utilizar un antiandrógeno como primera opción terapéutica. No obstante, antes de indicar un tratamiento para el hiperandrogenismo se debe tener en cuenta otros aspectos.

En primer lugar, se debe conocer el deseo de fertilidad de la paciente en el momento de iniciar el tratamiento, no sólo para la indicación o no de tratamiento mediante estroprogestágenos con acción anticonceptiva, sino por el riesgo teratogénico de los antiandrógenos. El uso de éstos debe reducirse a pacientes sin deseo gestacional y se asociará a un método anticonceptivo eficaz, como los anticonceptivos orales.

Otro aspecto esencial es la valoración de la eficacia terapéutica. Una forma sencilla de realizar el seguimiento es valorar el posible aumento en el intervalo entre las sucesivas depilaciones de la paciente. El método de mayor difusión para establecer el diagnóstico de hirsutismo, su indicación terapéutica y su seguimiento es la escala semi-cuantitativa de Ferriman Gallwey, que ya se ha expuesto anteriormente (fig. 2). Otro método más laborioso, utilizado principalmente en ensayos clínicos, es la evaluación de los cambios en longitud y diámetro del pelo¹³.

Es esencial informar a la paciente de que el tratamiento médico del hirsutismo no permite apreciar su eficacia hasta 6-12 meses de su inicio y, en muchos casos, su suspensión posterior significa la reaparición de la clínica¹⁴. Por estos motivos, es recomendable asociar el tratamiento médico con un tratamiento local. Entre los tratamientos estéticos locales están la depilación manual, el rasurado, la cera, la decoloración, los preparados depilatorios (cremas, etc.), la electrólisis y el láser, los dos últimos los más recomendados por ser mecanismos de destrucción del folículo pilosebáceo.

Tratamiento farmacológico del hirsutismo. Las opciones terapéuticas son variadas y se basan en suprimir la glándula productora, impedir la acción de la hormona en el órgano diana o disminuir la biodisponibilidad de los andrógenos. A continuación se expresan de forma esquemática las principales características de los fármacos utilizados actualmente en el tratamiento del hirsutismo (tabla I).

Anticonceptivos orales. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la secreción de gonadotropinas y, en consecuencia, de la producción ovárica de andrógenos. También producen un aumento de la SHBG por su acción sobre el hígado y se ha descrito igualmente su capacidad para inhibir la síntesis androgénica suprarre-



Figura 6. Imagen laparoscópica de un ovario tras ser sometido a una técnica de *drilling* mediante láser.

nal¹⁵. Su indicación principal son los casos de hiperandrogenismo ovárico funcional, principalmente en SOP asociado con valores elevados de testosterona. También se han utilizado asociados con otros fármacos que alteran el ciclo menstrual (p. ej., espironolactona). Las dosis de etinilestradiol pueden variar desde los 15 µg hasta los 35 µg, combinado preferentemente con 2 mg de acetato de ciproterona o con un gestágeno de tercera generación (dosis diaria, vía oral)^{16,17}.

Acetato de ciproterona. Actúa mediante la supresión de la secreción ovárica de andrógenos por inhibición de la gonadotropina, bloquea el receptor de testosterona y disminuye la actividad de la 5-alfa-reductasa en la piel. Además induce un incremento del metabolismo hepático de los andrógenos. Entre otras de sus acciones destacadas se halla su papel como progestágeno, que le per-

TABLA I. Principales fármacos utilizados en el tratamiento del hirsutismo según su mecanismo de acción

Fármacos supresores de la secreción de hormonas hipofisarias
Supresión de ACTH
Corticoides
Supresión de LH
Anticonceptivos orales
Análogos GnRH
Fármacos supresores de los andrógenos suprarrenales
Corticoides
Fármacos supresores de los andrógenos ováricos
Progestágenos
Anticonceptivos orales
Acetato de ciproterona
Fármacos estimuladores de la producción de SHBG
Estrógenos
Estroprogestágenos. Anticonceptivos orales
Antiandrógenos
Flutamida
Espironolactona
Acetato de ciproterona
Bicalutamida
Inhibidores de la 5-alfa-reductasa
Finasteride
Otros (metformina, eflornitina, troglitazona)

ACTH: corticotropina; LH: lutropina; GnRH: gonadolibérina; SHBG: *sex-steroid hormone-binding globulin*.

mite formar parte de formulaciones anticonceptivas y además presenta una acción glucocorticoide débil e induce un incremento marcado de SHBG. Entre sus indicaciones principales se halla el hiperandrogenismo ovárico funcional, principalmente pacientes con SOP y valores elevados de testosterona. La combinación de etinilestradiol y acetato de ciproterona ha demostrado producir desaparición del acné y, posteriormente, del hirsutismo leve o moderado, así como una mejoría en el hirsutismo severo, aunque la suspensión del tratamiento suele asociarse con recidiva¹⁴. También tiene utilidad en el hirsutismo idiopático y en el hirsutismo suprarrenal. La dosis de acetato de ciproterona recomendada es la de 100 mg/día, por vía oral. Entre sus efectos adversos se hallan los trastornos del ciclo. La supresión de gonadotropinas requiere su combinación con estrógenos (etinilestradiol); esta combinación ha demostrado mayor efectividad en forma cicloinversa, es decir, añadiendo el acetato de ciproterona al estrógeno en la primera fase del ciclo. En dosis elevadas produce aumento de peso y edemas. Deben monitorizarse las enzimas hepáticas por la posibilidad de elevación y cuadro de hepatitis¹⁵. La inhibición de la libido no es infrecuente.

Análogos de la GnRH. Inhibición de la secreción de andrógenos por supresión de la secreción de gonadotropinas. Se ha utilizado como tratamiento de segunda línea, después de los anticonceptivos orales y el acetato de ciproterona¹⁵ o tratamiento combinado con anticonceptivos orales en el hiperandrogenismo ovárico²¹. La dosis y la vía de administración varían según el fármaco utilizado¹⁸. Entre sus efectos adversos destacan los ligados a la supresión de la secreción estrogénica, por lo que se requiere suplementación con estropogestágenos¹⁹⁻²¹. No es un tratamiento útil en el hiperandrogenismo de origen suprarrenal. Otro inconveniente que se debe tener en cuenta es su elevado precio.

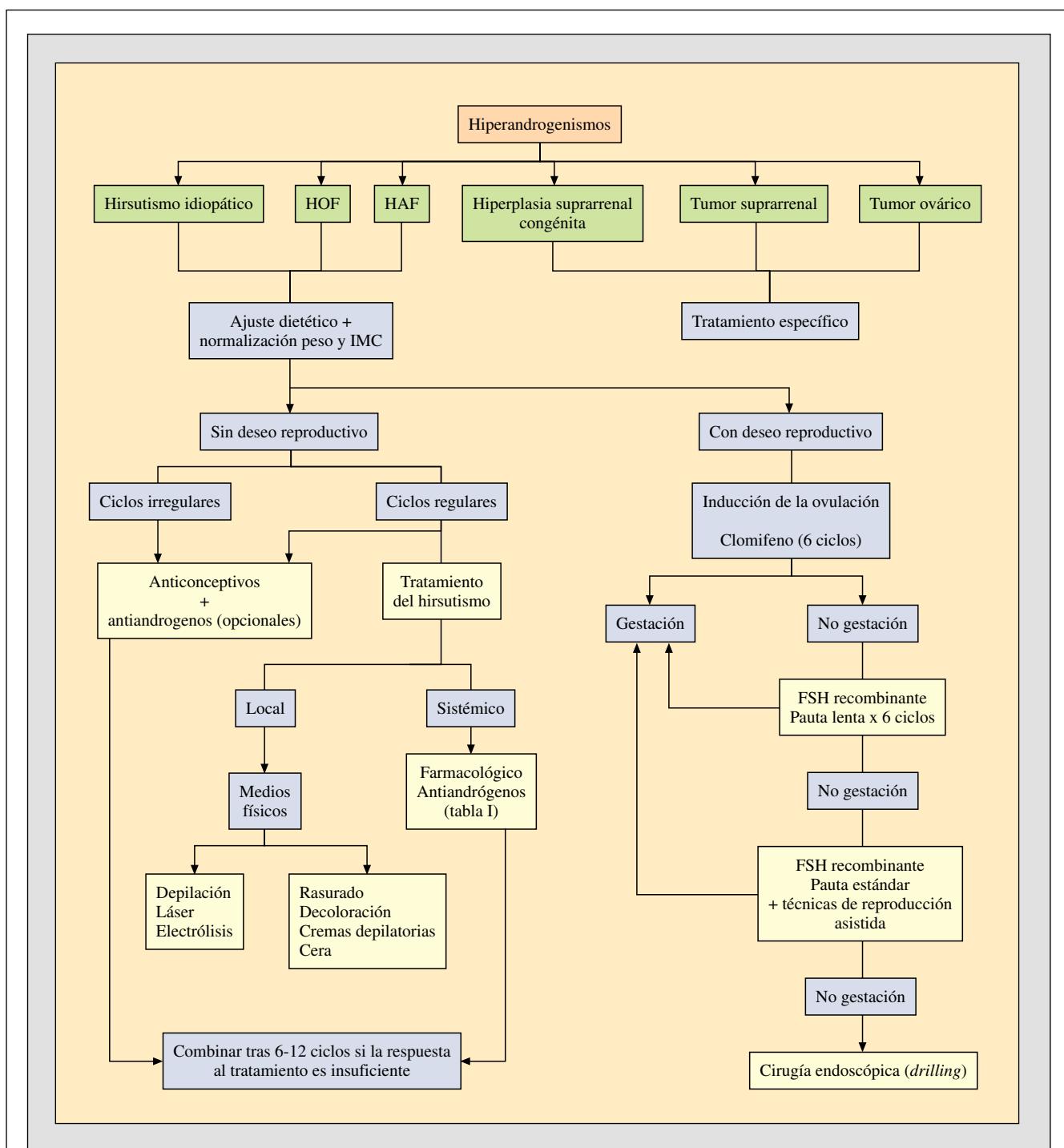
Glucocorticoides (dexametasona). Actúa mediante la inhibición de la secreción de andrógenos suprarrenales, por lo que su utilización se centra en los hiperandrogenismos funcionales suprarrenales. También en ocasiones se utiliza en los de causa ovárica para mejorar los resultados de la inducción de la ovulación. Las dosis utilizadas de dexametasona suelen oscilar entre los 0,25 y los 0,50 mg/día por vía oral. Su uso se ha reducido debido a su menor eficacia y mayor número de efectos adversos respecto al tratamiento con otros fármacos como el acetato de ciproterona; en el déficit parcial de 21-hidroxilasa se ha objetivado una mejor respuesta terapéutica con antiandrógenos²².

Flutamida. Actúa al inhibir selectiva y competitivamente el receptor periférico de los andrógenos (el 20% de afinidad). Se ha observado también que produce una reducción de la actividad de la 17-20 desmolasa suprarrenal y una inhibición de la secreción de DHEAS. Su uso se indica principalmente en el hiperandrogenismo funcional ovárico y en el hirsutismo idiopático (fig. 1). Ha demostrado ser eficaz en casos de hirsutismo moderado a grave con respuesta rápida a este fármaco sin técnicas mecánicas asociadas y en cuatro de cada 5 pacientes que no responden a espironolactona o dexametasona^{23,24}. La dosis más empleada es la de 250 mg/día por vía oral. En caso de requerir mayores dosis, en circunstancias especiales se puede aumentar a 500-750 mg/día, bajo estricto control clínicoanalítico de la paciente. Entre sus principales inconvenientes que han limitado su uso destacan su elevado precio y su hepatotoxicidad (el 0,5% de hepatitis potencialmente graves). Produce alteraciones del ciclo menstrual, por lo que se aconseja asociar a estropogestágenos, sequedad cutánea, estados nauseosos y aumento del apetito (aunque no se ha demostrado un aumento del peso de las pacientes tratadas). Se recomienda asociar a estropogestágenos. Este fármaco actúa como un «antiandrógeno puro»²³ y, por tanto, no reduce la secreción de estrógenos, progesterona, androstenediona ni los valores de testosterona.

Espironolactona. Produce la inhibición del citocromo P-450 c17, inhibiendo la síntesis de testosterona. Además bloquea el receptor de testosterona y, a dosis altas, reduce la actividad de la 17-beta-hidroxilasa y la 17-20-desmolasa. Posee actividad progestagénica débil. Estudios *in vitro* han demostrado una eficacia superior de este fármaco respecto al acetato de ciproterona, aunque *in vivo* los resultados empeoran debido a su rápida conversión a metabolitos menos activos¹⁵. Su uso se circscribe al hiperandrogenismo de origen ovárico, principalmente en pacientes normoovulatoras con valores de testosterona normales; en casos de SOP mejora los resultados al administrarse en combinación con anticonceptivos orales²⁵. La dosis más utilizada es la de 100-200 mg/día, por vía oral. Entre sus inconvenientes destaca la aparición de polimenorrea y metrorragias disfuncionales (evitables mediante asociación a anticonceptivos orales o progestátenos), náuseas, mareos, poliuria-polidipsia e hipotensión. Al asociarse a determinados fármacos o administrarse a pacientes diabéticas o de mayor edad, existe riesgo de hiperpotasemia.

Finasteride. Produce la inhibición de la enzima 5-alfa-reductasa. Se utiliza en casos de hirsutismo idiopático en pacientes que no toleran o no aceptan otras opciones terapéuticas. Suele administrarse a dosis de 5 mg/día por vía oral. La vía tópica está en estudio, principalmente en el tratamiento del hirsutismo facial²⁶. Como efectos adversos de este fármaco destacan las alteraciones del ciclo menstrual, por lo cual se aconseja asociarlo con estropogestágenos. Además, la asociación a etinilestradiol y acetato de ciproterona ha demostrado una mejoría más importante del hirsutismo a los 12 meses de tratamiento respecto a etinilestradiol y acetato de ciproterona solo²⁷.

Eflornitina. Inhibidor irreversible de la ornitina-decarboxilasa, enzima esencial para la división celular rápida en el folículo pilosebáceo. Tratamiento tópico, indicado principalmente en el hirsutismo facial y para evitar los efectos adversos de otros tratamientos sistémicos²⁸.



Metformina. A parte de mejorar la sensibilidad a la insulina, la metformina reduce la gluconeogénesis. En pacientes obesas con SOP, además de demostrar una mejoría en las tasas de ovulación y de gestación, ha demostrado una reducción de la hiperinsulinemia y de la hiperandrogenemia².

Troglitazona. Fármaco que mejora la secreción y la sensibilidad a la insulina, actualmente en estudio en pacientes con SOP, en las que se objetiva una mejoría en la tasa de ovulación, en el hiperandrogenismo (disminu-

ción de los niveles de testosterona libre y aumento de la SHBG) y en los parámetros de evaluación de la resistencia insulínica. Por otro lado, su tasa de efectos secundarios (elevación de enzimas hepáticas) es similar a la de pacientes tratadas con placebo²⁹.

Bicalutamida. Se trata de un antiandrógeno puro no esteroideo utilizado en el tratamiento del cáncer de próstata. Se han descrito hepatitis tóxicas con su empleo a dosis elevadas. Su uso a dosis de 25 mg/día parece ser seguro en el tratamiento del hirsutismo³⁰.

Abordaje terapéutico

Aparte de las pacientes con un diagnóstico que precise un tratamiento específico (tumor, endocrinopatías, obesidad), y una vez analizados los principales fármacos utilizados, a continuación estableceremos el abordaje terapéutico del resto de las pacientes de forma práctica y esquemática (fig. 7).

En primer lugar, si la paciente no tiene relaciones sexuales, estableceremos el tratamiento según presente o no anomalías del ciclo menstrual. En el primer caso podemos prescribir gestágenos cíclicos o estroprogestágenos (anticonceptivos orales). En caso de presentar ciclos normales, trataremos a la paciente con antiandrógenos (flutamida, acetato de ciproterona, espironolactona, etc.) con la posibilidad de que éstos induzcan ataxia menstrual y tengamos que combinarlos o cambiarlos por los anteriores.

En pacientes con actividad sexual, se instaurará el tratamiento de acuerdo con su deseo gestacional. Si la paciente desea un embarazo, realizaremos una inducción de la ovulación con citrato de clomifeno o gonadotrofinas según el caso (HMG o rFSH). En caso contrario, si la paciente presenta alteración del ciclo menstrual se prescribirán anticonceptivos orales con acetato de ciproterona o gestágenos de tercera generación (desogestrel, gestodeno, norgestimate). En caso de presentar ciclos normales, se tratará a la paciente de igual forma que a las anteriores o bien se utilizará un antiandrógeno (flutamida, espironolactona) combinado con un anticonceptivo oral para evitar las alteraciones del ciclo y el embarazo³¹.

436

BIBLIOGRAFÍA

1. Dueñas JL, Cano A, Castelo-Branco C, Espinós JJ, Marín JM, Neyro JL, Pérez A. Síndromes hiperandrogénicos. En: SEGO, editor. Documentos de consenso. Madrid: Meditex, 1998; p. 107-43.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Endocrinología ginecológica e infertilidad. 6.^a ed. Barcelona: Waverly Hispánica, 2000; p. 523-56.
3. Björntorp P. The android woman - A risky condition. *J Int Med* 1996;239:105-10.
4. Castelo-Branco C, Casals E, Martínez de Osaba MJ, Sanllehy C, Fortuny A. Plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins in hirsute women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:261-5.
5. Rodin A, Thakkar H, Taylor N, Clayton R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:460-5.
6. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1807-12.
7. Ober C, Weil S, Steck T, Billstrand C, Levrant S, Barnes R. Increased risk for polycystic ovary syndrome associated with human leukocyte antigen DQA1*0501. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1803-6.
8. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992;327:157-62.
9. Ambrosi B, Re T, Passini E, Bochicchio D, Ferrario R. Value of buserelin testing in the evaluation of hirsute women. *J Endocrinol Invest* 1996;19:204-9.
10. Ehrmann DA, Rosenfield RL. Hirsutism - Beyond the steroidogenic block. *N Engl J Med* 1990;323:909-11.
11. Tan WC, Yap C, Tan AS. Clinical management of PCOS. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:689-96.
12. Ordas J. Hiperandrogenismos femeninos. En: Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P, editores. Fertilidad y esterilidad humanas. 2.^a ed. Barcelona: Masson, 2000; p. 211-32.
13. Hines G, Moran C, Huerta R, Folgman K, Azziz R. Facial and abdominal hair growth in hirsutism: a computerized evaluation. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:846-50.
14. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethynodiol oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:36-42.
15. Rittmaster RS. Medical treatment of androgen-dependent hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2559-63.
16. Berta L, Fortunati N, Fazzari A, Gaidano G, Frairia R. Hormonal and clinic evaluation of patients with moderate body hair growth. *Contraception* 1993;48:47-56.
17. Erkkola R, Hirvonen E, Luikku J, Lumme R, Männikkö H, Aydinlik S. Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69:61-5.
18. Rittmaster RS. Differential Suppression of testosterone and estradiol in hirsute women with the superactive gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:651-6.
19. Falsetti L, Pasinetti E. Treatment of moderate and severe hirsutism by gonadotropin-releasing hormone agonists in women with polycystic ovary syndrome and idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1994;61:817-22.
20. Castelo-Branco C, Martínez de Osaba MJ, Martínez S, Fortuny A. Effects of a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog on the pituitary-ovarian-adrenal axis in women with severe hirsutism. *Metabolism* 1996;45:24-7.
21. Castelo-Branco C, Martínez de Osaba MJ, Pons F, Fortuny A. gonadotropin-releasing hormone analog plus an oral contraceptive containing desogestrel in women with severe hirsutism: effects on hair, bone, and hormone profile after 1-year use. *Metabolism* 1997;46:437-40.
22. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:642-5.
23. Cusan L, Dupont A, Bélanger A, Tremblay RR, Manhes G, Labrie F. Treatment of hirsutism with the pure antiandrogen flutamide. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:462-9.
24. Fruzzetti F, De Lorenzo D, Ricci C, Fioretti P. Clinical and endocrine effects of flutamide in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1993;60:806-13.
25. Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD000194.
26. Lucas KJ. Finasteride cream in hirsutism. *Endocr Pract* 2001;7:5-10.
27. Sahin Y, Dilber S, Kelestimer F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2001;75:496-500.
28. Balfour JA, McClellan K. Topical Elflomithine. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:197-201.
29. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshtehian AG, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-32.
30. Müderris I, Bayran F, Özcelik B, Güven M. New alternative treatment in hirsutism: Bicalutamide 25 mg/day. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:63-6
31. Kelestimer F. Diane 35 and spironolactone combination in the treatment of hirsutism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:587-94.