

HIPERANDROGENISMO

Dra. M^a Susana Apablaza , Dr. Jorge Varas

INTRODUCCION

El hirsutismo en la mujer, con o sin acné, es una condición común, que representa un problema cosmético y psicosocial, además de la posible causa clínica subyacente, sobre todo si se presenta en la adolescencia, etapa de la vida en que las manifestaciones son más agudas y en que la repercusión psicológica es mayor al privilegiarse la apariencia externa, siendo un motivo importante de consulta, con grandes expectativas para la solución de su problema.

El hiperandrogenismo corresponde a la manifestación clínica de los niveles aumentados de andrógenos o aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a los niveles de andrógenos . Se caracteriza por la presencia de uno o más de los siguientes signos:

Hirsutismo: Desarrollo de pelo terminal, dependiente de andrógenos, en zonas en que normalmente la mujer no los presenta. Esta definición varía según el origen étnico de la paciente, existen razas como las mediterráneas y medio orientales que tienen más desarrollo de pelo terminal que otras. Tanto o más importante que la magnitud del hirsutismo es el patrón de crecimiento del pelo (18,24,26,27).

Existen tres tipos de pelos:

- a) Lanugo: pelo fino y corto que cubre todo el cuerpo del feto y que en general completa su ciclo de crecimiento antes de que el niño nazca.
- b) Vello: fino, suave, en general no pigmentado, pudiendo cubrir todo el cuerpo con excepción de las palmas de las manos y plantas de los pies.
- c) Pelo terminal: gruesos, de más de 0.5 cm. gruesos , por lo general pigmentados, y con frecuencia rizado o en espiral.

El número total de folículos pilosos se completa antes del nacimiento. La concentración de folículos pilosos por centímetro cuadrado de piel depende de factores genéticos y raciales.

Es importante definir dos condiciones que deben diferenciarse del hirsutismo verdadero:

Pelo no dependiente de andrógenos: corresponde al vello no pigmentado que cubre todo el cuerpo.

Hipertrichosis: corresponde al aumento difuso del pelo corporal total. Puede ser debido al uso de algunas drogas como fenitoína, ciclosporina, o enfermedades como desnutrición, anorexia nerviosa, hipotiroidismo.

Acné: Enfermedad multifactorial que compromete las unidades pilosebáceas de cara y tronco. Los factores más importantes son:

- 1) aumento de la producción sebácea respondiendo a un estímulo hormonal en la adolescencia.
- 2) flora bacteriana aumentada y propia en el acné, principalmente difteroides anaerobios: *Propionibacterium acnes*.
- 3) hipercornificación con taponamiento de los ductos sebáceos favorecido por la hidrólisis de triglicéridos en ácidos grasos libres, por parte del *P. Acnes* y por el acúmulo de sebo por su sobreproducción, con proceso inflamatorio secundario a la ruptura de ductos sebáceos al dermis.

En el acné aislado existe en general una mayor sensibilidad de la glándula sebácea a los niveles circulantes de andrógenos por mayor sensibilidad de la enzima 5α reductasa, que transforma la testosterona a dehidrotestosterona, este último es un potente andrógeno.

Seborrea: Aumento de la producción sebácea, estimulado por andrógenos.

Virilización: Presencia de hirsutismo, habitualmente de rápido desarrollo, asociado a otros elementos como clitoromegalia, calvicie de tipo masculina, enronquecimiento de la voz o aumento de las masas musculares.

PATOGENIA

La producción de andrógenos se realiza a nivel de ovarios, suprarrenales y por conversión periférica. La proporción que aporta cada una de estas fuentes se observa en la Tabla Nº 1.

Tabla Nº 1
Origen de andrógenos en la mujer

	Ovario	Suprarrenal	Periférica	TOTAL
	%	%	%	%
Testosterona	20	30	50	100
Androstenediona	70	30		100
DHE	30	70		100
DHE - S	10	90		100

El grado de hirsutismo está sujeto a factores familiares, raciales que determinan el potencial del folículo piloso de responder a andrógenos, pero en la mayor parte de los casos se debe a una producción excesiva de andrógenos a nivel ovárico o suprarrenal.

ETIOLOGIA

La causa más frecuente de hirsutismo es el Síndrome Ovario Poliquístico, siguiéndole en frecuencia el hirsutismo idiopático, que se caracteriza por la presencia de hirsutismo sin una causa identificable, no asociado a alteración de la ciclicidad menstrual. Los andrógenos generalmente están dentro de rangos normales, y cuando se encuentran elevados lo están en forma leve a moderada. Se atribuye a una mayor sensibilidad de los tejidos periféricos a los andrógenos circulantes. Ambas causas constituyen el 95% de los casos (27).

Causas menos frecuentes, pero importante a tener presente son: Hiperplasia suprarrenal congénita, Síndrome resistencia insulina severa, Tumores ováricos, Hipertecosis, Síndrome de Cushing y Drogas.

DIAGNOSTICO

Clínicamente el hirsutismo se valora con el Score de Ferriman & Gallway (26,27) que se basa en la asignación de puntajes de acuerdo a la cantidad y distribución de pelos terminales en cada una de las 9 zonas del cuerpo en donde es posible su aparición: labio superior, mentón, zona pectoral, mitad superior de la espalda, mitad inferior de la espalda, mitad superior del abdomen, mitad inferior del abdomen, brazos, muslos (Fig. N° 1 y Cuadro N° 1). A cada territorio se le asigna un puntaje que fluctúa entre 0 y 4, correspondiendo el 0 a la ausencia de pelo terminal, con un valor máximo de 36, considerándose normal un score inferior a 6.

Fig. N° 1 A

Cuadro N° 1

PUNTAJE DE FERRIMAN Y GALLWAY PARA EL HIRSUTISMO

	GRADO	DEFINICIÓN
Labio Superior	1	Escasos pelos en margen
	2	Pequeño bigote en margen externo
	3	Bigote hasta mitad de camino desde margen externo
	4	Bigote hasta la línea media
Mentón	1	Escasos pelos aislados
	2	Pelos dispersos con pequeñas concentraciones
	3 & 4	Compromiso total, menos y más compactos
Zona pectoral	1	Pelos periareolares
	2	Con agregado de pelo en línea media
	3	Fusión de estas áreas, cubriendo $\frac{3}{4}$
	4	Cobertura completa
Espalda alta	1	Escasos pelos aislados
	2	Más pelos pero aún aislados
	3 & 4	Compromiso total, menos y compactos
Espalda baja	1	Pelos concentrados en zona sacra
	2	Alguna extensión lateral
	3	$\frac{3}{4}$ de cobertura
	4	Cobertura completa
Abdomen alto	1	Escasos pelos en línea media
	2	Más pelos en línea media
	3 & 4	Cobertura hasta la mitad y completa

Abdomen bajo	1	Escasos pelos en línea media
	2	Línea de pelos en línea media
	3	Banda de pelos en línea media
	4	Pelos en V invertida
Brazos	1	Crecimiento ralo que afecta a $< \frac{1}{4}$ de la superficie
	2	Más que lo anterior, pero aún incompleto
	3 & 4	Cobertura completa, menos y más compactos
Muslos	1, 2, 3, 4	Igual que el brazo

Estudio de laboratorio:

La hiperandrogenemia se encuentra presente en la mayoría de los casos severos de hirsutismo y/o acné, y en cerca de la mitad de los casos leves. Esto debido a la secreción cíclica y episódica de los andrógenos.

♦ *Testosterona total y Testosterona libre:* Los niveles aumentados de andrógenos disminuyen la síntesis de SHBG (6), por lo tanto, el aumento de la testosterona libre se encuentra elevada en forma más frecuente que los niveles de testosterona total en mujeres con hirsutismo o acné, reflejando la real concentración plasmática elevada de andrógenos biodisponibles, sin embargo los métodos de laboratorio utilizados de rutina no son lo suficientemente exactos, por lo que se recomienda su cálculo por una fórmula que considera los valores de testosterona total y SHBG (22).

Más del 96% de la testosterona plasmática circula unida a proteínas transportadoras. SHBG y albúmina son las principales proteínas unidas a esteroides sexuales. Se ha planteado que la testosterona unida a albúmina es bioactiva, pero las evidencias sugieren que solamente el esteroide libre es biodisponible.

Valores de testosterona francamente elevados, (> 350 mg/dl), son patognomónicos de tumor virilizante de ovario o suprarrenal.

♦ *Indice de andrógenos libres:* También se calcula por una fórmula que considera los valores de testosterona total y SHBG ($100 \times \text{testosterona total} / \text{SHBG}$) (6).

♦ *Androstenediona:* Andrógeno predominantemente ovárico, considerado un buen marcador de hiperandrogenemia.

♦ *DHEA-S:* Andrógeno sintetizado en un 90% a nivel suprarrenal. Su mayor utilidad esta dado en que ante la sospecha clínica de un tumor productor de andrógenos, niveles muy elevados (> 600 ug/dl) sugiere tumor suprarrenal.

Un exponente de la actividad de la enzima 5α reductasa es el glucurónido de 3α androstenediol. Su utilidad clínica está en estudio (26,27).

Será necesario la realización de otros exámenes dependiendo del contexto en que se encuentre el hiperandrogenismo en la paciente evaluada.

TRATAMIENTO

Si el hiperandrogenismo es parte de una patología de base, se manejará de acuerdo a ese contexto. En este artículo nos limitaremos a hablar del manejo específicamente del hiperandrogenismo.

El tratamiento médico consiste en el bloqueo de la acción de andrógenos a nivel periférico o la supresión de la secreción de andrógenos ovárico o suprarrenal (9,18, 25, 26, 27).

Antiandrógenos: Compuestos que antagonizan al receptor de andrógenos en los tejidos blancos, como el folículo piloso y la glándula sebácea. Se clasifican en los de origen esteroidal (espironolactona y acetato de ciproterona) y los no esteroidales (flutamida), incluyéndose en este grupo al finasteride, que inhibe la enzima 5α reductasa, pese a que en estricto rigor no es un antiandrógeno propiamente tal, ya que no bloquea el receptor de andrógenos (18).

Esteroidales:

* **Espironolactona:** Es un Antagonista de la aldosterona. Tradicionalmente se ha utilizado como antihipertensivo, pero con efecto antiandrógeno, siendo el de mayor uso en Estados Unidos. Su acción la ejerce a través de la inhibición de la enzima P 450 c 17, lo que provoca una disminución en la síntesis de andrógenos; bloqueo del receptor de andrógenos y un efecto inhibitorio leve de la enzima 5α reductasa. Efectos colaterales transitorios: polidipsia, poliuria, cefalea, y, por poseer una acción progestativa débil, puede generar spotting o alteración de ciclicidad menstrual. Dosis recomendada para el hirsutismo: 100 mg/día hasta un máximo de 200 mg/día, y para el acné aislado puede bastar con 50 mg/día. Las alteraciones de sangrado se presentan con dosis mayor de 100 mg/día, que se puede solucionar adicionando un anticonceptivo oral, que de hecho debe hacerse si la paciente esta expuesta al riesgo de embarazo, potenciando, además, el efecto antiandrogénico (1,2,4,27).

* **Acetato Ciproterona:** Progestina sintética. De uso frecuente, asociado a etinil estradiol, con efecto anticonceptivo como beneficio adicional. Posee efecto antiandrogénico y antigonadotrófico. Inhibe en forma competitiva el receptor de andrógenos y disminuye la actividad de la enzima 5α reductasa. Por su efecto antigonadotrófico disminuye los niveles de LH y por tanto el estímulo sobre las células de la teca y síntesis de andrógenos. Además, por el estrógeno asociado aumenta la síntesis de SHBG y por tanto disminución de la testosterona libre. Regula los ciclos en caso de que estos estén alterados (18,25,27).

No esteroidales:

* **Flutamida:** Actúa como 2 hidroxiflutamida, bloqueando el receptor de andrógenos. Tiene como efecto colateral la hepatotoxicidad, cuya incidencia descrita en la literatura y que no excede del 0.18% (11,13,19,23).

Se han reportado casos a la FDA, entre Febrero de 1989 y Diciembre de 1994, de 20 muertes y 26 hospitalizaciones por hepatotoxicidad en pacientes tratados con Flutamida por cáncer de próstata, la mayoría con dosis estándar de 750 mg/ día. Sólo una paciente de ese grupo correspondía a una mujer que fue tratada por alopecia y seborrea con dosis de Flutamida de 1000 mg/ día, requiriendo hospitalización por hepatotoxicidad. La duración del tratamiento hasta el inicio de los síntomas fluctuó entre los 5 a 300 días, con un promedio de 3 meses. Las autopsias en 6 casos revelaron necrosis hepática masiva como el rasgo predominante (12).

En publicaciones posteriores se informa sobre una muerte más, por toxicidad hepática en paciente que se encontraba en tratamiento por cáncer de próstata y 3 casos de pacientes mujeres que la recibieron por hirsutismo, presentando hepatotoxicidad con dosis conocida en 2 de ellas de 500 mg/ día, una correspondió a la adolescente de 14 años que aproximadamente a los tres meses de tratamiento presentó falla hepática fulminante, que requirió trasplante hepático, que tuvo una evolución adecuada (7,12,17,21).

En la Unidad de Ginecología Infanto-Juvenil del Hospital El Salvador una paciente de 18 años que consultó en Julio de 1998, fue tratada por acné con Flutamida en dosis que fluctuaron entre los 500 y 750 mg/ día (la última dosificación sólo por 6 semanas, a partir del segundo mes de tratamiento). Presentó una Hepatitis aguda al sexto mes, con evolución posterior adecuada.

Un estudio en ratas confirmó que produce toxicidad en los hepatocitos como resultado de una acción a nivel de la enzima citocromo P450, inhibiendo además la respiración mitocondrial y la formación de adenosin trifosfato (12).

Se ha comprobado la efectividad de dosis de 250 mg/día en pacientes con hirsutismo y/o acné, no existiendo publicaciones de hepatotoxicidad (13, 19,23).

La Flutamida es un potente hepatotóxico en ciertos pacientes, con riesgo de muerte, por lo que Wallace C. and col. y Andrade R. And col. sugieren no utilizarla en pacientes con condiciones benignas como hirsutismo (7,21).

* **Finasteride:** Es un azasteroide, inhibidor competitivo (activo por vía oral) específico de la enzima 5 α reductasa, isoenzima tipo 2, pero también inhibe a la tipo 1. La conversión de testosterona en dihidrotestosterona es esencial para algunos efectos androgénicos. La inhibición de la 5 α reductasa debe bloquear de modo selectivo el efecto de los andrógenos en tejidos (próstata, folículos pilosos), en los cuales la producción continua de dihidrotestosterona es esencial. Varios estudios han demostrado que la administración de 5 mg/día es seguro y efectivo en el manejo del hirsutismo idiopático y del hirsutismo asociado a SOP (8,10,14,27).

Supresión ovárica:

* **Anticonceptivos orales:** Frenación de LH, con lo que disminuyen el estímulo sobre las células de la teca interna, con disminución de la síntesis de andrógenos, y por el estrógeno aumento de SHBG, disminuyendo la testosterona libre. Importante utilizar aquellos con progestágenos de tercera generación (desogestrel, gestodeno, el primero con mayor índice de selectividad (20) sin efecto androgénico a dosis que inhiben la ovulación, y a nivel del metabolismo de los lípidos con efectos benéficos al elevar las lipoproteínas de alta densidad y disminuir las de baja densidad (16). Además del efecto anticonceptivo adicional, útil en pacientes expuestas al riesgo de embarazo, regula ciclos menstruales en caso de que estén alterados (16,18,20,27).

Supresión suprarrenal:

* **Glucocorticoides:** Efectivos para disminuir los andrógenos suprarrenales en dosis nocturna de 0.25- 0.5 mg. Reservados exclusivamente para el manejo de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita, siendo necesario generalmente adicionar un antiandrógeno, para potenciar el efecto (18,27).

La terapia antiandrogénica es efectiva sólo para el vello nuevo, por lo tanto, es importante la terapia adjunta que puede ser depilación tradicional, electrólisis o depilación con láser, últimas dos supuestamente definitivas.

En general la reducción del hirsutismo empieza a ser evidente después de los 6 meses de tratamiento, siendo más rápida (semanas) en el caso de acné y seborrea.

Los antiandrógenos están contraindicados en el embarazo, ya que impiden la normal masculinización del feto masculino (pseudo-hermafroditismo masculino), por lo que en aquellas pacientes que estén con actividad sexual se debe agregar un método anticonceptivo, a menos que para el manejo del hiperandrogenismo se halla optado por uno de ellos.

BIBLIOGRAFIA

1. Corvol P, Michaud A, Menard J. Antiandrogenic effect of spironolactones: Mechanism of action. *Endocrinology*, 1975; 97: 52.
2. Shapiro G, Evron S. A novel use of spironolactone: Treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980; 51: 429.
3. **Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinim in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980; 50: 113.**
4. Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SCC. Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA*, 1982; 247: 1295.
5. **Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J, et al. Adrenal androgen hyperresponsiveness to ACTH in women with acne and/ or hirsutism: Adrenal**

enzyme defects and exaggerated adrenarche. J Clin Endocrinol Metab, 1986; 62: 840.

6. Colin Selby: Sex hormone binding globulin: origin, function and clinical significance. Ann Clin Biochem 1990; 27: 532-541.

7. Wallace C; Lalor E. A; Chik C. L : Hepatotoxicity complicating flutamida treatment of hirsutism. Annals of Internal Medicine, 1993; 119 (11): 1150.

8. Moghetti P, Castello R, Magnani CM, et al. Clinical and hormonal effects of the 5 α reductasa inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. J Clin Endocrinol Metab, 1994; 79: 1115.

9. Cara J, Rosenfield R: Androgens and the Adolescent Girl. En: Sanfilippo. Pediatric and Adolescent Gynecology. 1994; 250- 277.

10. Fruzzetti F, GeLorenzo D, Parrini D, et al. Effects of Finasteride, a 5 α reductase inhibitor, on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. J Clin Endocrinol Metab, 1994; 79: 831.

11. Dodin-S, Faure-N, Cedrin-I, Mechain. C, Turcot- Lemay-L, Guy-J, Lemay-A. Clinical efficacy and safety of low-dose flutamide alone and combined with an oral contraceptive for the treatment of idiopathic hirsutism. Clin- Endocrinol- Oxf, 1995; 43(5): 575-82.

12. Wysowski- DK; Fourcroy-JL: Flutamide hepatotoxicity. The Journal of Urology, 1996; 155: 209-212.

13. Muderris-II; Bayram-F; Sahin-Y; Kelestimur-F; Tutus-A; Ayata-D: The efficacy of 250 mg/day flutamide in the treatment of patient with hirsutism. Fertil- Steril, 1996; 66(2): 220-2.

14. Tolino A, Petrone A, Sarnacchiaro F, et al. Finasteride in the treatment of hirsutism: New therapeutic perspectives. Fertil Steril, 1996; 66:61.

15. Moghetti P, Tosi F, Castello R, Magnani CH, Negri C, Brun E et al. The Insulin Resistance in Women with Hyperandrogenism Is Partially Reversed by Antiandrogen Treatment: Evidence That Androgens Impair Insuli Action in Women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,1996; 81(3): 952-960.

16. Phillip G. Stubblefield. Planeación familiar. En: Ginecología de Novak. 12^a edición. 1996; 227-278.

17. Guzman- Martinez- Valls- PL; Ferrero- Doria- R; Morga- Egea- JP. Liver failure caused by flutamide. Actas- Urol. Esp. 1997; 21(3): 278-82.

18. Rittmaster RS. Hirsutism. Lancet, 1997; 349: 191-95.

19. Muderris-II; Bayram-F; Sahin-Y; Kelestimur-F: A comparison between two doses of flutamide (250 mg/ d and 500 mg/d in the treatment of hirsutism. Fertil- Steril, 1997; 68 (4): 644-7.

20. Lammers P, Blumenthal P, Huggins G: Developments in Contraception: A Comprehensive Review of Desogen® (Desogestrel and Ethinyl Estradiol). Contraception 1998; 57: 1S- 27S.

21. Andrade- RJ; Lucena- MI; Fernandez- MC; Suarez- F; Montero- JL; Fraga- E; Hidalgo- F: Fulminant liver failure associated with flutamide therapy for hirsutism. The Lancet, 1999; 353: 983.

22. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman J. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999; 84(10): 3666-3672.

23. Wang- Hs; Wang- TH; Soong-YK: Low dose flutamide in the treatment of acne vulgaris in women with or without oligomenorrhea or amenorrhea. Chang- Keng- I- Hsueh- Tsa- Chih, 1999; 22(3): 423-32.
24. Paus R, Cotsarelis G. The Biology of Hair Follicles. The new England Journal of Medicine, 1999; 341(7): 491-497.
25. Apablaza S: Síndrome ovario poliquístico. Rev SOGIA 2000; 7(2): 50-56.
26. Emans. Laufer. Goldstein: Anomalías endocrinas relacionadas con hirsutismo. En: Emans. Laufer. Goldstein. Ginecología en Pediatría y la Adolescente. IV edición (en español). 2000; 203-232
27. Arteaga E, Campusano C, Villaseca P: Formas de hiperandrogenismo en la mujer. En: Endocrinología clínica- José Adolfo Rodríguez Portales. C. 2000; 355-362.