

Antiandrógenos en la terapia del hirsutismo: eficacia y seguridad ¿Mejoran su eficacia terapéutica la combinación con anticonceptivos y glucocorticoides?

*Enzo Devoto Canessa**
*María Lucía Aravena Cerda***

RESUMEN

El hirsutismo es una manifestación dermatológica del hiperandrogenismo femenino, es motivo frecuente de consulta y constituye para las pacientes un importante problema psicosocial y estético. Para diagnosticar y tratar el hirsutismo hiperandrogénico y el normoandrogénico es necesario conocer la fisiología y fisiopatología de la síntesis, transporte y acción de los andrógenos en sus receptores, las que son revisadas. Se analizan las causas del hirsutismo hiperandrogénico ovárico (síndrome de ovárico poliquístico) y suprarrenal: hiperplasia suprarrenal congénita y adquirida de causa genética e hiperandrogenismo suprarrenal funcional idiopático. La terapia médica del hirsutismo incluye inhibidores de la secreción de andrógenos (glucocorticoides y anticonceptivos orales), antagonistas del receptor de andrógenos (antiandrógenos) e inhibidores de la 5 alfa reductasa. Comunicamos nuestra experiencia en 1. Eficacia y seguridad con los antiandrógenos acetato de ciproterona, espironolactona y flutamida; 2. Resultados de supresión androgénica con glucocorticoides y anticonceptivos orales en hirsutismo hiperandrogénico; y 3. Resultados de la combinación de terapia supresora más antiandrógenos. (MÉDICAS UIS 2007;20(2):91-104).

Palabras clave: Hiperandrogenismo femenino. Hirsutismo. Antiandrógenos. Terapia supresora de andrógenos.

INTRODUCCIÓN

Hirsutismo es la presencia en la mujer de vello terminal o maduro en las zonas que aparece en el varón. Es un problema especialmente molesto para las pacientes que ha afectado su autoestima desde tiempos remotos.

Afecta entre el 5 y el 15% de las mujeres variando la prevalencia según razas ya que es de baja expresión

en asiáticas y pueblos originarios de América latina, y es más frecuente en la cuenca mediterránea¹.

El objetivo de esta publicación es señalar las bases fisiológicas y fisiopatológicas que permitan comprender el hiperandrogenismo femenino; diagnosticar las causas de hiperandrogenismo que se expresan como hirsutismo hiperandrogénico y normoandrogénico; conocer los mecanismos de acción, eficacia, seguridad de los antiandrógenos y de la frenación de la fuente androgénica con glucocorticoides y Anticonceptivos orales (ACO).

Se analizan los resultados terapéuticos de la adición de la terapia supresora a los antiandrógenos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisó la literatura sobre hiperandrogenismo femenino e hirsutismo publicada desde los años 50 en revistas de habla inglesa e hispana, a cuyo

*MD Endocrinólogo. Profesor de Medicina de Endocrinología, departamento de medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago de Chile.

**MD Endocrinóloga. Universidad de Chile. Santiago de Chile.

Correspondencia: Dr. Enzo Devoto Canessa. Las Tranqueras 280. Las Condes. Santiago de Chile. e-mail: edevoto@vtr.net

Artículo recibido el 18 de marzo de 2007 y aceptado para publicación el 1 junio de 2007.

conocimiento se accedió mediante citas bibliográficas de trabajos o citas de textos de endocrinología y endocrinología ginecológica. Esta bibliografía se incrementó al obtener por Medline publicaciones en base a la búsqueda mediante las palabras clave: hiperandrogenismo femenino, hirsutismo, antiandrógenos, glucocorticoides y ACO en supresión androgénica y terapia de hirsutismo.

Hay disposición de una base de datos de pacientes estudiadas para diagnóstico y terapia de hirsutismo, que están incluidas en los trabajos publicados que se señalan en la bibliografía de la presente revisión y representan nuestra experiencia clínica.

ANDRÓGENOS EN LA MUJER

Los andrógenos son C19 esteroides producidos en ovarios y suprarrenales, incluyen:

Tabla1. Abreviaturas utilizadas.

Sigla	Significado
T	Testoterona
DHT	Dihidrotestoterona
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHEA-S	Dehidroepiandrosterona Sulfato
LH	Hormona Luteinizante
FSH	Factores de Crecimiento Insulinomiméticos
IGFs	Hormona Folículo Estimulante
IGFBPs	Proteínas Transportadoras de IGFs
SHBG	Globulina Sérica Transportadora de Hormonas Sexuales
RCA	Receptor de Andrógenos
HFSI	Hiperandrogenismo Suprarrenal Idiopático
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
CASH	Hiperplasia Androgénica Suprarrenal Congénita
ACTH	Adrenocorticotropina
ACO	Anticonceptivos Orales
GNRH	Factor Liberador de Gonadotropinas
CRH	Factor liberador de ACTH

Testosterona (T), dehidroepiandrosterona (DHEA), dehidroepiandrosterona Sulfato (DHEA-S) y androstenediona.

El potente andrógeno Dihidrotestosterona (DHT) se produce fundamentalmente en tejidos periféricos (formación extraglandular), a partir de la transformación de T por acción de la enzima 5 alfa reductasa.

El 25% de los andrógenos (T, androstenediona, DHEA) se sintetizan en ovario, 25 % en suprarrenal y el resto en tejidos periféricos.

DHEA, DHEA-S y androstenediona actúan como prohormonas convirtiéndose en andrógenos más potentes (T, DHT) en sitios como folículo pilosebáceo².

REGULACIÓN NORMAL Y PATOLÓGICA DE LA BIOSÍNTESIS DE ANDRÓGENOS

Ovario

La secreción de andrógenos y estradiol depende de la interacción coordinada de dos compartimentos celulares : célula teal y granulosa, y dos hormonas : Hormona Luteinizante (LH) y foliculo estimulante (FSH).

LH regula la síntesis de andrógenos por la teca, los cuales son transformados por la enzima aromataza de la granulosa en estradiol bajo efecto de FSH.

LH y FSH interactúan con factores intraováricos y extraováricos como activina, inhibina, insulina, y factores de crecimiento insulinomiméticos (IGFs)³.

Suprarrenal

La zona reticular de la corteza suprarrenal produce DHEA y el 90% de DHEA-S, su síntesis depende de factores extrasuprarrenales (ACTH) e intrasuprarrenales que estimularían o inhibirían la síntesis androgénica.

TRANSPORTE DE LOS ANDRÓGENOS

Circulan a nivel plasmático en tres formas: unidos con gran afinidad a la globulina transportadora de andrógenos llamada SHBG (del inglés *Sex Hormone*

Binding Globulin), ligados en forma menos potente a la albúmina, y en forma libre.

La SHBG es secretada en el hígado siendo estimulada su producción por estradiol y tiroxina e inhibida por exceso de insulina, de somatotropina y déficit de tiroxina. Fármacos estimulantes de SHBG como estrógenos y fenitoína; inhibidores: corticoides, terapia androgénica y anabólicos.

La SHBG tiene alta afinidad por la DHT y por la T. Entrega lentamente T a la circulación, en cambio la T ligada a albúmina está unida laxamente y disociándose rápidamente penetra los tejidos, por este motivo se considera que T libre y la ligada a albúmina forman la fracción biológicamente activa^{2,3}.

Mecanismos de acción periférica de los andrógenos

La T a nivel periférico es transformada por acción de la 5 alfa reductasa en DHT y por acción de la aromatasas en estradiol.

Existe un receptor para andrógenos (RcA) cuya cantidad y funcionalidad permitirán el transporte de la T hacia el núcleo, donde puede actuar como DHT, estradiol o directamente como T (Tabla2)^{2,3}.

HIPERANDROGENISMO FEMENINO

CAUSAS

Existen hiperandrogenismos ováricos y suprarrenales tumorales y funcionales. El hiperandrogenismo tumoral de origen ovárico o suprarrenal produce un síndrome de virilización que es poco frecuente como motivo de consulta;

Tabla 2. Testosterona en órganos periféricos.

Extracelular	Intracelular (órgano blanco)
T	T->T+RCA->TRCA
T	5alfa-reductasa->DHT->DHT+RCA->DHTRCA
T	5alfa-reductasa->DHT->DHT+RCA->DHTRCA
T	Aromatasas->E2*->E2+RCE2->E2RCE**

* E2: estradiol

** E2RcE: receptor de estrógenos

Tabla 3. Causas de hiperandrogenismo femenino

Fuente	Patología	
Ovárica	Funcional	SOP
	Tumoral	Tumor de Sértoli Leydig
		Tumor de células lipídicas
		Tumor de células hiliares
Hipertecosis		
Luteoma del embarazo		
Suprarrenal	Funcional	Hiperplasia androgénica benigna suprarrenal por déficit enzimáticos
		De base genética: congénita (clásica) o post puberal (no clásica)
		Hiperandrogenismo Funcional Suprarrenal de base no genética (HFSI)
Suprarrenal	Tumoral	Adenoma suprarrenal
		Carcinoma suprarrenal

debe tenerse presente que fármacos de acción androgénica pueden generar hirsutismo e incluso virilización.

Las formas funcionales comprenden el hiperandrogenismo suprarrenal por defectos enzimáticos genéticos, el Hiperandrogenismo Suprarrenal Funcional Idiopático (HFSI) y el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) que es el mayoritario (Tabla 3).

FISIOPATOLOGÍA DEL HIPERANDROGENISMO FUNCIONAL OVÁRICO

Pueden aumentar la biosíntesis de andrógenos ováricos causas funcionales determinando un hiperandrogenismo ovárico funcional o síndrome de ovario poliquístico (SOP). Su causa se ha relacionado con 1. Elevación de LH con alteración de la relación LH/FSH; 2. Hiperinsulinemia secundaria a resistencia insulínica; 3. Alteraciones enzimáticas ováricas como disregulación de la enzima citocromo P 450 de actividad 17 hidroxilasa y 17, 20 lyasa (CYP17) que cataliza el paso de progesterona a 17 hidroxiprogesteroa y de 17 hidroxiprogesteroa a androstenediona.

Se investiga si esta disfunción es un evento primario genético de la célula tecal, o una alteración de la

modulación de la actividad enzimática por factores como insulina, IGF1 e inhibina que favorecerían el aumento de producción de androstenediona en la teca hiperplasiada. La androstenediona elevada puede ser convertida dentro del ovario y en la periferia en andrógenos más potentes como T y DHT^{4,5}.

FISIOPATOLOGÍA DEL HIPERANDROGENISMO FUNCIONAL SUPRARRENAL

La elevación de los andrógenos suprarrenales se produce por:

- Defectos enzimáticos de base genética. Existen déficit de enzimas suprarrenales como 21 hidroxilasa, 11 hidroxilasa y 3 beta ol dehidrogenasa que pueden manifestarse desde la vida intrauterina (hiperplasia androgénica suprarrenal clásica o congénita o CASH) o expresarse tardíamente (hiperplasia androgénica suprarrenal post puberal o no clásica)⁶.
- Disregulación enzimática no vinculada a alteración de genes que codifican las enzimas de la esteroidogénesis. En ausencia de alteración de los

Tabla 4. Hiperandrogenismo suprarrenal funcional idiopático.

Hipótesis etiopatogénica
Adrenarquia patológica
Hormona estimulante de andrógenos suprarrenales (CASH: <i>cortical androgen stimulating hormone</i>)
Rol estimulante de la prolactina
Disregulación de la esteroidogénesis suprarrenal por andrógenos ováricos
Disregulación (actividad excesiva) de la enzima citocromo P450 CYP17
Aumento del estímulo de ACTH sobre la reticular por resistencia a los glucocorticoides
Aumento del estímulo de ACTH sobre la reticular por aumento del metabolismo del cortisol por excesiva actividad de la 11 beta hidroxiesteroide dehidrogenasa
Alteración de la modulación intrasuprarrenal de la secreción de andrógenos por aumento de CRF, interleukinas, etc
Efecto estimulante de la síntesis androgénica por hiperinsulinemia debida a resistencia insulínica.

Tabla 5. Tipos de Hirsutismo según niveles de andrógenos y fuente androgénica.

Según niveles de andrógenos	Según fuente androgénica
Hiperandrogénico	Funcional ovárico + hiperandrogenismo suprarrenal
	Funcional ovárico puro
	Hiperandrogenismo suprarrenal
	Hiperandrogenismo suprarrenal funcional idiopático
	Hiperandrogenismo suprarrenal por defectos enzimáticos genéticos

genes que sintetizan andrógenos suprarrenales se ha descrito una disregulación de estas enzimas, que aumentarían su actividad en presencia de ACTH, generándose mayores niveles de DHEA, DHEA-S y androstenediona. Se ha denominado a este cuadro HFSI⁷. Se han postulado diversas hipótesis respecto a los factores que interferirían en la regulación normal de la síntesis de andrógenos suprarrenales (Tabla 4).

El HFSI se puede manifestar sin hiperandrogenismo ovárico o combinado con él. Autores han planteado que la disregulación del citocromo P 450 C17 (CYP 17) en suprarrenal y ovario estaría en la base de este hiperandrogenismo mixto, y otros creen que la insulina jugaría un rol aumentado la síntesis androgénica en ambas glándulas⁸.

HIRSUTISMO

Los signos cutáneos del hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, seborrea y alopecia androgénica) se pueden deber a aumento de la secreción de andrógenos (hirsutismo hiperandrogénico), o con niveles androgénicos plasmáticos normales (hirsutismo normoandrogénico) (Tabla 5). Este último se produce por aumento de la acción androgénica en la unidad pilosebácea por mayor actividad de la 5 alfa reductasa, aumento de IGF1, disminución de IGF1BPs o cambios en el Rca^{9,10}.

El hirsutismo es un motivo frecuente de consulta por sus implicaciones estéticas psicológicas y sociales,

determinando un impacto emocional que altera las relaciones sociales y de pareja¹¹.

Es la aparición de vello de tipo maduro en las zonas andrógeno dependientes de la piel; llamamos vello maduro al vello grueso y oscuro que aparece en las zonas donde normalmente se desarrolla el vello en el varón.

El aumento del vello no sexual manteniendo la distribución femenina se llama hipertrichosis, fenómeno no andrógeno dependiente.

El hirsutismo debe ser cuantificado por el clínico mediante puntajes (score de Moncada o Ferriman)^{12,13} que permiten evaluar su evolución espontánea o sus cambios bajo terapia. Se ha utilizado en los trabajos realizados por los autores el score de Emilio Moncada que nos parece de más fácil aplicación que el de Ferriman (Figura 1).

TIPOS DE HIRsutISMO

El hirsutismo de acuerdo a niveles de andrógenos y fuente androgénica se clasifica en hiperandrogénico y normoandrogénico (Tabla 5).

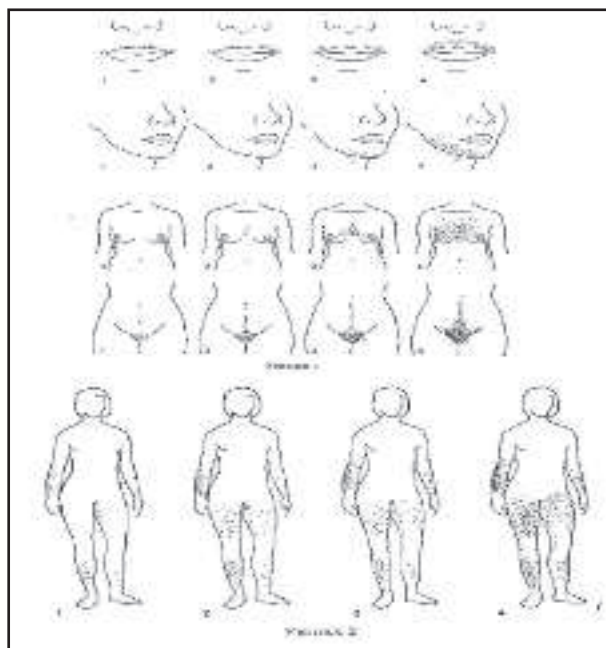


Figura 1. Score de Emilio Moncada – Lorenzo utilizado por los autores por incluir sólo 5 zonas de evaluación del hirsutismo, otorgando un puntaje de 1 a 4 en cada zona.

Se considera hirsutismo un puntaje total sobre 4 puntos. (Modificado de Moncada E. J Clin Endocrinol Metab 1970;31:558-9).

Tabla 6. Criterios diagnósticos del síndrome del ovario poliquístico.

NIH 1990	Consenso de Rotterdam 2003 ¹⁶
Inclusión de los 3 criterios siguientes ¹⁵	Exclusión de otras causas de hiperandrogenismo
•Exclusión de otras causas de hiperandrogenismo	Inclusión de al menos 2 de los siguientes criterios :
•Hiperandrogenismo y /o hiperandrogenemia	•Oligo o anovulación crónica
•Oligo o anovulación crónica	•Hiperandrogenismo clínico y/o hiperandrogenemia
No se exige para el diagnóstico la imagen ecográfica ovárica compatible con SOP.	Imagen ecográfica compatible con SOP

HIRsutISMO HIPERANDRÓGENICO

Ovárico

Investigación diagnóstica

La aparición de trastornos menstruales, hirsutismo, acné, seborrea y obesidad de distribución abdominal deben hacer sospechar la presencia de SOP, especialmente si el cuadro es de inicio postpuberal.

En el estudio de laboratorio se deben descartar otras causas de hiperandrogenismo y documentarse hiperandrogenemia, anovulación u oligo-ovulación. Puede acompañarse de LH alta o normal y debe estudiarse la posibilidad de resistencia insulínica y alteraciones lipídicas.

El estudio ecográfico puede demostrar aumento de volumen ovárico con abundantes folículos periféricos y aumento del estroma.

En la mayoría de los casos el cuadro es heterogéneo ya que pueden existir solamente algunos de esos elementos, por ejemplo ausencia de imagen ecográfica de SOP con hiperandrogenemia y anovulación, o coexistir hiperandrogenemia con ovulación¹⁴.

Esto determinó que los criterios diagnósticos de 1990 del National Institute of Health (NIH)¹⁵ se reemplazaran por los del consenso de Rotterdam del 2003¹⁶, los que aún son motivo de controversia ya que se definieron dos nuevas formas de presentación de la enfermedad : a) mujeres ovulatorias, con ovarios poliquísticos, hirsutismo y/o hiperandrogenemia y b) mujeres oligoanovulatorias con ovarios poliquísticos, sin hirsutismo ni hiperandrogenemia (Tabla 6)¹⁵.

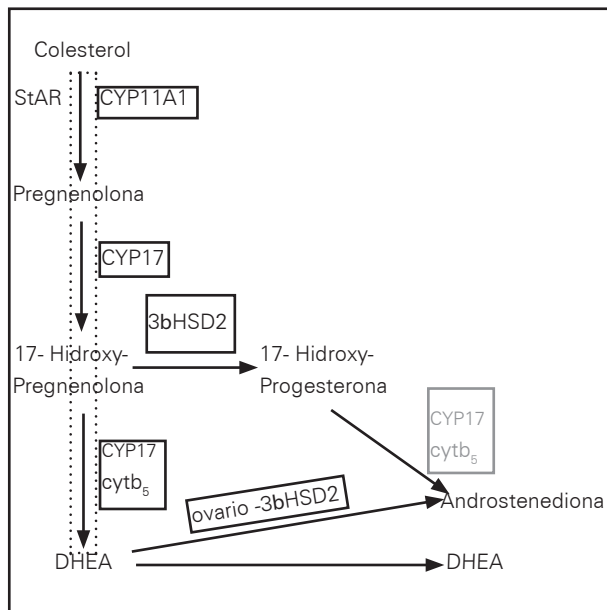


Figura 2. Síntesis de andrógenos en ovario y suprarrenal. Vías de la esteroidogénesis en hiperactividad de CYP 17 (17 hidroxilasa - 20, 21 lyasa) en presencia y déficit de 3 beta ol dehidrogenasa. (Modificado de Suhail A R D. Steroids 2006; 71 : 753).

Suprarrenal

Investigación diagnóstica

Hiperandrogenismo suprarrenal por déficit enzimático de base genética

La hiperplasia suprarrenal congénita en sus formas virilizante simple y perdedora de sal, son diagnosticadas habitualmente en el recién nacido y en la niñez por clínica, laboratorio y estudio genético.

La forma de inicio post puberal o tardío presenta clínica similar al SOP y se debe generalmente a un déficit de 21 hidroxilasa que se traduce en aumento del valor basal de 17 hidroxiprogesterona, androstenediona y testosterona, medidos en fase folicular. Si la 17 hidroxiprogesterona basal es mayor de 2 ng/ml se realiza el test con 1 - 24 ACTH, estableciéndose el diagnóstico si es mayor de 10¹⁷.

Hiperandrogenismo Suprarrenal Funcional Idiopático (HSFI) no debido a defectos enzimáticos

En hirsutas sin defectos enzimáticos de base genética (genes codificadores de las enzimas

normales) se constata aumento de DHEA, DHEA-S, androstenediona y 17 hidroxipregnenolona, e hiperrespuesta de 17 hidroxipregnenolona, androstenediona y DHEA bajo estímulo de ACTH de acción rápida (1-24 ACTH)^{18,19,20}.

Se identifican dos tipos de alteraciones esteroidogénicas de exceso de andrógenos suprarrenales, la primera de ellas es la elevación de pregnenolona, 17 hidroxipregnenolona, DHEA y androstenediona basal y post estímulo con ACTH rápido, con DHEA-S sulfato normal; esta respuesta supone hiperactividad del CYP 17 (17 hidroxilasa - 17, 20 lyasa) con función normal de la 3 beta ol dehidrogenasa permitiendo elevación de androstenediona sin alza de DHEA-S (Figura 2).

La segunda, se diferencia del anterior por incremento de la DHEA-S basal e hiperrespuesta al ACTH; bajo ACTH la razón delta 5 esteroides / delta 4 esteroides (Ej: 17 hidroxipregnenolona/ 17hidroxiprogesterona y DHEA/androstenediona) está muy elevada, lo que según Pang da un fenotipo hormonal que revela una disfunción de la 3 beta ol dehidrogenasa, aunque el estudio del gen es normal, descartándose el déficit enzimático genético^{21,22}. DHEA-S mantiene niveles plasmáticos elevados en forma uniforme debido a su *clearance* metabólico bajo, por lo cual el ACTH rápido no logra demostrar alzas significativas de DHEA-S post estímulo. Nos pareció interesante investigar la dependencia de ACTH de este hiperandrogenismo suprarrenal funcional con DHEA-S elevado utilizando la prueba de ACTH de acción prolongada (Synacthen depot 1 mg intramuscular por dos días).

En hirsutas hiperandrogénicas con niveles basales normales o ligeramente elevados de T y DHEA-S mayor de 4300 ng/ml (VN < de 3600), realizamos esta prueba comparándola con un grupo control normal. Demostramos hiperrespuesta patológica de la DHEA-S post estímulo, lo que sugeriría hiperactividad de la reticular suprarrenal evidenciable con la prueba de ACTH prolongado. (Test de estimulación suprarrenal con ACTH prolongado y niveles de DHEA-S en hirsutas. XII Congreso Panamericano de Endocrinología. Santiago de Chile 1994, pág 103).

Falta aún lograr consenso sobre la real existencia del HSFI. Carbutaru y Pang lo consideran una variante del SOP que se asocia a hiperandrogenismo suprarrenal primario²². Carmina señala la existencia de

hiperandrogenismo por SOP sin compromiso suprarrenal; de SOP con componente suprarrenal y la forma menos frecuente un hiperandrogenismo funcional suprarrenal primario diferente de las formas por alteración genética congénita o adquirida²³.

Deben definirse criterios diagnósticos al alcance del laboratorio clínico y realizar estudios de seguimiento en pacientes presuntamente afectadas, que permitan precisar si se trata de un cuadro autolimitado que regresa espontáneamente, o cuya evolución pueda ser modificada terapéuticamente.

HIRSUTISMO NORMOANDRÓGENICO

Se considera a un hirsutismo de causa periférica o idiopático cuando se confirma función ovulatoria normal, eumenorrea y repetidamente niveles normales de andrógenos¹.

El grado de hirsutismo puede ser igual o superior en el periférico con respecto al hiperandrogénico, ya que en la expresión del hirsutismo son más importantes los fenómenos periféricos que el nivel de andrógenos plasmáticos¹⁰.

TERAPIA DEL HIRSUTISMO CON ANTIANDRÓGENOS

Hasta comienzos de los años 70, el hirsutismo era denominado “la cruz del endocrinólogo” y destacados especialistas de la época como Casey y Nabarro²⁴, señalaron que el tratamiento del hirsutismo era uno de los problemas más frustrantes de la endocrinología.

Las armas disponibles en esa época, glucocorticoides y ACO muchos de ellos con gestágenos de acción androgénica, producían disminuciones modestas del hirsutismo.

Con glucocorticoides se señaló un 16 % de descenso del score de hirsutismo²⁴ y con ACO los resultados variaban desde 0 a 40%²⁴⁻⁹. Esta visión pesimista se modificó con la aparición de los antiandrógenos, el primero fue acetato de ciproterona en 1968,³⁰ comunicándose sus resultados clínicos en 1975³¹. A fines de esa década se incorpora espironolactona³² y flutamida en los 90³³.

Dorfman en 1970 los definió como sustancias que impiden la expresión del andrógeno en su receptor. Son diferentes a los fármacos que inhiben la secreción de andrógenos por frenación del eje hipotálamo – hipófisis

– ovárico (GNRH y ACO) y de los que interfieren en la esteroidogénesis androgénica ovárica (ketoconazol).

Según su estructura química se diferencian en : esteroidales (ciproterona, espironolactona) y no esteroidales (flutamida). Según su mecanismo de acción se dividen en aquellos que bloquean el RcA y poseen otros efectos endocrinos (ciproterona, espironolactona) y antiandrógenos puros (flutamida, bicalutamida).

ACETATO DE CIPROTERONA

Mecanismos de acción endocrina³⁰

1. Competición con el andrógeno a nivel del receptor.
2. Acción progestativa potente que determina su efecto antigonadotropo.
3. Inhibición de la 5 alfa reductasa.
4. Frenación de ACTH por efecto glucocorticoideo al ser administrado en altas dosis. Esquemas terapéuticos:

- a.Terapia combinada: ciproterona 2 mg más etinilestradiol 0.035 mg por 21 días.
- b.Esquema secuencial reverso: etinilestradiol 0.035 mg por 21 días más ciproterona 50 a 100 mg (comprimido de 50 mg) del día 1 al 10 del ciclo.
- c.Terapia combinada por 21 días más 10 mg de ciproterona (comprimido de 10 mg) del 1 al 10 del ciclo³¹.

Se indica preferentemente el esquema combinado en terapia de hirsutismo, acné y seborrea; el esquema secuencial reverso y la suplementación de la terapia combinada con dosis variables de ciproterona en hirsutismos severos.

Efectos colaterales

La combinación de un estrógeno potente (etinilestradiol) y la acción progestativa intrínseca de la ciproterona explican efectos colaterales a nivel de mama (mastalgia y aumento de volumen), retención hídrica, aumento de peso y efectos a nivel psicológico y sexual (disminución de ánimo y libido)³⁴.

Se ha discutido la posibilidad que genere o agrave insulinoresistencia, lo que debe ser considerado en

la terapia del SOP que cursa con resistencia insulínica. Los insulinosensibilizadores metformina y tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona) han producido disminución de insulinoresistencia y mejoría del hiperandrogenismo clínico al ser administradas conjuntamente con etinilestradiol/ciproterona³⁵⁻⁷.

ESPIRONOLACTONA

Se ha utilizado como diurético antialdosterónico ahorrador de potasio, observándose ginecomastia en varones hipertensos y en mujeres hipertensas eumenorreicas la aparición de irregularidades menstruales (metrorragia y amenorrea), lo que hizo plantear un efecto endocrino más allá del diurético³².

Mecanismos de acción endocrina

1. Disminuye la síntesis de andrógenos. Se comprobó en animales e *in vitro*, no es importante clínicamente en humanos.
2. Efecto progestativo: la acción progestacional en endometrio explicaría las alteraciones en la menstruación.
3. Efecto antiandrogénico: se liga competitivamente al RcA impidiendo el efecto de T y de DHT³⁸.

Estudios *in vitro* demostraron que es el antagonista más potente del RcA, sin embargo *in vivo* su metabolito, la canrenona tiene vida media corta lo que disminuye su acción clínica³⁹. A nivel del RcA tiene un efecto agonista/antagonista estimulando el crecimiento de las células del carcinoma mamario de la rata Shionogy que es andrógeno dependiente, lo que explicaría la agravación de acné y seborrea al inicio de terapia³⁸⁻⁴⁰.

Esquema terapéutico

Espironolactona 100 a 200 mg diarios (comprimidos de 25 y 50 mg) repartidos en 2 dosis diarias. Debería combinarse con ACO para impedir trastornos menstruales y embarazo bajo terapia antiandrogénica.

Efectos colaterales

Poliuria, fatigabilidad y aumento del acné al inicio del tratamiento; trastornos menstruales si es administrada sola y riesgo de hiperkalemia si se administra con suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio y antihipertensivos que disminuyen la síntesis de aldosterona (inhibidores de

la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina)⁴¹.

FLUTAMIDA

La flutamida se comenzó a utilizar en medicina en la terapia del cáncer de próstata por su acción competitiva con los andrógenos en su receptor. Se ha clasificado como un antiandrógeno no esterooidal desprovisto de acción endocrina, pese a que disminuye la DHEA-S lo que se ha interpretado por inhibición de CYP 17 o por disminución del *clearance* de cortisol, en que al aumentar el cortisol se frena ACTH, disminuyendo la síntesis androgénica suprarrenal^{42,43}.

In vitro es superada por la espironolactona en la competencia por el RcA; *in vivo* su metabolito, la 2 hidroxiflutamida es más potente por poseer una vida media más larga, la que aumenta al incrementar la dosis.

No estimula el crecimiento de las células del carcinoma mamario de la rata Shionogy, lo que demuestra que carece de efecto agonista en RcA³⁹. No tiene efecto estrogénico, progestativo ni glucocorticoideo. El mecanismo de acción de la flutamida permitió su introducción como antiandrógeno en los años 90³³.

Esquema terapéutico

Flutamida: 62,5 a 500 mg al día (comprimidos de 125 y 250 mg).

Efectos colaterales

Trastornos digestivos y hepatotoxicidad severa, lo que obliga a estudio de función hepática antes y durante tratamiento⁴⁴.

ANTIANDRÓGENOS Y FRENACIÓN DE LA FUENTE ANDROGÉNICA

Frenar la secreción de andrógenos podría optimizar la acción de los antiandrógenos, especialmente espironolactona y flutamida

Se han utilizado, análogos del GNRH, ketoconazol, ACO y glucocorticoides.

El alto costo y el hipoestrogenismo inducido por los análogos del GNRH limitan su utilización clínica. El

ketoconazol produce hepatotoxicidad severa y dependiendo de su dosis inhibe la secreción de cortisol.

En la práctica realizada por los autores se ha utilizado como frenadores de la secreción de andrógenos: ACO y glucocorticoides.

FRENACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS POR ANTICONCEPTIVOS

La combinación de estrógeno y progestágeno antiandrogénico (clormadinona y drospirenona) o androgénicamente neutro (desogestrel) tiene por objeto frenar LH, disminuyendo el estímulo sobre la teca; incrementar la síntesis de SHBG y disminuir la testosterona libre; frenar andrógenos suprarrenales; en los hiperandrogenismos con anovulación crónica producir maduración endometrial disminuyendo el riesgo de metrorragia, anemia y cáncer de endometrio; algunos progestágenos inhibirían la 5 alfa reductasa cutánea y otros como drospirenona y clormadinona competirían con el andrógeno en su receptor^{27,45}.

El uso exclusivo de ACO no constituye terapia curativa, y al suspenderlos recidivan el hiperandrogenismo y la anovulación que existían antes del inicio de la terapia.

Los ACO pueden ser asociados a un antiandrógeno evitando la posibilidad de embarazo y el déficit de virilización de un feto masculino expuesto a dicho fármaco³⁰ o inhibidores de la 5 alfa reductasa (finasteride), además de los trastornos menstruales que puede ocasionar la utilización de espironolactona.

Deben vigilarse cambios en la sensibilidad insulínica y en el perfil lipídico para en caso necesario instaurar las terapias correspondientes.

FRENACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS POR GLUCOCORTICOIDES

El frenar la fuente androgénica con glucocorticoides (hiperandrogenismo glucocorticoide supresible) en las hirsutas especialmente hiperandrogénicas podría ser favorable por menor oferta de T y de andrógenos débiles suprarrenales y ováricos (DHEA, DHEA-S, androstenediona) al folículo pilosebáceo y disminuir la actividad de la 5 alfa reductasa, enzima andrógenodependiente.

Los tipos de hiperandrogenismos que responderían a la supresión con glucocorticoides incluyen los suprarrenales de causa genética, no genética (HFSI) y un subgrupo de hiperandrogenismo ovárico funcional.

Hiperandrogenismo glucocorticoide supresibles

Hiperandrogenismo suprarrenal por déficit enzimáticos de base genética

Los glucocorticoides disminuyen CRH hipotalámico, ACTH y andrógenos suprarrenales, indicándolos exclusivamente en la forma virilizante simple y con mineralocorticoides en la perdedora de sal. En la post puberal se discute si el antiandrógeno disminuye más el hirsutismo que los glucocorticoides⁴⁶.

HSFI no debido a defectos enzimáticos de base genética

En la etiopatogenia se considera que en presencia de un estímulo central CRH/ACTH que interactúa en la reticular con factores que regulan la síntesis de andrógenos como CRH local, interleukinas, etc., se determina una síntesis alterada de los andrógenos suprarrenales⁴⁷.

Los glucocorticoides disminuyen los andrógenos suprarrenales tanto en individuos normales como en los cuadros de falla enzimática genética y en lo que llamamos HFSI. En un individuo normal que recibe administración prolongada de corticoides, se frena el eje CRH/ACTH /cortisol, andrógenos suprarrenales.

Tabla 7. Evolución de los andrógenos en pacientes con hipertestosteronemia glucocorticoide supresible* y con

	Hiertestoronemia glucocorticoide supresible	Hiertestoronemia frenable con ACO
n	23	18
T basal (X + DS)	0,89 + 0.81	0.91 + 0.61 (NS) #
T 1 mes terapia	0.37 + 0.22	0.64 + 0.12 (p <0.01)
T Fin terapia	0.34+0.33	0.42+0.1 (NS)
Tiempo terapia	20 meses	20 meses
IMC (K/m2)	23(20 - 30.9)	22,6 (19.7-29,0) (NS)

* Dexametasona 0,5 mg por 1 mes, después 0,25 mg hasta fin de terapia.

** Etinilestradiol 30 ug/desogestrel 75 mg.

Prueba estadística : chi cuadrado.

Tabla 8. Porcentaje acumulativo de recaída de la hipertestosteronemia glucocorticoide supresible Vs la frenable con ACO después de suspendida la terapia

	Hiertestoronemia glucocorticoide supresible	Hiertestoronemia frenable con ACO
n	23	18
% recaída 3 meses	13,04% (3/23)	83,3% (15/18)
% recaída 6 meses	17,39% (4/23)	-
%recaída 12 meses	21,73% (5/23)	94,4 % (17/18)
%recaída 24 meses	30,43% (7/23)	100,0% (18/18)

Comportamiento de la hipertestosteronemia glucocorticoide supresible Vs la frenable con mezcla estrógeno – progestágeno. Devoto E, Aravena L. (X Congreso Chileno de Endocrinología y Metabolismo 1996. Libro de resúmenes, pág 39).

Post suspensión este eje no se recupera inmediatamente, lográndolo primero el cortisol y a los 4 meses los andrógenos⁴⁸.

En pacientes con déficit enzimático genético, por ejemplo déficit de 21 hidroxilasa, al suspender el glucocorticoide se produce un alza casi inmediata de andrógenos y de 17 hidroxiprogesterona.

En pacientes que consideramos como HFSI tratados con glucocorticoides se produce una baja de los andrógenos suprarrenales. Post suspensión se manifiesta una remisión prolongada de los andrógenos previamente elevados que puede durar años, a diferencia de los casos anteriores⁴⁹.

El grupo de los autores trató a pacientes con DHEA-S muy elevada frenables con dexametasona (0,25 mg a las 23 horas por 1 año), al suspenderla se produjo una remisión prolongada con escasas recaídas⁵⁰, resultado similar al comunicado por otros autores⁵¹.

Hiperandrogenismo ovárico

En un subgrupo de pacientes con hiperandrogenismo ovárico LH dependiente (SOP) los glucocorticoides producen descenso de los andrógenos plasmáticos, incluso documentado por cateterización de vena ovárica⁵².

De acuerdo a estos antecedentes la supresión con glucocorticoides podría ser útil en hiperandrogenismo suprarrenal no tumoral y en algunos ováricos. Para identificarlos Steinberger propuso realizar una

prueba de supresión con dexametasona para diferenciar los hiperandrogenismos glucocorticoide no supresibles de los supresibles sin importar la fuente androgénica, y tratar a éstos por 1 a 2 años. Post suspensión del glucocorticoide se obtenían remisiones prolongadas de la enfermedad, en cambio en hiperandrogenismos supresibles con ACO recaían el 100% de los casos⁴⁹.

Estudiamos 23 pacientes con SOP cuya hipertestosteronemia era glucocorticoide supresible y las comparamos con 18 SOP no glucocorticoide supresible, cuya hipertestosteronemia era suprimida por ACO. (Tabla 7) Post suspensión de ambas terapias, las pacientes tratadas con ACO recaían casi inmediatamente, en cambio un 70% de las glucocorticoide supresibles mantuvo un período libre de la enfermedad a los 2 años post suspensión. (Tabla 8).

Estos resultados sugerían algunos beneficios de la terapia crónica con glucocorticoide, pero de acuerdo a los conocimientos actuales aunque exista frenación de andrógenos con glucocorticoides, una terapia crónica con estos fármacos estaría formalmente contraindicada en SOP por la posibilidad de agravar resistencia insulínica, síndrome metabólico y riesgo de complicaciones a largo plazo como diabetes mellitus y enfermedad vascular.

Desde hace tiempo se señaló que otra ventaja del uso de glucocorticoides en SOP era lograr una buena respuesta ovulatoria⁴⁹, lo que no ha sido confirmado por otros⁵³.

La indicación de glucocorticoides en inducción de ovulación en pacientes con SOP aún se recomienda por períodos cortos para mejorar la falta de respuesta al clomifeno⁵⁴.

En pacientes que no responden al clomifeno existe la alternativa de los insulinosensibilizadores (metformina, tiazolidinedionas), que pueden disminuir la secreción de andrógenos y mejorar la respuesta ovulatoria⁵⁵.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANTIANDRÓGENOS

Se inicia la utilización de antiandrógenos en la mitad de los años 70, prefiriendo la terapia combinada ciproterona-etinilestradiol, indicándose el esquema secuencial reverso en pocos casos por su costo más elevado y mayores efectos colaterales⁵².

Recientemente se reanalizó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado en 74 pacientes, obteniéndose una disminución promedio del score de Moncada de un 61,6 %⁵⁶.

Efectos colaterales

Aumento de tamaño y dolor mamario, aumento de peso, disminución de libido y ánimo, concordando con lo publicado hace años por los autores⁵² y por un grupo Cooperativo Alemán⁵⁷.

En 40 hirsutas tratadas con espironolactona el score disminuyó en 53%. Efectos colaterales : al inicio de terapia poliuria, fatigabilidad y en algunos casos agravación transitoria de acné y seborrea. Sólo 2 pacientes presentaron trastorno menstrual (*spotting*) concordando con algunos autores que señalan su baja frecuencia y difiriendo de otros que los describen hasta en un 60% de los casos. No se observó hiperkalemia⁵⁸.

Tratamos 61 hirsutas con flutamida, 43 periféricas y 18 con SOP, lográndose una disminución del score de un 55,7% a los 12 meses de terapia en ambos grupos, coincidente con el 53,7% que señala la literatura. No hubo cambios en las pruebas de función hepática⁵⁹.

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DE LOS ANTIANDRÓGENOS

Se comparó ciproterona 2 mg/etinilestradiol 0,035 mg vs espironolactona 100mg vs flutamida 500mg, ya que algunos autores han planteado que existirían diferencias de potencia entre los distintos antiandrógenos, basados en datos de investigación básica y algún trabajo clínico en que se destaca la mayor potencia de flutamida.

Sin embargo no se encontró diferencia importante en la eficacia de estos antiandrógenos al igual que en la mayoría de las publicaciones⁵⁶.

¿MEJORA EL RESULTADO DE LA TERAPIA DE HIRSUTISMO EL FRENAR LA FUENTE ANDROGÉNICA MÁS LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIANDRÓGENOS?

Si se recuerdan los mecanismos de acción de ACO y glucocorticoides para influir en la supresión de la fuente androgénica, en el transporte y acción periférica del andrógeno, parece razonable esperar que la combinación de un antiandrógeno con un ACO o glucocorticoide,

mejore la respuesta que lograría el antiandrógeno administrado exclusivamente.

FRENACIÓN DE LA FUENTE ANDROGÉNICA CON GLUCOCORTICOIDES MÁS TERAPIA CON ESPIRONOLACTONA

Se comparó un grupo de hirsutas periféricas tratadas sólo con espironolactona vs un grupo de hirsutas con testosterona y DHEA-S elevadas frenables con dexametasona, las cuales recibieron espironolactona más dexametasona 0,5 mg a las 23 horas.

Se demostró que la frenación androgénica no produjo una disminución del score del hirsutismo superior a lo obtenido por solo espironolactona⁵⁸.

Estos datos confirman lo señalado por Carmina y Lobo que la supresión de la fuente androgénica, es menos importante que el bloqueo periférico del andrógeno para lograr la disminución del hirsutismo⁶⁰.

FLUTAMIDA Y EFECTO ADITIVO DEL ANTICONCEPTIVO EN TERAPIA DE HIRSUTISMO

Se ha comunicado que al agregar el ACO (etinilestradiol/desogestrel) a un antiandrógeno se logra un efecto terapéutico aditivo en la disminución del hirsutismo, lo que se relaciona con el aumento de SHBG y disminución de T libre⁶¹.

Se comparó pacientes tratadas con Flutamida vs Flutamida más este ACO, no demostrándose en este último grupo mayor disminución del score de hirsutismo y por ende la ventaja de este efecto aditivo⁵⁹.

Estos resultados cuestionan la real importancia clínica del aumento de SHBG y la disminución de T libre que genera el ACO, aspecto en que concuerdan autores como Elkind – Hirsch y Azziz^{62,63}.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS EN TERAPIA DE HIRSUTISMO

- Diagnóstico real de hirsutismo y no de hipertrichosis.
- Estudio de laboratorio para documentar hiperandrogenemia y anovulación.

- Identificar las causas de hiperandrogenemia y descartar efecto androgénico periférico de fármacos.
- Si existe síndrome de virilización, investigar tumor productor de andrógenos u otra endocrinopatía asociada.
- En SOP informar a la paciente respecto a las alteraciones en regularidad menstrual, ovulación, fertilidad, complicaciones metabólicas y riesgos de otras patologías.
- Crear conciencia de que un hirsutismo por hiperandrogenismo funcional, no es sólo un fenómeno cutáneo, sino parte del cuadro general que debe ser vigilado y tratado en cada una de sus facetas durante las distintas etapas de la vida.
- Previo a indicar tratamiento, realizar anamnesis familiar que descarte Porfiria, Trombofilia, Hipertrigliceridemia, Diabetes Mellitus 2, Hipertensión Arterial que podrían desencadenarse o agravarse por efecto del estrógeno combinado con ciproterona o del ACO utilizado.
- Interrogar sobre antecedentes personales de patologías que contraindiquen los estrógenos: cáncer estrógeno dependiente, patología hepática, antecedente de trombosis, etc
- Encuesta de fármacos que pudieran potenciar hepatotoxicidad de flutamida o inducir hiperkalemia por espironolactona.
- Investigar síntomas como síndrome de tensión premenstrual, edema, depresión, disminución de libido que pudieran ser más agravados por un esquema antiandrogénico que por otro. (Ej: ciproterona-etinilestradiol vs espironolactona).
- Identificar pacientes con futura mala adherencia a terapia y controles, característica que aumenta el riesgo de embarazo no deseado bajo antiandrógenos, onosimpiden detectar precozmente hepatotoxicidad, hiperkalemia, alteraciones de sensibilidad insulínica y dislipidemia.
- Evaluar el impacto psicosocial del hirsutismo sobre la paciente y conocer sus expectativas respecto a la terapia.
- Informar a la paciente que el tratamiento del hirsutismo debe ser prolongado, sin interrupción sin las mal llamadas ventanas terapéuticas y que su efecto se aprecia meses después de iniciado.
- Cuantificar el hirsutismo con un score que nos permita apreciar su evolución bajo terapia, y aprovechar esta oportunidad para sugerir a la paciente que registre mediante dibujo o foto el grado de hirsutismo pre terapia. Solicitarle que observe variaciones en el tiempo necesario para depilarse, aspectos del vello que aparecen post depilación y número de vello de una zona determinada que se extrae con pinzas.
- Advertir que si a los 6 meses no hay respuesta terapéutica deberíamos cambiar a otro esquema antiandrogénico y que no existe un esquema de tratamiento farmacológico que garantice 100 % de éxito.
- Fijar controles clínicos y de laboratorio que deben cumplirse.
- Si al año o más de iniciado el tratamiento éste fuera exitoso, se debe insistir en la posibilidad de recaída del hirsutismo post suspensión del antiandrógeno. Para minimizar esta recaída se recomienda realizar una terapia post suspensión con un ACO que contenga como gestageno drospirenona o clormadinona.

SUMMARY

Antiandrogens in hirsutism therapy, security and efficacy. Does the combination with anticonceptives and glucocorticoids improve their therapeutic efficacy?

Hirsutism is a dermatologic symptom of female hyperandrogenism which in itself constitutes a psychosocial and esthetic problem for women. Androgens physiology, pathophysiology and types of hiperandrogenism are reviewed. Clinical and biochemical diagnosis of hirsutism are discussed and classified in hyperandrogenic and normoandrogenic.

Hirsutism was difficult to manage in the past, evolved positively with the discovery of antiandrogens, especially with ciproterone acetate, spironolactone and flutamide. Medical therapy of hirsutism includes: androgen secretion inhibitors, androgen receptor inhibitors and 5 alpha reductase inhibitors. Using diet, exercise and insulin sensitizers should be considered as part of the comprehensive treatment of women with polycystic ovary syndrome, or with another types of hirsutism at risk of developing insulin resistance or metabolic syndrome. The basis of androgen secretion inhibition with birth control drugs and glucocorticoids is reviewed. The concept of antiandrogens is discussed and the

characteristics, mechanisms of action therapeutic protocols of ciproterone, spironolactone, flutamide, are indicated.

Combination of antiandrogen and androgenic suppression with dexametasona and anticonceptives did not increase its therapeutic effectiveness (MÉDICAS UIS 2007 20(2)-91-104).

KEY WORDS: Hyperandrogenism female. Hirsutism. Antiandrogens. Depression therapy of androgens.

BIBLIOGRAFÍA

- Azziz R, Carmina E. Idiopathic hirsutism: definition, prevalence and inheritance. *Androgen Excess Disorders in women*, in Nestler G R, Dewailly D, Azziz R Eds; Lippincott- Raven publisher Philadelphia 1997; 529-34.
- O'Malley B W, Strot Ch A. Steroids hormones: metabolism and mechanism of action. *Reproductive Endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management*, in Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL eds. 4th ed. W B Saunders Company, Philadelphia 1999;110-33.
- Yen J, Adashi EY. The ovarian life cycle. *Reproductive Endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management*, in Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL eds. 4th ed. WB Saunders Company, Philadelphia 1999;153-90.
- Yen SSC. Polycystic ovary syndrome (Hyperandrogenic Chronic Anovulation). *Reproductive Endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management*, in Yen S S C, Jaffe R B, Barbieri R L eds. 4th ed. WB Saunders Company, Philadelphia 1999;436-78.
- Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescent. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:677-705.
- Jaffe R B. Disorders of sexual development. *Reproductive Endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management*, in Yen S S C, Jaffe R B, Barbieri R L eds. 4th ed. W B Saunders Company, Philadelphia 1999;363-87.
- Devoto E, Aravena L. Hiperandrogenismo suprarrenal funcional: perspectivas cambiantes en su evolución histórica. *Rev Med Chile* 1995;123:1016-24.
- Rosenfield R L, Ehrmann D A, Barnes R B. Gonadotropin-releasing hormone agonist as a probe for the pathogenesis and diagnosis of ovarian hyperandrogenism. *Ann N Y Acad Sci* 1993;687:162-77.
- Rittmaster RS. Treatment of hirsutism. *Endocrinologist* 1993;3:211-8.
- Deplewski D, Rosenfield R L. Role of hormone in pilosebaceous unit development. *Endocrin Rev* 2000;21:363-92.
- Sobel R, Amichai B. Hirsutism: epidermic distress. *Endocrinologist* 1996;6:410-4.
- Ferriman D, Gallwey J D. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.
- Moncada Lorenzo E. Familial study of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;31:556-64.
- Dewailly D, Cortet-Rudelli C, Deroubaix-Allard D. Definition, clinical manifestations, and prevalence of PCOS. *Androgen Excess Disorders in women*, in Nestler G R, Dewailly D, Azziz R Eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997;259-68.
- Azziz R. Controversy in Clinical Endocrinology. Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:781-5.
- Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25
- Azziz R, Dewailly D. Diagnosis, screening and treatment of nonclassic 21 – hydroxylase Deficiency. *Androgen Excess Disorders in women*, in Nestler G R, Dewailly D, Azziz R Eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997:181-92.
- Azziz R. Abnormalities of adrenocortical steroidogenesis in PCOS. *Androgen Excess Disorders in women*, in Nestler G R, Dewailly D, Azziz R Eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997:403-14.
- Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheik Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992;327:157-62.
- Ibañez L. Source localization of androgen excess in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1778-84.
- Doi SAE, Al – Zaid M, Towers PA, Scott CJ, Al – Shoumer KAS. Steroidogenic alterations and adrenal androgen excess in PCOS. *Steroids* 2006;71:751-9.
- Carbunaru G, Pallavi P, Scoccia P Sh, Hopwood N, Ziai F, Tai Y, et al. The hormonal phenotype of nonclassic 3B hydroxysteroid dehydrogenase (HSD3B) deficiency in hyperandrogenic females is associated with insulin – resistant polycystic ovary syndrome and is not a variant of inherited HSD3B deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:783-94.
- Carmina E. Ovarian and adrenal hyperandrogenism. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:130-7.
- Casey J H, Burger H G, Kent J R, Kellie A E, Moxham A, Nabarro J et al. Treatment of hirsutism by adrenal and ovarian suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1966;26:370-4.
- Rittmaster RS. Treatment of hirsutism. *Endocrinologist* 1993;3:211-8.
- Culberg G, Hamberger L, Mattson L, Mobacken H, Samsioe G. Effects of a low dose desogestrel - ethinylestradiol combination on hirsutism, androgen and sex hormone binding globulin in women with a polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:195-202.
- Azziz R, Gay F. The treatment of hyperandrogenic with oral contraceptives. *Sem Reprod Endocrinol* 1989;7:246 - 54.
- De Leo V, Fulghesani A M, La Marca A, Morgante G, Pasqui L, Talluri B et al. Hormonal and clinical effects of GnRH agonist alone, or in combination with a combined oral contraceptive or flutamide in women with severe hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2000;14 :411-6
- Porcile A, Gallardo E. Long-term treatment of hirsutism : desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives. *Fertil Steril* 1991;55: 877-81.
- Neumann F, Schleusener A, Albring M. Pharmacology of antiandrogen. *Androgenization in women*, in Hammerstein J, Lachnit-Fixon U, Plewig G Eds. *Excerpta Médica* 1980;147-92.
- Hammerstein J, Meckies J, Leo-Rossberg I, Moltz L. Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acné, hirsutism and virilism. *J Steroid Biochem* 1975;6:827-36.

32. Ober K P, Hennessy J F. Spironolactone therapy for hirsutism in hyperandrogenic woman. *Ann Int Med* 1978;89:643-4.
33. Marcondes J, Minnani S, Luthold W, Wajchenberg B. Treatment of hirsutism in women with flutamide. *Fertil Steril* 1992;57:543-7.
34. Hammerstein J. Possibilities and limits of endocrine therapy. Androgenization in women, in Hammerstein J, Lachnit - Fixson U, Plewig G Eds. *Excerpta Médica* 1980;222-38.
35. Ibañez L, Valls C, Potau N, Marcos M V, De Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3526-30.
36. Ortega - Gonzalez C, Luna S, Hernandez L, Crespo G, Aguayo P. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin - resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1360-5.
37. Lemay A, Dodin S, Turcot L, Dechene F, Forest JC. Rosiglitazone and ethinyl estradiol/cyproterone acetate as single and combined treatment of overweight women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Hum Reprod* 2006;21:121-8.
38. Young RL, Goldzieher JW, Elkind - Hirsch K. The endocrine effects of spironolactone used as an antiandrogen. *Fertil Steril* 1987;48:223-8.
39. Eil Ch, Edelson SK. The use of human skin fibroblasts to obtain potency estimates of drug binding to androgen receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:51-5.
40. Helfer EL, Miller JL, Rose LI. Side - effects of spironolactone therapy in the hirsute woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;208-11.
41. Barth JH, Cherry ChA, Wojnarowska F, Dawber PR. Spironolactone is an effective and well tolerated systemic antiandrogen therapy for hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:966-70.
42. Ayub M, Levell MJ. Inhibition of rat testicular 17 hydroxylase and 17, 20 lyase activities by anti-androgens (flutamide, hydroxylflutamide, RU23908, Cyproterone acetate) in vitro. *J Steroid Biochem* 1987;28:43-7.
43. Fukushima DK, Levin J, Kream J, Freed SZ, Whitmore WF, Hellman L et al. Effect of flutamide on cortisol metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:788-91.
44. Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide hepatotoxicity. *J Urol* 1996;155:209-2.
45. Adams Hillard PL. Oral contraceptive and the management of hyperandrogenism-polycystic ovary syndrome in adolescents. *Endocrin Metab Clin N Am* 2005;34:677- 705.
46. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late - onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:642-6.
47. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis *Endocrin Rev* 1998;19:101-43
48. Cutler GB, Davis SE, Johnsonbaugh RE, Loriaux DL. Dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion in patient with secondary insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:604-9.
49. Steinberger E, Rodriguez - Rigau LJ, Petak SM. Glucocorticoid therapy in hyperandrogenism. *Bailliére`s Clin Obstet Gynecol* 1990;4:457-71.
50. Devoto E, Aravena L, Gaete X. Remisión prolongada del hiperandrogenismo femenino después de suspender la terapia con glucocorticoides. *Rev Méd Chile* 1995;123:207-14.
51. Abraham GE, Maroulis GB, Boyers SP. Dexamethasone suppression test in the management of hyperandrogenized patients. *Obstet Gynecol* 1981;57:158-65.
52. Devoto E, Aravena L. Hirsutismo : experiencia en diagnóstico y tratamiento en el período 1970 - 1995. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1995; 60:291-301.
53. Azziz R, Black VY, Knochenhauer AS, Hines GA, Boots LR. Ovulation after glucocorticoid suppression of adrenal androgens in the basal dehydroepiandrosterone sulfate level. *J Clin Endocrinol metab* 199;84:946-50.
54. Guzick DS. Ovulation induction management of PCOS. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:255-67.
55. Rouzi AA, Ardawi SM. A randomized controlled trial of the efficacy of rosiglitazone and clomiphene citrate - resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;85:428-35.
56. Devoto E, Aravena L. Actualización de la terapia del hirsutismo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:425-31.
57. Breckwolfdt M. Side effects and contraindications of treatment with antiandrogens. Androgenization in women, in Hammerstein J, Lachnit- Fixon U, Neumann F, Plewig G eds. *Excerpta Medica, Amsterdam* 1980;266-75.
58. Devoto E, Aravena L, Ríos S. Tratamiento del hirsutismo con espironolactona y con espironolactona más dexametasona. *Rev Méd Chile* 2000;128:868-75.
59. Devoto E, Aravena L. Eficacia de la flutamida en el tratamiento del hirsutismo. Contribución del uso combinado con anticonceptivos orales en mujeres normoandrogénicas. *Rev Méd Chile* 2004;132:845-52.
60. Carmina E, Lobo R. Peripheral androgen blockade versus glandular androgen suppression in the treatment of hirsutism. *Obstet Gynecol* 1991;78:845-9.
61. Culberg G, Hamberger L, Mattson L, Mobacken H, Samsioe G. Effects of a low dose desogestrel - ethinylestradiol combination on hirsutism, androgen and sex hormone binding globulin in women with a polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:195-202.
62. Elkind-Hirsh KE, Anania C, Mack M, Malinak R. GNRH agonist plus oral contraceptive - ad back - therapy stimulate sex hormone binding globulin, and lowers free testosterone in hirsute women with ovarian hiperandrogenism. *Fertil Steril* 1995;63:970-8.
63. Azziz R, Ochoa TM, Bradley EL, Downing Potter H, Boots LR. Leuprolide and estrogen versus oral contraceptive randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3406-8.