



CAPÍTULO

19

HIRSUTISMO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

1-DESCRIPCION DE ENTIDADES CLINICAS

El *hirsutismo* es el exceso de crecimiento de vello corporal en la mujer en zonas consideradas típicamente androgénicas: zona supralabial, mentón, mejillas, pabellones auriculares, tórax (zona supraesternal y areolas mamarias), abdomen (línea alba), espalda, glúteos, y cara interna y anterior de los muslos. En general, el hirsutismo se debe a un exceso de producción glandular de andrógenos (ovárico, suprarrenal o mixto), o a un aumento del metabolismo de los andrógenos a nivel cutáneo (acompañado o no de hiperandrogenismo demostrable).

Las diferentes etiologías del hirsutismo se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Etiología del hirsutismo

1- Hiperandrogenismo suprarrenal funcional

- a) pubarquia precoz secundaria a adrenarquia prematura
- b) formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita:
 - déficit de 21-hidroxilasa
 - déficit de 3β-hidroxisteroide-deshidrogenasa
 - déficit de 11β-hidroxilasa
- c) síndrome de Cushing
- d) hiperprolactinemia

2- Hiperandrogenismo ovárico funcional

- a) Síndrome del ovario poliquístico primario (disregulación ovárica)
- b) Síndrome del ovario poliquístico secundario:
 - .enfermedades suprarrenales virilizantes
 - .bloqueos de la esteroidogénesis ovárica
 - .síndromes de insulino resistencia

3- Hiperproducción periférica de andrógenos

- a) obesidad (producción glandular de andrógenos normal o aumentada)
- b) idiopático (producción glandular de andrógenos normal)

4- Hiperandrogenismo tumoral

5-Administración exógena de drogas:

- a) no androgénicas
 - b) con potencia androgénica propia
-

La **pubarquia precoz idiopática o aislada** es la causa más frecuente de hiperandrogenismo de inicio prepuberal y se caracteriza por la aparición de vello pubiano antes de los 8 años de edad. Puede acompañarse de vello axilar, acné, y de transpiración de

tipo adulto. En la mayoría de los casos, esta entidad se debe a un aumento precoz y aislado de la secreción de andrógenos suprarrenales, específicamente, de sulfato de hidroepiandrosterona (DHEAS) (adrenarquia precoz). Típicamente, existe una aceleración transitoria de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea que no repercuten ni sobre el inicio y progresión de la pubertad ni sobre la talla final. Sin embargo, estas pacientes presentan ya al diagnóstico un hiperinsulinismo y un perfil lipídico aterogénico. Aunque la menarquia tiene lugar a una edad similar a la de la población normal, y los ciclos menstruales pueden ser regulares durante los primeros dos o tres años, casi la mitad de estas adolescentes presentan una disfunción ovulatoria, que precede la aparición de un hiperandrogenismo ovárico clínico. Esta secuencia se observa con mayor frecuencia en las pacientes con antecedentes de peso bajo al nacer para la edad gestacional.

En el 7-10% de los casos, la pubarquia precoz puede ser la primera manifestación de una **forma tardía o no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)**, en su mayoría debida a déficit de 21-hidroxilasa. En general, la aparición del vello pubiano se acompaña de una aceleración marcada de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea, y de signos de virilización como clitoromegalia. Esta entidad se asocia también en la adolescencia, a hiperandrogenismo ovárico. La presencia de mutaciones en heterocigosis del gen CYP21B, que codifica la enzima 21-hidroxilasa, ha sido considerado por algunos autores un factor de riesgo para el desarrollo de hiperandrogenismo clínico. Estas asociaciones no han sido confirmadas en todas las poblaciones.

En el **síndrome de Cushing** las manifestaciones de hipercortisolismo tales como obesidad, hipertensión arterial, estrías de distensión, y retraso muy marcado del crecimiento se asocian a las manifestaciones de hiperandrogenismo.

La hiperproducción de andrógenos de origen no tumoral (**o hiperandrogenismo ovárico funcional**) constituye más del 40% de los casos de hirsutismo en la adolescente. El **síndrome del ovario poliquístico** se considera una forma de hiperandrogenismo ovárico funcional, y puede ser primario (debido a una disregulación de la secreción de intraovárica de andrógenos), o asociarse menos frecuentemente, a **enfermedades suprarrenales virilizantes, bloqueos de la esteroidogénesis ovárica**, o a **síndromes genéticos de insulino resistencia**. La **hiperfunción suprarrenal funcional** sin déficit enzimático, asociada o no a hiperandrogenismo ovárico, puede detectarse en un 10-12% de las adolescentes con hirsutismo y acné.

El hirsutismo debido a un **aumento de la conversión periférica de los precursores esteroideos** (fundamentalmente androstendiona) en metabolitos con actividad androgénica es la segunda causa en frecuencia, sobre todo en adolescentes obesas. Esta situación suele asociarse a acantosis nigricans e insulino resistencia, y determina una disminución de las cifras de la proteína transportadora de las hormonas sexuales [sex hormone-binding globulin (SHBG)], lo que aumenta la proporción de testosterona libre, y por tanto, biológicamente activa.

En determinados casos de **hirsutismo idiopático**, la producción glandular de andrógenos es normal, pero existe una mayor actividad del receptor de andrógenos, o de

la actividad enzimática 5 α -reductasa, por lo que la producción de dihidrotestosterona (DHT), el andrógeno más activo en los tejidos diana, está aumentada.

El hirsutismo puede ser debido a la administración de **drogas con potencia androgénica propia** — esteroides anabólicos, danazol, o testosterona o DHEAS. Sin embargo, existen determinadas **drogas no androgénicas** que también pueden provocar hirsutismo como fenitoína, minoxidil, diazóxido, ciclosporina, psoralenos, penicilamina, altas dosis de corticoides, metirapona, fenotiacinas, acetazolamida y hexaclorobenceno. No conocemos con exactitud el mecanismo por el que provocan hirsutismo, pero probablemente no es el mismo para todas ellas.

Los **tumores ováricos y suprarrenales** son causas excepcionales de hirsutismo.

2-ESQUEMA DIAGNÓSTICO

El diagnóstico etiológico del hirsutismo exige descartar todas las causas posibles de hiperandrogenismo. Incluso cuando no se puede demostrar una elevación plasmática de los andrógenos, es probable que la acción androgénica esté incrementada a través de un aumento de la susceptibilidad de los tejidos locales, conformación del receptor de andrógenos o por conversión periférica de precursores. El gen que codifica el receptor androgénico posee una región marcadamente polimórfica que contiene un número variable de repeticiones del trinucleótido citosina, adenina y guanina (CAG). La actividad del receptor androgénico parece estar inversamente relacionada con la longitud de las repeticiones CAG; en los sujetos con secuencias cortas el receptor androgénico sería más activo, mientras que en individuos con secuencias largas, la actividad androgénica a nivel periférico estaría atenuada. Por consiguiente, la conformación del receptor androgénico puede también determinar una mayor o menor expresividad de las alteraciones cutáneas derivadas del exceso de andrógenos.

En la práctica la hiperandrogenemia es evidente en las situaciones de hirsutismo severo, pero sólo en la mitad de los casos de hirsutismo leve o moderado. No siempre hay una correspondencia entre el nivel de andrógenos y el grado de hirsutismo, pero si la hay entre los niveles elevados de andrógenos y la gravedad del proceso subyacente. Por este motivo puede resultar útil a efectos prácticos clasificar los hirsutismos en dos grupos: a) sin hiperandrogenismo plasmático demostrable (o hirsutismo de causa local) b) con hiperandrogenismo plasmático (**Tabla 2**).

El **diagnóstico** incluye una evaluación clínica detallada, la realización de estudios hormonales, y ocasionalmente, de técnicas de imagen.

1. Evaluación clínica

1.1. Anamnesis

Tanto el hiperandrogenismo ovárico como el hirsutismo aislado pueden tener carácter familiar. Por lo tanto, es importante indagar la existencia de cuadros similares en los familiares de primer grado de estas pacientes. El hiperandrogenismo ovárico se asocia

con frecuencia a hiperinsulinismo y diversos grados de intolerancia a la glucosa, que también pueden presentar los familiares.

Tabla 2. Etiología del hirsutismo en función de la presencia o ausencia de hiperandrogenismo plasmático

1) SIN hiperandrogenismo plasmático. (hirsutismo de origen local)

- a) Familiar (racial o genético).
- b) Idiopático.
- c) Inducido por drogas sin efecto androgénico directo.
- d) Obesidad.

2) CON hiperandrogenismo plasmático demostrable

- a) Suprarrenal
 - I) Pubarquia precoz
 - II) Hiperplasia suprarrenal congénita
 - III) Hiperandrogenismo suprarrenal funcional (hiperadrenarquia exagerada).
 - IV) Síndrome de Cushing o resistencia al cortisol.
 - V) Tumores suprarrenales.
 - VI) Hiperprolactinemia
- b) Ovárico
 - I) Síndrome de ovario poliquístico primario.
 - II) Síndrome del ovario poliquístico secundario
 - (1) Enfermedades suprarrenales virilizantes.
 - (2) Bloqueos de la esteroidogénesis ovárica.
 - (3) Síndromes de insulinoresistencia.
 - III) Tumores ováricos
- c) Drogas de efecto androgénico.
- d) Otras: Anorexia nerviosa, Acromegalia, Hipotiroidismo.

Interesa conocer los datos del parto — edad de gestación y peso al nacimiento — la evolución de la talla y del peso, la edad de la menarquia, y el patrón de menstruaciones.

En las adolescentes en las que el hirsutismo es de comienzo peripuberal y se instaura lentamente hay que pensar en un origen funcional del proceso, mientras que la progresión rápida a cualquier otra edad debe hacer sospechar un origen tumoral. Los trastornos menstruales, como oligomenorrea (ciclos menstruales de más de 45 días de duración) o amenorrea (ausencia de ciclos menstruales durante más de tres meses consecutivos) se asocian con mayor frecuencia a hiperandrogenismo ovárico funcional. Algunas pacientes pueden presentar también hemorragias uterinas disfuncionales (ciclos prolongados, con intervalos inferiores a los 15 días). Es importante constatar la antigüedad

de la menarquía, ya que las irregularidades menstruales, sin significado patológico, suelen ser frecuentes en los dos años siguientes a la aparición de la primera regla.

1.2. Exploración física

El cálculo del índice de masa corporal (IMC: peso Kg/ talla m², normal: 19-25) permitirá descartar o constatar la existencia de obesidad.

El grado de hirsutismo puede evaluarse mediante diferentes sistemas, de los cuales el más utilizado es el score definido por Ferriman y Gallwey, que puntúa de 0 a 4 nueve áreas corporales que poseen unidades pilosebáceas sensibles a los andrógenos. Una puntuación superior a 8 se considera patológica. Existen también escalas que permiten evaluar la severidad del acné. La existencia de otros signos de virilización de instauración lenta y progresiva, tales como hipertrofia de clítoris, hábito corporal masculino, calvicie en zona temporal, cambios del tono de voz, y atrofia mamaria, harán pensar en un hiperandrogenismo funcional como causa del cuadro clínico. Los signos de virilización de rápida instauración asociados o no a rasgos cushingoides, deben hacer descartar la existencia de tumores productores de andrógenos.

La acantosis nigricans es un hallazgo frecuente en el hiperandrogenismo ovárico. Se caracteriza por la presencia de zonas de hiperqueratosis e hiperpigmentación cutánea a nivel de axilas, cuello y otras zonas de pliegues cutáneos, y se asocia de manera casi sistemática a insulino resistencia, aún en ausencia de obesidad.

2-Determinaciones hormonales basales.

La secreción de andrógenos en la mujer es cíclica, y aumenta fisiológicamente en la segunda fase del ciclo menstrual. Por lo tanto, las determinaciones hormonales deben realizarse en la fase folicular del ciclo, o después de al menos dos meses de amenorrea. En una primera aproximación, es recomendable la medición de los niveles de gonadotrofinas, testosterona total, androstendiona, DHEAS, 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), SHBG, índice de andrógenos libre [IAL = testosterona total (nmol/L) / SHBG (nmol/L) x 100; normal <5], cortisol, y prolactina.

Unas cifras de testosterona total superiores a 200 ng/dl (6,9 nmol/L) son sugestivas de *tumor virilizante*. Del mismo modo, si la DHEAS es superior a 800 mg/dl (21,7 mmol/L) hay que descartar una masa suprarrenal, mediante TAC o RNM. El *hiperandrogenismo funcional* se caracteriza por la existencia de cifras moderadamente elevadas de testosterona total, androstendiona y/o DHEAS, acompañadas de concentraciones bajas de SHBG. El hallazgo de niveles normales de testosterona total en presencia de cifras bajas de SHBG no descarta la existencia de un hiperandrogenismo como causa del hirsutismo, ya que en estos casos, el índice de andrógenos libre puede estar elevado, indicando que una proporción anormalmente alta de testosterona libre continúa siendo biológicamente activa.

En el *hiperandrogenismo de origen suprarrenal*, se encuentran en general niveles basales moderadamente elevados de DHEAS, que pueden estar acompañados de cifras elevadas de 17-OHP, mientras que si el hiperandrogenismo es de origen ovárico, las cifras

basales de androstendiona estarán aumentadas, acompañadas ocasionalmente de elevación de los niveles de LH o del cociente LH/FSH (>2). Sin embargo, en general es necesario practicar tests específicos para diferenciar las etiología ovárica y suprarrenal del hiperandrogenismo.

En algunas pacientes con hirsutismo, los niveles de andrógenos son normales (*hirsutismo familiar o idiopático aislado*). En estos casos, el funcionamiento hormonal de los ejes gonadal y suprarrenal es normal, no hay alteraciones ováricas y tras la pubertad, las menstruaciones son regulares. Suelen manifestarse alrededor de la pubertad y entre ambos agrupan el porcentaje más numeroso de mujeres hirsutas. En el *hirsutismo familiar o racial*, suelen estar afectadas en mayor o menor grado casi todas las mujeres de la familia. Es frecuente entre las mujeres del sur de Europa o del oeste asiático con piel morena. Por el contrario el *hirsutismo idiopático* se presenta de forma aislada, y va siendo un grupo menos numeroso a medida que mejora la capacidad para detectar formas sutiles de hipersecreción de andrógenos o de sus metabolitos. En estos casos, algunos autores han señalado que la medición de 3 α -androstanoediol glucurónido, el metabolito de la DHT, y de algunos metabolitos de la androsterona, derivados periféricos de la androstendiona, puede en ocasiones reflejar la existencia de un aumento de la actividad androgénica a nivel periférico. Sin embargo, la medición de estos metabolitos no está ampliamente difundida, ni tampoco el hallazgo de niveles normales descarta la hiperactividad androgénica en los tejidos diana como causa del cuadro clínico.

En las pacientes en las que se sospeche la existencia de un hiperandrogenismo ovárico, es importante determinar los niveles basales de glucosa e insulina, y el perfil lipídico, dada la asociación de esta entidad a insulino resistencia, dislipemia, y a una serie de alteraciones metabólicas que componen el denominado síndrome metabólico o síndrome X. Las mujeres con hiperandrogenismo ovárico presentan un riesgo elevado para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 en la tercera y cuarta décadas de la vida, aún en ausencia de obesidad.

La insulina y algunos factores de crecimiento como el insulin-like growth factor I (IGF-I), estimulan la síntesis de andrógenos suprarrenales y ováricos. Por lo tanto, el hiperinsulinismo que acompaña a los estados de insulino resistencia podría ser responsable de una hiperproducción androgénica ovárica y/o suprarrenal, explicando la frecuente asociación entre hiperinsulinismo e hiperandrogenismo. Cifras basales de insulina superiores a 18 $\mu\text{UI/mL}$ o un cociente glucosa/insulina $\leq 4,5$ son sugestivos de insulino resistencia.

3-Diagnóstico Diferencial

Las determinaciones hormonales basales permiten orientar el cuadro clínico, pero en la mayoría de los casos, es necesario recurrir a tests dinámicos para establecer el diagnóstico.

3.1 Test de estimulación con ACTH (Synacthen^R, 250 μg iv): está indicado cuando las cifras de 17-OHP basal en el período prepuberal son superiores a 100 ng/dL, o cuando en la adolescencia, y en la fase folicular del ciclo son iguales o superiores a 200 ng/dL (6 nmol/L). Niveles de 17-OHP plasmática superiores a 1000 ng/dL (30 nmol/L) a los 60 minutos

de la administración de ACTH deben hacer sospechar una forma tardía de **hiperplasia suprarrenal congénita** por déficit de 21 hidroxilasa. Sin embargo, los estudios de la correlación fenotipo-genotipo han demostrado que sólo las pacientes con cifras post-estimulación superiores a 2000 ng/dL (60 nmol/l) presentan mutaciones en el gen CYP21B, que codifica la enzima 21-hidroxilasa.

Unos niveles de 17-OHP plasmática post-ACTH entre 400 y 1000 ng/dL (12-30 nmol/L) son sugestivos de **hiperandrogenismo suprarrenal funcional**, entidad que se asocia frecuentemente al hiperandrogenismo ovárico, y que se acompaña de una elevación de los esteroides de la vía Δ^5 , fundamentalmente de 17-pregnenolona y DHEA. Por este motivo, muchas de estas pacientes eran diagnosticadas erróneamente de una forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 3 β -hidroxisteroide-deshidrogenasa (3 β -HSD). Posteriormente se demostró que sólo las pacientes con una elevación de los esteroides de la vía Δ^5 superior a 10 desviaciones estándar por encima de los valores normales podían presentar mutaciones en el gen 3 β -HSD tipo II, que codifica esta enzima (22).

3.2 Test de leuprolide: la administración de una dosis única de un análogo de la hormona liberadora de gonadotrofinas hipofisarias (GnRH), como el acetato de leuprorelina (Procrin[®], 500 μ g sc), determina una estimulación selectiva y secuencial de las gonadotrofinas hipofisarias y de los esteroides gonadales. La máxima estimulación hipofisaria ocurre en las primeras horas, y la máxima respuesta gonadal se produce entre las 18 y las 24 horas. La respuesta de la 17-OHP ovárica a las 24 horas de la administración del análogo es significativamente más elevada (>160 ng/dL, 4,7 nmol/L) en las adolescentes con **hiperandrogenismo ovárico** que en las pacientes con hirsutismo de otras etiologías, en las que los niveles post-estimulación son muy parecidos a los obtenidos en controles.

3.3. Test de supresión con dexametasona (Decadrán[®], 1,5 mg oral c/8 horas durante 5 días): se ha utilizado ampliamente como método diferencial del hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal. La supresión de los niveles basales de andrógenos tras la administración de dexametasona permite descartar el origen suprarrenal del hiperandrogenismo, mientras que la falta de normalización de los niveles androgénicos con supresión normal del cortisol apuntan hacia un origen ovárico del exceso de andrógenos.

La interpretación de los tests de estimulación y del test de supresión con dexametasona se resumen en la **Tabla 3**.

3.4. Test de tolerancia oral a la glucosa.

Si las cifras basales de insulina y/o el cociente glucosa/insulina son sugestivos de insulino resistencia, está indicada la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa (1,75 gr/Kg de peso, máximo 75 gr) para determinar el grado de insulino resistencia (moderada, pico máximo de insulina >150 μ U/mL e <350 μ U/mL; severa, pico máximo de insulina > 350 μ U/mL), y diagnosticar una posible intolerancia a la glucosa o una diabetes tipo 2, mucho menos frecuentes.

En general, el test de ACTH y el test de estimulación con acetato de leuprolide suelen ser suficientes para llegar al diagnóstico en más de la mitad de las pacientes con hirsutismo y acné. El hiperandrogenismo ovárico funcional es la causa más frecuente de

hirsutismo debido a exceso de producción androgénica. Sin embargo, en un porcentaje reducido de pacientes es necesaria la práctica de un test de supresión con dexametasona a fin de determinar la mejor opción terapéutica, ya sea porque los tests de estimulación no permiten llegar a conclusiones definitivas en cuanto al origen del exceso de andrógenos, o bien porque se trate de un hiperandrogenismo mixto.

Utilidad de la ecografía

La existencia de un incremento del volumen ovárico, de un reforzamiento del estroma ovárico, y de más de 8-10 quistes en la periferie del ovario, son criterios sugestivos de poliquistosis ovárica. Es importante diferenciar el ovario poliquístico del ovario multifolicular, muy frecuente en adolescentes, y sin ningún significado patológico. La ausencia de signos ecográficos de poliquistosis ovárica no descarta el hiperandrogenismo ovárico. Además, un porcentaje no despreciable de mujeres asintomáticas presenta imágenes ecográficas de poliquistosis ovárica.

Tabla 3. Tests utilizados en el diagnóstico diferencial del hirsutismo debido a hiperandrogenismo

Nombre	Determinaciones	Hormonas	Valoración
ACTH (Synachten®) 0,25 mg ev 1 dosis	basal y 60 min	17-OHP, 17-OHPreg, cortisol, T, DHEA, DHEA-S, androstendiona	Hiperrespuesta: (*) 17-OHP > 368 ng/dl 17-OHPreg > 19 ng/ml
A. de leuprolide (Procrin®) 500 µg sc 1 dosis	basal, 3h y 24 h	LH, FSH, E2, 17-OHP, T, androstendiona	Hiperrespuesta ^a 17-OHP > 160 µg/dl
Supresión con dexametasona 0,5 mg /8h x 5 días	basal y 8-10h post-dex	cortisol, 17-OHP, IAL, androstendiona, DHEA, DHEA-S	Supresión adecuada si cortisol < 1µg/dl

IAL, índice de andrógenos libre.

^aValores superiores al promedio + 2DS de los valores en controles.

*El diagnóstico de sospecha de una forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita se realizará siguiendo criterios bioquímicos establecidos (13) y requiere confirmación molecular.

4-TRATAMIENTO

La elección de la terapéutica farmacológica se realizará en función de la etiología del hirsutismo, de las manifestaciones clínicas acompañantes y de la edad de la paciente (**Tabla 4**).

Tabla 4. Fármacos utilizados en el tratamiento del hirsutismo debido a hiperandrogenismo

Fármaco	Dosis	Modo de acción	Indicaciones
Dexametasona (Decadran® 0.5 mg)	0,25 mg/d	supresión andrógenos suprarrenales	h. suprarrenal/mixto
Acetato de medroxi-progesterona (Progevera® 10 mg)	10 mg/d 5 días	aumento niveles de progesterona	h. ovárico con hemorragia uterina disfuncional.
Estroprogestágenos (EP) (Suavuret®, Meliane®)	1 comp/d 21 días	supresión de las gonadotrofinas	h. ovárico con irregularidades menstruales y/o hirsutismo moderado
Acetato de ciproterona (Androcur® 50 mg)	1 comp/d 10 días	antiandrógeno, progestágeno antigonadotropínico	h. ovárico con hirsutismo marcado. Hirsutismo idiopático. Asociar EP
Espironolactona (Aldactone® 100 mg)	50-100 mg/d	antiandrógeno antialdosterónico	h. ovárico con hirsutismo marcado. Hirsutismo idiopático. Asociar EP
Flutamida (Flutamida® 250 mg)	250 mg/d	antiandrógeno	h. ovárico con hirsutismo marcado. Hirsutismo idiopático. Asociar EP
Finasteride (Proscar® 5 mg)	5 mg/d	inhibidor de la 5 α -R	hirsutismo idiopático
Metformina (Dianben® 850 mg)	1275 mg/d	aumenta la sensibilidad a la insulina	h. ovárico asociado a insulino resistencia
Metformina asociada a Flutamida	1275 mg/d 125 mg/d	aumenta la sensibilidad a la insulina, antiandrógeno	h. ovárico asociado a insulino resistencia

h, hiperandrogenismo.
5 α -R, 5 α -reductasa

4.1 Medidas higiénicas: pérdida de peso.

La mayoría de las adolescentes hirsutas y con sobrepeso presentan además hiperinsulinismo por insulino resistencia, con reducción de los niveles de SHBG, y consecuentemente, hiperandrogenismo ovárico. La reducción de peso, mediante una dieta hipocalórica y equilibrada, y el ejercicio físico regular ayudan a mitigar todas estas alteraciones.

4.2. Medidas cosméticas.

El tratamiento medicamentoso del hiperandrogenismo va dirigido a enlentecer el crecimiento del nuevo vello, pero no actúa sobre el ya establecido ni propicia su caída. El efecto máximo se consigue entre 9 y 12 meses después de su inicio, por lo que se deben

realizar a la vez medidas cosméticas. Tras este período de tiempo se alcanza un efecto máximo.

Los métodos cosméticos temporales incluyen las cremas depilatorias, afeitado y ceras. La única opción permanente es la electrolisis, aunque es más laboriosa y cara. Es más eficaz tras adecuado control del crecimiento del nuevo vello con tratamiento médico. Sus complicaciones son dolor, pigmentación de la piel, cicatrización y propagación de infecciones coexistentes (por ejemplo, acné). Se recomienda profilaxis antibiótica en caso de riesgo de endocarditis bacteriana.

4.3 Tratamiento medicamentoso

4.3.1. Hiperandrogenismo ovárico

Se ha utilizado, tradicionalmente, una terapéutica sintomática. Si el único síntoma presente son las irregularidades menstruales, puede realizarse tratamiento cíclico con **progestágenos**, a dosis de 10 mg/día durante cinco días, a intervalos de 3 semanas a 2 meses. Los intervalos más frecuentes se administrarán si la paciente presenta hemorragia uterina disfuncional, y los más espaciados en los casos de amenorrea. Si el sangrado uterino no puede controlarse con progestágenos, puede administrarse una **combinación estroprogestágena** (Gynovin®, 0.075 mg gestodeno + 0.030 mg etinilestradiol).

Si el síntoma predominante es el hirsutismo, puede utilizarse una terapia combinada estroprogestágena que suprime la secreción de gonadotrofinas hipofisarias y de esteroides gonadales. La disminución de las gonadotrofinas reduce los niveles de testosterona libre, aumenta los niveles de SHBG, y reduce moderadamente las cifras de DHEAS. La elección de un progestágeno con poca actividad androgénica es fundamental (MelianeR, 0.075 mg gestodeno + 0.020 mg etinilestradiol). Esta terapéutica está contraindicada en adolescentes con antecedentes de enfermedad tromboembólica, hipertensión severa y migraña focal. Deben utilizarse con precaución en casos de historia familiar de carcinoma de mama.

Si el hirsutismo es moderado o severo o se acompaña de acné, pueden utilizarse **antiandrógenos**. Hasta hace pocos años, el antiandrógeno más utilizado era el **acetato de ciproterona**, a dosis de 25-50 mg/día durante los primeros 10 días del ciclo asociado a un tratamiento estroprogestágeno cíclico. Este esteroide sintético, derivado de la 17-OHP tiene actividad antiandrogénica y antigonadotropínica, y es efectivo en la reducción del hirsutismo y del acné. Sin embargo, en algunas adolescentes puede favorecer un incremento ponderal significativo y el desarrollo de "spotting", además de hipertransaminasemia, y raramente, hepatitis.

Actualmente, se recomienda la utilización de flutamida a dosis bajas (125-250 mg/día) asociada o no a un estroprogestágeno. Este preparado es un antiandrógeno selectivo que actúa a nivel del receptor androgénico, reduce la síntesis androgénica, y disminuye los niveles de triglicéridos y de colesterol total. Carece de actividad progestágena, estrogénica, corticoidea o antigonadotrópica. Tiene pocos efectos colaterales, aunque a dosis elevadas (iguales o superiores a 500 mg/día) se han descrito casos aislados de hepatitis fulminante.

La **espironolactona** interfiere en la unión de la DHT con su receptor y forma complejos inactivos a nivel nuclear, minimizando el efecto androgénico en el crecimiento

del pelo. Posee además débil acción gestagénica y de inhibición de la síntesis de testosterona. Se comienza a administrar a una dosis de 50 mg/12 horas, con la que un 70% de mujeres notará mejoría en 6 meses, si no, hay que duplicar la dosis. El único efecto secundario frecuente, si no se usa con anticonceptivos, es la aparición de la menstruación cada 2 semanas. A altas dosis puede producir náuseas, dispepsia y cansancio. Está contraindicada en insuficiencia renal. La adición de dexametasona a este preparado antiandrogénico parece prolongar el período de remisión al suspender el tratamiento.

4.3.2. *Hiperandrogenismo ovárico asociado a hiperinsulinismo:*

La utilización de antiandrógenos no reduce los niveles de insulina ni consigue incrementar las cifras de HDL-colesterol, por lo tanto, no modifica los factores de riesgo cardiovascular. Recientemente se ha demostrado que la utilización de **agentes sensibilizantes de la insulina**, como la **metformina**, consigue reducir concomitantemente las cifras de insulina y de andrógenos, mejorar el perfil lipídico aumentando las cifras de HDL-colesterol, regularizar los ciclos menstruales e inducir la ovulación. En nuestra experiencia, la utilización de metformina a dosis de 1275 mg/día en adolescentes hiperandrogénicas puede ser la terapéutica de elección en el futuro, si los resultados a largo plazo confirman los efectos iniciales. Los resultados preliminares de la asociación de un antiandrógeno y de un agente sensibilizante de la insulina a dosis bajas parecen indicar que la combinación de estos fármacos es aún más efectiva.

Un efecto colateral beneficioso de la metformina es la reducción del PAI-I, el inhibidor fisiológico más potente de la fibrinólisis, cuya concentración se asocia a hiperinsulinismo y riesgo de enfermedades cardiovasculares. La endotelina 1, un marcador de vasculopatía, se ha demostrado que está elevada en sujetos con insulino resistencia y disfunción endotelial, y también en mujeres, obesas o no, con poliquistosis ovárica. Tras seis meses de tratamiento con metformina reduce estos niveles y mejora el perfil hormonal y metabólico.

4.3.3 *Formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita*

La terapéutica de elección son los **glucocorticoides**. Puede utilizarse hidrocortisona a dosis de 8-10 mg/m² de superficie corporal, o la dexametasona, una vez alcanzada la talla final, a dosis de 0,25-0,5 mg/día. En el hiperandrogenismo suprarrenal funcional pueden ser útiles los glucocorticoides en aquellos casos en los que la supresión con dexametasona consiga frenar los niveles de andrógenos. Una dosis nocturna de dexametasona (0.25 mg), consigue en general la normalización de los ciclos menstruales, aunque no suele ser muy efectiva sobre el hirsutismo ni sobre el acné. En estos casos, se aconseja la adición de un antiandrógeno.

4.3.4 *Hirsutismo idiopático*

Pueden administrarse antiandrógenos, a dosis parecidas a las utilizadas en el hiperandrogenismo ovárico. Aunque los inhibidores de la 5 α -reductasa (finasteride, 5mg/día) se han utilizado con éxito en adultas, no existe experiencia suficiente para recomendar su uso sistemático en adolescentes. Por su alto poder teratogénico (puede producir genitales ambiguos en fetos masculinos) sólo se utiliza cuando no existe riesgo de embarazo.

La duración del tratamiento en los casos de hiperandrogenismo ovárico y en los casos de hiperandrogenismo mixto o suprarrenal no debidos a defectos enzimáticos de la esteroidogénesis suprarrenal, es controvertida, con frecuentes recidivas tras su suspensión. Para todas las medicaciones las dosis máximas sólo son ligeramente más eficaces que las de la mitad del rango, por lo que si no se observa mejoría tras un período de 12-18 meses, debe asociarse un segundo medicamento. Se recomienda tratar durante un período mínimo de 2 años con antiandrógenos asociados o no a estroprogestágenos y/o sensibilizantes de la insulina, con reevaluación posterior del perfil lipídico y hormonal.

4.4 Cirugía

Ni la resección en cuña de los ovarios ni la diatermia ovárica han demostrado mejorar el hirsutismo.

Conclusiones

1-La existencia de hirsutismo no siempre indica patología subyacente.

2- La anamnesis y un examen físico detallado permiten orientar la etiología del hirsutismo en la mayoría de los casos.

3-El hiperandrogenismo ovárico funcional es la causa más frecuente de hirsutismo en la adolescente, y suele asociarse a hiperinsulinismo y dislipemia.

4-La existencia de niveles normales de testosterona plasmática no descarta el hiperandrogenismo como causa del hirsutismo. Es necesario determinar la proporción de testosterona libre (y por tanto, biológicamente activa), mediante la medición de las concentraciones de la proteína transportadora de las hormonas sexuales [sex hormone-binding globulin (SHBG)].

5-En el hiperandrogenismo ovárico funcional, el tratamiento con estroprogestágenos combinado o no con antiandrógenos mejora el hirsutismo, reduce las concentraciones de andrógenos, y mejora parcialmente el perfil lipídico, pero no modifica el hiperinsulinismo ni aumenta las concentraciones de HDL-colesterol, por lo que no disminuye el riesgo cardiovascular, ni tampoco restablece la periodicidad de los ciclos menstruales. El tratamiento con agentes sensibilizantes de la insulina, en forma de monoterapia o combinados con antiandrógenos, consigue reducir el hirsutismo, el hiperinsulinismo, el hiperandrogenismo, mejora el perfil lipídico y aumenta las concentraciones de HDL-colesterol, y por consiguiente, disminuye el riesgo cardiovascular. Además, restablece la periodicidad de los ciclos e induce la ovulación.

6-En el hirsutismo idiopático la administración de antiandrógenos constituye la terapéutica de elección. En pacientes obesas, la reducción concomitante de peso aumenta la efectividad del tratamiento farmacológico.

7- La duración del tratamiento en los casos de hiperandrogenismo no debidos a defectos enzimáticos de la esteroidogénesis suprarrenal, es controvertida, con frecuentes recidivas tras la suspensión del medicamento. Se recomienda tratar durante un período mínimo de 2 años con antiandrógenos asociados o no a estroprogestágenos y/o sensibilizantes de la insulina, con reevaluación posterior del perfil lipídico y hormonal.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000; 21:347-362.
- 2-Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15:785-789.
- 3-Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:339-384.
- 4-Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4666-4673.
- 5-Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18:774-800.
- 6-Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-1447.
- 7-Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism in non-obese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3251-3255.
- 8-Ibáñez L, Potau N. Hiperandrogenismo. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. J. Argente, A. Carrascosa, R. Gracia, F. Rodriguez, eds. Editores Médicos, SA, Madrid, pp. 1043-1061; 2000.
- 9-Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodriguez-Hierro F, de Zegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in non-obese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3595-3598.
- 10-Ibáñez L, Potau N. Nuevas indicaciones de los agentes sensibilizantes a la insulina: hiperinsulinismo e hiperandrogenismo en la adolescencia y síndrome del ovario poliquístico. *Endocrinología* 2001; 48:127-128.
- 11-Rosenfield RL: Current concepts of polycystic ovary syndrome. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11:307-333.
- 12-Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, Paradisi R, Flamigni C. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1304-1310.
- 13-Wedell A. Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): implications for diagnosis, prognosis and treatment. *Acta Paediatr* 1998; 87:159-164.

Emilio José García García

Endocrinología Infantil, Hospital Torrecárdenas, Almería.

Luis Lorenzo Navarro

Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio
Marañón, Madrid.

Jesús Martín-Calama Valero

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Obispo Polanco, Teruel.

Neus Potau Vilalta

Laboratorio Hormonal. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Universidad
Autónoma de Barcelona.

Coordinadora del Capítulo: Lourdes Ibáñez Toda

Sección de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona.

