

# Hirsutismo.

**Francisco M. Camacho**

[camachodp@medynet.com](mailto:camachodp@medynet.com)

## \* CONCEPTO

El término "hirsutismo" define la presencia en la mujer de pelo y vello de características y distribución masculina. Está producido por un aumento de los niveles de andrógenos o una mayor respuesta en el órgano diana folicular por lo que no puede ser observado antes de la pubertad. Como en la pubertad se desarrollan las características sexuales secundarias que en los hombres causa la aparición de pelo en la cara (bigote, barba), tórax, hombros, espalda, brazos, muslos, triángulo pubiano y nalgas, si se observa esta distribución pilosa en mujeres, significa que hay un aumento de la secreción de andrógenos por los ovarios (delta-4-androstendiona) o por las glándulas suprarrenales (dihidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S))<sup>1-4</sup>. El andrógeno responsable del hirsutismo y de la alopecia androgenética es la 5 $\alpha$ -DHT<sup>5</sup> que proviene de la testosterona por acción de la 5-alfa-reductasa.

## \* EPIDEMIOLOGÍA

Hay un gran número de mujeres que consultan por este problema. En un estudio entre mujeres norteamericanas, se observó que el 35% de ellas presentaban pelo terminal sobre la línea alba, el 20% sobre los muslos, el 17% en el área periareolar, el 16% en el área lumbosacra y el 10% en el triángulo suprapúbico 1,9%. Un estudio europeo mostró hirsutismo con una graduación Ferriman-Gallwey por encima de 10 en el 1,2% de las mujeres de Londres<sup>6</sup>. En general, se admite que alrededor del 9% de mujeres jóvenes caucásicas son hirsutas<sup>7</sup> y que las mujeres del sur de Europa, especialmente del área Mediterránea, habitualmente presentan hirsutismo facial<sup>5</sup>. Las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos son las que muestran mayor prevalencia del hirsutismo<sup>8</sup> puesto que llegan a alcanzar del 50-76%.

## \* CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA

Seguiremos la clasificación admitida en la actualidad, que figura en la tabla I.

## \* CLASIFICACION

Referimos a continuación en la tabla I la clasificación actual del hirsutismo, y comentaremos brevemente estos cuadros antes de pasar a la exploración y a su descripción clínica<sup>1,2,5,9,10</sup>.

---

Tabla I  
**Clasificación del hirsutismo**

- 1.- HIRSUTISMO CONSTITUCIONAL (Síndrome SAHA):
    - a) Hirsutismo familiar (SAHA familiar)
    - b) Hirsutismo del síndrome por exceso de eliminación de andrógenos ováricos (SAHA ovárico).
    - c) Hirsutismo del síndrome de persistencia de la adrenarquía (SAHA adrenal)
    - d) Hirsutismo del síndrome SAHA con por hiperprolactinemia
    - e) Hirsutismo del SAHA tipo HAIRAN (Virilización familiar)
  - 2.- HIRSUTISMO HIPOFISARIO
  - 3.- HIRSUTISMO SUPRARRENAL
  - 4.- HIRSUTISMO OVARICO
  - 5.- HIRSUTISMO HEPÁTICO
  - 6.- HIRSUTISMO POR HORMONAS ECTÓPICAS
  - 7.- HIRSUTISMO IATROGÉNICO
  - 8.- HIRSUTISMO POR FALLO DE CONVERSIÓN PERIFÉRICA DE ANDRÓGENOS A ESTRÓGENOS
- 

**1. Hirsutismo constitucional.** Como la patología en este caso es completamente dermatológica, también le han llamado "*hirsutismo dermatológico*". Este hirsutismo constitucional o "dermatológico" le han llamado algunos autores "idiopático" y "endógeno", pero estos términos han dejado de usarse puesto que, cuando se utilizaban, era porque se desconocía el origen del aumento de andrógenos o por qué actuaban como si estuvieran en exceso. Como hoy sabemos que la actuación sobre el órgano efector se debe a la acción periférica de los andrógenos, que están en límites altos de normalidad, e incluso ocasionalmente elevados<sup>11</sup>, algunos autores también le denominan "hirsutismo periférico".

El cuadro clínico en el que se produce la aparición de este hirsutismo está caracterizado por la presencia de otras manifestaciones dermatológicas consecuencia de la actuación de los andrógenos sobre

los órganos diana del folículo pilosebáceo; es decir, acompañan al hirsutismo, en mayor o menor grado, seborrea, acné y alopecia androgenética, habitualmente de patrón femenino (FAGA) aunque también puede observarse un patrón masculino (FAGA.M). Este "síndrome de androgenización dermatológico" fue denominado "síndrome S.A.H.A." por Orfanos<sup>12,13</sup> acrónimo de los cuatro síntomas que lo constituyen: seborrea, acné, hirsutismo y alopecia.

Habitualmente lo comprobamos como consecuencia del discreto exceso de eliminación de andrógenos por ovarios, suprarrenales o hipófisis<sup>11</sup>, pero también hay casos de hirsutismos familiares en los que no es posible demostrar el exceso de andrógenos<sup>14</sup>, y la "virilización familiar" o SAHA del síndrome HAIRAN<sup>15</sup> recientemente descrito, cercano a los SAHA ováricos<sup>12,14</sup>.

**2. Hirsutismo de origen ovárico.** La hipertrichosis, síndrome de Stein-Leventhal, y tumores ováricos causan un incremento de progesterona,  $\Delta$ -4-androstendiona y testosterona.

**3. Hirsutismo de origen suprarrenal.** Puede deberse a un "hipercortisolismo" (síndrome de Cushing), a una hiperplasia suprarrenal congénita, a veces de comienzo tardío, con un aumento de dehidroepiandrosterona simple y sulfatada (DHEA, DHEA-S) y con disminución de 21-hidroxilasa, 11-beta-hidroxilasa y 3-beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa, o a un tumor suprarrenal.

**4. Hirsutismo de origen hipofisario.** El aumento de ACTH causa hirsutismo por hipercortisolismo e incremento secundario de prolactina. Además, también puede existir un aumento de LH que actuaría sobre ovarios y determinaría mayor secreción de androstendiona y testosterona. Pueden ser causa de esta hiperproducción androgénica los adenomas hipofisarios secretantes de prolactina, drogas psicógenas administradas durante mucho tiempo, píldora anticonceptiva o elevación de tiroxina y, posiblemente, STH.

**5. Hirsutismo hepático.** Si hay menos proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) habrá más testosterona libre y su conversión a dihidrotestosterona (DHT) podrá ser mayor. Como la SHBG se produce en el hígado, en los casos de enfermedad hepática habrá una disminución de globulinas transportadoras.

**6. Hirsutismo por producción de hormonas ectópicas.** El tumor carcinoide, coriocarcinoma, y carcinoma de pulmón metastásico son capaces de producir hirsutismo.

**7. Hirsutismo iatrogénico.** Ciertos fármacos pueden ser causa de hirsutismo. No obstante, aunque la mayoría de las drogas produce

hipertrichosis, los esteroides anabolizantes provocan hirsutismo cuando se administran a mujeres.

**8. Hirsutismo por fallo en la conversión periférica de andrógenos a estrógenos.** Los andrógenos se convierten en estrógenos tanto en los ovarios como en órganos periféricos. El principal andrógeno que es transformado en el estrógeno es la  $\Delta$ -4-androstendiona, seguido de la testosterona. Si hay un fallo en la conversión de androstendiona a estrógenos, quedará una mayor cantidad de androstendiona libre.

### \* EXPLORACIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL HIRSUTISMO

Ante cualquier mujer con hirsutismo, sea del grado que fuere, habrá que hacer una *historia* y comprobar otros signos de androgenización siguiendo los patrones de "*signos de desfeminización*": acné, alopecia androgenética femenina, alteraciones menstruales, atrofia mamaria, disminución de las columnas rugosas vaginales, esterilidad; y "*signos de virilización*": hirsutismo, alopecia androgenética femenina de patrón masculino, cambio del tono de la voz, aumento de las masas musculares con pérdida del contorno femenino, amenorrea y clitorimegalia<sup>1</sup>. También debe valorarse la impresión clínica de acromegalia, síndrome de Cushing, hipertensión y galactorrea.

Para considerar "irregularidad menstrual" debe tener ciclos menores de 21 días o de más de 35, o bien falta de menstruación durante tres meses en los dos años anteriores a la consulta. Se considerará "amenorrea secundaria" cuando exista una falta de menstruación de más de tres meses en el momento del estudio<sup>16</sup>.

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 años y se desarrolla lentamente nunca se deberá a un tumor, mientras que si aparece bruscamente en cualquier edad y evoluciona rápidamente, acompañándose habitualmente de otros signos de virilización, debe significar presencia de tumor.

En la *exploración clínica* habrá que valorar el grado de hirsutismo. Para ello seguimos la *graduación de Ferriman y Gallwey* modificada, puesto que de las once localizaciones que propusieron se han eliminados antebrazos y piernas, ya que la mujer puede tener en estas localizaciones más pilosidad que el varón además de no ser pelos dependiente de los andrógenos. Por tanto sólo quedan nueve zonas a graduar<sup>17</sup>: 1. labio superior, 2. mentón, 3. tórax, 4. abdomen superior (línea alba), 5. abdomen inferior (triángulo pubiano), 6. brazos, 7.

muslos , 8. espalda superior, 9. espalda inferior (región sacra y glúteos),



Fig.1. Escala de 9 grados de Ferriman y Gallwey

La graduación o puntuación de cada parámetro es entre 1 y 4. Siempre que la suma de estas puntuaciones esté por encima de 8 se considera hirsutismo, que puede ser funcional, pero si está por encima de 15 será un hirsutismo orgánico y será necesario efectuar investigaciones bioquímicas y diagnóstico por imagen. También usamos la clasificación de Abraham<sup>1</sup> donde se consideran normales las mujeres con una puntuación de hirsutismo inferior a 8, con un hirsutismo discreto las que se valoren entre 8 y 16, hirsutismo moderado entre 17 y 25 e importante por encima de 25.

Únicamente de forma orientativa podemos señalar que cuando hay vello en regiones laterales de cara y cuello y muy evidente en mamas, el exceso de andrógenos suele ser de procedencia ovárica; pero cuando el pelo terminal aparece más en mentón y centro de cuello, cubriendo también la línea alba, y, en ocasiones, siguiendo por región intermamaria hasta unirse con el triángulo pubiano, sería de origen suprarrenal. No obstante, con el tiempo, la localización es tanto central como lateral. Cuando solamente se observa vello en región lateral de cara y espalda, suele ser iatrogénico.

\* Orientaciones clínicas generales en el diagnóstico del hirsutismo

Vamos a volver a recordar las dos orientaciones a las que hemos hecho referencias previamente.

**“Siempre que un hirsutismo se presente bruscamente y evolucione muy rápidamente hay que pensar que estamos ante un tumor ovárico, suprarrenal o hipofisario. “**

Y del mismo modo señalaremos, sin intentar darlo como normativo sino sólo a modo de orientación diagnóstica del posible origen del exceso androgénico, que:

**“Cuando el hirsutismo se localice fundamentalmente en areolas y superficies laterales de cara y cuello los andrógenos suelen tener procedencia ovárica, mientras que cuando la localización es central distribuyéndose desde el triángulo pubiano a la región abdominal alta, interpectoral, cuello y mentón su origen suele ser suprarrenal”.**

Esta orientación personal, no estadísticamente significativa, es sólo valorable en las primeras fases de un hirsutismo pues, a la larga, siempre presentan pilosidad tanto central como periférica<sup>1,2</sup>.

La **exploración bioquímica** es indispensable en la evaluación de un hirsutismo. En nuestro protocolo actual solicitamos testosterona total, testosterona libre, 5- $\alpha$ -DHT, DHEA-S, 17- $\beta$ -hidroxiprogesterona, prolactina,  $\Delta$ -4-androstendiona, SHBG y glucorónido de androstanediol, un metabolito de la 5- $\alpha$ -DHT<sup>18</sup>. La 5 $\alpha$ -DHT es el andrógeno responsable de la alopecia androgenética e hirsutismo vía enzimática de la 5 $\alpha$ -reductasa isomerasa tipo 2, mientras que la tipo 1 es responsable del desarrollo de acné<sup>2,16</sup>. Y desde el año 2001, sabiendo que el antígeno prostático específico (PSA) es un marcador de androgenización<sup>19-24</sup> tanto en premenopáusicas (niveles normales  $\leq 0.02$  ng/mL) como posmenopáusicas (nl  $\leq 0.04$  ng/mL), introdujimos este antígeno en nuestro protocolos<sup>25,26</sup>.

El primer paso es determinar si la fuente responsable de la hiperproducción de andrógenos son los ovarios o las glándulas suprarrenales<sup>27</sup>. El marcador de las glándulas suprarrenales es la DHEA-S, pues el 90% se produce en esta glándula, y de los ovarios la delta-4-

androstendiona, ya que normalmente produce el 60% y en la mitad del ciclo el 75%.

Si se considera la posible existencia de un **hiperandrogenismo suprarrenal** hay que solicitar los niveles de cortisol y de 17- $\beta$ -hidroxiprogesterona. Los niveles séricos de cortisol serán normales en la CAH y en tumores adrenales pero estarán elevados en el síndrome de Cushing. Los de 17-hidroxiprogesterona estarán elevados en la CAH, discretamente elevados en el síndrome de Cushing y normales en los tumores suprarrenales. En caso de que existieran dudas diagnósticas puede realizarse el “*test de estimulación con ACTH*” administrando 250mg de una ACTH sintética (*cortrosin*) y comprobando una hora después los niveles plasmáticos de 17-hidroxiprogesterona. Si se observa un aumento masivo de ésta, será diagnóstico de CAH por déficit de 21-hidroxilasa. Recientemente se ha descrito con esta misma técnica la determinación de 17- $\beta$ -hidroxipregnenolona que, de estar aumentada masivamente un hora más tarde de administrar el *Cortrosin*, significaría déficit de 3- $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa. También puede realizarse el “*test de supresión con dexametasona*”<sup>1,16</sup>. Para hacerlo se administrarán 0,5 mg. de dexametasona (Dx) vía oral cada 6 horas durante 6 días; es decir, un total de 2 mg. diarios, y se ha de extraer sangre antes de las 12 horas del séptimo día. Las determinaciones que se hacen en sangre son de cortisol y 17- $\beta$ -hidroxiprogesterona. El cortisol, que en la CAH está normal, desciende después de la supresión con Dx; en el síndrome de Cushing que está elevado, no cambia después de Dx; y en los tumores suprarrenales que también está normal, desciende con Dx. En cuanto a la 17- $\beta$ -hidroxiprogesterona, que está elevada en la CAH, desciende con Dx; normal o discretamente elevada en el síndrome de Cushing, no cambia con Dx; y también elevada o normal en tumores suprarrenales, no cambia con Dx.

En caso de sospecha de **alteración ovárica** se solicitará FSH, LH, relación FSH/LH, SHBG y 17- $\beta$ -estradiol. La elevación de LH en suero, antes considerada diagnóstica, hoy no se considera necesaria para el diagnóstico de SOP aunque pueden comprobarse valores LH:FSH  $\geq 3$  en el 95% de las mujeres con SOP<sup>23</sup>. Y también será necesaria la investigación de tolerancia a la glucosa, por la morbilidad de la diabetes<sup>1,2,26</sup>. Cuando se sospeche un síndrome HAIRAN deben determinarse siempre la insulín-resistencia<sup>23</sup> y los niveles séricos de triglicéridos, colesterol total y HDL por la posibilidad de alteración cardiaca asociada. Además, en el SOP habrá que solicitar el “*test de supresión con dexametasona*” donde comprobaremos que no se

producen cambios plasmáticos de T-libre. Hay que recordar en este momento que los anticonceptivos normalizan los niveles plasmáticos de T-libre.

Otra hormona a considerar es la prolactina (PRL)(N = 2-20 ng/dl) pues cuando está muy elevada hay que pensar en un **tumor hipofisario tipo microadenoma**. Y también hay ocasiones en las que hay que solicitar la SHBG pues de sus modificaciones se pueden deducir **alteraciones hepáticas**. No obstante, como se une tanto a testosterona como a estrógenos, pero a la primera se liga más firmemente que a los últimos, aumentará cuando se incrementen los estrógenos y disminuirá cuando aumente la T y PRL. Por tanto, cuando haya una SHBG alta, estará indicada una determinación de estrógenos.

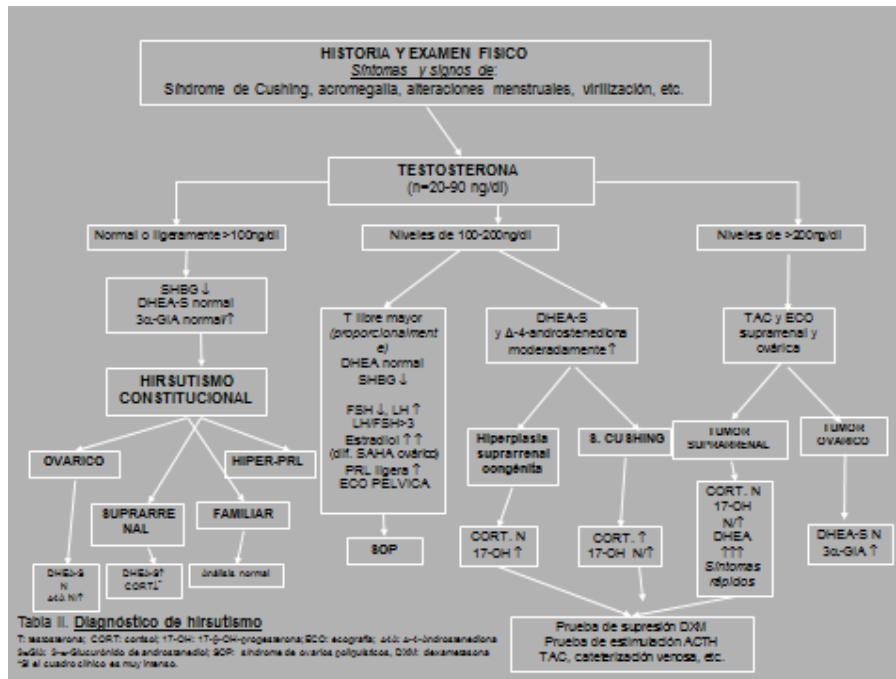
Por ultimo, cuando los niveles de andrógenos sean normales, es cuando estará justificado solicitar TSH, T4, anticuerpos antitiroglobulinas y antiTPO<sup>27</sup>.

\* *Orientaciones bioquímicas generales en el diagnóstico del hirsutismo*

También de forma orientativa indicaremos los cambios clínicos que podemos observar según los niveles de testosterona (T)(N= 20-90 ng/dl). Se considera: 1. que puede crecer el vello corporal cuando hay una eliminación de testosterona superior a 0,5 mg./día; 2. que aumentará el vello facial con cifras de 5 mg/día; 3. que habrá alteraciones menstruales cuando llegan a 10 mg/día; 4. y que puede comprobarse clitorimegalia cuando es superior a los 10 mg/día.

Esta testosterona suele circular unida en un 19% a albúmina, y en un 78% a SHBG, quedando libre tan sólo un 3%. La T-libre aumentará siempre que también aumente la T-plasmática, porque haya una mayor producción de T o cuando disminuya la SHBG. La cifra límite de T, para considerarla patológica, es 100 ng/dl. En la tabla II (Ojo, cambiar Tabla V –abajo- por tabla II que está antes de la Figura 1) se incluye el algoritmo<sup>1</sup> e inmediatamente después recordaremos las tres orientaciones bioquímicas que se derivan del algoritmo:





“Si la cantidad de T es superior a 100 ng/dl hay que pensar en "neoplasia gonadal".

“Si la dosificación es de 200 ng/dl o más, la dihidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S)(N= 800-3400 ng/dl) está normal y la androstendiona (A)(N= 0,8-3 ng/dl) variable, habrá que pensar en un "tumor ovárico".

“ Si las cifras de T están entre 100-250 ng/dl, siendo el aumento de T, fundamentalmente de T-libre, y la DHEA-S normal, hay que deducir que estamos ante un "síndrome de Stein-Leventhal" o "síndrome de los ovarios poliquísticos".

**“Si la T es normal o por debajo de la normalidad, y hay signos clínicos de hiperandrogenismo, será un SAHA”**

El **diagnóstico por imagen** se basa en la ecografía, flebografía y arteriografía suprarrenal, y, sobre todo, en la resonancia nuclear magnética.

**\* CUADROS CLINICOANALÍTICOS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE HIRSUTISMO<sup>9-11</sup>.**

1. **Hirsutismo constitucional.** Como ya indicamos anteriormente, al ser la patología completamente dermatológica, también se le conoce con el nombre de “*hirsutismo dermatológico*” y, puesto que hoy sabemos que la aparición de los signos de androgenización se debe a la acción periférica de los andrógenos sobre el órgano efector, algunos autores también le denominan “*hirsutismo periférico*”<sup>5,9,12</sup>. Al ser el hirsutismo, y las otras manifestaciones dermatológicas que aparecen, el resultado de la actuación de los andrógenos sobre los órganos diana foliculares, en el año 1982 Orfanos llamó a este cuadro de androgenización dermatológica, “**síndrome SAHA**”, acrónimo de los cuatro signos: seborrea, acné, hirsutismo y alopecia<sup>13,28</sup>. No todos los signos se encuentran siempre pues el primero en aparecer, y más constante, es la seborrea; e inmediatamente después surge el acné, y más adelante el hirsutismo y la alopecia. Las cuatro manifestaciones sólo se presentan a la vez en el 21,5% de las pacientes que consultan con el dermatólogo<sup>14</sup>. Como el estado seborreico es constitucional, el síndrome SAHA sólo supone el “hiperandrogenismo constitucional”<sup>14</sup>.

Aunque hasta hace poco sólo se consideraban cuatro tipos de hiperandrogenismo dermatológico, recientemente Orfanos y cols.<sup>15</sup> han introducido como quinto tipo el síndrome HAIRAN, hasta ahora conocido como “virilismo familiar”.

1.1. **Síndrome del exceso de la liberación de andrógenos ováricos (Síndrome SAHA ovárico).** Se trata de mujeres jóvenes entre dieciséis y veinte años de edad, con acné papulopustuloso o nódulo-quístico que deja cicatrices, discreto hirsutismo lateral facial y mamario que no supera el grado 2



Fig.2. Síndrome del exceso de la liberación de andrógenos ováricos (Síndrome SAHA ovárico). Hirsutismo lateral mamario que no supera el grado 2.

a veces con alguna pilosidad central, alopecia androgenética femenina (FAGA grado I de Ludwig), intensa seborrea y tendencia a la obesidad e incluso franca obesidad. La menstruación puede ser normal o corta, y los ciclos son habitualmente de menos de 28 días.

Hay una ligera elevación de  $\Delta$ -4-androstendiona y testosterona libre, que produce un aumento de la actividad de la  $5\alpha$ -reductasa. La SHBG está generalmente disminuida y el glucorónido de androstanediol aumentado<sup>5,14</sup>. Las otras hormonas y el antígeno prostático específico (PSA) son normales<sup>29</sup>. Cuando el hirsutismo mamario supera el grado II y la FAGA es de grado 2, debe investigarse reiteradamente la bioquímica sanguínea pues habitualmente no sería ya un SAHA ovárico sino un hiperandrogenismo del mismo origen. Entonces el PSA estará elevado<sup>29</sup>.

1.2. **Síndrome de persistencia de la adrenarquía (Síndrome SAHA suprarrenal)**. Es comparable a una "hiperplasia suprarrenal" donde las hidroxilasas están presentes pero no actúan. Son mujeres jóvenes muy estresadas, habitualmente delgadas, que presentan seborrea importante, acné nódulo-quístico, FAGA I-II, e incluso FAGA.M I-II, discreto hirsutismo de predominio central que se

distribuye desde el cuello al triángulo suprapúbico



Fig.3

Fig.3. Síndrome de persistencia de la adrenarquía (Síndrome SAHA suprarrenal). Hirsutismo de predominio central que se distribuye desde el cuello al triángulo suprapúbico.

e hiperhidrosis palmar<sup>14</sup>. Las menstruaciones son generalmente de más de 30 días, a veces saltando un ciclo menstrual, y bastante dolorosas el primer día<sup>5</sup>. Este hecho se conoce desde hace tiempo y motiva el nombre con el que denominamos a este síndrome, y que Lucky en 1986 le llamara "**adrenarquía exagerada**"<sup>30</sup>. Cuando la adrenarquía es prematura puede comprobarse asociación a hidradenitis supurativa<sup>31</sup>.

Bioquímicamente, hay DHEA-S elevada y, a veces, también  $\Delta$ -4-androstendiona. La prolactina, SHBG, PSA, testosterona libre y 5- $\alpha$ -DHT son normales<sup>5,31</sup>, aunque excepcionalmente podemos encontrar elevada la prolactina. Cuando se comprueba cierta intensidad del cuadro clínico, es conveniente solicitar cortisol plasmático.

1.3. **Síndrome SAHA hiperprolactinéxico**. Se trata de mujeres hirsutas con pilosidad de distribución central y lateral

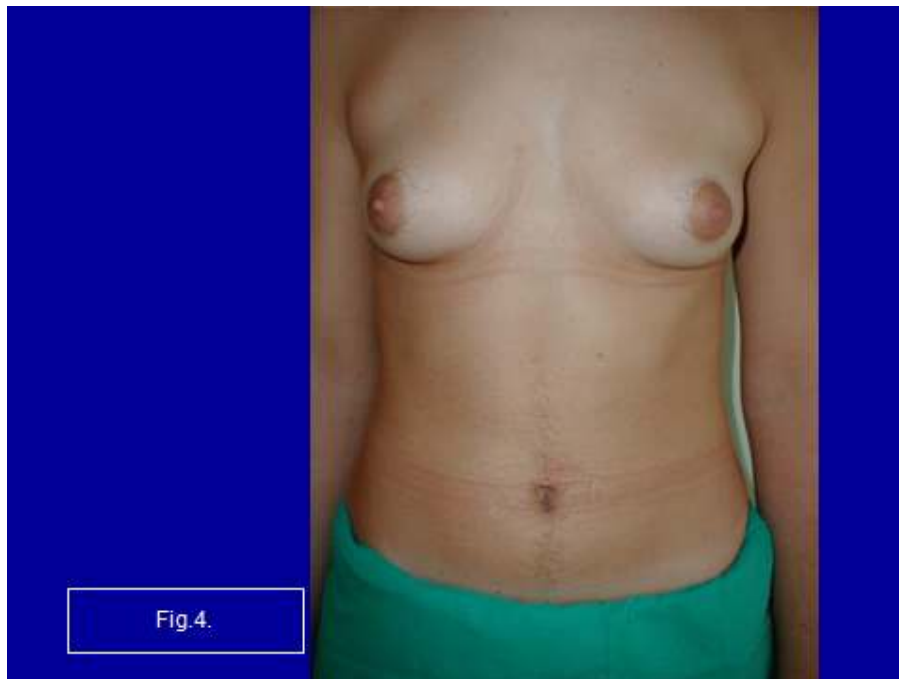


Fig.4. Síndrome SAHA hiperprolactinémico. Hirsutismo de distribución central y lateral, similar al síndrome de persistencia de la adrenarquía.

oligomenorrea, y a veces acné nodulo-quístico, seborrea, FAGA I e incluso galactorrea. Los niveles del prolactina suelen estar ligeramente aumentados<sup>9,12</sup>.

- 1.4. **Hirsutismo familiar.** La expresión de los andrógenos es más frecuente en algunos grupos étnicos, por lo que también se conoce como "hirsutismo étnico", como el que se observa en mujeres del sureste europeo<sup>1,2,10</sup>. Habitualmente es facial, representando una prolongación de línea de implantación pilosa

preauricular, y menos veces mamario o abdominal



Fig.5. Hirsutismo familiar o étnico. Discretos hirsutismo abdominal.

Se acompaña de discreto acné papulopustuloso<sup>32</sup>, localizado exclusivamente en región medifacial, y de frecuente congestión facial por aumento de la reactividad vascular<sup>9,12</sup>. Aunque no suele presentar ninguna alteración hormonal, no por ello debe excluirse su exploración bioquímica.

- 1.5. **Virilización familiar (SAHA tipo síndrome HAIRAN)**. Se trata de un síndrome de virilización familiar caracterizado por resistencia a la insulina y acantosis nigricans



Fig.6.

Fig.6. Virilización familiar (SAHA tipo síndrome HAIRAN). Acanthosis nigricans en axilas.

que se comprueba en el 2-5% de las pacientes hirsutas<sup>33,34</sup>. Este síndrome es similar al síndrome del ovario poliquístico tipo 2 y adopta su nombre del acrónimo hiperandrogenemia (HA), resistencia a la insulina (IR) y acantosis nigricans (AN)<sup>34</sup>. Las investigaciones bioquímicas demuestran las mismas alteraciones del SAHA ovárico más elevación de los niveles séricos de insulina

La **resistencia a la insulina** causa hiperinsulinemia que estimula la producción de andrógenos ováricos mediante la interacción con los receptores de la insulina y del factor-1 de crecimiento tipo-insulina (IGF-1). Estos receptores se encuentran en el ovario y se ha demostrado que el IGF-1 estimula la producción de andrógenos en el estroma ovárico<sup>1,2,10,15</sup> y determina la reducción de SHBG que conduce indirectamente a hiperandrogenismo al existir un exceso de testosterona-libre. La resistencia a la insulina, como enfermedad primaria, existe en dos formas - tipos A y B. En ambas hay el mismo problema patogénico: evidente reducción de la unión de la insulina a los receptores de membrana causando insulín-resistencia, resistencia a la insulina exógena, y variable grado de intolerancia a la glucosa. La tipo A se observa en jóvenes que, además, presentan evidente acantosis nigricans, hirsutismo, clitorimegalia, tendencia a la obesidad y ovarios poliquístico. Se debe a una disminución del número de receptores de insulina o a que, aunque existan en número

suficiente, no funcionan.

La tipo B se comprueba en mujeres de edad avanzada, en las que la acantosis nigricans es menos evidente aunque es frecuente comprobar en ellas alopecia, artralgia y engrosamiento de las glándulas salivares. Se debe a que ciertos anticuerpos antinucleares se ligan a los receptores de insulina evitando su función.

La **acantosis nigricans** se caracteriza por engrosamiento cutáneo e hiperpigmentación, fundamentalmente de axilas, fosas antecubitales, cuello



Fig.7

Fig.7. Virilización familiar (SAHA tipo síndrome HAIRAN). Acantosis nigricans en región posterior de cuello.

ingles y menos frecuentemente en otros pliegues como área umbilical y pliegues submamaros. La acantosis nigricans de este síndrome nunca afecta mucosas, palmas y plantas, ni es pruriginosa; al contrario que la forma maligna paraneoplásica<sup>34</sup>. Aunque la acantosis nigricans es relativamente específica de la presencia de insulín-resistencia, no es un "marcador sensible" ya que menos del 30% de la mujeres con IR tienen AN. En este caso se debe a que la insulina estimula la síntesis de DNA en los fibroblastos humanos al ligarse a los receptores de insulina o de IGF-1 que contienen los fibroblastos y los queratinocitos induciendo proliferación celular que conduce a la acantosis nigricans. También se han demostrado receptores de insulina y de IGF-1 en la capa granulosa del ovario, y se sabe que ésta produce testosterona en respuesta a la



insulina, aunque no se sabe cual es el receptor involucrado en este estímulo.

Se han descrito casos familiares con amenorrea, hirsutismo, masculinización, hipertensión, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hiperprolactinemia. La supresión de LH y FSH normaliza los andrógenos séricos pero no tiene efecto alguno sobre la hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, hiperprolactinemia, hipertensión o acantosis nigricans. En consecuencia, cabe deducir que la hiperandrogenemia es LH dependiente y no insulín-dependiente aunque la insulina puede tener un efecto amplificador. Además, la hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, hiperprolactinemia e hipertensión no son andrógenos dependientes.

2. **Hirsutismo de origen hipofisario.** Cuando hablamos de hirsutismo hipofisario, nos estamos refiriendo a la presencia de esta tricosis por eliminación de hormonas diferentes a la ACTH y LH desde adenohipófisis. Sabemos que alrededor del 20% de las células de la adenohipófisis son productoras de *prolactina* (PRL) aunque este porcentaje puede variar dependiendo de que la mujer esté en estado grávido o puerperal; además, la secreción de PRL no es exclusiva de la adenohipófisis sino que también la produce la caduca. Y hay también que recordar que la secreción de PRL tiene un control inhibitorio de origen hipotalámico (PIF) y otro estimulante (PRF), también de origen hipotalámico, además de la actuación de la hormona tirotrópica (TSH) Por las razones antes expuestas, este tipo de hirsutismo se conoce como **“hirsutismo hiperprolactinémico**. Hay un gran número de causas de hiperprolactinemia aunque las más frecuentes son los adenomas hipofisarios secretantes de prolactina, drogas psicógenas administradas durante mucho tiempo, píldora anticonceptiva o elevación de tiroxina y, posiblemente, STH. El hirsutismo hipofisario también puede deberse a un aumento de ACTH que causaría hipercortisolismo e incremento secundario de prolactina. Además, también puede existir un aumento de LH que actuaría sobre ovarios y determinaría mayor secreción de  $\Delta$ -4-androstendiona y testosterona. El cuadro clínico es el de un “síndrome amenorrea-galactorrea” e infertilidad. Generalmente se presenta en mujeres menores de 50 años con una clínica de FAGA, acne, seborrea e hirsutismo, tanto central como lateral aunque con predominio del primero



Fig.8.

Fig.8. Hirsutismo hiperprolactinémico. Predominio de hirsutismo central grado 2.

En el 30-80% de las pacientes hay signos de virilización y galactorrea, y en el 70% amenorrea. Los estudios bioquímicos revelan siempre elevación de prolactina<sup>35</sup>. El PSA también puede estar aumentado<sup>25</sup>, especialmente si hay acromegalia<sup>26</sup>. Merece la pena recordar también aquí que los estrógenos aumentan la producción de prolactina por actuación directa sobre la hipófisis, y que el 20% de los pacientes con hipotiroidismo tiene también una hiperprolactinemia, disminución de SHBG y aumento de testosterona.

3. **Hirsutismo de origen suprarrenal.** Puede deberse a un “hipercortisolismo” (síndrome de Cushing), a una hiperplasia suprarrenal congénita o de comienzo tardío, con un aumento de DHEA y DHEA-S y disminución de 21-hidroxilasa, 11- $\beta$ -hidroxilasa y 3- $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa, o a un tumor suprarrenal. Se

caracteriza por la presencia de evidente hirsutismo central

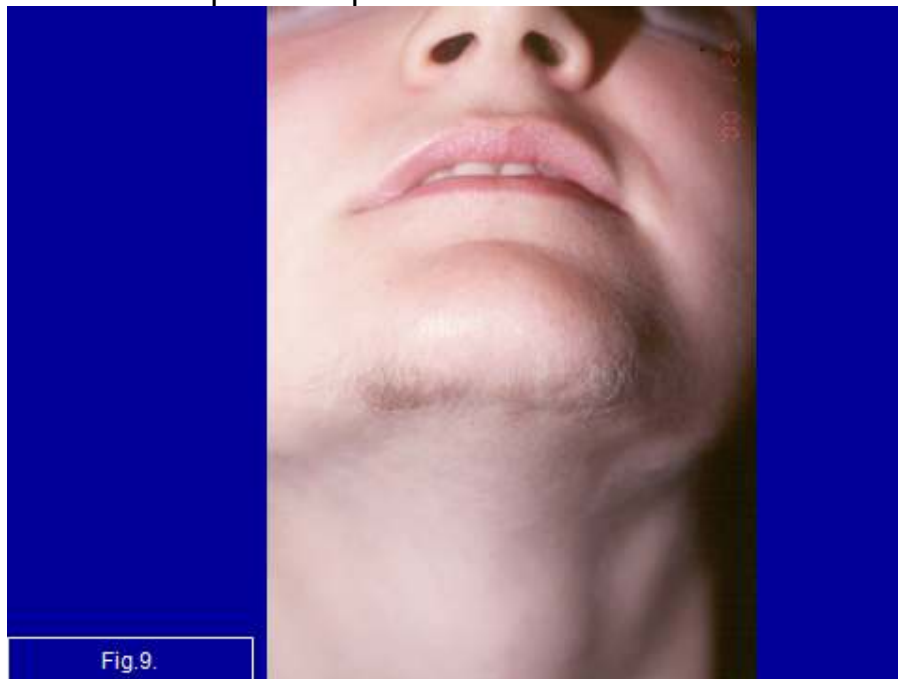


Fig.9. Hirsutismo suprarrenal. Evidente hirsutismo central.

en una paciente de cualquier edad que, además, es delgada, muestra una FAGA I-III, e incluso una alopecia androgenética de patrón masculino (FAGA.M), y signos de virilización<sup>1,2,36</sup>.

El *síndrome de Cushing* puede acompañarse de altos niveles plasmáticos de ACTH (hiperproducción hipofisaria y síndrome de la ACTH ectópica), o de niveles normales de ACTH e incluso a con falta absoluta de ésta (hiperplasia suprarrenal, adenoma o carcinoma). Siempre hay un aumento del cortisol plasmático que es la causa de las manifestaciones clínicas. En el caso de la hiperplasia suprarrenal, el comienzo de los síntomas es insidioso pero cuando hay un tumor la evolución es más rápida. Si hay una significativa producción de andrógenos, lo que no es habitual, habrá un síndrome de virilización con hirsutismo, FAGA.M, voz profunda, hipertrofia del clítoris y oligo/amenorrea junto a las típicas manifestaciones del síndrome de Cushing como estrías purpúricas, equimosis, acné facial, acantosis nigricans, infecciones por hongos, hiperpigmentación y otros síntomas generales como obesidad centrípeta, “cara de luna”, “cuello de búfalo”, “abdomen en delantal”, hipertensión, diabetes esteroidea, astenia, dolor de la columna vertebral y en el cuello debido al comienzo de osteoporosis, miopatía proximal, etc<sup>1,32,36</sup>. Los estudios bioquímicos siempre muestran elevados niveles de cortisol y PSA<sup>27,37-39</sup>, leucocitosis

con linfopenia, una curva de tolerancia a la glucosa diabética, hipopotasemia y alcalosis hipoclorémica<sup>1</sup>.

La *hiperplasia suprarrenal congénita* (CAH) se debe a un déficit congénito de alguna de las enzimas involucradas en la síntesis de los esteroides suprarrenales con lo que se eliminan en exceso productos intermedios de la biosíntesis del cortisol, previos al déficit enzimático, que no son reconocidos por la hipófisis por lo que no se pone en marcha el mecanismo de retroalimentación (*feed back*) y, en consecuencia, se liberan altos niveles de ACTH que condicionan que este producto intermedio sea producido aún en mayores cantidades. Aunque la CAH puede deberse a la deficiencia de siete enzimas, la deficiencia de 21-hidroxilasa es responsable del 95% de todos los casos de CAH por lo que nos referiremos a ella y al déficit de 11 $\beta$ -hidroxilasa que es la siguiente en importancia. En general, los individuos afectados son deficientes en aldosterona, cortisol y hormonas sexuales esteroideas<sup>11</sup>.

La *CAH por déficit de 21-hidroxilasa* se produce como consecuencia de mutaciones en gen CYP21B. Al faltar la enzima, no se efectúa la transformación de 17-hidroxiprogesterona en 11-desoxicortisol y de éste en cortisol en las áreas reticular y fasciculada de la glándula suprarrenal; pero además tampoco se produce la transformación de progesterona en 11-desoxicorticosterona y de ésta en aldosterona en el área glomerular. Hay tres formas clínicas: clásica o con pérdida de sal, que es la más grave, no clásica, virilizante, que es moderadamente grave, y la CAH de comienzo tardío, también llamada "CAH atenuada".

En la *forma clásica* o "*de pérdida de sal*" se comprueba una alteración electrolítica similar a la enfermedad de Addison con letargia, anorexia, vómitos, diarrea, pérdida o estabilización del peso e hipertensión. En la *forma no clásica* o "*sin pérdida de sal*", relacionada con el fallo de la síntesis del cortisol, se comprueba un importante hirsutismo central y, a veces, también hipertensión. Estos pacientes tienen prematuro crecimiento de pelo que les lleva a una pubarquía precoz que pronto se sigue de importante hirsutismo en cualquier área corporal aunque preferentemente en la zona central de cara, cuello, abdomen y glúteos

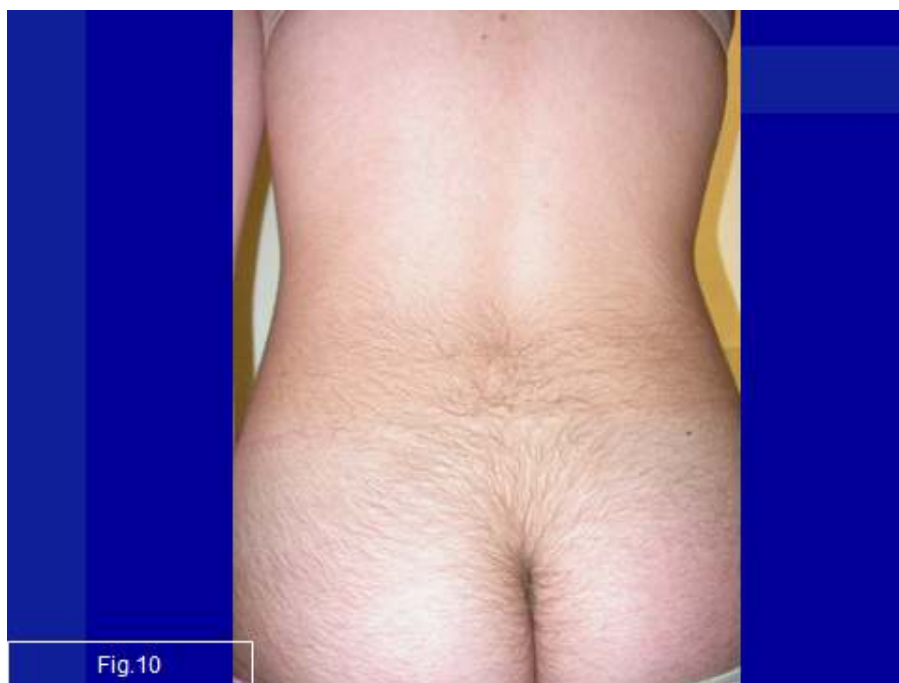


Fig.10. Hiperplasia suprarrenal congénita “forma no clásica o sin pérdida de sal”. Paciente delgada con importante hirsutismo en región lumbar y glúteos.

acompañado de acné papulopustuloso y comienzo de alopecia. Esta prematura aparición de los caracteres sexuales secundarios contrasta con la detención del desarrollo gonadal, como consecuencia de la disminución de gonadotropinas, pudiendo observarse amenorrea, espaniomenorrea y fallo del desarrollo mamario en mujeres. No obstante, se han descrito casos con desarrollo normal de mamas y con ciclos menstruales normales. Hay también gran desarrollo muscular con pérdida del contorno de la mujer y aplanamiento glúteo, hiperplasia de laringe con voz grave a los diez años, clitorimegalia y tendencia a la agresividad. Bioquímicamente se comprueban altos niveles de progesterona, 17-hidroxiprogestero y PSA, y bajos niveles de cortisol, aldosterona y hormonas sexuales esteroideas<sup>11</sup>.

La *CAH de comienzo tardío* o “*CAH atenuada*” se debe a una deficiencia parcial de 21-hidroxilasa que sólo se pone de manifiesto cuando aumenta la demanda de esteroides con la pubertad. La manifestación más frecuente es la virilización; así, el 40% presenta sólo hirsutismo, otro 40% un síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y un 20% ciclos anovulatorios sin hirsutismo<sup>29</sup>. Siempre que se observe acné prepuberal, pubarquía precoz y maduración ósea prematura, es necesario solicitar estudio hormonal pues,

en un elevado porcentaje de casos, se comprueba déficit de 21-hidroxilasa<sup>1</sup>.

En la *CAH por deficiencia de 11 $\beta$ -hidroxilasa*, que representan un 4% de las CAH, hay siempre hipertensión y en la mayoría de casos virilización<sup>1</sup>. Este déficit enzimático impide el paso de 11-desoxicortisol a cortisol, en las áreas reticular y fasciculada, y la conversión de 11-desoxicorticosterona en aldosterona en el área glomerular. Por tanto, hay una forma potencial de “crisis de pérdida de sal” en situaciones fisiológicas de estrés<sup>1</sup>, y otra forma moderada o “de comienzo tardío”. Bioquímicamente se comprueban altos niveles séricos de 11-desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol y PSA, con bajos niveles de aldosterona, cortisol y esteroides suprarrenales<sup>1,11,36</sup>.

Las posibles *CAH por ausencia de otras enzimas* solo representan el 1%. Estas deficiencias pueden ser de 17- $\alpha$ -hidroxilasa, 3- $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa, 18-hidroxilasa, 18-hidroxiesteroide dehidrogenasa y 21, 22 desmolasa, esta última incompatible con la vida<sup>1</sup>.

Hay una forma conocida como “*CAH críptica*” que aparece en familiares de pacientes con CAH, que tienen las mismas alteraciones bioquímicas pero no manifestaciones clínicas.

La presencia de un *adenoma o carcinoma virilizantes* pueden ser la causa de un importante hirsutismo, que puede llegar a grado 4, acné, alopecia femenina de patrón masculino (FAGA.M), amenorrea y seborrea, además de los otros signos característicos del síndrome de Cushing.

**4. Hirsutismo de origen ovárico.** La hipertecosis, síndrome de los ovarios poliquísticos y tumores ováricos causan un incremento de progesterona,  $\Delta$ -4-androstendiona y testosterona, y la paciente presentará un hirsutismo mayor de un grado 2 que predominará en las zonas laterales (p.e. sobre las regiones laterales del cuello y mamas), FAGA I-II, acné, seborrea, obesidad y evidentes alteraciones menstruales.

#### 4.1. **Hirsutismo en el síndrome de los ovarios poliquísticos (SOP)**

Este síndrome, descrito en 1935 por Irvin Stein y Michael Leventhal en mujeres con grandes ovarios poliquísticos, se caracteriza por infertilidad, amenorrea secundaria o alteraciones menstruales, signos cutáneos de hiperandrogenismo y, ocasionalmente, obesidad. Es una de las patologías endocrinas más frecuentes de la mujer ya que afecta al 5-10% de las que se encuentran en edad reproductiva<sup>29,35,40</sup>. A pesar de su frecuencia aún se mantiene el debate sobre si se trata de una enfermedad única o varias enfermedades fenotípicamente superpuestas<sup>7</sup>. Debido a esto, algunos autores prefieren llamar a esta enfermedad “hiperandrogenismo ovárico

funcional” en la que siempre tiene que existir exceso de andrógenos y oligo o anovulación. Además, los detractores consideran que, si bien los criterios propuestos en la reunión de consenso de la *European Society for Human Reproduction and Embryology* y la *American Society for Reproductive Medicine* celebrada en Rotterdam en el 2003 sirven para definir el SOP<sup>40</sup>, los dos nuevos fenotipos que se añadieron no aclaran mucho<sup>41</sup>. Por tanto, hay muchos autores que prefieren mantener la clásica clasificación de SOP tipo 1 o primario y SOP tipo 2 o secundario a procesos patológicos del ovario o a disregulación hormonal del eje hipotálamo-hipófisis-cápsulas suprarrenales. En el grupo de SOP secundario hay que considerar el síndrome SAHA ovárico pues, como quedó hace muchos años demostrado por el equipo del Prof. Sciarra<sup>42</sup>, el síndrome SAHA es un proceso periférico evolutivo desde la adolescencia con una primera fase en la que sólo hay alteración del metabolismo hormonal periférico, una segunda con alteración de las glándulas suprarrenales y una tercera en la que sigue aumentando la aromatización periférica de  $\Delta$ -4-androstendiona con aumento de los niveles séricos de estrona y LH, como consecuencia de la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-cápsulas suprarrenales, que lleva al SOP.

En cualquier caso, hoy tenemos criterios para asegurar cuando una mujer tiene un SOP. Estos criterios fueron aportados por el Grupo de Consenso de Róterdam que consideró que existiría un SOP siempre que se cumplieran dos de los siguientes tres parámetros: 1. Oligoovulación y/o anovulación, diagnosticadas clínicamente por oligomenorrea y amenorrea. 2. Evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo. 3. Ovarios poliquísticos demostrados por ultrasonidos. Por tanto, una mujer con ovarios poliquísticos detectados por ultrasonidos pero sin alteraciones ovulatorias ni hiperandrogenismo no puede ser diagnosticada de SOP<sup>7</sup> si bien los ovarios poliquísticos, sin otra patología, son un factor de riesgo para desarrollar SOP. Sin embargo, y por ello los dos nuevos fenotipos del Grupo de Consenso<sup>41</sup>, es suficiente tener ovarios poliquísticos y uno de los otros criterios para que se consideren SOP. Los dos nuevos fenotipos son: 1. Mujeres con exceso de andrógenos y ovarios poliquísticos pero con ciclos menstruales regulares. 2. Mujeres con oligo o anovulación y ovarios poliquísticos pero sin signos de exceso de andrógenos. De igual forma, una disminución de FSH e incremento de LH, con elevación de la ratio LH/FSH por encima de 2,5-3, previamente considerada diagnóstica, no se admite como tal en la actualidad.

En el SOP primario se considera en la actualidad como un complejo síndrome hereditario poligénico que se influencia por factores extrínsecos, evidenciándose un modelo genético autonómico dominante con baja

penetrancia. Hay más de una docena de genes implicados en su patogenia como son los genes de la esteroidogénesis CYP17A y CYP11A, el gen de la insulina y otros genes en relación con la inflamación crónica<sup>8</sup>.

Las mujeres con SOP tienden a ser obesas e hiperinsulinémicas. La insulina juega un importante papel en la patogenia de SOP aumentando la producción de andrógenos por las células tecales ováricas e inhibiendo la síntesis hepática de SHBG con lo que aumentará más la testosterona libre. Hay una variante o subfenotipo del SOP tipo 2, conocida con síndrome HAIRAN, en la que, junto al hiperandrogenismo, se comprueba resistencia a la insulina y acantosis nigricans, además de otras endocrinopatías autoinmunes. Se ha comprobado que algunas madres de mujeres con SOP tienen dislipidemia, hiperandrogenemia y marcadores séricos de resistencia a la insulina<sup>38</sup>. En caso de disfunción hipofisaria, hay un aumento de producción de hormona liberadora de gonadotropina que es responsable de una hiperproducción de LH, reducción relativa de FSH y aumento de la ratio LH/FSH, y este aumento de LH determina que las células tecales del ovario sinteticen más andrógenos.

*Clínica del SOP.* En la forma típica, tipo 1 o primitiva, aparecen las manifestaciones clínicas alrededor de la menarquía con eventual pubarquía prematura y presencia de oligomenorrea en el 70-90% o amenorrea en el 30%. Habitualmente, después de una menarquia normal, la paciente desarrolla una amenorrea persistente que se acompaña de virilización y esterilidad, aunque sin signos de virilización genital. Al menos, el 50% de las pacientes presenta obesidad con acantosis nigricans. La resistencia a la insulina tiene una prevalencia del 30-40%, y estas mujeres tienen riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. El SOP también se ha asociado a hipertensión, enfermedad coronaria microvascular y dislipidemia. Estas pacientes tienen grandes ovarios de superficie gris perla, cápsula engrosada y quistes con hiperplasia de la teca interna pero sin signos de actividad en la granulosa.

Las *manifestaciones cutáneas del SOP* son hirsutismo, acné y alopecia androgenética, por este orden<sup>8</sup>. El 50-76% de las mujeres con SOP presentan hirsutismo de localización lateral observándose específicamente sobre las superficies laterales de la cara y cuello, mamas, donde puede llegar al grado 4 F-G





Fig.11

Fig.11. Síndrome de ovarios poliquísticos. Hirsutismo grado 4 en mamas.

y también en abdomen que puede ser globuloso<sup>40</sup>. Es el segundo signo más frecuente del SOP después de la amenorrea. El segundo signo cutáneo es el acné moderado o intenso<sup>41,43</sup>, que sucede en el 9-34% de las pacientes<sup>8</sup> y que puede persistir hasta la menopausia<sup>7</sup>. Suele ser un acné de comienzo tardío, persistente y resistente a las terapéuticas convencionales. Junto a este acné pueden comprobarse piel oleosa, dermatitis seborreica, alopecia androgenética y acantosis nigricans. La alopecia suele frontovertical y de patrón Ludwig I. Esta FAGA no es frecuente en el SOP ya que su incidencia es sólo del 3,2%; sin embargo, 77,8% de mujeres con alopecia tienen SOP<sup>38</sup>. La acantosis nigricans; es decir, el engrosamiento hiperpigmentado de la superficie cutánea a nivel de los pliegues, especialmente de cuello y axilas, submamaros e inguinales, está en relación con la resistencia a la insulina, diabetes y obesidad, hasta el punto de que aparece en el 74% de obesos de cualquier tipo, en el 50% de mujeres con SOP, y que se considera un marcador de hiperinsulinemia<sup>8</sup>. Pero el exceso de peso no solo está relacionado con la resistencia a la insulina, sino que también supone riesgo de enfermedad cardiovascular, cáncer de mama y útero y crisis de apnea<sup>7</sup>. El peso debe medirse usando el "índice de masa corporal" (BMI) considerándose normal un BMI entre 19-25 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso BMI de 26-29 kg/m<sup>2</sup>, obesidad BMI de 30-37 kg/m<sup>2</sup>, y obesidad mórbida BMI  $\geq$  37 kg/m<sup>2</sup>. Los patrones de

acumulación de la grasa subcutánea muestran una relación directa con la fertilidad indicándose que un patrón ginoide de distribución de la grasa es signo de potencial fertilidad mientras que un patrón de distribución androide se relaciona con disminución de la fertilidad<sup>7</sup>.

Bioquímicamente puede comprobarse aumento de los niveles séricos de testosterona total, testosterona libre,  $\Delta$ -4-androstendiona y estrona con bajos niveles de SHBG, más evidente en obesidad<sup>11,29</sup>. También puede comprobarse una disminución de FSH y un aumento de LH, llegando el cociente LH/FSH a ser mayor de 3/1 en el 95% de mujeres con SOP. En ocasiones pueden estar aumentados los niveles de prolactina sérica, y también los de DHEA-S, este último por mecanismo desconocido. Todos los casos de SOP tiene el PSA aumentado, al menos en nuestra investigación<sup>26,27,34</sup>. En mujeres obesas debe realizarse determinación de insulina y de glucosa y el test de tolerancia a la glucosa. También es posible demostrar elevación de triglicéridos y colesterol total con disminución de HDL.

El SOP tipo 2 o "síndrome de Stein atípico" es secundario a procesos patológicos gonadales o generales. Entre las causas gonadales destacan la cirugía ovárica, endometriosis y tumores secretantes de andrógenos; entre las generales se consideran el CAH de comienzo tardío con déficit de 21-hidroxilasa, 11- $\beta$ -hidroxilasa o 3- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, los trastornos de la esteroidogénesis que prolongan la adrenarquía, el hipertiroidismo, hiperprolactinemia, tumores suprarrenales andrógeno-secretantes, obesidad y resistencia a la insulina. Suelen tener frecuentemente dolores premenstruales, a diferencia de la tipo 1. La exploración ginecológica es necesaria. El *síndrome HAIRAN* se integra también entre estos cuadros de ovarios poliquísticos tipo 2.

***Síndrome HAIRAN.*** Es una variante de SOP que toma su nombre del acrónimo de sus tres síntomas principales: Hiperandrogenismo, Insulín-Resistencia y Acantosis Nigricans<sup>28</sup>. Hay dos tipos, el tipo A que es hereditario y que presenta importante resistencia a la insulina por mutaciones en los receptores de la insulina, y el tipo B que es menos grave y que se considera una afección autoinmune adquirida por la presencia de anticuerpos frente a los receptores de la insulina. Este síndrome se asocia a otras endocrinopatías autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, CAH y síndrome de Cushing. Puede ser también un síndrome evolutivo desde el SAHA tipo HAIRAN o "virilización familiar"<sup>15</sup>. La patogenia de este síndrome es la misma que la del hiperandrogenismo ovárico clásico, siendo las mujeres afectas obesas y resistentes a la insulina. La acantosis nigricans está en relación

con la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina habiéndose demostrado que el aumento de la insulina sérica lleva a una mayor fijación de esta insulina a los receptores de la IGF-1 del ovario con lo que estimula directamente la producción de andrógenos por las células de la teca ovárica, y la vez reducen la síntesis hepática de SHBG y de la proteína transportadora del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGFBP-1) con lo que habrá más biodisponibilidad de IGF-1 favoreciendo la esteroidogénesis ovárica<sup>8,34</sup>. La analítica revela aumento de los niveles séricos de insulina, testosterona y  $\Delta$ -4-androstendiona. Además, pueden comprobarse ANA + y aumento de la velocidad de sedimentación.

#### 4.2. **Hirsutismo en la hipertecosis ovárica.**

Es un síndrome de morfología ovárica similar al de Stein-Leventhal aunque con mayor proliferación de células tecales y, en consecuencia, hiperproducción de andrógenos, especialmente testosterona. La paciente presenta signos de virilización con hirsutismo mamario y lateral facial e incluso alopecia que puede llegar a FAGA.M.I-V dependiendo del tiempo que lleve el cuadro en actividad. También presenta franca virilización con voz varonil, clitorimegalia e incremento de la masa muscular. Los niveles séricos de LH y FSH son normales, sin embargo los de estrona están muy elevados,

#### 4.3. **Hirsutismo ovárico tumoral**

Si una mujer de edad avanzada, incluso posmenopáusica, presenta hirsutismo discreto y algún síntoma de virilización, hay que pensar en la posibilidad de que tenga un tumor ovárico. Las causas de hirsutismo tumoral ovárico son el arrenoblastoma, tumor de células hiliares, tumor de células granulosas, tumor de Brenner y gonadoblastoma. También hay un cuadro pseudotumoral, el "*luteoma o tecomatosis pseudotumoral*" que es un "pseudotumor fisiológico" que se desarrolla en 1 de cada 400 embarazos por estímulo de las gonadotropinas placentarias, y suele regresar en el posparto.

5. **Hirsutismo hepático.** Se debe a la posibilidad de que el hígado produzca menos globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) con lo que habrá más testosterona libre y ésta se transformará en  $5\alpha$ -DHT que facilitará la presencia de hirsutismo. No obstante, hay que dejar claro que el hirsutismo no ocurre solamente por este mecanismo sino que la disminución de SHBG es un factor que acompaña habitualmente a los hirsutismos secundarios a alteraciones de las glándulas suprarrenales u ovarios<sup>29</sup> y el hirsutismo corresponderá

al de la alteración primaria. La analítica demuestra elevados niveles séricos de testosterona libre y 5- $\alpha$ -DHT<sup>1,2,10</sup>.

**6. Hirsutismo por producción de hormonas ectópicas.** El tumor carcinoide, coriocarcinoma, y carcinoma de pulmón metastásico son capaces de producir andrógenos y esta producción ectópica de andrógenos sería responsable de que las pacientes desarrollen un hirsutismo lateral o central dependiendo del tipo de hormona producida por el tumor. El tumor carcinoide y el carcinoma de pulmón metastásico determinan un aumento de cortisol y, como consecuencia, un síndrome cushingoide. El coriocarcinoma causa hipertiroidismo secundario<sup>1,2,10</sup>.

**7. Hirsutismo iatrogénico.** Ciertos fármacos pueden ser causa de hirsutismo que tiende a localizarse en la superficie lateral de la cara y espalda. Cuando nos referimos a "*hirsutismo por drogas*" hay que destacar cuatro tipos de medicamentos: a) esteroides anabolizantes como nandrolona, androstanolona, testosterona, metilttestosterona, fluoximesterona, noretandrolona, trembolona, drostanolona, metenolona y mesterolona; b) danazol que es un anabolizante que se prescribe en el edema angioneurótico; c) anticonceptivos orales de tipo progestágenos no esteroideos; d) otras drogas como el minoxidil, ciclosporina A, difenilhidantoínas, glucocorticoides y penicilamina. Lógicamente, no hay anormalidades bioquímicas. El hirsutismo desaparece cuando se elimina la droga<sup>1,2,10,44</sup>.

**8. Hirsutismo por fallo en la conversión periférica de andrógenos a estrógenos.** Los andrógenos se convierten en estrógenos tanto en los ovarios como en órganos periféricos. El principal andrógeno transformado en estrógenos es la  $\Delta$ -4-androstendiona, seguido de la testosterona. Si hay un fallo en la conversión de  $\Delta$ -4-androstendiona a estrógenos, quedará una mayor cantidad de  $\Delta$ -4-androstendiona libre. En cualquier caso, es una hipotética causa de hirsutismo pues, si la mujer hubiera perdido los ovarios, la conversión de andrógenos a estrógenos tendría lugar en el tejido adiposo y en el hígado<sup>1,7</sup> aunque, lógicamente, en pequeñas cantidades<sup>1,2,10</sup>.

#### \* POSIBILIDADES DIAGNÓSTICAS. ¿ COMO DIAGNOSTICARÍA VD. ?

**1. Hirsutismo constitucional o dermatológico.** Si la paciente es joven, presenta un hirsutismo mamario o abdominal, generalmente en ambas

zonas, que no supera el grado 2, una alopecia androgenética femenina (FAGA) grados I-II de Ludwig, a veces acné nódulo-quístico que ha empeorado respecto al acné papulopustuloso que presentaba en la adolescencia, y, también casi siempre, seborrea que obliga a frecuentes lavados de cuero cabelludo, es bastante nerviosa aunque no lo reconozca, y, por último, presenta trastornos menstruales no muy importantes, estamos ante un hirsutismo constitucional o un síndrome de exceso de eliminación de andrógenos. En esta situación deberemos solicitar los siete parámetros analíticos de nuestro protocolo: Testosterona libre (T-libre), 5- $\alpha$ -DHT, DHEA-S, 17-OH-progesterona, Delta-4-Androstendiona, Prolactina y PSA<sup>32,45</sup>. Según clínica y analítica podemos encontrar las siguientes posibilidades:

1.1.- Si la joven es discretamente obesa, o con tendencia a la obesidad, y presenta eczemátides, intensa seborrea, acné nódulo-quístico con cicatrices en cara y tórax, FAGA.I y discreto hirsutismo lateral y central, aunque en ocasiones se comprueba predominio lateral, especialmente facial y mamario, se trataría de un ***síndrome por exceso de eliminación de andrógenos ováricos (SAHA ovárico)***<sup>35,40,41,43</sup>. Las menstruaciones pueden ser normales o de corta duración y en ciclos inferiores a 28 días. La analítica suele ser normal aunque, en ocasiones, puede observarse una ligera elevación de testosterona libre y delta-4-androstendiona. En estas circunstancias, especialmente si además hay acantosis nigricans en los pliegues axilares, inguinales y cuello, hay que pedir FSH, LH, glucurónido de androstanediol, SHBG, glucemia, insulinemia y la IGF-1. Las pacientes con ***síndrome SAHA del HAIRAN*** suelen tener elevación de glucurónido de androstanediol, de LH y de la glucemia, y una menor concentración de SHBG. El PSA puede estar por encima de los 0,02 ng/mL.

1.2. Si se trata de una joven delgada y muy nerviosa con hiperhidrosis palmar en situaciones conflictivas que presenta acné nódulo-quístico en cara y espalda, FAGA.I-II o con patrón masculino por retroceso de la línea de implantación (FAGA.M.I), a veces con una evidente pico de viuda central que supera los 2 cm, e hirsutismo de predominio central que une cuello con región interpectoral, abdominal y pubiana superior, suele corresponder a un ***síndrome de persistencia de la adrenarquía (SAHA suprarrenal)***. Los ciclos menstruales suelen durar más de 30 días, saltando en ocasiones un ciclo, y la menstruación dura aproximadamente una semana siendo el primer día dolorosa. La analítica revela aumento de andrógenos suprarrenales, especialmente

17-hidroxiprogesterona y DHEA-S y, en ocasiones, también de androstendiona. No es infrecuente comprobar aumento de prolactina y glucurónido de androstanediol. Si el cuadro clínico es muy intenso conviene solicitar cortisol plasmático, que puede encontrarse disminuido. El PSA también puede estar por encima de los 0,02 ng/mL<sup>39</sup>.

1.3. Cuando la paciente es excesivamente nerviosa y delgada, con hiperhidrosis palmar muy evidente, oligomenorrea y, a veces acné papulopustuloso, seborrea y hasta FAGA.I, llegando en pocas ocasiones a presentar galactorrea, generalmente nunca, y analíticamente sólo muestra escasa elevación de prolactina, se trata de un **SAHA con discreta hiperprolactinemia**. La analítica demostrará una prolactina discretamente elevada, casi siempre por debajo de 100 ng/dl (N: 2-20 ng/dl), y a veces un PSA también por encima de 0,02 ng/mL. Ocasionalmente se observa una 17-hidroxiprogesterona, DHEA-S y T-libre elevadas<sup>35</sup>.

1.4. Por último, algunas jóvenes con la sintomatología de SAHA suprarrenal u ovárico, aunque con más tendencia a parecerse al primero pues suelen ser delgadas y nerviosas que dan más importancia a su hirsutismo facial de la que en realidad tiene ya que acostumbra a localizar sólo en mejillas como prolongación de la implantación pilosa preauricular, tienen los valores analíticos siempre en niveles medios normales por lo que se considera una forma no patológica o **hirsutismo familiar**<sup>5</sup>.

**2. Hirsutismo hipofisario.** Se trataría de mujeres de menos de 50 años que están ya amenorréicas, son muy nerviosas, recelosas e introvertidas, generalmente solteras por lo que no le han dado mucha importancia a tener la menopausia antes de tiempo, y presentan FAGA.I-II o FAGA.M.I, seborrea importante e hirsutismo tanto central como lateral, aunque con leve predominio del primero. Además, hay signos de virilización como distribución grasa y muscular, textura mamaria y tamaño del clítoris. Hay que efectuar compresión mamaria para comprobar si hay galactorrea, que suelen presentar el 30-80% de las hiperprolactinémicas, y como lo clásico de este síndrome es la presencia de "amenorrea-galactorrea", con un espectro de anomalías menstruales que puede ir desde fase lútea insuficiente a menorragias o ciclos irregulares y anovulatorios, debería remitirse al Ginecólogo, sin olvidar que incluso con ciclos regulares no se excluye la

hiperprolactinemia. No obstante, el 70% cursa con amenorrea, y, a la inversa, un 15-25% de las mujeres amenorréicas, no embarazadas, tienen hiperprolactinemia. También pueden presentar disminución de la libido y de la capacidad orgásmica, e incluso dispareunia. La analítica va a demostrar siempre un aumento de testosterona libre, DHEA-S y, sobre todo, prolactina, siendo androstendiona, glucurónido de androstanediol y SHBG normales.

\* Hiperprolactinemia

Clínicamente la hiperprolactinemia se va a caracterizar por el "síndrome amenorrea-galactorrea" e infertilidad. Se trataría de mujeres de menos de 50 años que están ya amenorréicas, son muy nerviosas, celosas e introvertidas, generalmente solteras por lo que no le han dado mucha importancia a tener la menopausia antes de tiempo, y presentan FAGA.I-II, acné, seborrea importante e hirsutismo tanto central como lateral, aunque con leve predominio del primero. Además, hay signos de virilización como distribución grasa y muscular, textura mamaria y tamaño del clítoris y galactorrea, que se suele presentar el 30-80% de las pacientes. Esta galactorrea puede ser uni o bilateral, y espontánea o sólo después de expresión. También un alto porcentaje de mujeres presentan inhibición de la libido y de la capacidad orgásmica, e incluso dispareunia.

La analítica va a demostrar siempre un aumento de testosterona libre, DHEA-S y, sobre todo, prolactina, siendo androstendiona, glucurónido de androstanediol y SHBG normales<sup>46</sup>.

3. **Hirsutismo suprarrenal.** Si una paciente de cualquier edad presenta hirsutismo central muy evidente que exige afeitado de barba diario, con aparición de pelo terminal en todas las áreas diagnósticas de hirsutismo, es delgada o al menos no ha ganado peso últimamente, presenta FAGA.M.I-III, que si ha tardado mucho en consultar puede ser hasta de FAGA.M.V, y hay signos de virilización como cambio de la distribución grasa y muscular, del tono de la voz y, dependiendo de la edad de la paciente, del desarrollo mamario y genital, el origen de los andrógenos es suprarrenal. Analíticamente van a observarse valores de testosterona por encima de 100 ng/dl y puede ser que DHEA-S y  $\Delta$ -4-androstendiona estén moderadamente elevadas; sin embargo, podemos encontrar cifras de T por encima de 200 ng/dl y también muy elevadas de DHEA-S y  $\Delta$ -4-androstendiona lo que, junto a un rápido desarrollo de FAGA.M. y de hirsutismo hasta grado 4, nos está indicando el diagnóstico de tumor suprarrenal<sup>47,48</sup>.

Hay otra posibilidad diagnóstica en una joven que presente todos los datos que hemos señalado, sobre todo evidenciando una FAGA.M.,

hirsutismo de predominio central, cambio en el tono de la voz y de la distribución muscular y grasa, tendencia a la agresividad, amenorrea o espaniomenorrea, con escaso desarrollo mamario y virilización genital estaremos ante una **hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) de comienzo tardío ("CAH atenuada")**. Cuando veamos la analítica comprobaremos que hay unas cifras de T entre 100-200 nd/dl, DHEA-S alrededor de 9000 ng/dl, 17-hidroxiprogesterona elevada,  $\Delta$ -4-androstendiona y glucurónido de androstenediol también moderadamente elevados, y PRL y SHBG normales. En esas condiciones es necesario solicitar cortisol, que estará normal. Al efectuar el "test de supresión con dexametasona" tanto cortisol como 17-hidroxiprogesterona descienden. Entonces es necesario efectuar el "test de estimulación con ACTH" pues si el déficit era de 21-hidroxilasa, que es lo más habitual, después de administrar 250 mg. de cortrosin, habrá un aumento importantísimo de la 17-hidroxiprogesterona. Si el aumento es de 17-hidroxipregnenolona el defecto sería de 3- $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa<sup>38</sup>.

4. **Hirsutismo ovárico.** Si la paciente presenta hirsutismo mayor de grado 2 que predomina lateralmente, es decir en cuello y mamas, FAGA I-II, acné<sup>49</sup>, hiperhidrosis oleosa y seborrea importante, es obesa, con evidentes trastornos menstruales que pueden llegar a la amenorrea y signos de virilización en una mujer relativamente joven que suele ser infértil, el juicio clínico debe ser de hirsutismo de causa ovárica. En la analítica que realizaremos se comprobará que T-libre y PRL están aumentadas, T total entre 100-250 ng/dl y DHEA-S,  $\Delta$ -4-androstendiona y glucurónido de androstanediol pueden estar normales o discretamente elevadas, especialmente el glucurónido de androstanediol, mientras que SHBG estará disminuida. Además, en el **síndrome de Stein-Leventhal** analíticamente se comprueba disminución de FSH, aumento de LH, T entre 100-200 ng/dl estando T-libre proporcionalmente más alta por lo que debe efectuarse "test de supresión con dexametasona comprobando que no hay cambios plasmáticos de T-libre. Además, pueden darse anticonceptivos que normalizarían T-libre<sup>41,43</sup>. En caso de **hipertecosis ovárica** hay un síndrome de morfología similar al de Stein-Leventhal aunque con mayor proliferación de las células tecales y, en consecuencia, mayor producción de andrógenos, especialmente testosterona. Por tanto, clínicamente la paciente presenta franca virilización con voz varonil, clitorimegalia, incremento de la masa muscular, hirsutismo mamario y facial lateral y una FAGA.M.I-V dependiendo del tiempo que lleve el cuadro en actividad. Los nivel séricos de LH y FSH son normales pero los de estrona mucho mayores.



### III. TRATAMIENTO

Vamos a comentar las terapéuticas dermatológicas, tanto local como general.

Cuando nos referimos a las posibilidades terapéuticas de un dermatólogo estamos prácticamente refiriéndonos al síndrome SAHA del que forma parte el "hirsutismo constitucional" ya que son fundamentalmente las pacientes con esta clínica las que consultan al dermatólogo y, caso de que presentaran, además, otros signos de virilización que nos llevaran al diagnóstico de hirsutismo ovárico, suprarrenal o hipofisario, a veces se nos pueden escapar de las manos y nuestro deber sería derivarlas al especialista correspondiente. No obstante, por la estrecha relación del SAHA con los hirsutismos de causa suprarrenal, ovárica o hipofisaria, revisaremos brevemente el tratamiento de éstos.

#### A. Tratamiento del hirsutismo constitucional

##### \* **Terapéutica general**

Cuando diagnosticamos un SAHA, si su clínica es mínima y la analítica absolutamente normal, no estando ni tan siquiera las cifras de andrógenos cercanas a los límites más altos de normalidad, se trataría de un SAHA familiar en el que lo mejor es no poner terapéutica general sino efectuar únicamente tratamiento local<sup>10,12,45</sup>. Sin duda, es de gran utilidad la eflornitina, especialmente combinada con depilación con láser.

A. Si la clínica y la analítica revelan que estamos ante un síndrome de persistencia de la adrenárquia (SAHA suprarrenal) deberemos efectuar supresión suprarrenal con dexametasona o prednisona, y a la vez tendremos que impedir que el exceso de androstendiona y testosterona pase a DHT y ésta alcance el receptor folicular causando patología. Este último efecto lo conseguiremos con los antiandrógenos. Por tanto, en la terapéutica del SAHA suprarrenal tendremos que utilizar corticoides y antiandrógenos<sup>1,5,50</sup>.

a) Supresión suprarrenal.- La realizamos con corticoides. Durante muchos años hemos estado utilizando **prednisona** a la dosis de 7,5 mg/día durante dos meses reduciendo posteriormente a 5 mg/d. y 2,5 mg/d. cada dos meses hasta completar los seis.

Desde hace 5 años empleamos **dexametasona**. Al principio utilizábamos

la dosis de 0,5 mg. todas las noches durante tres meses y a noches alternas durante otros tres<sup>51,52</sup>. En los dos últimos años utilizamos un año de supresión con dexametasona, seis meses a 0,5 mg. todas las noches y otros seis meses a 0,5 mg. a noches alternas. Nuestro cambio de postura terapéutica se debe a que sabemos que con un año de tratamiento con dexametasona el 85% de las pacientes pueden considerarse curadas, mientras que con seis meses el índice de recidivas era elevado<sup>1,5</sup>.

Estas dosis de corticoides son suficientes para reducir los niveles plasmáticos de DHEA-S, DHEA, androstendiona y testosterona; y, a dosis más pequeñas, aumentan los niveles de SHBG. Se ha demostrado que para efectuar una supresión de DHEA-S basta con una dosis de 0,256 mg/día<sup>50,53</sup>. Su único efecto secundario es que las mujeres obesas, lo que no es la norma en el SAHA suprarrenal, tienden a ganar un poco más de peso<sup>14</sup>. Si la dosis de dexametasona fuera de 0,75 mg. diarios, y se empleara durante un año o más tiempo, podrían observarse cambios cushingoides<sup>1,5</sup>.

En la actualidad también empleamos tratamiento prolongado con 6 mg. diarios de deflazacort<sup>1,5,53</sup>. Con estas dosis no hemos comprobado ningún tipo de efectos secundarios.

b) **Antiandrógenos**.- Hay ocho antiandrógenos que pueden utilizarse en la actualidad: acetato de ciproterona, espironolactona, flutamida, finasterida, dutasterida, cimetidina, isotretinoin y ketoconazol. Queremos destacar en este apartado la experiencia actual, propia y de grupos italianos, con finasterida. No tenemos experiencia con cimetidina, isotretinoin y ketoconazol.

b.1. **Antagonistas de los receptores androgénicos**: Venimos utilizando, desde hace muchos años, el acetato de ciproterona<sup>54,55</sup>. Desde 1992 a 1995 empleamos la espironolactona en el tratamiento del SAHA e hirsutismos<sup>56,57</sup>. Hace quince años que también empleamos la flutamida<sup>58</sup>. Y en los 10 últimos años hemos incorporado al arsenal terapéutico la finasterida<sup>5,10,26</sup>, y ya más recientemente, en los 4 últimos, la dustasterida<sup>1,26</sup>.

\* **Acetato de ciproterona (AC)**. Actúa suprimiendo el eje hipófisis-gonadas por un doble mecanismo: a) interfiriendo la unión del receptor androgénico con la DHT, que ha de llegar al órgano diana folicular; b) inhibiendo la secreción de FSH y LH por su acción progestágena con lo que, a la vez, reduce la secreción ovárica de andrógenos<sup>13,54,55</sup>.

Se recomiendan dosis de 50-100 mg./día desde el quinto al décimo

quinto día del ciclo menstrual, es decir once días, durante los 6 meses que dura la terapéutica de supresión corticoidea. Nuestros resultados fueron aceptables

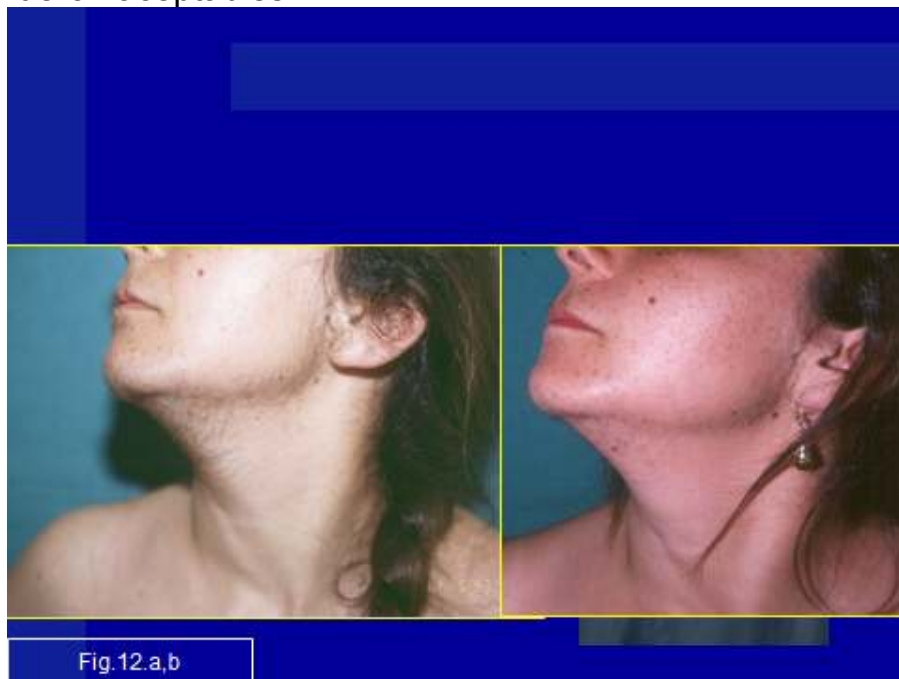


Fig.12. Síndrome de persistencia de la adrenarquía. A los 2 años de tratamiento con acetato de ciproterona.

pero nunca superiores a la flutamida ni a la finasterida, por lo que desde hace años no la usamos en hirsutismo. Su uso casi exclusivo es para la FAGA<sup>18,38</sup>.

Como el acetato de ciproterona suele determinar feminización del feto masculino y alteraciones menstruales, aún a dosis de 50 mg./día, es conveniente añadir 0,050 mg. de etinil estradiol desde el 51 al 26 día del ciclo menstrual<sup>55,57</sup> o, como hacemos nosotros, 0,035 mg. desde el primer día del ciclo menstrual al vigésimo primero en el primer ciclo de tratamiento para luego ya ajustarnos al sistema anterior, es decir del quinto al vigésimo sexto<sup>18,38</sup>. En mujeres postmenopáusicas con FAGA.M.I-III y discreto hirsutismo, generalmente facial, puede administrarse el AC a la dosis de 50 mg./día ininterrumpidamente<sup>52</sup>.

Los efectos secundarios del AC son pérdida de la libido, alteraciones emocionales, cansancio, mastodinia, náuseas, dolor de cabeza, aumento de la presión sanguínea y del peso. Está totalmente contraindicado en la enfermedad hepática. Estos efectos secundarios son difíciles de comprobar en mujeres que toman las dosis que les

administramos<sup>53</sup>.

\* **Espironolactona (SL)**. Es un antagonista de la aldosterona con actividad antiandrogénica. Su utilización en el SAHA con hirsutismo y acné a la dosis de 50-200 mg./día, durante al menos 6 meses, proporciona aceptables resultados<sup>56,57</sup>. La dosis más eficaz parece ser 200 mg/día pues con ella se ha comprobado la reducción del diámetro del vello facial en un 40% a los 6 meses y del 83% a los 12 meses<sup>56</sup>. Cuando se ha hecho una evaluación de los niveles de andrógenos séricos, se ha comprobado que la SL reduce la concentración de testosterona total y, en ocasiones, la de DHEA-S.

Los efectos antiandrogénicos de la SL han sido estudiados en voluntarios humanos y en animales. En estos se ha demostrado que la SL destruye selectivamente el citocromo P-450 en testículos y suprarrenales, y subsecuentemente disminuye la actividad de diversas enzimas esteroidogénicas que dependen de esta coenzima citocromo P-450 como son la 17- $\alpha$ , 11- $\beta$  y 21-hidroxilasas. La destrucción del citocromo P-450 se cree es el resultado de la degradación de sus porciones HEM y apoproteína por un metabolito 7- $\alpha$ -tio-sustituido de la SL. La actividad antiandrogénica periférica de la SL se debería a su competencia en el bloqueo de los receptores citosólicos de la DHT en las células diana foliculares impidiendo, por tanto, el paso de complejo receptor citosólico-andrógeno al núcleo celular, evitando la expresión genética<sup>60,61</sup>. También actúa periféricamente suprimiendo la actividad 5- $\alpha$ -reductasa y aumentando la conversión periférica de testosterona en estradiol<sup>10</sup>.

Debe recordarse que la SL causa en el 75%-91% de pacientes una serie de efectos secundarios aunque generalmente son discretos por lo que sólo un pequeño porcentaje ha de abandonar la terapéutica. Sus efectos secundarios pueden ser de tipo endocrino, como irregularidades menstruales, disminución de la libido, aumento del tamaño o de la tensión mamaria; metabólicos tipo hiperkaliemia e incremento de la creatinina sérica; neurológicos como cefaleas, vértigo, somnolencia y confusión; gastrointestinales como náuseas, vómitos, anorexia y diarrea; y hematológicos tipo agranulocitosis y eosinofilia aunque sólo en tres pacientes. También puede causar feminización del desarrollo sexual del feto por lo que siempre debe acompañarse de anticoncepción<sup>56,57</sup>. Los efectos secundarios cutáneos han sido muy variados: prurito, xerosis, erupciones maculopapulosas, urticaria, pigmentaciones tipo melasma, dermatitis de contacto, eritema anular centrífugo, vasculitis, eritema polimorfo, fenómeno de Raynaud, alopecia, erupción tipo-lupus<sup>62</sup> y en

dos ocasiones erupción liquenoide<sup>63</sup>.

También debe recordarse que la SL puede ser muy eficaz en el tratamiento de los casos de porfiria cutánea tarda en mujeres a la dosis de 50 mg/día<sup>64,65</sup>, pero en conjunto todas las hipertricosis de las porfirias deben tratarse con antiandrógenos y estrógenos<sup>66</sup>, aunque también se les asocie una hepatitis C, pero está contraindicado el empleo de estrógenos y acetato de ciproterona puesto que puede provocar la enfermedad<sup>65</sup>. Nosotros ya no la usamos en el tratamiento del hirsutismo.

\* **Flutamida**. Es un antiandrógeno puro, no esteroideo, carente de actividad progestacional, estrogénica, corticoidea o antigonaotrópica intrínseca demostrable tanto in vitro como in vivo<sup>67</sup>. Cuando se administra vía oral se metaboliza a hidroxiflutamida que es un metabolito activo que actúa por inhibición competitiva sobre el receptor androgénico de los órganos diana del folículo pilosebáceo. Se ha demostrado que causa una inhibición de la actividad 17,20 desmolasa suprarrenal en pacientes tratados con esta droga por cáncer de próstata y que disminuye los niveles séricos de DHEA-S por lo que se considera un antiandrógeno de elección en el tratamiento de los síndromes de androgenización cutáneos por exceso de producción suprarrenal, incluyendo el síndrome SAHA<sup>67</sup>. En España existe en comprimidos de 250 mg. (Prostacur(R), Grisetín (R), Eulexin (R)) con indicación en el carcinoma de próstata.

Venimos usándolo en hirsutismo desde 1993 a las dosis de 250-375 mg/día durante 6 meses a 2 años, comprobando mejoría en el 80% de los SAHA con los cuatro síntomas a los 9 meses, y sus efectos sobre el acné, seborrea e incluso FAGA a partir de los 3 meses<sup>58</sup>. Retirada la medicación, el hirsutismo retorna más lentamente que en mujeres tratadas con espironolactona. Entre los efectos secundarios que se comprueban destaca la presencia de piel seca en el 75% de las pacientes y dispepsias gástricas en nuestras pacientes<sup>58</sup>. Como puede determinar feminización del feto masculino, y se desconoce si causa malformaciones fetales durante el embarazo, se recomienda el uso de anticoncepción con estrógeno-progestágeno con lo que, además, aumentará la SHBG que determinará reducción de la T-libre activa y, en consecuencia, ayudará a mejorar el hirsutismo. Actualmente se considera el mejor antiandrógeno para el tratamiento del SAHA suprarrenal o de hirsutismos en mujeres con ovarios normales<sup>68</sup>. Con las dosis que nosotros utilizábamos no se comprueban los efectos digestivos que con dosis de 500 mg suceden en el 75% de los casos; no

obstante, comprobamos toxicidad hepática en 13% de pacientes lo que exige control bioquímico hepático cada 3 meses<sup>53</sup>.

Por lo anterior, y puesto que Dodín<sup>69</sup> recomendó en 1995 el esquema de dosis tan bajas como 125 mg/día, desde hace quince años venimos usando esta dosis, durante 6 meses a dos años, en combinación con anticonceptivos tricíclicos



Fig.13. Síndrome de persistencia de la adrenarquía. A los 2 años de tratamiento con 125 mg/día de flutamida.

Esta asociación no es sólo para prevenir sus posibles efectos indeseables sobre el feto masculino, de quedar la mujer embarazada, sino también porque se ha demostrado que, cuando se usa esta asociación, al retirar la flutamida la presencia nuevamente de hirsutismo es mucho más lenta<sup>70</sup>. Como en 1995 se publicó fotosensibilidad en un varón en tratamiento con flutamida por carcinoma de próstata<sup>71</sup>, es conveniente tener en cuenta este efecto secundario especialmente en mujeres jóvenes que tienden a exponerse en exceso a la luz solar en verano, aunque creemos que con las pequeñas dosis que usamos esta complicación ha de ser difícil de comprobar. La razón por la que su asociación a anticonceptivos tricíclicos retrasa la recidiva del hirsutismo es desconocida aunque puede relacionarse con el aumento de SHBG que determinan<sup>53</sup>.

\* **Cimetidina**. Aunque ya hemos comentado que no tenemos

experiencia con cimetidina en el tratamiento del hirsutismo, porque hay otras drogas más eficaces, no por ello hemos de dejar de reconocer que tiene efectos antiandrogénicos y que su uso en determinadas mujeres, especialmente peri o postmenopáusicas, suele ser beneficioso. Sin embargo, dudamos de que su empleo en premenopáusicas pueda ser beneficioso porque, aunque actúe como antiandrógeno periférico, por un mecanismo de feed-back negativo aumenta la producción de andrógenos<sup>72</sup>. No obstante, algunos autores sugieren que puede usarse en SAHA a la dosis de 300 mg. cinco veces al día, preferiblemente en asociación a anticonceptivos, porque determinaría un bloqueo del paso de testosterona a DHT a nivel folicular, además de que tiene poquísimos efectos secundarios ya que solamente se han descrito "exantemas fijos"<sup>73</sup>.

b.2. Inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa: Antes de comentar los inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa, merece la pena recordar que actualmente sabemos que hay dos tipos de isoenzimas que tienen diferente actividad según su localización. La tipo I tiene actuación enzimática a nivel de cuero cabelludo, glándulas sebáceas de la cara y superficie cutánea de pecho y espalda, además de en hígado, suprarrenales y riñones. La tipo II causa actividad enzimática a nivel de barba, piel de tórax y en hígado. Además, en el varón en vesículas seminales, próstata, epidídimo, testículos y piel de escroto. Aproximadamente del 70-80% de la 5- $\alpha$ -DHT sérica se produce por acción de la isoenzima tipo II y el 20-30% por la isoenzima tipo I. En consecuencia cuando nos refiramos a los inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa tenemos que especificar el tipo. Los inhibidores de las isoenzimas de 5  $\alpha$ -reductasa no actúan exclusivamente frente a uno u otro tipo; por ejemplo, la finasterida es predominantemente un inhibidor de la 5- $\alpha$ -reductasa tipo 2 pero también tiene actividad en la glándula sebácea<sup>74</sup>. En la actualidad disponemos en Farmacia de finasterida y dutasterida, aunque no tienen indicación de empleo en las mujeres. Hay otros antiandrógenos esteroideos, como los de configuración tipo desoxicorticosterona, androstenediona y progesterona, que también actúan como inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa, que son de uso muy limitado debido a sus efectos sistémicos androgénicos. Otros nuevos esteroides inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa sintetizados en el Laboratorio, como los dienones y trienones, también inactivan la enzima uniéndose a su parte nucleofílica<sup>75-77</sup>; no obstante, en el tratamiento del hirsutismo la experiencia se limita a la finasterida.

Finasterida. Se considera un antiandrógeno eficaz tanto en mujeres, para reducir el hirsutismo y la alopecia femenina, como en varones para

tratamiento de la hipertrofia prostática benigna y la alopecia. A la dosis de 5 mg/día, los únicos efectos secundarios en el varón serían disminución del volumen seminal y en menos de un 4% se puede observar impotencia, alteración de la eyaculación y disminución de la libido<sup>78</sup>. En mujeres, hay que agregar anovulatorios ya que aparentemente causas feminización del feto masculino<sup>26</sup>.

Este antiandrógeno se absorbe muy bien vía oral y tiene una vida media de 6-8 horas; no obstante, su vida media biológica es mucho más larga ya que dos semanas después de su última administración permite observar niveles bajos de DHT y glucorónido de androstanediol. A la dosis de 5 mg/día o 7,5 mg/día, durante 3 a 6 meses reduce significativamente los niveles séricos de DHT y disminuye la formación intrafolicular de DHT que está enzimáticamente mediada por la 5- $\alpha$ -reductasa tipo II siendo esta la razón de que la finasterida sea útil en las FAGA y en el hirsutismo<sup>1,10,79-81</sup>. Se excreta en las heces y orina.

Como ya hemos indicado, es bien tolerado y seguro; no obstante, tiene algunos discretos efectos secundarios en mujeres puesto que aumenta ligeramente las gonadotropinas y la testosterona. No tiene efectos sobre los lípidos, densidad ósea ni interacción con otras drogas, pero, cuando se usa en asociación a anticonceptivos hay marcado incremento de los niveles de colesterol sérico<sup>82</sup>.

*\* Experiencia personal con finasterida en el hirsutismo*

Aunque más adelante indicaremos la necesidad de dosis más altas en el hirsutismo de causa suprarrenal, vamos a referirnos en este apartado a nuestra experiencia personal y de otros grupos de trabajo, especialmente italianos, en el tratamiento del hirsutismo del SAHA<sup>10</sup>.

Hemos tratado un total de 89 pacientes con síndrome de persistencia de la adrenarquía con dosis de 2,5 mg/día durante 2 años. Los controles los efectuamos mediante la escala de Ferriman y Gallwey y nuestro protocolo hormonal. A los 6 meses de tratamiento había una reducción del hirsutismo facial del 20,5%





Fig.14. Síndrome de persistencia de la adrenarquía. Situación del hirsutismo facial al año de tratamiento con 2,5 mg/día de finasterida.

y algo menos del corporal; al año, la reducción era del 34,2% para el hirsutismo facial y 26,3% del corporal. A los dos años la reducción facial fue del 93% en las 72 pacientes que mantuvieron el tratamiento, y en cuerpo del 73%



Fig.15. Síndrome de persistencia de la adrenarquía. Situación del hirsutismo abdominal central al año de tratamiento con 2,5 mg/día de finasterida.

Este hecho, junto a que el 20% de las pacientes tenían excesiva sequedad facial y corporal, comprobada con el sebómetro, viene a indicar que la finasterida actúa de alguna forma sobre las glándulas **sebáceas** y los folículos corporales que controla la 5- $\alpha$ -reductasa tipo I. Por supuesto la reducción de la testosterona es muy evidente pues a los 6 meses se redujo el 37%, al año el 62% y a los 2 años el 93%, y mucho más evidente fue la reducción del glucurónido de androstanediol que a los 6 meses se redujo en el 61,3%, al año en el 71,2% y a los 2 años se había normalizado en todas las pacientes.

Nuestros resultados son similares a los de las escuelas ginecológicas italianas, especialmente los trabajos de Falsetti y cols.<sup>83,84</sup> que controlaron los niveles de testosterona libre y glucurónido de androstanediol a los 6 meses y al año administrando 2,5 mg. a pacientes con lo que ellos llaman *hirsutismo idiopático*; y también a los de Tolino y cols.<sup>85</sup> y los de Castello y cols.<sup>86</sup> que controlaron mediante la escala de Ferriman y Gallwey la disminución del hirsutismo con dosis de 5 mg/día, el primero a los 6 meses y el segundo al año. Sin embargo, con estas dosis de 5 mg/día Erenus y cols.<sup>87</sup> obtuvieron unos resultados mínimos en la reducción del hirsutismo, tanto como 11% a los 6 meses y 15% al año.

\* *Experiencia con otros inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa*

Dutasterida es un potente antiandrógeno no esteroideo que actúa inhibiendo la 5 $\alpha$ -reductasa I y II en humanos, y reduciendo los niveles de 5 $\alpha$ -DHT tanto en suero como en cuero cabelludo.

No hay experiencia en el tratamiento del hirsutismo, aunque recientemente se han publicado varios informes sobre el uso de dutasterida en la alopecia androgenética tanto en varones<sup>88</sup> como en mujeres<sup>89</sup>. FAGAs que habían sido tratadas sin éxito con acetato de ciproterona y etinilestradiol, mostraron una mejoría significativa después del tratamiento con dutasterida. En total, 25 mujeres posmenopáusicas con alopecia androgenética femenina de patrón masculino (FAGA.M) grado II-III Ebling (III-V Norwood / Hamilton) fueron tratadas con 0,25 mg/día de dutasterida, mostrando mejoría el 60% al año de tratamiento y el 80% a los 2 años<sup>90</sup>, siendo las zonas en las que la mejoría fue más evidentes la región frontotemporal seguida del vértice y de las áreas frontales. En todos los casos se redujeron los niveles séricos de 5- $\alpha$ -DHT y de PSA. Un año después tratamos 14 mujeres posmenopáusicas con FAGA<sup>38</sup> y 5 mujeres con síndrome de adrenarquía compuesto de FAGA.M.I, acné noduloquístico e hirsutismo central grado 9, con una dosis de 0,5 mg diarios de dutasterida y 2,5 mg/día de finasteride durante 6 meses,

logrando una mejoría de la alopecia en todos los casos, y del hirsutismo y el acné en 4 casos (80%). El objetivo de esta combinación terapéutica era, y es, obtener una reducción del 100% de la 5 $\alpha$ -reductasa y, por lo tanto, de 5 $\alpha$ -DHT, alopecia, hirsutismo central y el seborrea-acné. A pesar de dutasterida parece tener menos efectos secundarios que finasteride<sup>88</sup>, hay que añadir anticonceptivos orales porque podría feminizar el feto masculino, como todos los antiandrógenos.

Isotretinoína es otro inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa y, por lo tanto, reductor de la producción de 5 $\alpha$ -DHT y sus metabolitos<sup>53</sup>. Nunca hemos utilizado la isotretinoína para tratar el hirsutismo constitucional; sin embargo, cuando lo utilizamos en el acné nóduloquístico pudimos comprobar que la seborrea se redujo de manera similar a la reducción observada con flutamida y dutasterida.

B. Si el diagnóstico fue de **síndrome de exceso de eliminación de andrógenos ováricos (SAHA ovárico)**, la terapéutica debe realizarse con antiandrógenos y supresión ovárica con anticonceptivos, siempre durante dos años aunque los efectos beneficiosos se empiezan a comprobar a partir de los seis meses. Comenzaremos por comentar la supresión ovarica.

a) Supresión ovárica.- La realizamos con anticonceptivos y con antagonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH).

a.1. Anticonceptivos. La supresión ovárica con anticonceptivos orales (ACO) es la terapia de primera elección en el hirsutismo y el acné de mujeres con síndrome SAHA ovárico y SOP<sup>7</sup>. La elección de ACO es importante porque habitualmente contienen un estrógeno, etinilestradiol (EE), y un progestágeno. La actuación del EE se basa fundamentalmente en que estimula la producción de SHBG con lo que disminuye la testosterona libre, como señalamos anteriormente, pero además modifica la unión de la 5 $\alpha$ -DHT con su receptor, y cuando se emplea durante bastante tiempo disminuye la actividad de la 5 $\alpha$ -reductasa; además, a dosis elevadas inhibe también la secreción de LH<sup>1</sup>. Los estrógenos también pueden disminuir la producción de sebo, pero en dosis superiores a las utilizadas como anticonceptivos<sup>7</sup>. Las dificultades en la elección del ACO se deberían a los progestágenos ya que algunos tienen efectos proandrogénicos. Los de menor efecto proandrogénico son norgestimato y desogestrel, mientras que los de mayor efectos son acetato de noretindrona, norgestrel y levonorgestrel; por tanto, debe evitarse la combinación de etinilestradiol con acetato de

noretindrona, norgestrel y/o levonorgestrel mientras que se recomienda con desogestrel o norgestimato<sup>91,92</sup>.

Los ACO no deben usarse en mujeres con resistencia a la insulina, tromboflebitis, enfermedad cerebrovascular, oclusión coronaria, metrorrea, alteración de la función hepática, migraña, en las fumadoras mayores de 35 años, y en aquellas con riesgo de cáncer de mama, y están relativamente contraindicados en hipertensas<sup>7,53</sup>. La administración transdérmica de los anticonceptivos puede evitar el metabolismo hepático y disminuir el riesgo asociado con el ACO.

\* Nuestra pauta terapéutica consiste en la administración, durante 6 meses, de 100 mg./día de AC desde el 1 al 11 día del ciclo menstrual y 0,035 mg. de EE desde el quinto al vigésimo sexto día del primer ciclo, es decir 21 días. La paciente descansa una semana y reinicia la terapéutica ya conjunta de AC y EE a los veintiocho días. Durante los 18 meses restantes, que completan los 2 años de tratamiento, administramos 0,035 mg. de EE y 2 mg. de AC desde el 1 al 26 día del ciclo menstrual. Hay que aclarar que esta última asociación sólo es efectiva en SAHA discretos y como terapéutica de mantenimiento; no tiene utilidad como terapéutica de ataque de los 6 primeros meses<sup>93,94</sup>. Después de 2 años deben repetirse las investigaciones bioquímicas pues algunas pacientes requieren 3 o más años de tratamiento para normalizar sus niveles hormonales. Desde 1995 nuestro régimen terapéutico ha cambiado, puesto que las que no responden durante 2 años a esta terapéutica las pasamos a 62,5 mg de flutamida. Y, desde hace 10 años, si no responden a esta última, o presentan la más mínima complicación, les damos 2,5 mg/día de finasterida.

Cuando la paciente no tolera los anticonceptivos orales, puede emplearse el acetato de medroxiprogesterona, progesterona sintética que se utiliza como agente anovulatorio por su efecto bloqueador de la secreción de gonadotropinas, especialmente LH, con lo que se reduce la producción de testosterona y androstendiona en ovarios<sup>95</sup>. Su empleo a la dosis de 5 mg. diarios, o dos veces al día, junto a 30 µg de EE durante 21 días, con una semana de descanso para que ocurra la menstruación, suele ser muy eficaz en el control del ciclo menstrual. La dosis puede aumentarse si hay menorragia<sup>9</sup>.

En mujeres por encima de los 40 años, se puede sustituir la administración de EE por 4 mg. de valerato de estradiol (VE) vía oral, y, en caso de intolerancia oral a los estrógenos, pueden administrarse 10 mg. vía intramuscular de VE los días 5 y 15 del ciclo<sup>59</sup>.

a.2. Antagonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH). Desde 1971, se han desarrollado algunos análogos sintéticos de los GnRH, como leuprolide y nafarelin que se han demostrado eficaces en el tratamiento del hirsutismo pues reducen el diámetro del pelo y el porcentaje de pilosidad en la escala Ferriman y Gallwey. Aunque estas terapéuticas pueden emplearse en el SAHA ovárico, no debemos olvidar que sólo hay un paso entre éste, el hiperandrogenismo ovárico y el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP); es más, se ha demostrado que cuando el hirsutismo del SOP se acompaña de seborrea y acné los GnRH causan resultados espectaculares en toda la sintomatología<sup>92,96</sup>.

Sus efectos se deben al estímulo continuo de la hipófisis reduciendo la producción de FSH y LH. La disminución de la LH determina una reducción de los niveles de esteroides ováricos,  $\Delta$ -4-androstendiona, testosterona and testosterona-libre, especialmente en pacientes con SOP. No obstante, su uso es limitado porque también causan depleción estrogénica determinando pérdida de masa ósea. Por ello, los GnRH-a se administran actualmente en asociación con estrógenos y progesterona, ya que éstos, a su vez, aumentan la SHBG y también reducen la testosterona libre.

Actualmente se utiliza leuprolide a la dosis de 3,75 mg/mes vía intramuscular y 0,625 mg/día junto a una asociación de estrógenos y 10 mg de acetato de medroxiprogesterona desde el primer al décimo segundo día del ciclo menstrual, con unos resultados bastante aceptables en la reducción del hirsutismo<sup>97</sup>. También se utiliza el nafarelin, a la dosis intranasal de 400 ug, con 1 mg de noretindrona y 35  $\mu$ g de etinilestradiol, asociación que ha demostrado reducir el hirsutismo mucho más que el nafarelin o los estrógenos como única terapéutica<sup>98</sup>.

Otros análogos de los GnRH como el goserelin, que también determinan supresión de testosterona y del índice de testosterona libre, no tienen suficiente influencia sobre el crecimiento del pelo, o sobre su diámetro, para ser aconsejados en el tratamiento del hirsutismo<sup>95</sup>. Recientemente se ha introducido en la terapéutica del hirsutismo el triptorelin, un GnRH de larga acción. En un estudio comparativo entre 2 mg de AC con 0,035 mg de etinilestradiol (Diane ®), 50 mg de AC (Androcur ®) los días 5-15 y 0,050 mg de etinilestradiol los días 5-25 de cada mes, y 3,75 mg de triptorelin vía intramuscular cada 28 días con 0,625 mg de estrógenos los días 1 a 21 y 10 mg. de acetato de medroxiprogesterona los días 12 a 21 del ciclo, al cabo de 1 año de tratamiento y otro de seguimiento se demostró que, durante el tratamiento, los grupos del AC y triptorelin fueron los que mejor

evolucionaron; y en el año de seguimiento se demostró que el grupo que tardó más en reaparecer el hirsutismo fue el de GnRH<sup>99</sup>. Sin embargo, otro estudio similar comparativo de más de 9 meses entre la AC (100 mg, días 1-10), triptorelin (3,75 mg i.m. cada 28 días), y flutamida (250 mg dos veces al día), siempre junto a un ACO con etinilestradiol y levonorgestrel, demostró que el hirsutismo disminuyó en todos los grupos, aunque los cambios fueron mayores en el grupo de flutamida y menos evidente en el grupo del triptorelina, además de su alto costo y el aumento de los niveles séricos de lípidos<sup>100</sup>.

b) Antiandrógenos.- Como hemos comentado antes, en la actualidad en los SAHA ováricos empleamos también la flutamida a la dosis de 62,5-125 mg/día acompañada siempre de anticonceptivos tricíclicos<sup>69</sup>. Y desde hace once años, especialmente cuando hay problemas hepáticos, utilizamos finasterida a la dosis de 2,5 mg/día. Con esta pauta de finasterida hemos tratado 41 SAHA ováricos y los resultados, también controlados por la escala Ferriman y Gallwey, son superponibles a los de los SAHA suprarrenales, al margen de que, si estas mujeres presentan FAGA.I-II, la evolución de esta alopecia frontovertical es muy favorable, por supuesto mejor que las FAGA.M.I de los SAHA suprarrenales.

Los antiandrógenos usados en el tratamiento del SAHA ovárico y el SOP son los mismos que los utilizados para tratar el SAHA suprarrenal y el hiperandrogenismo del mismo origen, aunque hay más experiencia en los SAHA ováricos debido a la mayor incidencia de enfermedades del ovario asociadas con hirsutismo y a que los ginecólogos también utilizan esta terapia para su tratamiento.

Nuestra experiencia con el uso de acetato de ciproterona a la dosis de 100 mg/día<sup>53</sup>, flutamida a la dosis de 125-500 mg/día<sup>58</sup>, y finasterida a la dosis de 2,5-5 mg/día<sup>10</sup>, siempre acompañados de ACO, nos permitió asegurar que se obtiene una reducción significativa del hirsutismo con flutamida y finasteride, mayor que con acetato de ciproterona.

Durante muchos años nuestra propuesta terapéutica consistió en la administración, durante 6 meses, de 100 mg/día de AC del 5 al día 15 del ciclo menstrual, y 35 microgramos de etinilestradiol entre el 5 y el 26 día del ciclo. Y los otros 18 meses la paciente tomó 2 mg de AC y 35 microgramos de etinilestradiol entre el 5 y el 26 día. Cabe señalar que esta última combinación es sólo eficaz en SAHAs ováricos discretos, y como terapia de mantenimiento, puesto que no es de utilidad como tratamiento primario en los 6 primeros meses. Después de 2 años hay que repetir la prueba bioquímica, ya que algunas pacientes requieren 3

años o más de tratamiento.

Desde 1995 hemos utilizado 62,5 mg/día de flutamina para tratar SAHAs ováricos y 125-250 mg/día para tratar SOP. Hemos cambiado el antiandrógeno basados en un estudio en el que se comparó la respuesta del hirsutismo en dos grupos de mujeres con SOP. Un grupo de 17 mujeres recibió tratamiento con 100 mg/día de AC, y otro de 14 mujeres fue tratado con 250 mg/día de flutamida 250 mg/día<sup>58</sup>. Después de 6 meses, el hirsutismo del grupo de flutamida se redujo significativamente mucho más que el del grupo de acetato de ciproterona ( $50,6 \pm 16,7$  vs  $34,0 \pm 8,0$ ,  $p < 0,001$ ), con reducciones similares de los niveles séricos de LH, FSH,  $\Delta$ -4-androstendiona, prolactina, DHEA-S, y testosterona. Otros autores consiguieron resultados similares comparando triptorelin (3,75 mg i.m), flutamida (500 mg/día), y el acetato de ciproterona (100 mg / día), que se utiliza en combinación con ACO<sup>100</sup>. La flutamida (250 mg/día) también es eficaz en el tratamiento del tipo de síndrome SAHA Hairan<sup>15</sup>, ya que disminuye el nivel de insulina en suero<sup>101</sup>, y en el tratamiento de las adolescentes, no obesas con oligomenorrea, puesto que mejora su dislipidemia y la hiperinsulinemia<sup>102</sup>.

Desde que comenzó el Siglo XXI (2000-2011) hemos tratado los SAHAs ováricos con 2,5 mg/día de finasterida y los SOP con 5 mg/día, siempre controlando los niveles séricos de  $5\alpha$ -DHT y de PSA<sup>1,10,26,38,74</sup>. Hasta el 2005 tratamos 41 mujeres hirsutas con acné nódulo-quístico (34 diagnosticadas como síndrome SAHA ovárico y 7 con síndrome SAHA Hairan) con finasterida 2,5 mg/día durante 2 años, comprobando una reducción media del hirsutismo desde una puntuación de  $17,4 \pm 4,4$  a  $8,3 \pm 3,9$ , una mejoría del acné en el 96%



Fig.16. SAHA ovárico con hirsutismo facial lateral. A los 2 años de tratamiento con finasterida 2,5 mg/día.

y una disminución significativa de los niveles séricos de testosterona libre, 5- $\alpha$ -DHT, 3- $\alpha$ -glucurónido androstanediol y PSA<sup>74</sup>. Como nuestros resultados fueron similares a varios estudios de las escuelas ginecológicas, casi todas italianas, con 2,5 mg/día<sup>83,84,103</sup>, 5 mg/día<sup>85</sup>, o 2,5 mg cada 3 días<sup>104</sup>, actualmente es nuestra primera línea de actuación terapéutica.

Los estudios comparativos en 40 mujeres hirsutas con síndrome SAHA ovárico o SOP con los tres antiandrógenos disponibles en los EE.UU.<sup>74,105</sup> es decir, espironolactona (100 mg/día), flutamida (250 mg/día), y finasterida (5 mg/día), mostraron resultados similares en cuanto a la reducción de la puntuación media de Ferriman y Gallwey y a la del diámetro del vello abdominal. En otro estudio se trataron dos grupos de 25 mujeres, 15 con hirsutismo constitucional y 10 con SOP, con 5 mg/día de finasterida o con placebo durante los primeros 14 días del ciclo menstrual, administrando también en ambos grupos 2 mg de AC y 0,35 mg de EE durante el ciclo. La respuesta fue mejor en el grupo de finasterida, por lo que los autores recomendaron finasteride como tratamiento de primera línea de hirsutismo, al menos en el hirsutismo constitucional<sup>106</sup>.

c) Biguanidas antihiper glucemiantes: Metformina.- Como reduce la



glucosa postprandial y basal sin estimular la secreción de insulina, por lo que no produce hipoglucemia, es la medicación ideal en el tratamiento del HAIRAN y otros hirsutismos ováricos con resistencia a la insulina<sup>107</sup>. Las dosis de metformina son de 850 mg/3 veces al día, con las que se ha demostrado que doblan la frecuencia de las menstruaciones en estas pacientes oligomenorreicas y reducen los niveles séricos circulantes de  $\Delta$ -4-androstendiona sin cambiar los niveles de testosterona ni de SHBG. Además, reducen el colesterol total y la LDL sin afectar los triglicéridos y HDL<sup>108</sup>, reducen de modo significativo las leptinas y de forma discreta la LH circulante. Las modificaciones del peso se relacionan directamente con los cambios en la relación glucosa/insulina<sup>109</sup>.

d) Tratamientos endocrinológicos y ginecológicos del SOP. Los Endocrinólogos, además de reducir la hiperglucemia con metformina, utilizan también otros medicamentos con el fin de controlar la dislipidemia. Y por otro lado los Ginecólogos intentarán restaurar la Ovulación/fertilidad.

La dislipidemia se trata con *estatinas* más ACO, con lo que se reducen significativamente los niveles de testosterona y normalizan los de gonadotropinas, pero no tienen efecto sobre el hirsutismo<sup>106</sup>.

La resistencia a la insulina se trata, además de con metformina, con dos *tiazolidinedionas* (rosiglitazona y pioglitazona) con lo que no sólo se mejora la resistencia a la insulina sino también la hiperandrogenemia y la tolerancia a la glucosa. Se ha demostrado que estas tiazolidinedionas aumentan la ovulación, disminuyen los niveles de testosterona libre y aumentan los de SHBG<sup>110</sup>. Por tanto, estos agentes insulinsensibilizantes son objeto de investigación a fin de mejorar la ovulación, y los factores de riesgo cardiovascular asociados a la hiperandrogenemia en pacientes con SOP.

Para mejorar la ovulación, que suele estar alterada en el SOP, los Ginecólogos acostumbran a utilizar el citrato de clomifeno, solo o con metformina. Hay nuevos agentes inductores de la ovulación entre los que destaca el inhibidor de la aromatasas *letrozol* que disminuye por la producción de estrógenos y causa un aumento de FSH y, en consecuencia, aumenta la ovulación y las posibilidades de embarazo<sup>111</sup>.

C. En algunos casos de SAHA se comprueba hiperprolactinemia. Habitualmente los trastornos menstruales son importantes, llegando incluso a la amenorrea, por lo que debería ser tratada por el ginecólogo; sin embargo, cuando las cifras de prolactina no son excesivas y la joven no se encuentra amenorréica aunque, como sucede en el SAHA

suprarrenal, las menstruaciones se presenten en ciclos de 2 meses o más, y el cuadro que predomina es el cutáneo, podemos efectuar el tratamiento con los mismos medicamentos que en el "*síndrome de persistencia de la adrenarquía*"; es decir con corticoides a las dosis indicadas, y 2,5-7,5 mg/día de bromocriptina, antagonista dopaminérgico que consigue normalización de los niveles de prolactina en 3 a 5 meses<sup>112</sup>, y con ello la restauración de la función gonadal y de la fertilidad en la mayoría de las hiperprolactinemias.

La bromocriptina también impide que el hirsutismo progrese en ciertos estados anovulatorios como el "síndrome de los ovarios poliquísticos"; no obstante, el citrato de clomifeno es el tratamiento de elección cuando se desea la inducción de la ovulación<sup>111</sup> pero desgraciadamente este medicamento no tiene valor en el tratamiento del hirsutismo ya que es un estimulador indirecto de los ovarios pudiendo incrementar los andrógenos ováricos.

Además, debe recordarse que el AC tiene también una actuación a nivel hipofisario, por lo que debe emplearse en los casos de SAHA suprarrenales (síndrome de persistencia de la adrenarquía) con hiperprolactinemia.

Otro medicamento a considerar en el tratamiento de la hiperprolactinemia es la cabergolina que tiene la ventaja de que sólo se utiliza un día a la semana y en una dosis de 0,5 mg.<sup>74,113</sup>. Los efectos secundarios incluyen fatiga, letargo, hipotensión, depresión, vómitos y dolor abdominal

## **B. Tratamiento del hirsutismo suprarrenal**

El tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH), precoz o de comienzo tardío, y del síndrome de Cushing, se realiza con las mismas medicaciones que el SAHA suprarrenal aunque con dosis más elevadas. La CAH se trata con terapéutica corticoidea, sin tener en cuenta la deficiencia enzimática. El síndrome de Cushing se beneficiará de la terapéutica corticoidea supresiva asociada a cirugía o a irradiación.

Lógicamente también han de usarse antiandrógenos. El mejor antiandrógeno de los que se han usado es la flutamida a la dosis de 250-750 mg/día durante 6-9 meses, con mejoría de los cuatro síntomas dermatológicos después de los 9 meses<sup>58</sup> y con prácticamente desaparición del hirsutismo a los 2 años



Fig.17.a,b.

Fig.17. Hiperplasia suprarrenal congénita. Hirsutismo abdominal central grado 3 al año de tratamiento con 125 mg/día de flutamida.

La espironolactona también es útil en el hirsutismo suprarrenal. La dosis más eficaz parece ser de 200 mg/día pues reduce el diámetro del vello facial en el 83% de los pacientes a los 12 meses<sup>14</sup>. El acetato de ciproterona puede usarse también a la dosis de 100 mg/día entre los días 5 a 15 del ciclo menstrual durante, al menos, los 6 meses del periodo de supresión glucocorticoidea. En mi opinión el acetato de ciproterona es menos eficaz en el hirsutismo adrenal que la flutamida o la espironolactona. Sólo hemos tratado 14 casos de CAH de comienzo tardío con finasterida. Los resultados han sido similares a los del SAHA suprarrenal, por supuesto también superior al acetato de ciproterona y espironolactona.

### C. Tratamiento del hirsutismo ovárico

Es obvio que todo hirsutismo que se acompañe de amenorrea o importantes alteraciones menstruales debería ser tratado por el ginecólogo; no obstante, hay casos superponibles al SAHA ovárico como consecuencia de la modificación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales-ovarios que recuerdan el SOP y que pueden tener sintomatología suprarrenal por lo que deberían ser diagnosticados y tratados por el dermatólogo.

Se emplearían las mismas medicaciones que en el SAHA ovárico aunque a más altas dosis, siguiendo los criterios de las escuelas

italianas. La única diferencia con lo indicado en el SAHA ovárico estriba en las dosis de flutamida, que habitualmente usamos 250 mg. en vez de los 125 mg. que utilizamos en el SAHA, y en la finasterida que usamos 5 mg. como otros autores<sup>115</sup>. Nuestra experiencia no es suficiente en SOP para aportar datos definitivos pero es similar a la de Falsetti y cols.<sup>116</sup> que indicaron que disminuye la testosterona libre a los 6 meses en un 30% y al año en un 40% y el glucurónido de androstanediol en 6 meses en un 58% y al año en un 66,7%. Y en cuanto a la reducción del hirsutismo con dosis de 5 mg/día, según la escala de Ferriman y Gallwey, Tolino y cols.<sup>85</sup> señalaron que reducen a los seis meses el 64%, cifra que nos parece exagerada según nuestra experiencia, siendo más adecuadas las de Venturoli y cols.<sup>117</sup> que al año comprobaron una reducción del 44% o la de Fruzzetti y cols.<sup>118</sup>, que también al año aseguraron una reducción del 45%. Nosotros en los 34 casos tratados hemos comprobado una reducción del 27% a los 6 meses, del 38% al año, y del 85% al año y medio



Fig.18.a,b.

Fig.18. Síndrome de los ovarios poliquísticos. Hirsutismo mamario grado 2. Tratamiento con finasterida a la dosis de 5 mg/día.

cifra también distante del 11% de Wong y cols.<sup>119</sup> que señala un 11% a los 6 meses.

## **D. Tratamiento de otros hirsutismos**

### **D.1. Tratamiento del hirsutismo hipofisario**

Algunos casos en los que la elevación de prolactina sea por adenoma hipofisario y, por tanto, no muy elevadas las cifras, pueden ser tratados por el dermatólogo siempre con dosis de bromocriptina superiores a las del SAHA, por ejemplo, 5-7,5 mg/día, mientras se remita la paciente al ginecólogo o endocrinólogo. Hay que recordar que el AC actúa sobre la hipófisis y ayuda en estos cuadros y que en SOP con hiperprolactinemia el citrato de clomifeno induce la ovulación.

### **D.2. Tratamiento del hirsutismo iatrogénico**

Si fue inducido por una droga hay que eliminarla, y si aun así no desaparece el hirsutismo, habrá que recurrir a medidas dermocosméticas.

### **D.3. Tratamiento de otros tipos de hirsutismo**

Encontrar hirsutismo de origen hepático, hirsutismo de hiperproducción hormonal ectópica o hirsutismo debido a la falta periféricos para convertir los andrógenos en estrógenos, es excepcional. El tratamiento del mismo debe realizarlo el especialista, a quien corresponda el origen principal de este tipo de hiperandrogenismo.

## **E. Terapéutica tópica del hirsutismo**

El tratamiento tópico actual del hirsutismo, especialmente del facial, se basa en la espironolactona, o su metabolito canrenona, y en la eflornitina.

La loción de progesterona al 5% con propilenglicol al 5% en excipiente hidroalcohólico que se empleó en base a que la progesterona bloquearía la 5- $\alpha$ -reductasa, no se utiliza en la actualidad ya que sus resultados son inconstantes. No obstante, dosis muy bajas de progesterona, como 0,025%, asociadas a otras también muy bajas, 0,05%, de espironolactona parecen ideales, por complementarse sinérgicamente, en la reducción del tamaño de las glándulas sebáceas de las zonas en que se ha aplicado<sup>120</sup>.

En cuanto a la utilización de espironolactona tópica hay algunos estudios y tenemos experiencia personal de su uso al 3%. Coincidimos en que tanto la espironolactona al 3%, como su metabolito canrenona al 1%-2%, son útiles tópicamente en el tratamiento del hirsutismo del SAHA<sup>121</sup>.

\* **Eflornitina**: Hace años tuvimos ocasión de comprobar los efectos de la eflornitina sobre el crecimiento del pelo no deseado, cada día más frecuente, especialmente en mujeres mediterráneas, suponiendo en nuestra estadística el 11,2% de las mujeres por encima de los 18 años.

El hidrocloreuro de eflornitina se utiliza en el tratamiento del hirsutismo en forma de crema al 15%. Se sabe que vía oral la eflornitina inhibe la actividad de la enzima ornitina decarboxilasa en la piel humana por lo que se deduce, y los ensayos clínicos parecen demostrarlo, que vía local también causará este efecto. Esta enzima actúa en la síntesis de la putrescina y otras poliaminas que son necesarias para la regulación del crecimiento celular y su diferenciación. Su actividad es consecuencia de la decarboxilación seguida de la unión al inhibidor enzimático<sup>122,123</sup>. En animales se ha demostrado que la ornitina se encuentra en el folículo y que su eliminación inhibe la división celular lo que influye en el ritmo de crecimiento del pelo<sup>124</sup>. Su absorción percutánea es menor del 1%<sup>123</sup>.

Se han realizado 8 estudios en EE.UU., dirigidos por John E. Wolf, Mark Lebwohl, Geoffrey P. Redmond, David A. Whiting, Elise A. Olsen, Maria Hordinsky, Daniel Piacquadio y Mary E. Sawaya y uno en Europa, en el Departamento de Dermatología M.Q y Venereología del Hospital Universitario Virgen Macarena, de Sevilla, utilizando eflornitina en crema al 15% en el tratamiento de mujeres con hirsutismo facial. Se han podido constatar una serie de hechos, especialmente sobre su seguridad y eficacia<sup>125</sup>, que pasamos a resumir:

\* **Selección de pacientes y forma de aplicación**: Se eligieron pacientes de cualquier raza que al menos realizaran depilación un par de veces en semana y que tuvieran una densidad pilosa de 5 pelos/vellos por centímetro cuadrado en dos áreas faciales, labio superior y mentón. Se estudiaron en los nueve Centros un total de 309 hirsutas, de ellas 240 completaron las 24 semanas de tratamiento, y 228 las 32 semanas que incluía el seguimiento. En otro estudio paralelo se controlaron 287 hirsutas<sup>124</sup>. La media de edad fue de 42,5 años. Un tercio recibió sólo el vehículo sirviendo de grupo control. No entraron en el protocolo las embarazadas. La crema se aplicó dos veces al día durante 24 semanas seguidas de 8 semanas de control sin tratamiento. Hubieron de controlarse mediante análisis de video-imagen con microscopio de fibra óptica<sup>126</sup>, y autovaloración con seis preguntas<sup>127</sup>, los días de entrada en el protocolo, dos días después y las semanas 2, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 completando las revisiones la semana 32 que ya correspondía a la fase sin tratamiento.

Los resultados nos indican que la eflornitina es eficaz y segura en el tratamiento del hirsutismo puesto que a partir de la 8 semana se pudo

comprobar que era estadísticamente más eficaz que el vehículo ( $p < 0.001$ ), eficacia que se mantuvo hasta la semana 24 ( $p < 0.001$ ) aunque, en el conjunto, sus efectos desaparecieron en las ocho semanas de seguimiento<sup>126</sup>, si bien en nuestras pacientes tardaron una media de 20 semanas en quejarse de la presencia del vello. A las 24 semanas, el 70% de las pacientes tratadas con eflornitina habían mejorado frente al 41% del grupo control<sup>124</sup>.

En cuanto a seguridad, se pudo comprobar que los efectos secundarios fueron similares en los dos grupos de tratamiento. Se comprobaron episodios de acné, pseudofoliculitis, alopecia, sequedad, prurito, escozor y quemazón cutánea, irritación, eritema y edema de la cara. Sólo el escozor, eritema y erupción papulosa fue comprobado con mayor intensidad en el grupo de la eflornitina. Todos estos efectos secundarios se consideraron de escasa intensidad. Sólo 12 hirsutas presentaron efectos secundarios que se pudieran considerar de mayor intensidad, correspondiendo la mitad a cada grupo, aunque no se relacionaron con el tratamiento. Nueve mujeres del grupo de eflornitina y 26 del control abandonaron el estudio prematuramente, lo que se interpretó como por la falta de observación de efectos beneficiosos. Sólo 5 del grupo eflornitina y una del control abandonaron en relación con los efectos secundarios. Sólo una pseudofoliculitis en el grupo eflornitina y un prurito-quemazón en el grupo control se relacionaron con la crema y, por ello, abandonaron el tratamiento. Nunca se asoció a taquifilaxia ni otros efectos secundarios bioquímicos<sup>128</sup>.

Por tanto, la crema de eflornitina al 15% es eficaz mientras se está aplicando y durante un período de aproximadamente 8 semanas después de suspenderla. No causa efectos secundarios importantes puesto que es bien tolerada, por lo que de su uso se benefician las mujeres hirsutas que no desean tener vello facial ya que les mejora el aspecto físico desapareciendo los síntomas objetivos de la enfermedad y permitiéndoles una relación social que, muchas veces hasta entonces, no habían tenido por su repercusión psíquica con devaluación de su autoimagen.

## **F. Terapéutica dermocosmética**

No hay que olvidar que, al margen de la despigmentación, rasurado y depilación con pinzas, cera o sustancias químicas, existe la electrólisis, que al menos debe ser controlada por médicos y el tratamiento con láser que siempre debe ser realizado por médicos.

F.1. **Electrólisis**.- Hipotéticamente supone "depilación definitiva" por lo

que es el método más popular en la actualidad aunque sepamos que vuelven a crecer entre el 15%-50% de los pelos así tratados<sup>129,130</sup>.

Para realizar la técnica sólo es necesario un aparato de electrocoagulación con corriente galvánica ("electrólisis galvánica") y una alta frecuencia de corriente alterna ("termólisis"), débil voltaje y gran amperaje que cause, a través de un pequeño electrodo, un efecto cáustico sobre los tejidos donde se aplique. Este método de electrólisis se llama "mezcla ("blend") y es el que actualmente se emplea<sup>131</sup>. Lo importante es que el electrodo se introduzca exactamente siguiendo la dirección del tallo piloso y que, después de pasar la corriente eléctrica durante 3 a 5 segundos, pueda ser retirado con una pinza sin ofrecer resistencia. Las agujas destruyen el bulbo y papila del pelo en anagen y coagulan un área que varía entre 0,7 y 4 mm. por debajo de la superficie cutánea.

Nunca debe observarse alrededor del poro folicular un halo blanquecino pues significaría que la intensidad de la corriente o su tiempo de actuación fueron exagerados, y podrían quedar secuelas cicatriciales<sup>132</sup>. Si al cesar el paso de la corriente no hay halo pero tampoco se retira el pelo con facilidad, debe repetirse la maniobra pues significará que no ha existido una coagulación suficiente. Es conveniente aplicar posteriormente un antiséptico, emoliente, antiinflamatorio e incluso hielo durante 30 segundos.

Existe otra forma de depilación eléctrica que se denomina "depilación por ondas de alta frecuencia" o "depilación por pinzas eléctricas". Los aparatos que se usan son de tan escasa potencia que no pueden producir electronecrosis en los tejidos vecinos. Consiste en suministrar corriente de alta frecuencia a través de una pinza que está aplicada sobre un pelo y éste, como buen conductor, transportaría la energía hasta el bulbo por un fenómeno conocido como efecto de puntas, es decir, que actuaría como electrodo. Este proceder sería de elección si no fuera porque la FDA considera que "estas pinzas no son mejores que las de depilación por tracción no electrificadas de uso doméstico", además de que pueden determinar la aparición de cataratas<sup>8,133,134</sup>.

El principal problema que presenta en la actualidad la electrólisis, al margen de que quien la efectúe esté capacitado y tenga el material adecuado<sup>132</sup>, es el alto índice de crecimiento de pelos desde folículos en los que previamente se efectuó. La razón la conocemos hoy, desde que Cotsarelis y colaboradores<sup>135,136</sup> introdujeron la "hipótesis de la protuberancia" como zona donde se encuentran las células germinativas foliculares. Admitiendo esta teoría, se explica el por qué sólo se destruyen definitivamente los folículos que se encuentren en telogen o



anagen precoz I-II; es decir, aquellos en que la protuberancia y el germen secundario, donde se encuentran las células matriciales del bulbo y las de la papila, están lo suficientemente cerca como para que la descarga eléctrica produzca la destrucción de ambas sin causar importante deterioro periférico.

## F.2. **Depilación con láser.**

En 1988 se introdujo el láser de rubí en la depilación permanente. Desde entonces se han estudiado diversos medios para realizar esta "depilación permanente o definitiva" entendiéndose con este término "la eliminación del pelo de un área que tarda en aparecer de nuevo más de lo que supone su ciclo de crecimiento".

En la actualidad tenemos tres medios de producir la depilación definitiva<sup>137,138</sup>:

a) *Efecto fototérmico*: Se basa en la teoría de la "fototermólisis selectiva" por la que una estructura pigmentada puede ser selectivamente destruida por una luz pulsada si la longitud de onda de la luz es absorbida por el pigmento (en este caso la melanina folicular) o cromóforo y el tiempo de exposición es más corto o igual que el tiempo de relajación térmica de la estructura que se considera el "blanco", en este caso el folículo<sup>137</sup>. Como la melanina se encuentra en la médula del pelo, bulbo y epitelio folicular, para actuar sobre ella son preferiblemente utilizadas longitudes de onda en el espectro electromagnético del rojo al infrarrojo (600-1.100 nm) que absorbe mejor la melanina que otros cromóforos y, además, penetran profundamente en la piel alcanzando las porciones inferiores del folículo. Otro parámetro a tener en cuenta es el tiempo de exposición o duración del pulso; como sabemos que el tiempo de relajación térmica de un folículo que mida unas 200-300 micras de diámetro es de 40-100 msec. y el TRT de la epidermis es de 3 msec., la duración óptima del pulso para destruir el folículo piloso debe ser mas corta que 40-100 msec y mayor de 3 msec para que el daño térmico quede confinado al folículo respetando al máximo la epidermis. Pero este es el principal problema del láser puesto que la melanina epidérmica compite con la folicular en la absorción de la luz haciendo que aumente el riesgo de cambios pigmentarios y disminuya la cantidad de energía que llega a la profundidad para destruir el folículo. No obstante, en la actualidad puede reducirse el daño epidérmico disminuyendo la temperatura mediante geles fríos o aparatos que van acoplados a la pieza manual del láser, como los aparatos de enfriamiento dinámico o los de contacto de punta fría (*chill tip*). Los láser

que en la actualidad cumplen con estos objetivos son los de rubí y alejandrita de largo pulso el de diodo y los de luz pulsada no-láser incoherente.



Fig.19. Hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío después de cuatro tratamientos con láser de alejandrita.

b) *Efecto fotomecánico*. Como señalamos anteriormente, este sistema utiliza una solución de pequeñas partículas de carbono que se introducen en el folículo piloso en forma de loción y son activadas por la luz infrarroja de 1064 nm. de un láser de Nd:YAG. La absorción de la luz por las partículas de carbono causa un aumento de temperatura en el interior del folículo y genera ondas fotoacústicas que causan la destrucción mecánica de varios elementos del folículo, incluyendo las células germinativas. Como no depende de la melanina, es un medio ideal para eliminar el vello de las personas de pelo rubio o rojo, y, además, para tratar a personas de piel oscura con tendencia a la pigmentación después del empleo de los otros tipos de láseres.

c) *Efecto fotodinámico*. Como el resto de las terapias fotodinámicas, consiste en aplicar una sustancia fotosensibilizadora, en este caso el

ácido delta-aminolevulínico (ALA), que pueda ser captado por el tejido que se desea destruir, y después se activa por medio de una luz. El ALA es un precursor de las porfirinas que es absorbido por el folículo piloso y las glándulas sebáceas; así, cuando se aplica en la piel previamente depilada con cera, se convierte en un fotosensibilizador activo, la protoporfirina IX (PpIX) en el interior de las células epidérmicas y de las estructuras anexiales. Después de la exposición a la luz (láser de 630 nm), la PpIX se activa y genera *singlet* de oxígeno que causa el daño celular. Aunque diversos trabajos preconizan su uso para la depilación, especialmente porque con este método se pueden tratar grandes áreas, con un 40% de reducción del pelo y sin importar el color de la piel y pelo, creemos que es un método caro que debe quedar para los tratamientos de precáncer y cáncer cutáneo.

**\* Algunas consideraciones sobre la depilación definitiva**

Con uno u otro tipo de láser se produce depilación definitiva después de varios tratamientos. La razón de la necesidad de varios tratamientos es que, para que los láseres de rubí, alejandrita y Nd:YAG actúen el pelo ha de estar en anagen y como consecuencia del tratamiento tiende al telogen; por tanto los pelos en telogen no van a afectarse.

De conformidad con esto, las peores zonas para tratamiento, porque precisarán más sesiones al haber recrecimiento son: espalda, cuello y labio superior. Consideramos zonas medias, con 4-6 tratamientos para depilación definitiva: cara y área del bikini. Y las mejores áreas de tratamiento son las axilas, superficie anterior de piernas y el tórax.

**\* Parámetros ideales para un láser de depilación<sup>139</sup>:**

1. Longitud de onda: Debe ser de onda larga: diodo (800 nm) > alejandrita (755 nm) > rubí (694 nm) con lo que habrá menos dispersión y más penetración en profundidad. Además, al absorberlos menos la melanina epidérmica determinará menos efectos epidérmicos.
2. Duración del pulso: Corto, de 3-10 milisegundos, para que el daño térmico quede confinado al folículo respetando al máximo la epidermis.
3. Tamaño del punto: Cuanto más grande sea mayor será la penetración. El tamaño óptimo está entre 9-12 mm.
4. Flujo de energía: Suficiente para dañar el "folículo" sin alterar los tejidos epidérmicos. Adecuado entre 10-50 J/cm<sup>2</sup>.
5. Enfriamiento epidérmico: Varios aparatos llevan ya acoplados sistemas de refrigeración para no dañar térmicamente la epidermis. Los hay de enfriamiento dinámico o los de contacto de punta fría (*chill tip*). Son mejores que los gel refrigerantes.

### \* Complicaciones de los láseres de depilación

Brevemente haremos referencia a las complicaciones que pueden observarse después del uso de los láseres de acción fototérmica, excepto el de fotodepilación que veremos a continuación. Las complicaciones más habituales son costras, eritema, pigmentación y cicatrices. A fin de evitar estas complicaciones, no debe emplearse la depilación en zonas inflamadas, con cicatrices o con vitíligo. Y posteriormente no deben exponerse al sol.

LASERES Y FUENTES DE LUZ PARA DEPILOCACIÓN DEFINITIVA							
Láser/Fuente luz	L. onda (nm)	Nombre sistema	Pulso	Fluencia (J/cm <sup>2</sup> )	Punto (mm)	Rep. (Hz)	Observ.
Rubí largo-pulso	694	EpiLaser (Palomar)	3 ms	10-40	7,10	0,5	EpiWind*
		EpiTouch (Sharplan)	1-2 ms	5-40	3-6	1,2	Doble**
		Chromes (BBL, MELA, Bioplate)	850 us	3-20	7,10	1,2	
Alejandrita l. pulso	755	PhotoGenesis	5 ms	40	7,10	1	Cooling tip
		LPR (Cynosure)	10 ms	25	10	1	
		Apogee 8200 (Cynosure)	20 ms	10	6 x 10	1	
		GentleLase (Carolea)	5,10,20 ms	1-50	7-5	1	
		EpiTouch ALEX (Sharplan)	3 ms	10-50	10-50	8,10	Enfr. dinám.+
			2 ms	10-45	12	5	1-5
Q-switched Nd:YAG	1064	SoftLight (TheraLase)	10 ms	2,5-3	7	10	Susp. carbón
		Smartepil II (Cynosure)	100 ns		16-200	2,5-10	Enfr. dinámico
		ModLite IV (ConBio)	5-7 ns	2-3	7	10	Susp. carbón
Diodo	810	LightSheer (Lumenis/Cobrent)	5-30 ms	10-40	9 x 9	+1	Chill-Tip**
		LaserLite (Dinemed)	5-250 ms	10-40	9		
Fuente de luz pulsada intensa	590-1200	EpiLight (Esculap)	2,5-7 ms	30-60	8 x 35 10 x 45	0,125	

\* Patentado con pieza de contacto para enfriar.  
 \*\* Puede ser también Q-switched.  
 + Enfriamiento dinámico mediante spray frío.  
 ++ Chill-Tip: contacto de punta fría.

Tabla III. Tomada de Camacho & Goldberg (139)

### \* Medios de luz pulsada intensa no-láser incoherente.

Determinan múltiples longitudes de onda (590-1200 nm) con pulsos de 2,5-7 milisegundos e intensidad de flujo de 30-65 J/cm<sup>2</sup>. Se utilizan una serie de filtros para lograr la longitud de onda apropiada para el tipo de piel y color del pelo del individuo. Así se utilizan filtros desde 590 nm para los rubios hasta 695 nm para los de pelo negro, pasando por filtros de 615 nm y 645 nm para los tipos intermedios.

Además del EpiLight, al que hemos hecho referencia en la tabla III, hay otros tipos como el Photoderm VL y el Photoderm HR.

Entre las complicaciones que se pueden observar con este tipo de láseres destacan: 80% eritema, 5% hipopigmentación, 4% ampollas, 3% hiperpigmentación, 1% edema y, como en la depilación con láser, también se ha descrito el efecto paradójico<sup>140</sup>.

Recientemente se ha propuesto usar el fototricograma para evaluar la técnica de fotodepilación<sup>141</sup>.

#### \* **Terapia combinada con medicación tópica y láser**

Hace más de cinco años que se propuso la combinación de eflornitina y láser<sup>142</sup>; sin embargo, recientemente, un grupo de expertos<sup>143</sup> ha facilitado unas normas de uso según el tipo de piel que comentamos en la tabla IV:

---

Tabla IV

Pacientes en las que se recomienda la combinación de eflornitina y láser:

- Hirsutismo resistente
- Hipertrichosis paradójica
- Hipertrichosis resistente
- Hipertrichosis postmenopáusica
- Pseudofoliculitis de la barba

Pacientes en los que se puede usar eflornitina en combinación, después o en vez del láser:

- Pacientes que desean tener un intervalo entre los tratamientos con láser
  - Pacientes que en Verano suelen presentar pigmentación facial
  - Pacientes que al final de tratamiento láser (4-7 sesiones) presentan vellos
  - Pacientes en los que no se puede usar el láser: con pelos claros o vellos y en los que se alternan pelos claros y oscuros (“pelos sal y pimienta”).
- 

#### G. **Otras medidas: *Estilo de vida***

La pérdida de peso de un 2% a 7% mejora alguna de las manifestaciones del hiperandrogenismo, como el hirsutismo<sup>144</sup>, reduce la hiperinsulinemia y restaura la ovulación, por tanto posibilita la fertilidad, hasta en el 75% de las mujeres obesas. Por tanto, la dieta saludable, el ejercicio regular y la reducción de peso se consideran prioritarios en el estilo de vida; sin embargo, no hay constancia de que una dieta sea más beneficiosa que otra<sup>110</sup>. Además, aunque no cabe duda que las mujeres hiperandrogénicas mejoran al perder peso, no se puede predecir qué mujer se beneficiará. Un régimen de 1.000-1.500 calorías diarias durante 8 meses permite comprobar una disminución significativa de los valores plasmáticos de T y LH, e incluso en algunos casos mejora del ciclo menstrual. Por supuesto en aquellas mujeres con

síndrome HAIRAN e hirsutismo la mejoría suele ser evidente, al menos en el 50%



Fig.20. Síndrome HAIRAN después de menos de un año de tratamiento con 250 mg de flutamida, anticonceptivos tricíclicos y adelgazamiento.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Camacho FM. Hypertrichosis and hirsutism. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Callen JP, Horn TD, Mancini AJ, Salasche SJ, Schaffer JV, Schwarz T, Stingl G, Stone MS., eds. *Dermatology*. London: Mosby Ed, 2008;1007-18.
2. Camacho F. Hirsutism. En: Camacho F, Montagna W, eds. *Trichology. Diseases of the Pilosebaceous Follicle*. Madrid: Aula Médica, 1997:265-98.
3. Randall VA. Androgens. The main regulator of human hair growth. En: Camacho F, Randall VA, Price VH, eds. *Hair and its disorders. Biology, pathology and management*. London: Martin Dunitz, 2000;70-82.
4. Dawber R, Sinclair R. Hirsuties. *Clin Dermatol* 2001; 19:189-99.

5. Camacho F. Constitutional hirsutism. The SAHA syndrome. En: Camacho F, Randall VA, Price VH, eds. Hair and its disorders. Biology, pathology and management. London:Martin Dunitz, 2000;359-67.
6. De Berker D. Clinical features of hirsutism: variations with age and race. En: Camacho F, Randall VA, Price VH, eds. Hair and its disorders. Biology, pathology and management. London: Martin Dunitz Ed, 2000; 351-7.
7. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestation of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* 2006; 19:210-23.
8. Lee AT, Zane LT. Dermatologic manifestations of Polycystic Ovary Syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8:201-19.
9. Camacho F. SAHA syndrome. En: Camacho F, Montagna W, eds. Trichology. Diseases of the Pilosebaceous Follicle. Madrid:Aula Médica, 1997;673-90.
10. Camacho F. Hirsutismo. Enfoque clínico-terapéutico I. *Act Terap Dermatol (Arg)* 2001; 24:96-108.
11. DeGrott LJ, Jameson JL. Adrenal glands and adrenal hormones. In: DeGrott LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Amsterdam: Elsevier Saunders Ed, 2006;2394.
12. Camacho F, Sanchez-Pedreño P. Síndrome SAHA. *Piel* 1991; 6:272-86.
13. Orfanos CE. Antiandrógenos en Dermatología. *Arch Arg Dermat* 1982; 32:52-5.
14. Camacho F. SAHA syndrome: Female androgenetic alopecia and hirsutism. *Exp Dermatol* 1999; 8:304-5.
15. Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res* 2000; 54:251-8.
16. Camacho F. Hirsutismo. Exploración y clasificación general. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97 (Supl.1):1-7.

17. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-7.
18. Camacho FM. Hair Loss in Women. *Sem Cut Med Surg* 2009; 28:19-32
19. Melegos DN, Yu H, Ashok M, Wang C, Stanzyk F, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in female serum, potential new marker of androgen excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:777-80.
20. Escobar-Morreale HF, Serrano-Gotarredona J, Avila S, Villar-Palasi J, Varela C, Sancho J. The increased circulating prostate specific antigen concentrations in women with hirsutism do not respond to acute changes in adrenal or ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2580-4.
21. Negri C, Tosti F, Dorizzi R, Fortunato A, Spiazzi GG, Mugeo M, Castello R, Moghetti P. Antiandrogen drugs lower serum prostate-specific antigen (PSA) levels in hirsute subjects: evidence that serum PSA is a marker of androgen action in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:81-4.
22. Gullu S, Emral R, Asik M, Cesur M, Tonyukuk V. Diagnostic value of prostatic specific antigen in hirsute women. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:1198-202.
23. Manetti L, Lupi I, Genovesi M, Morselli L, Grasso I, Nencetti C, Gasperi M, Bogazzi F, Bartelena L, Martino E. Serum prostate-specific antigen concentration is increased in acromegalic women. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:643-7.
24. Galadari I, Al-Mazroei M, Alkaabi J. Prostatic-specific antigen and idiopathic hirsutism in females. *Int J Dermatol* 2004; 43::275-7.
25. Camacho FM, López Elorza F, Rodríguez Rey E, Coronel Pérez IM. Prostate-specific antigen levels as hyperandrogenism marker in women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23:221-3.
26. Camacho F. Hirsutism. En: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb R, eds. *Hair growth and disorders*. Berlin. Germany: Springer-Verlag, 2008;357-377.



27. Camacho F. Diagnosis in Trichology. En: Camacho F, Montagna W, eds. *Trichology. Diseases of the pilosebaceous follicle*. Madrid. Spain: Aula Médica Ed;1997;97-112.
28. Ortega del Olmo RM, Camacho FM. Hirsutismo idiopático, constitucional o dermatológico. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97 (Suppl.1):8-16.
29. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestation of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006; 19:210-223.
30. Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J, Rudy S, Helke J. Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: Adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 840-8.
31. Lewis F, Messenger AG, Wales JKH. Hidradenitis suppurativa as a presenting feature of premature adrenarche. *Br J Dermatol* 1993; 129:447-8.
32. Sanchez-Pedreño P, Camacho F. Acné en el síndrome SAHA. *Monogr Dermatol* 1990; 3:76-87.
33. Coremblum B, Baylis BW. Medical therapy for the syndrome of familial virilization, insulin resistance, and acanthosis nigricans. *Fertil Steril* 1990; 53: 421-5.
34. Camacho F, Muñoz MA. HAIRAN syndrome. En: Van Neste D, Randall V, eds. *Hair Research for the Next Millennium*. Amsterdam: Elsevier Ed, 1996; 289-92.
35. García Hernández MJ. Hirsutismo ovárico y otros hirsutismos. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97 (Suppl.1):27-38.
36. Moreno Giménez JC, Galán Gutiérrez M. Hirsutismo suprarrenal. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97 (Suppl.1):17-26.
37. Stratakis CA, Mastorakos G, Mitsiades NS, Mitsiades CS, Chrousos GP. Skin manifestations of Cushing disease in children and adolescents

before and after the resolution of hypercortisolemia. *Pediatr Dermatol* 1998; 15:253-8.

38. Camacho F. La pérdida de cabello en la mujer. En: Grimalt R, ed. *Cuidemos de nuestro pelo*. Barcelona: Farmalia Comunicacion Ed, 2006; 61-103.

39. Manetti L, Lupi I, Bogazzi F, Pellegrini G, Precisi A, Grasso I, Nencetti C, Gasperi M, Martino E. Prostate-specific antigen is increased in female patients with Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:29-31.

40. Hart R, Kickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:671-83.

41. Sam S, Legro RS, Essah PA, Apridonidze T, Dunaif A. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:7030-5.

42. Toscano V, Adamo MV, Caiola S, Foli S, Petrangeli E, Cassilli D, Sciarra F. Is hirsutism an evolving syndrome ?. *J Endocrinol* 1983; 97:379-87.

43. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:737-54.

44. Camacho F. Hipertrichosis e hirsutismo por medicamentos. En: Fernández Herrera J, Requena Caballero L, eds. *Erupciones cutáneas medicamentosas*. Signament Ediciones, S.L., Ed, Barcelona, 2003; 215-24

45. Sanchez-Pedreño P. Estudio clínico, bioquímico, evolutivo y terapéutico del síndrome SAHA. Tesis doctoral. Universidad de Sevilla 1987.

46. Lucky AW. Androgens and the skin. *Arch Dermatol* 1987; 123: 193-195.

47. Kaminsky AR. Hipertrichosis e hirsutismo. *Monogr Dermatol* 1993; 6 (num.extra): 105-115.

48. Leung AKC, Robson WLM. Hirsutism. *Int J Dermatol* 1993; 32: 773-777.
49. Bunker CB, Newton JA, Kilborn J, Patel A, Conway GS, Jacobs HS, Greaves MW, Dowd PM. Most women with acne have polycystic ovaries. *Br J Dermatol* 1989; 121: 675-680.
50. Redmond GP, Gidwani GP, Gupta MK, Bedocs NM, Parker R, Skibinski C, Bergfeld W. Treatment of androgenic disorders with dexamethasone: Dose-response relationship for suppression of dehydroepiandrosterone sulfate. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 91-93.
51. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology and management. *Am J Obst Gynecology* 1981; 140: 815-830.
52. Camacho F, Mazuecos J. Avances en terapéutica dermatológica 1993. *Monogr Dermatol* 1994; 7: 211-235.
53. Camacho F. Drug treatment of hirsutism. En: Camacho F, Randall VA, Price VH (eds). *Hair and its Disorders. Biology, Pathology and Management*. Londres, Martin Dunitz Ltd 2000;370-381
54. Neumann F, Schleusener A, Albring M. Pharmacology of antiandrogens. En: Hammerstein J (ed). *Androgenization in women. Acne, seborrhoe, androgenetic alopecia and hirsutism*. Amsterdam, Excerpta Medica Ed, 1980;147-192.
55. Hammerstein J. Possibilities and limits of endocrine therapy. En: *Androgenization in women. Acne, seborrhoe, androgenetic alopecia and hirsutism*. Hammerstein J (ed). Amsterdam, Excerpta Médica Ed, 1980;221-238.
56. Camacho F, Sanchez-Pedreño P. Espironolactona en el tratamiento del síndrome SAHA *Med Cut I.L.A.* 1993; 21: 107-114.
57. Shaw JC. Spironolactone in dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 236-243.
58. Martín-Hernández T, Jorquera E, Torres A, Camacho F, Herrera E. Comparación de la eficacia de la flutamida y el acetato de ciproterona en

el tratamiento del hirsutismo asociado al síndrome de los ovarios poliquísticos. *Actas Dermosifiliogr* 1995; 86:327-334.

59. Hammerstein J. Antiandrogens: Clinical Aspects. En: *Hair and hair Diseases*. Orfanos CE, Happle R (eds), Berlin, Springer-Verlag Ed, 1990;827-886.

60. Akamatsu H, Zouboulis CC, Orfanos CE. Spironolactone directly inhibits proliferation of cultured human facial sebocytes and acts antagonistically to testosterone and 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone in vitro. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 660-662.

61. Belchetz PE. Hirsutism. En: *Talking points in Dermatology - I*. Verbow J (ed). *New Clinical Applications Dermatology*. Lancaster, MTP Press Lim.Ed, 1987.

62. Gupta AK, Knowles SR, Shear NH. Spironolactone-associated cutaneous effects: A case report and a review of the literature. *Dermatology* 1994; 189:402-405.

63. Schön MP, Tebbe B, Trautmann C, Orfanos CE. Lichenoid drug eruption induced by spironolactone. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 74:476.

64. Derksen J, Krulder JWM. Spironolactone for porphyria cutanea tarda associated hirsutism. *Lancet* 1990; 335: 1094.

65. Gigson G, Murphy GM. Spironolactone treatment of porphyria cutanea tarda-associated hirsutism. *J Dermatol Treat* 1994; 5: 207-208.

66. Doutre MS, Beylot C, Beylot-Barry M, Dumas F. Hirsutisme traité par oestrogènes et anti-androgènes: révélation d'une porphyrie cutanée tardive. *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121: 737-738.

67. Cusan 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; 61: 281-287.

68. Couzinet B, Pholsena M, Young J, Schaison G. The impact of a pure anti-androgen (flutamide) on LH, FSH, androgens and clinical status in idiopathic hirsutism. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 157-162.

69. Dodin S, Faure N, Cédric I. Clinical efficacy and safety of low-dose flutamide alone and combined with an oral contraceptive for the treatment of idiopathic hirsutism. *Clin Endocrinol*, 1995; 43:575-582.
70. Camacho F. Tratamiento del hirsutismo. *Piel* 1995; 10:550-556.
71. Zabala R, Gardeazabal J, Manzano D, Aguirre A, Zubizarreta J, Tunneu A, Diaz Perez JL: Fotosensibilidad por flutamida. *Actas Dermosifiliogr* 1995; 86:323-325.
72. Hatwall A, Bhatt RP, Agrawal JK, Singh G, Bajpai HS. Spironolactone and cimetidine in treatment of acne. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1988; 68:84-87.
73. Inoue A, Teramae H, Hisa T, Taniguchi S, Chanoki M, Hamada T. Fixed drug eruption due to cimetidine. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995; 75:250.
74. Camacho F. Tratamiento del hirsutismo. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97 (Suppl. 1); 33-44.
75. Leyden J, Bergfeld W, Drake L, Dunlap F, et al. A systemic type I 5 $\alpha$ -reductase inhibitor is ineffective in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:443-7.
76. Flores E, Bratoeff E, Cabeza M, Ramirez E, Quiroz A, Heuze I. Steroid 5 $\alpha$ -reductase inhibitors. *Mini Rev Med Chem* 2003; 3:225-37.
77. Bratoeff E, Cabeza M, Ramirez E, Heuze I, Flores E. Recent advances in the chemistry and pharmacological activity of new steroidal antiandrogen and 5 $\alpha$ -reductase inhibitors. *Curr Med Chem* 2005; 12:927-43.
78. Hughes CL. Hirsutism. En: Olsen E (ed). *Disorders of the hair growth. Diagnosis and treatment*. New York. McGraw-Hill Ed, 1994; 337-351.
79. Fruzzetti F, de Lorenzo D, Parrini D. Finasteride (Proscar) reduces hair growth in hirsute women without affecting gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:831-835.

80. Nguyen QH, Chen T, Wang X, Chen Y, Chien P. Finasteride inhibits 5- $\alpha$ -reductase activity in human dermal fibroblasts: prediction of its therapeutic application in androgen-related diseases. *Int J Dermatol* 1995; 34:720-724.
81. Faure M, Drapier-Faure E. La prise en charge des hyperandrogénies. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125:533-540.
82. Amichai B, Grunwald MH, Sobel R. 5 $\alpha$ -reductase inhibitors - a new hope in dermatology? *Int J Dermatol* 1997; 36:182-184.
83. Falsetti L, Gambera A, Platto C, Legrenzi L. Management of hirsutism. *Am J Clin Dermatol* 2000, 1:89-99.
84. Falsetti L, Gambera A. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1999; 72:41-46.
85. Tolino A, Petrone A, Sarnacchiaro F. Finasteride in the treatment of hirsutism: new therapeutic perspectives. *Fertil Steril* 1996; 66:61-65
86. Castello R, Tosti F, Perrone F. Outcome of long-term treatment with 5- $\alpha$ -reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. Clinical and hormonal effects during 1 year course of therapy and 1 year follow up. *Fertil Steril* 1996; 66:734-740.
87. Erenus M, Yücelten D, Durmusoglu F. Comparison of finasteride versus spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1997; 68:1000-1003.
88. Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, Stough D, Hobbs S, Ellis ML, Wilson T, Rittmaster RS, Dutasteride Alopecia Research Team. The importance of dual 5 $\alpha$ -reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:1014-23.
89. Olszewska M, Rudnicke L. Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. *J Drugs Dermatol* 2005; 4:637-40.
90. Camacho F, Tosti A. Tratamiento médico de las alopecias femeninas. *Monogr Dermatol* 2005; 18:92-117.

91. Bergfeld WF, Redmond GP. Hirsutism. En: Provost TT, Farmer ER (eds). *Current therapy in Dermatology - 2*. Philadelphia, BC Decker Inc.Ed,1988;110-114.
92. Jamin C. Hirsutisme. *Ann.Dermatol.Venereol.* 1986; 113: 723-726.
93. Mortimer CH; Rushton H, James KC,- Effective medical treatment for common baldness in women. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9:342-350.
94. Schmidt JB, Huber J, Spona J.- Medroxyprogesterone acetate therapy in hirsutism. *Br J Dermatol* 1985; 113: 161-165.
95. Rademaker M, Simpson NB, Gudmundsson J, Bonduelle M, Fleming R, Coutts JRT: Effect of the gonadotrophin releasing hormone analogue, goserelin, and oestradiol replacement on sebum excretion rates and hair size in mildly hirsute women. *J.Dermatol.Treat.*1991; 1: 289-292.
96. Shaw JC: Antiandrogen therapy in Dermatology. *Int J Dermatol* 1996, 35:770-778.
97. Azziz R, Ochoa TM, Bradley EL, Potter HD, Boots LR: Leuprolide and estrogen versus oral contraceptive pills for the treatment of hirsutism: A prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:34063411.
98. Heiner JS, Greendale GA, Kawakami AK, Fisher LM, Young D, Judd HL: Comparison of a gonadotropin-releasing hormone agonist and low dose oral contraceptive given alone or together in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3412-3418.
99. Carmina E, Lobo RA: Gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy for hirsutism is as effective as high dose cyproterone acetate but results in a longer remission. *Hum Reprod* 1997; 12:663-666.
100. Pazos F, Escobar-Morreale HF, Balsa J, Sancho JM, Varela C. Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin, flutamide, and cyproterone acetate, used in combination with an oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000; 71:122-8.

101. Paoletti AM, Cagnacci A, Orru M, Ajossa S, Guerreiro S, Melis GB. Treatment with flutamide improves hyperinsulinemia in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1999; 72:448-53.
102. Ibañez 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.
103. Bayram F, Nüderis I, Güven M, Özçelik, Kelestimur F. Low-dose (2.5 mg/day) finasteride treatment in hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:419-22.
104. Tartagni M, Schonauer MM, Cicinelli E, Petruzelli F, De Pergola G, De Silvia MA, Loverro G. Intermittent low-dose is as effective as daily administration for the treatment of hirsute women. *Fertil Steril* 2004; 82:752-5.
105. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, Caputo M, Muggeo, Castello R. 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.
106. Tartagni M, Schonauer LM, Da Salvia MA, Cicinelli E, De Pergola G, D'Adario G. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000; 71:718-23.
107. Barbieri RL, Gargiulo AR. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* 2004; 56:63-79.
108. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4116-23.
109. Kazerooni T, Dehghan-Kooshkghazi M. Effects of metformin therapy on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:51-6.
110. Lanham MSM, Lebovic DI, Domino SE. Contemporary medical therapy for polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obst* 2006; 95:236-41.



111. Blume-Peytavi U, Gieler U, Hoffmann R, Lavery S, Shapiro J. Unwanted facial hair: Affects, effects and solutions. *Dermatology* 2007; 215:139-46.
112. Peserico A, Ruzza G, Veller Fornasa C, bertoli P, Cipriani R.- Bromocriptine treatment in patients with late onset acne and idiopathic hyperprolactinemia. *Acta Derm.Venereol (Stockh.)*. 1988; 68:83-84.
113. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Exp Opin Pharmacother* 2000; 1:555-74.
114. Erenus, M, Gübürz O, Durmusoglu F. Comparison of the efficacy of spironolactone versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1994; 61:613-616.
115. Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L. Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1999; 141:361-367.
116. Falsetti L, De Fusco D, Eleftheriou G. Treatment of hirsutism by finasteride and flutamide in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11:251-257.
117. Venturoli S, Merescalchi O, Colombo FM. 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.
118. Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril* 1999; 71:445-451.
119. Wong IL, Moris RS, Chang L. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:233-238.
120. Matias JR, Malloy VL, Orentreich N.- Synergistic antiandrogenic effects of topical combination of 5-alpha-reductase and androgen receptor inhibitors in the hamster sebaceous glands. *J.Invest.Dermatol.* 1988; 91: 429-433.

121. Nielsen PG.- Treatment of moderate idiopathic hirsutism with a cream containing canrenone (an antiandrogen). *Dermatologica* 1982; 165: 636-639.

122. Altman DJ. Understand and be familiar with the activity and pharmacokinetics of topical eflornithine. En: What's new in the Pathogenesis and Treatment of hair loss disorders. Forum 548. 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco, 2000.

123. Malhotra B, Palmisano M, Schrode K, Hube F, Altman DJ, Ahluwalia G and the Eflornithine Study Group. Percutaneous absorption, pharmacokinetics and dermal safety of eflornithine 15% cream in hirsute women. Poster 264, 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco, 2000.

124. Schrode K, Huber F, Staszak J, Altman DJ, Shander D, Morton J and the Eflornithine Study Group. Randomized, double-blind, vehicle-controlled safety and efficacy evaluation of eflornithine 15% cream in the treatment of women with excessive facial hair. Poster 291, 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco, 2000.

125. Altman DJ. Topical Eflornithine Hair Growth inhibitor in the Treatment of Excessive Facial Hair in Women. En: Hair Disorders. Symposium 307. 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco, 2000.

126. Huber F, Schrode K, Staszak J, Altman DJ, Funkhouser M, Shander D and Eflornithine Study Group. Use of a video imaging system to obtain hair measurement data in controlled clinical trials evaluating the safety and efficacy of eflornithine 15% cream in the treatment of excessive facial hair in women. Poster 292, 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco, 2000.

127. Schrode K, Huber F, Staszak J, Altman DJ and Eflornithine Study Group. Evaluation of the long-term safety of eflornithine 15% cream in the treatment of women with excessive facial hair. Poster 294, 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco, 2000.

128. Huber F, Schrode K, Staszak J, Altman DJ, Shander D, Morton J and the Eflornithine Study Group. Outcome of a quality of life assessment used in clinical trials for hirsute women treated with topical eflornithine 15% cream. Poster 293, 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco, 2000.
129. Wagner RF. Physical methods for the management of hirsutism. *Cutis* 1990; 45: 319-326.
130. Chernosky ME. Electroepilation in hirsutism. Letter to the Editor. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 142-143.
131. Richard RN, Meharg GE. Electrolysis: Observations from 13 years and 140,000 hours of experience. *J Am Acad Dermatol* 1995, 33:662-6.
132. Kaminsky CA, Kaminsky AR, Rubin J, Iribarren NA. Hirsutismo. En: Viglioglia PA, Rubin J (eds). *Cosmiatría II*. Buenos Aires. A.P. Panamericana Pub.Ed, 1989;239-250.
133. Moreno JC. Tratamiento físico de la hipertrichosis e hirsutismo. Depilación. *Monogr Dermatol* 1992; 5: 384-388.
134. Moreno JC. Depilación. *Piel* 1991; 6: 91-95.
135. Cotsarelis G; Sun TT, Lavker RM. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: Implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell* 1990; 61:1329-1337.
136. Sun TT, Cotsarelis G, Lavker RM. Hair follicular stem cells: The bulge-activation hypothesis. *J Invest Dermatol* 1991; 95: 77S-78S.
137. Cisneros Vela JL, Camacho Martínez F. Láser y fuentes de luz pulsada intensa en dermatología y dermocosmética. Madrid, Aula Médica Ed, 2000.
138. Stratigos AJ. A review of laser system and light sources for hair removal. *Med & Surg Dermatol* 1998; 5:103-106.
139. Camacho F, Goldberg GN. Láser. Introducción: Presente y futuro. En: Cisneros JL, Camacho FM, Trelles MA, eds. *Láser en Dermatología*

y Dermocosmética. Madrid, Aula Médica Ed, 2008;1-33.

140. Moreno Arias G, Castelo-Branco C, Ferrando J. Paradoxical effects alter IPL photodepilation. *Dermatol Surg* 2002; 28:1013-6.

141. Kim B-J, Kim M-H, Oh J-K, Rho Y-K, Kim D-H, Choi J-W, Youn S-W, Park K-C, Huh C-H. Objective evaluation of photoepilation by phototrichogram. *J Dermatol* 2010; 37:1019-24.

142. Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H. A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:54-9.

143. Lapidoth M, Dierickx C, Lanigan S, Paasch U, Campo-Voegeli A, Dahan S, Marini L, Adatto M. Best practice options for hair removal in patients with unwanted facial hair using combination therapy with laser: Guidelines drawn up by an expert working group. *Dermatology* 2010; 221:34-42.

144. Pasquali R, Fabbri R, Venturoli S, Paradisi R, Antenucci D, Melchionda N. Effect of weight loss and anti-androgenic therapy on sex-hormone blood levels and insulin resistance in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:139-44.

