

TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA

Uso de los antiandrógenos en dermatología

Manuel Velasco Pastor

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

El descubrimiento de que algunos procesos cutáneos relacionados con el folículo pilosebáceo dependen de la presencia de andrógenos, en especial de la presencia local de dehidrotestosterona (DHT), hizo que los antiandrógenos aparecieran como un arma en el arsenal terapéutico del dermatólogo. Las posibles indicaciones, tanto dermatológicas como no dermatológicas, se recogen en la tabla I. Salvo los inhibidores de la 5-alfa-reductasa, el resto de los antiandrógenos presenta una alta capacidad para alterar las funciones sexuales de los pacientes varones, por lo que no se considera indicado su uso para procesos dermatológicos. También conviene destacar el carácter teratógeno de la mayoría de los antiandrógenos, lo que obliga a emplearlos, en mujeres en edad fértil, junto a medidas anticonceptivas efectivas. En concreto, el efecto de los antiandrógenos sería impedir el desarrollo de los genitales externos en el embrión masculino, que precisa de la presencia de testosterona.

Esta revisión pretende analizar los antiandrógenos disponibles en la actualidad, así como las pautas descritas y su eficacia en el tratamiento de los procesos dermatológicos dependientes de los andrógenos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIANDRÓGENOS (fig. 1)

En general los andrógenos circulantes, principalmente la testosterona libre, entran dentro de la célula diana, donde la 5-alfa reductasa los metaboliza en DHT. La DHT entra en el interior del núcleo de la célula diana y se une al receptor de los andrógenos (RA), con el que forma un complejo. El complejo DHT-RA se encarga de activar o desactivar la expresión de genes según interese para la función a desarrollar.

El término antiandrógeno se refiere a los fármacos que bloquean los receptores de los andrógenos en el in-

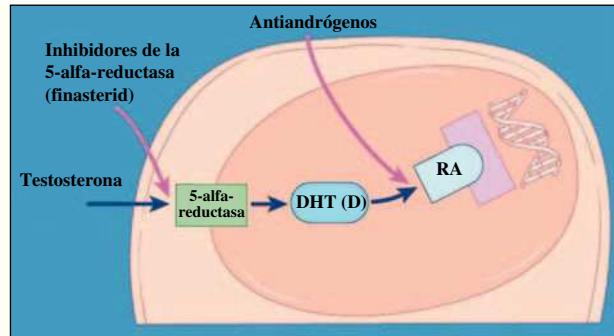


Figura 1. Mecanismo de acción de los antiandrógenos. (DHT: dehidrotestosterona; RA: receptor de los andrógenos.)

terior de la célula diana, aunque también vamos a referirnos a fármacos que disminuyen la función de los andrógenos a otros niveles, como los inhibidores de la 5-alfa-reductasa.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIANDRÓGENOS

Antiandrógenos esteroideos

Estos antiandrógenos poseen una estructura esteroidea y, además de bloquear el RA, poseen otras actividades hormonales relacionadas con dicha estructura, por lo que se les conoce como antiandrógenos «impuros».

Acetato de ciproterona

El acetato de ciproterona (AC) es el antiandrógeno más usado en Europa desde hace 40 años. Se trata de un potente antiandrógeno capaz de bloquear el RA, además de poseer una potente actividad como progestágeno, lo que le permite formar parte de los anticonceptivos orales (AO). Tiene también una actividad antigonadotropa, al disminuir la síntesis de hormonas sexuales, y una cierta capacidad de inhibir la 5-alfa-reductasa.

En España, el AC forma parte de varios preparados comerciales: comprimidos con 2 mg de AC y con 35 g de etinilestradiol (Diane 35[®]), comprimidos de 50 mg (Androcure[®]) y preparados de terapia hormonal sustitutiva (THS) que contienen 1 mg de AC y 2 mg de estradiol (Climen[®]).

TABLA I. Indicaciones de los antiandrógenos

Indicaciones dermatológicas

- Acné
- Hirsutismo
- Alopecia androgenética
- Hidradenitis supurativa
- Seborrea
- Enfermedad de Fox-Fordyce

Indicaciones no dermatológicas

- Hiperplasia prostática benigna
- Carcinoma prostático metastásico
- Carcinoma de mama en varones
- Síndrome del ovario poliquístico
- Síndrome premenstrual
- Pubertad precoz
- Conducta agresiva
- Hipersexualidad criminal

Correspondencia: Dr. M. Velasco Pastor.

Servicio de Dermatología. Hospital Arnau de Vilanova.

San Clemente, s/n. 46015 Valencia. España.

Correo electrónico: m.velasco@arrakis.es

Los efectos secundarios son frecuentes, aunque leves en la mayor parte de los casos. Podemos destacar: ciclos menstruales irregulares (si se administra AC de forma aislada, sin AO), náuseas, aumento de peso, mastodinia, disminución de la libido e incluso depresión. En cuanto a efectos secundarios graves, además de la teratogenicidad, podemos destacar que, a dosis altas, superiores a 100 mg, se ha descrito la posibilidad de hepatotoxicidad, incluso de hepatitis fulminante. También se han comunicado casos aislados de hepatocarcinoma, sin que haya podido encontrarse una relación causal definitiva.

Espironolactona

La espironolactona es el antiandrógeno más usado en Estados Unidos, donde no disponen de AC. Además de su actividad como antiandrógeno posee una actividad antiminerocorticoide con efecto diurético ahorrador de potasio. En España está disponible en comprimidos de 25 mg (Aldactone A[®]) y 100 mg (Aldactone[®]). Sus efectos secundarios son: ciclos menstruales irregulares (si se emplea sin AO), mastodinia, diarrea, calambres e hipotensión ortostática. El riesgo de hiperpotasemia parece significativo sólo en pacientes diabéticas o pacientes de edad avanzada. De todas formas, lo prudente es evitar otros fármacos elevadores de la potasemia (antiflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) y aumentar la ingesta hídrica, así como monitorizar periódicamente los niveles de potasio. En cuanto a su uso durante el embarazo, en modelos animales, a dosis muy elevadas, la espironolactona ha demostrado propiedades teratogénas. Esto ha ocasionado que la Food and Drug Administration (FDA) le otorgue la categoría D. Sin embargo, en aquellos casos en los que se ha administrado en pacientes embarazadas con síndrome de Bartter, los fetos masculinos no han mostrado ningún signo de feminización. A falta de datos más definitivos, debemos continuar aconsejando, como en el resto de los antiandrógenos, el uso de algún AO junto a la espironolactona.

Antiandrógenos no esteroideos

Se denominan antiandrógenos puros, ya que no poseen otra actividad salvo la de bloquear el RA. Los fármacos incluidos en esta categoría son la flutamida, la bicalutamida y la nilutamida.

En España disponemos de comprimidos de 250 mg de flutamida (Eulexin[®]) y comprimidos de 50 mg de bicalutamida (Casodex[®]). Son fármacos empleados principalmente en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, aunque existen algunos estudios en mujeres con hiperandrogenismo. Los efectos secundarios más frecuentes de estos fármacos son ciclos menstruales irregulares, mastodinia, náuseas, vómitos, diarrea, xerosis cutánea y hepatotoxicidad. En general, los efectos secundarios son más frecuentes con flutamida que con bicalutamida. En cuanto a la hepatotoxicidad, hay que distinguir entre la simple elevación de las enzimas hepáticas y la posibilidad de hepatitis fulminante. La eleva-

ción de las transaminasas es relativamente frecuente con estos fármacos (10% con flutamida y 6% con bicalutamida)¹, al menos a las dosis empleadas en los pacientes con cáncer de próstata. En cuanto a casos de hepatitis fulminante, se ha descrito una frecuencia de 3 casos/10.000 pacientes tratados con flutamida a dosis de 750 mg/día. De momento no se han publicado casos de hepatitis en pacientes tratados con menos de 350 mg/día, aunque esto no descarta que puedan aparecer. En cuanto a la bicalutamida, no se ha descrito la existencia de hepatitis fulminante con riesgo vital, incluso en series de más de mil pacientes², por lo que parece menos hepatotóxica que la flutamida. De cualquier modo, con ambos fármacos se recomienda solicitar la determinación de las transaminasas a las 2 semanas de iniciar el tratamiento, a las 8 semanas y posteriormente de forma periódica. Si se alteran dichos valores, lo prudente es suspender el tratamiento.

Inhibidores de la 5-alfa-reductasa

La 5-alfa-reductasa cataliza la conversión de testosterona en DHT, crucial en el metabolismo de los andrógenos. Existen 2 isoenzimas reconocidas, la tipo I, clásicamente localizada en el cuero cabelludo y la piel no genital, y la tipo II, que se halla en la piel genital y la próstata. El único fármaco disponible, por el momento, con capacidad de inhibir de forma clínicamente significativa la 5-alfa-reductasa es la finasterida, disponible en comprimidos de 1 mg (Propecia[®]) y de 5 mg (Proscar[®]). Antes de continuar es necesario precisar que la única indicación aprobada para nuestra especialidad es el tratamiento con Propecia[®] de la alopecia androgenética (AGA) en varones.

Dado que la finasterida es un inhibidor predominante de la isoenzima tipo II, resulta llamativa su eficacia en la AGA, siempre que aceptemos la distribución clásica de las isoenzimas de la 5-alfa-reductasa. Precisamente la actividad de la finasterida en el tratamiento de la AGA ha motivado la realización de nuevos estudios sobre la actividad de la 5-alfa-reductasa en el folículo pilosebáceo, con resultados contradictorios³. De cualquier forma, un estudio detallado del metabolismo de los andrógenos en el folículo pilosebáceo excede las expectativas de esta revisión.

Los efectos secundarios de la finasterida son poco frecuentes en varones: disminución de la libido, impotencia, disminución del volumen seminal, ginecomastia, todos en una proporción inferior al 2% de los pacientes tratados. Cuando se emplea en mujeres, puede provocar ciclos menstruales irregulares y teratogenicidad (categoría X de la FDA), por lo que debe emplearse junto a AO en mujeres en edad fértil.

Recientemente se ha aprobado el uso en la hiperplasia prostática benigna de un nuevo inhibidor de la 5-alfa-reductasa, la dutasterida (Avolve[®], comprimidos de 0,5 mg), con capacidad de inhibir tanto la isoenzima tipo I como la II. Su eficacia en el tratamiento de la AGA continúa siendo una incógnita, ya que los estudios en fase III se han detenido por el momento⁴.

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)

Son decapéptidos con una potencia entre 15 y 200 veces mayor que la GnRH nativa. Su indicación inicial es la inducción de la ovulación, pero en tratamientos prolongados llegan a bloquear la producción de gonadotropinas e inducen una menopausia química indicada en la pubertad precoz y la endometriosis. En varones se emplea en el carcinoma prostático benigno, asociado o no a antiandrógenos no esteroideos. Se usan por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa e intranasal. Los efectos secundarios son frecuentes y similares a la menopausia: disminución de la libido, cefaleas, *flushing* y labilidad emocional. Si a esto añadimos que el coste de la medicación es muy alto, es lógico concluir que su uso en dermatología no está justificado⁵.

Anticonceptivos orales

Los AO están formados por un estrógeno, generalmente etinilestradiol, y por un progestágeno⁶. El estrógeno siempre tiene una actividad «antiandrogénica», ya que aumenta las concentraciones de la globulina transportadora de hormonas sexuales y disminuye los niveles de testosterona libre, tiene un efecto antigonadotropo y una cierta actividad inhibidora de la 5-alfa-reductasa. La actividad del componente progestágeno varía. Los progestágenos de primera y segunda generación, como el levonorgestrel, tienen actividad androgénica, debido a su similitud con la molécula de la testosterona. Los AO que los contienen suelen provocar un empeoramiento de una acné o hirsutismo de base. Los antiandrógenos de tercera generación, como desogestrel y gestodeno, carecen de actividad androgénica, por lo que su uso no suele provocar este empeoramiento (tabla II). Por último, existen algunos progestágenos que poseen una actividad antiandrogénica, como el acetato de ciproterona, del que ya hemos hablado, el dienogest y la drosperinona. Esta última es de especial interés, puesto que ya disponemos de ella en España, formando parte del anticonceptivo Yasmin®. La drosperinona posee una actividad antiandrogénica tres veces inferior al acetato de ciproterona, pero sigue siendo útil clínicamente. Además, dadas las similitudes de su molécula con la espironolactona, posee un efecto diurético especialmente útil en las pacientes con tendencia a ganar peso por retención hídrica cuando toman otros AO.

Con respecto a los AO, es preciso hablar sobre los efectos secundarios potencialmente graves y sobre sus contraindicaciones, que se han modificado con el paso de los años, hasta quedar en situaciones clínicas precisas (tabla III). Los efectos secundarios potencialmente graves inducidos por los AO son las trombosis venosas profundas y los tromboembolismos pulmonares, la cardiopatía isquémica, los infartos cerebrales y el cáncer de mama. En general, con los AO actuales, con menos concentración de estrógenos, la OMS considera que hay que evitar las posturas alarmistas, ya que corremos el riesgo de estigmatizar estos fármacos e impedir que supongan una opción como control de natalidad para las mujeres.

TABLA II. Presentaciones de los anticonceptivos orales con progestágenos de tercera generación

Desogestrel	Gracial®, Suavuret®, Microdiol®
Gestodeno	Meliane®, Minulet®, Minessé®, Gynovin®, Harmonet®, Trigynovin®, Triminulet®
Drosperinona	Yasmin®

TABLA III. Contraindicaciones absolutas para el uso de los anticonceptivos orales según la Organización Mundial de la Salud

Embarazo
Lactancia en las 6 semanas posparto
Sangrado vaginal no aclarado
Antecedentes personales de cardiopatía isquémica
Antecedentes personales de accidente cerebral vascular
Antecedentes personales de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar
Hipertensión moderada o grave (180/110 mmHg, no empezar; 160/100 mmHg en mujer que toma AO, detener el tratamiento)
Diabetes complicada con nefropatía o retinopatía
Valvulopatía complicada con hipertensión pulmonar, fibrilación articular o endocarditis subaguda bacteriana
Dislipemia no controlada
Obesidad de más del 50%
Fumadora de más de 10 cigarrillos/día en mayores de 35 años o de más de 40 cigarrillos/día a cualquier edad
Migrana con focalidad neurológica
Cirugía mayor con inmovilización prolongada
Cáncer de mama actual
Hepatitis vírica activa, cirrosis hepática descompensada
Tumores hepáticos benignos o malignos
Enfermedades que aparecieron o empeoraron con embarazos previos: porfiria, herpes <i>gestationis</i> , hepatopatía gravídica, otosclerosis, síndrome urémico-hemolítico, corea, lupus eritematoso sistémico

AO: anticonceptivos orales.

Riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolias pulmonares

El riesgo de trombosis venosa profunda aumenta en las mujeres que consumen AO. Esto ocurre porque los estrógenos aumentan la producción hepática de los factores VII y X de la coagulación, además de fibrinógeno, y porque los progestágenos pueden inducir una resistencia a la proteína C activada. Si el riesgo en las mujeres, de forma general, es de 1-2 trombosis venosas profundas por año, en las mujeres que consumen AO aumenta a 3 casos por año, riesgo menor al que experimentan durante el embarazo⁷. El riesgo parece aumentar en las pacientes que consumen AO con progestágenos de tercera generación, aunque no todos los estudios están de acuerdo en ello⁸. No parece influir ni el tabaco, ni la edad, aunque sí la existencia de mutaciones en el factor V de la coagulación⁹, aunque no se aconseja el estudio sistemático de su existencia¹⁰. En resumen, la OMS considera medida suficiente informar a la paciente que debe consultar ante la aparición de dolor en una extremidad inferior o tos y disnea de forma súbita.

Riesgo de cardiopatía isquémica

Los AO actuales, con dosis bajas de estrógenos, pueden aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica en las mujeres que los usan. Sin embargo, los estudios actuales

TABLA IV. Pautas para el uso de los antiandrógenos

Acné
Acetato de ciproterona, 2 mg, 3 semanas cada mes (formando parte de anticonceptivo oral)
Casos rebeldes: añadir 12,5 mg los 10 primeros días del ciclo Espironolactona, 50-100 mg/día + AO
Hirsutismo
Acetato de ciproterona, 25-100 mg/día, los 10 primeros días del ciclo + AO
Espironolactona, 100 mg/día
Flutamida, 250 mg/día durante 12 meses. Mantenimiento, 125 mg/día
Finasterida, 5 mg/día o 2,5 mg/día
En cualquier caso, añadir AO en mujeres premenopáusicas
Alopecia androgenética
Varones
Finasterida, 1 mg/día
Mujeres
Flutamida, 250 mg/d (añadir AO en mujeres premenopáusicas)
Acetato de ciproterona, 50-100 mg/día los 10 primeros días del ciclo + AO

AO: anticonceptivos orales.

demuestran que este riesgo sólo es significativo en las mujeres con antecedentes de hipertensión, diabetes complicada o dislipemia, así como en las fumadoras de más de 10 cigarrillos al día¹¹.

Riesgo de accidente cerebrovascular

En un estudio reciente se ha encontrado que el riesgo de accidente cerebrovascular se multiplica por 2 en las mujeres mayores de 35 años que consumen anticonceptivos si además son hipertensas y fuman más de 10 cigarrillos¹². Resulta también interesante el hallazgo de un sinergismo entre las migrañas y los accidentes cerebrales en las mujeres que toman anticonceptivos, especialmente en las migrañas con aura¹³. De hecho, para la OMS, la existencia de migrañas con aura a cualquier edad o sin aura en mayores de 35 años se considera una contraindicación absoluta para la toma de AO.

Riesgo de cáncer de mama

La relación entre el cáncer de mama y los AO continúa siendo motivo de controversia. La mayor parte de los estudios encuentran un aumento ligero de incidencia independiente de la duración de la toma de AO, la edad de comienzo y la existencia de antecedentes familiares¹⁴, mientras que sí influye la dosis de estrógenos del AO. Con todo, la OMS sólo considera una contraindicación para el uso de AO los antecedentes personales de cáncer de mama.

ESTUDIO PREVIO AL USO DE ANTIANDRÓGENOS

En algunas circunstancias, antes del inicio de un tratamiento con antiandrógenos, puede ser necesario solicitar un estudio orientado a descubrir el origen del hiperandrogenismo, principalmente para descartar un posible origen tumoral, un déficit parcial de 21-hidroxilasa o un síndrome del ovario poliquístico. No existe un acuerdo unánime sobre cuándo solicitar dicho estudio y

qué valores hormonales solicitar. Si consultamos revisiones recientes¹⁵, el estudio está justificado ante la presencia de un hirsutismo clínicamente significativo y ante una acné o AGA sólo si se asocian entre sí o si existen irregularidades en el ciclo menstrual. En cuanto a qué hormonas solicitar, es preciso determinar la testosterona, la dehidroepiandrosterona-sulfato y la 17-hidroxiprogesterona. Si los ciclos menstruales no son regulares conviene determinar la prolactina, la FSH y la LH. Por último, según los datos de la anamnesis puede ser necesario añadir el cortisol o la TSH. Algunos de los niveles de estas hormonas oscilan según la fase del ciclo menstrual, por lo que se tienden a solicitar en la fase folicular precoz, en el cuarto día del ciclo, en ausencia de toma de AO en los 2 ciclos anteriores¹⁶. En cuanto a la interpretación de los valores obtenidos y las pruebas necesarias en función de ellos, remitimos al lector a revisiones extensas sobre el tema¹⁷.

PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN Y EFICACIA DE LOS ANTIANDRÓGENOS EN DERMATOLOGÍA (tabla IV)**Acné**

Antes de repasar la eficacia de los diferentes antiandrógenos en el acné, conviene destacar que el tratamiento hormonal en las mujeres con acné está indicado en los casos moderados o graves, especialmente los asociados a otros signos de hiperandrogenismo o a ciclos hormonales irregulares y, por supuesto, en los casos en los que la paciente desee además usar un método anticonceptivo hormonal.

El AC a dosis de 2 mg, que forma parte de Diane 35, consigue disminuir un 60% las lesiones inflamatorias y no inflamatorias de acné tras 9 ciclos de tratamiento. En los casos resistentes pueden añadirse 12,5 mg de AC los 10 primeros días del ciclo (1/4 de comprimido de Androcur[®]), con lo que se pueden conseguir curaciones en casi el 100% de los casos. La duración del tratamiento no está establecida, aunque, tras suspender el mismo, las recidivas son la regla¹⁸.

En cuanto a la espironolactona, se han empleado con éxito tanto pautas continuas a dosis de 50-100 mg por día como pautas secuenciales a las mismas dosis diarias desde el quinto día del ciclo hasta el día 25.⁹. En los estudios en los que se emplea la pauta continua se consiguen porcentajes de curación que oscilan entre el 30 y el 50%¹⁹.

Los estudios directos sobre la eficacia de los antiandrógenos no esteroideos en el acné son escasos. Sí existen estudios en los que se tratan pacientes con hirsutismo y en los que se observa una mejoría, por otra parte lógica, de las lesiones de acné. En el estudio de Carmina y Lobo²⁰ se compara la eficacia entre AC a dosis de 2 mg y 50 mg, flutamida a dosis de 250 mg y finasterida, 5 mg diarios, en mujeres con acné. Concluyen que no hay diferencias entre AC y flutamida y que la finasterida es menos eficaz, con mejorías del 35% en 1 año. En cual-

quier caso, no parece justificado el empleo los antiinflamatorios no esteroideos ni de finasterida en pacientes con acné, en presencia de alternativas eficaces y menos tóxicas.

Sí tiene interés el empleo de AO diferentes a Diane 35, especialmente los que contienen progestágenos de tercera generación o con actividad antiandrogénica como la drosperinona. En un estudio reciente no se encontraron diferencias significativas de eficacia entre Diane 35 y un anticonceptivo que contenía dosis secuenciales de desogestrel (Gracial®)²¹. Tampoco entre un AO que contenía drosperinona (Yasmin®) y Diane 35²².

Hirsutismo

El AC se emplea en el hirsutismo a dosis que varían según distintas pautas entre 25 y 100 mg al día los 10 o 20 primeros días del ciclo, asociado generalmente a un AO como Diane 35®. En cuanto a su eficacia, con el empleo de 50 mg al día y Diane 35® se obtiene una reducción del 60% del hirsutismo en 9 ciclos de tratamiento²³.

Con espironolactona, con dosis de 100 mg al día se obtienen mejorías más discretas, del 40% en 6 meses²⁴.

Algo más efectivos son los antiandrógenos no esteroideos. En concreto, con dosis de flutamida que oscilan entre 62,5 y 250 mg por día se obtienen reducciones del 70-80% tras 12 meses de tratamiento²⁵. Es aconsejable usar dosis bajas, para disminuir el riesgo de hepatotoxicidad. Recientemente se ha propuesto una pauta con 250 mg/día de flutamida durante 12 meses para reducir el hirsutismo, y una terapia de mantenimiento con 125 mg/día²⁶. También se puede emplear bicalutamida a dosis de 25 mg/día, con una eficacia similar pero con un coste más elevado²⁷.

Finalmente, la finasterida consigue resultados algo menos efectivos a dosis altas (5 mg por día asociada a Diane 35®), con reducciones del 30% tras 6 meses de tratamiento y del 50% tras 12 meses²⁸. Un estudio reciente ha demostrado que no existen diferencias entre emplear 2,5 o 5 mg de finasterida al día en pacientes con hirsutismo²⁹.

Resumiendo, en estas pacientes sería lógico recomendar, junto al uso del láser de depilación, el AC o espironolactona, reservando flutamida o bicalutamida para los casos intensos o resistentes³⁰.

Alopecia androgénica

Con respecto al tratamiento de la AGA, el panorama es muy diferente en los varones y en las mujeres, lo que habla a favor, como se ha comentado anteriormente, de diferencias en la etiopatogenia de la AGA en los dos sexos. En las mujeres, la eficacia de la espironolactona y el AC es baja, con escasos estudios al respecto. En concreto, uno de ellos demuestra que la eficacia de minoxidil al 2% es superior a AC en el tratamiento de la AGA en mujeres, salvo en las que presentaban más signos de hiperandrogenismo como acné, hirsutismo, seborrea o reglas irregulares³¹. En cuanto a los inhibidores de la 5-alfa reductasa, como la finasterida, que sí resultan eficaces en los varones con AGA, no parecen serlo en mujeres. En varones, tras 2 años de tratamiento con 1 mg al

día de finasterida se consigue aumentar un 15% el recuento de cabellos y un 36% su peso³². Mientras, en mujeres en edad fértil tratadas con 5 mg diarios de finasterida la eficacia es muy escasa¹⁸, y en mujeres posmenopáusicas es nula³³. Por último, los antiandrógenos no esteroideos sí parecen tener una eficacia más apreciable, aunque apoyada en estudios con escaso número de pacientes, y alcanza reducciones del 21% en la escala de Ludwig tras 12 meses de tratamiento con 250 mg diarios de flutamida³⁴.

ANTIANDRÓGENOS TÓPICOS

El uso de un antiandrógeno topical resulta atractivo por 2 motivos: evitar los efectos secundarios potencialmente graves de estos fármacos cuando se usan por vía oral, y permitir su uso en ambos sexos. Ambos motivos serían posibles si se consiguiera un fármaco eficaz clínicamente y con un paso mínimo al torrente sanguíneo. Se ha intentado usar el AC en liposomas en pacientes con acné, sin valorar la absorción sistémica, con una cierta eficacia³⁵. También la espironolactona al 5% en gel consigue reducir la secreción sebácea en varones, aunque sin valorar la eficacia en las lesiones de acne³⁶. En las pacientes con hirsutismo se ha empleado una crema con finasterida al 0,25% con una sorprendente reducción del 50% de la intensidad inicial tras 6 meses de tratamiento, aunque en un grupo de 8 mujeres³⁷. Y en varones con AGA se ha intentado un nuevo antiandrógeno no esteroideo, fluridil, a diferentes concentraciones junto con isopropanol, en un grupo de 20 varones. Tras 9 meses se detecta un aumento de la ratio anágeno/telógeno, con una absorción mínima³⁸.

Resumiendo, aunque algunos estudios clínicos avalan la posible utilidad de diferentes antiandrógenos por vía tópica, se trata de estudios que incluyen pocos pacientes y en los que no se suele valorar la posible absorción sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schellhammer P, Sharifi R, Block N, Soloway M, Venner P, Patterson AL, et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urology* 1995;45:745-52.
2. Kolvenbag GJ, Blackledge GR. Worldwide activity and safety of bicalutamide: a summary review. *Urology* 1996;47(Suppl 1):70-9.
3. Hoffmann R. Interaction hormonale et croissance du cheveu. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:787-92.
4. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:434-41.
5. Shaw JC. Antiandrogen therapy in dermatology. *Int J Dermatol* 1996;35:770-8.
6. Shaw JC. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:571-8.
7. Rosing J, Tans G. Effects of oral contraceptives on hemostasis and thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:S375-82.
8. Kumeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:1314.
9. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buijzer HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593-6.
10. Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996;313:1127-30.

11. Tanis BC, van der Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, et al. Oral contraceptives and risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1787-93.
12. Gilliam LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:72-8.
13. Chang CL, Donaghay M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception *BMJ* 1999;318:13-8.
14. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32.
15. Fauré M, Drapier-Fauré E. La prise en charge des hyperandrogenies. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:533-41.
16. Bennet A. Hypertrichose et hirsutisme. Démarche diagnostique et thérapeutique chez l'adulte. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:804-12.
17. Sperling LC, Heimer WL. Androgen biology as a basis for the diagnosis and treatment of androgenic disorders in women. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:901-16.
18. Falsetti L, Gambara A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinodiol oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:36-42.
19. Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne women: a retrospective analysis of 85 consecutive treated women. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:492-502.
20. Carmina E, Lobo RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol* 2002;57:231-4.
21. Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJ. Comparison of the effect on acne with a combiphasic desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2001;6:46-53.
22. Van Vloten WA, Van Haselen CW, Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002;69:2S-15S.
23. Yücelten D, Erenus, Gürbüz O, Durmu_o_lu F. Recurrence rate of hirsutism after 3 different antiandrogen therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:64-8.
24. 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.
25. Muderris II, Bayram F, Guven M. Treatment of hirsutism with low-dose flutamide (62.5 mg/day). *Gynecol Endocrinol* 2000;14:38-41.
26. Venturoli S, Paradisi R, Bagnoli A, Colombo FM, Ravaioli B, Vianello F, et al. Low-dose flutamide (125 mg/day) as maintenance therapy in the treatment of hirsutism. *Horm Res* 2001;56:25-31.
27. Muderris II, Bayram F, Ozcelik B, Guven M. New alternative treatment in hirsutism: bicalutamide 25 mg/day. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:63-6.
28. Sahin Y, Dilber S, Kelestimur F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2001;75:496-500.
29. Bayram F, Muderris II, Guven M, Kelestimur F. Comparison of high-dose finasteride (5 mg/day) versus low-dose (2.5 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 2002;147:467-71.
30. Falsetti L, Gambara A, Platto C, Legrenzi L. Management of hirsutism. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:89-99.
31. Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P, Fiet J, Jouanique C, Hardy N, et al. Effects of minoxidil 2% vs cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial. *Br J Dermatol* 2002;146:992-9.
32. Price VH, Menefee E, Sanchez M, Raune P, Kaufman HD. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride 1 mg daily. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:517-23.
33. Price VH, Roberts JL, Hordinsky M, Olsen EA, Savin R, Bergfeld W, et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:768-76.
34. Carmina E, Lobo RA. Treatment of hyperandrogenic alopecia in women. *Fertil Steril* 2003;79:91-5.
35. Gruber DM, Sator MO, Joura EA, Kokoschka EM, Heinze G, Huber JC, et al. Topical cyproterone acetate treatment in women with acne. *Arch Dermatol* 1998;134:459-63.
36. Yamamoto A, Ito M. Topical spironolactone reduces sebum secretion rates in young adults. *J Dermatol* 1996;23:243-6.
37. Lucas KJ. Finasteride cream in hirsutism. *Endocrin Pract* 2001;7:5-10.
38. Sovak M, Seligson AL, Kucerova R, Bienova M, Hajduch M, Bucek M. Fluridil, a rationally designed topical agent for androgenetic alopecia: first clinical experience. *Dermatol Surg* 2002;28:678-85.