

Tratamiento del hirsutismo

L. Ibáñez Toda y F. Rodríguez Hierro

Sección de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 4]: 34-37)

INTRODUCCIÓN

Los andrógenos son necesarios para el desarrollo de las denominadas unidades pilosebáceas (UP), en las zonas corporales sensibles a dichas hormonas. Cada UP está compuesta por un folículo piloso y una glándula sebácea, y tiene la capacidad de diferenciarse en pelo terminal o en folículo sebáceo (en el que el componente sebáceo predomina y el folículo piloso permanece como vello fino). Antes de la pubertad, en ausencia de estimulación androgénica, el folículo piloso siempre permanece como vello fino. Al iniciarse la pubertad, y como consecuencia del aumento progresivo de las concentraciones de andrógenos, parte de las UP se transforman en pelo terminal, dando lugar a la aparición de vello sexual (pubis y axilas), mientras que el resto se convierte en folículos sebáceos. La mayor densidad de pelo en zonas andrógeno-sensibles en el hombre, con respecto a la mujer, es debido a una mayor proporción de UP que evolucionan a pelo terminal¹.

El *hirsutismo* es una entidad relativamente frecuente en la mujer, de inicio en general peripuberal, caracterizado por un exceso de crecimiento de vello corporal en zonas consideradas típicamente androgénicas: zona supralabial, mentón, mejillas, pabellones auriculares, tórax (zona supraesternal y areolas mamarias), abdomen (línea alba), espalda, glúteos, y cara interna y anterior de los muslos. En general, el hirsutismo se debe a un exceso de producción de andrógenos o a un aumento del metabolismo de los andrógenos a nivel cutáneo. La respuesta de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas cutáneas varía según su localización^{1,2}, lo que explica la diferente expresividad clínica frente a un mismo grado de hiperandrogenismo o de hiperactividad metabólica androgénica a nivel cutáneo.

TRATAMIENTO DEL HIRSUTISMO

La elección de la terapéutica farmacológica se realizará en función de la etiología del hirsutismo, de las manifestaciones clínicas acompañantes y de la edad de la paciente³. Las diferentes opciones terapéuticas se muestran en la tabla 1.

El tratamiento farmacológico va dirigido a entretener el crecimiento del nuevo vello, pero no actúa sobre el ya establecido. El efecto máximo se consigue entre 9 y 12 meses después del inicio de la terapéutica, por lo que es recomendable realizar simultáneamente medidas cosméticas.

En las pacientes obesas, la reducción de peso en ocasiones mejora la hiperandrogenemia y los trastornos menstruales.

Hiperandrogenismo ovárico

En el hiperandrogenismo ovárico se ha utilizado, tradicionalmente, una terapéutica sintomática. Si el único síntoma presente son las irregularidades menstruales, puede realizarse tratamiento cíclico con progestágenos, en dosis de 5-10 mg/día durante 5 días, a intervalos de 3 semanas a 2 meses. Los intervalos serán más cortos si la paciente presenta hemorragia uterina disfuncional, y más prolongados en los casos de amenorrea. Si el sangrado uterino no puede controlarse con progestágenos, puede administrarse una combinación estroprogestágena (Gynovin[®], 0,075 mg gestodeno + 0,030 mg etinilestradiol). Si existe hirsutismo moderado, puede utilizarse una terapia combinada estroprogestágena que suprime la secreción de gonadotropinas hipofisarias y de esteroides gonadales. La disminución de las gonadotropinas reduce los niveles de testosterona libre, aumenta los niveles de la proteína transportadora de las hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin* [SHBG]), y reduce moderadamente las cifras de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS)⁴. La elección de un progestágeno con poca actividad androgénica es fundamental (p. ej., Meliane[®], 0,075 mg gestodeno + 0,020 mg etinilestradiol).

Si el hirsutismo es moderado o intenso o se acompaña de acné, pueden utilizarse antiandrógenos. Hasta hace pocos años, el antiandrógeno más utilizado era el acetato de ciproterona, en dosis de 25-50 mg/día durante los primeros 10 días del ciclo asociado a un tratamiento estroprogestágeno cíclico⁵. Este esteroide sintético, derivado de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) tiene actividad antiandrogénica y antigonadotropínica, y es efectivo en la reducción del hirsutismo y del acné. Sin embargo, en algunas adolescentes puede favorecer un incremento ponderal significativo y el desarrollo de *spotting*. Actualmente, se recomienda la utilización de flutamida en dosis bajas (125-250 mg/día) asociada o no a un estroprogestágeno⁶⁻⁹. Este preparado es un antiandrógeno selectivo que actúa a nivel del receptor androgénico, reduce la síntesis de andrógenos, y disminuye los niveles de triglicéridos y de colesterol. Carece de actividad progestágena, estrogénica,

TABLA 1. Fármacos utilizados en el tratamiento del hirsutismo

Fármaco	Dosis	Modo de acción	Indicaciones
Dexametasona (Decadran® 0,5 mg)	0,25 mg/día	Supresión andrógenos suprarrenales	h. suprarrenal/mixto
Acetato de medroxiprogesterona (Progevera® 10 mg)	10 mg/día 5 días	Aumento niveles de progesterona	h. ovárico con hemorragia uterina disfuncional
Estroprogestágenos (EP) (Suavuret®, Meliane®)	1 comp/día 21 días	Supresión de las gonadotropinas	h. ovárico con irregularidades menstruales y/o hirsutismo moderado
Acetato de ciproterona (Androcur® 50 mg)	1 comp/día 10 días	Antiandrógeno, progestágeno antigonadotropínico	h. ovárico con hirsutismo marcado Hirsutismo idiopático. Asociar EP
Espironolactona (Aldactone® 100 mg)	50-100 mg/día	Antiandrógeno Antialdosterónico	h. ovárico con hirsutismo marcado Hirsutismo idiopático. Asociar EP
Flutamida (Flutamida® 250 mg)	250 mg/día	Antiandrógeno	h. ovárico con hirsutismo marcado Hirsutismo idiopático. Asociar EP
Finasteride (Proscar® 5 mg)	5 mg/día	Inhibidor de la 5 α -R	Hirsutismo idiopático
Agonistas de GnRH* (Decapeptyl® 3,75 mg)	1 inyect/28 días	Supresión del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal	h. ovárico con hirsutismo marcado Asociar terapia estrogénica sustitutiva
Metformina (Dianben® 850 mg)	1.275 mg/día	Aumenta la sensibilidad a la insulina	h. ovárico asociado a insulino resistencia
Troglitazona**	400 mg/día	Aumenta la sensibilidad a la insulina	h. ovárico asociado a insulino resistencia
Metformina asociada a flutamida	1.275 mg/día 125 mg/día	Aumenta la sensibilidad a la insulina, antiandrógeno	h. ovárico asociado a insulino resistencia

*No indicado en adolescentes; **no comercializado en Europa.
h: hiperandrogenismo; 5 α -R: 5 α -reductasa.

corticoidea o antigonadotrópica. Tiene pocos efectos colaterales, aunque en dosis elevadas (iguales o superiores a 500 mg/día) se han descrito casos aislados de hepatitis fulminante¹⁰.

La espironolactona es un antialdosterónico que interfiere en la unión de la dihidrotestosterona (DHT) con su receptor y forma complejos inactivos a nivel nuclear, minimizando el efecto androgénico en el crecimiento del pelo. En dosis bajas (100 mg/día) actúa preferentemente bloqueando el receptor androgénico; en dosis más altas (200 mg/día) también disminuye los niveles de testosterona y androstendiona¹¹. El efecto adverso más frecuente es la polimenorrea. La adición de dexametasona a este preparado antiandrógeno parece prolongar el período de remisión al suspender el tratamiento¹².

En adultas se han utilizado los agonistas del GnRH como inhibidores de la síntesis androgénica ovárica¹³. Dados sus efectos secundarios (hipoestrogenismo y pérdida de masa ósea) es necesaria la adición de una terapéutica sustitutiva estrogénica¹⁴, por lo que no es recomendable en adolescentes.

En el hiperandrogenismo ovárico asociado a hiperinsulinismo, la utilización de antiandrógenos no modifica los niveles de insulina ni consigue incrementar las cifras de HDL-colesterol, por lo tanto, no modifica los factores de riesgo cardiovascular⁹. Por el contrario, los agentes sensibilizantes de la insulina, como la metformina y la troglitazona consiguen reducir concomitantemente las cifras de insulina y de andrógenos, mejoran el perfil lipídico aumentando las cifras de HDL-colesterol, regularizan los ciclos menstruales e inducen la ovulación¹⁵⁻²² (fig. 1). En

nuestra experiencia, la utilización de metformina en dosis de 1.275 mg/día en adolescentes hiperandrogénicas puede ser la terapéutica de elección en el futuro, si los resultados a largo plazo confirman los buenos efectos iniciales^{19,20}. Los resultados preliminares de la asociación de un antiandrógeno y de un agente sensibilizante de la insulina en dosis bajas parecen indicar que la combinación de estos fármacos es aún más efectiva²³ (fig. 2).

Hiperandrogenismo suprarrenal

En las formas tardías de *hiperplasia suprarrenal congénita*, la terapéutica de elección son los glucocorticoides²⁴. Puede utilizarse hidrocortisona en dosis de 8-10 mg/m² de

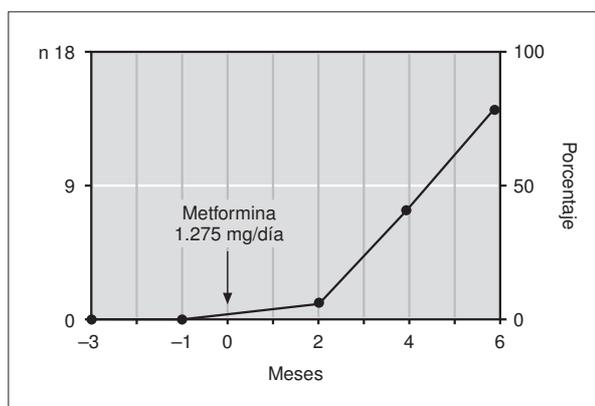


Figura 1. Aumento de la frecuencia ovulatoria después del tratamiento con metformina en adolescentes con hiperandrogenismo ovárico, hiperinsulinismo, y anovulación crónica. Adaptada de Ibáñez et al²⁰.

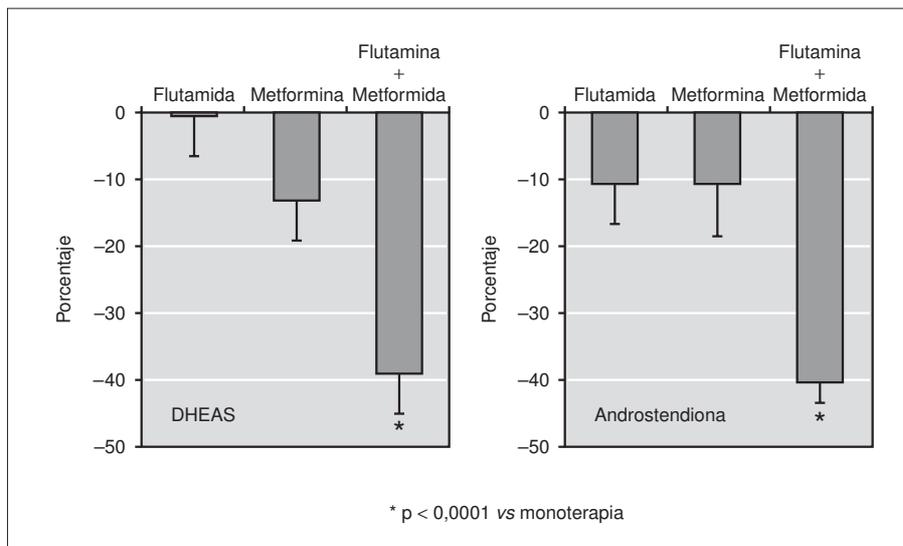


Figura 2. Reducción de las cifras de androstendiona y DHEAS después de 9 meses de tratamiento combinado con metformina y flutamida en adolescentes con hiperandrogenismo ovárico e hiperinsulinismo. Adaptada de Ibáñez et al²³.

superficie corporal, o dexametasona, una vez alcanzada la talla final, en dosis de 0,25-0,5 mg/día. En el hiperandrogenismo suprarrenal funcional pueden ser útiles los glucocorticoides en aquellos casos en los que la supresión con dexametasona consiga frenar los niveles de andrógenos²⁵. Una dosis nocturna de dexametasona (0,25 mg), consigue en general la normalización de los ciclos menstruales, aunque no suele ser muy efectiva ni sobre el hirsutismo ni sobre el acné. En estos casos, se aconseja la adición de un antiandrogénico.

Hirsutismo idiopático

En estas pacientes pueden administrarse antiandrogénicos, en dosis parecidas a las utilizadas en el hiperandrogenismo ovárico. Aunque los inhibidores de la 5 α -reductasa (finasteride, 5 mg/día) se han utilizado con éxito en adultas^{2,26}, no existe experiencia suficiente para recomendar su uso sistemático en adolescentes.

Duración del tratamiento

No existen datos concluyentes sobre la duración del tratamiento, y las recidivas al suspender la terapéutica son frecuentes. Nosotros recomendamos un período mínimo de 2 años de tratamiento con antiandrogénicos asociados o no a estroprogestágenos o bien sensibilizantes de la insulina, con reevaluación posterior del perfil lipídico y hormonal. Estudios preliminares indican que la utilización de productos tópicos como la eflornitina puede prolongar los períodos de remisión²⁷ y reducir las necesidades de reiniciar la terapéutica con antiandrogénicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21: 363-392.
- Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000; 21: 347-362.
- Ibáñez L, Potau N. Hiperandrogenismo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Madrid: Editores Médicos, 2000; 1043-1061.
- Lobo RA, Carmina E. Androgen excess. En: Lobo RA, Mishell DR, eds. *Infertility, contraception and reproductive endocrinology*. Oxford: Blackwell Publications, 1997; 341-362.
- Barth JH, Cherry CA, Wojnarowska F, Dawber RP. Cyproterone acetate for severe hirsutism: Results of a double blind dose-ranging study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 5-10.
- Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1304-1310.
- Müderris II, Bayram F, Sahin Y, Kelestimur F. A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1997; 68: 644-647.
- De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, la Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 99-102.
- Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism in non-obese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3251-3255.
- Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML III. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med* 1993; 118: 860-864.
- Young RL, Goldzieher JW, Elkind-Hirsch K. The endocrine effects of spironolactone used as an antiandrogen. *Fertil Steril* 1987; 48: 223-228.
- Carmina E, Lobo RA. The addition of dexamethasone to antiandrogen therapy for hirsutism prolongs the duration of remission. *Fertil Steril* 1998; 69: 1075-1079.
- 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: 817-822.
- Azziz R, Ochoa TM, Bradley EL et al. Leuprolide and estrogen versus oral contraceptive for the treatment of hirsutism: a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3406-3411.

15. Nestler JE, Jakubowicz. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 α activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4075-4079.
16. Moghetti P, Castello R, Negri C 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: 139-146.
17. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-1880.
18. DeLeo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 282-285.
19. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3526-3530.
20. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez-Hierro F, De Zegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in non-obese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3595-3598.
21. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299-3306.
22. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS 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: 1626-1632.
23. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Potau N, de Zegher F. Additive effects of anti-androgen and insulin-sensitizing treatment to normalize dyslipidemia, adrenal hyperandrogenemia and anovulation in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 (en prensa).
24. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical Review 56. Nonclassic adrenal hyperplasia: Current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 810-815.
25. Rittmaster RS. Clinical Review 73. Medical treatment of androgen-dependent hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2559-2563.
26. Castello R, Tosi F, Perrone F, Negri C, Muggeo M, Moghetti P. Outcome of long-term treatment with the 5 α -reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism: Clinical and hormonal effects during a 1-year course of therapy and 1-year follow-up. *Fertil Steril* 1996; 66: 734-740.
27. Carmina E. Topical eflornithine. A viewpoint. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 202.