

Manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo

El hiperandrogenismo en la mujer se asocia a diferentes problemas de salud. Algunos son de gravedad, como los desórdenes cardiovasculares y metabólicos, mientras que otros afectan a su capacidad reproductora. Pero son las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo las que más consultas generan en la farmacia y las que se abordarán en este artículo.

ADELA-EMILIA GÓMEZ AYALA

Doctora en Farmacia. Máster en Atención Farmacéutica Comunitaria

El hiperandrogenismo se caracteriza por una mayor expresión o aumento de los andrógenos, con consecuencias clínicas no deseables.

Partiendo de la base de que los andrógenos son esteroides normales en la mujer, su exceso se determina de acuerdo con criterios tanto sociales, como clínicos o bioquímicos.

El hiperandrogenismo puede asociarse a:

- manifestaciones reproductoras: desórdenes ovulatorios y síndrome del ovario poliquístico.
- manifestaciones metabólicas: diabetes mellitus tipo 2.
- manifestaciones cardiovasculares: dislipemias, hipertensión arterial, enfermedad microvascular.
- manifestaciones dermatológicas: acné, hirsutismo, alopecia.

Fisiología de los andrógenos

Los principales andrógenos circulantes en la mujer son la testosterona, la androstenodiona, la dehidroepiandrosterona y su correspondiente compuesto sulfatado.

Los ovarios y glándulas suprarrenales son las principales fuentes de andrógenos en la mujer, y en menor medida, los tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo, entre otros).

La testosterona, para ser activa, necesita metabolizarse en dihidrotestosterona. El 25% es de origen suprarrenal, el 25% de origen ovárico y el 50% de origen periférico.

La androstenodiona puede transformarse en testosterona, estrona y estradiol. Su origen es 50% suprarrenal y 50% ovárico.

Tanto la dehidroepiandrosterona como su derivado sulfatado son de origen suprarrenal, principalmente.

Los andrógenos son transportados por la circulación sanguínea unidos a determinadas proteínas plasmáticas, como la albúmina y la globulina fijadora de esteroides sexuales (SHBG).

El nivel plasmático de esta globulina determina la biodisponibilidad de la testosterona. Dicho nivel se ve alterado por determinados factores o situaciones fisiológicas:

Existen algunos factores que aumentan los niveles plasmáticos de SHBG:

- Fase lútea
- Embarazo
- Estrógenos administrados exógenamente
- Dietas ricas en carbohidratos

Mientras que otros factores disminuyen los niveles plasmáticos de SHBG:

- Insulina
- Prolactina

- Cortisol
- Somatotropina
- Hipotiroidismo
- Obesidad
- Tratamiento con corticoides, danazol, progestágenos y factor de crecimiento semejante a la insulina.

Los andrógenos actúan en la célula diana mediante unión a su correspondiente receptor. Estos compuestos son metabolizados en el hígado y excretados mayoritariamente por la orina. En la mujer, los andrógenos tienen importantes funciones relacionadas con el metabolismo y la sexualidad; de ahí la gran cantidad de manifestaciones clínicas que se producen cuando existe una situación de hiperandrogenismo.

El hiperandrogenismo puede ser debido a:

- Excesiva producción de andrógenos por los ovarios.
- Excesiva producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales.
- Excesiva producción de andrógenos por los ovarios y por las glándulas suprarrenales.
- Anomalías en los mecanismos que regulan el receptor androgénico en las células diana.
- Anomalías en el mecanismo periférico de producción de andrógenos.

Manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo

A nivel cutáneo o dermatológico, el hiperandrogenismo se asocia a hirsutismo, acné y alopecia. Estas alteraciones pueden ir acompañadas de otras de carácter reproductivo o metabólico.

El hiperandrogenismo modifica la apariencia externa de la mujer de forma secuencial y progresiva:

- La seborrea tiene lugar inmediatamente después del incremento androgénico. De manera que el acné es la primera manifestación dermatológica, apareciendo algún tiempo después de la menarquía en niñas con hiperandrogenismo.
- El hirsutismo aparece alrededor de los 20 años, ya que requiere la conversión del vello en pelo terminal, caracterizado por una coloración oscura, un mayor grosor y una mayor rigidez.
- La alopecia androgénica suele aparecer en torno a los 30 años.

Acné

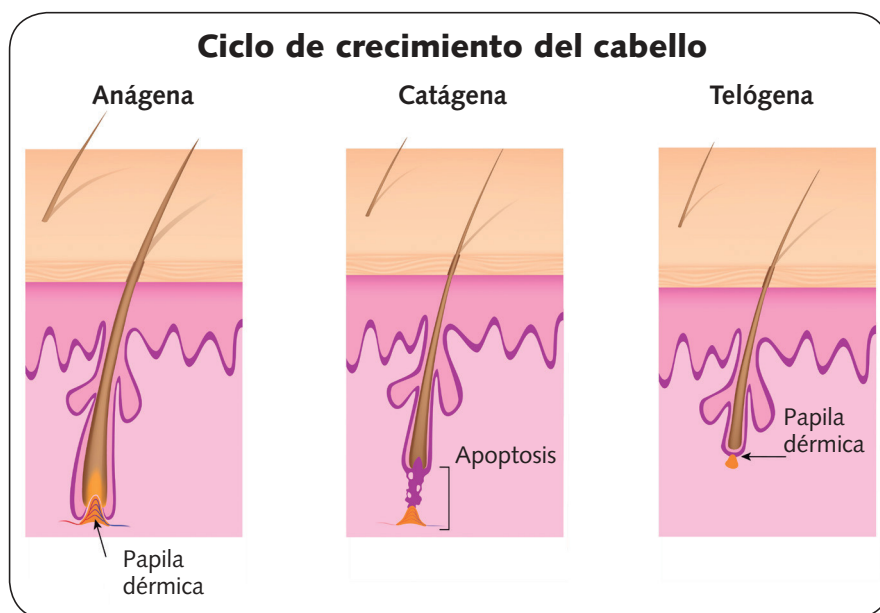
El acné en las niñas aparece entre los 14 y los 17 años. Es más común en población hispana, negra y anglosajona, siendo más raro en la población asiática.

La acción de la testosterona, mediada por la correspondiente enzima (5 α -reductasa) sobre el folículo pilosebáceo, genera seborrea y acné.

Los andrógenos incrementan la cantidad de sebo en la glándula sebácea, modifican sus características aumentando la cantidad de ácidos grasos libres y actúan de forma directa sobre el queratinocito folicular, incrementando la proliferación local estimulando factores de crecimiento locales, lo que se traduce en un aumento de los gránulos de queratohialina y en una alteración de la descamación folicular en el conducto pilosebáceo. Resultado final, formación del microcomedón.

El microcomedón incrementa su tamaño, a la vez que se acumula mayor cantidad de sebo, sigue el crecimiento folicular, almacenándose cada vez mayor cantidad de material gelatinoso; se forma de esta manera un comedón cerrado.

La oxidación grasa, la colonización por *Propionibacterium acnés* desencadena el mecanismo inmune productor de factores inflamatorios, siendo el resultado final la aparición de una lesión inflamatoria.



Dependiendo de la zona corporal, el crecimiento del pelo no está sometido a regulación hormonal; esto ocurre en cejas, pestañas y vello. En otras zonas corporales, el crecimiento del pelo es estimulado por los andrógenos

En definitiva, en lo referente al acné, el efecto de los andrógenos es la hiperproliferación y el taponamiento epidérmico folicular, así como la producción de sebo.

No obstante, conviene recalcar que se han detectado problemas de acné en mujeres con niveles normales de andrógenos. Por lo tanto el binomio acné-hiperandrogenismo realmente no es 100% válido, pues los problemas de acné y seborrea incluyen más factores responsables de su aparición.

Hirsutismo

El hirsutismo es el crecimiento excesivo de pelo terminal en la mujer. Se localiza principalmente en áreas de la piel sensibles a los andrógenos, de distribución típicamente masculina. Afecta aproximadamente al 10% de las mujeres y conviene diferenciarlo de otros dos conceptos:

- la hipertrichosis: es el crecimiento excesivo de pelo, no dependiente de andrógenos y habitualmente de carácter idiopático, que puede ser secundario a determinados medicamentos.
- la virilización: se caracteriza por la existencia de una hiperandrogenemia que da lugar al desarrollo de caracteres sexuales masculinos en una mujer (voz ronca, atrofia mamaria, aumento de masa mus-

cular, clitoromegalia, alopecia de patrón masculino). Se considera un signo de mal pronóstico, pues suele asociarse a neoplasia ovárica o suprarrenal.

Usualmente se distingue entre vello y pelo terminal. El primero es débil, sin médula, poco pigmentado y corto; por el contrario el segundo es duro, grueso y pigmentado.

Dependiendo de la zona corporal, el crecimiento del pelo no está sometido a regulación hormonal; esto ocurre en cejas, pestañas y vello. En otras zonas corporales, el crecimiento del pelo es estimulado por los andrógenos; esto es lo que tiene lugar en zonas donde normalmente no hay pelo en la mujer, o lo hay en mínima cantidad (cara, zona intermamaria, zona periareolar, línea alba, parte baja de la espalda, glúteos y muslos).

El hirsutismo se produce por el efecto que ejercen los andrógenos sobre el folículo piloso. Al llegar a la adolescencia, la testosterona se une a receptores celulares ubicados en la papila dérmica y en la vaina pilosa. Esto hace que el pelo se multiplique en el folículo de la papila, profundice en la dermis y se inserte en la grasa de ésta.

La piel y los folículos pilosos poseen receptores que transforman prohormonas inactivas (dehidroepiandrosterona y

androstenediona) en andrógenos potentes (testosterona) y estrógenos. Así pues, la actividad del aparato pilosebáceo es un reflejo del equilibrio androgénico, estrogénico y enzimático. La ruptura de ese equilibrio, con una mayor producción de andrógenos, justifica manifestaciones tales como el acné y el hirsutismo, entre otras alteraciones cutáneas.

No obstante, el hirsutismo puede obedecer a otros factores.

Alopecia androgénica

El ser humano tiene un promedio de 100.000 pelos en el cuero cabelludo, con variación en función de la edad, la raza y el sexo. Las áreas potenciales de pérdida de cabello dependen de la edad y del sexo.

La alopecia que se presenta en la mujer suele comenzar en la pubertad. Posteriormente puede producirse un aclaramiento uniforme del cuero cabelludo en la corona, manteniéndose la línea de implantación pilosa frontal.

Si existen elevados niveles de andrógenos tiene lugar un retroceso en la citada línea de implantación pilosa frontal. Lo que indicaría una alopecia femenina de patrón masculino. En estos casos es relativamente común encontrar elevados niveles plasmáticos de andrógenos, especialmente testosterona libre.

Ante una alopecia en la mujer, el método diagnóstico para saber si se trata de una alopecia androgénica es el tricograma. Consiste en cortar el cabello a 1 cm del cuero cabelludo en dos áreas, la frontal y la occipital, para poder comparar y evaluar el crecimiento del mismo al cabo de una semana.

Considerando las tres fases del ciclo capilar (anágena, catágena y telógena), en condiciones normales el 80% del pelo debería estar en fase anágena, mientras que el 20% se hallaría en fase telógena. Ante una alopecia androgénica, la situación cambia, de modo que hay menor cantidad de pelo en fase anágena que telógena.

Abordaje farmacoterapéutico de las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo

El tratamiento farmacológico del hiperandrogenismo incluye un amplio abanico de posibilidades:

- Fármacos supresores de la secreción de hormonas hipofisarias:
 - Supresión de la corticotropina: corticoides.
 - Supresión de la lutropina: anticonceptivos orales, análogos de la hormona liberadora de corticotropina (CRH).
- 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.
- Antiandrógenos: flutamida, espironolactona, acetato de ciproterona.
- Fármacos inhibidores de la 5 α -reductasa: finasteride.
- Fármacos análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH): leuprolide, nafarelina.
- Fármacos inhibidores de la ornitina descarboxilasa: eflornitina.
- Otros fármacos: bicalutamida, metformina, troglitazona.

Dependiendo del origen del hiperandrogenismo, así como de la clínica existente (síndrome del ovario poliquístico, alteraciones menstruales, resistencia a la insulina,...) se elegirá un fármaco u otro.

Las manifestaciones cutáneas pueden acompañar a cualquiera de estos cuadros, e incluso, a veces dichos síntomas son los indicadores que conducen al diagnóstico de una de las patologías antes mencionadas.

A continuación se analiza cómo se comportan estos fármacos en el tratamiento de las citadas manifestaciones cutáneas.

Glucocorticoides: son útiles para tratar el hiperandrogenismo adrenal. La normalización del nivel de andrógenos conlleva reducción del acné y una relativa mejoría del hirsutismo.

Anticonceptivos orales: especialmente si se combinan con la ciproterona, provocan una considerable reducción del acné, una leve disminución del hirsutismo y una mejora en la alopecia androgénica.

Antiandrógenos: la espironolactona ha demostrado su efectividad en pacientes con alopecia androgénica. Mejora la tasa de crecimiento de pelo y previene su caída.

El acetato de ciproterona es efectivo para tratar el acné y el hirsutismo, siendo menor su eficacia en el tratamiento de la alopecia.

La flutamida es un fármaco que mejora las tres principales manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo. Su principal inconveniente es su elevada hepatotoxicidad.

Inhibidores de la 5 α -reductasa: el finasteride es útil en el tratamiento del hirsutismo y sus efectos son comparables a los obtenidos con la espironolactona. En cambio no está tan demostrada su eficacia para combatir la alopecia.

Sensibilizadores a la insulina: fundamentalmente metformina y rosiglitazona están indicadas en hiperandrogenismos que generan alteraciones metabólicas. La combinación rosiglitazona y metformina ha resultado útil para combatir el hirsutismo.

Análogos de la GnRH: leuprolide y nafarelina son eficaces para combatir el acné y el hirsutismo. No obstante, su elevado precio y su perfil de efectos adversos aconsejan un uso más selectivo de los mismos.

La eflornitina es útil para combatir el hirsutismo. Se administra de forma tópica. Sus beneficios desaparecen cuando se interrumpe el tratamiento. □

Bibliografía recomendada

- Castelo-Branco C, Peralta S. Hiperandrogenismo ovárico. Valoración clínica y terapéutica. *Clinica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* 2005; 32(6): 244-56.
- Crespo I, Stuchi A, García A. Hiperandrogenismo. *Dermatología peruana*, 2002; 12(1): 1-12.
- Dewailly D, Deroubaix D, Decanter C, Cortet-Rudelli C. Hiperandrogenismo y síndrome de virilización en la mujer. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica*, (consultado el 12 de agosto de 2015). Disponible en: <http://www.em-consulte.com/es/article/43797/hiperandrogenismo-y-sindrome-de-virilizacion-en-la-mujer>
- Esteve M, Caballero J, Gómez-Zurita G, Panadero FJ. Hirsutismo. *Panorama Actual del Medicamento* 2002; 26 (251): 147-152.
- Moreno MD. Hiperandrogenismos. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada, 2011, (consultado el 12 de agosto de 2015). Disponible en: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/clase2011_hiperandrogenismos.pdf.
- Moggetti P, Toscano V. Tratamiento de las Manifestaciones Cutáneas del Hiperandrogenismo, 2006 (consultado el 12 de agosto de 2015). Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/ginecoveb589.htm>
- Rivas AM, Vásquez LA, Arredondo MI. Diagnóstico y manejo del síndrome de ovario poliquístico: una perspectiva dermatológica. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología* 2010; 18: 78-90.
- Riveros T. Hiperandrogenismo y Piel. *Medwave* 2007; 7 (6): 1-8, (consultado el 12 de agosto de 2015). Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Congresos/1260>