

Endocrinología

## Enfoque dermatológico del hirsutismo

### *Dermatologic approach of hirsutism*

Martínez-Menchón T, Sánchez Carazo JL, Mahiques Santos L, Fortea Baixauli JM.

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario. Valencia

#### **Resumen**

*El hirsutismo es la presencia de pelo terminal en mujeres con patrón masculino. Afecta a entre un 5-15% de las mujeres y supone un fuerte impacto psicológico y social para las pacientes afectas. Normalmente consultan por motivos estéticos, pero el hirsutismo puede a veces ser un signo de un desorden subyacente endocrino importante. Una historia médica detallada y la exploración física adecuada pueden orientar la etiología del proceso. El tratamiento suele realizarse mediante una terapia combinada que incluye: supresión hormonal (anticonceptivos, análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas), bloqueo periférico androgénico (espironolactona, flutamida, acetato de ciproterona o finasteride) y destrucción cosmética de los pelos no deseados.*

**Palabras clave:** Hirsutismo. Andrógenos. Tratamiento.

#### **Summary**

*Hirsutism is the presence of terminal hairs in females in a male-pattern. It affects between 5% and 15% of women and can lead to major psychological and social distress. Patient's complaint is usually cosmetic in nature, but hirsutism can sometimes signal a serious endocrine underlying disorder. Detailed medical history and physical examination can lead to the cause of hirsutism. Treatment should be undertaken using combination therapy, to possibly include: hormonal suppression (oral contraceptives, long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues), peripheral androgen blockade (spironolactone, flutamide, cyproterone acetate or finasteride) and cosmetic destruction of the unwanted hairs.*

**Key words:** Hirsutism. Androgens. Treatment.

---

**Correspondencia:** Dra. Teresa Martínez Menchón  
Servicio de Dermatología  
Hospital General Universitario  
Avda Tres Cruces s/n  
46014 Valencia  
teresammenchon@aedv.es

## INTRODUCCIÓN

Se conoce como hirsutismo el excesivo crecimiento de pelo terminal en la mujer en aquellas localizaciones en las que el pelo es mínimo o está ausente; generalmente limitado a áreas estimuladas androgénicamente. Estas localizaciones son básicamente el labio superior, región preauricular, zona mediotorácica, areolas, línea alba y muslos.

En la actualidad, el término hipertrichosis se usa para referirse al exceso de pelo terminal que aparece en zonas no dependientes de andrógenos.

A veces es difícil distinguir entre ambos conceptos, pues existen variaciones raciales y culturales muy importantes.

El hirsutismo suele ser uno de los síntomas del hiperandrogenismo en la mujer que incluye además; seborrea, acné, oligomenorrea e infertilidad.

Finalmente, el término virilización suele reservarse para los grados más intensos de hiperandrogenismo, en los que aparece además cliteromegalia, recesión temporal del cabello, pérdida de contornos femeninos, atrofia mamaria y oscurecimiento de la voz.

En principio, el hirsutismo es una patología benigna de orden cosmético, pero en los casos en que se acompaña de síntomas y signos de masculinización, puede ser síntoma de una patología subyacente importante.(1-4)

## EPIDEMIOLOGÍA

Entre un 10 y un 20% de las mujeres se encuentran afectadas por algunos signos clínicos cutáneos de androgenización, siendo más frecuente en el área Mediterránea y Sudeste asiático.

El comienzo del hirsutismo depende de la causa desencadenante; si es familiar comienza durante la pubertad, y en los casos cuya aparición es súbita el origen suele ser orgánico. (1)

## PATOFISIOLOGÍA

El mecanismo fisiológico de la actividad androgénica incluye tres estadios.

1. Producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales y los ovarios.
2. Transporte de andrógenos en la sangre mediante proteínas transportadoras (fundamentalmente SHBG)
3. Modificación intracelular y unión a nivel de los receptores androgénicos.

La mujer produce andrógenos en tres órganos principalmente: ovarios, glándulas suprarrenales y tejidos no endocrinos por conversión periférica desde los precursores; dentro de ellos, la piel es el más importante.

La síntesis de andrógenos se realiza a partir de colesterol por la vía denominada esteroidogénesis.

Los ovarios segregan el 20% de la testosterona (T), el 20-30% de la dehidroepiandrosterona (DHEA), menos del 10% del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) y el 60% de la delta-4 androstendiona.

Las glándulas suprarrenales segregan el 30% de la testosterona, el 40% de androstendiona, el 70% del sulfato de dehidroepiandrosterona, el 90% de dehidroepiandrosterona sulfato y cantidades variables de andrógenos como productos intermedios.

En la piel, en hígado y músculo esquelético, la androstendiona y la dehidroepiandrosterona sulfato son convertidas en testosterona, representando el otro 50% que complementa al producido por ovarios y glándulas suprarrenales. A su vez, la testosterona, se transforma en dihidrotestosterona, andrógeno activo, por acción reductora de la 5-alfa-reductasa, y en estradiol, principal hormona femenina, por acción de la aromataasa (3).

Los andrógenos difieren en su acción, siendo el más potente la dihidrotestosterona, seguida de la testosterona que, a su vez, es veinte veces más potente que la dehidroepiandrosterona y por último la androstendiona que es el andrógeno de menor acción periférica.

En el crecimiento del pelo influyen determinados factores; genéticos, raciales y hormonales. Dentro de estos últimos, aunque la hormona del crecimiento, las hormonas tiroideas y la insulina favorecen el crecimiento del pelo, como ya se ha comentado previamente la más importante es la testosterona previa conversión a dihidrotestosterona por acción de la 5- $\alpha$  reductasa. Es, por tanto, la DHT la auténtica hormona con acción sobre el folículo piloso y que estimula el crecimiento del pelo. Otros andrógenos, como la 4-androstenodiona y la dehidroepiandrosterona, necesitan convertirse en testosterona en la periferia, y ésta en DHT para poder actuar sobre el folículo piloso (5).

## LA ANDROGENIZACIÓN

La piel es un tejido diana para la acción hormonal de los andrógenos tanto circulantes como generados localmente. Para que la acción androgénica se lleve a cabo es preciso que los andrógenos se unan a recepto-

res específicos, que en el caso de la piel se encuentran localizados en estructuras concretas, como son el folículo piloso y la glándula sebácea.

Del influjo de los andrógenos en la piel se desprenden una serie de manifestaciones clínicas tales como la seborrea, el acné, la alopecia o el hirsutismo, en hasta un 20% de mujeres, que configuran una serie de cuadros clínicos. (Tabla 1).

**Tabla 1**

*Cuadros clínicos derivados de un exceso androgénico*

	Seborrea	Acné	Hirsutismo	Alopecia
Seborrea	+			
Acné		+		
Hirsutismo			+	
Alopecia				+
Síndrome de Apert	+	+		+
Síndrome de SAHA	+	+	+	+

En el acné, el aumento de actividad de las glándulas sebáceas, tiene una importancia relevante. En general, los individuos acnéicos, segregan un promedio mayor de sebo que los individuos normales. También, se han referido casos de acné neonatorum en recién nacidos hijos de madres con hiperandrogenismo (6). En general, todo acné en mujeres de más de 20 años suele acompañarse de anomalías del metabolismo androgénico, y frecuentemente de un incremento de la actividad de la 5-alfa-reductasa (7)

El cabello y el pelo terminal se comportan de forma diferente frente a los andrógenos. Éstos estimulan el crecimiento del pelo terminal del cuerpo y disminuyen el del cabello. El crecimiento del pelo terminal, es decir, la transformación de vellos a pelos en las localizaciones típicamente masculinas como barba, pecho, espalda y muslos, de distribución semejante a la del varón en la mujer, constituye el hirsutismo. La miniaturización del cabello hasta su inapariencia, esto es, la transformación de pelo a vellos en el cuero cabelludo de la mujer constituye la alopecia androgénica femenina.

El síndrome SAHA se trata de la forma clínica más completa de androgenización. Las siglas de este acrónimo representan los signos que la definen: seborrea, acné, hirsutismo y alopecia. Esta forma completa con manifestaciones de los cuatro cuadros clínicos sólo la presentan 21 de cada 100 mujeres que consultan por androgenización. (8, 9)

El síndrome de Apert se caracteriza por acné, alopecia androgénica y cierre prematuro de las uniones

epifisarias óseas. Estos pacientes en la pubertad, desarrollan un acné grave y alopecia (10).

## PATOGENIA

El auténtico hirsutismo se va a relacionar, prácticamente siempre, con aumento de la acción androgénica sobre el folículo piloso, por alteración en alguno de los eslabones de la cadena del control de los andrógenos, su producción o su acción sobre el folículo piloso. En casi todos los casos se va a poder demostrar un aumento de la producción de andrógenos, sea de origen ovárico, adrenal o mixto. En menos casos, la producción androgénica puede ser normal, pero existen alteraciones a nivel periférico, dérmico que aumentan la conversión de andrógenos débiles en testosterona o DHT, o bien potencian su acción a nivel del folículo piloso (2, 3).

## ETIOLOGÍA DEL HIRSUTISMO

Aunque la etiología del hirsutismo es muy variada (Tabla 2), las causas principales son el síndrome del ovario poliquístico, el hirsutismo de origen idiopático seguidos de la hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío. Las tres entidades suelen presentarse alrededor de la pubertad, con progresión lenta de los síntomas y ausencia de signos mayores de virilización.

**El síndrome del ovario poliquístico** se caracteriza por un patrón de gonadotropinas típico, morfología ovárica característica y anovulación crónica, que se manifiesta como oligomenorrea aunque no siempre el cuadro se manifiesta de forma completa.

**Tabla 2**

*Etiología del hirsutismo*

- |   |
|---|
| 1- Origen ovárico   |
| - Ovario poliquístico   |
| - Neoplasias ováricas   |
| 2- Origen adrenal   |
| - Hiperplasia adrenal congénita (HSRC) de inicio tardío                                   |
| - Déficit de: 21-hidroxilasa, 11-beta-hidroxilasa, 3-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa |
| - Neoplasias  |
| 3- Síndrome de Cushing  |
| 4- Hiperprolactinemia   |
| 5- Hipotiroidismo primario  |
| 6- Acromegalia  |
| 7- Obesidad   |
| 8- Fármacos   |
| 9- Postmenopausia   |
| 10- Origen idiopático   |

Existe un aumento de LH y niveles bajos de FSH con aumento de los precursores andr6genicos que impiden la maduraci3n de los fol6culos ov6ricos con producci3n de m6ltiples quistes.

**En el hirsutismo idiop6tico** el perfil hormonal es normal o con alteraciones leves e inespec6ficas. Se debe a un aumento de la sensibilidad a los andr6genos en la unidad piloseb6cea, del n6mero de sus receptores o de la actividad de la 5-alfa-reductasa.

En los hirsutismos de causa adrenal, el defecto de enzimas implicadas en la s6ntesis del cortisol resulta en una hipocortisolemia que estimula la hormona hipofisaria corticotropa o ACTH; esta favorece la hiperfunci3n de la v6a de formaci3n de los andr6genos suprarrenales. Cuando el fallo enzim6tico es completo, da lugar en la mujer a pseudohermafroditismo femenino y, por tanto, se diagnostica en los primeros a6os de la vida. Las deficiencias parciales se manifiestan de forma m6s tard6a con signos de hiperandrogenismo. El d6ficit enzim6tico m6s frecuente es el de 21-hidroxilasa; que supone el 5% de los hirsutismos siendo m6s raros los fallos de 11-beta-hidroxilasa y 3-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa. (2)

Causas menos frecuentes de hirsutismo son las neoplasias, ya sean ov6ricas o suprarrenales. Pueden comenzar fuera de la edad peripuberal y de forma caracter6stica presentan niveles muy elevados de andr6genos que producen una evoluci3n aguda de los s6ntomas con datos de virilizaci3n

La obesidad se asocia a hiperandrogenismo como consecuencia del incremento en la conversi3n de estr6genos a andr6genos en el tejido graso y la disminuci3n de los niveles de hormona transportadora de esteroides sexuales.

Durante la postmenopausia aparece en ocasiones un hirsutismo leve debido al cambio en el cociente entre estr6genos y andr6genos.

Durante la hiperprolactinemia tambi6n se produce hiperandrogenismo ya que la prolactina induce la androg6nesis adrenal e inhibe la esteroidog6nesis en el ovario, de forma que la hiperprolactinemia se acompa6a de manifestaciones cl6nicas de hiperandrogenismo.

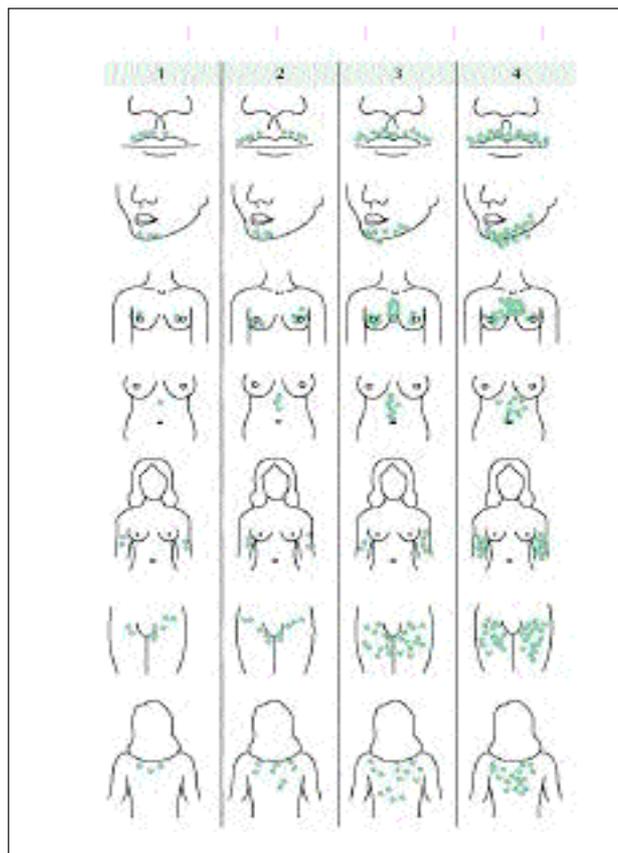
El hipotiroidismo primario puede cursar con hiperprolactinemia como consecuencia del est6mulo de la hormona tireotropa o TRH, elevada en el hipotiroidismo primario, sobre la prolactina. Por otra parte, en el hipotiroidismo disminuye la uni3n de hormonas sexuales a su prote6na transportadora, aumentando la concentraci3n de la fracci3n libre -que es la activa- de estriol y testosterona. (2).

## EXPLORACI3N DEL HIRSUTISMO

Ante cualquier mujer con hirsutismo, sea del grado que fuere, habr6 que hacer una historia cl6nica y comprobar otros signos de androgenizaci3n siguiendo los patrones de "signos de desfeminizaci3n": acn6, alopecia androg6nica femenina, atrofia mamaria; y "signos de virilizaci3n": hirsutismo, alopecia androg6nica femenina de patr3n masculino, cambio del tono de la voz, aumento de las masas musculares, amenorrea y cliteromegalia.

En la historia es importante hacer constar la edad de comienzo del hirsutismo y el tiempo que ha tardado en hacerse evidente. Si un hirsutismo comienza entre los 10 y 20 a6os y se desarrolla lentamente nunca se deber6 a un tumor, mientras que si aparece bruscamente en cualquier edad y evoluciona r6pidamente, acompa6andose habitualmente de otros signos de virilizaci3n, debe significar presencia de tumor.(8)

La escala de Ferriman-Gallwey (Figura 1) clasifica el hirsutismo a partir de su intensidad y permite



**Figura 1**

*M6todo de Ferriman and Gallwey para la clasificaci3n del hirsutismo*

seguir su evolución en el tiempo. En ella, se asigna un valor de 1 a 4 a la densidad de pelo terminal en cada una de la 9 áreas siguientes: mentón, labio superior, región torácica anterior, espalda, abdomen por encima del ombligo, línea alba, región lumbosacra, región proximal de los brazos y muslos. Sumas de puntuación menores de 8 no se consideran patológicas; en ciertos grupos étnicos, el límite se amplía a 10. Entre 8 y 12 puntos se trata de un hirsutismo leve, hasta 19 moderado y superior, grave. El principal obstáculo en el empleo de esta escala es la subjetividad del explorador en la asignación de puntos (11).

La simple exploración física y la determinación de las áreas de hirsutismo puede concedernos importante información acerca de la etiología del hirsutismo. Así, de forma orientativa, cuando el hirsutismo se concentra en las regiones laterales de cara y cuello, y sobre todo en las mamas, el exceso de andrógenos suele ser de procedencia ovárica; pero cuando el pelo terminal aparece más en el mentón y centro del cuello, cubriendo también la línea alba, y, en ocasiones, sigue por la región intermamaria hasta unirse con el triángulo pubiano, sería de origen suprarrenal. Cuando solamente se observa vello en la región lateral de cara y espalda, suele ser yatrógeno (9).

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ante una mujer con hirsutismo es necesario practicar una serie de determinaciones hormonales mínimas (Tabla 3) que permitan descartar etiologías que requieran tratamiento específico (Tabla 4), tales como las neoplasias, la hiperprolactinemia, el hipotiroidismo, el síndrome de Cushing y la acromegalia. También tiene interés distinguir los casos de ovario poliquístico de las formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita, ya que la opción terapéutica inicial es diferente.

Todas las determinaciones hormonales, salvo las de prolactina y hormonas tiroideas, deben realizarse en fase folicular precoz para que los resultados sean interpretables con más facilidad. Si la clínica sugiere un síndrome de Cushing, se medirán también la cortisoluria de 24 horas y la cortisolemia tras supresión con dexametasona.

**Testosterona total y libre:** en la mujer normal, la testosterona circulante procede directamente de la producción ovárica y de la conversión periférica de andrógenos (androstenediona) ováricos y suprarrenales; una muy escasa cantidad de testosterona procede directamente de la glándula suprarrenal. Por lo tanto, está aumentada en la mayor parte de los casos de hir-

**Tabla 3**

*Pruebas complementarias iniciales para el estudio del hirsutismo*

- |   |
|---|
| <p>1- Niveles plasmáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Testosterona libre</li> <li>b. Delta-4-androstenodiona</li> <li>c. Gonadotropinas (LH y FSH)</li> <li>d. Sulfato de deshidroepiandrosterona</li> <li>e. 17-hidroxi-progesterona</li> <li>f. Estradiol</li> <li>g. Estrona</li> <li>h. Prolactina</li> <li>i. Hormonas tiroideas (TSH y T4 libre)</li> </ul> <p>2- Ecografía ovárica</p> |
|---|

sutismos con independencia de su etiología, pero cuando ésta es ovárica predomina la elevación de testosterona sobre la de andrógenos de origen suprarrenal, como sulfato de deshidroepiandrosterona. Valores superiores a 300 ng/dl (T total) o 200 ng/dl (T libre) son indicativos de neoplasia.

La superioridad de la determinación de testosterona libre radica en que la total depende de los niveles de proteína transportadora.

**Delta-4-androstenodiona:** procede del ovario y la suprarrenal. Es la principal prehormona de la testosterona.

**Gonadotropinas (FSH y LH):** en el síndrome del ovario poliquístico, el cociente LH/FSH es generalmente mayor de 2,5-3.

**17-hidroxi-progesterona:** Está elevada en el déficit de 21-hidroxilasa. En las deficiencias parciales, con 17-OH-progesterona basal normal o en el límite alto de la normalidad, puede ser necesaria una prueba de estimulación con ACTH para evidenciar el patrón hormonal característico.

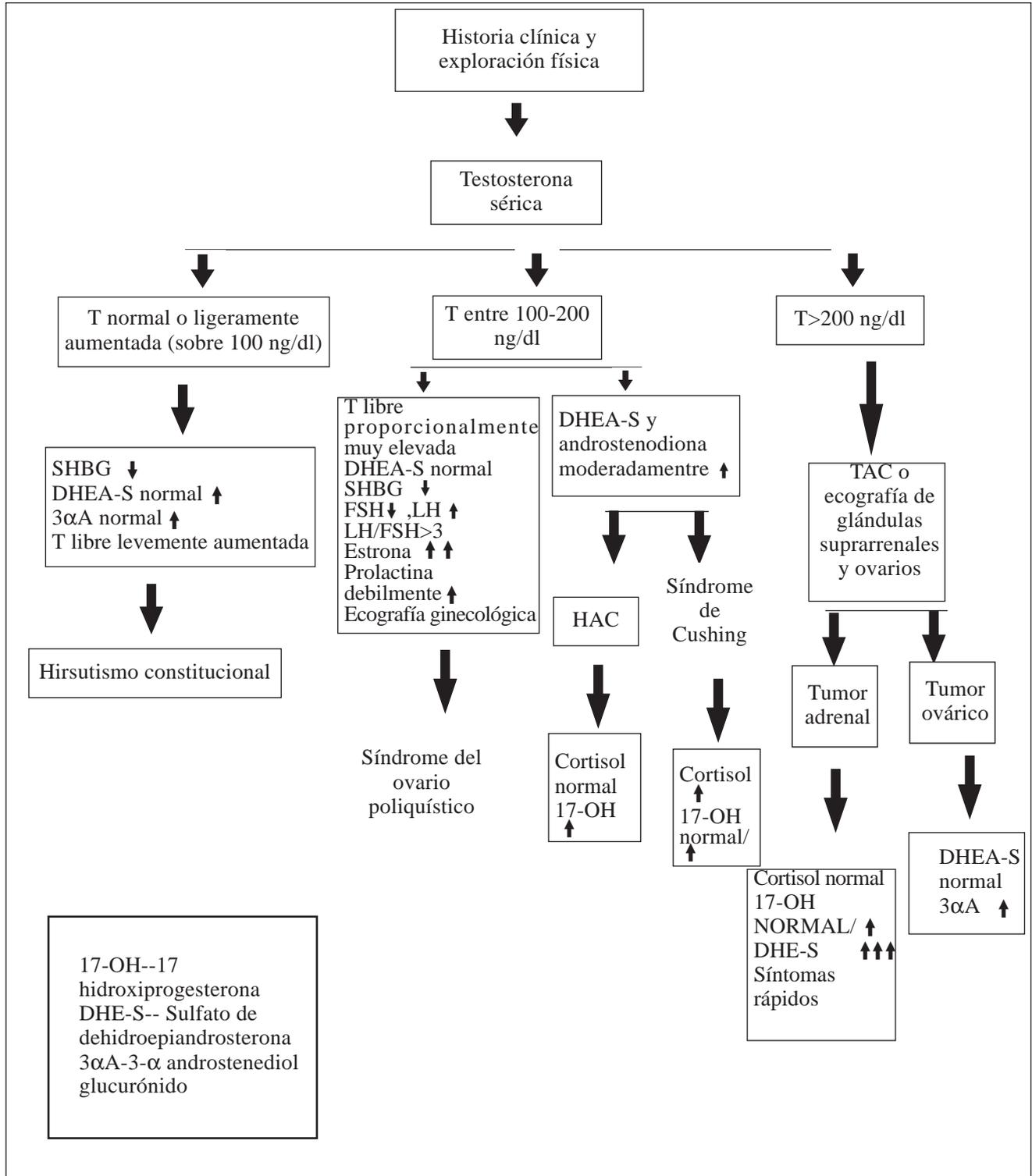
**Estradiol y estrona:** el estradiol es secretado fundamentalmente en el ovario. La estrona se produce sobre todo a partir de la androstenodiona en el tejido adiposo. Los estrógenos aumentan como resultado del exceso de andrógenos o de su conversión en estrógenos y también en algunos tumores ováricos.

**Sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S):** aunque la elevación de esta enzima es frecuente en las mujeres con hirsutismo, si sus valores son superiores a 400 µg/dl indica secreción androgénica por las adrenales, como en la hiperplasia suprarrenal congénita, y más de 800 µg/dl es propio de tumores suprarrenales.

**Prolactina y hormonas tiroideas (TSH y T4 libre):** permiten descartar hiperprolactinemia y disfunción tiroidea, respectivamente.

Cortisoluria de 24 horas, cortisolemia tras supre-

**Tabla 4**  
*Algoritmo diagnóstico de hirsutismo*



sión con dexametasona. Estas determinaciones son importantes ante sospecha de síndrome de Cushing.

**Testosterona y DHEA-S tras supresión con dexametasona.** Puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre el hiperandrogenismo de origen ovárico y el suprarrenal.

**Ecografía ovárica:** clásicamente, el síndrome de ovario poliquístico se caracterizaba por ovarios grandes, con múltiples quistes en su superficie, estroma abundante, degeneración de la granulosa y cápsula gruesa. Sin embargo, se ha demostrado que esta misma morfología puede encontrarse en mujeres normales y que, por otra parte, los ovarios poliquísticos pueden ser ecográficamente normales. La ecografía permitirá también descubrir tumores ováricos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la causa subyacente, de manera, que debemos actuar sobre el proceso etiológico que condiciona el hirsutismo; cuando esta exista. Además, debe complementarse de un tratamiento físico cuyo objetivo es destruir o disimular este pelo indeseado.

### 1- Tratamientos físicos

#### *No permanentes*

- Blanqueamiento del pelo. Es la primera alternativa. Todos los blanqueadores contienen como ingrediente principal peróxido de hidrógeno.
- Afeitado. Se trata de un método clásico pero poco duradero ya que se produce un crecimiento rápido de los pelos que se encontraban en fase anágena. No existe evidencia de que el afeitado incremente la velocidad o dureza del pelo.
- Depilatorios químicos. Separan el pelo del folículo reduciendo los puentes disulfuro.
- Depilación mecánica. El método más utilizado es la aplicación de cera. Es un método doloroso que con frecuencia produce foliculitis. Este tipo de depilación si es repetitiva produce miniaturización de los pelos y puede reducir el número total de los mismos. Existen, además, aparatos domésticos que traccionan el pelo por métodos rotativos o friccionales que también suelen producir foliculitis traumática.

#### *Permanentes*

- Electrolisis. Se realiza mediante una fina aguja eléctrica con corriente galvánica, que penetra en el folículo.

- Termolisis. Emplea corriente alterna de alta frecuencia y es mucho más eficaz que el método anterior.

Ambos tratamientos son lentos, y además de foliculitis y pseudofoliculitis pueden causar cambios de pigmentación postinflamatorios.

- Depilación Laser. Es destacable el avance que se ha producido en la utilización del láser con intención depilatoria (rubí, alejandrita y diodo) que representa una alternativa terapéutica importante de orden cosmético. Permiten tratar áreas más extensas que los métodos anteriores. El fototipo de piel y el color del pelo determinan la efectividad del láser, de manera que, son más efectivos en pelo oscuro que en personas de piel clara. No obstante, es un método caro, que no está probado que sea superior a los métodos tradicionales y no es aplicable en todos los casos (posibilidad de hiperpigmentación residual). (2, 3, 9, 12).

- Lámparas de luz pulsada, terapia fotodinámica son nuevas técnicas en vías de experimentación.

### 2- Tratamientos farmacológicos

En el hirsutismo los tratamientos deberán instaurarse al menos de 6 meses a un año para obtener resultados. Este tiempo de latencia es debido a la duración del ciclo de crecimiento y al recambio del pelo. Las pacientes deberán entender que la supresión del tratamiento antiandrógeno generalmente implica una recurrencia del hirsutismo. De esta manera, todos los tratamientos farmacológicos deberán acompañarse de un tratamiento cosmético (depilación temporal y/o definitiva).

Como arsenal terapéutico en el hirsutismo contamos con los siguientes fármacos:

- 1- *Anticonceptivos orales:* los anticonceptivos están formados por un estrógeno, generalmente etinilestradiol, y por un progestágeno. 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 testosterona. Los anticonceptivos que los contienen suelen provocar un empeoramiento de un acné o un hirsutismo de base. Los antiandrógenos de tercera generación, como deso-

gestrel y gestodeno, carecen de actividad androgénica, por lo que su uso no suele provocar este empeoramiento. Además, existen algunos progestágenos que poseen una actividad antiandrogénica, como el acetato de ciproterona, el dienogest y la drospirinona. En España disponemos de esta última, formando parte del anticonceptivo Yasmin®. La drospirinona posee una actividad antiandrogénica tres veces inferior al acetato de ciproterona, pero sigue siendo útil clínicamente. (13). Este tratamiento está limitado por una serie de contraindicaciones como son: un tumor hormonodependiente, una enfermedad tromboembólica, una hipertensión o migraña severa. Además deberán ser manejados con sumo cuidado en mujeres con otros factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, obesidad o en mujeres mayores de 35 años. En general, aunque el 50% de las mujeres tratadas experimentarán mejoría, sólo un 30% podrá abandonar las medidas físicas (3). La posibilidad de éxito del tratamiento se incrementa con la adición de otro fármaco de manera asociada. (14,15)

2- *Acetato de ciproterona*: su eficacia en el hirsutismo se debe a la asociación de varios mecanismos de acción: efecto antigonadotropo, bloqueo del receptor de la DHT, inhibición del complejo DHT-receptor de la proteína nuclear y disminución de la síntesis de andrógenos. Este fármaco está disponible en forma de anticonceptivo oral (Diane 35®), 2 mg asociados a 35µg de etinilestradiol, en comprimidos de 50 mg (Androcur®) y preparados de terapia hormonal sustitutiva que contienen 1 mg de acetato de ciproterona y 2 mg de estradiol (Climen®). Se utiliza a dosis de 50-100 mg/día en los días 1º al 10º, siendo el primer día el del inicio de la menstruación. Adicionalmente, para estabilizar el ciclo y proporcionar la necesaria protección anticonceptiva, se administra una asociación estrógeno-gestágeno. En mujeres histerectomizadas y postmenopáusicas se administra únicamente el acetato de ciproterona. (4, 16). Los efectos secundarios son frecuentes, aunque leves en la mayor parte de los casos. Destacan: ciclos menstruales irregulares (si se administran de forma aislada sin anticonceptivos orales), náuseas, aumento de peso, mastodinia, disminución de la libido e incluso depresión. En cuanto a efectos secundarios graves además de la teratogenicidad, 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.

3- *Espironolactona*: comercializada inicialmente por sus propiedades antihipertensivas, este antagonista de la aldosterona ejerce su efecto antiandrogénico a través de su unión al receptor androgénico y a la inhibición de la síntesis de testosterona. Está disponible en forma de comprimidos de 25 (Aldactone A®) y 100 mg (Aldactone®). Dosis mayores de 100 mg/día supondría la aparición de efectos secundarios: hipotensión ortostática, metrorragias, mastodinia, intolerancia digestiva e hiperpotasemia. Por ello, necesita una vigilancia especial en caso de mujeres diabéticas, ancianas y aquellas que estén en tratamiento con algún otro fármaco ahorrador de potasio (antinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina). Si aparecen efectos secundarios se deberá disminuir la dosis o retirar el tratamiento en los casos necesarios. Las alteraciones menstruales, frecuentes con este fármaco, se corrigen al asociar un anticonceptivo oral. (17-19)

Parece ser más efectivo sobre el vello corporal que sobre el facial.

4- *Flutamida*: es un antiandrogéno no esteroideo que es metabolizado a hidroxiflutamida, que ejerce una inhibición competitiva sobre los receptores androgénicos. Es utilizado, además de en el hirsutismo, en el carcinoma prostático avanzado que no puede tratarse con medidas terapéuticas convencionales. Está disponible en comprimidos de 250 mg (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. Entre los efectos secundarios destacan los menores (xerosis cutánea y estimulación del apetito), náuseas, vómitos, diarrea, mastodinia, ciclos menstruales irregulares pero sin duda, es la hepatitis tóxica el efecto secundario más temible que está reportado en la literatura a dosis altas. La elevación de las transaminasas es relativamente frecuente con estos fármacos (10% con flutamida y 6% con bicalutamida), 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/10000 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, esta parece menos hepatotóxica que la flutamida. De cualquier modo, con ambos fármacos se recomienda solici-

tar 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. Aunque inicialmente se utilizaban dosis de entre 500-750 mg/día, actualmente existen evidencias de que dosis más bajas también son útiles. (20, 21)

5- *Finasteride*: se trata de un inhibidor de la 5 alfa reductasa que se utiliza a dosis de 5 mg/día en el tratamiento e la hipertrofia benigna de próstata (Proscar®) y a dosis de 1 mg/día (Propecia®) en el tratamiento de la alopecia androgenética masculina (única indicación aprobada actualmente para su uso en dermatología). Los efectos secundarios del finasteride 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 (en casos aislados de la literatura ya que su uso no está aprobado en mujeres), puede provocar ciclos menstruales irregulares y teratogenicidad (categoría X de la FDA). Recientemente se ha aprobado el uso en la hiperplasia prostática benigna de un nuevo inhibidor de la 5-alfa-reductasa, el dutasteride (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 alopecia androgenética masculina continúa siendo una incógnita, ya que los estudios en fase III se han detenido por el momento. (22)

6- *Análogos de la GNRH (Zoladex (®), Decapeptyl(®))*: producen una saturación continua de los receptores pituitarios lo que disminuye la secreción de gonadotropinas (LH y FSH) y de forma secundaria se produce una disminución de estrógenos y testosterona lo que equivale a una castración biológica. Se administran por vía intramuscular o subcutánea en forma de depósitos mensuales de liberación lenta. Sus efectos secundarios son frecuentes y similares a la menopausia, a consecuencia del hipogonadismo producido, estos son: enrojecimiento, sequedad vaginal y pérdida de masa ósea siendo este último el que limita su uso a periodos inferiores a 6 meses. Su uso, por todo ello, en dermatología no está justificado.

7- *Metformina (Glucophage(®))*: se trata de una biguanida utilizada como antidiabético en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. El efecto de la metformina parece ser metabólico (disminución de la tasa de andrógenos, disminución de la insuli-

norresistencia y del hiperinsulinismo) por lo que parece indicado en mujeres afectas de Síndrome de ovario poliquístico (23) .

8- *Glucocorticoides*: se utilizan en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita con el fin de evitar la hipocortisolemia que estimula la ACTH. Una dosis única nocturna de dexametasona (0,25-0,5 mg) o prednisoma (2,5 mg) es suficiente para suprimir la ACTH en el cuadro de inicio tardío, aunque en las deficiencias totales son necesarias dosis mayores. Tras 1 mes de tratamiento se reajustará la dosis para buscar la mínima capaz de mantener DHEA-S en niveles normales. Debe revisarse mensualmente para evitar el desarrollo de un síndrome de Cushing iatrogénico. Se puede asociar a otros tratamientos antiandrógenos para prolongar la duración del efecto. (24)

9- *Ketoconazol*: antifúngico que inhibe el citocromo P-450 y por lo tanto la esteroidogénesis adrenal, especialmente la enzima 17-OH-hidroxilasa. Las dosis eficaces varían entre 400 y 1000 mg/día. Los efectos secundarios (molestias gastrointestinales, prurito y alteraciones de la función hepática) dificultan su uso en el hirsutismo. (25)

10- *Cimetidina* : se trata de un inhibidor del receptor de la histamina de tipo 2 que ejerce su efecto antihistamínico al bloquear la unión de la DHT a su receptor. Fue considerado una alternativa de tratamiento antes de la década de los 80. Actualmente está desplazado por los nuevos tratamientos.(26, 27).

11- *Eflornitina*: inhibidor de la enzima ornitina decarboxilasa que se ha utilizado por vía sistémica para el tratamiento de la tripanosomiasis africana. Inhibe de forma irreversible esta enzima que es indispensable para el crecimiento del pelo. Este medicamento en presentación en forma de crema va a ser en breve introducido en nuestro país para el tratamiento del hirsutismo facial. (28).

## EFICACIA DE LOS DIVERSOS ANTIANDRÓGENOS EN EL HIRSUTISMO

Con el empleo de 50 mg al día de acetato de ciproterona asociado a un anticonceptivo (Diane 35®) se obtiene una reducción del 60% del hirsutismo en 9 ciclos de tratamiento. Con espironolactona, con dosis de 100 mg al día se obtienen mejorías más discretas, del 40% en 6 meses.

Algo más efectivos son los antiandrógenos no es-

teroideos. 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 tratamiento. 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/día. (29)

## RECOMENDACIONES

Como pauta general, se recomienda iniciar el tratamiento con anticonceptivos en los hirsutismos de origen ovárico, especialmente si se acompañan de oligomenorrea. Si la gravedad del cuadro clínico lo aconseja o no mejora con este tratamiento, se asociarán un antiandrógeno como acetato de ciproterona o flutamida (realizando un manejo adecuado de este fármaco).

En los hirsutismos por hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío puede intentarse un ciclo de tratamiento con glucocorticoides a las dosis mínimas eficaces. Sin embargo, con frecuencia no logran reducir el hirsutismo y en estos casos puede añadirse un anticonceptivo oral que suprimirá la secreción ovárica de DHEA-S y otros andrógenos.

El hirsutismo idiopático se trata con antiandrógenos, asociados a anticonceptivos orales si existe riesgo de embarazo.

En general, se recomienda volver reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento después de cada ciclo de 18 meses, permitiendo un período de descanso de la medicación (2, 9)

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Montagna W y Camacho F.**: Embriología y anatomía del folículo piloso. Vascularización e inervación. Anatomía de la glándula sebácea, glándula aporina, músculo erector. Ciclos de crecimiento del pelo. . En: Camacho F, Montagna W, editores. Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo. Madrid: Editorial Grupo Aula Médica 1996;1-28.
2. **Redondo Velasco MJ, López-Bran E, Rojo Sanchez S.**: Diagnóstico y tratamiento del hirsutismo. *Piel* 1996;11:313-318.
3. **Guerra Tapia A.**: Androgenización y su tratamiento: el acetato de ciproterona 30 años después. *Piel* 1999;14:532-538.
4. **Wendelin DS, Pope D, Mallory S.**: Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:161-79.
5. **Jara Albarrán A., González Girón G, Blumenkron Romero D. y Varillas Solano F.**: Hirsutismo. En: Jara Albarrán A., editores. *Endocrinología*. Madrid: Mosby, 2001; p. 679-683.
6. **Bekaert C, Song M, Delvigne A.**: Acné neonatorum and familial hyperandrogenism. *Dermatology* 1998; 196(4):453-454.
7. **Vexiau P, Husson C, Chivot M, Brerault JL, Fiet J, Julien R et al.**: Androgens excess in women with acne lone compared with acne and/or hirsutism. *J Invest Dermatol* 1990; 94:279-283.
8. **Camacho F.**: Síndrome SAHA. En: Camacho F, Montagna W, editores.: *Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo*. Madrid: Editorial Grupo Aula Médica 1996; 673-690
9. **Camacho F.**: Hirsutismo. En: Camacho F, Montagna W, editores.: *Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo*. Madrid: Editorial Grupo Aula Médica 1998;265-298.
10. **Henderson CA, Knaggs H, Clark A, Hight AS, Cunliffe WJ.**: Apert's syndrome and androgen receptor staining of the basal cells of sebaceous glands. *Br J Dermatol* 1995; 132:139-143.
11. **Ferriman D, Gallwey JD.**: Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-1447.
12. **Ayoub N., Roupheal N., Tomb R.**: Hirsutism. *An Dermatol Venereol* 2002 ; 129 :1140-50
13. **Escobar-Morreale HF, Lsuncion MA, Sancho J.**: Treatment of hirsutism with estradiol-desogestrel contraceptive pills has beneficial effect on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2000; 74:816-9.
14. **Sahin Y, Dilber S, Kelestimur F.**: Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000;75:496-500.
15. **Kelestimur F, Sahin Y.**: Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus spironolactone in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1998; 69:66-9.
16. **Hammerstein J, Meckies J, Leo-Rossberg I, Moltz L, Zielske F.**: Use of cyproterone acetate in the treatment of acne, hirsutism and virilism. *J Steroid Biochem* 1975; 6:827-36
17. **Shapiro G, Evron S.**: A novel use of spironolactone: treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:429-432.
18. **Helfer EL, Miller JL, Rose LI.**: Side-effects of spironolactone therapy in the hirsute woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:208-11.
19. **Cursan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F.**: Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1994; 6:281-7.
20. **Muderris II, Bayram F, Guven M.**: Treatment of hir-

- sutism with lowest-dose flutamida (62,5 mg/día). *Gynecol Endocrinol* 2000;14:38-41.
- 21- **Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F:** Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism in nonobese adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3251-5.
- 22- **Imperato-McGinley J, Sanchez RS, Spencer JR, Yee B, Vaughen ED:** Comparison of the effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride and the antiandrogen flutamide on prostate and genital differentiation: dose-response studies. *Endocrinology* 1992; 131:1149-56.
23. **Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M et al:** Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double blind, placebo-controlled 6 month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:139-46.
24. **Carmina E, Lobo RA:** The addition of dexamethasone to antiandrogen therapy for hirsutism prolongs the duration of remission. *Fertil Steril* 1998; 69:1075-9.
25. **Venturi S, Marescalchi O, Colombo FM, Marcelli S, Ravioli 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.
26. **Lissac A, Sorokin Y, Calderon I, Dirnfeld M, Lioz H, Abramovic H:** Treatment of hirsutism with cimetidine: a prospective randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1998; 51:247-50.
27. **Goldich IM, Price VM:** Treatment of hirsutism with cimetidine. *Obstet Gynecol* 1990; 75.
28. **Shapiro J, Lui H:** Vaniqua-eflornithine 13.9 p. 100. *Skin Therapy Letter* 2001; 6 :1-5.
29. **Velasco Pastor M:** Uso de los antiandrógenos en dermatología. *Piel* 2004; 19(4) :223-228