

Manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo

Cutaneous manifestations of hyperandrogenism

Sara González Trujillo

Rodrigo Núñez Rinta

RESUMEN

El hiperandrogenismo es un término usado para describir las manifestaciones de la hiperandrogenemia en la mujer: acné, hirsutismo y alopecia. Igualmente, puede llevar a numerosas consecuencias metabólicas por la afección de múltiples órganos y sistemas.

En este artículo se revisarán las principales causas, la forma de presentación clínica, el enfoque del paciente y la terapia disponible.

Palabras clave: andrógenos, hiperandrogenismo, Síndrome de SAHA.

SUMMARY

Hyperandrogenism is a term used to describe the most common clinical signs in women with hyperandrogenemia: hirsutism, acne and alopecia. It is also the hyperandrogenic state that drives the various other pathologic conditions in a wide range of tissues and organ systems.

This is a review article on pathophysiology clinic manifestations, and treatment.

Key words: androgens, hyperandrogenism, SAHA syndrome.

1. INTRODUCCIÓN

El rol de los andrógenos en la patogénesis de los desórdenes cutáneos fue mencionado por primera vez por Aristóteles en el siglo IV a.C. y a la fecha se les reconocen múltiples efectos sistémicos.¹

La síntesis de andrógenos ocurre principalmente en tres compartimientos:

- 1. Gónadas** (ovarios y testículos): en ellas la producción de andrógenos está controlada por la hormona luteinizante. Allí se producen principalmente androstenediona (60%), dehidroepiandrosterona (20-30%) y testosterona (10%).²
- 2. Glándulas suprarrenales:** el estímulo de la hormona adrenocorticotrófica lleva a la producción de dehidroepiandrosterona (50%), androstenediona (35%) y testosterona (15%).²
- 3. Compartimiento periférico:** la piel es considerada un órgano capaz de sintetizar localmente cantidades significativas de andrógenos. Ella aporta las dos terceras partes de la testosterona total gracias a su conversión desde androstenediona en la unidad pilosebácea. Posteriormente, la testosterona es convertida, por acción de la 5 alfa reductasa, en dehidrotestosterona (DHT), y es esta última la responsable de las manifestaciones cutáneas del exceso de andrógenos: seborrea, acné, hirsutismo y alopecia.³

Una vez sintetizados, los andrógenos pasan al torrente sanguíneo y se unen principalmente a la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina. Un pequeño porcentaje de testosterona queda libre y es la responsable de los efectos androgénicos.⁴ La proporción de dichas uniones y el porcentaje de testosterona libre varían en la mujer sana, hirsuta y en el hombre (Tabla 1)⁵

Tisularmente la testosterona se difunde por la membrana celular y una vez se introduce en la célula es reducida, por la acción de la 5 alfa reductasa, en 5 dehidrotestosterona (5DHT), que tiene la capacidad de ligarse al receptor

Sara González Trujillo Residente II de Dermatología de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Rodrigo Núñez Rinta Dermatólogo y Docente Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín - Colombia.

Correspondencia: Sara González Trujillo Cra. 43A No. 25BSur-108. Apto. 403 Teléfono: 331 3419. E-mail: saragonzalez@epm.net.co

Manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo

Tabla 1: Porcentaje de unión de la testosterona a la albúmina y a la SHBG en pacientes sanas, hirsutas y en el hombre.

Unión a proteínas (%)	Mujer sana	Mujer con hirsutismo	Hombre
Unida a la SHBG	80	79	78
Unida a la albúmina	19	19	19
Libre	1	2	3

citósólico androgénico en la célula diana. Una vez producida esta unión, el complejo proteína - hormona es fosforilado y se une al sitio específico del gen que altera la actividad de la RNA polimerasa, lo que le permite cumplir su función. Posteriormente la 5DHT se reduce a 5 alfa 3-0 androstano 17 beta diol y a 3 alfa androstenediol, que son los metabolitos inactivos que se eliminan por la orina.²

CAUSAS DE HIPERANDROGENISMO SUPRARRENAL

Son múltiples las patologías de las glándulas suprarrenales que pueden cursar con hiperandrogenismo. A continuación se mencionan las principales.

1. Síndrome de Cushing

Es el resultado de una secreción elevada de cortisol de forma crónica. Estas pacientes cursan con hiperandrogenemia que se manifiesta con hirsutismo hasta en el 85% de los casos. Durante la infancia y la adolescencia temprana la mayoría de los casos se deben a tumores adrenales malignos o a adenomas hipofisarios que secretan grandes cantidades de ACTH (enfermedad de Cushing). En la edad adulta la causa más común es la iatrogénica.

Entre las manifestaciones clínicas se encuentran: cara de luna llena, aumento de los depósitos de grasa con doble papada y cuello de búfalo, disminución de la masa muscular y trastornos metabólicos que conllevan hipertensión arterial y diabetes mellitus (Figura 1).²

2. Hiperplasia suprarrenal congénita

Es una alteración en la esteroidogénesis suprarrenal que conlleva una disminución en la biosíntesis de cortisol y un aumento de ACTH de manera compensatoria. El resultado final es una diversidad de cuadros clínicos determinados por el déficit de cortisol y el exceso de hormonas y meta-

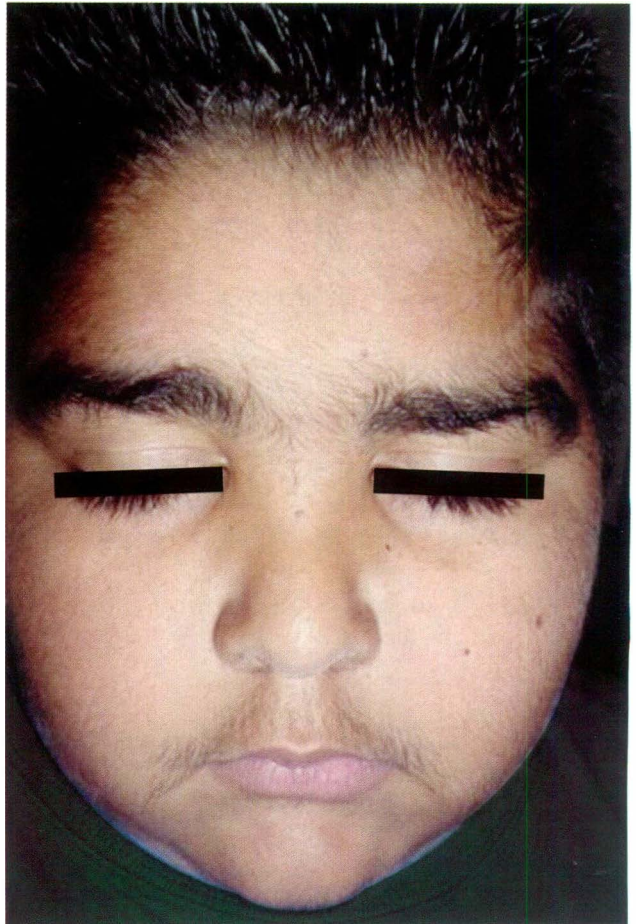


Figura 1. Paciente con síndrome de Cushing e hirsutismo facial.

bolitos proximales al bloqueo. Los cuadros más frecuentes de hiperplasia suprarrenal congénita son los déficit de 21 y 11-hidroxilasa.

Manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo

El 90% de los casos se deben al déficit de la enzima 21 hidroxilasa, que puede presentarse clínicamente dentro de dos espectros, dependiendo de la gravedad:

- Clásica: tiene una incidencia de 1 en 12.000 nacimientos. En los casos más graves los pacientes presentan crisis de pérdida de sal y virilización genital neonatal, lo que determina la ambigüedad genital en los neonatos de sexo femenino.
- Tardía: el déficit es menos grave y puede manifestarse sólo por virilización (forma clásica virilizante simple) o por alteraciones clínicas mínimas (forma no clásica). Esta última forma de presentación incluye a pacientes que presentan un hiperandrogenismo tardío, como son las mujeres adolescentes con hirsutismo o trastornos menstruales.

El diagnóstico se evidencia por la elevación de la 17-hidroxiprogesterona, compuesto previo al bloqueo, el cual ve impedido su paso a 11-deoxicortisol. En las formas clásicas la elevación de la 17-hidroxiprogesterona es generalmente más de 10 veces el valor normal. En las formas no clásicas la elevación de 17-hidroxiprogesterona puede ser leve; sin embargo, si el resultado es > 6 ng/dl, el diagnóstico es muy probable. Al contrario, valores < 2 ng/dl descartan el diagnóstico.⁶

La deficiencia de 11 β -hidroxilasa es la segunda causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita, y representa el 5% de los tumores de los pacientes afectados. Sin embargo, existen poblaciones en que esta deficiencia es mucho más frecuente, como ocurre en descendientes de judíos marroquíes, en que la incidencia es de 1/5.000 - 1/7.000. El diagnóstico se realiza al detectar niveles muy elevados de 11-deoxicortisol o de sus metabolitos.⁷

3. Tumores

Las lesiones tumorales, tanto benignas como malignas, deben ser sospechadas ante la aparición rápida de los signos de hiperandrogenismo.

En realidad, las neoplasias secretoras de andrógenos son raras y representan el 1% de la totalidad de los tumores.⁴

Los adenomas son tumores benignos, pequeños y fácilmente visibles mediante tomografía computarizada o resonancia nuclear magnética. Clínicamente cursan con síntomas de hiperandrogenismo leve como acné centrofacial e hirsutismo. En los parámetros de laboratorio se encuentran niveles elevados de DHEAS que no sobrepasan los 8 pg/ml.⁸

Los carcinomas que secretan andrógenos son más comunes que los adenomas. Característicamente estos tumores producen además derivados de los esteroides y cortisol. Algunos pacientes pueden presentar una masa abdominal palpable e incluso enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y clínicamente mostrar signos tanto de exceso de andrógenos como de cortisol. En los parámetros de laboratorio el hallazgo más sugestivo es el aumento de DHEAS, el cual sobrepasa los 8 pg/ml.⁹

CAUSAS DE HIPERANDROGENISMO OVÁRICO

1. Síndrome de ovario poliquístico

Es una causa común de hiperandrogenismo en la mujer en el período pospuberal. En su estado completo, como lo describieron Stein y Leventhal, el síndrome se presenta con oligoovulación, hiperandrogenemia y obesidad.

Recientemente se definió como un trastorno en el metabolismo de la glucosa con resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia estimula las células del estroma ovárico para producir andrógenos que conllevan secundariamente anovulación crónica. Adicionalmente se disminuye la síntesis hepática de SHBG y se aumentan los niveles de andrógenos libres que son activos.¹⁰

Un subgrupo de pacientes cursa con hirsutismo, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans, y se ha denominado Síndrome de HAIRAN.⁴

El diagnóstico se realiza mediante ecografía pélvica que muestra hipertrofia ovárica bilateral con hiperplasia tecal estromática y diez o más folículos quísticos subcapsulares.¹¹

Los parámetros de laboratorio revelan aumento de la LH, niveles normales o disminuidos de FSH (alteración radio LH/FSH: 3:1) y aumento de la androstenediona, DHEAS y testosterona (no más de 200 ng/dl).^{4,8}

2. Tumores

Sólo el 1% de las neoplasias de ovario son productoras de andrógenos. Estos tumores se derivan de las células del estroma, del hilio o de las cuerdas sexuales.⁴

Estos tumores se han asociado a niveles séricos de testosterona mayores de 200 ng/dl, aunque se ha visto que patologías ováricas de etiología benigna pueden tener ocasionalmente dichos niveles.¹²

Manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL HIPERANDROGENISMO

Varias funciones en la piel humana, especialmente a nivel de los anexos, están estrechamente relacionadas con los andrógenos biológicamente activos.¹³

Como se mencionó anteriormente, la unidad pilosebácea es el blanco principal de los andrógenos y es allí donde produce los síntomas característicos del hiperandrogenismo como acné, alopecia, seborrea e hirsutismo.

1. Acné

Es una patología común entre las mujeres adolescentes, con una prevalencia de hasta el 50%. La persistencia después de los veinte años, la resistencia a los tratamientos dermatológicos convencionales y la asociación con hirsutismo e irregularidades menstruales deben hacer sospechar un trastorno endocrinológico, principalmente hiperandrogénico.¹⁴

Fisiopatológicamente la testosterona y la dehidrotestosterona aumentan el tamaño de la glándula sebácea y por consiguiente su secreción de sebo. Hasta el 70% de las mujeres notan agravamiento del acné previo al período menstrual, quizá por el incremento en las concentraciones de progesterona y por su efecto androgénico similar al de la testosterona.²

No se ha encontrado correlación entre la gravedad del acné y los niveles plasmáticos de testosterona libre, contrario a lo que ocurre con la disfunción ovárica. En un estudio se observó que el 45% de las mujeres que consultaban por acné tenían ovarios poliquísticos.¹⁴

2. Hirsutismo

El hirsutismo se define como un exceso de crecimiento de pelo en la mujer, que ocurre en las áreas donde los folículos pilosos son más sensibles a la acción de los andrógenos. Esto causa que los vellos (finos, no pigmentados y suaves) se transformen en pelos terminales (gruesos y pigmentados).

Ha de tenerse en cuenta que no siempre el hirsutismo se debe a hiperandrogenismo, ya que además puede ser racial, familiar, genético o iatrogénico (danazol, testosterona y glucocorticoides).¹⁴

El hirsutismo es el resultado de un aumento de los andrógenos circulantes o de una sensibilidad de los folículos pilosos a su acción. Los andrógenos más relevantes a este nivel son la testosterona y su metabolito, la dehidrotestosterona.^{4,6} Para que esta conversión ocurra es necesaria la acción de la enzima 5 alfa reductasa, la cual puede estar elevada en las pacientes afectadas.¹⁴

Varios métodos se han propuesto para determinar la gravedad del hirsutismo. El más utilizado es la escala de Ferriman y Gallwey (Figura 2). Esta evalúa nueve áreas

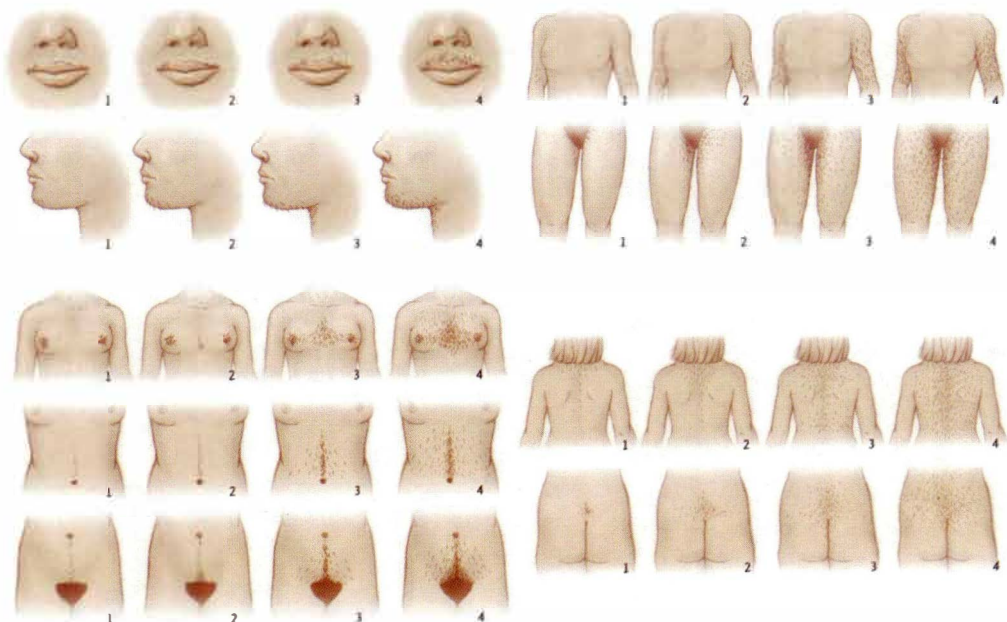


Figura 2. Escala de Ferriman y Gallwey. Modificada de: Rosenfield R. Hirsutism. *The New England Journal Of Medicine* 2005; 24:2578-2588.

Manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo

anatómicas en una escala de 0 (no hirsutismo) a 4 (hirsutismo grave). Un total de 8 sugiere un hirsutismo funcional, mientras que valores mayores de 15 indican una causa orgánica.¹⁵

Además de establecer la gravedad, esta escala es útil para evaluar la efectividad de la terapia instaurada.

Es importante tener en cuenta que un rápido desarrollo del hirsutismo puede asociarse con un trastorno neoplásico.^{4,8,14}

3. Alopecia androgenética

Los andrógenos causan crecimiento de los folículos pilosos en áreas andrógeno-dependientes como la barba, la axila y el pubis durante la adolescencia; pero, paradójicamente, en los folículos pilosos del cuero cabelludo estos llevan a miniaturización y acortamiento de la fase de anageno con la posterior pérdida del pelo.

Este efecto puede explicarse por diferencias genéticamente determinadas en la respuesta de las células de la papila a la acción de los andrógenos.

La conversión de testosterona en andrógenos más potentes como la dehidrotestosterona por la enzima 5 alfa reductasa tipo 2 causa los efectos androgénicos en el folículo piloso. Esto puede comprobarse clínicamente ante la respuesta de la alopecia androgenética al finasteride, el cual inhibe esta enzima.¹³

Hasta el 15% de las mujeres en edad reproductiva con manifestaciones de alopecia sin otros síntomas de hiperandrogenismo pueden tener hiperandrogenemia.^{16,17}

Típicamente la pérdida del pelo ocurre en el vértex y en el área biparietal, y respeta la línea de implantación frontal.¹⁷

Los parámetros de laboratorio muestran niveles normales de testosterona, disminución de la SHBG y aumento del 3 alfa androstenodiol glucoronide, este último considerado el marcador bioquímico de alopecia androgenética femenina.²

4. Seborrea

Durante la pubertad la secreción de sebo aumenta por la acción de los andrógenos. Se ha demostrado que dicha producción es mayor en los hombres, excepto entre los diez y quince años, período en el cual es mayor en las mujeres.

El tamaño de la glándula sebácea depende de la testosterona y de la 5 dehidrotestosterona.²

5. Virilización

Esta se caracteriza por hipertrofia del clítoris, cambios de la voz, desarrollo de musculatura androgénica, atrofia mamaria, hirsutismo grave y alopecia androgenética de patrón masculino. Estos cambios se asocian con niveles exagerados de andrógenos, atribuibles a tumores adrenales u ováricos, o bien con hiperplasia suprarrenal congénita.¹⁴

SÍNDROME DE SAHA

Esta denominación fue propuesta por Orfanos en 1982 como un epónimo para describir los signos cutáneos debidos al exceso de andrógenos. El primer signo en aparecer es la seborrea, posteriormente el acné y el hirsutismo, y finalmente la alopecia. Hasta el 21% de los pacientes pueden presentar los cuatro signos simultáneamente.²

Hasta ahora se han descrito cuatro formas del síndrome:

- SAHA familiar:** también denominado hiperandrogenismo étnico. Se presenta principalmente en mujeres europeas y del Mediterráneo. Clínicamente son pacientes con vello facial y acné leve en la región centrofacial. Los niveles hormonales son normales.^{2,18}
- SAHA ovárico:** se presenta en mujeres entre los diecisiete y veinte años, con acné, hirsutismo mamario, seborrea, alopecia androgenética grado I y discreta obesidad (Figuras 3 y 4). Los ciclos menstruales tienden a ser cortos y se acompañan de dismenorrea. Los parámetros de



Figura 3. Saha ovárico. Paciente con hirsutismo facial y acné centrófacial leve.

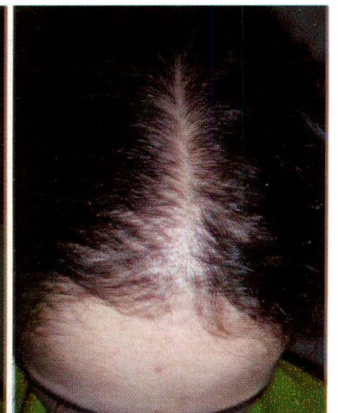


Figura 4. Saha ovárico. Paciente con alopecia androgenética grado I de patrón femenino.

Manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo

laboratorio muestran elevación de la androstenodiona, testosterona libre y androstenodioIglucoronide, mientras que la SHBG está disminuida.¹⁸

- c. **SAHA suprarrenal:** es compatible con la hiperplasia suprarrenal congénita. Clínicamente son mujeres con síntomas más marcados como acné moderado, alopecia androgenética grado II e hirsutismo mamario y facial tanto central como lateral (Figuras 5 y 6). Las pacientes tienden a la delgadez, con altos niveles de estrés e hiperhidrosis palmar. Contrario al Saha ovárico, los ciclos menstruales son más largos y menos dolorosos. Los parámetros de laboratorio revelan un incremento de la DHEAS y de la androstenodiona sin alteración de las demás hormonas.^{2,18}



Figura 5. Saha suprarrenal. Paciente con hirsutismo marcado periareolar.

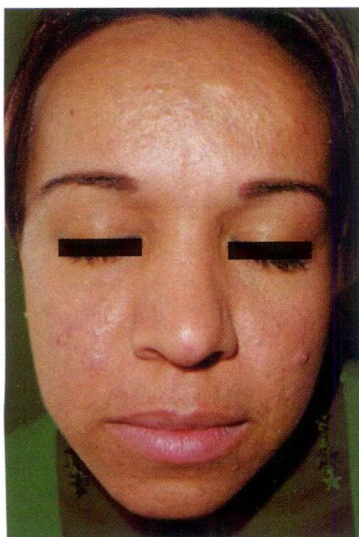


Figura 6. Saha suprarrenal. Paciente con acné inflamatorio moderado y aumento de la seborrea facial.

- d. **SAHA hiperprolactinéxico:** son pacientes con signos clásicos de hiperandrogenismo sumado a galactorrea y aumento en los niveles de prolactina.²

SÍNDROME DE HAIRAN

Este síndrome consiste en la presencia de hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans. Se ha postulado que los niveles elevados de insulina estimulan la producción de andrógenos ováricos al igual que factores dérmicos y epidérmicos que conllevan la aparición de la acantosis nigricans.²

CONSECUENCIAS DEL HIPERANDROGENISMO

Está bien establecida la asociación de las enfermedades que con mayor frecuencia cursan con hiperandrogenismo (como el síndrome de ovario poliquístico) y desórdenes metabólicos como resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias e hipertensión arterial.

Todas estas entidades predisponen al desarrollo de arterioesclerosis y enfermedad coronaria con altos índices de morbimortalidad.¹⁹

Es importante tener en cuenta que las manifestaciones del hiperandrogenismo anteriormente mencionadas provocan efectos psicológicos devastadores debidos a las alteraciones cosméticas, que clínicamente se caracterizan por ansiedad y depresión.²⁰

El diagnóstico temprano y el establecimiento de la terapia indicada evitan estas consecuencias.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DEL PACIENTE

La historia clínica y el examen físico proveen la información más importante, mientras que los parámetros de laboratorio sirven para confirmar la presencia de hiperandrogenemia.

Dentro de la historia clínica deben incluirse los siguientes parámetros:

- **Historia ginecológica:** se debe interrogar sobre: edad de la menarca, regularidad de los ciclos menstruales, presencia de síntomas premenstruales como dismenorrea; número de embarazos y técnicas de anticoncepción. En general se considera que mujeres con ciclos regulares

Manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo

y síntomas ovulatorios no padecen hiperandrogenemia grave.¹⁵

- **Inicio y progresión de los síntomas:** las pacientes que desde el nacimiento presentan signos de virilización apuntan a una hiperplasia adrenal congénita clásica. Si las manifestaciones hiperandrogénicas se desencadenan durante la pubertad o en la edad fértil, los diagnósticos más probables son el síndrome de ovario poliquístico, la hiperplasia adrenal congénita tardía y con menor frecuencia tumores ováricos o adrenales. En el período posmenopáusico la causa más frecuente es la neoplásica. De igual manera, un inicio rápido de los síntomas obliga a descartar tumores ováricos o adrenales.^{4,8}
- **Historia familiar:** se debe interrogar la presencia de acné, hirsutismo, infertilidad, enfermedades metabólicas y obesidad, que son marcadores potenciales de síndrome de ovario poliquístico o hiperplasia adrenal. Es importante aclarar si existen familiares con hirsutismo sin alteraciones endocrinológicas que puedan explicar un SAHA familiar.¹⁴
- **Toma de medicamentos:** debe descartarse que las manifestaciones de hiperandrogenismo se deban a los efectos deletéreos de algunos medicamentos orales como el danazol, los glucocorticoides, la ciclosporina, el diasóxido, el minoxidil y algunas progestinas como el levonorgestrel.²¹

Durante el examen físico deben evaluarse los signos vitales, el peso, la talla, el índice de masa corporal y el índice cintura/cadera, que debe ser menor de 0.8 cm.¹⁴

Posteriormente debe evaluarse la distribución y gravedad de los signos cutáneos. La escala de Ferriman y Gallwey debe aplicarse a cada paciente para determinar la gravedad del hirsutismo. Igualmente deben buscarse síntomas de virilización y determinar la presencia de galactorrea y acantosis nigricans.²

Finalmente, debe realizarse un examen pélvico y/o ecográfico para buscar cambios como hipertrofia del clítoris y aumento de tamaño del útero, que sugieran patología tumoral. Los hallazgos ecográficos determinan la presencia de ovarios poliquísticos mediante la observación de múltiples quistes entre 2 a 10 mm de diámetro y aumento del estroma ovárico.⁸

Estudios de laboratorio

Por recomendación del Colegio Americano de Endocrinología, a toda paciente en quien se sospeche hiperandro-

genismo deben solicitarse niveles hormonales durante los primeros siete días del ciclo menstrual.²² Los paraclínicos recomendados son:

- **Testosterona total y libre:** niveles séricos mayores de 2 ng/dl o 2.5 veces el valor de referencia sugieren patología tumoral, principalmente ovárica; por lo tanto, es mandatorio el uso de técnicas de imagen como tomografía computarizada y resonancia nuclear magnética para descartarlos. Elevaciones menores pueden observarse en la hiperplasia suprarrenal congénita y en el síndrome de ovario poliquístico. Este parámetro es útil como seguimiento y evaluación de respuesta terapéutica. Si los valores son normales y la clínica es clara, puede tratarse de una sensibilidad periférica o de una disminución de la SHBG.^{4,8}
- **DHEAS:** valores superiores a 7 ng/mL sugieren tumor suprarrenal. Elevaciones por debajo de este valor son sugestivas de hiperplasia suprarrenal congénita y del síndrome de ovario poliquístico.¹⁴
- **Prolactina:** algunas mujeres con hirsutismo e irregularidades menstruales cursan con hiperprolactinemia. Una vez se determine dicha elevación, son mandatorios los estudios imaginológicos de la adenohipófisis para descartar adenomas hipofisarios.¹⁵
- **LH/FSH:** altos niveles de LH conllevan una alteración en el radio LH/FSH. Si este radio es mayor de 2.5 se está en presencia de un síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, una tercera parte de las pacientes que padecen este síndrome no presentan dicha alteración. La elevación de LH se ha relacionado con menor respuesta al tratamiento y mayor incidencia de abortos.^{11,23}
- **17 hidroxiprogesterona:** es el parámetro de laboratorio más útil para el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal. Esta hormona se eleva como resultado de la falta de 21 hidroxilasa. Debe tenerse en cuenta que puede estar ligeramente aumentada en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.^{6,8,11}
- **3 alfa androstenodiol glucoronide:** este se considera marcador de la actividad de la 5 alfa reductasa en el folículo. Es útil medirlo si los niveles de testosterona y DHEAS son normales y si se considera la terapia con finasteride.⁵
- **SHBG:** no se mide habitualmente y hasta ahora su uso se limita a trabajos de investigación.²⁴

De acuerdo con el resultado de los parámetros de laboratorio mencionados es posible orientar la etiología del exceso de andrógenos (Tabla 2).

Manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo

Tabla 2. Parámetros hormonales en las entidades que cursan con hiperandrogenismo.

Diagnóstico	Testosterona	17 hidroxiprogesterona	LH/FSH	Prolactina	DHEAS
Hiperplasia adrenal congénita	Normal/Alto	Alto	Normal	Normal	Normal/Alto
Síndrome de ovario poliquístico	Normal/Alto	Normal	Alto/Bajo	Normal/Alto	Normal/Alto
Tumor ovárico	Alto	Normal	Normal	Normal	Normal
Tumor adrenal	Alto	Normal	Normal	Normal	Alto
Medicamentos	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Idiopático	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Familiar	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

TRATAMIENTOS DISPONIBLES

El tratamiento dependerá de la causa de los síntomas.

Las estrategias terapéuticas disponibles consisten en: supresión suprarrenal, supresión ovárica, antiandrógenos, hipoglicemiantes, bromocriptina, inhibidores de 5 alfa reductasa y finalmente el tratamiento sintomático.

1. Supresión suprarrenal: las pacientes con hiperandrogenismo suprarrenal se deben remitir inmediatamente para manejo por endocrinología. La terapia de elección en ellos son los esteroides sistémicos como la prednisona a dosis de 5 a 7.5 mg/día, o la dexametasona a dosis de 0.25 a 0.5 mg/día durante tres meses. La supresión de andrógenos en estos casos conlleva una mejoría del acné y del hirsutismo.²⁵

2. Supresión ovárica: las pacientes con hiperandrogenismo ovárico se benefician del tratamiento con anti-conceptivos orales que pueden reducir los niveles de andrógenos por diferentes mecanismos:

- Inhiben la secreción de LH.
- Aumentan la unión a proteínas transportadoras y disminuyen la fracción libre.
- Disminuyen la secreción de andrógenos suprarrenales.
- Disminuyen los efectos androgénicos.

Las preparaciones comerciales disponibles constan de una progestina y un estrógeno activo. Estos se administran

durante los primeros 21 días del ciclo menstrual y se suspenden durante los 7 días restantes, tiempo en el cual se produce el sangrado.²⁶

Varios estudios han demostrado mejoría del hirsutismo en un 60% a 100% luego de un año de uso. Al parecer estos fármacos inhiben la conversión de vellos en pelos terminales. Igualmente se disminuyen el acné y la seborrea hasta en un 77% luego de 9 meses de uso.^{26,27}

En casos graves pueden requerirse análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) como el luprón. Este tratamiento debe ser ordenado por el ginecólogo.²⁸

3. Tratamiento con antiandrógenos: varios medicamentos se han usado con el fin de disminuir la acción de los andrógenos. Entre los más utilizados se encuentran:

a. Espironolactona: actúa por competencia de la testosterona y la dehidrotestosterona con su receptor. La efectividad clínica es dosis dependiente. La dosis recomendada es de 100 mg a 200 mg orales por día, iniciando con 25 - 50 mg/día y aumentando cada cuatro semanas según la tolerancia. Varios estudios han demostrado mayor efectividad si se combina con un anticonceptivo oral. Entre los efectos indeseables se encuentran la polimenorrea (en el 80% de las pacientes) y el aumento del potasio sérico, por lo que el control periódico es mandatorio.^{4,8} Adicionalmente pueden presentarse cefalea, fatiga, mastalgia y disminución de la libido.²⁹

b. Acetato de ciproterona: es un progestágeno fuerte que disminuye los niveles de androstenediona y

Manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo

testosterona. Además atenúa los efectos androgénicos periféricos. En hirsutismo leve a moderado se recomienda su uso a dosis de 2 mg combinado con etinilestradiol a dosis de 0.035 mcg/día por 21 días. Con este esquema se ha reportado mejoría en el 50% de los casos. Otra alternativa es la administración de 25 - 100 mg/día, los días 5 a 15 del ciclo menstrual, combinado con un anticonceptivo oral lo cual ha mostrado una respuesta satisfactoria en el hirsutismo grave, hasta en el 70% al año.^{4,8} Entre los efectos adversos se encuentran: ganancia de peso, mastalgia, cefalea y disminución de la libido.

- c. Flutamida:** es el tratamiento de elección en mujeres con síntomas graves e intolerantes al acetato de ciproterona. La dosis recomendada es de 250 mg/día. Combinado con un anticonceptivo oral produce una disminución del 64% a los 6 meses en la escala de Ferriman y Gallwey, y del 71% al año. Se han reportado casos de hepatotoxicidad por su uso.^{4,8,30}
 - d. Cimetidina:** reportes anecdóticos con este medicamento fueron publicados previamente.^{31,32} Actualmente no se recomienda su uso en el tratamiento del hiperandrogenismo.¹⁴
 - e. Ketoconazol:** en reportes anteriores se postuló este medicamento como una buena alternativa en el tratamiento del hiperandrogenismo.³³ Reportes de hepatotoxicidad han implicado que no se recomiende su uso en la actualidad.¹⁴
- 4. Hipoglicemiantes:** la metformina y otros agentes sensibilizantes de insulina se han usado con buenos resultados terapéuticos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina y trastornos menstruales. La dosis recomendada es de 850 mg cada 12 horas. Entre los efectos adversos más importantes están: náuseas, vómito y diarrea.³⁴
 - 5. Bromocriptina:** es un agonista de los receptores de dopamina, indicado en mujeres con hiperandrogenismo e hiperprolactinemia asociada. La dosis usada es de 5 mg a 7.5 mg al día. Deben tenerse en cuenta los efectos adversos asociados, como náuseas e hipotensión.¹⁴
 - 6. Inhibidores de 5 alfa reductasa:** el más usado es el finasteride, que inhibe el paso de testosterona a dehidrorestosterona. Tiene mayor efecto sobre la 5 alfa reductasa tipo 2, la cual tiene actividad específica sobre la unidad pilosebácea. Durante el tratamiento pueden incrementarse los niveles de testosterona pero disminuyen los de dehidrorestosterona. Varios estudios han

demostrado la efectividad en hirsutismo y alopecia androgenética asociados a hiperandrogenismo.¹⁷ La dosis utilizada es de 5 mg a 7.5 mg al día, aunque reportes recientes postulan resultados similares con dosis de 2.5 mg al día.³⁵ Se recomienda el uso del medicamento en mujeres posmenopáusicas, ya que en la edad fértil puede causar genitales ambiguos en el feto masculino.¹⁴

- 7. Tratamiento sintomático:** varias alternativas terapéuticas están a la mano en dermatología para el tratamiento de los síntomas del hiperandrogenismo.

En cuanto a la alopecia androgenética, además del finasteride, se dispone de alternativas tópicas como el minoxidil al 2% o al 5%. Este ha demostrado efectividad tanto en mujeres con hiperandrogenismo como sin él. Su mecanismo de acción no se conoce por completo, pero se sabe que modula los canales de potasio y favorece la vasodilatación; además, prolonga la fase de anageno y disminuye la miniaturización. Los resultados se observan luego de 4 a 6 meses de tratamiento y debe tenerse en cuenta que durante las primeras 8 semanas puede causar efluvio telógeno.¹⁷

Recientemente se publicó un caso que indica que el dutasteride, un inhibidor dual de 5 alfa reductasa, a dosis de 0.5 mg/día puede mejorar la alopecia androgenética de patrón femenino.³⁶

Para las pacientes hirsutas se dispone de varias alternativas terapéuticas como la depilación, el blanqueamiento del pelo, la electrólisis y el láser.³⁷ Este último es ideal en fototipos I a II de Fitzpatrick y pelos pigmentados, idealmente en fase de anageno. Un estudio reportó efectividad con el láser rubí, la alexandrita y el Nd Yag luego de una media de tres sesiones con intervalos de 39 días en 45 pacientes.³⁸

La eflornitina al 13.9% está aprobada por la FDA para el tratamiento del hirsutismo facial. Este es un inhibidor específico e irreversible de la enzima ornitina descarboxilasa, implicada en el crecimiento del pelo. La forma de aplicación es dos veces al día en las áreas afectadas.^{39,40} Hasta el momento se han realizado dos estudios doble ciegos controlados en 596 pacientes con hirsutismo facial. Luego de 8 semanas de tratamiento el 58% presentaron mejoría y el 32% relataron una mejoría significativa. Ambos estudios muestran la efectividad del medicamento de manera transitoria, ya que el crecimiento del pelo retorna a los niveles previos al tratamiento luego de 8 semanas de suspenderlo. Entre los efectos secundarios se han reportado eritema y ardor local.⁸

Manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo

El tratamiento del acné se basa en los enfoques convencionales tanto tópicos como sistémicos. La terapia sistémica con isotretinoína se reserva para casos graves o ante la posibilidad de cicatrices residuales.

Cabe anotar que todos estos tratamientos deben estar acompañados de terapia antiandrogénica sistémica.

Se concluye, entonces, que el hiperandrogenismo es un trastorno multisistémico que conlleva efectos metabólicos importantes. Es de vital importancia reconocer las entidades causales mediante una evaluación multidisciplinaria que involucre al endocrinólogo y al ginecólogo, para valorar las posibilidades terapéuticas.

El conocimiento de los aspectos fisiopatológicos es muy importante desde el punto de vista dermatológico, ya que el motivo inicial de consulta pueden ser los síntomas en la piel y los anexos. Es más: las alternativas terapéuticas disponibles en dermatología mejoran notablemente la calidad de vida de las pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A la doctora Luz Marina Gómez, por las Figuras 1 y 6.

Bibliografía

1. Chen W, Thiboutot D, Zouboulis C. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol* 2002; 119:992-1007.
2. Camacho F, Black M. Síndromes hiperandrogénicos. En: Torres V, Camacho F, Mihm M, Sánchez I, eds. *Dermatología Práctica Ibero-latinoamericana*. México DF: Impelibros; 2005:883-903.
3. Zouboulis C. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Hormon Res* 2000; 54:230-242.
4. Olah K. The modern management of hirsutism. *Reviews in Gynaecological practice* 2004; 4(4):211-220.
5. Thorneycroft I. Androgen excess. Disponible en: www.emedicine.com
6. Fardella C. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Chil Pediat* 2001; 72(5): 221-236.
7. Rosler A, Leiberman E, Cohen T. High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11-beta-hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco. *Am J Med Genet* 1992; 42: 827-834.
8. Nikolaou D, Guilling-Smith C. Hirsutism. *Current Obstetrics and Gynaecology* 2005; 15(3):174-182.
9. Chrousos G. Adrenal hyperandrogenism. In: *Up to Date* 2005: www.uptodate.com
10. Kazerooni T, Dehghan-Kooshkghazi M. Effects of metformin therapy on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol. Endocrinol* 2003; 17 (1): 51-56.
11. Yarak S, Bagatin E, Marques K, Parada A, Filho S. Hyperandrogenism and skin: polycystic ovary syndrome and peripheral insulin resistance. *An. Bras. Dermatol* 2005; 80(4):221-232.
12. Meldrum D, Abraham G. Peripheral and ovarian venous concentrations of various steroid hormones in virilizing ovarian tumors. *Obstet. Gynecol.* 1979; 53:36-42.
13. Zouboulis C, Degitz K. Androgen action on human skin - from basic research to clinical significance. *Experimental Dermatology* 2004;13(4):5-10.
14. Bledsoe M, Cobin R, Futterweit W, Goldzieher J, Petak S, Smith K, Steinberg E. American Association Of Clinical Endocrinologist Medical Guidelines For Clinical Practice For The Diagnosis And Treatment Of Hyperandrogenic Disorders. *Endocrine Practice* 2001;7(2).
15. Barbieri R, Ehermann D. Evaluation of women with hirsutism. In: *Up to Date* 2005: www.uptodate.com.
16. Futterweit W, Dunaif A, Yeh H, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19(5):837-836.
17. Thomas J. Androgenetic alopecia - Current Status. *Indian J Dermatol* 2005; 50(4):179-190.

Manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo

18. Constatin E, Orfanos Y, Adler D, Zouboulis C. The SAHA síndrome. *Hormone Research* 200; 54:251-258.
19. Wild R. Obesity, lipids, cardiovascular risk and androgen excess. *Am J Med* 1995; 98:27-32.
20. Cronin L, Guyatt G, Griffith L. Development of a health related quality of life questionnaire for women in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83:1976-1987.
21. Rittmaster S. Hirsutism. *Lancet* 1997; 349: 191-195.
22. Lobo R, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Int Med.* 2000; 132:989-93.
23. Shoham Z, Jacobs H, Insler V. Luteinizing hormone: its role, mechanism of action and detrimental effects when hypersecreted during the follicular phase. *Fertil Steril* 1993; 59:1153-1161.
24. Borgia F, Cannavo S, Guarneri F, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol* 2004; 84:201-204.
25. Steinberg E, Rodríguez L, Petak S, Weidmann E, Smith K, Ayala C. Glucocorticoid therapy in hyperandrogenism. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1990; 4:457-471.
26. Azizz R. Use of combination oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenism and hirsutism. In: *Up to Date* 2005: www.uptodate.com
27. Volpe, A, Silferi, M, Mauri, A. Efficacy on hyperandrogenism and safety of a new oral contraceptive biphasic formulation containing desogestrel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 53:205.
28. Chang J. Use of GnRH agonists in the treatment of hyperandrogenism and hirsutism. In: *Up to Date* 2005: www.uptodate.com
29. Shaw J. Spironolactone in dermatologic therapy. *J. Am. Acad. Dermatol* 1991; 24:236-243.
30. Marcondes J, Minnani S, Luthold W, Wajchenburg B, Samojlik E, Kirschner M. Treatment of hirsutism in women with flutamide. *Fertil. Steril* 1992; 57:543-547.
31. Vigersky R, Mehlman I, Glass A, Smith C. Treatment of hirsute women with cimetidine. *N. Engl. J. Med* 1980; 303:1042-1047.
32. Lissak A, Sorokin Y, Calderon I, Dirnfeld M, Lioz H, Abramovici H. Treatment of hirsutism with cimetidine: a prospective randomized controlled trial. *Fertil. Steril* 1989; 51:247-250.
33. Sonino N. Low doses ketoconazole treatment in hirsute women. *J Endocrinol Invest* 1990; 13:35-40.
34. Moghetti P, Cadello R, Negi C. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized double blind, placebo controlled 6 month trial, followed by open, long term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85:139-146.
35. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini B, Tosti A. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Arch Dermatol* 2006; 142:298-302.
36. Olszewska M, Rudnika L. Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. *J Drugs Dermatol* 2005; 4:637-640.
37. Clayton W, Lipton M, Elfrd J, Rustin M, Sherr L. A randomized controlled trial of laser treatment among hirsute women with polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol* 2005; 142:986-990.
38. Loo W, Lanigan S. Laser treatment improves quality of life of hirsute females. *Clinical & Experimental Dermatology* 2002; 27:439-442.
39. Jouanique C. Eflornithine: evidence of efficacy. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:3S11-14.
40. Shapiro J, Loui H. treatments of unwanted facial hair. *Skin Therap Lett* 2006; 10:1-4.

