

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL HIRSUTISMO EN LA ADOLESCENTE Y ADULTA JOVEN

Dr. Anselmo Palacios.

Caracas, Venezuela.

El hirsutismo puede afectar al 5-15% de las mujeres en edad reproductiva y es una respuesta corporal a la excesiva producción de andrógenos por parte de los ovarios o de las glándulas adrenales o más bien ser el resultado de un aumento en la sensibilidad de la piel a concentraciones normales de andrógenos. En la mayoría de las pacientes, el hirsutismo debe ser considerado como un signo de presencia de otras condiciones como los ovarios poliquísticos, los tumores productores de andrógenos (ováricos o adrenales), la hiperplasia adrenal congénita tardía (hiperplasia no clásica) o los síndromes de insulinoresistencia.

El hirsutismo idiopático (función ovulatoria y andrógenos normales) ocupa un 6% de los casos clínicos y en este grupo con frecuencia hay niveles elevados de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) o de testosterona total o libre. Algunos investigadores estiman que el término "idiopático" no es adecuado ya que muchos de estos casos pueden asociarse a una exagerada actividad periférica de la 5 α reductasa, con mayor conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT)

A la fecha no se tiene una explicación adecuada, en relación a la presencia de anomalías del metabolismo androgénico y de la acción insulínica en el hirsutismo idiopático como sí está bien establecido este nexo con el síndrome de ovarios poliquísticos con todas sus implicaciones clínicas en términos de marcada androgenización, disfunción ovárica, alteración de la curva de tolerancia glucosada, dislipidemia, etc. Evaluaremos a continuación los síndromes clínicos con exceso de producción androgénica ligados al hirsutismo:

Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP): Aun en la adolescente, podemos observar precozmente signos de androgenización con hirsutismo, acné, disfunción ovulatoria (usualmente oligomenorrea) y signos ecográficos de poliquistosis ovárica. En general, 65 a 85% de las mujeres con niveles elevados de andrógenos, son portadoras del SOP con una prevalencia de 5% en la población general. Cuarenta a 60% son obesas, 60 a 90% hirsutas, 50 a 90% oligomenorreicas y 55-75% son infértiles. Muchas mujeres con SOP tienen anomalías metabólicas, hasta un 80% presentan resistencia insulínica con hiperinsulinemia

compensatoria, con alteraciones como la acantosis nigricans (por excesivo crecimiento de las células basales de la piel), deficiente transporte de la glucosa intracelular y dislipidemia. Recordemos que éstas aún jóvenes pacientes tienen un aumento de riesgo de diabetes gestacional, diabetes tipo 2 y probablemente mayor riesgo cardiovascular. En casos de marcada androgenización, acantosis nigricans y franca resistencia insulínica (defecto del receptor insulínico o postreceptor), la nueva denominación es la de síndrome HAIRAN (Hyperandrogenic-Insulin Resistant-Acanthosis Nigricans).

Una variante del SOP es la denominada Hipertercosis ovárica la cual debe demostrarse histológicamente (células hiperplásticas de la teca localizadas entre grupos de pequeños folículos atrésicos), las portadoras de esta entidad, presentan valores muy elevados de andrógenos y suprimidos de LH y FSH, diferente al clásico SOP en el cual habitualmente hay una mayor concentración de LH en relación a FSH. Clínicamente la hipertercosis puede simular a un tumor productor de andrógenos tanto en el aspecto de la piel como en los altos niveles de testosterona. El diagnóstico de estas entidades de origen ovárico está dado por el aspecto clínico, la franca alteración menstrual (oligomenorrea), el ultrasonido abdominal o transvaginal si fuese posible en la adolescente así como la evaluación de los andrógenos (testosterona total y libre), LH y FSH, recordando que andrógenos como DHEA-S, son básicamente de origen adrenal, conjuntamente con androstenediona (50% de origen ovárico, 50% adrenal) y los precursores como 17OH progesterona (17OHP) identifican a trastornos enzimáticos adrenales como se observa en la hiperplasia adrenal tardía o no clásica. Debemos recordar que la 17OHP también es producida en el cuerpo lúteo ovárico, por lo cual debe ser medida en la fase folicular (primeros días del ciclo menstrual). Hiperplasia adrenal congénita tardía o No clásica: en poblaciones caucásicas no hebreas, hay alrededor de 1-5 % mujeres con déficit parcial de la 21 hidroxilasa (21-OH) necesaria para la formación de cortisol y los precursores de este paso se acumulan con elevación de 17OHP y androstenediona llevando al adolescente afectado a presentar precozmente hirsutismo, acné y eventualmente alteraciones menstruales aunque no tan

marcadas como en el síndrome SOP. Recordemos que este trastorno enzimático es de origen genético, autosómico recesivo y mucho más frecuente en poblaciones hebreas sobretodo de Europa Oriental. El diagnóstico clásico está dado por los altos valores de 17OHP; más de 200 ng/dl es sugestivo del déficit enzimático.

La prueba con ACTH (Cortrosin o Synacthen) 250ugr endovenoso y medición de 17OHP, 30 y 60 minutos mayor de 1000 ng/dl, ratifica el diagnóstico de la deficiencia adrenal no clásica. Es necesario el estudio genético especializado para el diagnóstico de otros déficits enzimáticos (3 beta hidroxilasa y 11 beta hidroxilasa).

Tumores androgénicos: son poco comunes los tumores virilizantes de origen ovárico o adrenal pero deben sospecharse cuando el hirsutismo progresa rápidamente. Los tumores ováricos productores de andrógenos incluyen tumores de células de Leydig y Sertoli, o de células lipoides, habitualmente de baja malignidad. Los tumores virilizantes acompañados de exceso de corticoides hablan de un origen adrenal (adenomas o carcinomas) y el síndrome de Cushing debe descartarse con las pruebas clásicas de supresión con dexametasona, cortisol libre urinario, ACTH sérica y los estudios con imágenes e isótopos específicos.

Causas Iatrogénicas: el uso exógeno de andrógenos (esteroides anabólicos) en atletas o pacientes (Danazol) con endometriosis, mastalgia o en terapia de reemplazo hormonal en la mujer menopáusica que requieran andrógenos, puede acompañarse de hirsutismo y su lógica detención, mejorará esta sintomatología. Ocasionalmente la utilización de glucocorticoides a largo plazo, puede producir un aspecto "hirsuto" debido al efecto propio de estos esteroides en el desarrollo del pelo y nuevamente debe mejorar al retirarse prudentemente la medicación.

TRATAMIENTO

La adecuada evaluación por el médico dermatólogo es necesaria para integrar un equipo conjuntamente con el ginecólogo y el endocrinólogo y las distintas modalidades de terapia práctica serán discutidas:

1. **Electrólisis:** esta técnica realizada por personal entrenado, es el único método disponible para la eliminación del folículo del pelo terminal y debe ser utilizada cuando la terapia hormonal ha logrado detener la aparición de nuevos pelos terminales después de varios meses de terapia.
2. **Anticonceptivos orales:** la combinación de píldoras conteniendo etinilestradiol y progestágenos de poco valor androgénico, están indicadas tanto en la adolescente como en la mujer adulta en casos de

origen ovárico aunque también pueden ser útiles en las pacientes con hiperplasia adrenal no clásica. Esta medicación a largo plazo, logra suprimir LH y FSH, testosterona total y libre y aumenta usualmente la globulina ligadora de testosterona (SHBG) la cual se une más ávidamente a la testosterona y baja la fracción libre y debe utilizarse durante varios meses sola o asociada a antiandrógenos.

Los anticonceptivos más utilizados incluyen aquellos cuyo progestágeno es el acetato de ciproterona (Diane 35) o el más nuevo conocido como drospirenone (Yasmin). La ciproterona es un antiandrógeno mixto, con importante efecto supresor de FSH y LH y leve efecto supresor de ACTH y por otra parte, interactúa con el receptor androgénico, impidiendo la acción final de la testosterona. La drospirenone está emparentada con la espironolactona, diurético ahorrador de potasio y también con efecto antiandrogénico, este nuevo progestágeno tiene la ventaja adicional del efecto antialdosterona y por lo tanto disminuye la retención de líquidos que a veces se observa con el componente estrogénico de las píldoras anticonceptivas y puede utilizarse tanto en mujeres adultas como en la adolescente.

3. **Antiandrógenos:** el bloqueo parcial del receptor androgénico se puede lograr efectivamente con a): Espironolactona (bloquea además varios pasos enzimáticos de la cascada de los andrógenos ováricos y adrenales y tiene moderado efecto inhibidor de la 5alfa reductasa). A dosis desde 25 mg hasta 100 mg por día en forma continua y en forma única a largo plazo, hay efectos beneficiosos en cualquiera de las formas de hirsutismo (ovárico o adrenal) y es una excelente alternativa al combinarse con la píldora anticonceptiva a largo plazo, con escasos efectos colaterales. Si se utiliza sola en forma continua, ocasionalmente pueden presentarse sangramientos en forma de manchas. En nuestra experiencia no hemos tenido casos de hiperpotasemia ni de poliuria. b): Acetato de ciproterona: ya mencionamos su mecanismo mixto antiandrogénico e inicialmente lo utilizamos en hirsutismo severo ovárico o adrenal pero a dosis de 50 mg/día en forma pura (Androcur) pero luce prudente su asociación a un estrógeno en forma de píldora anticonceptiva (Diane) o asociada 10 días de cada mes a cualquier otra píldora anticonceptiva de combinación. c): Flutamida: este conocido antiandrógeno de efecto puramente bloqueante del receptor androgénico puede utilizarse en cualquiera de las fuentes androgénicas ováricas o adrenales en dosis desde 250 mg hasta 750 mg/día

dependiendo de la severidad del hirsutismo, del acné y de la seborrea concomitante. Tiene la ventaja sobre los anteriores antiandrógenos de no poseer actividad progestacional, por lo tanto no altera el sangrado uterino y debe tenerse precaución con la eventual elevación de las transaminasas hepáticas (esporádico). Puede ingerirse regularmente a largo plazo dependiendo del efecto clínico y después de obtener mejoría clínica significativa con altas dosis, sugerimos mantener una dosis de 250 mg o aun 125 mg diarios, 6-8 meses, descansando varias semanas y luego reiniciando otro ciclo si fuese necesario. Debe protegerse a la mujer en edad reproductiva con medidas anticoncepcionales, debido al riesgo de ambigüedad sexual en un feto masculino.

- 4) Inhibidores de 5 α reductasa: El finasteride es un inhibidor selectivo de la 5 α reductasa frecuentemente utilizado en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y se ha utilizado mucho menos frecuentemente en el hirsutismo y no vemos ventajas sobre los antiandrógenos ya comentados aparte de tener un alto potencial teratogénico sobre un feto masculino.
- 5) Análogos de GnRH: en pacientes muy androgenizadas sobretodo de origen ovárico como sucede en la hipertecosis o en el síndrome HAIRAN, pueden utilizarse los análogos de GnRH para intentar suprimir LH y testosterona pero su alto costo hace poco práctico su uso, aparte de que requerirían adicionar una píldora anticonceptiva de combinación para aminorar el eventual efecto osteopénico ya conocido de estos agonistas.
- 6) Supresión con Corticoesteroides: en pacientes con hiperplasia adrenal no clásica, puede utilizarse una dosis de dexametasona de 0.25 ó 0.5 mg diarios a las 11 pm diario o interdiario en un intento de suprimir los andrógenos adrenales. Igualmente la prednisona 5 a 10mg diarios am o hidrocortisona 15mg diarios am pueden ser útiles. Estimamos que esta terapia sería preferible en pacientes que desean fertilidad y que tienen problemas de anovulación que no responden a los clásicos estimulantes tipo clomifeno.
- 7) Agentes sensibilizadores de la insulina: recientemente se han incorporado drogas como la metformina y la rosiglitazona en pacientes con hiperandrogenismo, hirsutismo e insulinoirresistencia, este grupo incluye básicamente a los portadores de ovarios poliquísticos y el síndrome HAIRAN con curvas alteradas de la tolerancia glucosada y evidente hiperinsulinismo . Se logra mejoría de la respuesta ovulatoria y del hiperinsulinismo y pueden asociarse a las píldoras

anticonceptivas y antiandrógenos previamente mencionados.

RESUMEN

El hirsutismo es frecuente y afecta una buen número de adolescentes quienes adicionalmente presentan seborrea y acné marcado y es notable la mejoría que hemos logrado en pocos meses con los anticonceptivos orales, la flutamida y la espironolactona sin mayores efectos colaterales; debemos insistir en que necesaria la terapia a largo plazo. En la mujer madura donde el SOP conlleva frecuentemente a hirsutismo y alopecia concomitante, la utilización de flutamida es muy útil sola o acompañada de píldoras anticonceptivas así como de sensibilizadores de insulina si hay evidencia adicional de insulinoresistencia. En la mujer de mayor edad es frecuente la alopecia y el hirsutismo que prevalece en el estado menopáusico y la flutamida ofrece una excelente alternativa a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101:995-1007.
2. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine *Fertil Steril* 2006;86(Suppl 4):S241-S247.
3. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Non classic adrenal hyperplasia Current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-5.
4. New M, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera M, et al. Extensive Personal Experience: prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5651-7.
5. Pittaway DE, Maxson WS, Wentz AC. Spironolactone in combination drug therapy for unresponsive hirsutism. *Fertil Steril* 1985;43:878-82.
6. 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;;61:281-7.
7. Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: results of a multicentered Canadian Study. *Fertil Steril* 1986; 4:1015-20.
8. Ibañez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in nonobese adolescents and women. *Hum Reprod Update* 2006; 12:243-52.
9. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:89-94.
10. Orio F, Azziz R Report of the Third Annual Meeting of the Androgen Excess Society San Diego, California, June 3, 2005. *Fertil Steril* 2006;86:1318-20.

11. Murat Inal M, Yildirim Y, Taner E. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus Diane 35 in the treatment of idiopathic hirsutism: a randomized controlled study. *Fertil Steril* 2005;84:1693-7.
12. Carmina E. The spectrum of androgen excess disorders. *Fertil Steril* 2006;85:1582-5.
13. DeLeo V, Morgante G, Piomboni P, Musacchio MA, Petraglia F et al. Evaluation of Effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007;88:113-7