

# Antiandrógenos

*Dr. Daniel Marante*

*Médico Internista – Endocrinólogo. Servicio de Endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad*

Una de las manifestaciones cardinales del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es el hiperandrogenismo, bioquímico, clínico, o ambos. El uso de antiandrógenos tiene como propósito tratar este aspecto de la fisiopatología del síndrome.

El exceso de andrógenos en el SOP tiene manifestaciones fundamentalmente cutáneas: acné, hirsutismo y alopecia androgenética. Estas manifestaciones son las que se convierten en el objetivo del tratamiento con antiandrógenos, particularmente cuando las mismas son controladas inadecuadamente por el resto del tratamiento empleado para corregir los otros aspectos del síndrome. Si el uso de antiandrógenos tiene efectos benéficos más allá de la mejoría cosmética, es un tema no completamente aclarado, aunque existe alguna evidencia positiva al respecto para algunos de ellos; de confirmarse dicho beneficio, probablemente se justificaría su uso en el SOP aún en ausencia de hiperandrogenismo clínico.

Los cambios en el estilo de vida para reducir el peso, el ejercicio para reducir la insulinoresistencia, el uso de anticonceptivos orales y de los sensibilizadores a la insulina contribuyen a la disminución de la producción de andrógenos al disminuir la excesiva estimulación de la teca y el estroma ovárico por la LH, y a reducir la concentración de andrógenos libres mediante el incremento de los niveles de globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG). No obstante esas acciones, es común que la respuesta cutánea sea incompleta, en particular la mejoría del hirsutismo y la alopecia androgenética; por otra parte, el acné es una condición que suele responder más temprana y completamente al tratamiento con anticonceptivos orales.

Los antiandrógenos disponibles en el mercado venezolano son los siguientes: espironolactona, flutamida, acetato de ciproterona y finasteride (1).

Mientras que en Estados Unidos de Norteamérica no está aprobado el tratamiento con flutamida ni acetato de ciproterona, en nuestro país en cambio se ha acumulado en los últimos años una considerable experiencia con el uso de estos, en particular con flutamida.

Desde el punto de vista de su mecanismo de acción, la espironolactona, la flutamida y el acetato de ciproterona son antagonistas del receptor de andrógenos, mientras que el finasteride es un inhibidor de la enzima 5-alfa-reductasa, responsable de la conversión de la testosterona (T) a 5-dihidrotestosterona (5-DHT), andrógeno más potente por tener mayor afinidad que la T por su receptor. Sin embargo, las acciones de estas drogas no son completamente específicas sobre el receptor de andrógenos, dado que pueden tener otros efectos, como se explica más adelante.

## **Espironolactona**

La espironolactona es fundamentalmente un antagonista de la aldosterona con propiedades antiandrogénicas; ella reduce la biodisponibilidad de la testosterona interfiriendo con su producción, aumentando su tasa de aclaramiento metabólico y reduciendo la actividad cutánea de la 5-alfa-reductasa, además de unirse al receptor intracelular de andrógenos formando un compuesto biológicamente inactivo. Adicionalmente tiene cierta actividad progestagénica la cual contribuye a disminuir los niveles de LH atenuando así su efecto sobre la esteroidogénesis.

La dosis recomendada de espironolactona es 100 a 200 mg diarios en dos dosis. Sus efectos terapéuticos, al igual que los otros antiandrógenos

que se describen a continuación, tardan tiempo variable en manifestarse; comúnmente se observa que la severidad y el número de lesiones de acné se reducen en cuestión de pocas semanas, y los efectos máximos ya se alcanzan a los 3 meses de uso. En cambio, los efectos sobre el hirsutismo, y más aún sobre la alopecia androgenética son más tardíos, y se manifiestan al cabo de 6 a 9 meses, o más. En particular, la alopecia androgenética puede tener una insuficiente respuesta (2), particularmente en mujeres con una fuerte carga genética para esta condición.

El efecto secundario más común de la espironolactona utilizada en mujeres a las dosis mencionadas es el manchado intermenstrual, que suele verse hasta en la mitad de los casos. Esto ocurre también en pacientes que están tomando anticonceptivos orales, y es atribuido a su acción progestagénica. Otros efectos secundarios incluyen mastalgia, cefalea, mareo y, por su efecto anti-aldosterona, hiperkalemia, por lo que se recomienda vigilar los niveles de potasio, y en climas cálidos, estar pendientes de una adecuada hidratación e ingesta de sal.

Es categoría C en el embarazo, su uso en mujeres en edad reproductiva debe asociarse con anticoncepción.

### Flutamida

La flutamida es un antiandrógeno puro no esteroideo, sin actividad progestagénica, androgénica intrínseca, estrogénica o glucocorticoide. Se une al receptor de andrógenos pero no tiene acción sobre la secreción de gonadotropinas. La dosis recomendada es 62,5 a 250 mg diarios en una sola toma. Dado su efecto antiandrógeno puro, no provoca manchado intermenstrual ni ninguna otra clase de trastornos menstruales (3). En 80 mujeres con SOP se demostró una tolerabilidad adecuada, siendo 3,4 % la frecuencia de elevación reversible de transaminasas, y ello ocurrió solamente a la dosis de 250 mg y durante el primer año de tratamiento; durante el segundo y tercer año de tratamiento las dosis fueron 125 y 62,5 mg diarios respectivamente, y no se observó en estas pacientes elevación de enzimas hepáticas. Otros efectos secundarios observados que no condujeron a suspender la droga fueron cefalea (5,1 %), diarrea (2,5 %), resequedad de la piel (7,6 %) y disminución de la libido (5,1 %). La frecuencia de elevación de transaminasas fue similar al 3,5 % descrito por Pizzi y col. (4) en 2014. Interesantemente, Paradisi y col. (3)

encontraron un mayor porcentaje de ciclos ovulatorios en las mujeres en tratamiento con flutamida, lo que sugiere que este antiandrógeno tiene efectos más allá de los cosméticos, y que posiblemente el antagonismo al exceso de acción androgénica intraovárica favorece el proceso ovulatorio el cual se encuentra alterado en el SOP.

Es categoría D en el embarazo, su uso en mujeres en edad reproductiva debe asociarse con anticoncepción.

### Acetato de ciproterona

El acetato de ciproterona tiene un modo de acción dual: antagoniza la unión de la testosterona en el receptor de andrógenos en la piel, y también actúa como progestágeno e inhibe la secreción de gonadotropinas, contribuyendo a la disminución de la producción de andrógenos ováricos. Ha sido utilizado en dos rangos de dosis. A dosis elevada (50-100 mg/día), en forma de régimen “secuencial invertido” (reverse sequential regimen) administrando 100 mg de acetato de ciproterona día 5 al 15 del ciclo + etinil estradiol solo (EE) 50  $\mu$ g (no disponible en el país) del día 5 al 24; o baja dosis de acetato de ciproterona (2 mg) en forma de un anticonceptivo combinado de 35 de  $\mu$ g EE; dado que el acetato de ciproterona tiene una potencia progestagénica mayor que su potencia antiandrógena, el beneficio neto como antiandrógeno es relativamente modesto en comparación con la dosis alta, y es el efecto progestagénico inhibitorio de la secreción de gonadotropinas el que resulta en disminución de síntesis de andrógenos (5). En los tiempos presentes ha habido tendencia a discontinuar el uso de dosis altas de este antiandrógeno, manteniéndose el uso en forma de anticonceptivo combinado. Los efectos secundarios del acetato de ciproterona incluyen fatiga, cansancio, disminución de la libido y mastalgia. Usado a altas dosis por tiempo prolongado, debido a su estructura química derivada del pregnano, puede tener discretos efectos glucocorticoides capaces de suprimir la secreción de ACTH, causando insuficiencia suprarrenal secundaria; esta preocupación ha sido dirigida principalmente hacia niños con pubertad precoz que estén siendo tratados en forma continua con el fármaco a altas dosis. En adultos, dicho temor aparentemente no se justifica ya que, por un lado la cantidad total del fármaco relativa al peso y la superficie corporal es mucho menor que la utilizada en niños, y por el otro, ya que en la forma como es utilizada en el régimen

secuencial reverso en hiperandrogenismo en mujeres adultas, su uso intermitente (10 días de cada mes) permite que la glándula suprarrenal se recupere de la supuesta supresión hacia el final de cada ciclo (2). Por otra parte, este antiandrógeno es poco utilizado actualmente para el tratamiento de la pubertad precoz, ya que hay medicamentos más apropiados como los análogos de GnRH.

Es categoría D en el embarazo, su uso en mujeres en edad reproductiva debe asociarse con anticoncepción.

### Finasteride

Finasteride es un inhibidor de la 5 alfa reductasa tipo II que ha sido utilizado para el tratamiento del hirsutismo con mínimos efectos secundarios en pacientes con SOP (5,6). Como no interactúa con el receptor de andrógenos, no puede ser definido estrictamente como un antiandrógeno. El finasteride es un 4-azasteroide que inhibe la 5- $\alpha$ -reductasa tipo 2, con muy poca actividad contra la isoenzima tipo 1 *in vitro* (5). La droga bloquea selectivamente la producción de 5-dihidro-testosterona (DHT) disminuyendo periféricamente la cantidad de hormona disponible para la interacción con el receptor de andrógenos sin alterar la secreción central de testosterona. En mujeres con hiperandrogenismo se ha utilizado inicialmente a la dosis de 5 mg diarios por 3 meses con mejoría del hirsutismo en 9 de 10 mujeres (7). Su uso ha mostrado reducción de 21 % y 39 % de disminución en el índice de Ferriman-Gallwey después de 3 y 6 meses respectivamente, con una eficacia comparable a la de la flutamida y el acetato de ciproterona (7), y a la de espironolactona (5). En general finasteride es bien tolerado, los niveles de testosterona total aumentan en plasma como consecuencia del bloqueo enzimático, sin modificar la secreción de gonadotropinas ni causar trastornos menstruales.

Es categoría X en el embarazo, su uso en mujeres en edad reproductiva debe asociarse con anticoncepción.

### Resumen

- Múltiples estudios clínicos han documentado la efectividad de los antiandrógenos (espironolactona, acetato de ciproterona y flutamida) en el tratamiento del acné y el hirsutismo. El uso del inhibidor de la 5- $\alpha$ -reductasa también ha mostrado resultados

satisfactorios y comparables a los antiandrógenos propiamente dichos.

- La eficacia de todos ellos es similar a pesar de tener mecanismos de acción distintos y provocar cambios diferentes en la secreción de andrógenos. Los dos primeros disminuyen la secreción ovárica de andrógenos, mientras que la flutamida y el finasteride no alteran la secreción de andrógenos. Ello sugiere que la propiedad antiandrogénica periférica más que la acción inhibitoria sobre la secreción de andrógenos es el efecto importante en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del exceso de andrógenos en mujeres con SOP.
- En el uso de la terapia anti-androgénica en mujeres, es importante tener en cuenta la posibilidad de embarazo y evitar la misma mediante anticoncepción efectiva (8), ya que existe el riesgo potencial de interferencia con el desarrollo genital en fetos de sexo masculino si la madre está bajo tratamiento con dichos medicamentos.
- En el caso de uso de acetato de ciproterona a dosis altas (50-100 mg/día), debe tenerse en cuenta que la lipofilidad de la droga genera depósitos en el tejido adiposo, por lo cual el período de precaución debe extenderse a 3 meses por razones de seguridad. En este sentido es muy importante educar a la paciente sobre este aspecto, y documentar dicha acción en la historia médica.

### REFERENCIAS

1. Spilva A, De la Cruz A, Muktans Y, Navarrete R. Guia Spilva de las Especialidades Farmacéuticas en Venezuela, XXXIII edición. Caracas: Editorial Global Ediciones; 2014.
2. Hammerstein J. Cyproterone Acetate- The European Experience. En: Greenblatt RB, Mahesh VB, Gambrell RD, editores. The Cause and Management of Hirsutism. UK and Park Ridge, New Jersey. Editorial The Parthenon Publishing Group 1997.p.147-159.
3. Paradisi R, Fabbri R, Battaglia C, Venturoli S. Ovulatory effects of flutamide in the polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2013;29:391-395.
4. Pizzi R, Fernandez M, Parilli M, Zambrano E, Centeno I, Fung L. Efficacy and tolerability of flutamide in the treatment of hyperandrogenism in a group of venezuelan women. 16th World Congress of Gynecological Endocrinology, Firenze. 2014.
5. Fruzzetti F. Treatment of Hirsutism: Antiandrogen and 5- $\alpha$ -Reductase Inhibitor Therapy. En: Azizz R, Nestler JE, Dewailly D, editores. Androgen Excess Disorders in Women. Philadelphia, New York:

D. MARANTE

- Editorial Lippincott-Raven Publishers; 1997.p.787-797.
6. Green J, Sinclair R. Skin manifestations of polycystic ovary syndrome. En: Kovacs GT, editores. Polycystic Ovary Syndrome. Cambridge: Editorial Cambridge University Press; 2000.p.79-96.
  7. Fruzzetti F, De Lorenzo D, Parrini D, Ricci C. Effects of finasteride, a 5- $\alpha$ -reductase inhibitor, on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:831-835.
  8. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome – Part 1. *Endocrine Practice.* 2015;21:1291-1300.