



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



La piel en el contexto de la medicina y sus especialidades

Síndrome del ovario poliquístico y piel



Polycystic ovary syndrome and skin

Lorena Leal Canosa ^{a,*} y Mireia Rojas Torrijos ^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^b Servicio de Ginecología y Obstetricia, ASSIR Cerdanyola-Ripollet, DAP Metropolitana Nord, Ripollet, Barcelona, España

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrinológico más frecuente en mujeres en edad fértil a nivel mundial. Se calcula que afecta a entre el 6,5 y el 8% de las mujeres en edad reproductiva¹ y supone la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria (80%) y de hirsutismo (75%)². El hiperandrogenismo y la hiperinsulinemia son fundamentales en su patogenia, por lo que el SOP tiene implicaciones metabólicas, reproductivas y cardiovasculares a largo plazo. Los dermatólogos estamos muy familiarizados con el diagnóstico y manejo de la clínica cutánea. En este artículo, además, implicamos al Servicio de Ginecología para ofrecer un enfoque multidisciplinar y mucho más enriquecedor de esta dolencia.

En 2003, en la Reunión de Consenso de Rotterdam un grupo de expertos simplificó las clasificaciones previas y estableció los criterios diagnósticos que se utilizan en la actualidad⁴. Para el diagnóstico de SOP son necesarios 2 de los 3 criterios observados en la *tabla 1*. En 2006 se revisaron los criterios diagnósticos por la Androgen Excess and PCOS Society, concluyendo que de los 3 criterios que se utilizaban para el diagnóstico de SOP, el referido a la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico es obligatorio⁵. Tras la modificación de los criterios diagnósticos, se diagnostican entre 1,5 y 2 veces más casos de SOP^{6,7}. Es importante recordar que el SOP es un diagnóstico de exclusión, cuando otras causas de hiperandrogenismo y anovulación se han descartado.

Introducción y diagnóstico

El SOP es el trastorno endocrinológico más frecuente en mujeres en edad fértil. Fue descrito en 1935 como síndrome de Stein-Leventhal en 7 mujeres que presentaban anovulación y ovarios poliquísticos observados durante la cirugía³. Posteriormente, se cambió la denominación propuesta por los doctores Stein y Leventhal por síndrome del ovario poliquístico para representar la morfología característica de los ovarios de estas mujeres. Son 3 las características que definen la clínica que presentan las pacientes: hiperandrogenismo, anovulación crónica y evidencia ecográfica de ovarios poliquísticos. A pesar de que su etiología aún no está aclarada, el diagnóstico se establece a partir de estos criterios diagnósticos.

Etiopatogenia

La etiología no está completamente aclarada. Sin embargo, parece que hay 2 factores clave en el desarrollo del fenotipo SOP: la base genética y la exposición precoz a andrógenos.

El SOP parece ser una alteración congénita que se diagnostica inicialmente en la pubertad. Se acepta la hipótesis de una base genética poligénica compleja por la frecuente asociación familiar. En este sentido se han detectado alteraciones en genes implicados en la resistencia insulínica y la producción de andrógenos por el ovario (sustrato 1 del receptor de la insulina, citocromo P450c17 y citocromo P450c11a)^{8,9}.

Por otra parte, el eje hipotálamo-hipófisis está regulado por la exposición temprana a andrógenos intraútero. Una

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lorenalealcanosa@hotmail.com (L. Leal Canosa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2016.03.001>

0213-9251/© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1 – Criterios diagnósticos del síndrome del ovario poliquístico según la Reunión de Consenso de Rotterdam (2003)

1	Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
2	Oligoovulación o anovulación crónica
3	Ovarios poliquísticos por ecografía

Para el diagnóstico de síndrome del ovario poliquístico es necesario cumplir 2 de los 3 criterios anteriores.

Posteriormente, según la Androgen Excess y PCOS Society (2006), se estableció que el criterio número 1 es obligatorio para el diagnóstico de síndrome del ovario poliquístico.

exposición temprana a un exceso de andrógenos durante el periodo neonatal se asocia al desarrollo de un fenotipo SOP durante la edad adulta¹⁰. Esto se ha podido demostrar en diversos estudios en animales. Los monos hembra de la especie Rhesus que fueron expuestos a testosterona durante el periodo neonatal desarrollaron en la edad adulta niveles basales de andrógenos elevados, así como una secreción aumentada de andrógenos a la estimulación¹¹. En otro estudio similar realizado en ovejas también expuestas a testosterona intraútero se comprobó que durante la adolescencia desarrollaban alteraciones menstruales, ovarios grandes y signos de hiperandrogenismo¹². En humanos se ha observado que pacientes con tumores congénitos virilizantes mantienen las alteraciones metabólicas y reproductivas similares al SOP incluso después de recibir tratamiento¹⁰. Todos estos hallazgos evidencian que el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal está influido por la exposición precoz a andrógenos.

La evidencia acumulada muestra que sobre esta base genética y de desarrollo prenatal influirán diferentes factores ambientales y de estilo de vida que son los responsables de la gran heterogeneidad de la expresión clínica del SOP.

Fisiopatología/alteraciones metabólicas

Las alteraciones metabólicas y hormonales del SOP implican diferentes vías hormonales interconectadas que se pueden estructurar en 3 grandes grupos. En primer lugar, existe una secreción inapropiada de gonadotrofinas. En segundo lugar, un hiperandrogenismo ovárico funcional. En tercer y último lugar, existe una resistencia a la insulina en los tejidos periféricos.

La secreción inapropiada de gonadotrofinas consiste en un aumento de la frecuencia y la amplitud de los pulsos de secreción hipofisaria de hormona luteinizante (LH). Se considera que la causa de la citada alteración es un incremento de la pulsatilidad hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropina debido a un defecto inherente del generador de pulsos de esta o a los niveles bajos circulantes de progesterona¹³. También parece influir negativamente en el hipotálamo el hiperinsulinismo asociado al SOP. La frecuencia de pulsos de hormona liberadora de gonadotropina aumentada provoca que se secrete preferentemente LH en lugar de hormona estimulante del folículo (FSH). En consecuencia, se observa una inversión del cociente LH/FSH que puede ser de 2:1 o 3:1 (excepto en obesas), siendo 1:1 los valores normales en mujeres premenopáusicas. Dado que en el SOP los niveles de

LH son elevados al inicio del ciclo menstrual, no se produce el pico de LH necesario para que tenga lugar la ovulación.

El hiperandrogenismo ovárico funcional aparece de forma secundaria a la secreción inadecuada de LH que estimula las células de la teca ovárica aumentando la síntesis de androstendiona y andrógenos. Las células de la granulosa ovárica, responsables de la síntesis de estrógenos y que dependen de la estimulación de FSH, están inhibidas. Como consecuencia, en pacientes con SOP la testosterona se encuentra aumentada (testosterona total y/o libre), ya que se sintetiza a partir de la androstendiona. A este resultado contribuyen 2 enzimas ováricas: aromataza y 17-hidroxilasa. Por una parte, la actividad disminuida de la enzima aromataza, responsable de la síntesis de estrógenos a partir de androstendiona en el ovario, contribuye a un aumento relativo de los andrógenos ováricos. Por el contrario, la actividad aumentada de la enzima 17-hidroxilasa favorece el paso de 17-hidroxiprogesterona a androstendiona. El exceso de andrógenos tiene efectos sistémicos implicados en el desarrollo de acné, hirsutismo y obesidad central.

En el tejido adiposo periférico el exceso de andrógenos ováricos experimenta la conversión a estrógenos. El exceso de estrógenos libres estimula la proliferación y la diferenciación endometrial. El efecto proliferativo de los estrógenos sobre el endometrio, sin la acción contrapuesta de la progesterona, es el responsable del riesgo aumentado de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio que presentan las pacientes con SOP.

Como consecuencia del aumento de andrógenos ováricos y de la disminución de la FSH tiene lugar la detención precoz del desarrollo folicular, que impide la ovulación y la progresión a la fase lútea. La maduración prematura del ovocito, que se correlaciona ecográficamente con los numerosos folículos ováricos inmaduros que presentan estas pacientes, supone que el óvulo no será viable para ser fecundado, contribuyendo a la infertilidad asociada al SOP.

En las pacientes con SOP existe un incremento de insulina libre que influye a diferentes niveles. El hiperinsulinismo estimula la síntesis ovárica y suprarrenal de andrógenos, incrementa los pulsos de LH hipofisarios y disminuye la síntesis hepática de globulina transportadora de las hormonas sexuales (SHBG). A su vez, el déficit de proteína transportadora favorece aún más la elevación de testosterona y estradiol libres. No obstante, el hiperinsulinismo tiene influencia más allá de la esfera ginecológica. Se ha relacionado con la intolerancia a la glucosa y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, un perfil lipídico aterogénico (aumento del colesterol total, del LDL y los triglicéridos, más reducción del colesterol HDL y la apolipoproteína A), el aumento de la grasa abdominal visceral y la alteración de los marcadores inflamatorios: disminución de la fibrinólisis, aumento del cociente entre neutrófilos/linfocitos e incremento de IL-6 y PCR, entre otros. Por lo tanto, el SOP provoca un estado proinflamatorio, prediabetes tipo 2 y proenfermedad cardiovascular.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SOP son variables, numerosas y tienen implicaciones sistémicas (tabla 2). Sin embargo, las 3

Tabla 2 – Manifestaciones clínicas asociadas al síndrome del ovario poliquístico

Manifestaciones clínicas	
Dermatológicas	Hirsutismo, acné, alopecia, acantosis nigricans
Ginecológicas	Oligoamenorrea, infertilidad, hiperplasia y cáncer endometrial
Endocrinológicas	Hiperandrogenismo, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, síndrome metabólico
Cardiovasculares	Hipertensión, dislipidemia, enfermedad coronaria
Gastrointestinal	Esteatohepatitis no alcohólica
Pulmonar	Apnea obstructiva del sueño
Psiquiátricas	Depresión, ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria

manifestaciones esenciales y diagnósticas de SOP son: hiperandrogenismo, anovulación crónica y evidencia ecográfica de ovarios poliquísticos. La tríada clínica se inicia a los 2-3 años de la menarquia, a la que se añade el desarrollo de la obesidad androide. Con la edad, se irán sumando otras manifestaciones clínicas, como el aumento del riesgo cardiovascular.

Hiperandrogenismo

El hiperandrogenismo es el único criterio obligatorio para el diagnóstico de SOP y también en el que los dermatólogos tenemos un papel más relevante tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. Los signos clínicos incluyen el hirsutismo, el acné, la seborrea y la alopecia.

Hasta el 60% de las pacientes con SOP presentarán hirsutismo, que se define como la presencia de pelo corporal en áreas dependientes de andrógenos¹⁴. Se observa especialmente en labio superior, barbilla, areola mamaria, región preesternal, región central y alta de la espalda y parte inferior del abdomen. Las pacientes con SOP presentan un hirsutismo moderado de progresión lenta sin signos de virilización grave. La progresión rápida o el desarrollo de signos clínicos como clitoromegalia o cambios en el tono de voz son muy poco frecuentes y nos obligan a descartar un tumor secretor de andrógenos. Es frecuente en el SOP que el hirsutismo empeore con el aumento ponderal¹⁵.

La valoración del grado de hirsutismo es compleja dada la gran variabilidad étnica. En la clínica se utiliza la escala de Ferriman-Gallwey (fig. 1). En esta escala se asigna un valor de 1 a 4 a la densidad del pelo terminal en cada una de las 9 áreas de referencia. Las pacientes con SOP obtienen puntuaciones alrededor de 12-15. Lógicamente, el gran problema de esta escala es que depende de la valoración subjetiva del observador.

El acné se considera un signo de hiperandrogenismo en las pacientes con SOP. En este sentido, entre el 19-37% de las mujeres con acné moderado-grave cumplen criterios de SOP¹⁶. Clínicamente predominan las lesiones inflamatorias localizadas en la región inferior de la cara, el cuello y la parte superior del tórax. En este sentido, se ha de sospechar un SOP en pacientes con acné que aparece o persiste en la edad adulta y que es refractario al tratamiento convencional.

La alopecia androgenética es otro signo de hiperandrogenismo que pueden presentar las pacientes con SOP. Bajo la influencia androgénica el folículo terminal evoluciona a folículo velloso y disminuye la proporción de folículos en anágeno. La disminución de la densidad capilar tiene lugar sobre todo en la parte central del cuero cabelludo con preservación de la línea de implantación frontal. La escala de Ludwig se utiliza en mujeres para valorar la gravedad de la

alopecia (fig. 2). Sin embargo, en algunos casos la alopecia en el SOP puede seguir el patrón de alopecia androgenética masculina (receso bitemporal y disminución de densidad en vértex)¹⁷. A pesar de que el SOP es la alteración hormonal que con mayor frecuencia se asocia a la alopecia androgenética femenina¹⁸, en las series publicadas su prevalencia es baja, de entre el 3,2 y el 12,5% según las series^{19,20}.

A pesar de que las 3 manifestaciones clínicas anteriores traduzcan un hiperandrogenismo subyacente, los niveles séricos de andrógenos no parecen correlacionar con el grado de hirsutismo, acné o alopecia. Parece que es la sensibilidad del receptor la que tiene un papel más determinante en la gravedad de la clínica²¹. Esto explica por qué muchas mujeres con hirsutismo o acné no presentan alteraciones analíticas. En los 3 procesos existe un aumento de la actividad de la enzima 5- α -reductasa, que está activada por los andrógenos, la insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1²². La heterogeneidad de la enzima 5- α -reductasa (isoenzimas tipo 1 y 2) explica los diferentes efectos dermatológicos de los andrógenos. La isoenzima 1 está presente en la glándula sebácea, mientras que la isoenzima 2 se encuentra en el folículo piloso.

En la mujer adulta, hirsutismo, acné y alopecia son buenos sustitutos del hiperandrogenismo bioquímico y se deben considerar como indicadores de una producción excesiva de andrógenos. Sin embargo, en la adolescencia el acné es muy frecuente y con frecuencia reversible, mientras que la alopecia es poco frecuente y generalmente se debe a otras causas, por lo que solo el hirsutismo se debe considerar como un sustituto del hiperandrogenismo bioquímico²³.

Dentro de las manifestaciones cutáneas también pueden observarse signos asociados a la resistencia insulínica, como la acantosis nigricans, la striae distensae y los acrochordons.

Anovulación crónica

La disfunción menstrual se inicia poco después de la menarquia, que en algunos casos se puede retrasar, y mejora más allá de los 40 años. Las irregularidades menstruales con ciclos anovulatorios y duración variable de los mismos son frecuentes durante los 2-3 primeros años posmenarquia debido a la inmadurez del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. Sin embargo, si la oligoamenorrea persiste pasado ese tiempo se ha de estudiar una alteración ovárica o adrenal. En el SOP las pacientes presentan una anovulación que se caracteriza por: 1) unas gonadotropinas normales, y 2) un test de gestágenos positivo. El test de gestágenos es positivo cuando las pacientes tienen la menstruación tras la administración exógena de progesterona. La anovulación se traduce en la clínica con una oligoamenorrea o amenorrea, a pesar de que un 30% de las pacientes con SOP pueden tener ciclos

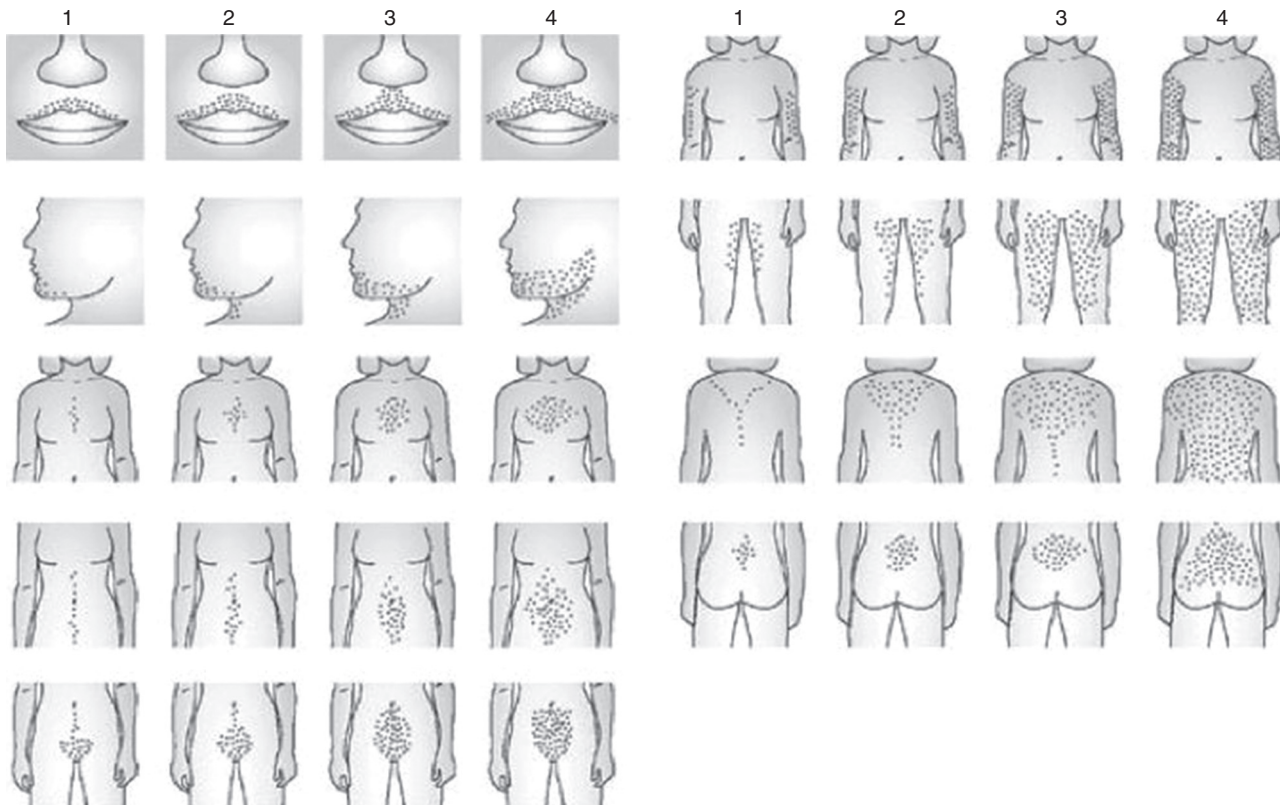


Figura 1 – Escala de Ferriman-Gallwey para la valoración del hirsutismo.

No patológico: < 8.

Hirsutismo leve: 8-11.

Hirsutismo moderado: 12-19.

Hirsutismo grave: > 20.

normales. Se define oligomenorrea como el hecho de tener $\leq 6-8$ reglas al año, y amenorrea, la ausencia de menstruación durante ≥ 3 meses. La anovulación tiene como consecuencia la infertilidad; de hecho, el SOP es la primera causa de infertilidad anovulatoria.

Otra consecuencia de la anovulación es la hiperplasia endometrial y el riesgo aumentado de adenocarcinoma endometrial. En el SOP el endometrio prolifera durante más tiempo por secreción continua de estrógenos y sin compensación de progesterona, que es necesaria para inhibir la proliferación y promover la diferenciación secretora del endometrio²⁴. Otras alteraciones hormonales asociadas al SOP (hiperinsulinemia, elevación del factor de crecimiento insulínico tipo 1, obesidad, hiperandrogenismo) contribuyen a la proliferación del endometrio y se asocian de forma independiente al riesgo aumentado de cáncer²⁵. Además, estas pacientes presentan más riesgo de osteoporosis y más complicaciones durante la gestación en forma de diabetes gestacional, preeclampsia y abortos recurrentes.

Hallazgos ecográficos en el síndrome del ovario poliquístico

Las pacientes con SOP tienen unos ovarios grandes (tamaño > 10 ml) y/o con ≥ 12 quistes de unos 2-9 mm de diámetro en su interior, de disposición periférica²⁶. También se observa un aumento del estroma del ovario. En las últimas guías se

recomienda aumentar el umbral a ≥ 25 quistes, dado que los equipos ecográficos actuales son mucho más sensibles²⁷. Por el contrario, si se realiza la ecografía transabdominal, la sensibilidad para detectar quistes disminuye, por lo que el volumen ovárico puede ser el único criterio utilizado para el diagnóstico²⁸. Es importante recordar que a pesar de que los hallazgos ecográficos son característicos, no son imprescindibles para el diagnóstico. Se ha demostrado que la resistencia insulínica, el hiperandrogenismo y las modificaciones de SHBG están relacionadas con el desarrollo de la morfología poliquística del ovario, incluso en pacientes con ciclos menstruales ovulatorios²⁹.

A partir de los criterios diagnósticos de Rotterdam, se definen 4 fenotipos diferentes de SOP que traducen la variabilidad que presentan estas pacientes en la clínica (tabla 3)⁴. Llama la atención que la forma de presentación más frecuente es la grave, que desarrolla todas las alteraciones que caracterizan al SOP.

Comorbilidades

Las pacientes con SOP tienen un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, obesidad³⁰, síndrome metabólico³¹, enfermedad cardiovascular³², apnea obstructiva del sueño³³, esteatohepatitis no alcohólica³⁴ y enfermedades psiquiátricas,

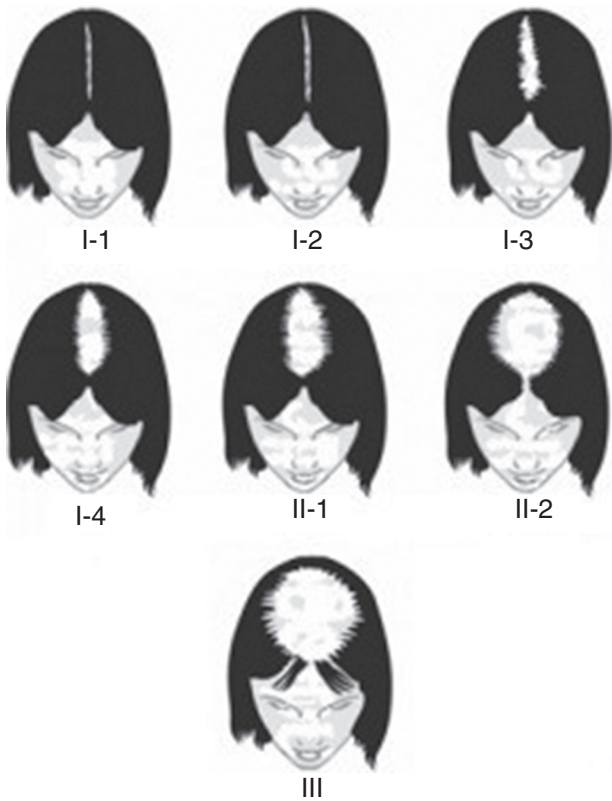


Figura 2 – Escala de Ludwig para la valoración de la alopecia androgenética femenina.

concretamente depresión, ansiedad y trastornos de la conducta alimentaria³⁵.

Exploraciones complementarias en la valoración del síndrome del ovario poliquístico

Se recomienda realizar una analítica con determinaciones hormonales para descartar otras causas de oligomenorrea y/o hiperandrogenismo. La testosterona total, la testosterona libre y el índice de andrógenos libres suelen estar elevados en el SOP. Sin embargo, la elevación suele ser moderada, con valores de testosterona total < 200 ng/dl. La determinación de testosterona libre se considera más sensible que la testosterona total para establecer la existencia de un exceso de andrógenos¹⁵. La androstendiona, como andrógeno ovárico que es, también suele estar elevada. Por contrapartida, los andrógenos suprarrenales, la dehidroepiandrosterona-sulfato y la 17-OH-progesterona

Tabla 4 – Alteraciones analíticas características del síndrome del ovario poliquístico

Determinación	Resultado
Testosterona total	Elevada (pero < 200 ng/dl)
Índice de andrógenos libres	Elevado (5-30)
Androstendiona	Elevada
Dehidroepiandrosterona-sulfato	Normal o discreta elevación
17-OH progesterona	Normal
Globulina transportadora de hormonas sexuales	Disminuida
LH/FSH	Normal o elevado (1-2,5)
Prolactina	Normal o discreta elevación
Glucosa/insulina basal	Normal o elevada
Cortisol	Normal
Perfil lipídico	Normal o dislipidemia

suelen ser normales. Sin embargo, hasta en el 35% de las pacientes la dehidroepiandrosterona-sulfato puede encontrarse discretamente elevada³⁶. La síntesis hepática de SHBG está disminuida. El cociente LH/FSH puede ser normal, pero también puede invertirse, llegando a ser > 2,5. La prolactina, que se debe solicitar para el estudio de la oligomenorrea, suele ser normal o discretamente elevada. El cortisol, que se debe solicitar para el estudio del hirsutismo, será normal.

Otros marcadores de resistencia insulínica pueden estar alterados con elevación discreta de la glucosa basal y/o la insulina basal. También se recomienda solicitar un perfil lipídico para detectar alteraciones en el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos (tabla 4).

Vale la pena hacer hincapié en que la analítica debe realizarse la primera semana tras la menstruación, que corresponde a la fase folicular. En caso de pacientes que presenten amenorrea, la analítica debe realizarse cuando la duración de la misma sea superior a los 2 meses.

Diagnóstico diferencial del síndrome del ovario poliquístico

Siempre deberán excluirse otras enfermedades que pueden cursar con hiperandrogenismo y/o anovulación, como la hiperplasia adrenal congénita, el síndrome de Cushing y los tumores secretores de andrógenos. Para ello será fundamental la valoración clínica y las exploraciones complementarias, especialmente la analítica sanguínea.

En pacientes que consultan por amenorrea siempre debe descartarse en primer lugar un embarazo. También se debe descartar fallo ovárico precoz, que cursará con elevación de las hormonas hipofisarias FSH y LH, y estradiol

Tabla 3 – Fenotipos de síndrome del ovario poliquístico basados en los criterios de Rotterdam

Fenotipo	Prevalencia	Manifestaciones clínicas
PCOS grave	61	Irregularidades menstruales, ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia
Hiperandrogenismo y anovulación crónica	7	Irregularidades menstruales, ovarios normales, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia
PCOS ovulatorio	16	Menstruaciones normales, ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia
PCOS leve	16	Irregularidades menstruales, ovarios poliquísticos, elevación leve de andrógenos séricos, insulinemia normal

disminuido. Otra causa de amenorrea es la hiperprolactinemia y el hipotiroidismo.

En pacientes que consultan por hirsutismo debemos descartar una hiperplasia suprarrenal congénita parcial que cursará con una 17-OH-progesterona muy elevada (en general, > 11 nmol/l), un síndrome de Cushing, en el que estará elevado el cortisol sérico, urinario y en saliva, y, en último lugar, un tumor virilizante ovárico o suprarrenal, donde es característico encontrar elevadas la testosterona total (en general, > 200 ng/ml orienta hacia origen ovárico), la dehidroepiandrosterona-sulfato (en general, > 700 µg/ml orienta hacia origen suprarrenal) y la androstendiona³⁷.

Tratamiento

A pesar de que las pacientes con SOP acuden a la consulta de Dermatología con preocupaciones cutáneas, es esencial saber asesorar a las pacientes respecto a otras manifestaciones clínicas que presentan en la esfera ginecológica y/o metabólica. El tratamiento del SOP exige un enfoque multidisciplinar que incluye cambios en el estilo de vida, el tratamiento tópico dermatológico y el tratamiento farmacológico hormonal y no hormonal.

Cambios en el estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida constituyen la base del tratamiento para las pacientes con SOP con sobrepeso u obesidad. Estos consisten en seguir una dieta hipocalórica con restricción de glúcidos y realizar ejercicio físico.

La obesidad juega un papel importante al perpetuar las alteraciones hormonales que caracterizan al SOP, como la resistencia insulínica y el aumento de la producción de andrógenos. Por tanto, la pérdida de peso en estas pacientes se ha demostrado efectiva para interrumpir este círculo vicioso, restableciendo la ovulación y normalizando los niveles de insulina y testosterona en pacientes con SOP³⁸. Además, puede reducir el riesgo de desarrollo de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Se ha demostrado que una reducción de peso del 5% es capaz de restablecer la regularidad de las menstruaciones y mejorar la respuesta a los fármacos inductores de la ovulación³⁹.

Sin embargo, desde el punto de vista cutáneo no hay suficiente evidencia para asegurar que la pérdida de peso mejore el hirsutismo o el acné que presentan las pacientes⁴⁰. Por lo tanto, mientras no se disponga de mayor evidencia clínica, deberíamos promover los cambios en el estilo de vida de nuestras pacientes.

Tratamientos tópicos

La depilación láser es el tratamiento de elección para el hirsutismo. Sin embargo, existen pocos estudios que valoren la eficacia en las pacientes con SOP en comparación con la población general. La evidencia, además, es controvertida, con estudios que proponen que las pacientes con SOP experimentan una menor reducción del vello que las pacientes sin SOP⁴¹, mientras que en otros no se observan diferencias en la respuesta al tratamiento láser entre los 2 grupos⁴².

Eflornitina se ha demostrado eficaz para reducir la masa y la longitud del vello durante el tratamiento en monoterapia⁴³. En un estudio aislado también demostró aumentar la eficacia de la depilación láser cuando se realizaban en combinación respecto a la depilación láser como único tratamiento⁴⁴. Es importante informar a las pacientes de que la inhibición de la enzima ornitina descarboxilasa, responsable de la inhibición del crecimiento del vello, es reversible, por lo que su efecto no se mantiene si se suspende el tratamiento.

Para el tratamiento de la alopecia androgenética el tratamiento de elección es minoxidil. La aplicación tópica a una concentración del 5% se ha demostrado más efectiva que al 2%⁴⁵. Sin embargo, no existen estudios que valoren la eficacia de minoxidil exclusivamente en pacientes con SOP.

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales (AO) tienen un papel primordial en el tratamiento farmacológico del SOP para el manejo del hiperandrogenismo y las alteraciones menstruales en pacientes sin deseo gestacional.

Su mecanismo de acción se basa en la supresión de la secreción de andrógenos ováricos por inhibición de las gonadotropinas, evitando el desarrollo de las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo. Además, la exposición diaria de progesterona previene el efecto proliferativo endometrial de los estrógenos que tiene lugar en el SOP. También consiguen aumentar la SHBG y, por tanto, disminuir la testosterona libre. Los niveles de SHBG disminuyen si se encuentran elevados la insulina, el factor de crecimiento insulínico tipo 1, los andrógenos y la TSH, mientras que aumentan por efecto de la hormona del crecimiento, los estrógenos y la tiroxina. Los AO también inhiben la producción de andrógenos suprarrenales. Los AO administrados por vía transdérmica o intravaginal no tienen la misma potencia antiandrogénica, al eludir el metabolismo hepático responsable de la síntesis de SHBG¹⁵.

Sin embargo, los AO tienen efectos negativos sobre la sensibilidad a la insulina, el metabolismo de los hidratos de carbono y el metabolismo lipídico. Estos efectos dependen de la dosis de estrógenos y de la androgenicidad de la progesterona.

Los AO están relacionados con un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso en todas las usuarias, sobre todo en obesas. Otros factores de riesgo para trombosis son: tabaquismo, edad > 35 años, historia personal de migraña, historia familiar de antecedentes trombóticos o parto reciente. Además, la probabilidad de TEP es mayor durante el primer año de tratamiento con AO y al reiniciar el tratamiento después de un descanso de 4 semanas.

Elección del anticonceptivo oral

El tratamiento con AO se suele iniciar con preparados que contienen una dosis baja de etinilestradiol (20 mcg) combinada con progesterona. En las pacientes con SOP se recomienda utilizar los gestágenos con menor actividad androgénica. En la [tabla 5](#) se enumeran ordenados de mayor a menor actividad antiandrogénica los gestágenos más utilizados.

Tabla 5 – Gestágenos con menor actividad androgénica ordenados de mayor a menor potencia

Acetato de ciproterona
Dienogest
Drospirenona
Acetato de clormadinona

Dosis altas de etinilestradiol (30-35 mcg) pueden ser necesarias para una mejor supresión de andrógenos ováricos y un mejor manejo de los síntomas de hiperandrogenismo. La alta incidencia de eventos tromboticos con la asociación de 35 mg de etinilestradiol y 2 mg de acetato de ciproterona motivó la redacción de una revisión europea que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó en 2013. Según esta, el uso de dicha asociación queda reservado para el tratamiento del acné moderado-grave dependiente de andrógenos y/o del hirsutismo grave. Quedó excluida la anticoncepción como indicación terapéutica, dado que existen otras asociaciones con mejor perfil de efectos secundarios.

Efecto de los AO sobre el hirsutismo: a pesar de que existe evidencia suficiente como para afirmar que los AO disminuyen el vello en pacientes con SOP, la magnitud de la disminución en la puntuación de la escala Ferriman-Gallwey varía según los estudios desde 1,84⁴⁶ a -7,2⁴⁷. Tampoco hay suficiente evidencia para recomendar unos preparados de estrógeno y gestágenos respecto a otros, a pesar de existir en algunos estudios una ventaja a largo plazo de los AO que contienen progestágenos con efecto antiandrogénico, como el acetato de ciproterona⁴⁸.

Efecto de los AO sobre el acné: los AO mejoran el acné en comparación con placebo en los 9 estudios que se recogen en un metaanálisis Cochrane⁴⁹. La mejoría tiene lugar tanto en el número de lesiones inflamatorias como en las no inflamatorias. Sin embargo, las diferencias clínicas entre los diferentes preparados son difíciles de interpretar. No obstante, al igual que ocurre con el hirsutismo, en estudios aislados parece observarse una superioridad de los preparados que contienen gestágenos con efecto antiandrogénico, como drospirenona⁵⁰.

Es importante informar a las pacientes de que por lo menos harán falta entre 3 y 6 meses para poder observar cambios clínicos. De hecho, la valoración de la respuesta al tratamiento en los ensayos clínicos tiene lugar hasta 2 años después de iniciar el tratamiento con AO.

Antiandrógenos

Todos los fármacos antiandrogénicos son teratogénicos, por lo que siempre deben administrarse en pacientes sin deseo gestacional, en asociación a AO y sabiendo que la prescripción está fuera de ficha técnica.

Espironolactona

Es un diurético ahorrador de potasio cuya acción antiandrogénica depende de la inhibición competitiva dependiente de dosis que ejerce sobre el receptor androgénico y la 5- α -reductasa. La dosis puede variar según la tolerancia desde 25 hasta 200 mg al día, administrados en una o 2 dosis. Existe el riesgo de hiperpotasemia, especialmente en pacientes en tratamiento con otros ahorradores de potasio, suplementos de

potasio, o que presenten insuficiencia renal o hepática, o diabetes mellitus. Por ello, la administración de este fármaco requiere la monitorización de electrolitos y la función renal. También es importante monitorizar la tensión arterial e interrogar sobre signos de hipotensión. Otros posibles efectos secundarios son la cefalea y la mastalgia.

Finasterida

Es un inhibidor de la 5- α -reductasa que bloquea la conversión de testosterona al potente andrógeno dihidrotestosterona. La dosis recomendada en mujeres es de 2,5-5 mg/día⁵¹. Como efectos secundarios, puede provocar xerosis, disminución de la libido y cefalea.

Flutamida

Inhibidor androgénico que tiene indicación para el bloqueo androgénico en pacientes con cáncer de próstata irreseccable. La dosis recomendada es de 250 mg/día; sin embargo, dosis menores (62,5-125 mg/día) pueden tener efectos similares con un menor tasa de efectos secundarios^{52,53}. Existe el riesgo de hepatitis tóxica, por lo que se recomienda un seguimiento periódico de la función hepática.

Acetato de ciproterona

Es un derivado de la progesterona al que se le conocen propiedades antiandrogénicas. Se prescribe para bloquear la acción de la dihidrotestosterona y su efecto sobre los receptores de andrógenos. Además, ejerce un feedback negativo sobre la síntesis hipotalámica de LH, testosterona y androstendiona. La dosis recomendada es 100 mg/día, administrados del día 1 al 10 del ciclo menstrual, en asociación a un AO combinado desde el día 1 al 21 de cada mes. En mujeres posmenopáusicas o histerectomizadas la dosis será de 25-50 mg/día durante 21 días, seguido de 7 días de descanso.

Efecto de los antiandrógenos sobre el hirsutismo: un metaanálisis comparando antiandrogénicos en pacientes con hirsutismo demostró que todos los grupos de tratamiento mostraban mejoría clínica respecto a placebo⁴⁶. Los estudios evidencian que los antiandrógenos solos o las combinaciones AO/espironolactona, AO/metformina y flutamida/metformina son superiores a AO o metformina en monoterapia^{54,55}.

Efecto de los antiandrógenos sobre el acné: a pesar de que el metaanálisis Cochrane concluyó que el tamaño de las muestras era demasiado pequeño para determinar la eficacia de espironolactona en el acné⁴⁹, varios estudios aislados parecen demostrar que es efectiva en esta afección⁵⁶, especialmente en asociación a AO⁵⁷. También es eficaz flutamida en combinación con AO⁵⁸.

Efecto de los antiandrógenos sobre la alopecia: espironolactona, finasterida y acetato de ciproterona se utilizan con buenos resultados para el tratamiento de la alopecia femenina, aunque no han sido evaluados concretamente en el contexto del SOP^{59,60}. Dutasterida también se ha utilizado en alopecia androgenética con resultados algo superiores a finasterida⁶¹.

Metformina

Se trata de un antidiabético oral de utilidad en el SOP, dado que consigue un aumento de la sensibilidad periférica a la insulina

circulante y una disminución de la síntesis de LH, androsterona y testosterona. Además, mejora el índice de masa corporal, regula el ciclo menstrual, favorece la ovulación y disminuye el riesgo de aborto⁶². A pesar de que las pacientes obesas y con resistencia insulínica establecida son las que más se van a beneficiar del tratamiento, la metformina también está indicada en pacientes con SOP sin sobrepeso.

La metformina puede asociarse a un AO para obtener una mayor respuesta. Frente a los AO, tiene la ventaja de que en pacientes con deseo gestacional no es necesario suspenderla hasta que se confirme el embarazo.

Los efectos secundarios gastrointestinales (distensión abdominal, diarrea, etc.) son muy frecuentes y pueden ser causa de abandono del tratamiento. Por ello se recomienda alcanzar la dosificación recomendada de forma progresiva. Esto es, iniciar el tratamiento a dosis de 425 mg/día e ir aumentándola progresivamente de forma semanal hasta alcanzar la dosis recomendada de 850 mg/12 h en el periodo de un mes. Otros efectos secundarios habituales son cefalea, flushing, mialgia y debilidad muscular, entre otros. Puede reducir los niveles de vitamina B₁₂.

Hay que tener presente que la insuficiencia renal es una contraindicación absoluta, dado que existe riesgo de desarrollar una acidosis láctica. El riesgo de presentar esta complicación también aumenta en situaciones clínicas como la insuficiencia cardiaca, respiratoria o la sepsis, por lo que debe suspenderse de forma temporal. Teniendo en cuenta estas observaciones, se puede considerar un fármaco seguro, incluso a largo plazo. Se recomienda realizar por lo menos de forma anual un control analítico especialmente orientado al control de la serie roja y la función renal.

La metformina es capaz de restablecer la regularidad de los ciclos menstruales y puede inducir la ovulación. Ha demostrado aumentar la tasa de embarazo clínico respecto a placebo en pacientes con SOP, a pesar de no observarse cambios en la tasa de nacidos vivos⁶³.

La evidencia disponible parece apoyar su eficacia para el tratamiento del acné, el hirsutismo y la acantosis nigricans, a pesar de que es limitada e inconsistente, e incluso existen estudios que demuestran que podría ser nula. Por lo tanto, a pesar de que es útil para las alteraciones glucémicas y metabólicas y para mejorar las alteraciones menstruales, metformina es menos efectiva que los AO y antiandrógenos para tratar el hirsutismo y el acné^{64,65}.

De forma similar a los AO, la mejoría clínica tarda aproximadamente 6 meses en evidenciarse. Concretamente en el caso de la metformina, el tratamiento debe mantenerse a medio-largo plazo para obtener el máximo beneficio tanto en la mejoría de los síntomas derivados del exceso de andrógenos como para conseguir modificar los marcadores de riesgo cardiovascular. Por ello, se debe plantear una duración mínima de aproximadamente 2 años.

Otros fármacos de utilidad en el contexto de la paciente con síndrome del ovario poliquístico

Tratamiento de la infertilidad en el síndrome del ovario poliquístico

Las pacientes con deseo gestacional pueden aumentar las posibilidades de embarazo si se administra clomifeno o

letrozol como inductores de la ovulación. En algunos casos, será necesaria la fecundación in vitro.

Tratamiento de la anovulación

La progesterona administrada de forma cíclica regula los ciclos y protege el endometrio contra los efectos de los estrógenos sin oposición gestagénica.

Isotretinoína

En pacientes con acné moderado-grave está indicado el tratamiento con isotretinoína, independientemente de que presenten o no un SOP. A pesar de que estas pacientes se benefician del tratamiento igual que las demás personas con acné, en el SOP está descrita una mayor tasa de recurrencias tras haber completado el tratamiento⁶⁶.

Estatinas

Las estatinas han demostrado disminuir los niveles de testosterona tanto en monoterapia como en combinación con AO. Sin embargo, no tienen efecto sobre las reglas, la ovulación, el hirsutismo o el acné⁶⁷.

Conclusiones

El SOP es una enfermedad multidisciplinar en la que los dermatólogos tenemos un papel importante tanto en el diagnóstico como en el manejo de las pacientes afectas.

El diagnóstico se basa en criterios sencillos y de fácil aplicación en la clínica, a excepción de la ecografía ovárica.

Además de las manifestaciones cutáneas, las pacientes con SOP tienen morbilidad ginecológica que se traduce especialmente en infertilidad y un aumento del riesgo cardiovascular incluso a pesar de que no estén obesas.

Hay que tener presente que el SOP muestra una gran heterogeneidad clínica y biológica. El tratamiento debe enfocarse según la sintomatología que presenta cada paciente y teniendo muy en cuenta sus preferencias y necesidades, que pueden variar a lo largo de su vida.

Tras informar a la paciente del diagnóstico y de las implicaciones actuales y futuras, se deben recomendar cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio físico) y tratamientos tópicos según la demanda dermatológica de la persona.

El tratamiento sistémico se debería asociar al tópico si a los 6 meses las medidas cosméticas obtienen una respuesta subóptima. Si las manifestaciones cutáneas son muy importantes se podrían iniciar simultáneamente.

En las pacientes sin deseo gestacional se pueden plantear 3 opciones terapéuticas que se pueden recomendar en monoterapia o en asociación: los AO combinados, los antiandrógenos y los insulinosensibilizantes. En las pacientes con deseo gestacional, la metformina sería la única posibilidad de tratamiento a asociar a los tratamientos tópicos.

En conclusión, los dermatólogos deben conocer, evaluar y tratar esta alteración endocrina frecuente en mujeres. La identificación de estas pacientes, que pueden pasar desapercibidas en la consulta diaria, puede suponer un cambio en el enfoque terapéutico y la derivación a nuestros compañeros endocrinólogos y ginecólogos, que tratarán precozmente otros

problemas clínicamente menos evidentes pero que afectan a las pacientes a corto y largo plazo.

Financiación

Las autoras no han recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2745-9.
- Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists. Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:847.e1-847.e15.
- Stein FI, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-91.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41-7.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-45.
- March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25:544-51.
- Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG.* 2006;113:1210-7.
- Azziz R, Kashar-Miller MD. Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 5:1303-6.
- Dasgupta S, Reddy BM. Present status of understanding on the genetic etiology of polycystic ovary syndrome. *J Postgrad Med.* 2008;54:115-25.
- Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, Cara JF, Cuttler L, Levitsky LL, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: Evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1328-33.
- Eisner JR, Barnett MA, Dumesic DA, Abbott DH. Ovarian hyperandrogenism in adult female rhesus monkeys exposed to prenatal androgen excess. *Fertil Steril.* 2002;77:167-72.
- Robinson JE, Forsdike RA, Taylor JA. In utero exposure of female lambs to testosterone reduces the sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone neuronal network to inhibition by progesterone. *Endocrinology.* 1999;140:5797-805.
- Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: Indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:165-72.
- Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: Clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;30:459-70.
- 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. *Endocr Pract.* 2015;21:1291-300.
- Borgia F, Cannavo S, Guarneri F, Cannavo SP, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol.* 2004;84:201-4.
- Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3 Suppl):S70-80.
- Herskovitz I, Tosti A. Female pattern hair loss. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11:e9860.
- Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2-6.
- Hong JS, Kwon HH, Park SY, Jung JY, Yoon JY, Min S, et al. Cutaneous manifestations of the subtypes of polycystic ovary syndrome in Korean patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:42-7.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000;21:363-92.
- Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: Clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol.* 2002;16:275-84.
- Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:201.e1-5.
- Dockerty MB, Jackson RL. The Stein-Leventhal syndrome: Analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1957;73:161-73.
- Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:235-44.
- Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: International consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003;9:505-14.
- Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: A task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2014;20:334-52.
- Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: International consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003;9:505-14.

29. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF Jr, Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: Insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4343-50.
30. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:162-8.
31. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;106:131-7.
32. De Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: A systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17:495-500.
33. Ehrmann DA. Metabolic dysfunction in PCOS: Relationship to obstructive sleep apnea. *Steroids.* 2012;77:290-4.
34. Hossain N, Stepanova M, Afendy A, Nader F, Younossi Y, Rafiq N, et al. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:479-84.
35. Veltman-Verhulst SM, Boivin J, Eijkemans MJ, Fauser BJ. Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Hum Reprod Update.* 2012;18: 638-51.
36. Carmina E. Ovarian and adrenal hyperandrogenism. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092:130-7.
37. Ibáñez L, Marcos F M.V.. Hiperandrogenismo. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2011;1:76-86.
38. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995;10:2705-12.
39. Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril.* 1999;71:319-22.
40. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7:CD007506.
41. McGill DJ, Hutchison C, McKenzie E, McSherry E, Mackay IR. Laser hair removal in women with polycystic ovary syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60:426-31.
42. Taylor M, Gonzalez M. Hyperandrogenism does not predispose patients to photoepilation treatment failure: A single-center review. *J Cosmet Dermatol.* 2010;9:169-73.
43. Wolf JE Jr, Shander D, Huber F, Jackson J, Lin CS, Mathes BM, et al. Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. *Int J Dermatol.* 2007;46:94-8.
44. Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H. A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:54-9.
45. Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, Dunlap F, Kantor I, Pandya AG, et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:541-53.
46. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD010334.
47. Porcile A, Gallardo E. Long-term treatment of hirsutism: Desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives. *Fertil Steril.* 1991;55:877-81.
48. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2012;98:1053-9.
49. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD004425.
50. Thorneycroft IH, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis.* 2004;74:123-30.
51. Bayram F, Muderris II, Güven M, Kelestimur F. Comparison of high-dose finasteride (5 mg/day) versus low-dose finasteride (2.5 mg/day) in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:467-71.
52. Muderris II, Bayram F, Guven M. Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide (62.5 mg/day). *Gynecol Endocrinol.* 2000;14:38-41.
53. Muderris II, Bayram F. Clinical efficacy of lower dose flutamide 125 mg/day in the 125 mg/day in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest.* 1999;22:165-8.
54. Mazza A, Fruci B, Guzzi P, D'Orrico B, Malaguarnera R, Veltri P, et al. In PCOS patients the addition of low-dose spironolactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:132-9.
55. Ganie MA, Khurana ML, Nisar S, Shah PA, Shah ZA, Kulshrestha B, et al. Improved efficacy of low dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A six month, open label randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3599-607.
56. Muhlemann MF, Carter GD, Cream JJ, Wise P. Oral spironolactone: An effective treatment for acne vulgaris in women. *Br J Dermatol.* 1986;115:227-32.
57. Krunic A, Ciurea A, Scheman A. Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:60-2.
58. Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: A randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 1994;61:281-7.
59. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol.* 2005;152:466-73.
60. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini BM, Tosti A. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Arch Dermatol.* 2006;142:298-302.
61. Olszewska M, Rudnicka L. Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. *J Drugs Dermatol.* 2005;4:637-40.
62. Weickert MO, Hodges P, Tan BK, Randevo HS. Neuroendocrine and endocrine dysfunction in the hyperinsulinemic PCOS patient: The role of metformin. *Minerva Endocrinol.* 2012;37:25-40.
63. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD003053.
64. Papanodis R, Dunaif A. The hirsute woman: Challenges in evaluation and management. *Endocr Pract.* 2011;17: 807-18.

-
65. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4565-92.
 66. Cakir GA, Erdogan FG, Gurler A. Isotretinoin treatment in nodulocystic acne with and without polycystic ovary syndrome: Efficacy and determinants of relapse. *Int J Dermatol.* 2013;52:371-6.
 67. 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 2. *Endocr Pract.* 2015;21:1415-26.