

MONOGRAFIA

HIRSUTISMO

Gómez Tabares, Gustavo

RESUMEN

Se revisa la biología, origen secreción, transporte y acción en el órgano blanco de los andrógenos. En el exceso de andrógenos, se discute el hirsutismo, que se estudia y clasifica de acuerdo al lugar de producción y su acción periférica. El síndrome de ovario androgénico es el principal diagnóstico en pacientes que consultan por aumento de vello, con una incidencia del 74.2%. El diagnóstico etiológico es importante para el enfoque terapéutico y el pronóstico. Se cuenta en la actualidad con tratamientos hormonales que se enfocan a disminuir la producción o evitar la acción sobre el órgano blanco.

Palabras Clave: Hiperandrogenismo, Hirsutismo.

INTRODUCCION

Por ser la manifestación clínica más frecuente y fácilmente detectable, de una forma errónea, el hirsutismo se ha convertido en sinónimo de hiperandrogenismo.

Sin embargo, por su incidencia en el diagnóstico etiológico, es importante diferenciar entre hipertrichosis, hirsutismo y virilización.

Hipertrichosis implica el cambio en la calidad del vello que crece en sitios usualmente normales en la mujer.

Por otra parte, hirsutismo indica que hay presencia de vello en sitios donde normalmente no aparecen en la mujer: mentón, región intermamaria, espalda, línea media infraumbilical, cara posterior de los muslos, etc.

Gustavo Gómez Tabares MD
Especialista Ginecología & Obstetricia y Endocrinología Ginecológica
Profesor Titular
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Salud, Universidad del Valle
Cali, Colombia

Cuando, además de hirsutismo se presenta implantación masculina del cabello, voz de tono grave y clítoromegalia, hablamos de virilización.

Como concepto general, el hirsutismo usualmente es debido a hiperandrogenismo ovárico; la virilización debe hacernos descartar la hiperproducción androgénica suprarrenal o la presencia de un tumor productor de andrógenos, de origen ovárico o suprarrenal.

ORIGEN DE ANDROGENOS EN LA MUJER

En la edad reproductiva, la producción de andrógenos en la mujer la comparten dos glándulas de secreción endógena: el ovario y la glándula suprarrenal. (Fig. No. 1)

A partir del colesterol, el ovario sintetiza principalmente androstendiona (AA) y testosterona (T). (Fig. No. 1)

La glándula suprarrenal por su parte, produce dehidroepiandrosterona (DHA), dehidroepiandrosterona sulfato (DHAS) y AA.

El 50% de la AA se produce por el ovario y la otra mitad por la suprarrenal.

El 35% de la T proviene del ovario y el 15% se origina en la suprarrenal. Un 50% de la T se deriva de conversión periférica de AA. Los 17 β -hidroxiesteroides como la testosterona y la dehidrotestosterona (DHT) son los más potentes biológicamente.

La DHT es casi en su totalidad el resultado de la acción periférica de la 5 α -reductasa sobre la T. Eventualmente se han descrito luteomas virilizantes que sintetizan DHT directamente. La acción de la 5 β -reductasa da lugar a 5 β derivados de T, no androgénicos. Los andrógenos (DHT) son metabolizados por ceto-reductasas a 3 α y β androstenodiolos.

En la glándula suprarrenal, los precursores de progesterona también son convertidos, por acción de 21-hidroxi-lasa y 11 β -hidroxi-lasa, en glucocorticoides y mineralocorticoides. En el ovario, los andrógenos son producidos en la teca interna del foliculo y el estroma ovárico. Esto depende de la estimulación

de la Hormona Luteinizante (LH). Estos andrógenos en el folículo son trasladados a las células de la granulosa, donde son aromatizados a Estradiol (E2) y Estrona (E1), en lo que se denomina la "teoría de las dos células" (Fig. No. 3).

Los andrógenos suprarrenales son sintetizados en la zona reticular. Su regulación la comparten con los glucocorticoides de la zona fasciculada, por intermedio de la Hormona Estimulante de la glándula Suprarrenal (ACTH), a través de los niveles de cortisol. Sin embargo la LH y la Prolactina (PRL) también intervienen en la producción androgénica suprarrenal.

TRANSPORTE Y ACCION DE LOS ANDROGENOS

Una vez sintetizados los andrógenos son secretados al torrente circulatorio. El transporte a los sitios de acción lo realizan uniéndose a una proteína transportadora, que se denomina **globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG)** y que, además de los andrógenos, es la encargada del transporte de los estrógenos. Esta globulina es producida por el hígado y su concentración en plasma está sujeta a la relación entre producción y excreción. Su producción la incrementan los estrógenos y se disminuye por acción de los andrógenos; se afectan con el estado nutricional del individuo, lo mismo que con trastornos de excreción renal.

El complejo hormona-globulina transportadora llega a la célula "blanco" y entra al citoplasma. En el caso de la T, bajo la acción de una 5 α reductasa, es convertida en DHT, la cual sigue al núcleo, se une a un receptor específico y ejecuta su acción hormonal, imprimiendo un RNA mensajero y, finalmente una producción proteica. También se puede metabolizar hacia 3, α - β - androstendiones, compuestos estos que han adquirido importancia por su implicación en la etiología del llamado hirsutismo idiopático.

En la Fig. No. 2 se diagrama lo que sucede con la T y los otros andrógenos en el interior celular.

La acción final específica de los andrógenos, determina la manifestación clínica cuando hay exceso de su concentración circulante o mayor sensibilidad de los receptores.

Sobre las **glándulas sebáceas** ejercen un aumento de actividad secretora y cornificación del infundíbulo, lo cual se constituye en uno de los fenómenos básicos en la etiopatogenia del acné.

Determinan crecimiento del **pelo terminal**; caída, disminución de crecimiento e implantación masculina del **cabello**.

También son causantes de aumento del **clitoris**, engrosamiento de las **cuerdas vocales**, tono grave de la voz y aumento de la **masa muscular**.

FISIOLOGIA DEL CRECIMIENTO DEL VELLO

La distribución y el crecimiento del vello son afectadas por factores embriológicos, anatómicos, fisiológicos y ambientales.

Durante la vida del individuo hay diferentes clases de vello. El feto está cubierto de un pelo fino, suave y ligeramente

pigmentado, llamado **lanugo**. Este es reemplazado por una estructura pilosa más gruesa y un poco más pigmentada, que cubre la mayor parte del cuerpo del niño y el adulto. En ciertas áreas corporales y bajo determinadas condiciones hormonales, el vello se reemplaza por uno más grueso y pigmentado, que se llama **vello o pelo terminal**.

Aunque hay diversidad en la densidad de folículos pilosos en la cara, no existe una variación significativa entre los dos sexos.

En el proceso de "muda" del vello, el folículo pasa por un proceso cíclico de crecimiento, degeneración y regeneración, de una manera más o menos sincrónica.

El ciclo consiste en una fase activa (anágeno), seguida de una fase de transición corta (catágeno) y una fase de reposo (telógeno).

TIPOS DE HIRSUTISMO

La distribución del crecimiento del vello, su origen y el componente genético, producen varios tipos de hirsutismo:

Ovárico, con distribución anormal de implantación.

Suprarrenal, si además de lo anterior hay cambios en la voz, clitoromegalia y/o implantación masculina del cabello.

Familiar, con historia clara de componente hereditario, usualmente con hipertrichosis marcada, cejas pobladas, pelo grueso hiperpigmentado, sin trastornos en el ciclo ni en la fertilidad.

Racial, igual que el anterior, pero con claro componente de distribución geográfica y étnica (países mediterráneos, hindúes, etc.).

Exógeno, historia de ingestión de medicamentos androgenizantes (hormonas, anabólicos, sicotropos etc.).

ETIOLOGIA DEL HIRSUTISMO

El hirsutismo se refiere al desarrollo de cantidad excesiva de vello terminal en la cara o el cuerpo, como un indicador muy sensible de la acción androgénica.

La causa del hirsutismo puede ser por:

1. Producción excesiva de andrógenos por el ovario;
2. Aumento de síntesis androgénica suprarrenal;
3. Aumento de la sensibilidad periférica a los andrógenos
4. Acción de andrógenos exógenos.

1. HIPERANDROGENISMO OVARICO

El exceso de producción de andrógenos por el ovario es de por sí la causa principal de hirsutismo. (Cuadro I).

Los principales diagnósticos etiológicos son: el síndrome de ovario androgénico (SOA), el síndrome de hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y **acantosis nigricans (HAIR-NA)** y los tumores productores de andrógenos.

Síndrome de Ovario Androgénico (SOA)

Es un desorden clínico, heterogéneo y posiblemente multifactorial. No hay acuerdo acerca de una etiología definida. Se ha descrito compromiso ovárico, suprarrenal e hipotalámico. Tampoco hay acuerdo en su denominación. Se ha llamado ovario poliquístico, Enfermedad Ovárica Poliquística, síndrome de Anovulación crónica, y síndrome de Stein-Leventhal.

Clínicamente se caracteriza por trastornos menstruales, anovulación, hirsutismo, infertilidad, obesidad y galactorrea.

En el SOA, se incluyen diagnósticos como anovulación crónica, hipertecosis y síndrome de Stein-Leventhal. El hallazgo común, es el hiperandrogenismo. Usualmente los niveles de T no son superiores a 200 ng/dl. Sin embargo, aún con niveles de T normal, se ha demostrado que la T libre está aumentada. En el 70% de los casos se encuentran niveles de LH altos con FSH normales o bajos y más exactamente, una relación LH/FSH mayor que 2.68.

Otras anomalías endocrinas descritas en el SOA incluyen: aumento de PRL en el 30% de los casos e hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina han sido documentadas en pacientes con SOA, sin necesidad de ser obesas.

La entidad caracterizada por hirsutismo (H), hiperandrogenismo (HA), resistencia a la insulina (IR) y *acantosis nigricans* (AN), se denomina **síndrome de HAIR-AN**. La obesidad es una manifestación constante en estos pacientes y se ha demostrado una relación causal entre el hiperinsulinismo debido a la resistencia a la insulina, y el aumento de producción de andrógenos por el ovario. Algunos autores lo consideran como un subgrupo del SOA.

Hipertecosis

La **hipertecosis** es una entidad histológica que algunos autores consideran diferente al SOA, en la cual las células tecales que rodean el folículo, se encuentran hiperplásicas e hiperfuncionales, presentando unos niveles mayores de T (150-200 ng/ml) con valores de LH y FSH normales o más bajos que lo normal.

Tumores ováricos productores de andrógenos

Los tumores ováricos que pueden producir estrógenos y/o andrógenos incluye: teca-granulosa, Leydig-Sertoli (androblastoma), de células hiliares y lipoidicas, y gonadoblastoma.

La presencia de rápida virilización con o sin masas anexiales, deben hacer sospechar el diagnóstico. Generalmente los niveles de T son mayores de 200 ng/dl. Sin embargo hay tumores con niveles menores de 200 ng/dl, y a su vez, niveles mayores de 200 ng/dl, son de origen no tumoral.

La ecografía transvaginal es importante para detectar masas pequeñas en los ovarios. Si el diagnóstico no es claro, y la sospecha de tumor es muy alto, la cateterización selectiva de los vasos ováricos y/o suprarrenal, donde se realiza por personal entrenado, es la alternativa.

La supresión ovárica con análogos de GnRH es útil en la determinación del origen ovárico de los andrógenos, pero no distingue entre una entidad benigna y otra maligna.

2. HIPERANDROGENISMO SUPRARRENAL

El diagnóstico diferencial en el hiperandrogenismo adrenal debe hacerse principalmente entre: síndrome de Cushing, deficiencias enzimáticas, hiperprolactinemia y tumores de la glándula suprarrenal.

Hipercortisolismo

La **enfermedad de Cushing** (hipercortisolismo ACTH dependiente) y el **síndrome de Cushing** (hipercortisolismo no ACTH dependiente), no son causas frecuentes de hirsutismo. Sin embargo, es importante hacer el diagnóstico para iniciar un tratamiento oportuno. Ante la sospecha clínica, cuando se encuentra hirsutismo, obesidad centrípeta, estrías abdominales, "cara de luna" y depósito de grasa en el cuello ("cuello de toro"), es mandatorio hacer prueba de tamizaje midiendo cortisol basal en sangre u orina, suprimiendo con 1 mg de dexametasona administrado a las 11 de la noche anterior. Valores post supresión de 5 mcg/dl y 100 mcg/24 horas en plasma y en orina respectivamente, descartan en principio el diagnóstico. Las evaluaciones endocrina y radiológica distinguen al hipercortisolismo dependiente del no dependiente de ACTH. La evaluación endocrina incluye mediciones de ACTH, pruebas de estimulación con CRH y pruebas con dosis bajas y altas de dexametazona. En pacientes con enfermedad de Cushing, la tomografía computarizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM) ayudan a localizar el tumor.

Ultimamente se ha desarrollado una metodología para medir niveles de ACTH bilateralmente en el seno petroso inferior. En pacientes con síndrome de Cushing, la ACTH es indetectable o muy baja y no hay respuesta a la estimulación con CRH. De nuevo la TAC y la RNM de la adrenal están indicadas.

En la producción ectópica de ACTH, los niveles de ésta están muy elevados y no responden a la estimulación con CRH ni a la supresión con dexametasona. La fuente del exceso de producción debe buscarse en lesiones en el tórax y abdomen.

La Prolactina estimula la producción de andrógenos suprarrenales. En algunos pacientes se encuentran niveles de DHA-S aumentados. En hirsutismo con o sin galactorrea están indicadas mediciones de PRL.

Deficiencias Enzimáticas

La incidencia de la deficiencia parcial de 21 OHasa y 3 β OHasa se sitúa en el rango del 5-20%.

La deficiencia de 21 OHasa es una enfermedad autosómica recesiva y es común la presencia de hirsutismo. Comparte con la deficiencia de 11 β OHasa el cuadro clínico. Se presenta generalmente en la época prepuberal, con rápido crecimiento estatural, hirsutismo y talla final subnormal. Tanto en la deficiencia de 21 OHasa y 11 β OHasa hay un **aumento de 17 OH P4**. Raramente está asociada con niveles menores de 200 ng/dl de este 17 α derivado. En casos sospechosos, la estimulación con 0.25 mgs de ACTH y la medición de una muestra a los 60 minutos, puede confirmar el diagnóstico. Un incremento post estimulación de 3 o más veces se considera diagnóstico.

En la deficiencia de 11 β OHasa, niveles de DOCA con valores bajos de DHA-S, sugieren el diagnóstico.

No se ha establecido un método de tamizaje para la deficiencia de 3β OHasa. El diagnóstico se basa en la prueba de estimulación con ACTH midiendo niveles de 17 OH pregnenolona basales y post estimulación.

Tumores Adrenales

Los tumores adrenales presentan niveles de DHA-S superiores a 800 mcg/ml . La evaluación incluye el uso de tomografía axial computarizada TAC y resonancia nuclear magnética RNM. En los casos de imagen negativa y con alto índice de sospecha, la cateterización venosa selectiva, está indicada.

3. AUMENTO DE LA ACCION PERIFERICA DE LOS ANDROGENOS

La conversión periférica de andrógenos relativamente débiles en unos de mayor acción biológica dentro de la célula blanco ha sido postulada como causa de hirsutismo en aquellos pacientes en los cuales las mediciones hormonales tradicionales para hiper androgenismo son normales. Es lo que se ha llamado hirsutismo "idiopático". En los casos de hirsutismo idiopático, la capacidad de la piel para la conversión de androstenidiona y testosterona a DHT, la hormona activa responsable del estímulo del crecimiento folicular piloso, está aumentada. La conversión de T a DHT es catalizada por una enzima intracelular, la 5α reductasa. La actividad de 5α reductasa juega un papel importante en explicar la diferencia de sensibilidad de la piel a la estimulación androgénica. Hay evidencias sugerentes de que los 3 dioles, (metabolitos de la DHT), son marcadores de la actividad de 5α reductasa y por lo tanto, su medición es útil en determinar la sensibilidad de la piel a los andrógenos. Algunos autores han encontrado que en casos de hirsutismo idiopático, los 3α dioles están elevados hasta en un 96% de los pacientes. El grado de elevación no es predecible, pero puede ser del orden de hasta 15 veces los valores normales en la mujer. Los 3α dioles se han encontrado elevados en la presencia de niveles normales de T, T libre y DHT.

Se ha visto, en pacientes tratados para hirsutismo con glucocorticoides, anticonceptivos orales y/o terapia antiandrogénica, que los cambios en concentraciones de 3α dioles correlacionan con la disminución del crecimiento del vello mejor que con otros parámetros hormonales incluidos.

4. ACCION DE SUSTANCIAS ANDROGENICAS EXOGENAS

La ingesta de algunas sustancias puede causar hirsutismo. Medicamentos como andrógenos, anabólicos, danazol, ciclosporina A y derivados de la 9 nortestosterona se incluyen entre las más comunes. Otros fármacos como el minoxidil, el diazóxido y la fenitoína sódica, causan esencialmente hipertrichosis.

TRATAMIENTO

El tratamiento del hirsutismo, requiere de una cuidadosa evaluación del origen del hiperandrogenismo. Con raras excepciones, el hirsutismo se relaciona con condiciones benignas y manejables. La responsabilidad del médico implica el diagnóstico de condiciones que requieren tratamiento específico.

La supresión de hiperandrogenismo suprarrenal con dexametasona es un arma diagnóstica y se utiliza como tratamiento. Algunos pacientes con hiperplasia suprarrenal necesitan remplazo con mineralocorticoides. Si el diagnóstico es tumoral se requiere manejo quirúrgico. Si esto no es posible, existen drogas paliativas como el o, p-DDD y ketoconazol. La enfermedad de Cushing se trata con excisión tumoral trans-esfenoidal. El tratamiento tumoral ovárico, es obviamente quirúrgico.

La terapia médica es efectiva solo en el vello hormono-dependiente como en cara, pecho, abdomen y parte superior de los muslos. El vello periareolar, en los brazos, la espalda y parte inferior de las piernas usualmente no responde a la terapia. Los efectos terapéuticos se ven a partir de los seis meses y al discontinuar el tratamiento vuelve a crecer. El tratamiento se puede dirigir a suprimir la producción de andrógenos y evitar la acción de estos, y a la remoción del vello ya establecido.

Supresión Hormonal

Los principales medicamentos usados son: anticonceptivos orales, dexametasona, análogos de GnRH, ketoconazol y bromocriptina.

En la acción de bloqueo periférico se concentra la actividad de espironolactona, acetato de ciproterona y flutamida.

Los anticonceptivos orales suprimen la acción de la LH y disminuyen la producción de andrógenos ováricos; debido a su contenido estrogénico aumentan las proteínas transportadoras de andrógenos disminuyendo la fracción libre de estos y a su vez su actividad biológica. El progestágeno, acetato de etinodiol, tiene la misma acción. Otros progestágenos en los compuestos anticonceptivos como el norgestrel, disminuyen las proteínas transportadoras y hacen menos efectivo el tratamiento.

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh) por mecanismo de "down regulation", suprimen de manera muy efectiva la producción de gonadotropinas y se han mostrado efectivos en el tratamiento del hirsutismo. El tratamiento se ha preconizado por seis meses con dosis de $500\text{-}100\text{ mcg/día}$. En la actualidad se dispone de la presentación depot para una inyección de aplicación mensual.

El ketoconazol además de sus propiedades antifúngicas, tiene acción antiandrogénica inhibiendo las enzimas dependientes del citocromo P-450 incluyendo $17,20$ desmolasa, 17 OH Hasa y 11β OHasa. Reduce significativamente los andrógenos en entidades como adenoma y carcinoma de adrenales, Cushing, resistencia a la insulina, hiperfunción de células de Leydig, SOA, acné e hirsutismo idiopático. Produce efectos hepatotóxicos, pérdida del cabello, piel seca, dolor abdominal, náusea, fatiga, cefalea y sangrado vaginal. La dosis recomendada es entre $400\text{-}1200\text{ mg/día}$.

Con el uso de bromocriptina se aprecia disminución de DHA-S, sin embargo la concentración de T, A4, 3α androstenediol y DHT no presentan cambios. Un estudio en mujeres con diagnóstico de SOA, tratadas durante un año con Br. ergocriptina no mejoran el hirsutismo y las irregularidades menstruales.

La espironolactona inhibe la actividad de 5 α reductasa interfiriendo con la acción de DHT y su receptor. También inhibe testosterona. No actúa sobre gonadotrofinas y sí inhibe el citocromo P-450 inhibiendo la síntesis de andrógenos. Los efectos benéficos se ven entre 2-6 meses. Es efectiva en dosis entre 50-200 mg/día. La feminización de fetos masculinos, irregularidades menstruales, depresión y autismo son efectos secundarios informados.

El acetato de ciproterona bloquea la unión de T y DHT a su receptor. Tiene también potente acción progestacional, por lo tanto, suprime gonadotrofinas inhibiendo la producción de andrógenos por el ovario. Además aumenta la depuración de testosterona induciendo enzimas hepáticas. Se puede administrar en combinación con estrógenos, en preparados disponibles de 2 mg de ciproterona y .035 mg de etinil estradiol, el cual también puede ser usado como anticonceptivo. En casos de hirsutismo moderado o severo, se puede agregar de 50-200 mg de ciproterona del día 1-14 del ciclo. Una inyección intramuscular mensual de 300 mg, donde está disponible, ha mostrado eficacia.

La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo de uso en Europa. Se recomienda como una alternativa cuando otros regimenes terapéuticos han fallado. Con dosis de 250 mg dos veces por día a los 7 meses se ha alcanzado resultados importantes.

Otras medidas como reducción de peso y el uso de acupuntura han sido reportadas como efectivas en el tratamiento del hirsutismo. La terapia médica hormonal no remueve el pelo existente y tampoco previene el crecimiento del mismo. Pacientes con condiciones anormales de la piel deben ser consultadas con el dermatólogo. La única permanente remoción del pelo es la electrólisis. Otros métodos de remoción del pelo son: depilación (afeites y cremas depilatorias) y epilación (arranque del pelo y ceras).

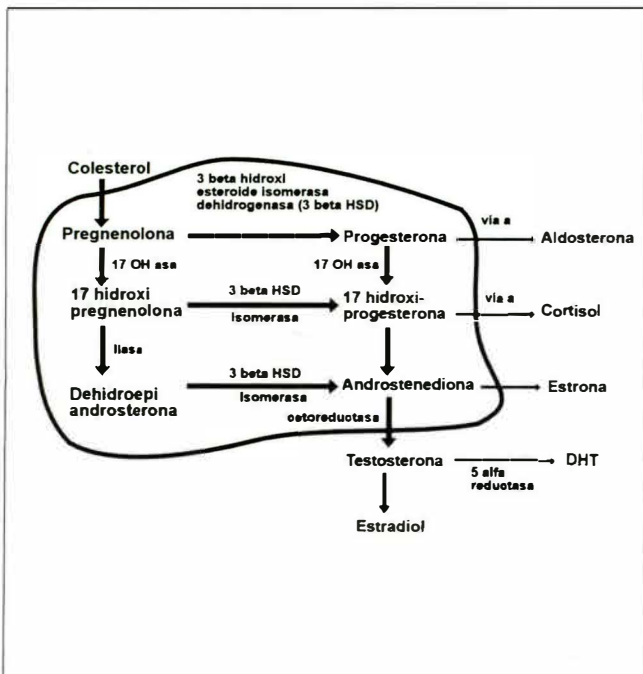


Fig. No. 1. Biosíntesis esteroideas. Vías más frecuentes relacionadas con el hirsutismo. Las reacciones del recuadro suceden en el ovario y la suprarrenal.

Cuadro No. 1. Diagnóstico (n:159)
Sección Endocrinología e Infertilidad
Departamento de Obstetricia y Ginecología (HUV, Cali)

	No.	%
SOA *	118	74.2
OBESIDAD	18	11.3
HIPERPROLACTINEMIA	12	7.5
DEF. 21OHASA **	4	2.5
IDIOPATICO	5	3.1
S. DE CUSHING	1	0.62
ADRENOBLASTOMA	1	0.62

* Síndrome de Ovario Androgénico
** Deficiencia de 21 Hidroxilasa

SUMMARY

Androgens biology, site of origin, excretion, transport and target tissue action is revised. Hirsutism, that is a hyperandrogenic clinic manifestation, is classified accord with site of androgen production and peripheral action. Androgenic ovary disease is the first in the diagnosis in patients with increase of hair growth, with a 74.2% incidence. Correct diagnosis is important to make a success therapy and give some prognosis to the patient. Hormonal therapy is directed to suppress the androgen excess and to inhibit its peripheral action.

Key Words: Hyperandrogenism, Hirsutism.

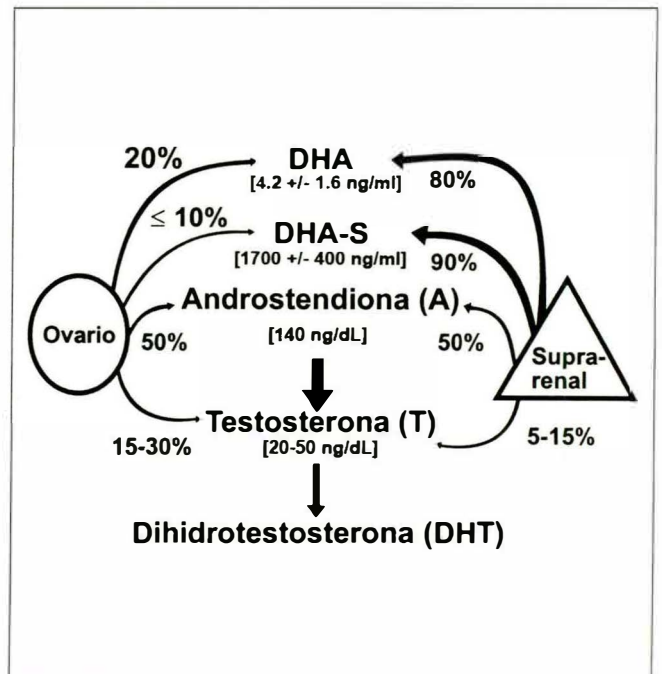
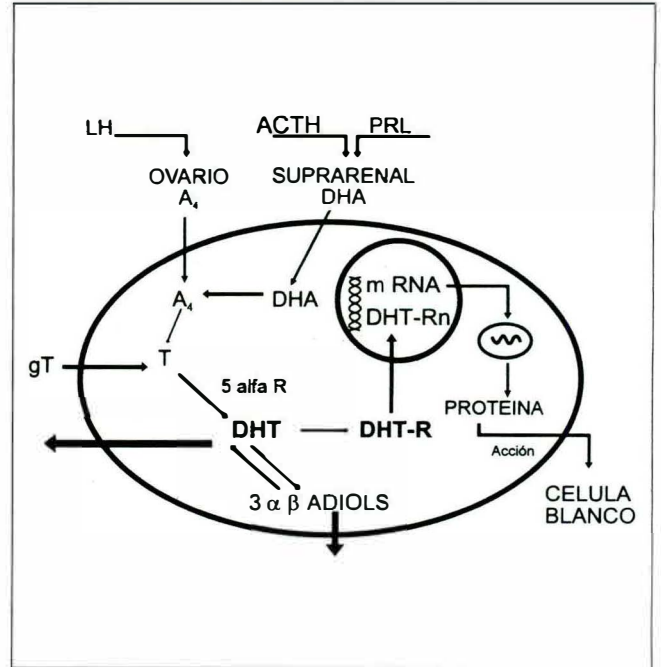
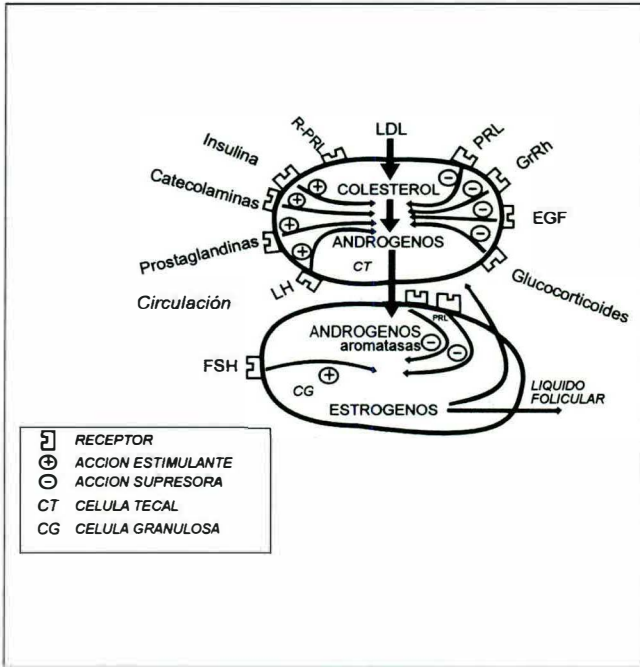


Fig. No. 2. Origen de los Andrógenos en la mujer.



BIBLIOGRAFIA

Barberi RL. Hyperandrogenic disorder. Clin Obstet Gynecol 33: 640, 1990.
 Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. Am J Obstet Gynecol 140: 815, 1981.
 Perry RR, Nieman LK, Cutler GB. Primary adrenal causes of Cushing's Syndrome. Ann Surg 210: 59, 1989.

Adashi EY, Levin PA. Pathophysiology and evaluation of adrenal hyperandrogenism. Seminars in Reproductive Endocrinology 4: 155, 1986.
 Kessel B, Liu J. Clinical and laboratory evaluation of hirsutism. Clin Obstet Gynecol 34: 805, 1991.
 Speroff L, Glass RH, Kase NG. Hirsutism. In Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility. Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989, p. 248.
 Paulson R, Serafin P, Catalino J, Lobo R. Measurements of 3, 17 androstenediol glucuronide in serum and urine of the correlation with skin 5 reductase activity. Fertil Steril 1986, 46: 222.