

Peitel®

Prednicarbato

EFICACIA TÓPICA SIN EFECTOS SISTÉMICOS



Su potencia se queda en la piel

- Mecanismo de acción: alta afinidad por los receptores glucocorticoides
- Elevada potencia antiinflamatoria
- Bajo efecto atrofogénico



 index s.a.c.i.

 ferrer

www.indexsaci.com.py

Tolerancia a la flutamida en mujeres – Revisión y estudio retrospectivo –

Dra. Fátima Agüero Zaputovich*

Dra. Lourdes González Burgos** Dra. Lorena Pefaur***

*Médica Dermatóloga. Profesor Asistente. Cátedra de Dermatología, Facultad de Ciencias Médicas; Universidad Nacional de Asunción. Directora de DERMALASER. Asunción, Paraguay.

** Médica Dermatóloga. Auxiliar de la Enseñanza. Cátedra de Dermatología, Facultad de Ciencias Médicas; Universidad Nacional de Asunción. Directora Médica de DERMALASER. Asunción, Paraguay.

***Residente de 3er año. Cátedra de Dermatología, Facultad de Ciencias Médicas; Universidad Nacional de Asunción. DERMALASER. Asunción, Paraguay.

Resumen: La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo de conocida efectividad y temida hepatotoxicidad, que ha sido desterrado del arsenal terapéutico de muchos dermatólogos.

El presente artículo presenta nuestro estudio destinado a evaluar la tolerancia clínica y bioquímica a la flutamida por vía oral a bajas dosis en mujeres.

El estudio evaluó 40 mujeres con hiperandrogenismo que recibieron tratamiento con flutamida a dosis entre 100-250 mg/día, constatándose buena tolerancia en el 95% de los casos.

Consideramos que la flutamida a dosis igual o menor a 250 mg/día, es una alternativa dentro del arsenal terapéutico en mujeres con signos de hiperandrogenia, requiriéndose un estricto control laboratorial, sobretodo en los primeros meses de tratamiento.

Palabras clave: flutamida, anti andrógenos, acné, hirsutismo, alopecia.

Abstract: Flutamide is a nonsteroidal antiandrogen known effective and feared because of hepatotoxicity, that has been removed from the armamentarium of many dermatologists.

This paper presents our study to evaluate the clinical and biochemical tolerance to oral flutamide at low doses in women.

The study evaluated 40 women with hyperandrogenism treated with flutamide at doses between 100-250 mg / day, confirming good tolerance in 95% of cases.

We believe that flutamide at doses equal to or less than 250 mg / day is an alternative within the therapeutic arsenal in women with signs of hyperandrogenism, requiring strict laboratory monitoring in the first months of treatment.

Key words: flutamide, androgen antagonists, acne, hirsutism, alopecia.



Dras. Lorena Pefaur, Fátima Agüero y Lourdes González

E-mail: fatima@dermalaser.com.py

Introducción

La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo de conocida efectividad que actúa principalmente a nivel periférico bloqueando a los receptores de andrógenos.

El gran inconveniente que presenta es su conocida y temida hepatotoxicidad, la cual observamos a las dosis habituales indicadas para el cáncer de próstata (750-1000 mg/día), que la ha llevado a ser desterrada del arsenal terapéutico de muchos dermatólogos. Esta hepatotoxicidad, al parecer, se relaciona con la dosis administrada, por lo que existen varios estudios respaldando su uso a dosis consideradas bajas (250-62,5 mg/día)⁽¹⁻⁶⁾.



Figura 1
Paciente tratada con flutamida por acné del adulto

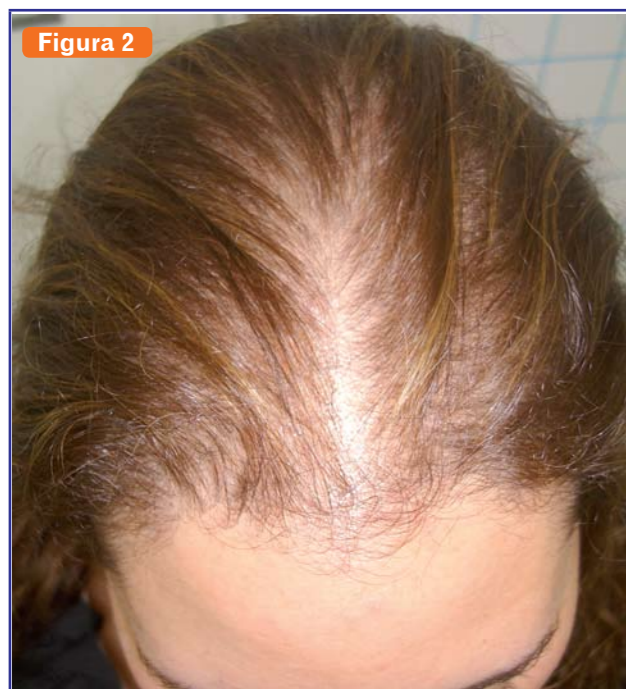
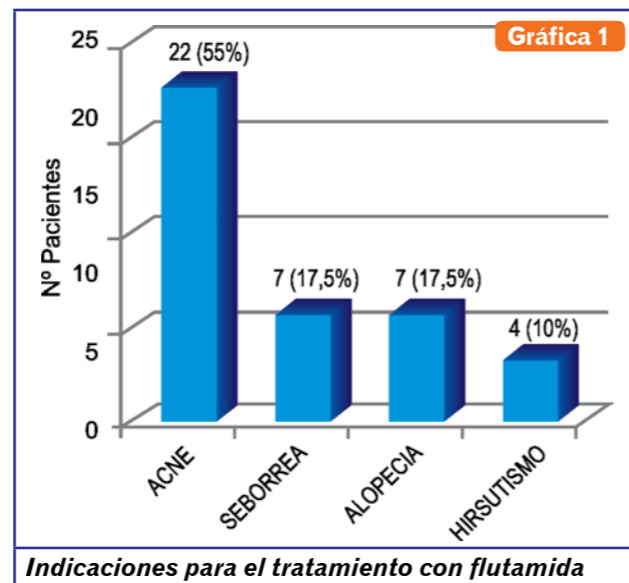


Figura 2
Paciente tratada con flutamida por alopecia en patrón femenino



Figura 3
Paciente tratada con flutamida por seborrea



Indicaciones para el tratamiento con flutamida

Se excluyó a mujeres que recibieron isotretinoína vía oral por ser considerada como una medicación con potencial hepatotóxico, mujeres con riesgo de embarazo y a aquellas que no realizaron controles clínicos y laboratoriales.

Se revisaron los estudios de funcionalidad hepática solicitados al inicio del tratamiento, mensualmente los primeros 3 meses y luego en forma trimestral hasta la finalización del tratamiento.

Se consideró como de **buena tolerancia clínica** a los casos en los que no se presentaron efectos adversos relacionados con la ingesta, y **buena tolerancia bioquímica** en quienes no presentaron alteraciones de enzimas hepáticas evidenciadas en el laboratorio.

Se consideró mala tolerancia clínica a los casos en los que se presentaron efectos adversos relacionados con la ingesta (*náuseas, vómitos, síntomas gastrointestinales*), y mala tolerancia bioquímica a la presencia de alteración de las enzimas hepáticas al laboratorio (*aspartatoamino transferasa (AST) y alaninaamino transferasa (ALT)*) con

valores por encima de los referenciales según el informe del laboratorio.

Resultados

Se documentaron 40 casos de mujeres tratadas con flutamida en un periodo de 3 años por diferentes afecciones (Ver Figuras 1-3 y Gráfica 1):

- acné del adulto 55% (22/40),
- seborrea 17,5% (7/40),
- alopecia en patrón femenino 17,5% (7/40) e
- hirsutismo 10% (4/40).

La edad media de las pacientes fue de 35 años (*rango 27-46 años*).

El promedio de tiempo de tratamiento fue de 8,6 meses (*6 a 18 meses*).

La **tolerancia clínica fue buena en el 100%** de los casos estudiados.

La **tolerancia bioquímica fue buena en el 95%** de los casos (38 *pacientes*), dos *pacientes* (5%) presentaron elevación reversible de enzimas hepáticas, y en ambos casos, la misma estuvo relacionada con un proceso viral concomitante (*a una de ellas a los 6 meses de tratamiento se le diagnosticó dengue y la otra presentó a los 4 meses de tratamiento un síndrome gripal severo*), (Ver Gráfica 2).

La ingesta de flutamida fue suspendida por indicación nuestra ante el síndrome viral presentado y fue reiniciada al mes de cedido el mismo, con controles laboratoriales hepáticos normales, al control mensual ambas *pacientes* volvieron a presentar una leve elevación de las enzimas hepáticas, sin llegar a duplicar los valores de rango, no obstante, se decidió suspender la medicación en forma permanente.

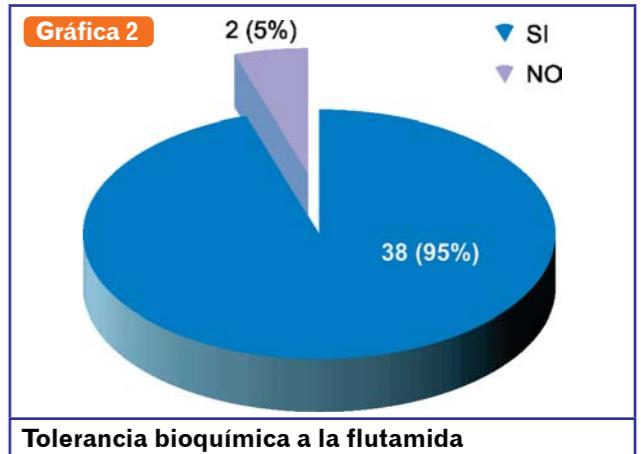
El control laboratorial posterior evidenció normalización de las enzimas hepáticas dosadas. (Ver Tabla 1)

Discusión

El acné, la seborrea, el hirsutismo y la alopecia en patrón femenino son motivos de consulta bastante frecuentes y angustiantes en mujeres.

En algunos casos, estos signos son manifestaciones de alteraciones endocrinológicas que ameritan tratamiento (*síndrome de ovario poliquístico (SOP), tumores ováricos, prolactinomas, alteraciones tiroideas o suprarrenales, por citar algunas de ellas*).

Por otro lado, también podemos encontrarnos con mujeres que no presentan alteraciones laboratoriales o ginecológicas, pero presentan signos sugestivos de hiperandrogenia secundarios a una hiperrespuesta de sus unidades pilosebáceas a niveles circulantes normales de andrógenos. Ante ambas situaciones, *la administración de antiandrógenos es una alternativa efectiva y de cómoda posología*.^(7,8)



Tolerancia bioquímica a la flutamida

Los antiandrógenos actúan como **antagonistas competitivos del receptor androgénico (RA)** del aparato pilosebáceo (*a excepción del finasteride y del dutasteride que actúan inhibiendo la 5- α -reductasa a ese nivel*). Los bloqueantes pueden ser esteroideos (*espironolactona, ciproterona, drospirenona*) o **no esteroideos** como la flutamida.^(8,9)

Entre los antiandrógenos esteroideos, el más utilizado y estudiado es el **acetato de ciproterona**, ya sea en forma aislada (50-100 mg/día) o más frecuentemente en combinación con estrógenos en los anticonceptivos orales (ACO) (2 mg de acetato de ciproterona + 30-35 μ g de etinil estradiol (AC/EE)), combinación que ha sido utilizada con éxito en numerosos estudios demostrando mejorías entre el 50 al 75% de las lesiones de acné.^(4,7-10)

El inconveniente que trae su uso en mujeres adultas está asociado a la aparición de efectos colaterales, siendo el incremento del riesgo de trombosis uno de los más temidos, por ello se encuentra **contraindicado** en mujeres con antecedentes de *enfermedad tromboembólica, cardiopatías y enfermedades genéticas* relacionadas a ella, en *hipertensas, fumadoras* con más de 35 años de edad, *obesas o mujeres con inmovilización prolongada*, así como también lo está en aquellas con *diabetes, antecedentes de cáncer de mama, endometrio o hígado*.

Adicionalmente, la ciproterona trae consigo efectos adversos como: *nauseas, vómitos, mastalgia, sangrado intermenstrual, amenorrea, cefaleas, migrañas, melasma, edemas y aumento de peso, aumento del riesgo de colestiasis y hepatotoxicidad*^(4,5,7,9,11).

No se recomienda su uso por largos periodos de tiempo y en mujeres que lo utilizan por más de 5 años o con infección persistente por virus del papiloma humano, aumenta 1 a 2 veces el riesgo de cáncer cervicouterino^(4,11).

Por este motivo en la actualidad numerosas mujeres recurren a métodos anticonceptivos no hormonales.

Cuando estas mujeres u otras sin riesgo de embarazo (*por ejemplo, aquellas que fueron histerectomizadas*) presentan algún signo de hiperandrogenia como acné, seborrea, hirsutismo o alopecia, y éste es recidivante o refractario

Cambios sucesivos en los valores laboratoriales en pacientes que presentaron elevación de las enzimas hepáticas durante el tratamiento

Pacientes	Valor de enzimas hepáticas AST/ALT* (en UI/L)				
	Pre tratamiento con flutamida	Post cuadro viral	Al mes del cuadro viral	Al mes de reinicio de flutamida	Control post suspensión de flutamida
Paciente 1	17/19	98/52	40/29	75/43	38/30
Paciente 2	18/25	60/48	36/32	56/42	30/28

* AST: Aspartato-aminotransferasa, valor normal: 10-42UI/L, ALT: alanina-aminotransferasa, valor normal: 10-40UI/L.

Tabla 1

a los tratamientos tópicos o ciertos medicamentos por vía oral como los antibióticos o isotretinoína, si es que están indicados, buscan una alternativa hormonal que no implique muchos efectos adversos graves ni pueda alterar su apariencia física.

Perfil de la flutamida

La flutamida es un *potente antagonista no esteroideo de los receptores androgénicos a nivel periférico* y es utilizado generalmente para el tratamiento del cáncer de próstata^(3,7), aunque también se conoce su efectividad para tratar el acné, hirsutismo y alopecia con mejorías de hasta el 80%, especialmente en mujeres con SOP^(1,3,7,9,12).

Carece de acción progestágena y antigonadotrópica, por lo que no presenta los efectos adversos de éstos; el único efecto hormonal de la flutamida sería *disminuir la secreción de andrógenos suprarrenales*: sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) y androstenediona por inhibición enzimática, o por disminución del clearance metabólico del cortisol, lo que aumenta su vida media, frena la producción de corticotropina (ACTH), y por ende disminuye la síntesis de dichos andrógenos^(4,5,7,9,12).

Entre sus efectos adversos se citan: *tensión mamaria, malestar gastrointestinal, oleadas de calor y disminución de la libido*, siendo además imperativo el uso de un método anticonceptivo por el riesgo de feminización del feto masculino. Pero el problema principal de su indicación radica en la *hepatotoxicidad severa*, reportada en un 5% de los pacientes tratados con dosis iguales o mayores a 500 mg/día, habiendo sido por ello prácticamente desterrada del arsenal terapéutico dermatológico por muchos años^(13,14).

Según estudios publicados recientemente, *la flutamida a dosis menores que las citadas anteriormente, entre 62,5 mg/día y 250 mg/día, presenta excelentes mejorías clínicas del acné, hirsutismo y alopecia al mismo tiempo que disminuye el riesgo de hepatotoxicidad*.^(1-6,15-17)

Adalatkhah y colaboradores publicaron en el 2011 un estudio comparativo de la efectividad de la flutamida versus la combinación AC/EE en el tratamiento del acné del adulto, encontrando tras 6 meses de tratamiento, disminución del acné moderado a acné leve en 96% de

las pacientes tratadas con flutamida y 72% de las tratadas con AC/EE. En este estudio en el cual 32 mujeres recibieron flutamida, ninguna de ellas presentó efectos adversos que hayan obligado a suspender la medicación⁽⁴⁾.

En otro estudio publicado en el 2006 por Ibáñez y Zegher, la administración de ACO, flutamida y metformina resultó más efectiva que la administración de ACO en forma aislada en el tratamiento de mujeres con SOP, sin mayores efectos adversos reportados⁽¹⁵⁾. Posteriormente, en el 2007 y en el 2013, estos mismos investigadores publican estudios comparativos en los cuales administran a grupos de adolescentes con hiperandrogenia una combinación de flutamida a bajas dosis con sensibilizadores de insulina (*metformina o metformina y pioglitazona*), sin que estas presenten alteraciones hepáticas durante el tratamiento y en el seguimiento a los 12 y 18 meses respectivamente.^(16,17)

De igual manera, Calaf y colaboradores reportaron en un estudio, en el 2007, mejorías clínicas de alrededor del 80% en cuanto a la seborrea, acné e hirsutismo en mujeres con SOP o con hirsutismo idiopático tratadas con ACO y dosis bajas de flutamida durante un año, con efectos adversos similares a los del placebo, entre los que citaron como más frecuentes las *infecciones del tracto respiratorio superior y la xerosis (9.2%), cefalea (7.1%), náuseas y vómitos (5.5%), y alteración de enzimas hepáticas* en 2.5% de los pacientes⁽³⁾.

En el 2010 y en el 2011 se publicaron artículos por Paradisi y colaboradores, que demostraron la eficacia y seguridad del uso de la flutamida a bajas dosis y por largos periodos de tiempo (*entre 3 y 6 años*) en el tratamiento de manifestaciones de hiperandrogenismo, como el hirsutismo, la seborrea y el acné^(1,2), lograron mejorías clínicas muy importantes y con controles a lo largo de varios meses.

Ambos estudios demostraron buena tolerancia y conformidad de las pacientes y escasos efectos adversos reversibles, citando como la complicación más relevante la elevación reversible de enzimas hepáticas, observada en 6% y 4.8% de los pacientes respectivamente^(1,2).

Por último, Dikensoy y colaboradores publicaron en el 2009 un estudio de 214 mujeres con hirsutismo en quienes administraron flutamida a dosis de entre 125 y 250 mg/día sola o asociada a ACO, con 12 meses de

seguimiento y sin evidencias de hepatotoxicidad⁽¹⁵⁾, lo cual se contrapone a las publicaciones de Brahm y Bruni encontradas en la literatura^(13,14).

Brahm y colaboradores hablan de casos de falla hepática aguda en pacientes mujeres jóvenes y con dosis bajas de flutamida, probablemente asociadas a cierta predisposición genética y racial, y sugiere controles laboratoriales estrictos y frecuentes de ser indicada esta medicación⁽¹³⁾.

Por su parte, Bruni y colaboradores presentan un estudio acerca de la hepatotoxicidad de la flutamida en 203 mujeres tratadas con dosis bajas (62,5 mg/día y 125 mg/día), y concluyen que la hepatotoxicidad por flutamida a estas dosis es rara, pero posible e identifican como factores de riesgo un índice de masa corporal elevado y la presencia de alteraciones basales en las enzimas hepáticas por lo que sugieren controles laboratoriales estrictos.⁽¹⁴⁾

Cabe mencionar que la simple elevación de las enzimas hepáticas no implica una hepatotoxicidad causada por fármacos, a no ser que se trate de la elevación a valores considerados 2.5 a 3 veces el valor de referencia de las transaminasas, junto con otros estudios a fin de reconocer el patrón específico de injuria hepática, por lo que muchas veces, esto puede desencadenar confusión en el diagnóstico de *“hepatotoxicidad”* reportado en las publicaciones.⁽¹⁸⁾

En nuestro estudio, no nos referimos a hepatotoxicidad en las pacientes, sino a *“mala tolerancia bioquímica”*, ya que ante el mínimo aumento en los valores de las enzimas hepáticas por encima del valor superior de rango,

suspendimos la medicación, evitando así cualquier riesgo para las pacientes.

Nuestras pacientes no refirieron intolerancia gástrica o algún síntoma que las llevara a desear suspender la medicación, y en las dos pacientes que presentaron alteración de las enzimas hepáticas, éstas fueron leves y transitorias.

Nuestra experiencia (*aunque es una muestra pequeña y la población de estudio se debe aumentar para que sea significativa*), junto con todos los demás trabajos citados anteriormente, nos animan a considerar a la flutamida como una opción válida ante ciertas pacientes adultas que no encuentran un tratamiento efectivo ante el acné, seborrea, hirsutismo o alopecia en patrón femenino, sobre todo en aquellas en quienes el riesgo de embarazo no existe o puede ser controlado con la administración de ACO u otro método anticonceptivo efectivo.

Conclusión

La flutamida a dosis igual o menor a 250 mg/día presenta buen perfil de tolerancia y puede ser una alternativa dentro del arsenal terapéutico en mujeres con signos de hiperandrogenia.

Se debe realizar un estricto control laboratorial, sobre todo en los primeros meses de tratamiento y ante cualquier proceso intercurrente que pueda alterar la funcionalidad hepática.

Recibido: 05/04/2015
Aprobado: 25/05/2015

Bibliografía

- Paradisi R, Venturoli S. Retrospective observational study on the effects and tolerability of flutamide in a large population of patients with various kinds of hirsutism over a 15-year period. *Eur J Endocrinol*. 2010; 163:139-47.
- Paradisi R, Fabbri R, Porcu R, Battaglia C, Seracchioli R, Venturoli S. Retrospective. Observational study on effects and tolerability of flutamide in a large population of patients with acne and seborrhea over a 15-year period. *GynecolEndocrinol*. 2011; 10:823-829.
- Calaf J, López E, Millet A, Alcañiz J, Fortuny A, Vidal O, Callejo J, Escobar-Jiménez F, Torres E, Espinos JJ. Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month, double-blind, parallel clinical trial. *J ClinEndocrinolMetab*. 2007; 92(9):3446-52.
- Adalatkhah H, Pourfarzi F, Sadeghi-Bazargani H. Flutamide versus cyproteroneacetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial. *Clin Cosmet Investing Dermatol*. 2011; 4:117-21.
- Ibáñez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update*. 2006; 12(3):243-52.
- Pizzo A, Borrielli I, Mastroeni MT, Fattori A, Dugo C, Dugo N, Dinatale A. Low-dose flutamide in the treatment of hyperandrogenism in adolescent. *Minerva Pediatr*. 2008; 60(6):1357-66.
- Edebe T, Arch E, Berson D. Hormonal treatment of acne in women. *J ClinAestheticDermatol* 2009; 2(12): 16-22.
- Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? Facts and controversies. *ClinDermatol* 2010; 28(1):17-23.
- Chuan S, Chang RJ. PolycysticOvarySyndrome and Acne. *SkinTherapyLett* 2010; 15(10):1-4.
- Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol* 2015; 27 (Epubahead of print). Disponible en: <http://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.13681>
- Frank S, Layton A, Glasier A. Cyproteroneacetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. *HumReprod* 2008; 23(2): 231-232.
- Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. *Int J Dermatol* 2012; 51(10): 1162-74.
- Brahm J, Brahm M, Segovia R, Latorre R, Zapata R, Poniachik J, Buckel E, Contreras L. Acute and fulminant hepatitis induced by flutamide: case series report and review of the literature. *Ann Hepatol*. 2011; 10(1):93-8.
- Bruni V y col. Hepatotoxicity with low- and ultralow-dose flutamide: a surveillance study on 203 hyperandrogenic young females. *FertilSteril*. 2012; 98(4):1047-52.
- Dikensoy E, Balat O, Pence S, Akcali C, Cicek H. The risk of hepatotoxicity during long-term and low dose flutamide treatment of hirsutism. *ArchGynecolObstet* 2009; 279(3): 321-7.
- OngKK, de Zegher F, Lopez-Bermejo A, Dunger DB, Ibáñez L. Flutamide-metformin for postmenarcheal girls with preclinical ovarian androgen excess: evidence for differential response by androgen receptor genotype. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(5): 661-8.
- Ibáñez L y col. Treatment of androgen excess in adolescent girl: ethinyl estradiol-cyproteroneacetate versus low dose pioglitazona-flutamide-metformin. *J ClinEndocrinolMetab* 2011; 96(11): 3361-6.
- Karaahmet F, Kutlu K. Hepatotoxicity with flutamide. *FertilSteril*. 2012; 98(5):e27.