

HIRSUTISMO

Dra. Yoraima Petter (*)

Petter Y. Hirsutismo. Derm Venez 1994 33: 97 - 110

RESUMEN

El término Hirsutismo es complejo definirlo ya que implica variaciones en la disposición del pelo desde el punto de vista clínico, social o bioquímico. Debe ser diferenciado de la hipertriosis y de la virilización. En esta revisión conteniendo 69 citas actualizadas se realiza una detallada descripción del Hirsutismo; su asociación con otras patologías y los exámenes paraclínicos que deben realizarse, así como pautas terapéuticas utilizadas.

ABSTRACT

The word hirsutism is difficult to define since it implies variations in hair disposition from clinical, social or biochemical points of view. In this revision of 69 updated papers a detailed description of hirsutism is given, as well as its association with other pathologies and the para-clinical examinations which should be done, as well as therapeutical indications generally used.

INTRODUCCION

El Hirsutismo, como signo de hiperandrogenismo, es un desorden endocrino-lógico común en la mujer. Presenta un espectro desde formas leves con alteración psíquica dominante hasta una forma severa asociada con virilización.⁽¹⁾ Puede representar tanto manifestaciones metabólicas de gran alcance, como efectos significativos en la imagen corporal, en un momento crucial del desarrollo de la personalidad, por lo que este problema no debe ser tomado a la ligera.⁽²⁾ Los casos leves pueden ser vistos por la paciente u otros, como disminución presuntiva de la feminidad; en los casos más severos puede constituir una catástrofe cosmética.⁽³⁾

El tratamiento tiene un efecto significativo tanto en el estado mental como físico y puede producir cambios marca-

dos en aquellas mujeres que han tenido este problema por largo tiempo.⁽⁴⁾

DEFINICION

Se refiere a la presencia de pelo terminal en la mujer con un patrón de distribución masculino, es decir, labio superior, mejillas, área preauricular, tórax, abdomen y superficie anterior de los muslos.^(3, 5, 6) El crecimiento excesivo de pelo en áreas dependientes de hormonas sexuales, es decir, de pelo corporal y facial, están bajo la influencia androgénica. El hiperandrogenismo puede ser definido social, *clínica* o *bioquímicamente*. En las sociedades occidentales, el único tipo de pelo dependiente de andrógeno en la mujer es el púbico y el axilar. El pelo terminal en otras localizaciones es frecuentemente inaceptable. La definición *clínica* de hirsutismo, tal como la de Ferriman y Gallwey está basada en el score de extensión de crecimiento de pelo en diversas regiones del cuerpo.

Desde el punto de vista *bioquímico*, el hiperandrogenismo es usualmente definido como la presencia de concentraciones plasmáticas elevadas de testosterona o esteroides relacionados (androstenediona, dihidroespandrosteronasulfato). Si la definición clínica de hiperandrogenismo es supeditado a que requiere oligomenorrea, el rango normal de andrógenos en la mujer aumenta, y el hiperandrogenismo bioquímico es menos comúnmente diagnosticado.⁽⁷⁾

Esta entidad debe ser diferenciada de la hipertriosis y la virilización.

La *Hipertriosis* ocurre tanto en mujeres como en hombres, donde el pelo es más largo que el normal, pero no incrementa en diámetro y no está limitado a un patrón masculino de crecimiento; es considerado racial o genético, o una variación constitucional en la sensibilidad del folículo, pero no es debido a un desorden sistémico. Existe un aumento del crecimiento del pelo en áreas no androgénicas, la cual no suele ser de origen

(*) Residente del postgrado de dermatología Instituto de Biomedicina UCV.

endocrino. El incremento difuso del crecimiento del pelo no está relacionado con una distribución específica.⁽⁶⁾ El pelo es veloso, fino, blando, no pigmentado. A veces está asociado con desórdenes metabólicos, tales como: hipertiroidismo, anorexia nerviosa, porfiria.⁽³⁾ Es importante establecer la diferencia entre hipertrichosis con hipertrichosis lanuginosa adquirida sea localizada o generalizada; la cual es un marcador obligatorio de enfermedad cancerosa subyacente; pero usualmente es reconocida en carcinomas metastásicos o tardíos. Se ha asociado con cáncer del tracto gastrointestinal, útero, mama, hígado, vejiga, ovario, vesícula, páncreas, melanoma maligno, pero la condición más frecuentemente asociada es el carcinoma de pulmón. Puede asociarse con otros signos paraneoplásicos tales como glositis, alteración del gusto, papilomatosis oral, verrugas, queratosis seborreicas, hiperpigmentación de piel y mucosas, queratosis pilares, acantosis nigricans. Un incremento de los valores del antígeno carcinoembrionario puede acompañar a los tumores abdominales.^(8,9,10,11) Se ha descrito esta entidad en las pestañas de pacientes con SIDA⁽¹²⁾, así como asociado al tratamiento con alfa-interferón para la leucemia granulocítica crónica.⁽¹³⁾

asociado con desórdenes subyacentes más serios, como neoplasia (ováricas o adrenales) o hiperplasia adrenal congénita virilizante.^(3, 6) (Cuadro 1).

Ha sido reportado hirsutismo severo con signos de virilización en pacientes con liquen escleroatrófico vulvar bajo tratamiento con testosterona tópica, asociado a marcada elevación de testosterona sérica.⁽¹⁴⁾

Los folículos pilosos se desarrollan en el feto hacia el 3^{er} mes de gestación y continúa apareciendo en los 3 meses siguientes. El *lanugo*, presente en el momento del nacimiento en toda la superficie cutánea a excepción de las cejas y el cuero cabelludo, es sustituido después del nacimiento por *vello* que cubre la mayoría del tegumento; sobre todo en la hembra su constitución generalmente, es muy fina. Con el inicio de la pubertad y aumento de andrógenos ováricos y suprarrenales, el vello deviene en *pelo terminal*, más fuerte, más largo y a menudo pigmentado. Esta transformación del vello en pelo terminal afecta al hombre en área púbica, axilar, piernas, antebrazos y tórax; y a la mujer sólo en axilas y área púbica.⁽¹⁵⁾ El tipo de pelo producido en cada folículo depende principalmente de 2 factores:

tipos hormonales:

- 1.- Pelo presente en el nacimiento, influenciado por los cambios en la producción de la hormona de crecimiento, pero no dependiente de hormonas sexuales, conocido como *Pelo Asexual*. Localizado en cuero cabelludo, cejas, pestañas, porción distal de brazos, área de las falanges, lumbosacro.
- 2.- El crecimiento de pelo se desarrolla tanto en hombre como mujer del mismo modo, en la pubertad bajo la influencia de la producción aumentada de andrógenos adrenales y gonadales, conocido como *Pelo Ambisexual*. Localizado en región púbica, axilar, parte baja de los miembros y abdomen bajo.
- 3.- Pelo influenciado por una cantidad aumentada de andrógenos producido por las gónadas, conocido como *Pelo Sexual Verdadero*. Localizado en el área de la barba, bigote, fosas nasales, conducto auditivo externo, pelo corporal, especialmente espalda y más pronunciado en los hombres, por la gran cantidad de testosterona producida por los testículos.

El pelo tiene fases alternativas de actividad e inactividad: *Anágeno* (fase de crecimiento), *Catágeno* (fase de rápida involución) y *Telógeno* (fase quiescente). La longitud del pelo es primariamente determinada por la fase anágena. La papila dérmica dirige los eventos del control de crecimiento del pelo; la lesión o degeneración de la misma es un factor crucial en el daño permanente del pelo.

PREVALENCIA:

El hirsutismo es una condición relativamente frecuente, afectando alrededor del 4%⁽¹⁵⁾ a 10%⁽³⁾ de las mujeres.

La rata de producción de testosterona (T) en la mujer normal es de 0,2 a 0,3 mg/día. Aproximadamente el 50% de la Testosterona proviene de la conversión periférica de la Androstenediona (A), en tanto que la glándula adrenal y el ovario contribuyen cada uno con el 25% de los niveles de T circulantes, excepto en la

CUADRO 1

MANIFESTACIONES DEL EXCESO DE ANDROGENOS EN LA MUJER	
HIRSUTISMO	VIRILIZACION
<ul style="list-style-type: none"> — Pelo en tórax y espalda — Pelo en mejilla y barba — Pelo en región sacra — Pelo en línea alba — Oligomenorrea — Pelo en labio superior — Pelo en abdomen 	<ul style="list-style-type: none"> — Aumento de pelo corporal (hirsutismo) — Disminución tamaño de las mamas — Clitorimegalia (35 mm) — Engrosamiento de la voz — Amenorrea — Aumento de la masa muscular — Cambios Psicológicos (aumento de la libido y agresividad)
<ul style="list-style-type: none"> — Pelo en brazo y antebrazo — Pelo en muslos y piernas 	<ul style="list-style-type: none"> — Seborrea y acné quístico

(3, 5, 6)

La *Virilización* se refiere a los cambios somáticos en la mujer producidos por concentraciones de andrógenos similares a los de los hombres. Es causada por importante elevación de los niveles de testosterona y es comúnmente

- La zona de la superficie corporal en la que está localizado el folículo.
- El nivel de andrógenos circulantes que actúa sobre cada folículo.⁽⁵⁾

Así el pelo puede clasificarse en 3

mitad del ciclo, cuando la contribución ovárica se incrementa en un 10 a 15%.

La Dihidroepiandrosterona-Sulfato **DHEA-S** se produce casi exclusivamente de la glándula adrenal, en tanto que el 90% de la Dihidroepiandrosterona **DHEA** proviene de ésta última.⁽¹⁷⁾ (Cuadro 2).

tasa, con niveles de T circulantes mayores; dicho efecto de la T sobre ésta enzima se ha denominado efecto multiplicador y es responsable de la gran actividad del folículo en respuesta a ligeros aumentos de los niveles de T circulantes. La **DHT** actúa sobre los folículos

B.- Alteración en la globulina ligadora de hormona sexual (**GLHS**).

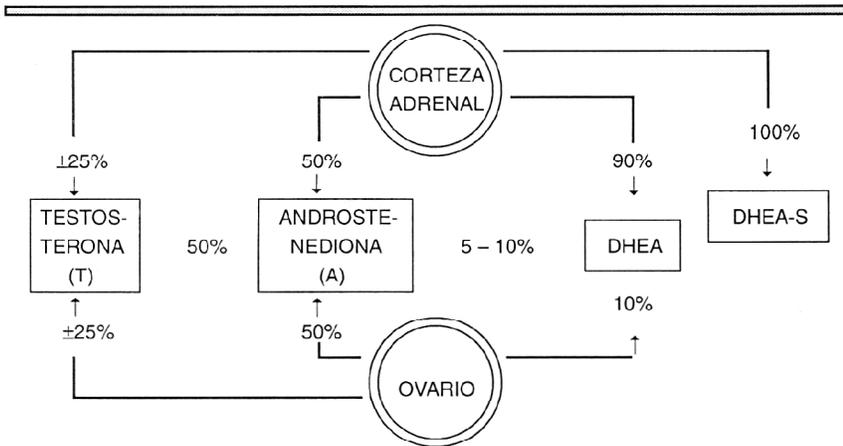
C.- Alteración en el metabolismo de los andrógenos en la piel y folículos pilosos.⁽¹⁸⁾

Alrededor del 80% de la T circulante está ligada a una Beta-globulina conocida como Globulina Ligadora de Hormona Sexual (**GLHS**). Aproximadamente el 19% está débilmente atada a la albúmina, llevando alrededor del 1% no ligada. La androgenicidad es dependiente principalmente de la fracción no unida, y en parte a la fracción asociada con albúmina. La **DHEA**, **DHEA-S** y **A** no están significativamente ligadas a proteínas. (Cuadro 3)

La **GLHS** es una glicoproteína que se produce en el hígado, su concentración plasmática es regulada entre otras cosas por el balance andrógeno/estrógeno, hormona tiroidea, insulina y factores dietéticos; está involucrada en el transporte de esteroides sexuales en plasma y su concentración es afectada por un número de enfermedades diferentes. (Cuadro 4).

La capacidad de fijar hormonas es menor en el hombre que en la mujer, y 2 a 3% de la testosterona circulante está libre en forma activa en el hombre; como la **GLHS** se une más a los andrógenos que a los estrógenos, todo lo que la aumenta, produce un aumento de los estrógenos libres y disminución de los andrógenos libres y viceversa. La T ligada a albúmina puede tener actividad in vivo.^(17, 19, 20)

**CUADRO 2
PRODUCCION DE ANDROGENOS SERICOS**



ACTIVIDAD ANDROGENICA RELATIVA

T	=	100	T	=	Testosterona
DHT	=	250	A	=	Androstenediona
A	=	10 - 20	DHEA	=	Dihidroepiandrosterona
DHEA	=	5	DHEA-S	=	Dihidroepiandrosterona-Sulfato
DHEA-S	=	Mínima	DHT	=	Dihidrottestosterona

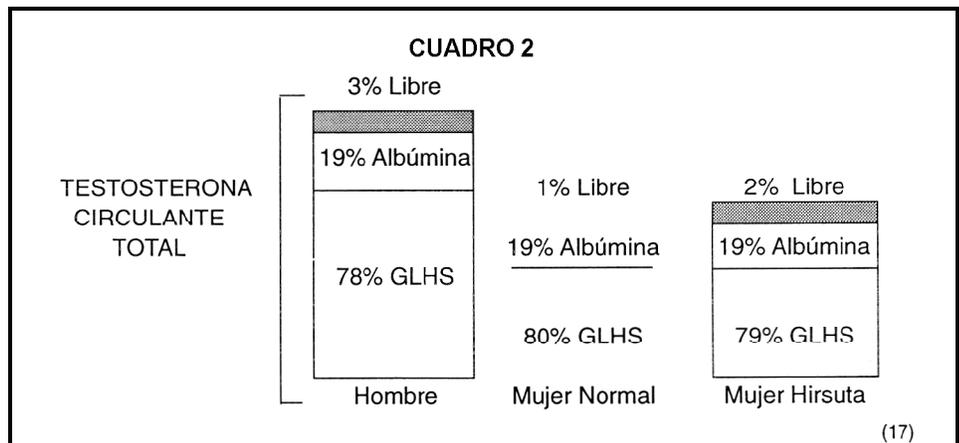
ACCION DE LOS ANDROGENOS SOBRE EL FOLICULO PILOSO

La acción de los andrógenos está mediada por unos receptores a los que se unen la T y la DHT, que se encuentran tanto en el folículo piloso como en la glándula sebácea; tras la unión con el receptor, el complejo Receptor-Esteroides entra al núcleo, donde se une al ADN dando lugar a la formación del ARN-mensajero, y a través del ARN Ribosomal se inicia la síntesis de nuevas proteínas que producen modificaciones en el crecimiento del pelo. La conversión de T a DHT tiene lugar en los folículos pilosos mediante la acción de la enzima **5-alfa-Reductasa**, cuya cantidad en el folículo está directamente relacionada con los niveles circulantes de T, de manera que existe una mayor producción de **5-alfa-Reduc-**

corporales transformando el vello en pelo terminal.^(5, 17)

FISIOPATOLOGIA

Incluye:
A.- Aumento de la producción de andrógenos.



CUADRO 4

ALTERACIONES QUE AFECTAN LA SINTESIS DE GLHS	
DISMINUIDA	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo • Tto. con andrógenos • Tto. con corticosteroides • Obesidad • Hiperprolactinemia • Acromegalia • Síndrome de excesiva actividad androgénica
AUMENTADA	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertiroidismo • Embarazo • Tratamiento con Estrógenos • Cirrosis hepática • Hipogonadismo • Insensibilidad androgénica

En las obesas, los niveles disminuidos de **GLHS** favorecen la T libre, que puede actuar sobre el folículo pilosebáceo. La disminución de peso conduce a una elevación de sus niveles, y por ende una menor cantidad de T libre. La medición de esta última en suero es el indicador más sensible de la actividad androgénica. Muchas mujeres hirsutas tienen concentración de T libre elevadas en comparación a la T plasmática total.

La T es el mayor andrógeno circulante y la **DHT** es el mayor andrógeno nuclear en muchos tejidos sensibles incluyendo los folículos pilosos.

El *3 α -androstenediol* es el metabolito tisular periférico de la **DHT** y su glucurónico, *3-Alfa-Androstenediol Glucurónico* (3aAG) ha sido utilizado como marcador de la acción a los tejidos blancos.⁽¹⁷⁾

El débil exceso de andrógeno adrenales parecen ser efectivamente usados en la piel para producir 3aAG y causar síntomas androgénicos. Se ha encontrado una disminución simultánea en los niveles de 3aAG y de los andrógenos adrenales, posterior a la administración de dexametasona, tanto en mujeres hirsutas como normales; lo cual indica que los andrógenos adrenales contribuyen significativamente a la producción de 3aAG en mujeres hirsutas, indiferentemente de la etiología; así como también en mujeres normales. Basados en esta premisa y dada la correlación significan

te entre 3aAG y score de hirsutismo (índice clínico de acción androgénica), en el hirsutismo por aumento de la secreción androgénica adrenal, y en el idiopático, se sugiere -pero sólo indirectamente- que los andrógenos adrenales pueden contribuir no sólo a la producción de 3aAG, sino también al hirsutismo mismo. Los niveles de 3aAG sérico no están consistentemente elevados en pacientes con hirsutismo; no hay diferencia significativa del mismo en las diferentes causas de hirsutismo.⁽²¹⁾

En un estudio realizado en Francia se encontró que los niveles de excreción urinaria de 3aAG fueron especialmente altos en pacientes con hirsutismo, reflejando utilización periférica de los andrógenos plasmáticos elevados. Ellos asumen que este metabolito puede ser usado como marcador de utilización periférica de andrógenos sólo en ausencia de tratamientos que interfieren con el metabolismo hepático.⁽²²⁾

Otros autores lo utilizan dentro del plan diagnóstico.⁽¹⁷⁾ Sin embargo, no se hace medición de rutina debido a que superponen los valores de mujeres normales e hirsutas en un 20% y el diagnóstico y tratamiento de este problema no se afecta por este test.

Existe una gradación de hirsutismo según la clasificación de Ferriman y Gallwey, donde se juzga el crecimiento del pelo en cada una de las 11 áreas sensibles a andrógenos. El grado para cada

área tiene un rango desde cero (0) (no pelo terminal), hasta cuatro (4) (franquemente viril). El score total se aproxima de un modo general, con la elevación de los niveles de andrógenos.

Una mujer con un score de 8 ó más es considerada que tiene hirsutismo. La mayoría de las mujeres que solicitan atención médica tienen un score de 15 ó más. La mujer hirsuta moderada o severa (score >:15), puede tener signos adicionales de hiperandrogenismo.⁽⁵⁾

SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO (SOP):

La mayoría de las mujeres con excesos de andrógenos tienen hiperandrogenismo ovárico funcional.⁽²⁴⁾

En condiciones normales, la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina del hipotálamo, estimula la secreción de hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH) de la hipófisis, la cual estimula la secreción de hormonas ováricas. La 17Hidroxiprogesterona es el mayor precursor de andrógenos, tanto ováricos como adrenales. (Cuadro 5).

El **SOP** consiste en una combinación de oligomenorrea e hiperandrogenismo bioquímico en la ausencia de una causa subyacente bien definida.⁽⁷⁾

Los ovarios poliquísticos tienen 2 ó más folículos subcapsulares entre 1 y 15 mm de diámetro que se encuentran en varios grados de atresia y hay hiperplasia de la teca interna. Sin embargo la anormalidad básica es funcional más que anatómica. Los niveles de LH están tóxicamente elevados (con niveles mayores que los de la FSH). Este es el síndrome más comúnmente asociado con hirsutismo. La causa no es conocida, pero se especula que la etiología es multifactorial. En el síndrome completo, el paciente se presenta con signos y síntomas de anovulación, hirsutismo y obesidad. Sin embargo, en la mayoría de las pacientes la presentación es más sutil, los cuales frecuentemente presentan dificultades para el diagnóstico. El hiperandrogenismo puede presentarse con acné, más que con hirsutismo. La obesidad está presente en menos de la mitad de los pacientes. La patología ovárica es variable también, los ovarios se encuentran

CUADRO 5

Región	Grado	Definición
Labio Superior	1	Pocos en márgenes externos
	2	Pequeño bigote en márgenes externos
	3	Bigote desde mitad del labio a márgenes externos
	4	Cubierto
Mejilla	1	Pelo aislados
	2	Pequeñas acumulaciones de pelos
	3 y 4	Complemente cubierta
Tórax	1	Pelos periareolares
	2	Ademas, algunos en línea media
	3	Fusión de 1 y 2 con 3/4 partes cubiertas
	4	Completamente cubierta
Espalda Superior	1	Pelos aislados
	2	Algunos más
	3 y 4	Completamente cubierta
Espalda Inferior	1	Mechón de pelos en sacro
	2	Con extensión lateral
	3	3/4 partes cubiertas
	4	Completamente cubierta
Brazo	1	Pelo sin afectar más de 1/4 de la superficie
	2	Cubierto aunque no completo
	3 y 4	Completamente cubierto
Abdomen Superior	1	Pocos pelos en la línea media
	2	Algunos más todavía en línea media
	3 y 4	Cubierto completamente
Abdomen Inferior	1	Pocos pelos en la línea media
	2	Banda en línea media
	3	Banda más acentuada en línea media
	4	Crecimiento en V invertida
Antebrazo	1, 2, 3, 4	Cubriendo completamente en superficie dorsal 1 y 2 pelo aislado 3 y 4 pelo más abundante
Muslo	1, 2, 3, 4	Como el brazo
Pierna	1, 2, 3, 4	Como el brazo

aumentados de tamaño y son más quísticos que lo normal en sólo 1/3 de los casos.

En las presentaciones severas del **SOP** frecuentemente hay hipertecosis, una forma del síndrome en la cual no hay quistes ováricos. Se observa hiperplasia de las células productoras de andrógenos.

En los pacientes con enfermedad moderada, los ovarios pueden ser ente-

ramente normales.

Las menstruaciones cíclicas en el **SOP**, no necesariamente indican que la paciente está ovulando, así como también, los andrógenos anormales pueden causar hemorragia uterina disfuncional.

El SOP usualmente se inicia en la pubertad; su incidencia ha sido estimada por encima del 5% de las adolescentes y adultos jóvenes. La anomalía endocrina característica es la elevación

de la T libre plasmática, que no es suprimida por dexametasona. Sin embargo hasta el 50% de las pacientes también muestran secreción androgénica adrenal anormal. De acuerdo a esto se ha pensado que el hiperandrogenismo de la fuente adrenal puede causar ovario poliquístico. Inversamente, el exceso de T de fuente ovárica puede inhibir la biosíntesis de cortisol adrenal, llevando a la elevación de **DHEA-S** (similar a la observada en la hiperplasia adrenal congénita).

El SOP puede ser parte de un círculo vicioso que involucra elevación tónica de **LH**, con estimulación consecuente de secreción de andrógenos ováricos. Los andrógenos ováricos pueden convertir-se en estrógenos por la *Aromatasa*, enzima encontrada en gran concentración en el tejido adiposo (este factor puede explicar la conexión entre obesidad y enfermedad de ovario poliquístico). Estos estrógenos pueden inhibir la liberación pulsátil de gonadotropina hipofisaria, promoviendo la elevación tónica de **LH** (y completando el círculo vicioso). Se debe recordar que la presencia de ovario poliquístico no excluye otras causas de hirsutismo.⁽³⁾

En **SOP** generalmente se encuentra hiperandrogenemia, aumento de **LH** sérica, aumento del radio **LH/FSH** sérico. Sin embargo el **SOP** es clínica, histológica y bioquímicamente heterogéneo; algunas mujeres tienen síndrome clínico, pero no ovario poliquístico o anomalías de la secreción de gonadotropinas. Se debe recalcar la importancia de la sensibilidad de la piel a los andrógenos; se ha demostrado que pacientes con **SOP** y altos niveles de andrógenos plasmáticos pueden o no ser hirsutas.

Típicamente, la secreción de andrógenos no se normaliza por la administración de dexametasona para suprimir la función adrenal, pero puede ocurrir normalización con la administración por largo tiempo de anticonceptivos orales o agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (**GnRH**). El **SOP** bien definido tiene respuesta supranormal de 17-Hidroxiprogesterona plasmática a la estimulación con Nafarelina, un agonista de la **GnRH**. (Cuadro 6)

El hirsutismo, considerado idiopático, o la amenorrea en mujeres con hiperandrogenismo en quienes los resultados de

CUADRO 6

CAUSAS	
EXOGENA:	OVARICA:
<ul style="list-style-type: none"> • Andrógenos (particularmente T) • Esteroides anabólicos (derivados) • Androgénicos, Danazol • Minoxidil • Dióxido • Ciclosporina • Sulfato de estreptomina • Difetilnidoatoína sódica 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores ováricos (arrenoblastomas, gonadoblastomas, tumores de células lipoides, disgerminomas, tumor de Brenner, tumor de la teca granulosa. • Síndrome de ovario poliquístico. (SOP) • Síndrome de hipertecosis. • Virilización del embarazo (luteoma).
	IDIOPATICA:
	Incremento de la actividad de la 5α-Reductasa.
	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de la sensibilidad de los receptores androgénicos.
ADRENAL:	MENOS FRECUENTES:
<ul style="list-style-type: none"> • Tumores adrenocorticales (adenomas y carcinomas) • Síndrome de Gushing • Hiperplasia adrenal congénita (homocigota y heterocigota). 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperprolactinemia • Acromegalia • Raras: Factores ambientales que producen irritación crónica o hiperemia reactiva de la piel.

(1, 2, 3, 5, 6, 17, 18, 23)

la medición de la LH sérica o el ecosonograma ovárico son normales, es una forma de hiperandrogenismo ovárico que está estrechamente relacionado al SOP (como trastorno funcional).⁽²⁴⁾

El defecto enzimático más común es la deficiencia de 21-Hidroxilasa, diagnosticada cuando la concentración plasmática de 17-Hidroxiprogesterona —un

sustrato de esta enzima— está incrementada. Aunque la deficiencia clásica de 21-Hidroxilasa resulta en genitales ambiguos en infantes femeninos, los defectos medianos pueden ser asintomáticos,⁽⁷⁾ o asociarse con inicio puberal de Hirsutismo y raramente virilización, o disrupción de varios ciclos menstruales.⁽⁶⁾

En particular, el déficit de 11-Beta-hidroxilación lleva a un incremento de los mineralcorticoides, desoxicorticosterona y supresión de renina y aldosterona. El hiperandrogenismo en HAC puede causar infertilidad, pero el tratamiento con dexametasona puede inducir ovulación.

Existen 2 razones importantes para diagnosticar la HAC:

- 1.- El tratamiento está disponible
- 2.- El consejo genético puede ser necesario

HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA (HAC)

Esta enfermedad, junto al síndrome de resistencia a la insulina, constituyen los 2 desórdenes genéticos que pueden resultar en un fenotipo hiperandrogénico.⁽²⁶⁾ (Cuadro 7)

La HAC es una forma de hiperandrogenismo adrenal en el cual hay un bloqueo parcial de la síntesis de cortisol que causan un incremento de la secreción de ACTH resultando en hiperplasia adrenal y sobreproducción de andrógenos.^(3, 7) Ocurre en menos del 10% de todos los casos de hiperandrogenismo.⁽²⁷⁾

La mayoría de pacientes con HAC e hirsutismo postpuberal, tienen una forma atenuada de la enfermedad (heterocigoto), para el defecto de 21-Hidroxilasa.

TUMORES OVARICOS Y ADRENALES

Los tumores adrenocorticales que se presentan con hirsutismo con casi siempre malignos. Usualmente son grandes

CUADRO 7

DEFECTOS ENZIMATICOS DE LA BIOSINTESIS DE CORTISOL ASOCIADO CON HIRSUTISMO				
ENZIMA AFECTADA	ASOCIADO CON HTA	ESTEROIDE INCREMENTADO	CROMOSOMA	FRECUENCIA
3-BETA-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA	NO	DHEA	No conocido	Rara*
21-HIDROXILASA	NO	17-Hidroxiprogesterona	6p	1/10.000
11-BETA-HIDROXILASA	SI	11-Deoxicortisol	8q	1/100.000

y asociados con pobre pronóstico.⁽³⁾ Los tumores ováricos secretantes de andrógenos causan síntomas rápidamente progresivos de exceso de andrógenos.⁽⁵⁾ El más común (que ocurre en menos del 1% de todos los tumores ováricos) es el *Arrenoblastoma*⁽³⁾, (otros autores señalan que la neoplasia ovárica más común es el *tumor de las células de Sértoli-Leydyg*⁽⁶⁾), en esta neoplasia la T sérica está siempre elevada y la mayoría de los pacientes tienen amenorrea y masa ovárica palpable. El *Gonadoblastoma* usualmente ocurre en personas jóvenes (10 a 30 años de edad) quienes son genéticamente masculinos con genitales externos femeninos; cerca de la mitad de estos tumores son malignos y los genitales femeninos internos están ausentes. Los *Tumores de Células Lipoides* tienen 2 tipos histológicos, con células similares a las adrenales en pacientes jóvenes y células similares a las hiliares o de Leydyg en pacientes mayores. Estos tumores usualmente son palpables pero casi nunca malignos. Los tumores ováricos menos frecuentemente encontrados incluyen los *disgerminomas*, *tumor de Brenner* y *tumor quístico de la teca granulosa*.⁽³⁾

El *Luteoma Ovárico* del embarazo es una causa rara de Hirsutismo severo que puede afectar tanto a la madre como al feto, producido por exagerada reacción del estroma ovárico a la gonadotrofina coriónica. El regresa en el postparto, hay riesgo de masculinización del feto femenino. El siguiente embarazo suele ser normal.⁽⁶⁾

En la hiperandrogenemia severa con niveles de T mayores de 2ng/cc y **DHEA-S** mayores de 8000 ng/cc es pertinente buscar causas tu morales.

SINDROME DE CUSHING

La mayor parte de los casos son causados por terapia glucocorticoidea. Los glucocorticoides puros rara vez producen hirsutismo. Por esto, el exceso de crecimiento de pelo terminal en pacientes con estigmas clínicos de Síndrome de Cushing sugieren un origen endógeno: tumores hipofisarios secretores de **ACTH**, tumores adrenales secretantes tanto de cortisol como andrógenos, o un tumor ectópico secretante de ACTH. El más

frecuente es un Tumor Hipofisario. Se diagnostica por la falla de la dexametasona en suprimir tanto los andrógenos como el cortisol.⁽³⁾

HIPERPROLACTINEMIA

Los niveles séricos incrementados de Prolactina, pueden resultar de adenomas hipofisarios o medicación que pueden elevar los niveles de andrógenos circulantes y también causar hirsutismo.

MEDICAMENTOSO

Gran cantidad de medicamentos, como los ya señalados pueden inducir manifestaciones de Hirsutismo. Desafortunadamente después de descontinuar el medicamento ofensivo, el hirsutismo puede no resolverse totalmente.⁽⁶⁾

HIRSUTISMO IDIOPATICO

Este es un diagnóstico hecho por exclusión. El espectro de presentaciones clínicas va desde ciclos menstruales normales e hirsutismo medio hasta amenorrea y signos de virilización; los niveles de T tienen un rango desde normales hasta francamente elevados. El hirsutismo usualmente empieza en la pubertad; es frecuentemente familiar y puede estar asociado con obesidad y resistencia a la insulina. En algunas clasificaciones se distinguen pacientes con andrógenos adrenales elevados (**DHEA-S**) en cuyo caso es llamado hiperandrogenismo adrenal idiopático. La mayoría de las veces, los andrógenos plasmáticos son normales. El mecanismo subyacente puede deberse a un incremento de la sensibilidad a los andrógenos o un aumento de la actividad de la 5 alfa reductasa en piel.^(3, 22, 29)

EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL HIPERANDROGENISMO

1.- RIESGO CARDIOVASCULAR AUMENTADO

En las mujeres con exceso de andrógeno se ha encontrado que tienen mayor concentración de triglicéridos, así como menor concentración de HDL-Colesterol, con respecto a las mujeres no

hirsutas y se presume que tienen riesgo incrementado de Enfermedad Arterial Coronaria; sin embargo no hay datos definitivos al respecto. En un estudio de 102 mujeres, el hirsutismo se encontró más comúnmente en aquellas con enfermedad arterial coronaria confirmada. La asociación más fuerte se vio en edades iguales o mayores a los 60 años. El exceso de andrógenos en las mujeres pudiese ser un signo de riesgo para dicha enfermedad.⁽³⁰⁾

Independientemente del mecanismo de causalidad, las mujeres con hiperandrogenismo, se piensa que tienen mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular que su contraparte no hiperandrogénica.

Estas mujeres frecuentemente son obesas, hipertensas y sedentarias, con ingesta de dietas ricas en grasas saturadas, y tienen intolerancia a la glucosa y/o resistencia a la insulina. Se debe aplicar tratamiento con modalidades que incluyan modificación en la dieta, ejercicio y disminución de peso, en adición a manipulación farmacológica.⁽³¹⁾

2.- MASTOPATIA

Se realizó un estudio de 40 mujeres con niveles androgénicos elevado con un rango de edad entre 22 y 38 años. Se encontró *Hiperplasia Mamaria* en hiperandrogenismo de origen ovario, adrenal o de ambos; *Adenofibrosis* en hiperandrogenismo de origen ovárico o de ambos. Concluyen que las pacientes con hiperandrogenismo, anovulación, incremento del índice de masa corporal y ovario poliquístico, tienen alto riesgo de hiperplasia mamaria dishormonal.⁽³²⁾

3.- RIESGO DE CARCINOMA ENDOMETRIAL

Es mayor en mujeres, cuyo hirsutismo se acompaña de amenorrea oligomenorrea o anovulación crónica. La ciclicidad se puede lograr con anticonceptivos orales o como alternativa acetato de medroxiprogesterona.⁽⁶⁾

HIRSUTISMO EN PUBERES

En estas jóvenes el hiperandrogenismo debe ser considerado cuando hay

desarrollo prematuro o excesivo de pelo púbico o acné, irregularidad menstrual (oligo-amenorrea o hemorragia uterina disfuncional), u obesidad. La causa más común de la pubarquía es la adrenarquia prematura. La causa más común de hiperandrogenismo en este grupo de edad (13 a 19 años) es el **SOP**. El diagnóstico diferencial incluye "adrenarquia exagerada", **HAC** de inicio tardío, tumores virilizantes, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, acromegalia y anomalías de la acción de andrógenos o de su metabolismo. La T libre en plasma es un indicador más sensible que la T total.⁽³³⁾ Un factor característico en el desarrollo de la enfermedad en este grupo de pacientes es el desarrollo temprano de hirsutismo seguido por alteraciones menstruales.⁽³⁴⁾

ACNE COMO OTRA FORMA DE PRESENTACION DEL HIPERANDROGENISMO

Hay un grupo de mujeres con acné resistente al tratamiento convencional – en ellas es común encontrar **SOP** – (sin Hirsutismo, obesidad ni trastornos menstruales). El tratamiento con acetato de ciproterona más etinil estradiol es muy efectivo, así como bien tolerado.⁽³⁵⁾

En un estudio realizado en 1990 se evaluaron 87 mujeres, encontrando 3 grupos: grupo I correspondía a mujeres con acné persistente sin otra evidencia de hiperandrogenismo (n=29); el grupo II correspondía a mujeres con acné e hirsutismo (n=27) y grupo III correspondía a mujeres con hirsutismo solamente (n=31).

Se encuentra en los 3 grupos **SOP** 36%; **HAC** en 40%, de las cuales en 12% tenía **SOP** secundario; aumento aislado de androstenediol en 20% y sin diagnóstico en 4%. En los grupos II y III se evidenciaron niveles elevados de T, así como del Radio T/GLHS. (Cuadro 8)

Entre otras cosas, se comprobó que el acné persistente puede ser un signo aislado de hiperandrogenismo.⁽³⁶⁾

DIAGNOSTICO

HISTORIA
CLINICA:

En la anamnesis es recomendable investigar medicaciones usadas⁽⁶⁾ (uso

de andrógenos subrepticios en mujeres atletas, sobre todo aquellas con alto nivel de competición⁽³⁾), infertilidad, trastornos menstruales, obesidad previa, síntomas de hipotiroidismo, remoción previa de pelo.⁽⁶⁾ El inicio del hirsutismo y la velocidad de su desarrollo puede ayudar en el diagnóstico etiológico. El hirsutismo idiopático y las causas menos graves del mismo usualmente empiezan en la pubertad. Contrariamente, el hirsutismo que ocurre en la edad media de la vida o en edad madura, puede sugerir un tumor adrenal u ovárico, el cual también es frecuentemente manifestado por virilización abrupta. En vista de que el vello pubiano depende de los andrógenos adrenales, su desarrollo temprano orienta hacia una hiperplasia adrenal congénita. En contraste, el hiperandrogenismo ovárico está asociado a una adrenarquia normal, pero con menarquía retardada o irregularidad menstrual.⁽³⁾ Historia familiar de hirsutismo o irregularidad menstrual es de gran ayuda.

Al examen físico: se deben buscar áreas anormales de excesivo crecimiento de pelo, cambios asociados a hipotiroidismo, galactorrea, cambios cushingoides, acné.⁽⁶⁾

Un buen examen abdominal y pélvico es importante en pacientes hirsutas, debido a que más de la mitad de tales tumores pueden ser palpables. Algunos pacientes con hirsutismo pueden tener Acanthosis Nigricans, como manifestación de resistencia a la insulina, estas son usualmente obesas, con riesgo aumentado de enfermedad coronaria.⁽³⁾ A cada paciente se le debe realizar una fotografía que ayuda a evaluar la eficacia del tratamiento y los cambios posteriores.⁽⁶⁾

PARACLINICOS:

Los estudios de laboratorio en hirsutismo sirven tanto para confirmar la impresión clínica de hiperandrogenismo como para identificar el origen del exceso de andrógenos, sea adrenal u ovárico. El ensayo más importante es la T sérica (el mayor andrógeno circulante). Si ésta es normal, sus niveles libres deben ser medidos, ya que el hiperandrogenismo disminuye la **GLHS**, haciendo que la T biológicamente activa, no unida, pueda elevarse con niveles de T

total no notables. Los niveles de T extremadamente altos, son más probablemente asociados con tumores ováricos o adrenales, en tanto que elevaciones medias son más características de etiología benigna o idiopática. La 5-alfa Reductasa está localizada en la piel, cerca del folículo piloso, y convierte la T plasmática, en su metabolito androgénico la DHT ya que la T puede originarse de la corteza adrenal o del ovario, sus niveles elevados no revelan la glándula de origen.

La **DHEA-S** sintetizada casi exclusivamente de la corteza adrenal, debe ser medida. La elevación tanto de T como de **DHEA-S** puede sugerir un origen adrenal, en cambio que la elevación de T aislada indicaría una fuente ovárica.

El ensayo diagnóstico con Dexametasona por 7 a 14 días, ayuda a excluir hirsutismo dependiente de ACTH con medición posterior de T libre, **DHEA-S** y **cortisol** plasmático.

La supresión mediada con dexametasona se observa en mujeres normales no hirsutas, en **HAC** y en hirsutismo idiopático.⁽³⁷⁾

Un test de estimulación con ACTH (250 microgramos por 30 minutos) puede diferenciar entre estos diagnósticos, ya que en **HAC** se producen hallazgos anormales (elevación de los precursores metabólicos del cortisol).

El **SOP**, los tumores adrenales y ováricos se pueden asociar a supresión normal de cortisol por dexametasona, en tanto que los niveles de cortisol en pacientes con síndrome de Cushing no se suprimen.^(3, 38, 39) Otros autores proponen primero el test de Supresión con dexametasona para la evaluación de T libre, **DHEA-S** y cortisol.⁽³⁹⁾

Las mujeres con hirsutismo moderado y lentamente progresivo, sin trastornos menstruales requieren solo una pequeña evaluación hormonal. No existen rasgos distintivos de las mujeres quienes tienen tumores secretantes de andrógenos, por lo general tienen amenorrea y concentraciones de T plasmáticos mayor de 170 nanogramos/dl (6nmol/lit). En mujeres con hirsutismo y oligomenorrea es de gran importancia conocer la enfermedad subyacente. Un valor plasmático, de 17-Hidroxiprogesterona mayor de 200 ngs/dl (7nmol/lit) obtenido entre 7 y 9 am indica déficit de 21-Hidroxilasa.⁽⁷⁾

Los Test de estimulación o supresión ovárico, rara vez son útiles en la evaluación de mujeres con hiperandrogenismo. Los test de estimulación adrenal (con corticotropina) son útiles principalmente para diferenciar entre las causas de ni-veles plasmático elevados de 17-Hidroxiprogesterona.

Ehrmann y col. usaron la respuesta de 17-Hidroxiprogesterona plasmática a la Nafarelina (análogo de larga acción de la Hormona Liberadora de Gonadotropina) como un índice de secreción de andrógenos ováricos. La concentración plasmática de 17-Hidroxiprogesterona en respuesta a la administración de nafarelina, se correlacionó bien con la concentración plasmática de T libre, después de la supresión adrenal con dexametasona, sugiriendo que tanto la Nafarelina como el Test de Dexametasona miden el componente no adrenal (ovárico) de secreción de andrógenos.⁽⁷⁾ Aproximadamente la mitad de las mujeres con oligomenorrea, hirsutismo o acné tienen una res-puesta anormal a la nafarelina, sugiriendo una causa ovárica del exceso de andrógenos.⁽²⁴⁾

Otros autores sugieren el estudio hormonal del hiperandrogenismo con TSH, LH, FSH, Prolactina, T Libre y DHEA-S. Un Radio LH-Fsh > 3:1 es frecuentemente visto en SOP; aunque los niveles de LH y FSH sean normales. Recomiendan no realizar a mitad del ciclo menstrual, porque pueden confundir los resultados. Además la LH y FSH pueden suprimirse si el paciente tiene tumores productores de andrógenos o si toman anticonceptivos orales u otra preparación hormonal. La producción de T diaria en la mujer es de alrededor de 0,35 mg/24 horas. La virilización puede ocurrir si su producción diaria alcanza o excede los 2 mgs. La T libre está elevada en el 60 a 70% de las mujeres hirsutas, pero niveles encontrados en mujeres normales e hirsutas muestran considerable superposición.⁽⁶⁾

En la HAC se encuentra que en el déficit de 21-Hidroxilasa hay un aumento de la 17-hidroxiprogesterona con res-puesta exagerada de la misma al ACTH, lo cual es una importante herramienta diagnóstica para dilucidar déficit parcial de dicha enzima, ya que la 17-Hidroxiprogesterona puede ser normal en tales pacientes,^(3, 40, 4i) en el déficit de 3 Beta-

Hidroxiesteroide deshidrogenasa hay un aumento de la DHEA-S y un aumento de la 17 pregnenolona, con respuesta exagerada de la DHEA-S al ACTH.⁽⁴²⁾ El diagnóstico de hiperplasia adrenal de inicio tardío sólo es posible por investigación hormonal.⁽⁴³⁾

El diagnóstico de SOP es posible en aproximadamente el 75% de todas las mujeres hirsutas (después de excluir hiperplasia adrenal de inicio tardío), y se confirma por determinación hormonal y/ o evaluación ecosonográfica.⁽⁴³⁾ Sin embargo otros autores consideran que la ecosonografía revela hallazgos que son, no solamente relativamente insensibles, sino también no específicos para el diagnóstico de hiperandrogenismo ovárico. También señalan que la elevación sérica de la concentración de LH o el Radio LH:FSH no es requerido para el diagnóstico de hiperandrogenismo ovárico; y señalan que algunas evidencias sugieren que el test de supresión con dexametasona puede ser usado para el diagnóstico de hiperandrogenismo ovárico.⁽²⁴⁾

En los casos de virilismo de origen ovárico la LH se incrementa en un 100% y el nivel de FSH está disminuido en un 200%. El índice LH/FSH se incrementa en más de 3 veces. T y A también se incrementan. En el hirsutismo de la corteza adrenal, los niveles de ACTH, A, DHEA-S, T y cortisol están aumentados. El hirsutismo que cursa con hiperprolactinemia es diferente. Las 3 formas pueden aparecer separadas o en combinación.⁽⁴⁴⁾

COSTO Y EFECTIVIDAD DE LAS MEDICIONES HORMONALES:

Algunos médicos miden de rutina prolactina, LH, FSH, DHEA, A, T, T Libre. En un estudio, se evaluaron 38 mujeres hirsutas premenopáusicas, y se concluye que la elevación de estas gonadotropinas (prolactina, LH, FSH) no está correlacionada con la medición de andrógenos y no tienen valor en el diagnóstico o manejo de dichas mujeres, no son con-fiables por su COSTO-EFECTIVIDAD, por lo que su medición de rutina debe ser abandonada.⁽⁴⁵⁾

TRATAMIENTO:

Los desórdenes asociados a exceso de andrógenos pueden ser efectivamen-

te tratados con terapia endocrina, tal como: 1) los Antagonistas o bloqueantes de los receptores androgénicos; o con, 2) la supresión de la secreción de los andrógenos.^(27, 46, 47) En la mayoría de los casos el lento progreso del tratamiento sistémico (aproximadamente 2 años⁽⁴⁷⁾), puede necesitar un tratamiento cosmético (local) más inmediato; probablemente el más efectivo, menos cos-toso y más seguro es el rasurado. Contrariamente a la creencia popular, éste no lleva a empeoramiento del hirsutismo, pero puede ser difícil la aceptación psicológica de la paciente.⁽³⁾ (Cuadro 9)

TRATAMIENTO SISTEMICO

El tratamiento sistémico incluye:
Anticonceptivos Orales (ACO)

Son las drogas más usadas en suprimir la producción ovárica de andrógenos.⁽³⁾ Consisten en dosis variables de estrógenos y progesterona sintética. Los estrógenos más comúnmente usados en los ACO son el Etilil Estradiol y el mestranol (derivados del estradiol), que poseen propiedades estrogénicas per sé, e inhibición de la secreción de gonadotropinas, que resulta en efecto antiandrogénico. La administración de estrógenos solo, sin embargo, puede inducir un feed-back+ en la secreción de gonadotropinas, y de esta manera, no suprimir la producción incrementada de LH en mujeres con producción excesiva de andrógenos ováricos. Los progestágenos sintéticos son estructuralmente derivados de estrano, pregnano o androstano, algunos de ellos con actividad androgénica intrínseca, producen inhibición de la secreción de gonadotropinas, lo cual está relacionado con su biopotencia, progestacional; inhibición de la ovulación por supresión de LH, y regula la ciclicidad menstrual; teórica-mente previenen cambios hiperplásicos endometriales asociados con estimulación estrogénica crónica. Los ACO con estrógeno y progestágeno combinado tienen diversos efectos beneficiosos en mujeres con síntomas de exceso de andrógenos:

- 1) Estimulación de la síntesis de la GLHS por los estrógenos, resultan-do en un incremento de la capacidad de ligar T, en asociación con disminución de la T Libre.

- 2) Disminución de la producción de Andrógenos:
- Ováricos (efecto combinado) y/o - Adrenal (por la progesterona)⁽⁴⁸⁾

El nivel sérico de **DHEA-S** usualmente también disminuye, cuyo mecanismo es desconocido.⁽⁶⁾ Es probablemente de primera elección en mujeres hirsutas jóvenes quienes no desean embarazo, su costo es bajo.

Se pueden usar en combinación con algún otro antiandrógeno u otra forma de tratamiento,

No deben ser usados en mujeres con historia de migraña, enfermedad trombótica conocida o sospechada, cáncer uterino o de mama. Los factores de riesgo para su uso incluyen **HTA**, enfermedad cardiovascular y trombótica, cigarrillo, edad e historia familiar de dichas patologías; los riesgos/beneficios deben explicarse a la paciente. Se debe considerar la medición de los niveles de colesterol.⁽⁶⁾ Además, los **ACÓ** tienen una falla significativa en la rata de disminución del hirsutismo, por varias razones: 1.- Los **ACÓ** con bajas dosis, y las mini-pildoras conteniendo sólo progestágenos fallan en suprimir la ovulación en alrededor del 50% de las mujeres.

- 2.- La función ovárica continúa en una rata variable, por lo que continúa la producción ovárica de andrógenos.
- 3.- Los progestágenos en **ACÓ** son derivados atenuados de testosterona y tienen grados variables de actividad androgénica. El grado depende del tipo de progestágeno, y más importante de la susceptibilidad individual.⁽³⁾ Los **ACÓ** trifásicos que contienen bajas dosis de DL-Norgestrel, es estrógeno dominante, y es una fórmula antiandrogénica.⁽⁴⁸⁾ Diversos estudios indican que algunos **ACÓ**, que contienen bajas dosis de estrógeno y progesterona, son tan efectivos como los que contienen altas dosis en términos de disminución de T Libre o total y A, e incremento de los niveles de **GLHS**.

El Desogésírel (nuevo progestógeno sintético con baja Biopotencia androgénica), eleva los niveles de **GLHS**, en 22% a 400%. Cuando los progestágenos androgénicos se combinan con estrógenos

en dosis contraceptivas bajas, su propiedades androgénicas pueden no manifestarse.⁽⁴⁸⁾

Generalmente produce mejoría de los resultados de laboratorio alrededor de los 8 meses. Durante este período el paciente refiere mejoría subjetiva del hirsutismo, y disminución del crecimiento del pelo así como disminución de su grosor.⁽⁶⁾ El tratamiento con dosis variables de los componentes del **ACÓ** (Desoges-trel asociado a 30ug y 50ug de etinil estradiol), así como de Acetato de ciproterona (2 mg) con Etinil estradiol (35 mgs) por largo plazo (2 años) resultó ser igualmente efectivo.⁽⁴⁹⁾

ACETATO DE CIPROTERONA (ADC)

Es un derivado de la progesterona que actúa como antiandrógeno por: Competición con los andrógenos por los receptores androgénicos y competición con la T por el uso de la 5-alfa reductasa que resulta en la disminución de la producción de T periférica. Se ha reportado disminución en la untuosidad de la piel.⁽⁶⁾

En el **SOP** suprime el exceso de secreción de andrógenos ováricos y ejerce competición inhibitoria de los andrógenos residuales por las células blancas; en la **HAC** de inicio tardío, los niveles androgénicos permanecen sobre lo normal y el ADC puede actuar sólo periféricamente inhibiendo la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos.⁽²²⁾

Su nombre comercial es Diane® el cual es un anovulante que contiene acetato de ciproterona 2 mgs. y etinil estradiol 35 microgrs.⁽⁵⁾ Se requiere administración continua sin interrupción en los pacientes con síntomas clínicos hiperandrogénicos.⁽⁵¹⁾ Se utilizó **ADC** en 8 mujeres 300 mg intramuscular mensual por 6 meses, con disminución significativa del hirsutismo sin efectos secundarios apreciables.⁽⁵²⁾

DEXAMETASONA

Medicación que bloquea la secreción androgénica adrenal. Por fortuna la secreción de andrógenos adrenales son más sensibles a la supresión por dexametasona que la secreción de cortisol.^(22, 53)

Usualmente se utiliza 0,5 a 1 mg. a la hora de dormir, {donde ocurre la máxima

supresión de **ACTH** y de la producción de andrógenos adrenales),⁽³¹⁾ o prednisona 3,75 mg a 5 mgs. BID, ajustando de acuerdo a los síntomas para minimizar la dosis.⁽⁶⁾ Algunos pacientes ganan peso y desarrollan fascies cushingoides a pesar de las bajas dosis.⁽³⁾ Algunos investigadores han sugerido que pequeñas dosis (Ejem: 0,25 mg.) pueden ser terapéutico sin efectos secundarios.⁽⁵³⁾

ESPIRONOLACTONA

Es efectiva en más del 70% de las pacientes. Tiene un efecto dual: 1.- Es Antagonista de los receptores androgénicos del folículo piloso y, 2.- Disminuye la síntesis de T por inhibición del sistema P-450.

Es útil en mujeres hirsutas quienes no desean embarazo.⁽⁶⁾ En la mujer sexualmente activa se deben garantizar medidas contraceptivas adecuadas; puede ser combinada con **ACÓ** para un efecto aditivo en el hirsutismo.

Con el tratamiento sistémico corriente, usualmente se requieren 6 meses a 1 año, antes de que los resultados sean evidenciadas; y aún así sólo alrededor de la mitad o tres cuartas partes de las pacientes muestran mejoría. El problema puede observarse en parte por la naturaleza del folículo piloso (el cual puede persistir 6 meses a 1 año, una vez que los niveles de andrógenos se hayan normalizado) por su bajo intercambio y la naturaleza del mismo a permanecer grueso por largo tiempo, hasta convertirse en pelo fino velamentoso.⁽³⁾

Dosis: Se inicia con 50 mgs/día y se va incrementando según la necesidad hasta 200 mgs/día (o en dosis divididas BID), lo cual tiende a reducir los efectos secundarios e incrementar la aceptación del paciente al medicamento.⁽⁶⁾ Su combinación con **ACÓ** o dexametasona produce efectos beneficiosos.⁽⁵⁴⁾ En Hirsutas con **HTA** leve y/o edema, puede servir como droga primaria o única para ambos problemas, ya que la droga es un diurético mediano. Puede haber incremento del K+sérico, el cual se debe monitorizar cada 6 meses durante el tratamiento. Se ha reportado que 200 mg/día es más efectivo que 100 mg/día sin toxicidad, alteración electrolítica ni de la función hepática.⁽⁶⁾

Contraindicación: 1) Embarazo, 2) Mujer sexualmente activa sin tratamiento contraceptivo⁽⁶⁾, 3) Historia familiar de ADC de mama, aunque no se ha comprobado asociación con malignidad de mama.⁽⁵⁴⁾

Efectos secundarios: Metrorragia, para evitarlo a veces se prescribe la droga desde el día 4 al 21 del ciclo menstrual o se combina con **ACO**⁽⁶⁾, o con progestágeno adicional por 10 días de cada mes.⁽⁵⁵⁾ Su asociación con **ACO** es efectivo en reducir los síntomas en **SOR**⁽⁵⁶⁾

KETOCONAZOL:

Bloquea la esteroidogénesis adrenal y gonadal por inhibición de la vía enzimática dependiente del citocromo P450, particularmente la síntesis de andrógenos. Durante la administración aguda es un potente inhibidor de la Síntesis de T. En dosis de 400 mg/día (200 mgs. BID) por un período de 6 meses.

Es útil en el tratamiento del acné, el cual generalmente mejora radicalmente, después de un corto período de administración de la droga, en tanto que el Hirsutismo presenta discreta mejoría al cabo de un tratamiento prolongado; presentando efectos adversos, tales como: cefalea, náuseas, defluviu capilar, hepatitis, cambios bioquímicos, polimenorrea, trastornos gastrointestinales, somnolencia, algunos de los cuales fueron medianos y transitorios. Se considera que aunque el ketoconazol mejora el hiperandrogenismo, sólo pacientes seleccionados son elegibles para este tratamiento, requiriendo monitoreo escrupuloso.

Debe ser utilizado como terapia adyuvante a otras drogas antiandrogénicas más extensamente utilizadas^(57, 56, 59, 60)

CIMETIDINA:

Es un antagonista de los receptores de histamina, y similar a la espironolactona, bloquea el efecto androgénico en el folículo piloso, no afecta los niveles circulantes de andrógenos.⁽⁶⁾ Se evaluó su eficacia en 20 mujeres hirsutas a razón de 300 mgs QID por 48 semanas concluyendo que es un antiandrogéno débil y no suficientemente efectivo en el tratamiento de hirsutismo.⁽⁶¹⁾

CUADRO N° 9

	METODO	DESVENTAJAS
MEDIDAS COSMETICAS	Blanqueamiento	No adecuado en hirsutismo severo
	Tracción Cera	Puede causar irritación cutánea, foliculitis y cicatriz.
	Afeitado	Puede ser psicológicamente inaceptable
	Depilación química	Puede causar irritación cutánea
	Electrólisis	Puede causar dolor y cicatrización
	Depilación quirúrgica	Puede causar cicatriz, necrosis, seroma, hematoma.
MEDIDAS SISTEMICAS	ACO	Contraindicado en algunas pacientes
	Espironolactona	Debe usarse con ACO, monitoreo de K +
	Dexametasona	Puede causar supresión adrenal
	Finasteride	Debe usarse con ACO, ferminización de feto masculino.

FLUTAMIDA:

Es un potente antiandrogéno selectivo no esteroideo, sin actividad progestacional, estrogénica, corticoide o antigonaotrópico.⁽⁹⁾ En un estudio se aplicó a razón de 250 mg TID por 3 meses, con mejoría del hirsutismo, sin modificación de los parámetros androgénicos.⁽⁶²⁾ En otro estudio se administró el medicamento 250 mg/día por 6 meses con disminución significativa del hirsutismo, mejoría marcada de la seborrea y el acné sin efectos secundarios. Se concluye que sus propiedades antiandrogénicas la hacen apropiada como agente único en el tratamiento del hirsutismo.⁽⁶³⁾ También se ha asociado con **ACO** en pacientes con hirsutismo sin tratamiento previo o falla al uso de **ACO** solos, espironolactona o dexametasona. La flutamida 250 mgs. TID más **ACO**, resultó en rápida y marcada disminución del score de hirsutismo, el cual alcanzó un rango normal a los 7 meses con modificación satisfactoria de los parámetros hormonales, no se evidenciaron efectos secundarios.⁽⁶⁴⁾ Se requieren más estudios sobre esta droga.⁽⁶²⁾

FINASTERIDE:

Es un inhibidor de la 5-alfa reductasa, no hay datos –hasta ahora– disponibles para su uso en hirsutismo. el efecto secundario mayor potencial es la feminización del feto masculino, si es usada durante el embarazo.^(3, 65)

En el tratamiento del hirsutismo se requiere considerar las consecuencias metabólicas, así como la eficacia de cada droga.⁽⁶⁵⁾

TRATAMIENTO TOPICO

Corresponde a medidas cosméticas, realizadas sobre todo durante el tratamiento sistémico, cuyos resultados se ven a largo plazo. Estas incluyen:

Blanqueamiento: con peróxido de hidrógeno; que puede ser usado en pelo fino facial, **extracción de los pelos por tracción, uso de ceras, afeitado, depilación química, electrólisis o termólisis (destruye el folículo piloso previendo nuevo crecimiento)**⁽³⁾ y **depilación quirúrgica**, el cual no es un tratamiento de elección pero resulta útil cuando otros han fallado.⁽⁶⁷⁾

ALGUNAS PAUTAS SOBRE MANEJO Y SEGUIMIENTO:

- En hiperandrogenismo funcional así como en hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío, el hirsutismo responde mejor a antiandrogénos que a la remoción mecánica del pelo. En USA, la espironolactona (con o sin **ACO**) es el tratamiento de elección. el **ADC** junto con ACO es una alternativa útil.
- La Flutamida se ha propuesto como un tratamiento excelente para hirsutismo, pero no mejor, y mucho más caro que los otros antiandrogénos.

- Mujeres con hirsutismo y oligomenorrea son mejor manejadas con **ACO**, tanto para prevenir la hiperplasia endometrial como para reducir el grado de hiperandrogenismo.
- Mujeres con anovulación causada por hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío, la ovulación y fertilidad puede ser restaurada con terapia glucocorticóidea; para mejorar el hirsutismo se deben adicionar antiandrogénos.⁽⁷⁾ Cuando esta enfermedad se manifiesta por hirsutismo aislado, sin deficiencia actual de cortisol, en condiciones basales, el tratamiento antiandrogénico periférico pudiese ser más apropiado que la inhibición adrenal convencional, (cortisona), donde los resultados clínicos del hirsutismo son frustrantes.⁽²²⁾

Se usa en el siguiente esquema: **ADC** 50 mgs/día desde el 5^o al 25^o día del ciclo menstrual por 12 meses, combinado con estradiol percutáneo (3 mg/ día) en los últimos 10 días de la administración del **ADC**. Inversamente, el tratamiento de reemplazo con hidrocortisona debe ser reservado para:

- 1) Pacientes con formas severas de deficiencia enzimática (evidenciado por bajos niveles de cortisol plasmático)
 - 2) Pacientes que deseen embarazo
 - 3) Para todos los pacientes con hiperplasia adrenal congénita en situaciones de stress.⁽²²⁾
- Cuando la oligomenorrea es el único elemento de importancia en tales mujeres, el tratamiento mensual o bimensual con progestágenos puede ser suficiente para prevenir la hiperplasia endometrial.⁽⁷⁾
 - Los niveles de andrógenos séricos no son un buen índice de la evolución del hirsutismo.⁽²²⁾
 - Existe relación entre la disminución de testosterona salival y respuesta clínica a la terapia antiandrogénica, sugiriendo que puede ser un buen índice para el seguimiento de dicho tratamiento en mujeres hirsutas.⁽⁶⁸⁾
 - El score de Ferriman-Gallwey no se correlaciona con los niveles androgénicos.⁽⁶⁹⁾

- Si se sospecha neoplasia, se debe realizar un ultrasonido o TAC de abdomen o cráneo para la confirmación y localización. Una vez que el tumor es removido, los niveles hormonales se deben medir periódicamente para vigilar recurrencia. El pelo desarrollado con la progresión del tumor puede no regresar completamente, pero se hace más fino y claro.
- El hipotiroidismo se debe tratar con medicación de reemplazo tiroideo; la tiroxina Libre, **TSH** y los síntomas del paciente deben monitorizarse para asegurar un tratamiento de reemplazo apropiado.
- Las pacientes con **SOP** que deseen embarazo, el citrato de clomifeno puede ser útil para estimular la ovulación.
- El Síndrome de Cushing, a menos que sea iatrogénico, usualmente se maneja quirúrgicamente, como en los casos de neoplasias de hipófisis o glándula adrenal.
- En el hirsutismo idiopático, la espironolactona, acetato de ciproterona y cimetidina son antiandrogénos que interfieren con la unión de la T al folículo piloso. Los **ACO** pueden usar-se solos o como adyuvantes a los antiandrogénos para reducir el hirsutismo.⁽⁶⁾
- Los niveles de T sobre 200 nanograms/dl no es absolutamente indicativo de la presencia de un tumor.
- El aumento de tamaño de los ovarios no es necesariamente un síndrome clínico de anovulación y excesiva producción de andrógenos, puede estar asociado con enfermedad adrenal o ingestión exógena de andrógenos.
- La laparoscopia y biopsia de ovario no son procedimientos indicado en la evaluación del hirsutismo.
- La asociación de producción elevada de T e hirsutismo con ciclos ovulatorios normales, deben hacer sospechar de problema adrenal.
- La falla del tratamiento con progestágenos en suprimir el crecimiento del pelo, y niveles de T elevados después de 6 - 12 meses deben hacer sospechar enfermedad adrenal o un tumor ovárico muy pequeño.

REFERENCIAS

- 1.- Erkkola-R, Ruutiainen-K. Hirsutism: definitions and etiology. *Ann-Med* 1990; 22(2): 99-103.
- 2.- Wild-RA. Hiperandrogenism in the adolescent. *Obstet-Gynecol-Clin-North-Am* 1992; 19: 71-89.
- 3.- Griffing-G, Melby-J. Hirsutism Causes and Treatments. *Hospital Practice* 1991; 30: 43-58.
- 4.- Cryer P. Hirsutism with virilization. *Am J Med* 1990; 89: 794
- 5.- Sánchez P - Pedreño Guillén. Hirsutismo. Signos guía/diagnóstico diferencial *Piel* 1991; 6: 35-50.
- 6.- Stulberg - DL, Caruthers - BS. Hirsutism. A practical approach to improving physical and mental well-being (see comments). *Postgrad-Med* 1990; Jun; 87: 199-205, 208.
- 7.- Rittmaster RS. Hyperrandrogenism - What is normal? (editorial; comment). *N-Engl-J-Med* 1992; 16: 327(3): 194-6.
- 8.- Worret - WI; Mayerhausen-W; Emslander-Hp. Hypertrichosis lanuginosa acqquista associated with florid cutaneous papillomatosis. *Int-J-Dermatol* 1993; 32(1): 56-8.
- 9.- Begany-A, Nagy-Vezekenyi-K. Hypertrichosis Lanuginosa acqquista. *Acta-Derm-Venereol-Stockh* 1992; 72): 18-9.
- 10.- Mckenna-KE, Hayes-D, McMillan-Jc. Subacute cutaneous Lupus erithematosus-Like gyrate erythema and chypetrichosis lanuginosa acqquista associated with uterine adenocarcinoma. *Br-J-Derma tol.* 1992; 127: 443-4.
- 11.- Finlay-I; Coltart-S. Acquired Hypertrichosis Terminalis in Bronchial Carcinoma. *J-R-Soc-Med* 1990; 83: 189-90.
- 12.- Poizot-Martin-1, Lafeillade-A, Gourgeonnet-A, Dhiver-C, Gamby-T, Gastaut-JA. Acquired hypertrichosis of eyelashes in AIDS. *Ann-Dermatol-Venereol* 1992; 119: 143-4.
- 13.- Berglund-EF, Burton-GV, Mills-GM, Nichols-GM. Hypertrichosis of the eyelashes associated with interferon- α therapy for chronic granulocytic leukemia. *Suth-Med-J* 1990; 83: 363.
- 14.- Parker-LU, Bergfeld-WF. Virilization secondary to topical testosterone. *Cleve-Clin-J-Med* 1991; 58: 43-6.
- 15.- Ebling-FJ. Hormonal control of hair growth. In: *Spinger-Verlag. Hair research. Status and Future aspects* 1981. 195-204.

- 16.- Goldfien A, Monroe S. Ovarios. In: Greenspan F, Forsham P. *Endocrinología Básica y Clínica*. México 1988 - 404-10.
- 17.- Speroff-L, Glass-RH, Kase-NG. Hirsutism. In: *Gynecological and infertility Endocrinology*. Barcelona-España. 1982; 233-260.
- 18.- Weaber-G. Hirsutism, what can be done? *Schweiz-Rwdsch-Med-Prax*. 1992; 14: 511-8.
- 19.- Selby-C. Sex Hormone binding globulin: origin, function and clinical significance. *Ann-Clin-Biochem*. 1990; 27 532-41
- 20.- Shinomiya-M, Murano-S, Saito-Y, Yoshida-S. Plasma Sex Hormone binding globulin assay and the clinical significance. *Nippon-Rinsho*. 1990; 48suppl: 71-4.
- 21.- Pang S, Wang M, Jeffries S, Riddick L, Clark A, Estrada E. Normal and Elevated 3 α Androstanediol Glucuronide Concentrations in Women with various Causes of Hirsutism and its correlation with degree of hirsutism and androgen levels. *J.Clin-Endocrinol-Metab*. 1992; 75: 243-48.
- 22.- Spitzer P, Billaud L, Thalabard J-C, Birman P, Mowslowicz I, Raux-Demay M-CH et al. Cyproterone Acetate versus Hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J-Clin-Endocrinol-Metab*. 1990; 70: 642-46.
- 23.- Rittmaster R, Loriaux L. Hirsutism. *Ann Intern Med*. 1987; 106: 95-107.
- 24.- Ehrmann D-A, Rosenfield R-L, Barnes R-B, Brigell D-F, Sheikn Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N-Engl-J-Med*. 1992; 327: 157-62.
- 25.- Lobo-Ra. Hirsutism in polycystic ovary syndrome: Current concepts. *Clin-Obstet-Gynecol*. 1991; 34: 817-26.
- 26.- Barbieri-RL. Hyperandrogenism: New insights into diagnosis and therapy. *Curr-Opin-Obstet-Gynecol*. 1991; 3 316-25.
- 27.- Barbieri-RL. Hyperandrogenism: New insights into etiology, diagnosis, and therapy. *Curr-Opin-Obstet-Gynecol*. 1992; 4: 372-9.
- 28.- Pichl-J, Schell-H. Endocrinologic diagnosis in hirsutism and androgenetic alopecia in women. *Z-Hautkr*. 1990; 65: 1103-4, 1109-11.
- 29.- Glickman SP, Rosenfeld R. Androgen Metabolism by isolated hairs from women with idiopathic hirsutism is usually normal. *J. Invest Dermatol*. 1984; 82: 62-6.
- 30.- Wild-RA, Grubb-B, Hartz-A, Van-Nort-JJ, Bachman-W, Bartholomew-M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil-Steril*. 1990; 54: 255-9.
- 31.- Wild-RA. Lipid Metabolism and Hyperandrogenism. *Clin-Obstet-Gynecol*. 1991; 34: 864-71.
- 32.- Volobuew-AI, Burdina-LM, Oriova-VG, Raisova-AT, Ataniiazova-OA. Breast diseases in patients with hyperandrogenism. *Akush-Ginekil-Mosk*. 1990; 50-3.
- 33.- Rosenfield-R. Hyperandrogenism in peripubertal girls. *Pediatr-Clin-North-Am*. 1990; 37: 1333-58.
- 34.- Semicheva-TV, Kolesnikova-GS, Pischullin-AA, Pankova-SS, Dobracheva-AD, Martysh-NS. The possible sources of hyperandrogenism in hirsutism in girls. *Probl-Endokrinol-Mosk*. 1990;36: 53-5.
- 35.- Eden-JA. The polycystic ovary syndrome presenting as resistant acne successfully treated with cyproterone acetate. *Med-J-Aust*. 1991; 18: 155: 677-80.
- 36.- Vexiau-P, Husson-C, Chivot-M, Brerault-JL, Fiet-J, Julien-R et al. Androgen excess in women with acne alone compared with women with acne and/or hirsutism. *J-Invest-Dermatol*. 1990; 94: 279-83.
- 37.- Abraham GE, Maroulis GB, Boyers SP. Dexamethasone suppression test in the management of hyperandrogenized patients. *Obstet Gynecol*. 1981; 57: 158-65.
- 38.- Steinberger E, Smith KD, Rodriguez-Rigau L.J. Testosterone, Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in hyperandrogenic women. *J. Clin Endocrinol Metab*. 1984; 59:471-7.
- 39.- McLaughlin-B, Barret-P, Finch-T, Devlin-JG. Late onset adrenal hyperplasia in a group of Iris Females who presented with hirsutism, irregular menses and/or cystic acne. *Clin-Endocrinol-Oxf*. 1990; 32: 57-64.
- 40.- Ayers JWT. Differential response to adrenocortico tropin hormone stimulation in polycystic ovarian disease with high and low dehydroepiandrosterone sulfato levels. *Fertil-Steril*. 1982; 37: 645-9.
- 41.- Ammini-AC, Sun Deraraman-PG, Gupta-R, Karmarkar-MG, Buckshee-K, Ahuja-MM. Congenital adrenal hyperplasia among peripubertal girls with hyperandrogenism. *Indian-Pediatr*. 1992; 29: 79-83.
- 43.- Baron-JJ. Endocrine and ultra sound examintaion of hirsutism. *Lentralbl-Gynakol*. 1991; 113: 511-7.
- 44.- Maleeva-A, Milkov-V, Visheva-N, Kerkhaiova-M. The differential diagnosis of hairy virilism in polycystic ovaries from adrenal cortical hirsutism. *Vutr-Boles* 1990; 29: 93-9.
- 45.- Helfer-EL, Miller-JL, Rose-LI. Cost effectiveness of routine gonadotropin and androgen measurements in hirsute women. *Am-J-Med-Sci*. 1990; 299: 94-7.
- 46.- Sawaya-Me; Hordinsky-M K. The antiandrogens when and how they should be used. *Dermatol-Clin*. 1993; 11: 65-72.
- 47.- Redmond-GP, Bergfeld-WF. Treatment of androgenic disorders in women: acne, hirsutism, and alopecia. *Cleve-Clin-JMed*. 1990; 57: 428-32.
- 48.- Relevance of Biological properties of Progesterone of oral contraceptives in treatment of androgen excess symptoms (Editorial). *J-Clin-Endocrinol-Metab*. 1990; 71: 5-7.
- 49.- Porcile-A, Gallardo-E. Long-Term treatment of hirsutism: desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives. *Fertil-Steril*. 1991; 55: 877-81.
- 50.- McKenna-TJ; Cunningham-SK. A role for a non-androgenic anovulant in the management of hirsutism. *IR-J-Med-Sci*. 1991; 160: 194-6.
- 51.- Falsetti-L; Galbignani-E. Long-term treatment with the combination ethynylestradiol and cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome. *Contraception* 1990; 42: 611-9.
- 52.- Marcondes-JA, Wajchenberg-BL, Abujamra-AC, Luthold-VWV, Samojlik-E, Kirschner-Ma. Monthly cyproterone in the treatment of hirsute women: clinical and laboratory effects. *Fertil-Steril*. 1990; 53: 40-4.
- 53.- Redmond-GP, Gidwani-GP, Gupta-MK, Bedocs-NM, Parker-R, Skinbinski-C et al. Treatment of androgenic disorders with dexamethasone: dose-response relationship for suppression of dehydroepiandrosterone sulfate. *J-Acad-Dermatol*. 1990; 22: 91-3.
- 54.- Cumming-DC. Use of spironolactone in treatment of hirsutism. *Cleve-Clin-JMed*. 1990; 5: 285-7.
- 55.- Pugeat-M, Elmidani-M, Dechaud-H, Garoscio-CHO, Let-M, Lejeune-H, Tourniaire-J. Treatment of hirsutism with spironolactone and progestagen combination. *Presse-Med*. 1990;13; 19.

- 56.- McKenna-KM, Pepperell-RJ, Evans-J: Hirsutism in a gynaecological context. Aust-N-Z-J-J. *Obstet-Gynaecol.* 1990; 30: 153-6.
- 57.- Venturoli-S; Fabbri-R; Dal-Prato-L; Mantovani-B; Capelli-M, Magrini-O et al. Ketoconazole therapy for women with acne and/or hirsutism. *J-Clin-Endocrinol-Metab.* 1990; 71: 335-9.
- 58.- Sonino-N, Scaroni-C, Biason-A, Boscoro-M, Montero-F. Low-dose ketoconazole treatment in hirsute women. *J-Endocrinol-Invest.* 1990; 13: 35-40.
- 59.- Conget-JI, Halperin-I, Ferre-K, Gonzalez-Clemente-JM, Martinez-Osaba-MJ, Vilardell-E. Evaluation of clinical and hormonal effects in hirsute women treated with ketoconazole. *J-Endocrinol-Invest.* 1990; 13: 867-70.
- 60.- Manusharova-RA. The effect of nizoral on the function of the hypothalamo-Hypophyseal-ovarian system in virilism. *Vrach-DeLo.* 1992; 89-91.
- 61.- Golditch-IM, Price-VH. Treatment of hirsutism with metidine. *Obstet-Gynecol.* 1990; 75: 911-3.
- 62.- Marcondes-JA, Minnani-SL, Luthold-WW, Wajehenberg-BL; Samojlik-E, Kirschner-MA. Treatment of hirsutism in women with flutamide. *Fertil-Steril* 1992; 57: 543-7.
- 63.- Motta-T, Maggi-G, Perr-M, Azzelari-E, Casazza-S, D'Alberon-A. Flutamide in the treatment of hirsutism. *Int-J-Gynaecol-Obstet.* 1991; 36: 155-7.
- 64.- Cusan-L; Dupont-A; Belanger-A; Tremblay-RR; Manhes-G. Labrie-F. Treatment of hirsutism with the pure antiandrogen flutamid. *J-Am-Acad-Dermatol.* 1990; 23: 462-9.
- 65.- Mellin-TN, Busch-RD; Rasmusson-GH. Azasteroids as inhibitors of testosterone 5 alpha-reductase in mammalia skin. *J-Steroid-Biochem-Med-Biol.* 1993; 44: 121-31.
- 66.- Wild-Ra, Demers-LM, AppLebaum-Bouden-D. Lenker R. Hirsutism: metabolic effects of two commonly used oral contraceptives and spironolactone. *Contraception* 1991; 44: 113-24.
- 67.- Hage-JJ, Bouman-FG. Surgical depilation for the treatment of pseudofolliculitis or local hirsutism of the face: experience in the first 40 patients. *Plast-Reconstr-Surg.* 1991 Sep; 88(3): 446-68. Gomez-JM; Navarro-MA; Arranz-B; Soler-J; Bonnin-MR; Montana-E. Salivary testosterone as an index of antiandrogen therapy in hirsutism. *Recenti-Prog-Meg.* 1992; 83: 672-4.
- 68.- Gomez-JM; Navarro-MA; Arranz-B; Soler-J; Bonnin-MR; Montana-E. Salivary testosterone as an index of antiandrogen therapy in hirsutism. *Recenti-Prog-Meg.* 1992; 83: 672-4.
- 69.- Carmina-E; Lobo-RA. Peripheal androgen blockade versus glandulas androgen suppression in the treatment of hirsutism. *Obstet-Gynecol.* 1991; 78: 845-9.

AVISO IMPORTANTE

La revista Dermatología Venezolana se acoge a los "Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a revistas Biomédicas", según pautas fijadas por el comité internacional de Directores de revistas médicas (GRUPO DE VANCOUVER). Edición número enmendada en Enero de 1993. "International Comittee of Medical Jornal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical Journal. JAMA 1993; 269: 2281-1186".

A PARTIR DEL NUMERO 4 DEL VOLUMEN 32 TODOS LOS ARTICULOS DEBEN SEGUIR ESTE MODELO.

EN ESTE NUMERO, EN EL APARTE "SERVICIO DE INFORMACION DERMATOLOGICA", ESTAMOS PUBLICANDO REPRODUCCION DE LA VERSION ESPAÑOLA.