

## HIRSUTISMO: APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

*Elsy M. Velázquez Maldonado.*

Unidad de Endocrinología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(3): 168-178

### RESUMEN

El hirsutismo es una endocrinopatía frecuente en mujeres en edad reproductiva, caracterizada por un crecimiento excesivo del vello corporal en áreas dependientes de andrógenos, con diferentes grados de severidad y percepción subjetiva. Clínicamente el hirsutismo es un reflejo de la concentración local y circulante de andrógenos y de la sensibilidad de la unidad pilo-sebácea a los mismos. Esta revisión se enfocará en la fisiopatología, etiología, diagnóstico diferencial y tratamiento del hirsutismo.

**Palabras clave:** Hirsutismo

## HIRSUTISM: APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT

### ABSTRACT

Hirsutism is a common endocrinopathy among women of reproductive age characterized by the excessive growth of body hair in androgen-dependent areas with different grades of severity and subjective perception. Hirsutism is an expression of circulating and local androgen concentrations and the sensitivity of the pilosebaceous unit to androgens. This review will focus on the pathophysiology, etiology, differential diagnosis and treatment of hirsutism.

**Key word:** Hirsutism

### INTRODUCCIÓN

El hirsutismo es un problema clínico frecuente que afecta entre el 5-15% de las mujeres<sup>1</sup>, caracterizado por un crecimiento excesivo del vello corporal terminal con un patrón masculino, en áreas corporales con dependencia androgénica. Aunque el hirsutismo es asociado generalmente con hiperandrogenemia, la mitad de los pacientes con grados leves de esta condición tienen concentraciones normales de andrógenos; sus causas pueden variar entre factores relacionados a la

etnicidad, condiciones o enfermedades básicas y enfermedades complejas. Las endocrinopatías asociadas con hiperandrogenismo incluyen principalmente el síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ), la hiperplasia adrenal congénita no clásica (HACNC) y las neoplasias secretantes de andrógenos. Existe generalmente discordancia entre el paciente y el clínico en relación a la percepción clínica del hirsutismo<sup>2</sup> e independientemente de su etiología, puede causar impacto psicológico como depresión y problemas cosméticos importantes que afectan la calidad de vida de la paciente<sup>3</sup>.

---

Artículo recibido en: Junio 2016. Aceptado para publicación en: Julio 2016.  
Dirigir correspondencia a: Elsy Velázquez Maldonado. Email: elsy.velazquez@gmail.com

## FISIOPATOLOGÍA

El desarrollo de hirsutismo requiere de la presencia de una unidad pilo-sebácea con sensibilidad a los andrógenos, la cual es determinada genéticamente y varía de acuerdo a la raza y etnicidad, con una densidad más baja en la población de Asia Oriental respecto a la raza blanca o negra<sup>4</sup>. El folículo piloso es un órgano muy dinámico con una gran capacidad de regeneración; el ciclo funcional del vello incluye su crecimiento, regresión y eventos de remodelación tisular. El ciclo de crecimiento se desarrolla en tres fases: anágena, periodo de crecimiento rápido; telógena, periodo de reposo relativo y catágena, etapa de regresión mediada por apoptosis<sup>5</sup>. El hirsutismo surge como una prolongación de la fase anágena, durante la cual ocurre el crecimiento y pigmentación del vello y su transformación hacia pelo terminal. Esta alteración es consecuencia de un aumento en la producción o en la sensibilidad periférica a la acción de los andrógenos, principalmente la testosterona (T) y la dihidrotestosterona (DHT)<sup>6</sup>. La DHT es el andrógeno que actúa sobre el folículo piloso para producir el vello terminal. Esta hormona se deriva de la circulación y conversión local a partir de su precursor, la testosterona. La actividad de la 5 $\alpha$ -reductasa puede variar de acuerdo a la etnicidad<sup>7</sup> y aumenta por acción de los andrógenos, factor de crecimiento insulino similar 1 (IGF -1) e insulina<sup>8</sup>; la hormona de crecimiento también estimula directamente la unidad pilo-sebácea por regular la producción de IGF -1<sup>8-9</sup>. El receptor androgénico al ser activado por la testosterona o DHT promueve la transcripción génica que conduce a un aumento tanto en la tasa de mitosis de las células de la matriz como en el diámetro y pigmentación de la columna de queratina con la subsiguiente conversión de vello fino a terminal<sup>10</sup>.

La concentración periférica de andrógenos depende de su síntesis y depuración. La ACTH estimula la síntesis de todos los andrógenos en la corteza adrenal y la LH e insulina estimulan la producción ovárica de testosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona (DHEA). La biosíntesis de novo de los andrógenos se inicia a partir del colesterol e implica el funcionamiento de proteínas

regulatorias de enzimas que incluyen la citocromo P450-20,22 desmolasa, citocromo P450 17 $\alpha$ -hidroxilasa/17,20 liasa y 3 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa que son responsables de las fases iniciales de la esteroidogénesis desde colesterol hasta DHEA; la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa y 5 $\alpha$ -reductasa catalizan la conversión de androstenediona a testosterona y dihidrotestosterona respectivamente<sup>6</sup>. Debe destacarse que la glándula sebácea y el folículo piloso también contienen las enzimas necesarias para la biosíntesis y metabolismo de los andrógenos<sup>11</sup>, por tanto, la severidad del hirsutismo con frecuencia no se correlaciona con las concentraciones circulantes de los mismos.

La mayor parte de la testosterona circulante se encuentra ligada a la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG), la cual es regulada positivamente por los estrógenos y hormonas tiroideas y negativamente por los andrógenos e insulina. La biodisponibilidad androgénica periférica depende solo de la concentración de la testosterona libre o la unida a la albúmina, por tanto, la concentración de SHBG puede modular esta biodisponibilidad y en consecuencia, contribuir a las manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo<sup>10</sup>. La testosterona circulante en la mujer se origina principalmente de la conversión periférica (50%) de otros esteroides y el resto se produce en los ovarios y glándula adrenal en partes iguales (25%)<sup>12</sup>. El hirsutismo refleja la interacción entre la concentración de andrógenos circulantes, concentración local de andrógenos y sensibilidad del folículo piloso a los andrógenos.

## EPIDEMIOLOGÍA

El hirsutismo afecta aproximadamente el 10% de las mujeres en Estados Unidos, con prevalencia similar en el Norte de Europa. No hay datos publicados sobre su frecuencia en Venezuela. La etnicidad afecta significativamente el crecimiento de vello terminal. Es bien conocido que mujeres procedentes del Sur de Europa - Mediterráneo tienen mayor cantidad de vello terminal. Estas variaciones étnicas pueden estar relacionadas con la actividad de la 5 $\alpha$ -reductasa. La edad de

inicio del hirsutismo depende de la etiología, las causas no neoplásicas generalmente se inician en la pubertad mientras que las causas tumorales se inician en la edad media de la vida o en personas mayores.

## EVALUACIÓN CLÍNICA

La evaluación diagnóstica incluye la historia clínica, evaluación del perfil hormonal - metabólico y la confirmación de la función ovulatoria.

La historia clínica es relevante y debe registrar los antecedentes familiares y un examen físico exhaustivo a fin de determinar la causa del hirsutismo. Este debe diferenciarse de la hipertrichosis, la cual implica un aumento del crecimiento del vello corporal, localizado o generalizado, no relacionado a las áreas corporales con dependencia a la acción androgénica. Es importante conocer si el crecimiento excesivo del vello comenzó antes o después de la pubertad y si este fue de inicio rápido; además debe registrarse la historia menstrual y reproductiva y cambios sugestivos de virilización como engrosamiento de la voz, aumento de la masa muscular, atrofia mamaria y cambios en la piel, así como también, la medicación previa recibida.

El examen físico debe determinar la distribución y grado de severidad del vello, lo cual se realiza con la escala de Ferriman -Galwey (FG) (Fig. 1) modificada, la cual incluye la distribución del vello corporal con puntuación creciente 1 a 4 en áreas andrógeno - dependientes como bigote, mentón, tórax, línea abdominal superior e inferior, brazo, muslos y parte superior e inferior de la espalda (región glútea)<sup>13</sup>. De acuerdo a esta escala, se considera como leve una puntuación < 15 puntos, moderado: 16 -25 puntos y severo: > 25 puntos; sin embargo, el punto de corte para la definición de hirsutismo varía de acuerdo a los diferentes grupos étnicos, con valores más bajos en poblaciones asiáticas y más altos en la población hispana, mediterránea y del medio oriente. Poco se conoce sobre la prevalencia de hirsutismo en mujeres latinoamericanas; estudios realizados en Chile y Colombia sugieren un punto de corte  $\geq 5^{14}$

y  $\geq 6^{15}$  respectivamente. Se podrían sugerir estos puntos de corte para el diagnóstico de hirsutismo en mujeres venezolanas ya que compartimos características raciales similares. En caso de no tener valores propios, la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Ovarios Poliquísticos sugiere un punto de corte > 8 para la mujer Blanca, Negra y del Sureste Asiático y un valor > 3 para mujeres de Asia Este<sup>16</sup>.

En mujeres con puntuación  $\geq 15$  se recomienda evaluar la presencia de signos de virilización como clitoromegalia, acné, engrosamiento de la voz, calvicie y pérdida del contorno femenino típico. La progresión rápida con virilización es sugestiva de tumor ovárico o suprarrenal mientras que el inicio peripuberal con progresión lenta y sin virilización orientan hacia el SOPQ, hiperandrogenismo idiopático o deficiencia enzimática adrenal. La palpación abdominal y bimanual debe realizarse para identificar tumores palpables. También debe registrarse la presencia de estrías o acantosis nigricans, galactorrea u otros signos característicos de síndrome de Cushing o enfermedad tiroidea. En cualquier paciente con inicio rápido de hirsutismo, virilización y/o tumor abdomino-pélvico, debería programarse plan diagnóstico para descartar tumor secretante de andrógenos.

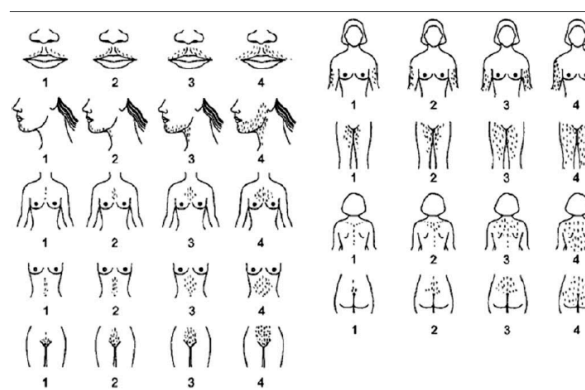


Fig. 1. Escala de Ferriman-Galwey Modificada<sup>13</sup>

## EVALUACIÓN DE LABORATORIO

El perfil hormonal incluye la cuantificación sérica de la testosterona total, SHBG y DHEAS. La determinación de testosterona libre es 50% más sensible que la testosterona total pero es más

costosa y no se encuentra disponible en muchos laboratorios. Con el valor de la SHBG se puede calcular el índice de andrógeno libre (IAL:  $100T/SHBG$ )<sup>17-19</sup>. Un valor basal de testosterona total > 200 ng/dL o DHEAS  $\geq 600$   $\mu\text{g/dL}$  puede orientar hacia la búsqueda de una neoplasia ovárica o adrenal. Los adenomas adrenales pueden producir testosterona mientras que los carcinomas producen adicionalmente DHEAS. La administración de dexametasona suprime usualmente la concentración de DHEAS y cortisol en casos no neoplásicos pero nunca en los casos neoplásicos<sup>20</sup>. Estudios adicionales incluyen las pruebas de función tiroidea, prolactina y 17-OH-progesterona (17 OH-P) plasmática. Si se sospecha un síndrome de Cushing se debe realizar la cuantificación

de cortisol libre urinario, pruebas de supresión con dexametasona o cuantificación del cortisol plasmático nocturno. Si la concentración basal de 17OH-P en fase folicular es mayor de 200 ng/dL debe realizarse la prueba de estimulación con ACTH (0,25 mg IV) con determinación de 17OH-P a los 0 y 60 minutos post estímulo para descartar hiperplasia adrenal congénita<sup>21</sup>. Un valor post estímulo  $\geq 10$  ng/dL es compatible con el diagnóstico de HAC no clásica<sup>22</sup>. Los casos de hirsutismo leve o moderado, hiperandrogenismo y anovulación crónica orientan hacia el diagnóstico de SOPQ.

La figura 2 muestra un algoritmo para facilitar el diagnóstico diferencial del hirsutismo.

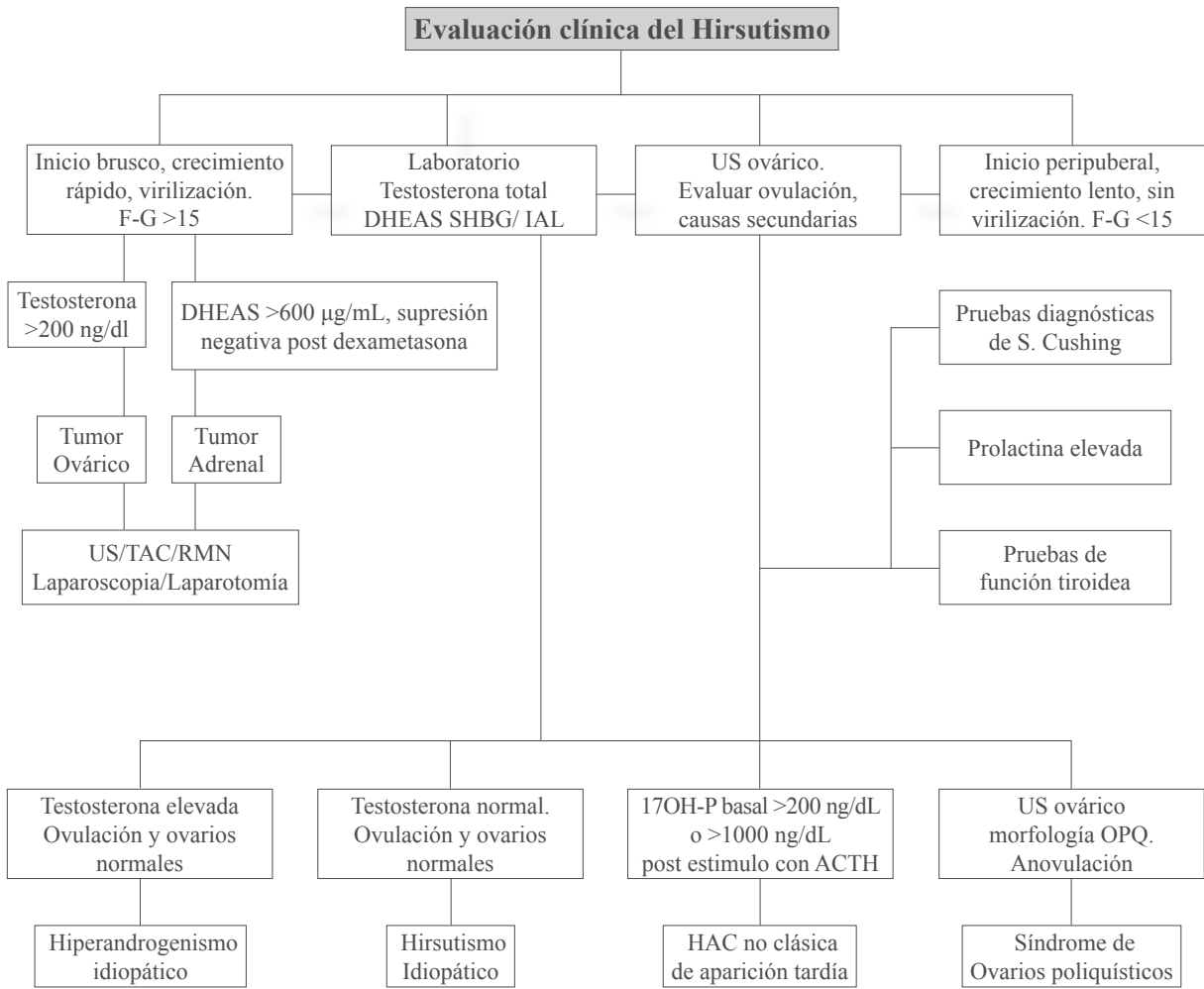


Fig. 2. Algoritmo de evaluación clínica del hirsutismo

## EVALUACIÓN METABÓLICA

En conocimiento de las anormalidades metabólicas asociadas al SOPQ, se ha sugerido que en estas pacientes se debe incluir la medida de la circunferencia abdominal e índice masa corporal, presión arterial, perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, colesterol de la lipoproteína de alta densidad - cHDL) y la prueba de tolerancia a la glucosa oral con 75g (PTGO) para descartar alteraciones de la tolerancia a los carbohidratos. Esta prueba es especialmente recomendada en pacientes con obesidad o en pacientes delgadas con otros factores de riesgo: edad  $\geq 40$  años, historia de diabetes gestacional o historia familiar de diabetes mellitus tipo 2. No es necesaria la cuantificación de insulinemia durante la PTGO<sup>16</sup>.

## EVALUACIÓN IMAGENOLÓGICA

El ultrasonido es de utilidad para el diagnóstico del SOPQ. Según los criterios de Rotterdam 2004 y Sociedad de Hiperandrogenismo y OPQ, el diagnóstico morfológico de SOPQ incluye la presencia de 12 o más folículos entre 2-9 mm de diámetro o un volumen ovárico  $\geq 10$  ml<sup>16</sup>. La RMN o TAC podrían ser de mayor utilidad para el diagnóstico de neoplasias adrenales.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL HIRSUTISMO

El SOPQ es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva y representa el 72 - 82% de los casos de hirsutismo<sup>23</sup>. Clínicamente se diagnostica con dos de los siguientes tres criterios: oligo - anovulación, manifestaciones clínicas o bioquímicas de hiperandrogenemia y morfología ovárica<sup>24</sup>; puede asociarse con anormalidades metabólicas como obesidad, resistencia a la insulina, disglucemia, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia<sup>25</sup>. Debe realizarse diagnóstico diferencial con varias patologías (Tabla I).

**Hirsutismo Idiopático:** se define como la presencia de hirsutismo en mujeres sin trastornos menstruales, morfología ovárica normal, concentración normal de andrógenos y ausencia de otras

endocrinopatías. Representa el 4 - 8% de los casos<sup>26,27</sup>. En estas pacientes se ha demostrado un aumento en la actividad de la 5 $\alpha$ -reductasa a nivel de la unidad pilo-sebácea con aumento en la concentración local de DHT<sup>9</sup>.

**Tabla I.** Diagnóstico Diferencial del Hirsutismo

Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOPQ)
Hiperandrogenemia Idiopática
Hiperplasia adrenal congénita no clásica
Síndromes de resistencia a la insulina: tipo A, síndromes de distrofia parcial familiar
Tumores secretantes de andrógenos
Acromegalia
Síndrome de Cushing
Iatrogénica: esteroides anabolizantes

**Hiperandrogenemia idiopática:** representa el 6-15% de los casos de hirsutismo. Se caracteriza por normalidad menstrual, ovarios de apariencia normal a la ultrasonografía y concentraciones elevadas de andrógenos sin otra causa explicable<sup>26</sup>.

**Hiperplasia adrenal congénita no clásica:** es la causa adrenal más frecuente de hiperandrogenismo. Es un trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones en el gen CPY21A2 que resulta en una disminución de la actividad de la enzima 21 hidroxilasa<sup>21</sup>, particularmente en grupos étnicos de riesgo alto como los Judíos Askenazi, población Hispánica y Eslava. De acuerdo al grupo étnico o racial, representa el 1,6-10% de los casos de hirsutismo<sup>26</sup>. El inicio es típicamente tardío con disfunción menstrual, oligo-anovulación e infertilidad. El laboratorio reporta concentración plasmática elevada de 17OH-P basal y post estímulo con ACTH. El defecto enzimático más común es la deficiencia de la 21-hidroxilasa con síntesis subnormal de cortisol y acumulación de esteroides androgénicos, con diferentes fenotipos relacionados a la severidad del desorden enzimático. La forma clásica generalmente se diagnostica al nacimiento por ambigüedad sexual y trastornos hidroelectrolíticos con pérdida de sal<sup>22</sup>.

Los **tumores secretantes de andrógenos** representan el 0,2 - 0,6% de los casos de hirsutismo<sup>10</sup>.

Clínicamente se manifiestan con hirsutismo de inicio brusco, progresión rápida y virilización<sup>28</sup>; con frecuencia puede palpase una tumoración abdominal o pélvica correspondiente a un tumor ovárico o adrenal. En estos casos la concentración basal de testosterona es usualmente  $\geq 200$  ng/ml<sup>26</sup>.

La **hipertecosis** del estroma ovárico es una condición poco frecuente; se asocia con hirsutismo y virilización. Las células de la teca ovárica secretan grandes cantidades de testosterona y DHT. La concentración sérica de progesterona y 17OH-P también se encuentra elevada. A pesar de que la concentración de LH y FSH es normal, se ha reportado aumento de la bio-actividad de la LH; además, también se ha descrito hiperinsulinismo, el cual contribuye a la hiperproducción androgénica ovárica<sup>29,30</sup>.

**Acromegalia:** raramente se presenta como hirsutismo aislado<sup>31</sup>. Clínicamente se presenta con prognatismo, deformidad fronto-temporal, ensanchamiento de manos y pies, engrosamiento de la voz, hiperhidrosis y facies característica, en asociación con concentraciones elevadas de hormona de crecimiento y de IGF-1 y evidencia imagenológica de adenoma hipofisario.

El **síndrome de Cushing**, además del hirsutismo, se presenta con hipertensión arterial, obesidad central, cara de luna llena, estrías rojas, debilidad muscular, acné y alteraciones metabólicas (diabetes mellitus o disglucemia) y elevación de la concentración urinaria de cortisol. El aumento de producción androgénica puede ser dependiente de ACTH hipofisaria o ectópica o debida a un carcinoma adrenal<sup>32</sup>.

La **hiperprolactinemia** es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes y se presenta raramente con hirsutismo aislado<sup>8</sup>. Clínicamente se manifiesta por amenorrea, galactorrea e infertilidad, asociado a un valor elevado de prolactina sérica. La prolactina tiene receptores en las 3 capas de la corteza adrenal y su estimulación aumenta la producción androgénica, principalmente de DHEAS, por inhibir la actividad de la

3 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa<sup>10,33</sup>; además, se ha demostrado que la prolactina tiene un efecto directo sobre la unidad pilo-sebácea a través de su receptor específico<sup>8</sup>.

El **hipotiroidismo** se presenta raramente con hirsutismo. La hormona tiroidea estimula la síntesis hepática de SHBG y con ello disminuye la concentración de testosterona libre y su biodisponibilidad<sup>10</sup>. La hiperprolactinemia asociada al hipotiroidismo puede contribuir también al desarrollo de hirsutismo<sup>35</sup>.

Los **síndromes de resistencia a la insulina** asociados con hiperandrogenismo y acantosis nigricans son poco frecuentes y se deben a mutaciones en los genes que regulan la acción de la insulina y metabolismo del tejido adiposo<sup>35</sup>. La hiperinsulinemia causa hiperandrogenismo ovárico por actuar en las células de la teca a través del receptor del IGF-1 y disminuir la síntesis de SHBG con el subsiguiente aumento en la concentración de testosterona libre.

Algunos **fármacos** también pueden ser causa de hirsutismo como se muestra en la Tabla II<sup>36</sup>.

**Tabla II.** Fármacos asociados con hipertricosis e hirsutismo<sup>36</sup>

	Hirsutismo	Hipertricosis
Aripazole	Interferon alfa	Acitretin
Bimatoprost	Isotretinoín	Acido Azelaico
Bupropion	Lamotrigine	Cetirizine
Carbamazepina	Leuprolide	Citalopram
Clonazepam	Mycofenilato	Corticoesteroides
Corticoesteroides	Olanzapina	Ciclosporina
Ciclosporina	Paroxetine	Etonorgestrel
Dantrolene	Pregabalina	Fenitoina
Diazoxido	Progestinas	
Donepezil	Selegiline	
Estrógenos	Tracolimus	
Eszopicone	Testosterona	
Zonisamide	Tiagabine	
Fluoxetine	Trazodone	
Venlafaxina		

Physician Desk Reference Web side. Accessed april 01 2014.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del hirsutismo depende de la percepción subjetiva de la paciente, de la severidad de la condición y de la etapa reproductiva en que se presenta. Muchas mujeres que consultan por hirsutismo no muestran alteraciones hormonales ni metabólicas. En la Tabla III se muestran las modalidades terapéuticas.

**Tabla III.** Tratamiento del hirsutismo

<b>Terapia farmacológica</b>
<b>Terapia supresiva</b>
Contraceptivos orales
Glucocorticoides
Análogos de GnRH
Estatinas
<b>Antiandrógenos</b>
Espironolactona
Flutamida
Acetato de ciproterona
<b>Inhibidores de la 5<math>\alpha</math>-reductasa</b>
Finasteride
<b>Sensibilizadores de Insulina</b>
Metformina
Pioglitazona
<b>Métodos mecánicos</b>
Laser
Electrólisis
Eflornitina

**Supresión ovárica:** La supresión ovárica puede ser obtenida a través del uso de anticonceptivos orales (ACO) o agonistas del GnRH.

Los ACO se consideran como agentes de primera línea para el tratamiento del hirsutismo. Por su componente de progesterona disminuyen la producción androgénica al suprimir la secreción de LH; por su contenido estrogénico aumentan la producción hepática de SHBG y en consecuencia, disminuyen la concentración de testosterona libre<sup>10</sup>. Las combinaciones de baja dosis solo suprimen el pico de LH y en consecuencia, no suprimen totalmente la síntesis ovárica de andrógenos. También se ha demostrado que los

ACO disminuyen la producción androgénica adrenal<sup>37</sup>. Se ha sugerido que la cuantificación de testosterona y FSH durante la terapia con ACO podría ser útil para evaluar la eficacia de la supresión ovárica<sup>38</sup>. La mejor elección para tratar el hirsutismo son las píldoras que contienen 30  $\mu$ g de etinil estradiol y 1 mg de progestina, particularmente las que tienen acción débil como la Ciproterona, Drospirenona, Gestodeno, Desogestrel, Clormadinona o Norgestimate; se recomienda evitar el uso de las combinaciones que contengan progestinas más androgénicas como el Levonorgestrel ya que podría causar empeoramiento del hirsutismo. Estos agentes tienen el beneficio adicional de regularizar el ciclo menstrual y prevenir la hiperplasia endometrial. Es importante señalar que los ACO aumentan el riesgo de trombosis venosa profunda, incluyendo los que contienen drospirenona<sup>39</sup>, por esta razón, muchas veces se prefiere utilizar combinaciones con concentraciones bajas de estrógenos.

**Glucocorticoides:** Los glucocorticoides se usan a largo plazo para el tratamiento específico de las formas virilizantes de hiperplasia adrenal congénita. La administración de corticoesteroides en dosis baja disminuye la producción androgénica adrenal sin afectar sustancialmente la síntesis de cortisol. El reemplazo con hidrocortisona se inicia en dosis de 12 - 15 mg/m<sup>2</sup>, aumentar cada semana hasta lograr una concentración de 17OH-P entre 300 - 500 ng/dl para evitar la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal<sup>40</sup>. También se ha sugerido el uso de prednisona (2,5 - 10 mg) o dexametasona (0,25 - 0,5 mg). En las pacientes con hiperplasia adrenal congénita no clásica, el tratamiento con glucocorticoides, a pesar de que disminuye las concentraciones periféricas de andrógenos, tiene un efecto clínico limitado sobre el hirsutismo, por lo tanto, sería recomendable solo tratamiento con antiandrógenos.

**Agonistas GnRH:** La administración de agonistas GnRH se asocia con reducción de la concentración plasmática de LH y andrógenos, lo cual puede causar una mejoría del hirsutismo<sup>41</sup>. Sin embargo, al suprimir la función ovárica disminuye también la síntesis de estrógenos y causa síntomas de depri-

vación estrogénica. Por tal razón se podría combinar con anticonceptivos de baja dosis, lo cual a su vez podría tener un efecto sinérgico sobre la puntuación de Ferriman-Galwey<sup>42</sup>. Los estudios clínicos que han comparado su uso con anticonceptivos orales o anti-andrógenos no han mostrado ventaja terapéutica; debe también considerarse que el tratamiento con agonistas GnRH es costoso y podría tener poca adherencia por ser un medicamento inyectable<sup>43</sup>. Por lo anteriormente mencionado no se considera útil en el tratamiento del hirsutismo.

**Terapia antiandrogénica:** La espironolactona es un antagonista de la aldosterona, su efecto antiandrogénico es dosis-dependiente y se realiza a través de la inhibición del receptor de andrógenos e inhibición de la enzima 5-alfa reductasa. Compite con la DHT por la unión al receptor. Se administra en dosis de 100 - 200 mg/día y al utilizarla en combinación con ACO potencia su efecto antiandrogénico y evita los sangramientos irregulares que se producen usualmente durante su administración. Su efecto diurético es moderado, puede causar hipotensión arterial e hiperkalemia<sup>44</sup>.

La flutamida es un inhibidor competitivo del receptor androgénico; la dosis varía entre 250-750 mg/día<sup>45</sup>. Tiene efecto hepato-tóxico, por lo cual no es permitido su uso en USA. Durante su administración debe evaluarse la concentración de transaminasas. En mi experiencia personal inicio con dosis de 250 mg/día y la disminuyo a 125 mg/día tan pronto se observa mejoría de la puntuación de Ferriman-Galwey. Bajo ese esquema no he visto ningún caso de afectación hepática. Entre sus efectos adversos también se ha reportado sequedad de la piel, diarrea, náuseas y vómitos<sup>46</sup>.

El finasteride es inhibidor de la 5-alfa reductasa tipo 2. Disminuye el diámetro del pelo y mejora la puntuación Ferriman-Galwey en un 30 - 60%<sup>47</sup>. Estos agentes deben utilizarse en combinación con contraceptivos orales ya que su efecto en la mujer embarazada puede afectar la diferenciación sexual del feto masculino.

El acetato de ciproterona es un progestágeno con actividad antiandrogénica; actúa a través de la

inhibición competitiva del receptor androgénico; por su acción antigonaotrópica disminuye la producción de testosterona y acelera su inactivación metabólica a través de la inducción enzimática a nivel hepático<sup>48</sup>. Debido a que tiene una vida media prolongada su administración se realiza en un esquema secuencial reverso: etinil estradiol 20-50 ug/día por 3 semanas (días 5 -25) y acetato de ciproterona (50 - 100 mg/día) por 10 días (5 -15); al obtenerse la mejoría clínica máxima se puede disminuir a dosis de mantenimiento (5 mg/día)<sup>43</sup>.

**Sensibilizadores de insulina:** La resistencia a la insulina, a través del hiperinsulinismo compensador, puede favorecer el aumento en la producción androgénica del ovario; en consecuencia, el tratamiento con sensibilizadores de insulina ya sea metformina o tiazolidindionas (rosiglitazona, pioglitazona) disminuye las concentraciones de insulina y andrógenos, sin embargo, no tienen efecto beneficioso clínico sobre el hirsutismo. Por otra parte, el tratamiento con tiazolidindionas ha sido asociado con aumento de peso, insuficiencia cardíaca, edema macular<sup>49</sup> y fracturas osteoporóticas, particularmente en mujeres post menopáusicas<sup>50</sup>. Estudio de metanálisis que evaluó el efecto de los sensibilizadores de insulina sobre el hirsutismo concluyó que su utilidad es muy limitada<sup>51</sup>. Por tanto, no se recomienda su uso para el tratamiento del hirsutismo en ausencia de anomalías metabólicas.

**Atenuación del crecimiento del vello:** La aplicación tópica de eflornitina al 13,9% acorta la fase anágena del folículo piloso debido a la inhibición de la ornitina descarboxilasa, lo cual resulta en pelos más cortos, más delgados y menos pigmentados<sup>52</sup>. No está disponible en Venezuela.

**Terapia foliculítica:** esta terapia es eficaz a largo plazo ya que puede causar daño permanente del folículo; incluye tres opciones: 1) electrólisis: la corriente eléctrica induce un aumento del pH del folículo piloso, lo cual destruye la papila dérmica; 2) termólisis: consiste en aplicación de corriente alterna de alta frecuencia a través de un cable eléctrico intrafolicular; 3) energía lumínica (láser y no láser), lo cual causa un calentamiento



de la melanina con el subsiguiente daño térmico del folículo<sup>53-55</sup>. Los dispositivos usados más frecuentemente son el alexandrita 755 -nm, diodo laser 800 -nm y Nd 1064 -nm: Yag laser<sup>56</sup>. Los resultados dependen del número de sesiones y de la intensidad del color del pelo. Después de cada sesión se puede reducir de 10 -40% del vello. Se ha sugerido que la administración de antiandrógenos puede disminuir la posibilidad de recurrencia en el crecimiento del vello. Comparado con electrólisis, el tratamiento con láser es más efectivo para la remoción del vello<sup>57</sup>.

En conclusión, el hirsutismo como problema clínico importante requiere de una evaluación clínica y de laboratorio exhaustiva con el objeto de establecer un diagnóstico diferencial adecuado y orientar el tratamiento específico a cada caso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101:995-1007.
- Pasch L, He SY, Huddleston H, Cedars MI, Beshay A, Zane LT, Shinkai K. Clinician vs self-ratings of hirsutism in patients with polycystic ovarian syndrome: associations with quality of life and depression. *JAMA* 2016;4. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0358 [Epub ahead of print] PMID:26942548.
- Ekback M, Wijma K, Benzein E. "It is always on my mind": women's experiences of their bodies when living with hirsutism. *Health Care Women Int* 2009;30:358-372.
- Lee HJ, Ha SJ, Lee JH, Kim JW, Kim HO, Whiting DA. Hair counts from scalp biopsy specimens in Asians. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:218-221.
- Wendelin DS, Pope DN & Mallory SB. Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:161-179.
- Chen WC, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinol* 2009;1:81-86.
- Lookingbill DP, Demers LM, Wang C, Leung A, Rittmaster RS, Santen RJ. Clinical and biochemical parameters of androgen action in normal healthy Caucasian versus Chinese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1242-1248.
- Alonso LC, Rosenfield RL. Molecular genetic and endocrine mechanisms of hair growth. *Horm Res* 2003;60:1-13.
- Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-362.
- Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353:2578-2588.
- Thiboutot D, Jabara S, McAllister JM, Sivarajah A, Gilliland K, Cong Z, Clawson G. Human skin is a steroidogenic tissue: steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1). *J Invest Dermatol* 2003;120:905-914.
- Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:213-218.
- Yildiz BO, Sheila Bolour S, Keslie Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010;16:51-64.
- Téllez R, Frenkel J. Clinical evaluation of body hair in healthy women. *Rev Med Chil* 1995;123:1349-1354.
- Ríos X, Vergara JI, Wandurraga EA, Rey JJ. Evaluación clínica del pelo corporal en una población de mujeres colombianas: determinación del punto de corte para el diagnóstico de hirsutismo. *Biomedica* 2013;33:370-374.
- Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, RJ Norman. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012; 18:146-170.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-3672.
- Cibula D, Hill M, Starka L. The best correlation of the new index of hyperandrogenism with the grade of increased body hair. *Eur J Endocrinol* 2000;143:405-408.
- Zhou Z, Ni R, Hong Y, Li Y, Wang Y, Zhao X, Yang D. Defining hyperandrogenaemia according to the free androgen index in Chinese women: a cross-sectional study *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:446-452.
- Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994;331:968-973.
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC. Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4133-4160.

22. New MI. Extensive clinical experience: non-classical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4205-4214.
23. Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitt T, Owen W, Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4112-4114.
24. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-488.
25. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
26. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2-6.
27. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-462.
28. Koulouri O, Conway GS. Management of hirsutism. *BMJ* 2009;338:b847.
29. Nagamani M, Van Dinh T, Kelder ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:384-389.
30. Nagamani M, Osuampke C, Kelder ME. Increased bioactive luteinizing hormone levels and bio/immuno ratio in women with hyperthecosis of the ovaries: possible role of the hiperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1685-1689.
31. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2731-2735.
32. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-392.
33. Glasow A, Breidet M, Haidan A, Anderegg U, Kelly PA, Bornstein SR. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3103-3111.
34. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr, Barros AI, Faria M, Nascimento GC, Lima JG, Nóbrega LH, Cruz TP, Mota A, Ramos A, Violante A, Lamounier Filho A, Gadelha MR, Czepielewski MA, Glezer A, Bronstein MD. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest* 2008;31:436-444.
35. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev* 2011;32:498-514.
36. Bode D, Seehusen DA, Baird D. Hirsutism in women. *Am Fam Physician* 2012;85:373-380.
37. De Leo V, Morgante G, Piomboni P, Musacchio MC, Petraglia F, Cianci A. 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;88:113-117.
38. Falsetti L, Schivardi MR, Prandini BD. A new low-dose estrogen oral contraceptive combination: effect on endocrine parameters and lipid status. *Contraception* 1987;36:4894-4897.
39. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and estrogen doses: Danish cohort study. *BMJ* 2011;343:d6423.
40. Winterer J, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler Jr GB. Effect of hydrocortisone dose schedule on adrenal steroid secretion in congenital adrenal hyperplasia. *Ann NY Acad Sci* 1985;458:182-192.
41. Steingold K, De Ziegler D, Cedars M, Meldrum DR, Lu JK, Judd HL, Chang RJ. Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:773-778.
42. Carr BR, Breslau NA, Givens C, Byrd W, Barnett-Hamm C, Marshburn PB. Oral contraceptive pills, gonadotropin-releasing hormone agonists, or use in combination for treatment of hirsutism: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1169-1178.
43. Martin KA, Chang J, Ehrmann DA, Ibañez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1105-1120.
44. Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, Brinton D, Horton R. The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril* 1985;43:200-205.

45. Blume-Peytavi U. How to diagnose and treat medically women with excessive hair. *Dermatol Clin* 2013;31:57-65.
46. Loriaux DL. An approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2957-2968.
47. Townsend KA, Marlowe KF. Relative safety and efficacy of finasteride for treatment of hirsutism. *Ann Pharmacother* 2004;38:1070-1073.
48. Mowszowicz I, Wright F, Vincens M, Rigaud C, Nahoul K, Mavier P, Guillemant S, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P. Androgen metabolism in hirsute patients treated with cyproterone acetate. *J Steroid Biochem* 1984;20:757-761.
49. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471.
50. Montori VM, Isley WL, Guyatt GH. Waking up from the DREAM of preventing diabetes with drugs. *BMJ* 2007;334:882-884.
51. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, Mullan RJ, Erwin PJ, Montori VM. Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1135-1142.
52. Barman Balfour JA, McClellan K. Topical eflornithine. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:197-201.
53. Richards RN, Meharg GE. Electrolysis: observations from 13 years and 140,000 hours of experience. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:662-666.
54. Haedersdal M, Wulf HC. Evidence-based review of hair removal using lasers and light sources. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:9-20.
55. Wagner R, Tomich J, Grande D. Electrolysis and thermolysis for permanent hair removal. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:441-449.
56. Hohl A, Ronsoni MF, Oliveira M. Hirsutism: diagnosis and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014;58:97-107.
57. Gorgu M, Aslan G, Akoz T, Erdogan B. Comparison of alexandrite laser and electrolysis for hair removal. *Dermatol Surg* 2000;26:37-41.