

# Hirsutismo

El **hirsutismo** es el desarrollo de vello en áreas propias del sexo masculino. Debe ser diferenciado de la **hipertrichosis**, en la cual también está aumentado el crecimiento del vello corporal total, tanto en densidad como en velocidad de crecimiento, pero no es dependiente de los andrógenos y no tiene patrones de distribución masculina. Puede presentarse tanto en hombres como en mujeres. La **virilización** es una forma grave de hirsutismo y se caracteriza por engrosamiento de la piel, profundización del tono de la voz, aumento del eflujo de sebo, hipertrofia del clítoris y alopecia con patrón masculino; en estos casos el nivel de andrógenos circulantes se aproxima al nivel de los hombres.

Existen grandes variaciones étnicas y raciales que dificultan determinar si realmente hay o no un exceso de pelo en un paciente dado. Por ejemplo, las mujeres procedentes del sur de Europa o de la región Mediterránea, tienen mayor cantidad de vello que las mujeres orientales. Por otro lado, un 26% de las mujeres normales presenta cierto grado de vello en el labio superior, un 17% presenta vello periareolar y un 35% muestra vello en la línea alba. La presencia de vello terminal (pelo largo, grueso y pigmentado) siempre es anormal cuando se observa sobre el esternón, la espalda y la parte superior del abdomen. En la mayoría de las mujeres el hirsutismo es idiopático o causado por el síndrome de ovario poliquístico; por lo tanto, generalmente con la historia clínica y un adecuado examen físico, el médico puede obtener información suficiente como para determinar si la paciente requiere una evaluación más profunda. En ciertas pacientes, los análisis de laboratorio y las imágenes son de utilidad para descartar otras causas más raras pero de mayor seriedad, tales como las neoplasias de origen adrenal u ovárico.

## Epidemiología y fisiopatogenia

En la mujer, los andrógenos se originan en el ovario y en la glándula suprarrenal. La **testosterona** proviene en un 50% de la secreción directa de los ovarios y un 50% de la glándula suprarrenal. El resto, es el resultado de la conversión de los precursores androgénicos a testosterona en los tejidos periféricos. Entre los precursores androgénicos se encuentra la **androstenediona**, que es producida en cantidades semejantes por el ovario y la glándula suprarrenal y la **dehidroepiandrosterona (DHEA)** y **dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S)**, que son producidas fundamentalmente por la glándula suprarrenal. En las regiones de la piel sensibles a los andrógenos, la testosterona circulante se convierte en **dihidrotosterona (DHT)**, responsable del crecimiento del pelo terminal a través de la acción de la enzima  $5\alpha$ -reductasa.

La mayoría de los andrógenos circulantes se encuentran unidos, en un 80%, a proteínas ligadoras de hormonas sexuales; en esta forma los andrógenos son inactivos o de acción muy débil. La fracción restante circula libre siendo la forma biológicamente activa de las hormonas.

El hirsutismo es un signo del aumento de la actividad androgénica en el folículo piloso y puede ser el resultado de: 1) un aumento en la producción de andrógenos de origen ovárico, suprarrenal o de ambos, 2) un incremento de la sensibilidad folicular a los andrógenos o aumento de la actividad de la  $5\alpha$ -reductasa, 3) un aumento de la fracción libre eficaz de la testosterona debido a una disminución de las proteínas ligadoras o 4) combinaciones de los factores anteriormente mencionados.

No está establecida claramente la frecuencia del hirsutismo en general, pero se calcula que entre el 25 y el 35% de la población femenina en edad fértil tiene una o más regiones corporales con distribución masculina del vello (ver figura al final del artículo).

El síndrome del ovario poliquístico y el hirsutismo idiopático representan más del 95% de los casos de hirsutismo.

El **hirsutismo idiopático** es la causa más frecuente de hirsutismo. Esta caracterizado por un aumento de la actividad de la enzima  $5\alpha$ -reductasa o una mayor sensibilidad de los folículos pilosos a los andrógenos. Estos pacientes generalmente tienen anteceden-

tes familiares de hirsutismo. El cuadro suele comenzar luego de la pubertad, tiene una progresión lenta y frecuentemente se asocia a acné. No se observan alteraciones del ciclo menstrual y los valores de testosterona y DHEA-S se encuentran en rangos normales.

El **Síndrome de ovario poliquístico (SOP)**, ha sido objeto de controversia. Clásicamente se lo definió como la asociación de hiperandrogenismo con anovulación crónica en mujeres sin enfermedad adrenal o hipofisiaria de base, aunque ahora se sabe que las mujeres con SOP pueden tener ciclos regulares y también ciclos ovulatorios espontáneos. El hiperandrogenismo se pone de manifiesto por hirsutismo, acné y alopecia con patrón androgénico y por la elevación bioquímica de los andrógenos, particularmente de la testosterona libre, que representa el marcador biológico más sensible para el diagnóstico. En este síndrome la obesidad es común pero no universal, al igual que la imagen ecográfica de los ovarios, que pueden encontrarse agrandados, con estroma denso y rodeados por folículos pequeños, múltiples y periféricos.

Hay evidencia que avala el descenso de la sensibilidad periférica a la insulina como hipótesis de la fisiopatología del SOP. La hiperinsulinemia consecuente tiene un efecto estimulante sobre la producción androgénica de la teca ovárica y además provoca una disminución de la síntesis hepática de proteínas ligadoras de hormonas sexuales, con el consecuente aumento de la fracción libre de la testosterona. La insulino-resistencia periférica es más evidente en las mujeres con sobrepeso: la obesidad y el SOP parecen tener una relación diferente y sinérgica con la insulino-resistencia.

El diagnóstico de insulino resistencia se realiza con una prueba de tolerancia oral a la glucosa y dosajes de insulina. La importancia de la hiperinsulinemia radica en que estas pacientes tienen mayor probabilidad de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2, dislipidemias asociadas y un perfil procoagulante, que aumenta su riesgo cardiovascular. Si bien las biguanidas aumentan la afinidad de la insulina a los tejidos y son el tratamiento de la hiperinsulinemia, hasta ahora no hay evidencia disponible que demuestre disminuir el riesgo cardiovascular ni tampoco esta definida la duración e intensidad del tratamiento.

Los **tumores** secretores de andrógenos son raros y generalmente se presentan con hirsutismo rápidamente progresivo y amenorrea de aparición simultánea. Se acompañan de otros signos de hiperandrogenismo severo o virilismo, tales como alopecia con patrón masculino, voz grave, clítoromegalia y pérdida del contorno femenino. Generalmente cursan con valores de testosterona mayores a 150ng/dl. El arrenoblastoma es el tumor ovárico virilizante más frecuente y representa menos del 1% de los tumores ováricos. Su aparición suele ocurrir entre los 20 y 40 años y la progresión es rápida. Los tumores de origen suprarrenal se caracterizan por valores de DHEA-S mayores de 600 mg/dl. El adenoma de la glándula suprarrenal es poco común. Los tumores suprarrenales que producen hirsutismo en general son carcinomas, el diagnóstico temprano es infrecuente y el pronóstico suele ser malo.

La **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)** se caracteriza por un defecto enzimático en la biosíntesis del cortisol y de la aldosterona. El déficit de la enzima 21hidroxilasa es el más frecuente; esto provoca un aumento de la 17OH progesterona y un déficit de cortisol. El cortisol plásmico bajo genera un incremento de la adrenocorticotrofina (ACTH) por el mecanismo de retroalimentación, lo cual estimula la esteroideogénesis suprarrenal y origina una hiperplasia anatómica de la glándula. Existen dos formas de esta enfermedad: una clásica y otra de comienzo tardío o atenuada. La forma clásica es infrecuente, habitualmente se diagnostica en la infancia y ocurre cuando el defecto enzimático es severo.

La forma de comienzo tardío o atenuada es más frecuente; en ella existe un defecto enzimático más leve y la enfermedad se expresa clínicamente en la adolescencia o en la adultez temprana con hirsutismo, acné e irregularidades menstruales. Representa cerca del 10% de los casos de hirsutismo.

El **Síndrome de Cushing** es otra de las etiologías del hirsutismo y se debe a un exceso crónico de glucocorticoides. La causa más común, la toma de corticoides exógenos, es iatrogénica. Puede ocurrir también debido a un aumento de la ACTH, que genera hiperandrogenismo. Este aumento puede explicarse por un tumor hipofisario o por la secreción ectópica de ACTH. El Síndrome de Cushing también puede ocurrir por una etiología independiente al aumento de la ACTH, como por ejemplo la presencia de un tumor suprarrenal.

El cuadro debe sospecharse cuando la paciente presenta signos de obesidad troncal, cara redonda, estrías rojo-violáceas, debilidad muscular proximal, plétora facial u otros síntomas sugerentes como hipertensión arterial, depresión, osteopenia y poliuria u otros síntomas de Diabetes Mellitus. Rara vez el hirsutismo es la manifestación única o primaria de este síndrome.

La **hiperprolactinemia**, la **acromegalia** y la **menopausia** también pueden asociarse a hirsutismo debido a la alteración en la relación estrógenos/andrógenos. Debe tenerse presente que existen drogas que pueden provocar hiperandrogenismo, como los anticonceptivos orales, fenitoina, corticoides, fentiazonas y ciclosporina.

### Estudio Interrogatorio

El interrogatorio es una herramienta útil para la evaluación de la paciente que consulta por hirsutismo. Para una evaluación correcta debe preguntarse a la paciente si se depiló en los días previos, con qué frecuencia lo realiza habitualmente y qué método utiliza.

Es importante conocer la edad de aparición, la progresión y la extensión del vello. La velocidad de la progresión orienta hacia la causa; si es de rápida progresión debe alertar sobre la posibilidad de una etiología tumoral, sobre todo si se asocia a la presencia de signos de virilización. También debe interrogarse acerca de los antecedentes personales, particularmente: edad de la menarca, características del ciclo menstrual, historia de amenorreas, de oligomenorreas, de galactorrea o de hipertensión arterial.

Debe tenerse en cuenta que si bien el hirsutismo es lo más visible y el motivo de consulta, muchas de estas pacientes tienen ciclos anovulatorios con un aumento relativo de la acción de los estrógenos sobre el endometrio (no está presente el efecto opositor de la progesterona) y por lo tanto, presentan un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de endometrio o sus precursores. Además, tienen en general trastornos del metabolismo lipídico caracterizados por la disminución de los niveles de HDL colesterol, que puede coexistir con resistencia a la insulina y por lo tanto se encuentra aumentado el riesgo cardiovascular.

El interrogatorio también debe orientarse al consumo de drogas que puedan producir hirsutismo. Debe registrarse la historia familiar de hirsutismo y el lugar de procedencia. Es importante evaluar el efecto psicosocial que produce esta condición en la paciente y en su entorno, y en la medida en que se ve afectada su femineidad.

En general el comienzo en la pubertad, la progresión lenta, el grado leve o moderado y los ciclos regulares sugieren que el hirsutismo se debe a una enfermedad no tumoral. Por otro lado, el antecedente de irregularidades menstruales de comienzo reciente con un hirsutismo leve o moderado o un hirsutismo severo, o bien un hiperandrogenismo de comienzo súbito y de progresión rápida inclinan la sospecha hacia hirsutismo secundario y hacen recomendable una evaluación en este sentido (cuadro 1).

### Examen físico

En el examen físico de una paciente que consulta por hirsutismo el primer punto es diferenciar si se trata realmente de esta entidad o de hipertrichosis, recordando que en el hirsutismo están afectadas solamente las regiones del cuerpo dependientes de los andrógenos, y en cambio, la hipertrichosis no respeta dichas regiones del cuerpo. Una forma de objetivar y cuantificar el grado de hirsutismo es la escala de Ferriman Gallwey, en la que se adjudica un puntaje de 1 a

4 a cada área, con un puntaje máximo de 36 (figura 1). Las regiones del cuerpo implicadas son el labio superior, el mentón, la región esternal, el abdomen superior, el abdomen inferior y el pubis, los brazos, las partes superior e inferior de la espalda y los muslos. Con esta escala se define hirsutismo cuando la suma es igual o mayor a 8 puntos, es moderado si suma entre 8 y 15 puntos o severo cuando es mayor de 15 puntos. Los valores de la escala son útiles únicamente en la evaluación de mujeres caucásicas.

Al examinar a una paciente que consulta por este problema, es necesario buscar signos físicos de virilización: alopecia con patrón masculino (recesión bitemporal), profundización de la voz, clítoromegalia o hipertrofia del clítoris, aumento de la masa muscular (especialmente en la cintura escapular) y pérdida del contorno corporal femenino ya que estos hallazgos orientan a pensar en una etiología más grave. Otro signo de hiperandrogenización es el acné. Inicialmente puede manifestarse como seborrea y desarrollar en los años subsiguientes los clásicos comedones o aún formas más graves como nódulos o quistes.

Finalmente, debe incluirse la realización de un examen ginecológico para observar las características de los genitales externos y detectar la presencia de masas ováricas (quistes o neoplasias).

### Estudios complementarios

Las pruebas diagnósticas deben ser individualizadas de acuerdo a la presentación clínica de la paciente. El primer razonamiento que debe hacer el médico es diferenciar si se trata de una patología grave o no. Si la paciente tiene ciclos regulares, el hirsutismo es leve y no hay otros signos clínicos patológicos, no se requiere una mayor evaluación, ya que probablemente se trate de un hirsutismo idiopático o de un SOP con ciclos regulares.

En las mujeres con hirsutismo idiopático el crecimiento capilar anormal comienza en la pubertad con un incremento en la tercera década de la vida. Puede estar afectada sólo un área del cuerpo como las mamas o el labio superior y es de progresión gradual. Por lo tanto, si una paciente presenta estas características, tiene antecedentes familiares de hirsutismo, ciclos menstruales normales y un examen pélvico normal, en general, no requiere mayor evaluación excepto que existan dudas diagnósticas. La mayoría de estas pacientes tendrán un hirsutismo idiopático o bien un SOP y no será necesario realizarles pruebas de laboratorio. Estas pacientes deberán ser reaseguradas y el tratamiento será solamente cosmético. En el caso del SOP, si la paciente desea buscar un embarazo y hay esterilidad, deberá consultarse al especialista para intentar una inducción de la ovulación. Si la paciente presenta un hirsutismo leve o moderado con alteraciones del ciclo, un valor superior a 15 en la escala de Ferriman Gallwey, un hiperandrogenismo con progresión rápida y signos de virilización o signos clínicos compatibles con síndrome de Cushing será necesario realizar una evaluación más profunda. Los andrógenos comúnmente medidos en sangre son la testosterona y DHEA-S.

La testosterona (total y libre) refleja la producción ovárica, suprarrenal y periférica de esta hormona. El dosaje de testosterona libre es el indicador más sensible de hiperandrogenismo particularmente en las mujeres obesas, pero es costoso y su concentración tiene variaciones durante el día y con el ciclo menstrual.

La DHEA-S se sintetiza fundamentalmente en las glándulas suprarrenales, pero puede estar elevada tanto en los trastornos de origen ovárico como suprarrenal. Sin embargo, un valor muy elevado (superior a 600ug/dl) es determinante para el diagnóstico de patología tumoral suprarrenal. Si el valor de la testosterona está en el límite o levemente aumentado deben considerarse básicamente tres diagnósticos: SOP (el más frecuente), HSC de comienzo tardío (menos frecuente) o hiperprolactinemia.

Si la sospecha es SOP será necesario solicitar dosajes de LH y FSH y una ecografía ginecológica, y si se considera HSC de comienzo tardío, deberá dosarse 17OH progesterona. Un valor de 17-OH pro-

gesterona superior a 800 ng/dl aumenta la sospecha diagnóstica. Si el valor es menor a 200 ng/dl esta entidad (HSC) queda descartada, mientras que si el resultado se encuentra entre 200 y 800 ng/dl, será necesario realizar una prueba de estimulación con ACTH y dosaje de 17OH progesterona basal, a los 30 y 60 minutos para hacer el diagnóstico definitivo.

En una paciente con hirsutismo e irregularidades menstruales el hallazgo de valores de **testosterona** (valor normal: 20-80 ng/dl) mayores a 150-200ng/dl sugieren la presencia de patología tumoral. Si los hallazgos clínicos orientan hacia **síndrome de Cushing**, la mejor prueba de evaluación es la prueba de supresión con dexametasona durante la noche y el dosaje de cortisol libre en la orina de 24hs.

Es importante tener en cuenta que los valores normales pueden ser diferentes a los mencionados anteriormente, ya que esto depende de los patrones de cada laboratorio.

## Tratamiento

### Tratamiento no farmacológico

La *disminución de peso* a través de una dieta hipocalórica y el ejercicio es fundamental en las mujeres hirsutas y sobre todo en aquellas con síndrome de ovario poliquístico asociado a obesidad, en las que la resistencia a insulina es común. Como se expresó anteriormente, la hiperinsulinemia aumenta la secreción de testosterona por el ovario y disminuye la biosíntesis de proteínas transportadoras de hormonas sexuales, ocasionando de esta manera un aumento de la testosterona libre. Por este motivo, la disminución de peso produce disminución de la resistencia a insulina, retorno de la ovulación y, en consecuencia, disminución de la probabilidad de hiperplasia endometrial.

### Tratamiento cosmético del hirsutismo

El tratamiento cosmético juega un papel importante en el manejo del síntoma. Las alternativas comprenden el uso de agua oxigenada al 6% para blanquear el pelo o la depilación con cera, cremas depilatorias o afeitadoras. Estos últimos métodos irritan la piel y no son definitivos. Se suponía que la electrólisis era un método definitivo de la remoción del pelo, actualmente se sabe que el vello vuelve a crecer en un 15-50% de los casos. Esta técnica es dolorosa, cara y requiere personal entrenado. Se recomienda realizarla con cuidado en mujeres con acné, herpes o Diabetes Mellitus.

El láser es una opción para la depilación definitiva, aunque aún no hay evidencia disponible acerca de su efectividad.

### Tratamiento farmacológico

Los tratamientos farmacológicos del hirsutismo de origen no neoplásico tienen como objetivo suprimir la producción de andrógenos o bloquear su actividad en los folículos pilosos. Actúan retardando el crecimiento de nuevo pelo, pero no la pérdida del pelo establecido. Esto significa que con el tratamiento los resultados para eliminar el existente son malos, por lo que es preciso recurrir al tratamiento dermoestético. Como los tratamientos farmacológicos son preventivos, la evaluación de su eficacia requiere del transcurso de por los menos 6 meses. A veces es necesario tomar fotos seriadas de las pacientes para poder objetivar su evolución.

La elección del tratamiento variará según la paciente presente oligomenorrea, hipertensión u otros síntomas.

En las pacientes con hirsutismo idiopático, SOP o HSC el tratamiento se realizará principalmente en función de su planificación familiar. Si la paciente desea anticoncepción, tanto en los casos de SOP como de HSC se pueden indicar anticonceptivos orales. Estas drogas bloquean la producción ovárica de andrógenos y aumentan la síntesis de proteínas transportadoras. Por otro lado permiten tratar la oligomenorrea, el acné y/o los disturbios metabólicos que suelen asociarse. Los anticonceptivos que contienen **ciproterona** ofrecerían ventajas adicionales ya que este componente progesta-

cional tiene una acción antiandrogénica específica sobre los receptores periféricos en la piel.

Al igual que la ciproterona, la espironolactona, la flutamida y el finasteride son drogas con actividad antiandrogénica y pueden ser efectivas en los casos de hirsutismo porque actúan a nivel periférico.

La **espironolactona** es un diurético ahorrador de potasio que disminuye la síntesis de testosterona, se une competitivamente a los receptores de dihidrotestosterona a nivel de los folículos pilosos y disminuye la actividad de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa. La efectividad de esta droga es dosis dependiente y es comparable a la de la ciproterona. Se debe comenzar con dosis de 25 a 50mg/día. La dosis habitual es de alrededor de 100mg diarios, pero pueden indicarse hasta 200mg por día, y conviene repartirlos en dos tomas diarias. El efecto adverso más común es la polimenorrea y se evita cuando se la utiliza en combinación con anticonceptivos orales. Siempre se debe indicar anticoncepción en las pacientes que usen medicación antiandrogénica, debido al posible efecto teratogénico de las mismas. Se puede indicar del día 4 al 22 del ciclo, algunos médicos la prescriben de esta forma para evitar el efecto colateral de las irregularidades menstruales; sin embargo, las irregularidades no son mayores con las dosis diarias continuas, y la eficacia aumenta cuando se bloquea a los andrógenos durante todo el ciclo menstrual.

La **flutamida** (antagonista del receptor androgénico) y el **finasteride** (inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa) no son drogas de primera elección en el tratamiento del hirsutismo.

Los **glucocorticoides** se utilizan en aquellas pacientes que presentan HSC ya que actúan suprimiendo la secreción de ACTH y la producción de andrógenos suprarrenales. En esta entidad también se han utilizado con éxito las drogas que producen bloqueo periférico antiandrogénico. Otra opción terapéutica es utilizar análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) con el objeto de suprimir actividad de la LH y FSH. Este tratamiento es limitado por su costo, por la posibilidad del desarrollo de síndrome climatérico y por la osteoporosis que puede ocasionar.

Finalmente cuando el hirsutismo es de origen tumoral debe evaluarse la paciente para realizar el tratamiento quirúrgico correspondiente.

**Cuadro 1: Origen probable del hirsutismo en función de los hallazgos clínicos**

Formas clínicas que sugieren hirsutismo idiopático	Formas clínicas que requieren mayor evaluación
Comienzo en la perimenarca	Comienzo súbito
Progresión lenta	Progresión rápida
Hirsutismo leve a moderado	Hirsutismo severo
Ciclos menstruales normales	Irregularidades menstruales
Ausencia de signos de virilización	Presencia de signos de virilización
Ausencia de signos de Cushing	Presencia de signos de Cushing
Examen abdominal y pélvico normal	Hallazgo de masa pélvica o abdominal

**Cuadro 2: Estudios complementarios disponibles para la evaluación del hirsutismo**

Prueba	Objetivo
Dosaje de testosterona y de dehidroepiandrosterona	Evaluar si existe un tumor secretante de andrógenos
Dosaje de hormonas luteinizante y folículoestimulante	Evaluar la presencia de síndrome de ovario poliquístico
Dosaje de prolactina	Detectar hiperprolactinemia
Dosaje de 17-OH-progesterona Prueba de estimulación con Adrenocorticotrofina (ACTH)	Determinar la presencia de hiperplasia suprarrenal congénita
Dosaje de cortisol libre en orina de 24hs. Test de supresión con dexametasona	Evaluar la presencia de síndrome de Cushing Determinar si existe autonomía en la producción de andrógenos
Estudios por imágenes (ecografía, tomografía, resonancia magnética nuclear) de abdomen y pelvis	Localizar tumor

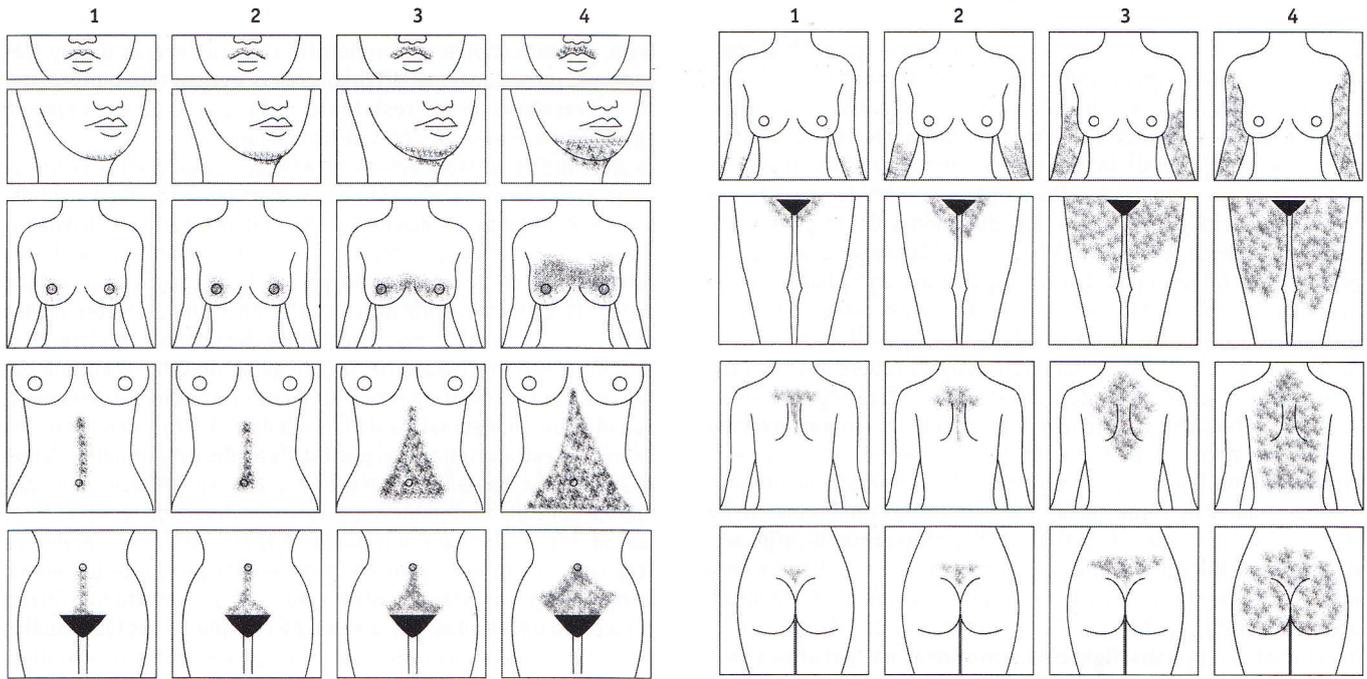
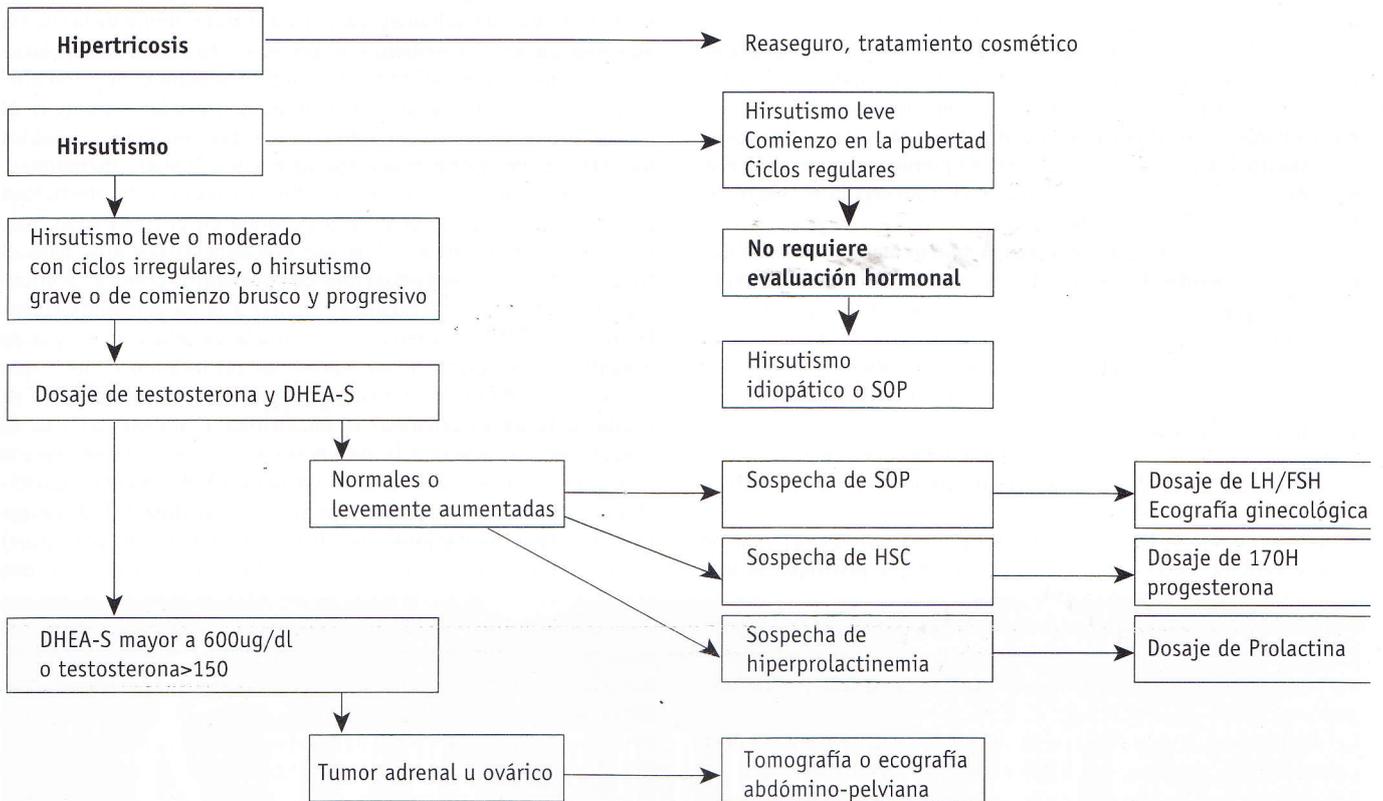


Figura 1. Escala de Ferriman Gallwey. Se adjudica un puntaje de 1 a 4 a cada área, con un puntaje máximo de 36. Se define hirsutismo cuando la suma es igual o mayor a 8 puntos, es moderado si suma entre 8 y 15 puntos o severo cuando es mayor de 15 puntos.

**Algoritmo de Manejo**



**Dra. Karina Bakalar**

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Bibliografía recomendada**

1. Conn J, Jacobs H. Managing hirsutism in gynaecological practice. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;105:687-696
2. Haseltine F, Redmond G, Wentz A, Wild R. Proceedings of a symposium. An Nichd Conference: Androgens And Women 's Health. *The American Journal of Medicine* 1995;98(Suppl1A)
3. Kalve E, Klein JF. Evaluation of women with Hirsutism. *American Family Physician*, 1996;54:117-124
4. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg, KI, Austen F. *Dermatología en medicina general*, tomo I, cuarta edición.
5. Marshburn P, Carr B. Hirsutism and virilization. *Postgraduate Medicine* 1995;97:99-106
6. Wallis L. Hiperandrogenism: Hirsutism and amenorrhea. *Textbook of Womens Health*. Lippincott-Raven 1998