

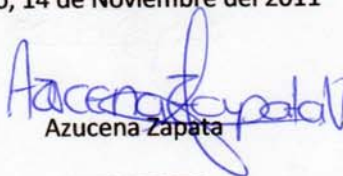
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

DECLARACION Y AUTORIZACION

Yo, ELSA AZUCENA ZAPATA VERA, CI 0502057276 autora del trabajo de graduación intitulado: "REVISION SISTEMATICA SOBRE USO DE FLUTAMIDA PARA DISMINUCION DE ACNÉ E HIRSUTISMO EN PACIENTES CON OVARIO POLIQUISTICO EN COMPARACIÓN CON LA CIPROTERONA, ANTICONCEPTIVOS ORALES Y ESPIRONOLACTONA", previa a la obtención del título profesional de ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA en la Facultad de Medicina:

- 1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 14 de Noviembre del 2011

  
Azucena Zapata

0502057276

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

DECLARACION Y AUTORIZACION

Yo, RAFAELA RENATA MONTALVO MERA, CI 1712368388 autora del trabajo de graduación intitulado: "REVISION SISTEMATICA SOBRE USO DE FLUTAMIDA PARA DISMINUCION DE ACNÉ E HIRSUTISMO EN PACIENTES CON OVARIO POLIQUISTICO EN COMPARACIÓN CON LA CIPROTERONA, ANTICONCEPTIVOS ORALES Y ESPIRONOLACTONA", previa a la obtención del título profesional de ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA en la Facultad de Medicina:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 14 de Noviembre del 2011

  
Rafaela Montalvo

1712368388

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA-OBSTETRICIA**

**REVISION SISTEMATICA SOBRE USO DE FLUTAMIDA PARA  
DISMINUCION DE ACNÉ E HIRSUTISMO EN PACIENTES CON  
OVARIO POLIQUISTICO EN COMPARACIÓN CON LA  
CIPROTERONA, ANTICONCEPTIVOS ORALES Y  
ESPIRONOLACTONA.**

**DISERTACION PREVIA A LA OBTENCION DEL  
TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y  
OBSTETRICIA**

**Dra. Rafaela Renata Montalvo Mera  
Dra. Elsa Azucena Zapata Vera**

**Director: Dr. Antonio Domínguez  
Magister Patricia Ortíz**

**Quito, 14 de Noviembre del 2011**

## Índice

Resumen.....	
I. Introducción.....	
II. Objetivos.....	
III. Métodos	
Diseño.....	
Criterio de Selección de los Estudios.....	
Tipo de estudios.....	
Tipo de participantes.....	
Tipo de Intervención.....	
Medidas de resultados.....	
Estrategia de Búsqueda.....	
Métodos de Revisión.....	
Elegibilidad de los estudios.....	
Evaluación de la calidad de los estudios.....	
Análisis de Datos.....	
IV. Descripción de los Estudios.....	
Resultados de la búsqueda.....	
Razones de exclusión de los estudios.....	
Estudios Incluidos.....	
Intervenciones.....	
Medidas de resultado.....	
V. Valoración del Riesgo de Sesgo.....	
VI. Resultados de Eficacia y Seguridad.....	
VII. Discusión.....	
VIII. Conclusiones.....	
Referencias.....	
Anexos.....	

## **Resumen**

### Antecedentes

La flutamida es un medicamento que ha sido utilizado durante muchos años como tratamiento para el cáncer de próstata. Es un antiandrógeno que ejerce sus efectos mediante la inhibición de la captación de andrógenos y/o mediante la inhibición de la unión nuclear de los andrógenos en los tejidos blanco, o ambos (1). El hiperandrogenismo se presenta en forma de hirsutismo, acné o alopecia de patrón masculino, siendo estos síntomas comunes en las mujeres con ovarios poliquísticos.

### Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de la flutamida para disminuir el acné y el hirsutismo en paciente con ovario poliquístico en comparación con anticonceptivo oral (2mg Ciproterona y EE 35 microgramos), espironolactona y placebo.

### ***Estrategia de Búsqueda***

Se realizó una búsqueda en las bases de datos del U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health, a través del motor de búsqueda PUBMED, además en BVS (biblioteca virtual de salud), TRIP data base, CRD data base.

Búsqueda manual en revistas especializadas de ginecología y obstetricia.

## Criterios de Selección

Se realizó una búsqueda de todos los ensayos clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego; de cohorte; comparativos; observacionales; retrospectivos; de incidencia; y de simple ciego, con una duración del seguimiento mayor a 6 meses o un año independiente del seguimiento posterior; sobre hirsutismo y acné en mujeres con ovario poliquístico.

Se identificaron cincuenta y cuatro (54) estudios potencialmente relacionados con las intervenciones de interés, estos fueron evaluados en base al texto completo excluyéndose treinta y cinco (35) del estudio.

## **Resultados**

En forma general, se puede afirmar que los diecinueve (19) estudios que evaluaron flutamida encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar estos tratamientos (anticonceptivo oral combinado 2 mg Ciproterona/35 microg EE, espironolactona y placebo) con flutamida en lo que se refiere a los síntomas del hiperandrogenismo.

Si bien se percibe una discreta mejoría inicial con estos tratamientos, ésta no se mantiene en el tiempo como con la flutamida.

La mejoría con el uso de flutamida en la escala de Ferriman Gallwey fué de -2.88; -1,39; -3,48 con el uso de anticonceptivo, espironolactona y placebo respectivamente.

La Testosterona comparado con anticonceptivo demostró una mejoría de 0,14 con respecto al anticonceptivo, con la espironolactona de una reducción de -0,34 con el uso de flutamida, y con uso de placebo del 0,81.

El DHEAS demostró una reducción importante en la comparación con anticonceptivo, espironolactona y placebo para aquellos que usaron flutamida en -0,44 ; - 908.51; -0.03 respectivamente.

En cuanto al TGO y TGP no existieron cambios significativos. Ni se reportaron casos graves por alteraciones hepáticas postratamiento con flutamida.

El acné se valoró muy superficialmente y con diferentes métodos, se vio mejoría en aquellos que usaron flutamida; a pesar de no existir un método estándar para su valoración.

## CONCLUSIONES

Los datos sugieren que la flutamida es un excelente tratamiento para la disminución del hirsutismo en paciente con ovario poliquístico lo cual es estéticamente favorable ya que uno de los síntomas más molestos es este. El tratamiento lastimosamente no puede ser a corto plazo, debe ser tomado por algún tiempo ya que según los resultados de varios estudios publicados la mejoría empieza a ser significativa a partir de los 6 meses y luego se puede utilizar sin problema; siempre y cuando el control de la función hepática sea frecuente.

**PALABRAS CLAVE:** HIRSUTISMO, ACNE, FLUTAMIDA, SINDROME DE  
OVARIO POLIQUISTICO, CIPROTERONA, ANTICONCEPTIVOS,  
ESPIRONOLACTONA

## **I. Introducción**

### **SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO**

El síndrome de ovario poliquístico (PCOS) es un desorden heterogéneo caracterizado por hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria, y morfología de ovario poliquístico.

Es una entidad compleja, ya que las características clínicas provienen de la posibilidad de múltiples etiologías.

#### **Antecedentes:**

Prevalencia 5 – 20% mujeres en edad fértil

30-60% pacientes con insulinoresistencia

40% ovarios de tamaño normal

Menos de 1/3 con ovarios grandes o poliquísticos.

#### **Diagnóstico:**

Se han propuesto dos tipos de criterios diagnósticos para el desorden:

El primero proviene de la conferencia de expertos auspiciado en parte por el Instituto Nacional de Salud Infantil y de Enfermedades Humanas (NICHD) de los Estados Unidos así como el Instituto Nacional de Salud (NIH) el 1990.

El resumen de esta conferencia concluye que los criterios mayores para el diagnóstico de PCOS puede incluir (en orden de importancia):

1) hiperandrogenismo y / o hiperandrogenemia,

2) oligo - ovulación y

3) exclusión de otros desordenes desconocidos (1)

En el 2003, una conferencia de expertos se llevo a cabo en Rotterdam, unidos con el auspicio de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, recomendaron que el diagnóstico de PCOS sea definido cuando al menos dos de las siguientes tres condiciones estuvieran presentes:

1) oligo-y/o anovulación,

2) signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, y

3) ovarios poliquísticos. (2)

Los criterios revisados de Rotterdam esencialmente incluyeron dos grupos adicionales que fueron previamente excluidos bajo los criterios de NIH:

1) Pacientes con hiperandrogenismo y ovario poliquístico en quienes se demostró disfunción no ovulatoria , y

2) Pacientes con disfunción ovulatoria y ovario poliquístico quienes no demostraron evidencia de hiperandrogenismo.

Considerando las características propias de paciente con ovario poliquístico, identificaron nueve diferentes fenotipos que pueden ser considerados como PCOS con la evidencia actual. (3)

## **HIPERANDROGENISMO**

La inclusión de mujeres que han demostrado no evidencia de hiperandrogenismo en diagnóstico de PCOS, es controversial. (4)

El exceso de andrógenos (AE) es el más común defecto bioquímico en PCOS. (5,6). PCOS es la mayor causa de hiperandrogenismo en mujeres (7).

En todas las mujeres con PCOS se ha demostrado un aumento significativo en los niveles séricos de los andrógenos androesteniona (A4), testosterona (T), y dehidroepiandrosterona (DHEAS) y el metabolito DHEA sulfato (DHEAS), comparado con mujeres sin PCOS, (figura 1) (1,9).

La patogénesis del hiperandrogenismo en PCOS puede ser un desorden muy variado, se han descrito varios roles centrales como :

- 1) función anormal hipotálamo/pituitaria;
- 2) esteroidogénesis ovárica anormal y función teca/granulosa;
- 3) actividad periférica y hepática anormal de la 5alfa-reductasa (5alfa-RA);
- 4) aumento hiperandrogenismo adrenal;

5) desordenes del metabolismo de la insulina y resistencia a la insulina ;

6) factores ováricos intrínsecos; y

7) factores extrínsecos.

## **FUNCION ANORMAL HIPOTALAMO-PITUITARIA E HIPERANDROGENISMO**

La producción ovárica de andrógenos en las células de la teca esta estimulada por la LH (fig 2) (11).

Una secreción excesiva de LH desde la pituitaria fue la primera anormalidad de laboratorio identificada en los PCOS. En adultos y en adolescentes hiperandrogenicas demuestran una alta frecuencia en el aumento del pulso de LH, frecuentemente escrita al aumentar la hormona liberadora de gonadotropinas ( GnRH), lo que aumenta el pulso de la LH.

En mujeres hiperandrogenicas adolescentes, el pulso de LH esta aumentando en todas las horas: a la hora del sueño como en la hora habitual; comparado con los controles, que el pulso de LG esta aumentado solo durante las horas productivas. (12).

En adultos con desordenes de liberación pulsátil de GnRH y LH, la secreción puede ser resultado en parte de la forma anormal de retroalimentación de esteroides sexuales.

Los pulsos de GnRH generados en pacientes con PCOS parece demostrar una reducción de la sensibilidad a la inhibición del estradiol y la progesterona. (13)

Un estudio usando flutamida indica que la inhibición de la retroalimentación de pulsos de GnRH para la sensibilidad de estradiol y progesterona puede ser restaurada con la terapia antiandrogenica. (14)

Estos hallazgos acentúan el rol central del hiperandrogenismo, lo cual sugiere que el desorden procede de los pulsos anormales de GnRH. En adición una forma inmunológica anómala de LH, aumenta desde dos mutaciones en el gen LH-beta el cual ha sido identificado ( vLH).

La presencia de vLH es frecuentemente detectada en mujeres sanas obesas y no obesas; los niveles de vLH son bajos en mujeres obesas con PCOS.

El significado de vLH no es claro, esto nos hace pensar que la vLH puede conferir cierto grado de protección de los síntomas de PCOS. (15)

## **HIPERANDROGENISMO OVARICO**

Exceso de Andrógenos (AE) en PCOS es el resultado primario de la disregulación ovárica de la secreción de andrógenos. La esteroideogenesis ovárica sigue el modelo de dos células en el cual la LH estimula a las células de la teca a producir androstenediona de nuevo. (fig 2).

Las células de la teca de las mujeres sin PCOS expresan un poco de 17 alfa hidroxisteroide dehidrogenasa (17 alfa-HSD) y luego produce niveles bajos de testosterona. En las células de la granulosa la androstenediona es convertida en estrona y luego a estradiol. Aproximadamente el 80% de los pacientes con PCOS demostraron una hiperrespuesta generalizada a la estimulación de gonadotropinas en la esteroidogenesis ovárica. (16)

Las dos estimulaciones en vivo e in vitro con LH o hCG resulta en marcadas elevaciones de testosterona y 17 alfa-hidroxiprogesterona(17-OHP), a una marcada respuesta ovárica a los andrógenos. (17-18).

Estas elevaciones persistentes luego de la supresión de la suprarrenal con dexametasona. La supresión de andrógenos circulantes en PCOS con análogos selectivos de GnRH soportan el rol importante del ovario como un recurso de AE en PCOS.(19). Dos mecanismos principales en el ovario se producen: exceso de andrógenos que incluye una excesiva proliferación de células de la teca y una disminución de la capacidad esteroideogénica.

### **Excesiva proliferación de células de la teca y producción de andrógenos en PCOS.**

Estudios clínicos y in vitro implican intrínsecas anomalías en las células de la teca esteroidogénica en PCOS. Mujeres con PCOS y un ovario poliquístico demostró un aumento de la producción de 17-OHP en respuesta a la carga de hCG. (20)

El estudio del cultivo de células de la teca demuestra un aumento basal de la secreción de LH-estimulated androstenedione en PCOS comparada con los controles. (21)

Los ovarios con PCOS se caracterizan por un aumento en el número de pequeños folículos ( 3- a 7-) comparados con mujeres que no tienen diagnóstico de PCOS.

Muchos de los folículos con PCOS mostraron la hipertrofia de las células de la teca interna, resultando muchas más células esteroideogénicas diferenciadas, más que 3-5 veces de lo normal. (22)

Como resultado los ovarios con PCOS contienen un gran número de células esteroideogénicas en la teca interna, lo que tiene como producto una excesiva producción de andrógenos.

Muchos datos de la proliferación y regulación de las células de la teca interna provienen de estudios en animales que demuestran que al tener una crónica exposición a la LH o hCG esto resulta en aumento del número de las células de la teca.

Lo cual se puede traducir en: un aumento en el riesgo de infertilidad, sangrado disfuncional, cáncer endometrial, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial, y la posibilidad de enfermedad cardiovascular. (5).

En adición al aumento de la proliferación de células de la teca, los ovarios de PCOS también han demostrado una sobreexpresión de enzimas esteroideogénicas.

Comparados con mujeres ovulatorias, las células de la teca de las pacientes con PCOS han demostrado aumento en el mRNA contenido en el receptor de la LH, proteína reguladora de esteroidogénesis aguda (StAR), CYP11A, y CYP17 (23).

Los cultivos de las células de la teca de PCOS también ha demostrado un aumento en la transcripción de CYP17 (24).

Finalmente, el mRNA de CYP17 demostró aumento en la estabilidad y una vida media prolongada porque se modificó el mRNA post-transcripcional, esto sugiere que el desorden de la célula de la teca en PCOS ocurre en múltiples sitios.

### **Funcionamiento anormal de las células de la granulosa en PCOS**

En parte la función de las células de la granulosa contribuyen al hiperandrogenismo en PCOS.

En ovarios con no PCOS, la mayoría de androstenediona producida por las células de la teca interna son convertidas de estrona a estradiol. La transición a folículo dominante es marcado por el aumento de expresión de

aromatasa y disminución de la actividad de 5 alfa reductasa cerca a niveles indetectables.

Mientras los pequeños folículos antrales en el tejido de biopsia de ovarios poliquísticos expresan los niveles bajos de estradiol y la disminución de aromatasa en la expresión de mRNA comparada con los folículos dominantes desde las biopsias de pacientes sin PCOS..

Ovarios con PCOS demuestran un aumento en la actividad de la expresión de 5 alfa reductasa y un incremento de 1000 veces más en el líquido de niveles de expresión de 5-alfa androstana<sup>3</sup>, 17-diona un inhibidor competitivo de la actividad de la aromatasa(26).

Sobretodos estos defectos contribuyen a la disminución de la actividad de la aromatasa, la acumulación de androstenediona y la falla del desarrollo de folículos dominantes.

Desde la regulación de LH, la actividad de las células de la teca puede estar modulada por el sistema activina-inhibina-folistatina de las células de la granulosa . Las inhibinas son miembros de la familia de peptidos del factor transformador de crecimiento beta, el cual actúa con retroalimentación negativa regulando la secreción de hormona folículo estimulante (FSH) (26).

Inhibina B es la predominante, esta produce un pequeño desarrollo de folículos en respuesta a a la FSH. Producida por un pequeño desarrollo de folículos en respuesta a la FSH.

Las activinas estructuralmente relacionadas con los efectos antagonistas de la acción de la inhibina, como la follistatina y la inhibina proteína ligadora. La inhibina estimula la producción de andrógenos ováricos en el ovario, mientras la activina disminuye este efecto.(28)

El efecto de la disminución de activina ha sido sugestivo en pacientes con PCOS basado en encuentro de niveles bajos de activina y aumento del radio activina/follistatina.(29)

Respuestas séricas elevadas de inhibina B en respuesta a la estimulación de FSH ha sido demostrada en PCOS (30-31).

Mientras tanto, el aumento de la inhibina B puede resultar por la gran cohorte de folículos en los ovarios de PCOS. El exceso de inhibina B parece ser peor en ovarios AE en PCOS.

### **HIPERANDROGENISMO ADRENOCORTICAL**

La mayoría de pacientes con PCOS han demostrado un recurso ovárico para su alta secreción de andrógenos, mucho se ha desplazado la hiperactividad adrenocortical y el exceso de andrógenos adrenal (AA).

La medida de DHEAS circulante es un marcador útil para la secreción de AA (y exceso), así como su metabolito es :

- 1) 97-99% de origen adrenocortical;
- 2) es el esteroide más abundante;

3) relativamente estable durante todos los días del ciclo; y

4) fácilmente medible.

Reportes previos indicaron que los niveles en suero de DHEAS están cerca del límite normal en el 40-60% de pacientes con PCOS (32-35).

Mientras se usen valores normales para las razas y las edades se ha determinado la prevalencia absoluta (mayor del percentil 95 de lo normal) de exceso de DHEAS en aproximadamente un 25% (36).

Muchos estudios han demostrado un aumento generalizado en los valores de DHEAS en mujeres con PCOS comparadas con los controles (fig 3), similar a lo observado de producción ovárica en respuesta a la estimulación con hCG o agonista de la GnRH ( 37,38).

El exceso de la producción de AA está precedida de la disregulación en la biosíntesis adrenocortical en respuesta a la estimulación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o puede representar una respuesta compensatoria al metabolismo del cortisol periférico (F).

### **Hiper-respuesta Adrenocortical en PCOS**

Varios datos apoyan el concepto que el exceso de AA, particularmente evidente durante el desarrollo de la pubertad aumenta el riesgo de desarrollar PCOS, por ejemplo en pacientes con adrenaquia prematura

tienen un alto riesgo de desarrollar PCOS que aquellas que no desarrollaron (39-42).

Otras investigaciones han sugerido que el estrés resulta en exagerada secreción de AA durante la peripubertad, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar PCOS. (43).

Finalmente, el modelo claramente ilustrado en el impacto de exceso de AA en la peripubertad es un factor de riesgo para PCOS; la deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OH) es en la hiperplasia adrenal no clásica (HCAH).

Este desorden es el resultado de una anomalía primaria en la función adrenocortical, llamada excesiva producción de AA porque existe un defecto congénito en CYP21, el gen que codifica para que se produzca P450c21, la cual determina la actividad de la 21-OH.

NCAH es una entidad que podría simular el desarrollo de PCOS con signos que incluyen el desarrollo de ovarios poliquísticos en el ultrasonido, incremento de los niveles de LH, hiperandrogenismo ovárico (44-46).

Mujeres con PCOS demuestran una generalizada hipersecreción de los productos adrenocorticales, basalmente y en respuesta a la ACTH, incluyendo DHEA y A4, pregnenolona, 17 alfa hidroxipregnenolona, 17-OHP, 11-deoxicortisol, y cortisol (F) (47-51).

La disfunción adrenocortical observada no aparece como resultado del NCAH porque existe una rara mutación de la codificación del gen CYP21

(52-54), CYP11B1(55), o HSD 3B2(56,57), mientras que no es seguro el conocimiento de un polimorfismo común en estos genes, y que esto juegue un papel importante.

Mientras pacientes PCOS con exceso demostrado de DHEAS y una respuesta secretora exagerada del cortex de la adrenal de DHEA y A4 (fig 4), ellos no demostraron una respuesta de la pituitaria alterada en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina (CRH) o aumento en la sensibilidad de AAs a la estimulación de ACTH (47).

La diferencia esteroideogénica más importante observada entre las mujeres con PCOS y mujeres sanas es la actividad alta de la 5 $\beta$ -17-hidroxilasa, principalmente en mujeres con PCOS con niveles supranormales de DHEAS (49).

Mientras tanto un polimorfismo común del CYP 17, el gen que codifica P450c17, parece no tener un rol modulador importante en la circulación de los niveles de DHEAS. (58).

Estos datos indican que en muchas mujeres con PCOS existe una hiper,respuesta adrenocortical generalizada, particularmente en aquellas en quienes se encuentra un exceso de AA, similar a la hiperfunción ovárica observada en este desorden.

## **Metabolismo alterado del cortisol en PCOS**

Aunque la concentración de Testosterona libre en una muestra de 24 horas de orina es alta en mujeres con PCOS(59), al igual que la testosterona total (60), la sensibilidad a la respuesta de testosterona sérica a la estimulación de ACTH o la respuesta de la misma a mitad del ciclo menstrual(63) son relativamente normales en pacientes con PCOS.

Esta discrepancia entre los niveles medidos en suero y la excreción urinaria sugiere que el metabolismo de este esteroide puede estar acelerado en mujeres con PCOS.

El metabolismo del cortisol incluye la inactivación irreversible de 5 alfa-(5alfa-RA) y 5 beta-reductasa y reversible en la interconversión con cortisona(E) por 11 beta-HSD (fig 5) .

11 beta HSD tipo 1 (11 B-HSD1) en oxoreductasa se expresa en el tejido hepático humano, tejido adiposo, regeneradores de testosterona desde cortisona; la 11 B-HSD tipo 2 es una deshidrogenasa altamente afin para expresarse en los tejidos que responden a los mineralocorticoides humanos los cuales son inactivados por testosterona para convertirse en cortisol.

Muchos estudios en PCOS han observado un aumento en la excreción urinaria de AA y metabolitos de Testosterona ( 63),sugestivamente de aumento periférico (ej; hepático), 5 alfa RA( 5,46-48) y disminución de la actividad de 11 B-HSD1(64,65) (fig 5).

La evidencia actual sugiere que las pacientes con PCOS, con peso elevado demostraron un aumento en la 5 alfa RA y disminución en la actividad de la 11 B-HSD1. Esto es posible por el aumento del metabolismo de testosterona en PCOS resultando de una regulación a la alta de la esteroidogenesis adrenocortical aunque el nivel circulante normal de testosterona este elevado por el exceso de AA.

### **Exceso de andrógenos de origen adrenal en PCOS**

Todos los datos sugieren que existen factores adrenérgicos externos, como los andrógenos, estrógenos e insulina y los productos ováricos juegan un rol importante en la producción de la modulación adrenocortical en la AA en respuesta de la estimulación de ACTH, un efecto más significativo en la conversión de DHEA en DHEAS puede ser observado, el modesto rol de los moduladores extra adrenérgicos en los PCOS, sugieren también una etiología genética en la esteroidogenesis adrenocortical anormal y su metabolismo para el exceso de AA de los PCOS.

Es muy importante la implicación familiar, principalmente aunque no es exclusiva entre hermanas e hijas. (64-65)

### **RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERANDROGENISMO**

En 1990, Burghern et al, demostraron que las mujeres con PCOS tenían insulino-resistencia, secretando significativamente niveles altos basales y pos glucosa de niveles de insulina comparados con mujeres sin PCOS. (58)

Ellos notaron que existía una correlación positiva entre la insulina y los niveles de andrógenos y propusieron una posible causa etiológica.

La asociación entre PCOS e hiperinsulinemia, es independiente del índice de masa corporal, lo cual ha sido reportado por un sin número de investigadores . ( 59,60)

La resistencia a la insulina es un signo común en PCOS y tiene efectos complejos en el desarrollo de hiperandrogenismo, mientras más del 50% de pacientes con PCOS están con sobrepeso, son obesas, y el grado de resistencia a la insulina excede lo cual le da un valor a los adipositos solos.

La resistencia a la insulina es un factor importante para mediar las anomalías esteroidogénicas.

La hiperandrogenemia es un factor importante en el desorden por el número de los receptores de insulina, la afinidad por la misma, muchos de ellos puede terminar en una profunda hiperinsulinemia (61-63)

En estos desordenes, el grado extremo de resistencia a la insulina y la subsecuente hiperinsulinemia severa, con una estimulación de receptor de IGF-1 la cual produce una señal de transducción al ovario a las células de la teca(43)

Mientras los grados mas moderados de hiperinsulinemia que se ven en PCOS no son tan elevados para causar la activación del receptor de IGF-1. (64)

Los grados modestos de hipensulinemia se pueden asociar a un incremento en la producción de andrógenos en mujeres con PCOS y en controles ovulatorios (44).

El beneficio del efecto de los sensibilizadores de insulina en los cuales resulta la supresión de los dos; la insulina y los andrógenos circulantes( 45,47,51,52,74), provee un soporte adicional a la evidencia del crítico rol del hiperinsulinismo en AE en PCOS.

Mecanicamente la hiperinsulinemia resulta en AE en PCOS por la supresión de producción de la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG) y la estimulación de andrógenos por parte de las células de la teca.

Hiperinsulinemia puede resultar como una disfunción de las células de la granulosa las cuales pueden actuar a favor de la producción de andrógenos ováricos.

El estroma ovárico de mujeres hiperandrogenicas también demostró un aumento en la producción de androstenediona, testosterona, y dehidrotestosterona en presencia de insulina sola. (48-65)

La insulina también ha demostrado tener diferentes efectos sobre la función de las células de la granulosa , llevandolas a niveles

suprafisiológicos, esto demuestra una estimulación en la actividad de aromatasa sin un número estimado de folículos. (66)

## **MANIFESTACIONES DEL TRASTORNO**

Una mujer puede presentar uno o más síntomas que revelan la presencia de un ovario poliquístico. Los más comunes son:

Alopecia: pérdida del cabello – 8%

Acné: en el rostro, pecho y espalda – 24%

Hirsutismo: exceso de vello en la cara, abdomen, brazos, piernas y zona sacra. 70%

Irregularidad menstrual: ocho o menos períodos menstruales por año o ausencia total de ciclos.- 60%

Infertilidad: incapacidad de embarazarse u ocurrencia de abortos espontáneos. – 80%

Aumento de peso: la grasa se concentra en las caderas y en la cintura. – 40%

Acantosis Nigricans: señal de hipersulinemia. - 2%

Depresión y ansiedad: pueden manifestarse con cefaleas, problemas estomacales, insomnio, tristeza, falta de concentración y de memoria, aislamiento, ataques de pánico.

**Alopecia** = Mujeres con pérdida de cabello según Patern masculino y/o adelgazamiento del pelo. En la mujer débiles variaciones de la estimulación androgénica pueden revelar o agravar una AA. En todos los casos la

predisposición genética cutánea es el factor limitante. En su ausencia se puede observar hiperandrogenismo patológicos con trastornos de regla, hirsutismo, acné o signos genitales de masculinización en ausencia de AA.

**Acné** = Se presenta bajo formas clínicas específicas.

**Hirsutismo** = Excesiva presencia de pelo terminal en sitios andrógenos sensibles con Patern androide. Este término debe ser diferenciado de hipertrichosis (pelo en localizaciones no andrógeno dependiente (5))

Graduación:

Aun se continúa usando el score de Ferriman y Gallway (desde el año 1961)



En esta escala se asigna un valor de 1 a 4 a la densidad del pelo terminal en cada una de las 9 áreas. Suma de puntos inferiores a 10 no se consideran patológicos constitucional, entre 8 – 11 = hirsutismo leve hasta 19

moderado, superior grave. El gran problema de esta escala es la subjetividad.

- 10 : Constitucional
- 10 – 11 : Hirsutismo
- 19 : Moderado
- 19 : Grave(4)

TIPOS DE PELOS:

1.- LANUGO: Cubre el feto.

2.- VELLO: Puede cubrir todo el cuerpo.

3.- TERMINAL: Áspero, oscuro, en hombre da origen a la barba y el vello corporal común.

La cantidad de folículos pilosos por cm<sup>2</sup> depende de factores genéticos y raciales.

El pelo no crece constantemente sino que tiene ciclos de crecimiento: anágeno, catágeno , telógeno.

La Testosterona plasmática es el principal andrógeno causante de hirsutismo en la mujer y de origen mayoritariamente ovárico.

Al revisar las causas el SOP es la etiología más frecuente seguido por la forma idiopática (por hiperrespuesta periférica a los andrógenos)  
Habitualmente se agrava con la edad.

En la post menopausia aparece en ocasiones un hirsutismo leve, debido al cambio en el cociente entre estrógenos y andrógenos.

### **ETIOLOGÍA, CLASIFICACION GENERAL DEL HIRSUTISMO**

#### **Causas endocrinas**

##### **Hirsutismo funcional**

Ovárico

Síndrome del ovario poliquístico

Síndrome ovario poliquístico – like

Adrenal

Hiperplasia suprarrenal congénita

Hiperandrogenismo adrenal idiopático

Idiopático

##### **Hirsutismo orgánico**

Tumores ováricos

Tumores adrenales, síndrome de Cushing

Hipofisario

Enfermedad de Cushing

**Causas no endocrinas****Hirsutismo iatrogénico****GRADUACIÓN DEL HIRSUTISMO**  
**SEGÚN LA CLASIFICACION DE FERRIMAN Y GALLWEY**

<b>REGION</b>	<b>GRADO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
Labio superior	1	Pocos pelos en márgenes externos
	2	Pequeño bigote en márgenes externos
	3	Bigote desde mitad del labio a márgenes externos
	4	Cubierto
Mejilla	1	Pelos aislados
	2	Pequeñas acumulaciones de pelos
	3 y 4	Completamente cubierta
Tórax	1	Pelos periareolares
	2	Además, algunos en línea media
	3	Fusión de áreas anteriores con $\frac{3}{4}$ partes cubiertas
	4	Completamente cubierta
Espalda superior	1	Pelos aislados
	2	Algunos más
	3 y 4	Completamente cubierta
Espalda inferior	1	Mechón de pelos en sacro
	2	Con extensión lateral
	3	$\frac{3}{4}$ partes cubiertas
	4	Completamente cubierta
Abdomen superior	1	Pocos pelos en línea media
	2	Algunos más todavía en línea media
	3 y 4	Cubierto totalmente
Abdomen inferior	1	Pocos pelos en línea media
	2	Banda en línea media
	3	Banda más acentuada en línea media
	4	Crecimiento en V invertida
Brazo	1	Pelo sin afectar más de $\frac{1}{4}$ de la superficie
	2	Cubierto aunque no completo

	3 y 4	Completamente cubierto
Antebrazo	1,2,3,4	Cubierto completamente en superficie dorsal; 1 y 2 pelo aislado, 3 y 4 más abundante
Muslo	1,2,3,4	Como el brazo
	1,2,3,4	Como el brazo

**Acantosis Nigricans** = Constituye hoy día un marcador cutáneo de hiperinsulinemia.

**Seborrea** = Los andrógenos representan el principal estímulo para su producción.

## **TRATAMIENTO**

La flutamida es un antiandrógeno utilizado durante muchos años como tratamiento para el cáncer de próstata; que ejerce sus efectos mediante la inhibición de la captación de andrógenos y/o mediante la inhibición de la unión nuclear de los andrógenos en los tejidos blanco, o ambos.(90)

La flutamida actúa en la unidad pilosebácea bloqueando el receptor de andrógenos o inhibiendo la 5 alfa reductasa, enzima que transforma testosterona en dihidrotestosterona, de esta manera disminuye el hirsutismo; además de descender los niveles elevados de andrógenos plasmáticos.(91)

La flutamida, como todo antiandrógeno, desplaza al andrógeno de su receptor impidiendo su acción; carece de otro efecto hormonal estrogénico,

androgénico, progestativo, etc, a diferencia de ciproterona y espironolactona (91).

El único efecto hormonal de la flutamida sería disminuir la secreción de andrógenos suprarrenales (DHEA-S y androstendiona) por inhibición enzimática o por disminución del clearance metabólico del cortisol, lo que aumenta su vida media, frena ACTH y por ende disminuye la síntesis de dichos andrógenos.(94)

#### HIRSUTISMO:

En las mujeres con hirsutismo se observa una aceleración de la conversión metabólica de DHEA, testosterona y androstendiona en DHT. En consecuencia, gran cantidad de folículos pilosos vellosos pasa al estadio de folículos pilosos terminales en regiones de piel sensible a los andrógenos, lo que determina un aumento del diámetro y la densidad del vello (93).

La formación local de estrógenos en el folículo piloso podría ejercer un efecto regulador que determine el grado de hirsutismo; por lo tanto, el folículo piloso es un efector de los esteroides sexuales que posee su propio microambiente y es capaz de transformaciones y acciones locales. (93)

El hirsutismo aparecerá después de la exposición a un predominio androgénico que supere el umbral individual y genético durante un período suficiente, sin embargo, la presencia de niveles elevados de andrógenos no

es un factor esencial ni suficiente para el desarrollo de hirsutismo o acné.  
(95)

#### MECANISMO DE ACCION

El prerrequisito para que los andrógenos actúen sobre la unidad pilosebácea es la conversión in situ de testosterona en DHT a través de la acción de la enzima 5 alfa-reductasa (98, 99,100).

Se demostró que la inducción androgénica de la actividad 5 alfa-reductasa es mediada por el IGF-1 (101).

Es posible que la mayor biodisponibilidad del IGF-1 en mujeres hiperinsulinémicas /hiperandrogénicas con PCOS amplifique el hirsutismo. Después de la fijación de la DHT a sus receptores nucleares se produce la expresión androgénica en la unidad pilosebácea. (98)

También tiene lugar la formación local de testosterona a partir de otros precursores esteroideos C19: la enzima 3 betaHSD convierte a la D<sup>5</sup>-DHEA en D<sup>4</sup>-androstenediona y la enzima 17 betaHSD convierte esta última en testosterona. La r4-androstenediona también es metabolizada para formar androsterona. (99)

En la unidad pilosebácea también se encuentran presentes las enzimas necesarias para el metabolismo 3alfa-cetorreductasa y 3beta-cetorreductasa, que conducen a la formación de 3beta-androstenediol y 3beta-androstenediol, productos finales del metabolismo de la DHT en la piel (100).

Estos metabolitos luego ingresan en el pool plasmático y los niveles de 3alfa-androstenediol pueden reflejar los procesos androgénicos en los tejidos efectores periféricos (98, 99,100).

Se comunicaron niveles elevados de glucuronato de 3alfa-androstenediol en la sangre de mujeres con hirsutismo; en consecuencia, el nivel de glucuronato de 3alfa-androstenediol refleja la actividad 5alfa-reductasa y podría contribuir a establecer el mecanismo subyacente al desarrollo de hirsutismo (102).

Los niveles séricos de glucuronato de androsterona y sulfato de androsterona también podrían ser indicadores de la actividad 5alfa-reductasa en mujeres con PCOS (103).

Diversos estudios recientes han sugerido que la flutamida es útil en las mujeres con hirsutismo; sin embargo, existe preocupación por la posible toxicidad hepática del fármaco (López-Olmos 2002, [Dikensoy E](#) 2009, [Ibáñez L](#) 2005) sin embargo se ha estudiado la dosis de 250 mg al día ha dado resultados favorables en la evaluación clínica de hirsutismo([Ibáñez L](#) 2006, [Pizzo A](#) 2008, [Ibáñez L](#) 2006) comparado con los otros tratamientos que hoy en día se emplean como los anticonceptivos orales, espironolactona, ciproterona ([Karakurt F](#) 2008)

## **II. Objetivos**

Evaluar la eficacia y seguridad de la flutamida para disminuir el acné y el hirsutismo en pacientes con ovario Poliquístico en comparación con, anticonceptivo oral combinado (2 mg Ciproterona/35 microg EE), espironolactona y placebo.

### **Objetivos Secundarios**

Evaluar la disminución del hirsutismo en mujeres con ovario poliquístico con la escala de Ferriman-Gallwey; y del acné.

Evaluar la disminución del valor de DHEAS y Testosterona en las pacientes con Ovario Poliquístico

Evaluar la seguridad del tratamiento con flutamida en relación con la función hepática con valores de TGO y TGP

## **III. Métodos**

### **Diseño**

Revisión sistemática.

### **Criterios de selección de los estudios**

#### *Tipo de estudios*

Fueron seleccionados ensayos clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego; de cohorte; comparativos; observacionales; retrospectivos; de

incidencia; y de simple ciego, con una duración del seguimiento mayor a 6 meses o un año independiente del seguimiento posterior.

#### *Tipo de participantes*

Estudios realizados en mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de Ovario Poliquístico, realizado por cualquiera de los criterios publicados en la literatura médica y considerados aceptables por los expertos (Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS), The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group, Human Reproduction Vol.19, No.1 pp. 41±47, 2004), que presente signos de hiperandrogenismo como acné e hirsutismo, en las cuales se utilice como tratamiento la flutamida comparado con, anticonceptivo oral combinado (2 mg Ciproterona/35 microg EE) , espironolactona y placebo.

#### *Tipo de Intervención*

Estudios que comparaban Flutamida 250 mg VO durante mínimo 6 meses y máximo un año con Espironolactona 100 mg vo al día, Anticonceptivo Oral (2 mg Ciproterona/35 microg EE) al día y Placebo.

### *Tipo de medidas de resultado*

Estudios que hayan evaluado al menos una de las variables de interés del estudio detalladas a continuación:

#### 1.- Medidas de Resultados Primarios

- Disminución del hirsutismo mediante la valoración de la Escala de Ferriman/Gallwey para evaluación clínica del mismo.
- Disminución del acné clínicamente apreciable mediante diferentes escalas o por la apreciación de las pacientes o los observadores.

#### 2.- Medidas de Resultados secundarios

- Disminución de valor DHEAS y Testosterona Total en el laboratorio.
- NO alteración de valores normales de TGO y TGP.

### **Estrategia de búsqueda**

Se realizó una búsqueda en las bases de datos del U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health, a través del motor de búsqueda PUBMED, además en BVS (biblioteca virtual de salud), TRIP data base, CRD data base, guideline y la Cochrane Library que incluye la Base de Datos de Resúmenes de Revisiones de Efectividad.

Búsqueda manual en revistas especializadas de ginecología y obstetricia

En las cuales se evaluó detalladamente los títulos y resúmenes y así determinar si el artículo reunía los requisitos predeterminados.

Se utilizó términos múltiples que describían la eficacia del tratamiento del ovario poliquístico y se los combino. Los resultados se redujeron utilizando posteriormente los operadores booleanos.

Los términos de la búsqueda fueron: Combinaciones de los Términos MESH, libres y los términos booleanos.

Términos libres: ovario poliquístico, flutamida, acné, hirsutismo, flutamida, ciproterona, espironolactona, anticonceptivos orales, tratamiento

Términos booleanos: AND, OR.

Términos MESH

flutamide AND polycystic ovary syndrome

Flutamide AND hirsutism

Flutamide AND acné

polycystic ovary syndrome AND (flutamide OR cyproterone)

polycystic ovary syndrome AND (flutamide OR spironolactone)

polycystic ovary syndrome AND (flutamide OR contraceptives)

polycystic ovary syndrome AND (flutamide OR contraceptives OR spironolactone OR cyproterone)

La búsqueda incluyó todos los idiomas.

## **Métodos de revisión**

### *Elegibilidad de los estudios*

Dos revisores (RM y AZ) evaluaron de forma independiente los resúmenes de los artículos para decidir la inclusión de los ensayos relevantes, aplicando los criterios de inclusión predefinidos. Cuando la decisión fue posible en base al resumen, se recuperó y revisó el documento completo del artículo para decidir su inclusión.

### *Evaluación de la calidad de los estudios*

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se aplicaron los criterios recomendados en el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (The Cochrane Collaboration. 2008) sobre la evaluación del riesgo de sesgo.

Esta herramienta contiene seis campos específicos relacionados con aspectos clave del diseño de un ensayo clínico, donde el evaluador debe emitir una opinión para cada uno de ellos con base a la información disponible en el artículo. Esto se logra respondiendo a la pregunta especificada sobre la idoneidad del estudio para cada criterio. De esta manera, una respuesta de “Si” indica “*bajo riesgo de sesgo*”, “No” “*alto*

*riesgo de sesgo*” y “Poco claro” indica que “*se desconoce o es poco claro*” la información contenida en el informe del estudio. Estos criterios fueron aplicados de forma independiente por dos autores (RM y AZ).

A continuación se describe cada uno de los campos:

### *1. Métodos de asignación de los tratamientos*

¿Fueron adecuados los métodos de asignación de los tratamientos?

Se refiere a los métodos utilizados para asegurar una secuencia de asignación aleatoria de forma adecuada, para cada uno de los grupos de comparación. Por ejemplo, el uso de asignación al azar mediante tablas de números aleatorios o programas de computación permite dar una respuesta afirmativa a esta pregunta (“*bajo riesgo de sesgo*”); al contrario, el uso del número de historia clínica o de fecha de nacimiento permiten una respuesta negativa (“*alto riesgo de sesgo*”).

### *2. Ocultamiento de la secuencia de asignación*

¿Se ocultó de forma adecuada la secuencia de asignación?

El ocultamiento de la secuencia de asignación tiene por objeto evitar el sesgo de selección en la asignación de las intervenciones por parte del investigador responsable de decidir acerca de la elegibilidad de los pacientes para el estudio. Se consideran métodos adecuados para garantizar la ocultación de la asignación el uso de sobres cerrados opacos y numerados secuencialmente, o la aleatorización centralizada. Por el contrario, se

consideran métodos no apropiados las listas de asignaciones aleatorias abiertas.

### *3. Cegamiento de los participantes, personal y evaluadores*

¿Fueron las intervenciones adecuadamente enmascaradas durante el estudio?

El cegamiento, llamado también enmascaramiento, se refiere al proceso mediante el cual los participantes en el estudio y el personal investigador, incluidas las personas que evalúan los resultados, desconocen la intervención asignada después de la inclusión de los participantes en el estudio.

### *4. Manejo de los datos incompletos en el análisis (análisis por intención de tratar)*

Se refiere a si en el análisis de resultados fueron incluidos todos los participantes inicialmente aleatorizados para estimar los efectos de la intervención, considerando las pérdidas que se hayan producido en el estudio, ya sean por abandono de los participantes o por exclusiones por parte de los investigadores. Cuando el número de las pérdidas (o sus causas) no son iguales en los grupos de comparación, existe riesgo de un sesgo de desgaste.

### *5. Reporte selectivo de resultados*

Se refiere a la posibilidad de que en el informe o artículo se haya seleccionado un subconjunto de las variables de resultado originales para ser publicado. Por ejemplo, cuando por falta de significancia estadística o clínica no se presentan los datos completos sino solamente los favorables, o cuando la manera de realizar las mediciones de los resultados difiere de los establecido a priori.

#### *6. Otras posibles fuentes de sesgo*

Identificación de otros tipos de sesgo que se hayan introducido en el estudio, y que no han sido abordados en los anteriores campos de esta herramienta; como imprevistos, problemas específicos en cada estudio, entre otros.

### **Análisis de los datos**

Se realizó metanálisis en las siguientes variables: Hirsutismo, Testosterona Total y DHEAS ya que se midieron con escalas similares, se realizó análisis según subgrupos de las diferentes combinaciones de flutamida con la medicación a comparar, se tomó los siguientes estudios:

FLUTAMIDA VS ACO (Taner 2002, Castelo-Branco 2009, Devoto 2004, Fruzzetti 1999, Carmina 2002, Venturoli 1998)

FLUTAMIDA vs ESPIRONOLACTONA (Cusan 1994, Karakurt 2008, Moghetti 2000)

FLUTAMIDA VS PLACEBO (Falsetti 1999, Calaf 2007, Gambineri 2004, Dikensoy 2009).

Se utilizó para el modelo de metanálisis el modelo de efectos fijos, además se aplicó el test de heterogeneidad.

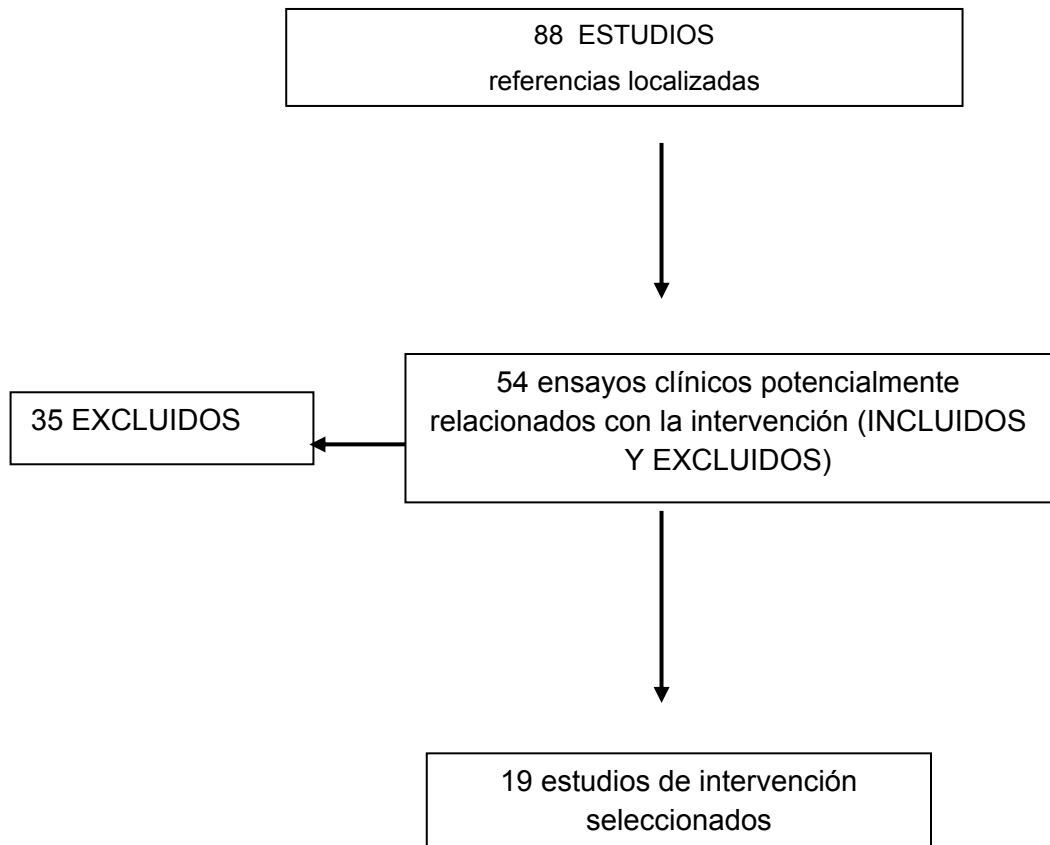
No se realizó metanálisis con las variables acné ni TGO, TGP al no ser evaluados con escalas ni valores similares.

Con estas variables se analizaron los resultados por separado al igual que con los estudios en los cuales el tratamiento fue FLUTAMIDA SOLA ( Ibáñez 2005, Ibáñez 2002, Müderris 1997, Ibáñez 2003, López-Olmos 2002).

#### **IV. Descripción de los estudios**

##### ***Resultados de la búsqueda***

Se identificaron 54 estudios potencialmente relacionados con las intervenciones de interés para los cuales se obtuvo copia completa del artículo, de los cuales



### ***Razones para la exclusión de los estudios***

Los estudios se excluyeron por los siguientes motivos:

- Ajossa S. 2002 No es un ensayo clínico randomizado,
- Inal MM 2005 No se incluye porque no se da la medicación durante todo el mes, solo por 10 días al mes ,
- Müderris II 2000 No se incluye ya que revisión no incluye finasteride en sus objetivos.

- Negri C, 2005 No se incluye porque en objetivos no está la medición de psa,
- Bahceci M, 2004 No incluye por la dosis de flutamida y porque el objetivo del estudio no es la determinación de PSA en mujeres con hirsutismo a pesar de la combinación con ACO para mejorar el hirsutismo,
- Falsetti L,. 1997 No incluye por la comparación con Finasteride,
- Ibáñez L, 2005 No se incluye por dosis de flutamida,
- Sahin I,. 2004 No incluye porque no tenemos como objetivos la medición de efectos metabólicos ,
- Ibáñez L, 2004 No incluye por dosis de flutamida ,
- Vrbíková J, 2004 No se incluye por tiempo de administración de medicación, es menor a la propuesta en nuestros objetivos,
- Ibáñez L,. 2004 No se incluye por dosis de flutamida ,
- Ajossa S,. 2004 No se incluye por tipo de estudio al ser una revisión bibliográfica
- Gambineri A, 2003 No incluye por ser una revisión bibliográfica,
- Azziz R.. 2003 No se incluye por ser una revisión bibliográfica,
- Ibáñez L,. 2010 No se incluye por dosis de flutamida, días de tratamiento y medicamentos comparados ,
- Roberto Paradisi and Stefano Venturoli 2010 No incluye por el tipo de estudio ,

- Castelo-Branco C, 2009 Solo incluye una paciente en la valoración de este estudio
- Vincenzo De Leo, 1998 Estudia a solo 8 pacientes ,
- V. De Leo, 1998 No incluye por el tipo de estudio,
- Fruzzetti F, 2010 No evalúa más que 5 pacientes.

### ***Estudios incluidos***

Se identificaron 19 estudios que relacionaron el tratamiento del hirsutismo y del acné en pacientes con ovario poliquístico tratadas con flutamida, espironolactona, anticonceptivos orales, de los cuales 6 estudios comparan a la flutamida con el uso de anticonceptivos, 3 estudios a la flutamida con la espironolactona, 4 estudios a la flutamida con el uso de placebo y 5 estudios usan flutamida sola a diferentes dosis para el tratamiento.

De los 19 estudios incluidos, 4 estudios duraron solo 6 meses con el tratamiento (Taner 2002, Karakurt 2008, Moghetti 2000, Gambineri 2004), 15 estudios duraron hasta 12 meses (Castelo-Branco 2009, Devoto 2004, Fruzzetti 1999, Carmina 2002 ,Venturoli 1998, Cusan 1994, Ibáñez 2005, Ibáñez 2002, Müderris1997, Ibáñez 2003, López-Olmos 2002, Falsetti 1999, Calaf 2007, Dikensoy 2009)

De los diecinueve estudios,14 fueron ensayos clínicos aleatorios, controlados (Karakurt F 2008, Falsetti L 1999, Ibáñez L 2005, Ibáñez L 2002, Taner C 2002, Fruzzetti F 1999, Müderris II 1997, Ibáñez L 2003, Cusan L

1994, López-Olmos 2002,) dos de ellos doble ciego placebo (Calaf J 2007, Moghetti P 2000) uno comparativo (Venturoli S 1999), dos estudios de cohorte (Devoto C 2004, Ibáñez L 2003) un simple ciego placebo (Gambineri A 2004) uno de incidencia (Dikensoy E 2009) y un observacional (Castelo-Branco C 2009), un retrospectivo(Ibáñez L 2003).

En su conjunto fueron estudios pequeños. El tamaño de muestra por grupo (intervención/control) en los estudios incluidos fue menor de 50 pacientes.

Ningún estudio informa las fuentes de financiamiento de la investigación, en todos se nombra a la aprobación por los comités de ética de cada una de las instituciones donde se realizaron los diferentes estudios y la firma del consentimiento informado por cada una de las pacientes participantes luego de la información de las intervenciones de los mismo.

### Participantes

Entre los diecinueve estudios, hubo un total de 1414 pacientes incluidas, de las cuales 360 pacientes tomaron Flutamida 250 mg(Ibáñez 2005, Ibáñez 2002, Müderris 1997, Ibáñez 2003, López-Olmos 2002), Espironolactona 53 pacientes (Cusan 1994, Karakurt 2008, Moghetti 2000), Anticonceptivos 231 pacientes (Taner 2002, Castelo-Branco 2009, Devoto 2004, Fruzzetti 1999, Carmina 2002, Venturoli 1998), y Placebo 106 pacientes (Falsetti 1999, Calaf 2007, Gambineri 2004, Dikensoy 2009).

Todas las pacientes fueron mujeres en edades comprendidas entre los 18 y los 40 años.

Todos los estudios toman medidas basales y postratamiento de los objetivos de los mismos en todos los grupos de estudio.

### Intervenciones

De los 19 estudios analizados, en 16 se utilizó la escala Ferriman/Galwey para valoración clínica de hirsutismo, uno de ellos utilizó la escala de Moncada (Devoto 2004) y en 2 de los estudios no se valoró hirsutismo (Carmina 2002, Ibáñez 2005).

Se valoró ACNE en 5 estudios con diferentes escalas, 2 de ellos por apreciación de la paciente (Venturoli 1999, Castelo-Branco 2009), dos con la escala de Cremoncini (anexo 2) (Calaf 2007, Cusan 1994) a pesar de valorar con la misma escala, los resultados de estos estudios tienen diferentes valores, una con el método de Cook (anexo 3) (Carmina 2002).

En 18 estudios se valoró testosterona libre y total, cada uno con valores de normalidad diferentes, de los cuales solo un estudio no tomó en cuenta este valor para sus resultados de tratamiento (Ibáñez 2005) .

En un estudio (Ibáñez 2005) no se determina DHEAS, mientras que en todos se encuentran sus mediciones tanto del inicio como del fin de tratamiento, aunque en

algunos no hay valores exactos igual existe la valoración de esta hormona en las pacientes.

En 10 estudios de los 19 valoraron TGO y TGP con examen de laboratorio (Karakurt 2008, Falsetti 1999, Calaf 2007, Ibáñez 2003, Ibáñez 2005, Gambineri 2004, Müderris 1997, Dikensoy 2009, López-Olmos 2002, Ibáñez 2003 ); se midieron en sangre, los reportes fueron diferentes en los diferentes estudios , algunos reportan en valores absolutos otros porcentajes y otros si existió o no aumento de las mismas, no hay un estándar para reportar el valor de normalidad.

Tabla 1. Características de los estudios.

References	Study type	Interventions	n	dropouts	Outcomes
Devoto (2004)	Observacional de cohorts (no especifica)	G 1:hirsutas periféricas tratadas con flutamida; G 2: hirsutas periféricas tratadas con flutamida + ACO G 3: hirsutas con hiperandrogenemia debida a SOP tratadas con flutamida + ACO.	61 randomizadas  Control G1: Flutamida 25 G2: Flutamida + ACO 18 G3: Flutamida + ACO 18		HIRSUTISMO: Score de Moncada, Ferriman-Gallwey modificada, valora sobre 5 y solo 5 regiones ACNE: no se valora TESTOSTERONA: hasta 0,6 ng/ml DHEAS: hasta 3.600 ng/ml
Karakurt (2008)	clinico ramdomizado prospective (6 meses)	G 1: 250 mg/dia flutamida G 2 100 mg al dia de espirolactona mas 2 mg CPA/35 ug EE.	29 Randomized  G1: Flutamida 13 G2: Espironolactona +CPA 16	3/29	HIRSUTISMO: Escala de Ferriman-Gallwey modificada, califica sobre 5 pero 5 regiones AST: 9 U/l ALT36 U/l
Venturoli (1999)	prospective,comparative, randomized study (12 meses)	G 1: 250 mg/day flutamide G 2: 5 mg/day finasteride G 3 : 300 mg/day ketoconazole, G 4 : low EE and CPA doses (the patients received 0.01 mg EE/day for the first week, 0.02 mg EE/day for the second week, and 0.01 mg EE/day for the third week, followed by a pause of 7 days, then 12.5 mg CPA/day administered in a reverse sequential regimen during the first 10 days of	66 hirsutas premenopausicas  1.-Flutamida 15 2.- Finasteride 15 3.- Ketoconazole 16 4.- Estrógenos y CPA 20	8/66	HIRSUTISMO: Ferriman and Gallwey HASTA 8 pero valora 11 regiones ACNE: Apreciacion de la pcte: insatisfecha, satisfecha y altamente satisfecha TESTOSTERONA: 1–3.5 nmol/L DHAS : 1.9 –10.3 mmol/L

		each treatment cycle).			
Falsetti (1999)	Studio ramdomizado (12 meses)	<p>Group 1 PCOS N=32 , 5 mg/day of finasteride (Prostide, Sigma Tau,Milan, Italy) for 12 months. N=32 , 250mg of flutamide (Eulexin, Schering-Plough,Milan, Italy) orally twice a day for 12 months.</p> <p>Group 2 : Idiopathic hirsutism = 46 N=23 , 5 mg/day of finasteride (Prostide, Sigma Tau,Milan, Italy) for 12 months. N=23 , 250mg of flutamide (Eulexin, Schering-Plough,Milan, Italy) orally twice a day for 12 months.</p>	<p>120 mujeres hirsutas</p> <p>CONTROL 20,</p> <p>Group 1: PCOS 64</p> <p>1.1 32 1.2 32</p> <p>Group 2 : Idiopathic hirsutism 46</p> <p>2.1 23 2.2 23</p>	3/120	<p>HIRSUTISMO: Ferryman-gallway mas de 7 pero 11 regiones TESTOSTERONA: 3.467 DHEAS: 2.56</p>
5 Calaf (2007)	double-blind, parallel clinical trial. (12 meses)	<p>placebo (control group) , G1: 125 mg flutamide, G2: 250 mg flutamide, G3: 375 mg flutamide Once daily during 12 months in association with a triphasic oral contraceptive (OC) pill (Triciclor, which is a triphasic treatment of 30, 40, and 30 g ethynylestradiol and 50, 75, and 125 g levonorgestrel).</p>	<p>131 mujeres</p> <p>Placebo = 31</p> <p>Group 1= 25</p> <p>Group 2 =29</p> <p>Group 3 =34</p>	12/131	<p>HIRSUTISMO: Ferryman – Gallwey mayor de 8 pero 11 regiones ACNE: Cremoncini scale: a score of 1 indicates isolated pustules up to 10 in number, 2 indicates more than 10 isolated pustules, 3 indicates clusters of pustules, and 4 indicates confluent pustules</p>

6 Ibáñez (2003)	Studio de cohort (18 meses)	<p>1era etapa: 0-9 meses  G1 : n = 10 , 250 mg/d flutamidea  G 2: n = 8, metformin 1275 mg/d  G 3: n= 13, flutamida-metformina (250 mg- 1275 mg) todos por 9 meses  2da etapa: 9-12 meses  Los 3 grupos recibieron flutamida a menor dosis 125mg/dia y metformina a dosis de 1275 mg.  3era etapa: 12 y 18 meses  G1: N=12 mujeres del total de la población eligio continuar tomando su dosis de 125mg/dia y metformina 1275 mg mas un monophasic, low-dose estro - progestogen OC (ethinyl estradiol 20 mg + gestodene 75 mg; (OC+)  G 2: N = 12 Y un total total of 12 mujeres jóvenes quienes fueron elegidas para continuar con su terapia de flutamida y metformina no anticonceptivos (OC-)</p>	<p>31 no obesas mujeres    G1 = 10  G 2 = 8  G 3 = 13  2da etapa: 9-12 meses = 31  3era etapa: 12 y 18 meses  G1 =12  G 2 = 12</p>	24/31	HIRSUTISMO : Ferriman and Gallwey mayor de 8 pero 11 regiones
7 Moghetti (2000)	randomized, double blind, placebo-controlled	<p>1) spironolactone (100 mg),  2) flutamide (250 mg),</p>	40 pacientes	1/40	HIRSUTISMO: Ferriman-Gallwey modificada MAYOR DE 5 pero solo 5

	trial (6 meses)	3) finasteride (5 mg), 4) placebo	1 =10 2 = 10 3 = 10 4 = 10		regiones inusuales
8 Ibáñez (2005)	Estudio observacional de cohorts (54 meses en total)	G1: Flutamida 250 mg/d Edad: 15-22 promedio 18, tiempo que tomaron la dosis: minimo 6 promedio 15 maximo 24, tiempo total de flutamida: minimo 6 promedio 15 maximo 24. G 2: Flutamida 125 mg/d Edad: 24-17 promedio 12, tiempo que tomaron la dosis: minimo 22 promedio 5 maximo 36, tiempo total de flutamida: minimo 5 promedio 17 maximo 39. G3: Flutamida 62.5 mg/d Edad: 11-22 promedio 16, tiempo que tomaron la dosis: minimo 3 promedio 15 maximo 36, tiempo total de flutamida: minimo 3 promedio 19 maximo 56.	190 pacientes  1 = 22 2 = 47 3 = 185	0/190	AST 38 U/L ALT 55 U/L
9 Gambineri (2004)	single-blind placebo controlled study (6 meses)	Mujeres que tomaron previo al tratamiento una dieta de (1200–1400 kCal/daily) containing 50% carbohydrates, 30% lipids and 20% proteins. Luego de la dieta se formaron 4 grupos:	40 pacientes 1 = 10 2 = 10 3 = 10 4 = 10	No perdidas	HIRSUTISMO: Ferriman – Gallway MAYOR QUE 8 pero 11 regiones

		1.-placebo 2.-metformin (850 mg/orally, twice daily; 3.-flutamide (250 mg/orally, twice daily; 4.-combined metformin (850 mg/orally, twice daily) flutamide (250 mg/orally, twice daily) regimen			
10Ibáñez (2002)	open-labeled study ( 9 meses)	G 1: flutamide (250 mg/dia) G2: metformin (1275 mg/d) G3: flutamide-metformin (250 mg,1275 mg/d)	31 pacientes no obesas 1 = 10 2= 8 3= 13	No perdidas	HIRSUTISMO: Ferriman-Gallwey score mayor que 8 pero 11 regiones TESTOSTERONA: 31 +/- 3 (ng/dl) DHEAS: 133 +/- 15 (ug/dl)
11Taner (2002)	Randomizado (6 meses)	G1: (n=40) flutamida 250 mg/d, completaron el estudio 37 pacidntes.  G2: (n=40)Flutamida 250 mg/d + ACO (EE 35 ug+CPA 2mg, completaron el estudio 32 pacidntes.	80 rabdomizadas  G1. Flutamida 40  G2. Flutamida+ACO 40	11/80	hirsutismo: escala de ferriman gallway testosterona: testosterona libre: (pg/ml) basal DHEAS: basal: (ug/dl)
12 Fruzzetti (1999)	Randomized, open, controlled clinical study.(12 meses)	Grupo1: finasteride 5mg/dia, Grupo 2: régimen combinado de CPA 25 mg/d desde el día 1 al día 10 del ciclo menstrual ; mas 20 ug de EE cada día por 21 días Grupo 3: 250 mg de flutamida oral, dos veces al día.	45 mujeres hirsutas randomizadas  1= 15 2= 15 3= 15	3/45 Problemas personales	HIRSUTISMO: FERRIMAN-GALLWAY 8-29 pero 11 regiones
Müderris	Randomized,	65 rabdomizadas	65 rabdomizadas	NO SE	HIRSUTISMO: FERRIMAN GALLWEY

(1997)	prospective clinical study.  (12 meses)	G1: flutamida 250 mg/d N= 35  G2: flutamida 500 mg/d N= 30	G1. Flutamida 35 G2. Flutamida 30	DESCRIBEN PERDIDAS	TESTOSTERONA: basal: (ug/ml) 2.10+-0.47
14Dikensoy (2009)	12 MESES	Group 1: subjects with PCOS who received flutamide 125 mg/day + oral contraceptive (Yasmin; Schering; 21 days/month; 30 ug of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone). Group 2: subjects with PCOS who received flutamide 250 mg/day + oral contraceptive. Group 3: subjects with idiopathic hirsutism who received flutamide 125 mg/day alone. Group 4: Subjects with idiopathic hirsutism who received flutamide 250 mg alone. Control: Placebo	244 mujeres, 117 con PCOS y 96 con hirsutismo idiopatico randomizadas  1 = 57 2 = 60 3 = 47 4 = 50 Control =30	7/214	HIRSUTISMO: Ferriman_gallway modificada mayor de 8 pero solo 5 regiones inusuales TESTOSTERONA : 0.3–0.8 DHEAS : 0.7–3.8 AST : 38 U/L ALT: 55 U/L
15Castelo-Branco (2009)	Prospective observational study. (2000-2007)	Grupo 1: flutamide 250 mg/day alone Grupo 2: combined flutamide 250 mg/day with a fixed dose of an oral contraceptive containing 0.020 mg of ethinyl estradiol (EE) and 0.15 mg of desogestrel	83 pacientes  Grupo 1 = 27  Grupo 2 = 56	12/83	HIRSUTISMO: Ferriman-Gallwey mas de 8 pero 11 regiones TESTOSTERONA: 58.76 +/-24.6 ng/mL DHEAS: 3.39 +/- 1.3 mg/mL

16Ibáñez (2003)	Estudio piloto, open-labeled study (12 meses)	Grupo 1: pretratamiento Grupo 2: postratamiento Durante los 9 meses en la fase de tratamiento todas la mujeres recibieron diariamente, flutamide (125 mg/d) y metformin (1275 mg/d).	30 adolescentes  1 =14 2 = 16	No reporta	HIRSUTISMO: Ferriman-Gallwey mayor a 8 pero 11 regiones Testosterone (ng/dl) 31+/- 3 DHEAS ( ug/dl) 133
17Carmina (2002)	prospectively randomized trial (un año)	Diane (2 mg cyproterone acetate (CPA) + 35 µg of ethinylestradiol) for 21 days each month.  <ul style="list-style-type: none"> <li>• High-dose CPA (50 mg CPA from day 5 to day 15 with the addition of 25µg of ethinylestradiol from day 5 to day 25) in a reverse sequential regimen</li> <li>• Flutamide (250 mg once a day).</li> <li>• Finasteride (5 mg/day).</li> </ul>	48 mujeres hiperandrogenicas blancas randomizadas en 4 grupos de 12 cada uno	No reporta	HIRSUTISMO: Ferriman-Gallwey mayor que 8 pero 11 regiones ACNE: Cook method (score from 0 to 9 for diffusion of the lesions on the face and from 0 to 9 for severity of the lesions TESTOSTERONA : 31 +/- 3(ng/dl) DHEAS : 133 +/- 15(ug/dl)
18Cusan (1994)	randomize	G1: flutamida 250 mg BID G2: espironolactona 50 mg BID por 5 a 25 días del ciclo.	G1: n=28 G3: n=27		HIRSUTISMO : Ferriman-Gallwey modificado 9 regiones score >10 fue establecido.

	controlled study (9 meses)				Acne: Cremoncini DEAS: valor del laboratorio
19López-Olmos (2002)	Prospective controlado 1 año	El tratamiento fue para todas un comprimido de 250 mg/día por vía oral, durante un año.	27 pacientes hirsutas	27/36  3/27	HIRSUTISMO : Ferriman-Gallway modificado mayor a 5 pero 5 regiones

## **V. Valoración del riesgo de sesgo**

En general, la calidad de los estudios identificados es baja, fundamentalmente debido a un reporte muy incompleto o poco detallado acerca de los métodos, lo que impide realizar una valoración objetiva del riesgo de sesgo.

Solamente dos artículos describen en forma detallada los métodos utilizados para generar la secuencia de asignación aleatoria y dos informan igualmente sobre los métodos de ocultamiento de la asignación. A pesar de que los seis artículos mencionan que fueron estudios con diseño doble-ciego, sin embargo solo dos artículos proveen información detallada sobre el método utilizado para el enmascaramiento de las intervenciones.

Con respecto a los pacientes que fueron incluidos en el análisis de resultados, en los seis artículos se informa de una manera general acerca de los retiros y abandonos. Sin embargo, no se detalla el número que hubo en cada uno de los grupos.

En algunos casos el análisis se realiza solamente con los pacientes que completaron todas las semanas de tratamiento, o que completaron un mínimo de 24 semanas, o bien se describe solo para algunas variables.

Resulta imposible valorar la posibilidad de un sesgo de reporte selectivo de resultados debido a que no se cuenta con la información de los protocolos de los estudios. No obstante, la mayoría de estudios solo proporcionan información parcial de algunas de las variables definidas en el estudio ya que no todos tenían los mismos objetivos ni valoraron todas las variables de interés para nuestro estudio.

Algunos estudios presentan la información de resultados solamente de forma gráfica, mencionando la significancia estadística encontrada, pero sin presentar los datos crudos ni tampoco proporcionando medidas del efecto. Por esta razón, no fue posible utilizar estos datos para un metanálisis.

**Tabla 2. Valoración del riesgo de sesgo**

References	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding of participants, personnel and outcome assessors	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other sources of bias
Devoto (2004)	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	Yes
Karakurt (2008)	yes	Yes	unclear	Unclear	Unclear	Yes

Venturoli (1998)	yes	Unclear	Unclear	no	Unclear	Yes
Falsetti (1999)	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	unclear	Yes
Calaf (2007)	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	Yes
Ibáñez (2003)	no	No	Yes	Yes	Unclear	Yes
Moghetti (2000)	unclear	No	no	yes	yes	no
Ibáñez (2005)	no	No	no	No	Yes	no
Gambineri (2004)	no	Yes	no	Yes	yes	yes
Ibáñez (2002)	unclear	Unclear	Unclear	no	Yes	no
Taner (2002)	no	Unclear	no	yes	Yes	no
Fruzzetti (1999)	Yes	No	no	Yes	Yes	no
Müderris (1997)	Yes	No	unclear	Yes	Yes	yes
Dikensoy (2009)	Yes	No	Yes	Yes	Yes	no
Castelo- Branco	No	No	Yes	No	Yes	no

(2009)						
Ibáñez (2003)	No	No	yes	No	yes	yes
Carmina (2002)	no	No	no	unclear	no	no
Cusan (1994)	no	Unclear	no	unclear	no	no
López- Olmos (2002)	yes	Unclear	yes	Yes	yes	no

**Nota:** Yes= bajo riesgo de sesgo; No=alto riesgo de sesgo; Unclear=no se cuenta con información detallada.

Figura N. 1

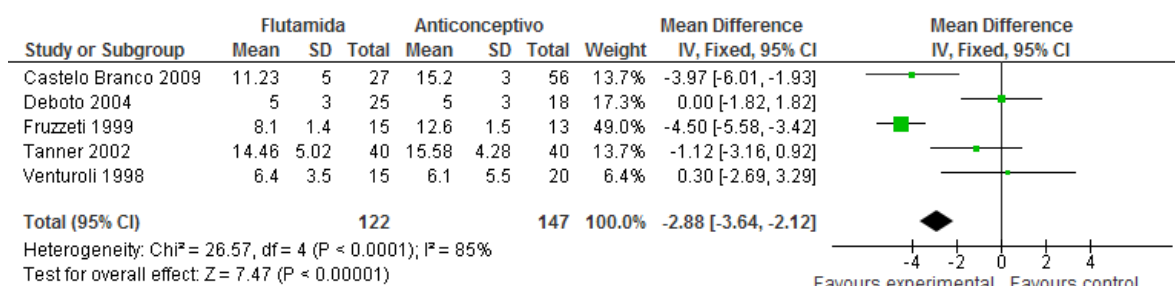
	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed? (All outcomes)	Incomplete outcome data addressed? (All outcomes)	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Calaf 2007	+			+			+
Carmina 2002	-	-	-		-	-	-
Castelo Branco 2009	-	-	+	-	+	-	-
Cusan 1994	-		-		-	-	-
Devoto 2004				+		+	+
Dikensoy 2009	+	-	+	+	+	-	-
Falsetti 1999				+		+	+
Fruzzeti 1999	+	-	-	+	+	-	-
Gambineri 2004	-	+	-	+	+	+	+
Ibañez (2) 2003	-	-	+	-	+	+	+
Ibañez 2002				-	+	-	-
Ibañez 2003	-	-	+	+		+	+
Ibañez 2005	-	-	-	-	+		-
Karakurt 2008	+	+			+	+	+
Lopez Olmos 2003	+		+	+			-
Moguetti 2000		-	-	+	+		-
Muderis 2007	+	-		+	+	+	+
Tanner 2002	-		-	+	+		-
Venturoli 1998	+			-		+	+

## VI. Resultados

### HIRSUTISMO

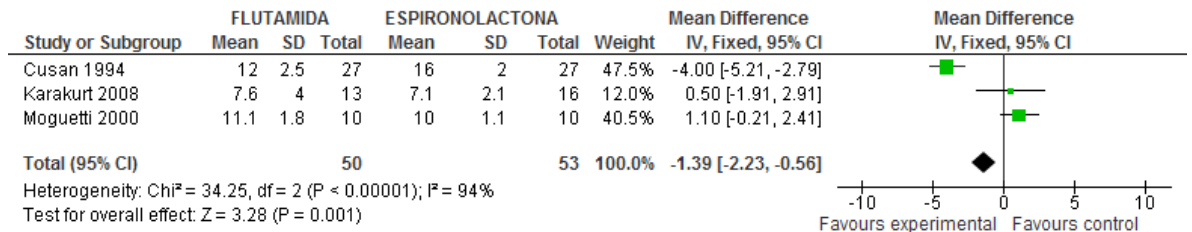
Forest plot of comparison: 1 Flutamida Vs Anticonceptivos, outcome:

#### 1.1 Hirsutismo.



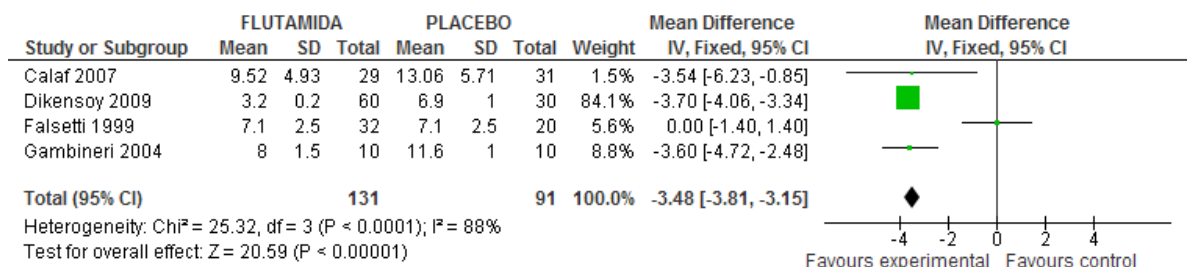
Al realizar el metaanálisis del efecto de la flutamida comparada con anticonceptivo para mejorar el hirsutismo observamos que la escala de Ferriman-Gallwey para valoración de hirsutismo mejora en -2,88 en los pacientes que usaron flutamida comparada con los anticonceptivos es un efecto extremadamente favorable, con una heterogenicidad en los estudios 5 estudios de un 85%.

**Forest plot of comparison: 2 FLUTAMIDA VS ESPIRONOLACTONA, outcome: 2.1 HIRSUTISMO.**



Al realizar el metaanálisis del efecto de la flutamida comparada con la espironolactona para mejorar el hirsutismo observamos que la flutamida mejora este sintoma de manera potente( disminucion de escala de Ferriman-Gallwey en -1,39) la mejoría de los pacientes que usaron flutamida comparada con espironolactona es extremadamente favorable, con una heterogenicidad de los 3 estudios de un 95%.

**Forest plot of comparison: 3 FLUTAMIDA VS PLACEBO, outcome: 3.1 HIRSUTISMO.**



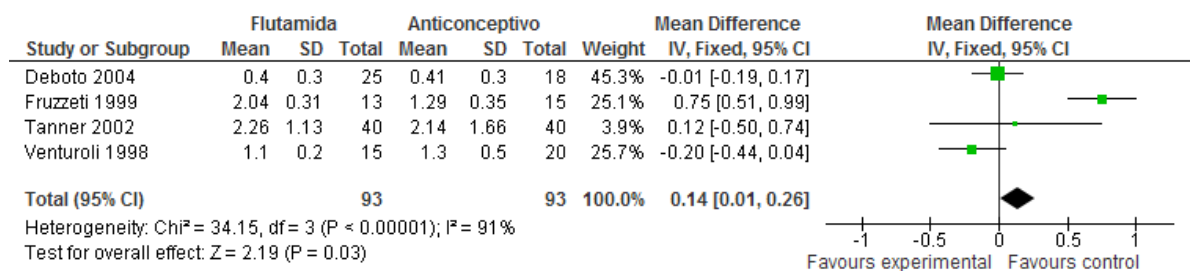
Al realizar el metaanálisis del efecto de la flutamida comparada con placebo para mejorar el hirsutismo observamos que la flutamida mejora este sintoma

de manera potente (disminuye la escala de Ferriman-Gallwey en -3,48) la mejoría de los pacientes que usaron flutamida comparada con el placebo es extremadamente favorable para este sintoma, con una heterogenicidad de los 4 estudios de un 88% .

## TESTOSTERONA

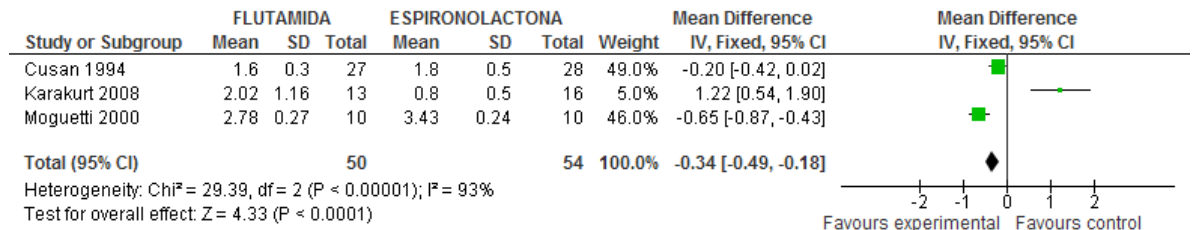
**Forest plot of comparison: 1 Flutamida Vs Anticonceptivos, outcome:**

### 1.3 TESTOSTERONA.



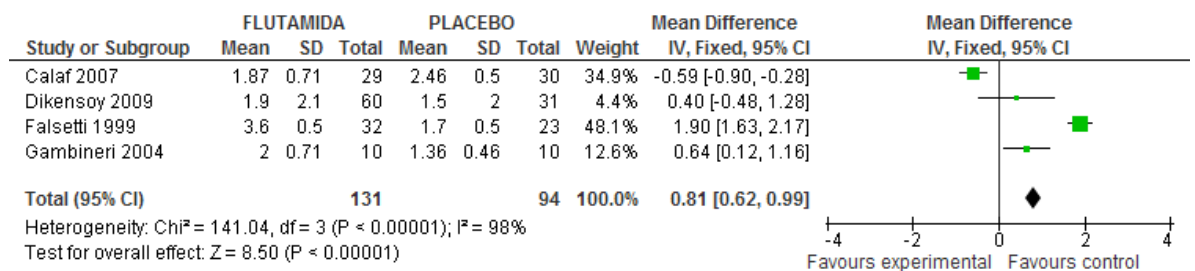
En el metaanálisis de la flutamida comparada con el anticonceptivo para mejorar los valores de laboratorio de testosterona, de las pacientes que intervinieron en los estudios analizados, la flutamida no mejora dicho tanto como el anticonceptivo ( 0,14) . En los 4 estudios existió una heterogenicidad del 91%, esto puede ser debido a que no todos los valores se encontraban bajo parametros estandares internacionales de normalidad.

**Forest plot of comparison: 2 FLUTAMIDA VS ESPIRONOLACTONA, outcome: 2.2 TESTOSTERONA.**



En el metaanálisis de la flutamida comparada con la espironolactona para mejorar los valores de laboratorio de testosterona, de las pacientes que intervinieron en los estudios analizados, la flutamida mejora dicho valor (-0,34).

**Forest plot of comparison: 3 FLUTAMIDA VS PLACEBO, outcome: 3.2 TESTOSTERONA.**

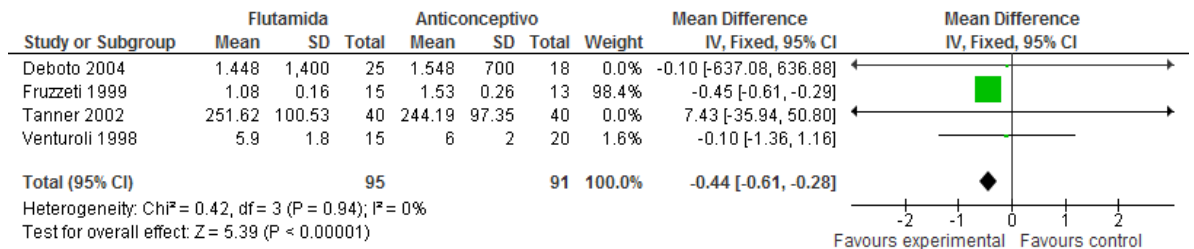


En el metaanálisis de la flutamida comparada con el placebo para mejorar los valores de laboratorio de testosterona, de las pacientes que intervinieron en los estudios analizados, la flutamida no mejora dicho valor existe mejoría en las pacientes con el uso de placebo (0,81).

## DHEAS

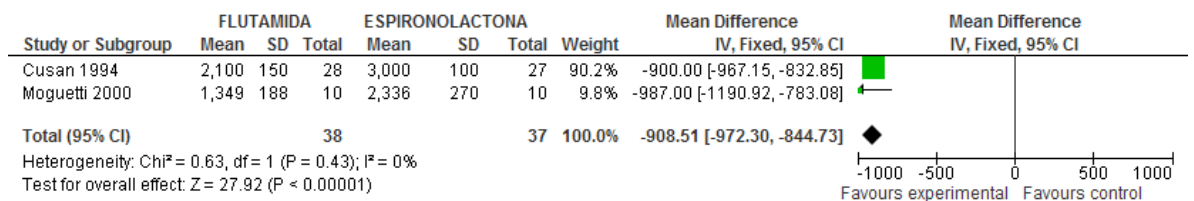
Forest plot of comparison: 1 Flutamida Vs Anticonceptivos, outcome:

### 1.2 DHEAS.



En el metaanálisis de la flutamida comparada con el anticonceptivo para mejorar el valores de DHEAS de las pacientes que intervinieron en los estudios analizados, la flutamida mejora dicho valor (-0,44). La heterogenisidad de los 4 estudios es de 9% puede ser debido a que no todos los valores de los estudios estan bajo los mismos parametros de normalidad.

Forest plot of comparison: 2 FLUTAMIDA VS ESPIRONOLACTONA, outcome: 2.3 DHEAS.

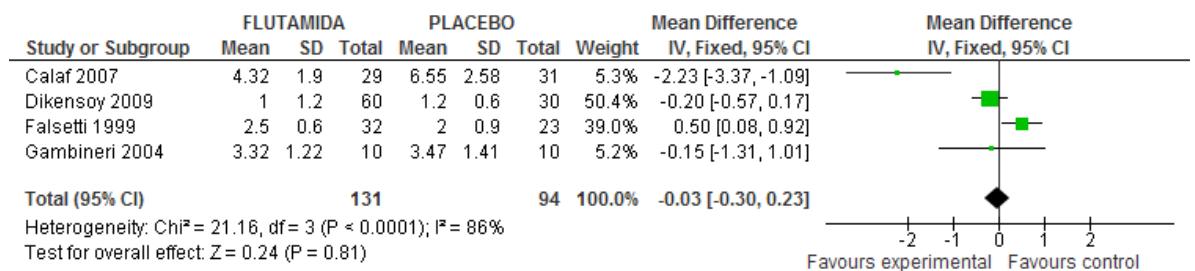


En el metaanálisis de la flutamida comparada con la espirolactona para mejorar los valores de DHEAS, la flutamida mejora dicho valor (-908,51). La heterogenisidad de los 2 estudios fue de 0%, debido a que no todos los

valores de los estudios esten estandarizados bajo los mismos parametros de normalidad.

### Forest plot of comparison: 3 FLUTAMIDA VS PLACEBO, outcome: 3.3

#### DHEAS.



En el metaanálisis de la flutamida comparada con placebo para mejorar los valores de DHEAS, la flutamida no mejora dicho valor, el placebo disminuye en un -0,03 el valor de este. La heterogenicidad de los 4 estudios es de 86% puede ser debido a que no todos los valores de los estudios esten estandarizados bajo los mismos parametros de normalidad.

Como ya se comentó anteriormente, no fue posible meta-analizar todos los datos como estaba previsto. Algunos estudios fue necesario analizarlos individualmente como en el caso de estudios que usaron flutamida sola los cuales fueron incluidos por los resultados obtenidos.

A continuación, se describen los resultados primarios y secundarios más importantes en forma individual por cada estudio.

## VALORACION DE TGO Y TGP

A pesar de medir todas las variables de interés de nuestro estudio, Ibañez (2003) no se incluyó por la comparación de la flutamida con metformina que no es el objetivo del estudio, sin embargo cabe recalcar los resultados mencionados en el grupo 1 donde se utilizó flutamida a dosis de 250 mg, en una primera etapa de 0 a 9 meses en donde hay una disminución significativa de las variables de nuestro interés.

El tratamiento combinado tiene bases fisiopatológicas fuertes, y a pesar de que ambos fármacos causan hepatotoxicidad no existió cambio en los valores de inicio de las enzimas hepáticas.

Ibañez (2005) estudio de comparación de las dosis de flutamida donde se utiliza en grupo 1 250 mg de flutamida, g2: 125 mg, G3: 62,5 mg de flutamida; no se lo incluye porque no mide las variables de interés en el estudio, pero es necesario analizarlo porque menciona valores de enzimas hepáticas sin elevación significativa a pesar del tiempo de tratamiento mínimo 6 meses y máximo 4 años con diferentes dosis.

No se encontró evidencia de hepatotoxicidad en mujeres que usaron flutamida durante 54 meses, estos resultados pueden representar el primer proceso para determinar que la flutamida no producen hepatotoxicidad, con

valores al inicio: TGO 38 U/L, TGP 45U/L las cuales no aumentaron de 45 U/L durante todo el tratamiento.

Muderris (1997), se lo menciona por comparar dosis de flutamida utilizando en 1 grupo 250 mg de flutamida y en otro 500 mg en un período de 1 año, la reducción del grupo de 250 mg disminuye las variables del estudio ( $p < 0.001$ ), además 2 pacientes elevan transaminasas por lo que una es excluida del estudio y se revierte el efecto de forma inmediata al suspender el tratamiento.

López-Olmos (2002), solo utiliza flutamida a dosis de 250 mg durante 1 año, sin compararlo con otro medicamento es importante mencionarlo por los resultados disminuyendo las variables del estudio y sin elevación significativa de enzimas hepáticas. Finalmente, en este trabajo, el índice F-G disminuyó. La eficacia clínica fue en 22/27 casos (81,48%). Se produjeron efectos secundarios en 6 casos (22,22%), pero ninguno de importancia. No hubo diferencias significativas en las transaminasas antes y después del tratamiento, por lo tanto de este estudio se concluye que la flutamida es recomendable a dosis bajas, que son tan efectivas como las altas para el tratamiento del hirsutismo y mejor toleradas.

## TESTOSTERONA LIBRE Y DHEAS

Ibañez (2002), comparo el uso de flutamida sola con flutamida combinada con metformina, es necesario mencionarlo por utilizar 250 mg de flutamida en los dos grupos, en el resultado final se encontró una disminución de la testosterona en el grupo que utilizo la terapia combinada (basal  $104 \pm 6$  postratamiento  $53 \pm 4$ ) y del DHEAS (basal  $301 \pm 20$  postratamiento  $173 \pm 14$ ).

De las dos terapias estudiadas en esta cohorte, la metformina parece ser más efectiva que la flutamida ya que en el estudio normaliza la tasa de ovulación y la corrección de sensibilidad a la insulina, dislipidemia e hiperandrogenemia

Tabla No. 3  
Principales resultados de los ensayos clínicos

References	Study type	Interventions	HIRSUTISMO	ACNE	TESTOSTERONA	DHEAS	TGO	TGP
<b>FLUTAMIDA + ACO</b>								
11Taner (2002)	Randomizado (6 meses)	G1: (n=40) flutamida 250 mg/d, completaron el estudio 37 pacientes.  G2:(n=40) Flutamida 250 mg/d + ACO (EE 35 ug+CPA 2mg, completaron el estudio 32 pacientes.	G1: antes 18.95 +/- 4.44 despues 14.46+- 5.02  p<0.05  G2: antes 19.84 +/- 4.31 después 15.58 +- 4.28  p<0.05.		G1: inicio 2.55+/-1.26 posterior 2.26 +/- 1.13  G2: inicio 3.29+-2.38 posterior 2.14 +/- 1.66	G1: inicio 245.78 +- 122.78 posterior 251.62 +/- 100.53  G2: inicio 285.48*/- 115.62 Posterior 244.19+- 97.35	no se midio	no se midio
15Castelo-Branco (2009)	Prospective observational study. (2000-2007)	Grupo 1: flutamide 250 mg/day alone N=27 Grupo 2: combined flutamide 250 mg/day with a fixed dose of an oral contraceptive containing 0.020 mg of ethinyl estradiol (EE) and 0.15 mg of	G1: Inicio 20.23 +/- 5.53 Posterior 11,23 +/- 5  G2: Inicio 20.23 +/- 5.53 Posterior 15,2 +/- 3	ACNE 19,3	T, ng/mL 58.76 +/- 24.6  No indica valores de seguimiento	DHEAS, mg/mL 3.39 +/- 1.3  No indica valores de seguimiento	No indican valores de seguimiento	No indican valores de seguimiento

1 Devoto (2004)	Observacional de cohorts (12 meses)	desogestrel N = 56  G 1: hirsutas periféricas tratadas con flutamida 250mg/bid ; n=25  G 3: hirsutas con hiperandrogenemia debida a SOP tratadas con flutamida 250mg/bid + ACO. n=18	G1: Basal 11 +/- 4 12 meses 5 +/- 3  G3:  basal 11,9 +/- 3.5  12 meses 5 +/-3	No se valoro	G1: Basal 0,38 +/- 0,2 12 meses: 0,40 +/- 0,3  G 3: basal 0,96 +/- 0,25 12 meses 0,41 +/- 0.3	G1: basal 2.232 +/- 1000 12 meses 1.448 +/- 1400 <0,001  G3: basal 2.980 +/- 900 12 meses 1.548 +/- 700 <0,001		
12 Fruzzetti (1999)	Randomized, open, controlled clinical study.(12 meses)	Grupo 2: régimen combinado de CPA 25 mg/d desde el día 1 al día 10 del ciclo menstrual ; mas 20 ug de EE cada día por 21 días N=13 Grupo 3: 250 mg de flutamida oral, dos veces al día. N= 15	FERRIMAN-GALLWAY  G2: basal 28.40 +/- 2,47 postratamiento 12,6 +/- 1.50  G3: basal 18 +/- 1,65 postratamiento 8,1 +/- 1,40		G2: 4,94 +/- 0,64 tratamiento 1,29 +/- 0,35  G3: basal 2,29 +/- 0,52 Postratamiento 2,04 +/- 0,31	G2: 2,10 +/- 0,47 postratamiento 1,53 +/- 0,26  G3: 1,46 +/- 0,16 postratamiento 1,08 +/- 0,16	no se midio	no se midio
17 Carmina (2002)	prospectively randomized trial (un año)	G1: Diane (2 mg cyproterone acetate (CPA) + 35 µg of ethinylestradiol) for 21 days each	No se midio	CPA (-77± 4%) l Diane 35 (-70 ± 5%) o con flutamida (-59± 4%). El puntaje del acné disminuyo < 6-11 CPA (92%),	Testosterone (nmol/l)  Controles 1.04 ± 0.07  Pacientes con acne 3.19 ± 0.07*	DHEAS (umol/l)  Controles 4.89 ± 0.8 Pacientes con acne 8.16 ± 0.5* *P < 0.01 for all androgens, acne vs.	No se midio	No se midio

		<p>month. N=12</p> <p>G2: High-dose CPA (50 mg CPA from day 5 to day 15 with the addition of 25µg of ethinylestradiol from day 5 to day 25) in a reverse sequential regimen N=12</p> <p>G3: Flutamide (250 mg/d). N=12</p>		<p>en las 10 pacientes con Diane (83%), en las 9 con flutamida (75%)</p>	<p>*P &lt; 0.01 for all androgens, acne vs. controls</p>			
3 Venturoli (1998)	<p>prospective, comparative, randomized study (12 meses)</p> <p>Ketoconazole 2 y luego 6</p>	<p>G 1: 250 mg/day flutamide n=15</p> <p>G 4 :</p> <p>1ra. Sem: 0.01 mg EE/d</p> <p>2da.sem:0.02 mg EE/d</p> <p>3era. Sem: 0.01 mg EE/d, seguido por pausa de 7 días, luego 12.5 mg CPA/d</p> <p>administrados por 10 primeros días de cada ciclo. N= 20</p>	<p>G1: Inicio 14.2 +/- 4.5 Postratamiento 6.4+/-3.5</p> <p>(Pmenor que 0.001;-55+/- 13%)</p> <p>G4: Inicio 13.3 +/- 5.1 Postratamiento 6.1 +/- 5.5</p> <p>(P menos que 0.001; -60 +/- 18%)</p>	No se midió	<p>G1: flutamida: testosterona Total Basal: 1.7 +- 0.6 Postratamiento 360 días: 1.1 +- 0.2</p> <p>G4: ACO: testosterona Total Basal: 1.8 +- 0.5 360 días: 1.3 +-0.5</p>	<p>G1: flutamida: Basal: 9 +- 2 360 días: 5.9 +-1.8</p> <p>G4: ACO: Basal: 9 +- 1.8 360 días: 6 +-2</p>	NO MENCIONA	NO MENCIONA

FLUTAMIDA + ESPIRONOLACTONA								
18 Cusan (1994)	randomize controlled study (9 meses)	G1:(n=28) flutamida 250 mg BID G2: (n=27) espironolactona 50 mg BID por 5 a 25 días del ciclo.  Ambos grupos recibieron ACO.	G1: inicio 25 +/-1.8 postratamiento 12*/- 2.5  G2: Inicio 21 +/-1.6 postratamiento 16*/- 2	cremoncini	G1: 2,2 +/- 0.5 Postratamiento 1,6 +/- 0,3  G2: 1,6 +/- 0.8 postratamiento 1,8 +/- 0,5	flutamida.  basal: 4650 +/- 200 tto. 2100 +/- 150  G2: 4000 +/- 150 POSTRATAMIENTO 3000 +/- 100	-----	-----
2 Karakurt (2008)	clinico ramdomizado prospective (6 meses)13	G 1: 250 mg/dia flutamida n= 13  G2: 100 mg al dia espironolactona mas 2 mg CPA/35 ug EE. N= 16	G1: basal 11,2+/-3.3 postratamiento 7,6 +/- 4 p<0.001  G2: basal 9,9 +/- 1,9 Postratamiento 7,1 +/- 2,1 P menos de 0,05 de la basal	NO SE MIDIO	TOTAL:  testosterona TOTAL basal: 1,95 +/- 1 tto. 2,02 +/- 1,16  G2: testosterona basal: 2.94+-1.5 tto. 0.80+-0.5  P menos de 0,05 vs basal	Dheas disminuye y no meciona valor.	AST 9 UI	ALT36 U/l
7 Moghetti (2000)	randomized, double blind, placebo-controlled trial (6 meses)	G1: espironolactona (100 mg), n=10  G2: flutamida (250 mg), n= 10	G1: basal:16.9 +/- 0.9 posttto:- 10.0 +/- 1.1  G2: basal:17.5 +/- 1.5 posttto: 11.1 +/- 1.8	No se midio	testosterone (pg/mL)  G1: Espironolactona Basal 3.47 +/- 0.31 tto. 3.43+/- 0.24  G2: Flutamida	DHEA-S (mg/L)  G1: espironolactona Basal 2177 +/- 319 tto. 2336 +/- 270  G2: Flutamida Basal 1962 +/- 231	No se menciona	

					Basal 3.36 +/- 0.45 tto. 2.78 +/- 0.27	tto. 1349 +/- 188		
<b>FLUTAMIDA</b>								
8 Ibáñez (2005)	Estudio observacional de cohorts (54 meses en total)	G1: Flutamida 250 mg/d (n = 22) Edad: 15-22 promedio 18, tiempo que tomaron la dosis: minimo 6 promedio 15 maximo 24, tiempo total de flutamida: minimo 6 promedio 15 maximo 24. G 2: Flutamida 125 mg/d (n = 47) Edad: 24-17 promedio 12, tiempo que tomaron la dosis: minimo 22 promedio 5 maximo 36, tiempo total de flutamida: minimo 5 promedio 17 maximo 39. G3: Flutamida 62.5 mg/d (n = 185) Edad: 11-22 promedio 16, tiempo que tomaron la dosis: minimo 3 promedio 15 maximo 36,	No se midio	No se midio	No se midio	No se midio	AST 38 U/L  AST ->45U/L  no superior a 45 0 meses: G1: min: 17 max: 26 G3: min: 18 max: 27  3meses: G1: min: 17 max: 21 G3: min: 17 max: 23  6 meses: G1: min: 18 max: 29 G3: min: 18 max: 25	ALT 55 U/L  ALT ->45 U/L  no superior a 45 U/l 0 meses: G2:min: 17 max: 26  3meses: G2:min: 17 max: 26  6 meses: G2:min: 18 max: 44

		tiempo total de flutamida: minimo 3 promedio 19 maximo 56.						
10Ibáñez (2002)	open-labeled study (9 meses)	G 1: n= 10 flutamide (250 mg/dia) G2: n= 8 metformin (1275 mg/d) G3: n= 13 flutamide-metformin (250 mg,1275 mg/d)	G1: basal14.1 +/-1.0 – postratamiento 7.8 +/- 0.3  G3: basal16.2 +/- 0.9 postratamiento 9.0 +/- 0.7		Testosterone (ng/dl) 31 +/- 3  Flutamide 108 +/- 12 - 77 +/-5 Flu –Met 104 +/- 6 - 53 +/-4	DHEAS (ug/dl) 133 +/- 15  Flutamide 231 +/- 15 - 227 +/- 13 Flu –Met 301 +/- 20 - 173 +/- 14  Flutamida $P < 0.001$ comparado con el tratamiento combinado	No se midio	No se midio
Müderris (1997)	Randomized, prospective clinical study. (12 meses)	G1: (n=35), edad 23.5 +/- 0.9 recibió flutamida 250 mg/d, 51% con SOP  G2: (n=30), edad 21.9 +/-1.1, recibió flutamida 500 mg/d, 60% con SOP.	G1: 6 meses: 17.8 +/-0.9 a 6 +/-0.6 (p<0.001), 12 meses: 17.8 +/-0.9 (p<0.001)  G2: 6 meses: 17 +/-0.9 a 6.6 +/- 0.7y a los 12 meses: 17 +/- 0.7 a 5.2 +/- 0.7 (p<0.001)  La reducción de escals de hirsutismo fue similar a los 6 y 12 meses	no se midio	testosterona total (ng/dl) 6 meses: G1: 76.2+3 G2: 73.2+3.7  12 meses: G1: 75.5+4.5 G2:74.8+3.1	DHEAS (ng/ml) 6 meses: G1: 196.7+9.8 G2: 211.9+15.9  12 meses: G1:191.3+-10.2 G2:212.5+-13.2	Una paciente TGO.77	Una paciente TGP. 107, fue excluida del estudio.

16Ibáñez (2003)	Estudio piloto, open-labeled study (12 meses)	Grupo 1: pretratamiento n=14 Grupo 2: postratamiento n=16 Durante los 9 meses en la fase de tratamiento todas la mujeres recibieron diariamente, flutamide (125 mg/d) y metformin (1275 mg/d).	Grupo 1 -3 months 15.4 +/- 1.1 0 monthsc15.5 +/- 1.0 9 months on 10.2 +/-0.5 P < 0.01 Grupo 2 0 months14.4 +/- 1.0 9 months on 9.4 +/- 0.7 P < 0.01 3 months off 11.4 +/- 0.4 P < 0.01	No se midio	Testosterone (ng/dl) 31+/- 3 Grupo 1 -3 months 116 +/- 12 0 monthsc 126 +/- 12 9 months on 60 +/- 5 P +/- 0.0001 vs. 0 months Grupo 2 0 months 136 +/-9 9 months on 76 +/- 3d P < 0.01 3 months off 112 +/- 8h P < 0.001	DHEAS ( ug/dl) 133 +/- 15 Grupo 1 -3 months 238 +/- 20 0 monthsc 247 +/- 18 9 months on 190 +/- 12d P < 0.01 Grupo 2 0 months 255 +/- 23 9 months 167 +/- 14d P < 0.01 3 months off 247 +/- 31 P < 0.01	No se midio	No se midio
19López-Olmos (2002)	Prospective controlado 1 año	El tratamiento fue para todas un comprimido de 250 mg/día por vía oral, durante un año.	La media 17,74 (entre 10 y 28) antes del tratamiento, y 9,33 (entre 3 y 19) después del tratamiento. (t = 6,84; p < 0,001),	No se midio	Testosterona (ng/ml) Antes Media 51,42 DE 35,94 Rango 0,3-182,6 Despues Media 41,5 DE 14,01 Rango 21,1-72,7 Signifacion t = 1,37 Rango No significativo	DHEA (ng/ml) ANTES media 2.657,19 DE 1.092,20 rango 1.070-5.422 DESPUÉS media 1.645,12 DE 785,09 rango639-3.758 SIGNIFICACIÓN media t = 3,83 rango p < 0,001	GOT (U/l) ANTES media 22,5 DE 5,21 rango 16-37 DESPUÉS media 21,26 DE 5,14 rango 15-36 SIGNIFICACI	GPT (U/l) ANTES media 27,46 DE 11,66 rango 13-63 DESPUÉS media 23,76 DE 11,32 rango 13-72

							ÓN media t = 0,93 rango NS	SIGNIFICACI ÓN media t = 1,16 rango NS
FLUTAMIDA + PLACEBO								
4 Falsetti (1999)	Estudio ramdomizado (12 meses)	Group 1 PCOS N=32 , 250mg of flutamide (Eulexin, Schering- Plough,Milan, Italy) orally twice a day for 12 months.  G3: Controles: n= 20	G1: basal 16.2+/-3.3 Postratamiento 7.1+/-2.5  G3: antes 16.7* -3.5 postratamiento 7.1 */- 2.5	No se midio	TESTOSTERONA Ng/ml 3,5+/- 0.4 Postratamiento - 3.6 +/- 0,5  Controles  Antes 1,8 +/- 0,5 Después 1,7 +/- 0,5	DEAS  G1: 2,7+/- 0,8 postratamiento 2,5 +/- 0,6  Controles Antes 2,2 +/- 0,7 Postratamiento 2,0 +/- 0,9	1 (3.1%) no menciona pero 3.6% elevaron transaminas.	1 (3.1%) no menciona
5 Calaf (2007)	double-blind, parallel clinical trial. (12 meses)	placebo (control group), n= 31  G2: 250 mg flutamide, n= 29	Placebo : antes 18.4 +/- 2.44 después 13.06 +/- 5.71  G2: antes 18.7 +/-2.64 despues 9.52 +/- 4.93	ACNE Placebo: 0.84+/- 1.10 postratamiento 0.45 +/- 0.72)  G2: 0.76 +/- 1.15 postratamiento 0.1 +/- 0.56	Testosterone (nmol/liter) placebo 2.15 +/- 0.91 postratamiento 2.46 +/- 1.171 G2: 2.46 +/- 1.17 postratamiento 1.87 +/- 0.71	DHEAS (nmol/liter) placebo antes 7.62 +/- 2.51 postratamiento 6.55 +/- 2.58 G2: antes 7.85 +/- 3.32 postratamiento 4.32 +/- 1.90	Placebo 1 G2 1	Placebo 1 G2 1
9 Gambineri (2004)	single-blind placebo controlled study (6 meses)	G1.placebo n=10  G3.flutamida 250 mg BID (n= 10)	G1: antes 12,2 +/- 1.5 despues 11,6 */- 1  G3: antes 12,3* /-2		testosterona total (nmol/l) G1: basal: 1.48+/- 0.53 tto. 1.36 +/- 0.46	G1: basal: 3.82 +/-2.03 tto. 3.47 +/-1.41  G3:	estable	estable

			despues 8 +/-1.5		G3: basal:2.69 +/-0.93 tto: 2.00 +/- 0.71	basal: 5.85 +/-1.92 tto. 3.32 +/- 1.22		
14Dikensoy (2009)	incidencia 12 MESES	Group 2: subjects with PCOS (n = 60) who received flutamide 250 mg/day + oral contraceptive.  Control: n=30 Placebo	Group 2 Antes 16.9 +/-0.11 despues 3.2 +/- 0.2  Control Antes 7.0 +/-0,6 despues 6.9 +/- 1.0		T(0.3–0.8)  Group 2 Before treatment 2,7 +/- 1,4 After treatment 1.9 +/- 2,1  Control 1,6 +/- 0,2 Despues 1,5 +/- 0.5	DHEAS (0.7–3.8)  Group 2 Before treatment 1,7 +/- 1.6 After treatment 1,0+/- 1,2  Control 1,2 +/- 0.6	AST 38 U/L  G2: 23.9833- 24.8333  CONTROL: 23.1000 - 24.3800	

## **Discusión**

### **Sobre los resultados**

El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia y seguridad de la flutamida para disminuir el acné y el hirsutismo en pacientes con ovario Poliquístico en comparación con: anticonceptivo oral combinado (2 mg Ciproterona/35 microg EE), espironolactona y placebo, además evaluar la disminución del valor de DHEAS y Testosterona en las pacientes con Ovario Poliquístico

En forma general, se puede afirmar que los diecinueve estudios que evaluaron flutamida encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar estos tratamientos (anticonceptivo oral combinado 2 mg Ciproterona/35 microg EE, espironolactona y placebo) con flutamida en lo que se refiere a los síntomas del hiperandrogenismo. Si bien se percibe una discreta mejoría inicial con los tratamientos antes mencionados, ésta no se mantiene en el tiempo como con la flutamida.

Solamente se observan algunos resultados beneficiosos con el uso de anticonceptivos orales combinando 2 mg Ciproterona/35 microg EE, aunque su relevancia es cuestionable y se limitaría al uso de paciente que se encuentran en tratamiento y además requieren un método anticonceptivo, en cuanto a la mejoría de síntomas de hiperandrogenismo y valores de laboratorio la flutamida es mas eficaz que estos, no se vieron cambios significativos en cuanto a las enzimas hepáticas para valoración de hígado

en las participantes de los diferentes estudios . (Taner 2002, Castelo-Branco 2009, Devoto 2004, Fruzzetti 1999, Carmina 2002, Venturoli 1998)

Al realizar la comparación de flutamida con espironolactona, la flutamida presenta una mejor eficacia para la reducción de hirsutismo, siendo igual con la disminución de los valores de resultados de laboratorio de testosterona y DHEAS, en este grupo es el que mas se encontraron pérdidas y efectos adversos por el uso de la espironolactona que no es muy bien tolerada por las pacientes. (Cusan 1994, Karakurt 2008, Moghetti 2000).

Al comparar flutamida con placebo se vio una mejoría significativa en la reducción del hirsutismo; en las otras variables como la testosterona y DHEAS no existen cambios en los valores debido a que no son tomados con valores similares o estandarizados.

Sin embargo, los resultados no son concluyentes por diversas razones apuntadas por los autores: errores metodológicos (error tipo II), las importantes diferencias basales observadas entre los grupos de estudio que explicarían parte del efecto observado con el tratamiento activo a pesar de los ajustes realizados en el análisis.

En algunos casos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Inclusive, en algunos casos la combinación de las drogas activas resultó

equiparable o peor que el placebo. (Falsetti 1999, Calaf 2007, Gambineri 2004, Dikensoy 2009)

Los resultados de los estudios, en general, son poco claros pero se ve un beneficio muy grande y cambios clínicos significativos en pacientes con ovario poliquístico que usan flutamida como tratamiento para signos de hiperandrogenismo.

Esta opinión para el uso de flutamida para el tratamiento de los síntomas de la hiperandrogenismo concuerda con las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre el manejo hirsutismo de las sociedades encargadas del estudio de esta patología. Se menciona que, en forma combinada con anticonceptivo, pueden dar efectos bastante buenos, aunque esta revisión no encontró diferencias significativas entre el uso de ellos.

Con respecto al uso de Flutamida 250 mg sola (Ibáñez 2005, Ibáñez 2002, Müderris 1997, Ibáñez 2003, López-Olmos 2002), se ven resultados favorables a diferentes tiempo de tratamiento y sin efectos adversos llamativos ni cambios significativos en los valores de TGO y TGP que siempre hay que ir controlando por alteraciones hepáticas que son reportadas por la literatura.

Los resultados favorables observados concuerdan con las recomendaciones de las guías clínicas actuales donde se recomienda el uso de flutamida para

mejorar el hirsutismo, el acné y seborrea en paciente con ovario poliquístico, debiéndose ir controlando periódicamente la función hepática y luego ir disminuyendo la dosis como lo indican los últimos estudios, hasta interrumpir el uso del mismo.

En cuanto a la seguridad de la flutamida en comparación con el resto de medicamentos, los efectos adversos notificados en los estudios fueron poco frecuentes y en su mayoría gastrointestinales, confirmando las observaciones clínicas hasta el momento reportadas.

### **Sobre la Calidad Metodológica**

La baja calidad de la mayoría de las publicaciones seleccionadas en esta revisión no permiten valorar de forma adecuada el riesgo de sesgo de los estudios, fundamentalmente por falta de detalles en la información acerca de los métodos. Dado que, en su mayoría, se trata de estudios publicados en los últimos años y a pesar de estar publicados en revistas de especialidad y con prestigio internacional, no cumplen los criterios recomendados por CONSORT.

Adicionalmente, las publicaciones proporcionan información poco detallada acerca de las características clínicas de las poblaciones estudiadas así como datos incompletos y confusos sobre los resultados.

La percepción de la calidad del reporte muy probablemente se relacione con la calidad del estudio. Así, existen dudas acerca de la eficacia del enmascaramiento, hubieron importantes desequilibrios en las características basales de las poblaciones a pesar de la aleatorización (probablemente debido al número reducido de las muestras estudiadas), y el manejo de las pérdidas en el análisis es confuso así como los análisis de los datos y la presentación de los resultados.

## **VII. Conclusiones**

Los datos sugieren que la flutamida es un excelente tratamiento para la disminución del hirsutismo, en paciente con ovario poliquístico lo cual es estéticamente favorable ya que uno de los síntomas más molestos es este; el tratamiento lastimosamente no puede ser a corto plazo debe ser tomado por algún tiempo ya que según los estudios de varios artículos publicados la mejoría empieza a ser significativa es a los 6 meses y luego se puede utilizar sin problema siempre y cuando el control de la función hepática sea frecuente.

El efecto de la flutamida en los valores de Testosterona y DHEAS también es importante ya que de esta manera la paciente deja de tomar varias medicaciones y solo toma una medicación al día que es de fácil administración y no causa efectos adversos considerables.

El uso combinado de flutamida y Anticonceptivo se puede dejar limitado solo para pacientes delgadas que estén realizando planificación familiar; además es importante controlar el riesgo de embarazo ya que el tratamiento con flutamida se debe suspender durante el mismo por riesgo de teratogenicidad.

No se pudo valorar correctamente la seguridad con los niveles de enzimas hepáticas ya que estos valores no fueron tomados de manera uniforme ni tienen regulaciones a nivel internacional.

El acné se valoró muy superficialmente y con diferentes métodos para cuantificarlo a pesar de eso se vio mejoría entre los grupos, principalmente no existe un método estándar para éste.

En nuestro país el uso de la flutamida es muy limitado, tal vez sea por desconocimiento de los profesionales sobre su uso y beneficios en mujeres con ovario poliquístico, para lo cual esperamos que esta revisión sea de beneficio y luego de los resultados obtenidos más colegas utilicen esta.

## **Implicaciones para la investigación**

La implicación más importante para la investigación es la necesidad de mejorar la calidad y estandarización de las publicaciones de los futuros ensayos clínicos, siguiendo las recomendaciones establecidas por el grupo CONSORT.

Asimismo, los futuros estudios que se realicen deberían incorporar medidas de resultado clínicamente relevantes e instrumentos de medida bien estandarizados para que los resultados sean fiables y comparables. Deberían tener un tamaño de muestra apropiado para detectar diferencias relevantes entre los grupos de estudio, e idealmente con un seguimiento a largo plazo.

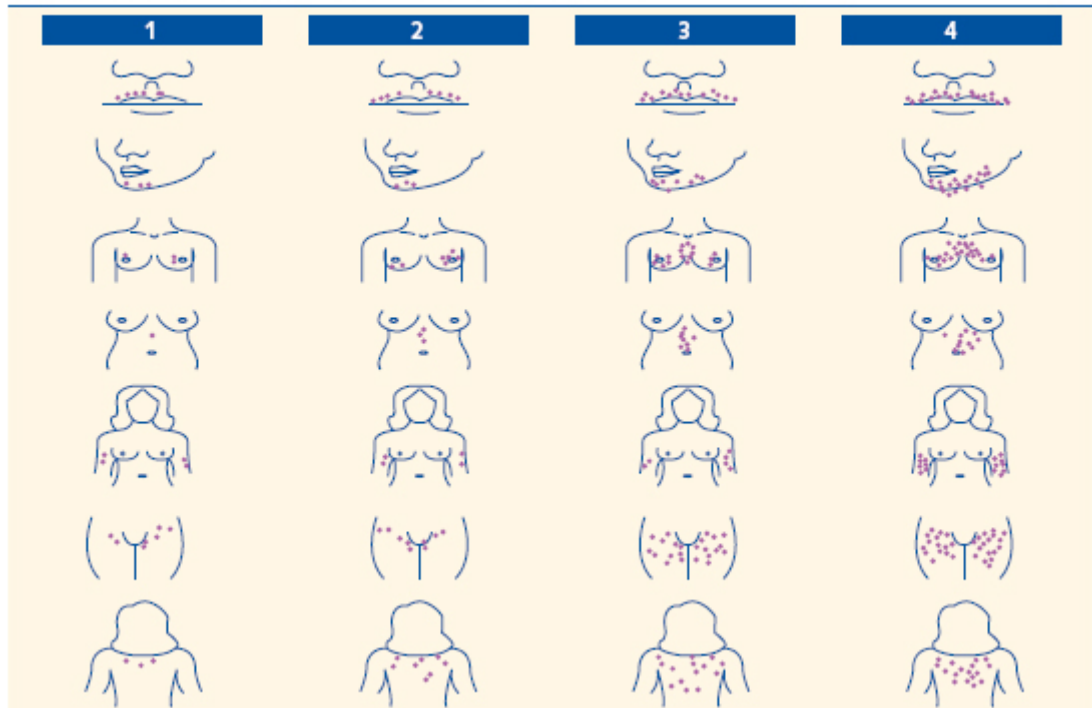
Las futuras investigaciones sobre el uso de flutamida para mejorar hirsutismo y valores de laboratorio deberían estandarizar sus medidas con las utilizadas mundialmente.

El tratamiento de la mujer con ovario poliquístico es un tratamiento integral, nutricionista, ginecologo, deporte, dieta y cambio de estilo de vida lo cual es lo más importante.



## ANEXO No. 1

Figura 2. Escala de Ferriman-Gallway modificada. Moncada E<sup>9</sup>.



Moncada-Lorenzo (1970) 1970 300, Women (15–45y) from the USA

Terminal hairs (.0.5 cm)

Five grades (0–4), zero being no terminal hair

Five unusual body regions: chin, upper lip, chest, abdomen, thigh

Total score .5 to define hirsutism

Devoto C., Enzo; Aravena C., Lucía Fonte; Effectiveness of flutamide alone or combined with oral contraceptives in the treatment of hirsutism in women Rev Med Chil; 132(7): 845-852, jul. 2004

**Table II Summary of the studies visually assessing the amount of distribution of hair in women**

Study	Year	Subjects	Grading	Results
Danforth and Trotter (1922)	1922	350 College women 'mostly 18–24y of age' from the USA	Hair color: light/medium/dark Grade 0: no well-developed hair on the body except pubic/axillary hair Grade 1: terminal hairs in any other region(s) than the pubic/axillary hair	Grade 1: 23% In women with light color hair 30% In women with medium hair color 51% In women with dark hair color
Beek (1950)	1950	1000 Women 10–65 years and older compared with 1000 men of similar age range from the Netherlands	Count of terminal hairs (>0.5 cm) on several regions of head, trunk, arms, legs, pubic and axillary regions	Regions of hair growth is same between men and women Relative differences in the amounts of hair Disperse upper border of pubic hair found only in men and this finding should be considered as a sign of hirsutism in women
Shah (1957)	1957	100 Women without complaints of excessive hairiness (15–48 years) 34 Women referred for excessive hair (15–41 years) 50 Men (20–53 years) from India	Terminal hairs (>0.5 cm)  Total hair score = quality * density * fraction of a particular region (see text for details) Nine body regions: face, abdomen, chest, upper arm, lower arm, thigh, leg, buttocks, and upper back	Terminal hairs on the face, chest or upper back absolutely unusual in non-hirsute women Total hair score $\leq 7$ in 97% of women without complaints Total hair score $\geq 8$ with involvement of at least two unusual regions to define hirsutism in women
Ferriman and Gallwey (1961)	1961	430 Women attending a general medical outpatient clinic (15–74 years) from England	Five grades (0–4), zero being no terminal hair 11 Body regions: lip, chin, chest, upper back, sacro-iliac region, upper and lower abdomen, arm, back of the forearm, thigh, leg	Significant hair growth in forearm and leg in most women of 20–40 years Hormonal score on 9 regions in 161 women of 18–38 years:  >5–9.9% >7–4.3% >10–1.2%
McKnight (1964)	1964	400 university students from the UK	Absence/presence of terminal hair (>0.5 cm) Seven body regions: face, abdomen, chest, upper arm/leg, lower arm/leg, lumbosacral region, upper back	36/400 (9%) 'particularly hairy-hirsute'  Presence of terminal hairs:  Face 26% Abdomen 35% Chest 17% Upper arm/leg 70% Lower arm/leg 84% Lumbosacral region 16% Upper back 3%
Moncada-Lorenzo (1970)	1970	300 Women (15–45y) from the USA	Terminal hairs (>0.5 cm) Five grades (0–4), zero being no terminal hair Five unusual body regions: chin, upper lip, chest, abdomen, thigh	Total score >5 to define hirsutism
Lunde and Grottum (1984)	1984	213 Women (16–44 years, 100 normal and 113 with complaints of excessive hair) from Norway	Terminal hairs (>0.5 cm)  Four grades (0–3) 19 Body regions: eyebrow, lip, chin, cheek, upper back, upper arm, lower arm, hand, nipple, breast area, sternal, upper abdomen, lower abdomen, pubic area, lower back, thigh, leg, foot and scalp	The median score of 7 (0–15) in normal women A score of 16 or more to define hirsutism
Derksen et al. (1993)	1993	81 Healthy women (18–43 years) and 71 hirsute women from the Netherlands	Grading (0–4) according to Gam (Gam 1951) and Ferriman and Gallwey (1961) 12 Body regions (11 areas surveyed by FG with the addition of sideburns)	Sum of the scores for the upper lip, chin, lower abdomen and thigh provides best discrimination between normal and hirsute women (score $\geq 6$ in all hirsute women and none of the controls)

Devoto C., Enzo; Aravena C., Lucía Fonte; Effectiveness of flutamide alone or combined with oral contraceptives in the treatment of hirsutism in women Rev Med Chil; 132(7): 845-852, jul. 2004

## Anexo 2

### **Acne grading method by Cook *et al.*, using photographic standards Grade Description (104)**

0 Up to 3 small scattered comedones and/or small papules are allowed.

2 Very few pustules or 3 dozen papules and/or comedones; lesions are hardly visible from 2.5 m away.

4 There are red lesions and inflammation to a significant degree; worthy of treatment.

6 Loaded with comedones, numerous pustules; lesions are easily recognized at 2.5 m.

8 Conglobata, sinus or cystic type acne; covering most of the face.

Cook's acne grading scale: Uses photographs to grade severity from 0 to 8 (0 being the least severe and 8 being the most severe. Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2009;75:323-6.

Anexo 3

**Cremoncini scale (105)**

Acne:

1 indicates isolated pustules up to 10 in number

2 indicates more than 10 isolated pustules

3 indicates clusters of pustules

4 indicates confluent pustules

Seborrhea:

1 indicates mild

2 moderate

3 severe

Cremoncini et al, Acta Eur Fertil 1976

## Referencias

- 1) Zadadski J, Dunaif A, Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach, in: Dunaif A, Given J, Hseltine F, Merriam G, eds. Polycystic Ovary Syndrome, Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications, 1992:377
- 2) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycysticovary syndrome (PCOS) Human Reprod 2004;19:41
- 3) Ricardo Azziz, Enrico Carmina, Didier Dewailly, Evanthia Diamanti-Kandarakis, Hector F. Escobar-Morreale, Walter Futterweit, Onno E. Janssen, Richard S. Legro, Robert J. Norman, Ann E. Taylor, and Selma F. Witchel, POSITION STATEMENT: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91(11):4237-4245 .
- 4) Azziz R, Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. Fertil Steril 2005; 83: 1343.
- 5) De Vane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease, Am J Obstet Gynecol 1975; 121:496
- 6) Erikson GF, Magoffin DA, Dyer CA, Hofeditz C. The ovarioan androgen producing cells: a review of structure/function relationships, Endocr Rev, 1985; 6: 371-99
- 7) Stein I, Leventhal M 1935 Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 29:181-185
- 8) Balen A, Michelmore K 2002 What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? Hum Reprod 17:2219-2227
- 9) Azziz R 2006 Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. J Clin Endocrinol Metab 91:781-785
- 10) Franks S 2006 Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. J Clin Endocrinol Metab 91:786-789
- 11) Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A 2002 Insulin
- 12) resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. J Clin Endocrinol Metab 87:2128-2133
- 13) Zawadski JK, Dunaif A 1992 Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, J Clin Endocrinol Metab, November 2006, 91(11):4237-4245 4243 Merriam GR, eds. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications; 377-384
- 14) Aaron LA, Buchwald D 2001 A review of the evidence for overlap among

unexplained clinical conditions. *AM Intern Med* 134:868-881

- 15) Feng Q, Zhou ZG, Tang WL, Yang XL, Long X 2005 [Comparison of 3 working definitions of metabolic syndrome in male medical examinees] *Bong Nan Da*
- 16) Xue Xue Bao Yi Xue Ban 30130-134, Ford ES, Giles WH 2003 A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 26:575-581
- 17) Hochberg MC 1997 Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725
- 18) Linder R, Dinser R, Wagner M, Krueger GR, Hoffmann A 2002 Generation of classification criteria for chronic fatigue syndrome using an artificial neural network and traditional criteria set. *In Vivo* 16:37-43
- 19) Marchesini G, Forlani G, Cerrelli F, Manini R, Natale S, Baraldi L, Ermini G, Savorani G, Zocchi D, Melchionda N 2004 WHO and ATP III proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 21:387-387
- 20) Smith EL, Shmerling RH 1999 The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus* 8:586-595
- 21) Wiedermann FJ, May A, Schobersberger W, Mutz N 1999 Definition and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 40:919-920
- 22) Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stem M 2005 The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 28: 2289-2304
- 23) Femman D, Purdie AW 1983 The aetiology of oligomenorrhoea and/or hirsuties: a study of 467 patients. *Postgrad Med J* 59:17-20
- 24) Khoury MY, Baracat EC, Pardini DP, Haidar MA, da Motta EL, de Lima GR 1996 Polycystic ovary syndrome: clinical and laboratory evaluation. *Sao Paulo Med J* 114:1222-1225
- 25) Carmina E 1998 Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol* 139:421-423
- 26) Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA 1998 Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 51:415-422
- 27) Alboni S, Khodaei R, Parsanejad ME 2001 Ovarian size and response to laparoscopic ovarian electro-cauterization in polycystic ovarian disease. *Int J Gynaecol Obstet* 74:269-274 Williamson K, Gunn AJ, Johnson N,

- 29) Milsom SR 2001 The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 41: 202-206
- 30) Amer SA, Li TC, Bygrave C, Sprigg A, Saravelos H, Cooke ID 2002 An evaluation of the inter-observer and intra-observer variability of the ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 17:1616-1622
- 31) Haddad L, Evans JC, Gharani N, Robertson C, Rush K, Wiltshire S, Frayling TM, Wilkin TJ, Demaine A, Millward A, Hattersley AT, Conway G, Cox NJ,
- 32) Bell GI, Franks S, McCarthy MI 2002 Variation within the type 2 diabetes susceptibility gene calpain-10 and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2606-2610
- 33) Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L 2003 Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 52:908-915
- 34) Orio Jr F, Matarese G, Di Biase S, Palomba S, Labella D, Sanna V, Savastano S, Zullo F, Colao A, Lombardi G 2003 Exon 6 and 2 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5887-5892
- 35) Ettore Guastella, M.D.,<sup>a</sup> Rosa Alba Longo, M.D.,<sup>b</sup> and Enrico Carmina, M.D.<sup>b</sup> Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes, *Fertility and Sterility*\_ Vol. 94, No. 6, November 2010
- 36) Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R 2001 Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 75:53-58,
- 37) Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M 2003 Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2031-2036
- 38) Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P 2005 Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4650-4658
- 39) Clinically, diagnosing a woman as having PCOS implies an increased risk for infertility, dysfunctional bleeding, endometrial carcinoma, obesity, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, and possibly cardiovascular disease)
- 40) Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R 2005 Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 83:1717-1723
- 41) Hahn S, Tan S, Eisenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, Janssen OE 2005 Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res* 37:438-444
- 42) Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO 2004 The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2745-2749

- 43) Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR 2004 Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89:453-462
- 44) Conway GS, Honour JW, Jacobs HS 1989 Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol* (Oxf) 30:459-470
- 45) Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS 1995 Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 10:2107-2111
- 46) Legro RS, Myers ER, Bamhart HX, Cam BR, Carson SA, Diamond MP, Karr BA, Schlaff WD, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Steinkampf MP, Nestler JE, Gosman G, Giudice LC, Leppert PC, The pregnancy in polycystic ovary syndrome (PPCOS) study: baseline characteristics of the randomized cohort including racial effects. *Fertil Steril*, in press
- 47) Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R 1998 Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3078-3082
- 48) Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R 2005 Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:644-649
- 49) Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier I, Sesmilo G, Schoenfeld D, Neubauer G, Klibanski A 2004 Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5255-5263
- 50) Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM 1999 A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3666-3672
- 51) Van Uytendaele K, Stock1 D, Kaufman JM, Fiers T, De Leenheer A, Thienpont LM 2005 Validation of 5 routine assays for serum free testosterone with a candidate reference measurement procedure based on ultrafiltration and isotope dilution-gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Biochem* 38:253-261
- 52) Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, Polson D9W, Reed MJ, Franks S 1990 Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 32:213-220
- 53) Rajkhowa M, Talbot JA, Jones PW, Pettersson K, Haavisto AM, Huhtaniemi I, Clayton RN 1995 Prevalence of an immunological LH beta-subunit variant in a UK population of healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43:297-303
- 54) Norman RJ, Masters SC, Hague W, Beng C, Pannall P, Wang JX 1995 Metabolic approaches to the subclassification of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 63:329-335

- 55)DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R 2006 Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1345-1350
- 56)Ferriman D, Gallwey JD 1961 Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 21:1440-1447  
 Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE 2002 Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol* 57:343-350
- 58)Cunliffe WJ, Gould DJ 1979 Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J* 1:1109-1110  
 59)Dalgard F, Svensson A, Holm JO, Sundby J 2004 Self-reported skin morbidity in Oslo. Associations with sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 151:452-457
- 60)Galobardes B, Davey Smith G, Jefferys M, McCarron P 2005 Has acne increased? Prevalence of acne history among university students between 1948 and 1968. The Glasgow Alumni Cohort Study. *Br J Dermatol* 152:824-825
- 61)Johnson MT, Roberts J 1978 Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. United States, 1971-1974. *Vital Health Stat* 11:i-v, 1-72
- 62)Rea JN, Newhouse ML, Halil T 1976 Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev SOCM* 30:107-114
- 63)Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P 1988 The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol* 19:831-836
- 64)ODriscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC 1994 A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:231-236
- 65) Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S 2003 Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol* 149:439-442
- 66) Ardaens Y, Robert Y, Lemaitre L, Fossati P, Dewailly D 1991 Polycystic ovarian disease: contribution of vaginal endosonography and reassessment of ultrasonic diagnosis. *Fertil Steril* 55:1062-1068
- 67) Van Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC 1997 Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 67:452-458
- 68) Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Fauser BC 2001 Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod* 16:1359-1364

- 69) Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D 2003 Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 18:598-603
- 70) Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Lombardi G, Lobo RA 2005 Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertil Steril* 84:1541-1546
- 71) Jonard S, Robert Y, Dewailly D 2005 Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod* 20:2893-2898
- 72) Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D 2003 Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 9:505-514
- 73) Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM 1994 Transabdominal versus transvaginal ultrasound in the diagnosis of polycystic ovaries in a population of randomly selected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 4:54-59
- 74) Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM 1984 Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 41:719-725
- 75) Moran C, Tapia MC, Hernandez E, Vazquez G, Garcia-Hernandez E, Bermudez JA 1994 Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res*
- 76) Romaguera J, Moran C, Diaz-Montes TP, Hines GA, Cruz RI, Azzik R 2000 Prevalence of 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia and insulin resistance among hirsute women from Puerto Rico. *Fertil Steril* 74:59-62
- 77) Escobar-Morreale HF 2004 Macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms: Implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 82:1697-1699
- 78) Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R 2004 High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 150:363-369
- 79) Grintborg D, Henriksen JE, Andersen M, Hagen C, Hangaard J, Rasmussen PE, Schousboe K, Hermann AP 2004 Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis. *Fertil Steril* 82:1570-1579
- 80) Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA 2006 Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2-6
- 81) Azzik R, Carmina E, Sawaya ME 2000 Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 21:347-362
- 77) Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W 2005 Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4112-4114
- 82) Carmina E, Wong L, Chang L, Paulson RJ, Sauer MV, Stanczyk FZ, Lobo RA 1997 Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound. *Hum Reprod* 12:905-909

- 83)Carmina E, Lob0 RA 1999 Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 71:319-322
- 84)Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P 2006 Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3922-3927
- 85)Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, Johnston DG, Franks S 1993 The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Ox0)* 39:351-355
- 86)Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lob0 RA 1992 Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 167:1807-1812
- 87)Legro RS, Finegood D, Dunaif A 1998 A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2694-2698
- 88)Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A 1999 Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 84:165-169
- 89)Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI 1999 A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4006-4011.
- 90)Karakurt F, Sahin I, Güler S, Demirbas B, Culha C, Serter R, Aral Y, Bavbek N. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus ethinyloestradiol/cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomised controlled study. *Adv Ther.* 2008 Apr;25(4):321-8
- 91) Inal MM, Yildirim Y, Taner CE. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus Diane 35 in the treatment of idiopathic hirsutism: a randomized controlled study. *Fertil Steril.* 2005 Dec;84(6):1693-
- 92) Pizzo A, Borrielli I, Mastroeni MT, Fattori A, Dugo C, Dugo N, Dinatale A. Low-dose flutamide in the treatment of hyperandrogenism in adolescents. *Minerva Pediatr.* 2008 Dec;60(6):1357-66
- 93) Dikensoy E, Balat O, Pence S, Akcali C, Cicek H. The risk of hepatotoxicity during long-term and low-dose flutamide treatment in hirsutism. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Mar;279(3):321-7. Epub 2008 Jul 8.
- 94) Karakurt F, Sahin I, Güler S, Demirbas B, Culha C, Serter R, Aral Y, Bavbek N. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus ethinyloestradiol/cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomised controlled study. *Adv Ther.* 2008 Apr;25(4):321-8
- 95) Blank SK, McCartney CR, Helm KD, Marshall JC. Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty. *Semin Reprod Med.* 2007 Sep;25(5):352-9.

- 96) Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C, Pagotto U, Pasquali R. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct;91(10):3970-80. Epub 2006 Jul
- 97) Menta RV, Malcom PJ, Chang RJ. The effect of androgen blockade in granulosa cell estradiol production after follicle-stimulating hormone stimulation I in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep; 91 (9):3503-6. Epub 2006 Jun 27.
- 98) de Zegher F, Ibáñez L. Prenatal growth restraint followed by catch-up of weight: a hyperinsulinemic pathway to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006 Jul;86 Suppl 1:S4-5.
- 99) Ibáñez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in nonobese adolescents and women. *Fertil Steril.* 2006 Jul;86 Suppl 1:S24-5.
- 100) Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Drugs.* 2006;66(7):903-12.
- 101) Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006 Jul-Aug;12(4):351-61. Epub 2006 May 2.
- 102) Ibáñez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update.* 2006 May-Jun;12(3):243-52. Epub 2006 Jan 11
- 104) Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:323-6.
- 105) Cremoncini et al, *Acta Eur Fertil* 1976

### Referencias incluidas

1.- Devoto C., Enzo; Aravena C., Lucía Fonte; Effectiveness of flutamide alone or combined with oral contraceptives in the treatment of hirsutism in women *Rev Med Chil*; 132(7): 845-852, jul. 2004

2.- Karakurt F, Sahin I, Güler S, Demirbas B, Culha C, Serter R, Aral Y, Bavbek N. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus ethinyloestradiol/cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomised controlled study. *Adv Ther.* 2008 Apr;25(4):321-8.

3.- Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, Paradisi R, Flamigni C. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism.

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999 Vol 84 <sup>2</sup> No 4

- 4.- Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, Iacobello C, Bugari G. Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol*. 1999 Oct;141(4):361-7.
- 5.- Calaf J, López E, Millet A, Alcañiz J, Fortuny A, Vidal O, Callejo J, Escobar-Jiménez F, Torres E, Espinós JJ; Spanish Working Group for Hirsutism. 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 Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3446-52. Epub 2007 Jun 12.
- 6.- Ibáñez L, de Zegher F. *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):57-60. Low-dose combination of flutamide, metformin and an oral contraceptive for non-obese, young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):57-60.
- 7.- Negri C, Misciali C, Perrone F, Caputo M, Muggeo M, Castello R. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. ; Moghetti P, Tosi F, Tosti A, *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan;85(1):89-94.
- 8.- Ibáñez L, Jaramillo A, Ferrer A, de Zegher F. Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women. *Hum Reprod*. 2005 Jul;20(7):1833-6. Epub 2005 Mar 31.
- 9.- Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, Morselli-Labate AM, Cacciari M, Pagotto U, Pasquali Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *R. Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Feb;60(2):241-9.
- 10.- Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, De Zegher F; Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia, and anovulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jun;87(6):2870-4.
- 11.- Taner C, Inal M, Başogul O, Onoglu A, Karanfil C, Tinar S, Ispahi C. Comparison of the clinical efficacy and safety of flutamide versus flutamide plus an oral contraceptive in the treatment of hirsutism. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;54(2):105-8.

12.- Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR.; Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril.* 1999 Mar;71(3):445-51.

13.- Müderris II, Bayram F, Sahin Y, Keleştimur F. ; A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 1997 Oct;68(4):644-7.

14.-. Dikensoy E, Balat O, Pence S, Akcali C, Cicek H.; The risk of hepatotoxicity during long-term and low-dose flutamide treatment in hirsutism *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Mar;279(3):321-7. Epub 2008 Jul 8

15.- Castelo-Branco C, Moyano D, Gómez O, Balasch J ; Long-term safety and tolerability of flutamide for the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 2009 Apr;91(4):1183-8. Epub 2008 Mar 12.

16.- Ibáñez L, Ong K, Ferrer A, Amin R, Dunger D, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy reverses insulin resistance and reduces fat mass in nonobese adolescents with ovarian hyperandrogenism. *PMJ Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2600-6.

17.- Carmina E, Lobo RA. ; A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Aug;57(2):231-4.

18.- 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 Feb;61(2):281-7.

19.- López-Olmos, J ; Tratamiento del hirsutismo con flutamida a dosis de 250 mg/día: estudio clínico prospectivo a un año *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2002;29:248-53. - vol.29 núm 07

#### **Artículos excluidos**

Ajossa S, Guerriero S, Paoletti AM, Orrù M, Melis GB., Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2002 Jun;77(6):1136-40.

Inal MM, Yildirim Y, Taner CE., Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus Diane 35 in the treatment of idiopathic hirsutism: a randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2005 Dec;84(6):1693-7.

Müderris II, Bayram F, Güven M.,. A prospective, randomized trial comparing flutamide (250 mg/d) and finasteride (5 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril*. 2000 May;73(5):984-7

Bahceci M, Bilge M, Tuzcu A, Tuzcu S, Bahceci S, Serum prostate specific antigen levels in women with polycystic ovary syndrome and the effect of flutamide+desogestrel/ethinyl estradiol combination. *J Endocrinol Invest*. 2004 Apr;27(4):353-6

Falsetti L, De Fusco D, Rosina B.. Finasteride and flutamide in the treatment of hirsutism. *Minerva Ginecol*. 1997 Oct;49(10):463-8

Ibáñez L, Jaramillo AM, Ferrer A, de Zegher F.High neutrophil count in girls and women with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: normalization with metformin and flutamide overcomes the aggravation by oral contraception. *Hum Reprod*. 2005 Sep;20(9):2457-62. Epub 2005 May 19.

Sahin I, Serter R, Karakurt F, Demirbas B, Culha C, Taskapan C, Kosar F, Metformin versus flutamide in the treatment of metabolic consequences of non-obese young women with polycystic ovary syndrome: a randomized prospective study. *Gynecol Endocrinol*. 2004 Sep;19(3):115-24.

Ibáñez L, De Zegher F., Flutamide-metformin plus an oral contraceptive (OC) for young women with polycystic ovary syndrome: switch from third- to fourth-generation OC reduces body adiposity , *Hum Reprod*. 2004 Aug;19(8):1725-7. Epub 2004 Jun 30.

Vrbíková J, Hill M, Dvůráková K, Stanická S, Vondra K, Stárka L. Flutamide suppresses adrenal steroidogenesis but has no effect on insulin resistance and secretion and lipid levels in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2004;58(1):36-41. Epub 2004 Apr 14.

Ibáñez L, de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite

effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1592-7.

Ajossa S, Guerriero S, Paoletti AM, Orrù M, Melis GB. The treatment of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2004 Feb;56(1):15-26.

Gambineri A, Pagotto U, Tschöp M, Vicennati V, Manicardi E, Carcello A, Cacciari M, De lasio R, Pasquali R. Anti-androgen treatment increases circulating ghrelin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2003 Jul;26(7):629-34.

Azziz R., The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol.* 2003 May;101(5 Pt 1):995-1007

Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Enríquez G, Del Río L, De Zegher F. Low-dose pioglitazone, flutamide, metformin plus an estro-progestagen for non-obese young women with polycystic ovary syndrome: increasing efficacy and persistent safety over 30 months. *Gynecol Endocrinol.* 2010 Dec;26(12):869-73. Epub 2010 May 26.

Roberto Paradisi and Stefano Venturoli 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 *European Journal of Endocrinology* (2010) 163 139–147 ISSN 0804-464

Castelo-Branco C, Del Pino M. Hepatotoxicity during low-dose flutamide treatment for hirsutism. *Gynecol Endocrinol.* 2009 Jul;25(7):419-22.

Vincenzo De Leo, Danila Lanzetta, Donato D'Antona, Antonio la Marca and Giuseppe Morgante, Hormonal Effects of Flutamide in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 83, No. 1, 1998

V. De Leo, A. La Marca, D. Lanzetta, P. L. Cariello, D. D'Antona, G. Morgante Effects of flutamide on pituitary and adrenal responsiveness to corticotrophin releasing factor (CRF) *Volume 49, Issue 1, pages 85–89, July 1998*

Inal MM, Yildirim Y, Taner CE. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus Diane 35 in the treatment of idiopathic hirsutism: a randomized controlled study. *Fertil Steril.* 2005 Dec;84(6):1693-7.

Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Gambacciani M, Genazzani AR.. Comparison of effects of 3 mg drospirenone plus 20 µg ethinyl estradiol alone or combined with metformin or cyproterone acetate on classic metabolic cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010 Oct;94(5):1793-8

## Characteristics of included Studies

### REVISOR DRA AZUCENA ZAPATA

Referencia	<b>Título del artículo o Documento</b>  Effectiveness of flutamide alone or combined with oral contraceptives in the treatment of hirsutism in women  <u>Devoto C., Enzo; Aravena C., Lucía</u>  Rev Med Chil; 132(7): 845-852, jul. 2004
Estudio	<b>Diseño:</b>  Estudio observacional de cohortes  <b>Objetivos:</b>  1) evaluar la eficacia de flutamida como monoterapia y combinada con ACO  2) comprobar si la combinación ACO más flutamida logra un mejor resultado terapéutico en el hirsutismo periférico.  <b>Periodo de realización</b>  No especifica  <b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural</b>  Sesenta y un pacientes de edad promedio 20,4 años (rango 13-32) dieron su consentimiento informado para ser tratadas con flutamida, 43 eran hirsutas periféricas (normoandrogenémicas, eumenorreicas y ovulatorias), de ellas, 25 por diversos motivos no aceptaron ACO, afirmando no tener vida sexual ni intención de iniciarla próximamente o por utilización de otro método anticonceptivo no hormonal. Dieciocho hirsutas con hiperandrogenemia debido al síndrome de ovario poliquístico (SOP) aceptaron la terapia de flutamida más ACO. Muy escasas pacientes portadoras de SOP aceptaron ser tratadas sólo con flutamida; informadas del mecanismo de acción preferían terapias que bajaran los niveles de andrógenos, regularan ciclos y las protegieran de un eventual embarazo; su número insuficiente impidió constituir el grupo 4 (monoterapia de flutamida en SOP). No se especifica características demográficas específicas .  <b>Entidades participantes:</b>  El trabajo fue analizado por el Comité de Etica del Hospital Clínico

	San Borja Arriarán, no existiendo objeciones éticas en su diseño y aplicación.
Métodos	<p>Las pacientes que consultaron para tratamiento de hirsutismo fueron estudiadas con la metodología utilizada por los autores en publicación anterior( no especifica en el estudio).</p> <p>Una vez diagnosticadas se les explicó la terapia a utilizar, señalándoles sus beneficios y riesgos, insistiéndose en el peligro de la falta de masculinización de un feto varón, de ocurrir un embarazo bajo antiandrógenos, por lo que sugerimos su combinación con un ACO con gestágeno neutro o muy débilmente androgénico. Dispusimos de flutamida como antiandrógeno, el que ofrecimos a las pacientes enfatizando la baja posibilidad, pero potencial gravedad de su hepatotoxicidad. Las determinaciones hormonales por RIA con sus respectivos coeficientes de variación intra e inter ensayo han sido comunicados en publicación anterior de los autores. Para los objetivos del presente trabajo, en las 61 pacientes se evaluó eficacia de la terapia realizada (objetivo N° 1) en base al porcentaje de disminución del score de Moncada. Para cumplir el objetivo N° 2 se comparó el grupo de hirsutas periféricas tratadas sólo con flutamida (Grupo 1) con las hirsutas periféricas tratadas con flutamida más ACO (Grupo 2). Se utilizó el test de t de Student para comparación de promedios, aplicado para una cola de distribución y para observaciones pareadas o de muestras con igual varianza según corresponda.</p> <p>No se describe otros criterios para el cálculo de la muestra.</p>
Participantes	<p>Criterios de inclusión</p> <p>Las pacientes debían cumplir el requisito de DHEA-S normal o sólo ligeramente elevada (&gt;3.600 y &lt;4.500 ng/ml).</p> <p>Criterios de exclusión</p> <p>No se especifica en la publicación</p> <p>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD Sesenta y un pacientes de edad promedio 20,4 años (rango 13-32)</p> <p>CONTROL</p> <p>1 n=25</p> <p>n=18</p> <p>3 n=18</p>
INTERVENCIONES	<p>Las pacientes se asignaron en 3 grupos:</p> <p>Grupo 1:hirsutas periféricas tratadas con flutamida;</p> <p>Grupo 2: hirsutas periféricas tratadas con flutamida + ACO</p> <p>Grupo 3: hirsutas con hiperandrogenemia debida a SOP tratadas</p>

	<p>con flutamida + ACO.</p> <p>La terapia se inició el primer día de un ciclo menstrual espontáneo o inducido por progesterona.</p> <p>Antes de administrar flutamida se evaluó normalidad de la función hepática.</p> <p>Controles a los 3, 6 y 12 meses se realizaron a todos los grupos</p>																									
CO INTERVENCIONES VARIABLES	<p>Cuantificándose el score de Moncada para evaluar hirsutismo efectuado por uno de los autores (ED),</p> <p>se investigó:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• el ciclo menstrual,</li> <li>• efectos colaterales de flutamida y del ACO;</li> </ul> <p>se midieron testosterona (Valor normal hasta 0,6 ng/ml)., DHEA-S (Valor normal hasta 3.600 ng/ml)., y transaminasas para evaluar riesgo de hepatotoxicidad de la flutamida.</p>																									
CALIDAD DEL ESTUDIO	<p>METODO DE RAMDOMIZACION</p> <p>NO DESCRIBE</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>Controles a los 3, 6 y 12 meses se realizaron a todos los grupos</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Antes de administrar flutamida se evaluó normalidad de la función hepática</p>																									
PERDIDAS	<table border="1"> <thead> <tr> <th>GROUPS</th> <th>n/N</th> <th>%</th> <th>p</th> <th>REASONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Interv. 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Interv. 2 estudio</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>no describen perdidas en este estudio</td> </tr> <tr> <td>Interv. 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	GROUPS	n/N	%	p	REASONS	Control					Interv. 1					Interv. 2 estudio				no describen perdidas en este estudio	Interv. 3				
GROUPS	n/N	%	p	REASONS																						
Control																										
Interv. 1																										
Interv. 2 estudio				no describen perdidas en este estudio																						
Interv. 3																										
Resultados	<p>Destacando el mayor porcentaje de disminución del hirsutismo en los primeros 3 meses en el grupo 3; a los 12 meses los 3 grupos presentan estimación de disminución muy similares: 57,2%, 57,3%, 52,5% en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. Entre el sexto y el duodécimo mes existió un promedio de descenso del score de hirsutismo de 17,3%. En 2 de las 61 pacientes no hubo disminución del score inicial de hirsutismo al finalizar la terapia. Con respecto a la evolución de la testosterona bajo terapia, no hay variación en el grupo 1 (sólo con flutamida) y hay un leve</p>																									

	<p>aumento, estadísticamente significativo en el grupo 2 (flutamida + ACO), dentro del rango normal. En el grupo 3, la testosterona basal elevada descendió en 55,2% al tercer mes de terapia, llegando al año a un descenso del 57,3%, normalizándose la testosterona en la mayoría (83,3%); solamente en 3/18 permaneció en valores ligeramente sobre el rango normal de hasta 0,6 ng/ml (0,62-0,67-0,7).</p> <p>Al año de terapia, la DHEA-S disminuyó en 35% con respecto al basal en el grupo 1 y en 33,4% en el grupo 2, descensos que ya fueron estadísticamente significativos en el control del tercer mes. En el grupo 3, en el control del tercer mes, todas las pacientes tenían DHEA-S normal, alcanzándose disminución de 48% con respecto al basal al año de terapia .</p> <p>No hubo efectos colaterales atribuibles a la flutamida; las transaminasas y fosfatasas alcalinas no sufrieron aumento durante la terapia.</p> <p>Se compara los resultados de la terapia de hirsutismo del grupo 1 tratado sólo con flutamida versus el grupo 2 tratado con flutamida más ACO, no apreciándose diferencia en el descenso del score a los 12 meses entre ambos grupos.</p> <p>.</p>
Notas/comentarios	<p>En los 3 grupos el mayor porcentaje de descenso del hirsutismo se observó al sexto mes; la ganancia adicional de disminución lograda entre los 6 y 12 meses, refuerza la necesidad de un tratamiento prolongado.</p> <p>La flutamida se demostró eficaz en esta serie, y con las precauciones ya señaladas con respecto a función hepática, segura en terapia de hirsutismo. El agregado del ACO no mejoró la eficacia terapéutica de la flutamida.</p> <p>SCORE DE MONCADA</p> <p>Es el de Ferriman modificado solo con mas de 5 puntos se adjunta información sobre el mismo.</p>

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus ethinyloestradiol/cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomised controlled study.</p> <p>Karakurt F, Sahin I, Güler S, Demirbas B, Culha C, Serter R, Aral Y, Bavbek N.</p> <p>Adv Ther. 2008 Apr;25(4):321-8.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>Studio clinico ramdomizado prospectivo</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>1) Comparar la efectividad de la flutamida y la espironolactona mas la combinación de una tableta de 2mg de CPA/35 ug de etinilestradiol (EE) clínicamente, hormonal y en los parámetros de lípidos en el tratamiento</p>

	<p>del hirsutismo.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>6 meses</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>Veinte y nueve mujeres con diagnostico de hirsutismo moderado y severo. No se especifica características demográficas específicas</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>El comité de ética del Hospital y del ministerio de salud revisaron y aprobaron el protocolo de estudio.</p>
Métodos	<p>Se tomo en cuenta a 29 mujeres con diagnostico de hirsutismo moderado y severo, 15 de las mujeres fueron diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico (PCOS) y el resto pacientes con causa de hirsutismo desconocido. Se administraron los dos protocolos de tratamiento via oral una vez al dia ( flutamida 250 mg/dia; y espironolactona 100 mg/dia mas 2 mg de CPA/35 mm EE) por 6 meses.</p> <p>Se evaluo el hirsutismo, el índice de masa corporal, la circunferencia de la cadera y un test hormonal fue realizado al inicio del tratamiento y otro al final, luego de los 6 meses de terapia.</p> <p>La evaluación del hirsutismo fue medida usando la escala modificada de Ferriman-Gallwey (mF-G), todas las pacientes fueron evaluadas el crecimiento del exceso de vello terminal por el mismo examinador. Los cabellos terminales fueron definidos como un pelo pigmentado generalmente mayor a 1 cm de longitud. En nueve áreas del cuerpo (labio superior, mejillas, cuello, abdomen superior e inferior, espalda superior e inferior, parte superior de brazos), los cuales son sensibles a los andrógenos, fueron graduados desde el 0 ( no hay vello terminal), al 4 (franca virilizacion) usando el mF-G. A con el puntaje total mayor de 8 fue establecido como puntaje.</p> <p>Las muestras de sangre se tomaron durante la fase folicular (dia 3 al 7) del ciclo menstrual fue usado para medir los niveles de hormonas antes y después de los 6 meses de terapia.</p> <p>Testosterona total, FSH, LH, Estradiol, DHEAS, 17 OHP y cortisol fueron medidos por un sistema automatizado de quimioluminiscencia Los efectos adversos clínicos fueron asesorados al inicio y luego de los 6 meses de tratamiento fue examinado en el rango de parámetros bioquímicos. Estos incluyen el colesterol total ( normal 120-200 mg/dl), triglicéridos (rango normal 100-150 mg/dl) lipoproteína de baja densidad LDL (50-120 mg/dl) y lipoproteína de alta densidad HDL (37-70 mg/dl). Las enzimas hepáticas, transaminasas, nitrógeno ureico y creatinina, fueron frecuentemente monitoreadas mensualmente para determinar hepatotoxicidad.</p> <p>Todos los pacientes fueron informados y les dieron consentimiento informado a cada participante del estudio.</p> <p>Todos los valores fueron expresados en la desviación estándar al valor de P fue considerado estadísticamente significativo menor de 0,05 el análisis estadístico fue analizado por el SSPS en su versión 9 usando análisis de varianza y el test de T de student's.</p>

<p>Participantes</p>	<p>Criterios de inclusión</p> <p>Pacientes con hirsutismo, además ninguna de las pacientes tuvo hipertensión o problemas cardiacos, los sujetos no tomaban ninguna medicación que tenia efectos en la función gonadal antes de iniciar el estudio.</p> <p>Criterios de exclusión</p> <p>Sujetos con diabetes mellitus, desordenes adrenales, hiperprolactinemia o algún desorden endocrino fueron excluidos del estudio. Hiperplasia adrenal congénita es evaluada por los niveles 17-hidroxiprogesterona (17 OHP) y cuando fue apropiado se realizo el test de estimulación de la hormona adrenocorticotropa que contiene 1 mg de hexaacetato tetracosactide.</p> <p>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD 29 pacientes</p> <p>1 n=13</p> <p>2 n=16</p>
<p>INTERVENCIONES</p>	<p>Grupo 1: recibieron 250 mg/dia flutamida</p> <p>Grupo 2 recibieron 100 mg al dia de espironolactona mas 2 mg CPA/35 ug EE.</p>
<p>CO INTERVENCIONES VARIABLES</p>	<p>Hirsutismo: mF-G mayor a 8</p> <p>índice de masa corporal,</p> <p>la circunferencia de la cadera</p> <p>Testosterona total, FSH, LH, Estradiol, DHEAS, 17 OHP y cortisol</p> <p>colesterol total ( normal 120-200 mg/dl),</p> <p>triglicéridos (rango normal 100-150 mg/dl)</p> <p>lipoproteína de baja densidad LDL (50-120 mg/dl) y</p> <p>lipoproteína de alta densidad HDL (37-70 mg/dl).</p> <p>Las enzimas hepáticas, transaminasas, nitrógeno ureico y creatinina, fueron frecuentemente monitoreadas mensualmente para determinar hepatotoxicidad.</p>
<p>CALIDAD DEL ESTUDIO</p>	<p>METODO DE RAMDOMIZACION</p> <p>fueron divididas ramdomizadas por el medico en secuencia alternada en dos grupos de tratamiento</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>Se realizo el examen clínico, la valoración de mF-G y pruebas</p>

	<p>hormonales al inicio del tratamiento y a los 6 meses y las enzimas hepáticas, transaminasas, nitrógeno ureico y creatinina, fueron frecuentemente monitoreadas mensualmente para determinar hepatotoxicidad.</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Al inicio del estudio, todas presentaron valores basales de los parámetros a estudiar similares.</p>										
PERDIDAS	<table border="1"> <thead> <tr> <th>GROUPS</th> <th>n/N</th> <th>%</th> <th>p</th> <th>REASONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>El grupo de estudio 1 fue originalmente igual al numero de pacientes estudiadas del 2 , pero 3 pacientes del Grupo 1 no completaron el tratamiento, uno por alteraciones menstruales y 2 por dolor de mamas.</p>	GROUPS	n/N	%	p	REASONS	Control				
GROUPS	n/N	%	p	REASONS							
Control											
Resultados	<p>Resultados</p> <p>La edad, el IMC y la circunferencia de las caderas de los sujetos fueron similares entre los 2 grupos al inicio, no se reporto diferencias en el grupo 2 entre los grupos al inicio. Al finalizar la terapia 6 meses los valores del grupo 2 fueron significativamente mas bajos que en el grupo 1, no hubieron diferencias significativas entre los 2 grupos.</p> <p>En el tratamiento con flutamida se encontró una asociación entre la disminución de los niveles de colesterol (P menor que 0,02).</p> <p>El tratamiento con espironolactona mas CPA/EE fue asociado con una disminución significativa de los niveles de triglicéridos (P menos k 0.001) y un significativo disminución en la LH (P menor que 0,02), E2 (P menos que 0,001) total testosterona (P menos que 0,05), testosterona libre (P menos que 0,05) y colesterol total P(menos que 0,02), niveles de FSH, 17OHP y prolactina en el grupo 2 fueron similares a los 6 meses a los niveles de inicio.</p> <p>En términos de efectos nuestros resultados indican que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta al tratamiento entre mujeres con hirsutismo idiopático y mujeres con PCOS asociados a hirsutismo en ningún grupo.</p> <p>Se encontró que las 2 drogas son bien toleradas, no existieron serios efectos adversos, ni fueron reportados y las enzimas hepáticas en el grupo 2 e interesamente también en el grupo 1 se encontraron entre los rangos normales. ( AST y ALT 9-36 U/l)</p>										

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism.</p> <p>Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, Paradisi R, Flamigni C.</p> <p>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism 1999 Vol 84  <sup>2</sup> No 4</p>
------------	--

<p>Estudio</p>	<p><b>Diseño:</b></p> <p>prospective, comparative, randomized study</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>3) Comparar la eficacia terapeutica</p> <p>4) asi como el efecto metabolico y endocrino de regimenes de bajas dosis de flutamida, finasteride, ketoconazole y la combinacion de CPA y etinil estradiol en el tratamiento del hirsutismo</p> <p><b>Periodo de realizaci3n</b></p> <p>No especifica</p> <p><b>Poblaci3n y caracteristicas demograficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural</b></p> <p>Sesenta y seis mujeres hirsutas premenopausicas ( con 6 ds de edad, 22,9 a 64,7) fueron referidas a la Unidad de Medicina Reproductiva de la Universidad de Bologna (Bologna, Italia) para evaluaci3n y tratamiento de hirsutismo.</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>The study was approved by the ethical committee of the Institute of Obstetrics and Gynecology of the University of Bologna, and informed consent was obtained from each patient. All procedures followed in this study were in accordance with the Helsinki Declaration of 1975.</p>
<p>Métodos</p>	<p>The mean +/- sd body weight was 61 +/- 10 kg, and the mean +/- sd height was 163 +/- 6 cm. The mean body mass index (BMI) was 22.7 +/- 2.7 (normal range, 18–24); 11 subjects (16%) were overweight (mean BMI, 27 +/- 2.6).</p> <p>Regular menses were reported by 29 of the 66 women; 32 had oligomenorrhea, 3 had amenorrhea, and 2 had polymenorrhea. Thirtyeight patients (58%) had ovulatory cycles (on the basis of typical progesterone levels in the premenstrual phase), and 28 (42%) had anovulatory cycles. Each patient underwent a complete medical and gynecological examination. In accordance with our codified parameters, all subjects had an etiological diagnosis of hirsutism. None of the women gave evidence of a hormonally active adrenal gland, an ovarian tumor, or Cushing's, PRL, or thyroid disorder. Twenty-seven patients (41%) had a diagnosis of polycystic ovary syndrome; 18 had anovulatory or oligoovulatory cycles, elevated plasma LH concentrations (LH/FSH ratio mayor a 2), high levels of testosterone and androstenedione, and ecographic evidence of enlarged polycystic ovaries. Nine patients had the concomitant presence of high dehydroepiandrosterone sulfate levels.</p> <p>Fourteen hirsute patients (21%) suffered from a mild form of nonclassic adrenal hyperplasia with high 17ahydroxyprogesterone values, as diagnosed by ACTH test. Twenty-five patients (38%) were classified as having idiopathic hirsutism because they did not present any of the clinical features found in the other groups and</p>

	<p>had ovulatory cycles. In the entire population studied the hirsutism score ranged from 7–22.</p> <p>We planned a 12-month therapy period, and either the barrier method or intrauterine contraception was employed during the study in sexually active women to avoid any risk of conception.</p>
Participantes	<p>Criterios de inclusión</p> <p>No se especifica</p> <p>Criterios de exclusión</p> <p>No se especifica en la publicación</p> <p>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD Sesenta y seis mujeres hirsutas premenopausicas ( con 6 ds de edad, 22,9 a 64,7)</p> <p>CONTROL</p> <p>Group 1 (n – 15); age, 22.6 +/- 4 yr; BMI, 22.9 +/-2 kg/m2)</p> <p>Group 2 (n – 15); age, 23.2 +/- 3 yr; BMI, 22.5 +/- 3 kg/m2)</p> <p>Group 3 (n – 16); age, 23.2 +/- 5 yr; BMI, 23.0 +/- 3 kg/m2)</p> <p>Group 4 (n – 20); age, 22.9 +/- 4 yr; BMI, 22.6 +/- 2 kg/m2)</p>
INTERVENCIONES	<p>Las pacientes se asignaron en 4 grupos:</p> <p>Group 1 received 250 mg/day flutamide</p> <p>Group 2 received 5 mg/day finasteride</p> <p>Group 3 received 300 mg/day ketoconazole,</p> <p>Group 4 received a treatment regimen with low EE and CPA doses (the patients received 0.01 mg EE/day for the first week, 0.02 mg EE/day for the second week, and 0.01 mg EE/day for the third week, followed by a pause of 7 days, then 12.5 mg CPA/day administered in a reverse sequential regimen during the first 10 days of each treatment cycle).</p> <p>We planned a 12-month therapy period, and either the barrier method or intrauterine contraception was employed during the study in sexually active women to avoid any risk of conception.</p> <p>Clinical and hormonal controls were performed in basal conditions and after 3, 6, 9, and 12 months.</p> <p>Each woman was studied during the early follicular phase of her menstrual cycle (3–6 days after the onset of a spontaneous menstrual flow) when present or at random in amenorrheic patients in basal conditions and after 180 and 360 days of treatment.</p>
CO	Hirsutism evaluation, clinical side-effects, endocrine and

<p>INTERVENCIONES</p> <p>VARIABLES</p>	<p>biochemical parameters [blood glucose, cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), g-glutamyltransferase, alkaline phosphatase, bilirubin, antithrombin III, and fibrinogen] were determined at each control visit.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Hirsutism grading was codified by calculating the hirsutism score according to the modified Ferriman and Gallwey method, and the normal range was considered to be no higher than 8. Two patients with a total score of 7 were included because a severe regional (upper lip and thigh) hair growth, and the entry criteria for all patients was a score of 7 or greater.</li> <li>2) Patients' self-evaluation of the clinical outcome of the treatment was obtained. Each patient rated his appreciation as dissatisfied, satisfied, or highly satisfied.</li> <li>3) Blood samples were drawn at 0800 h; all samples from each subject were run in the same RIA. The RIA techniques used for hormonal measurements were: gonadotropins (FSH-LH) and PRL, rapid double antibody (kits purchased from Biodata, Rome, Italy); 17-hydroxyprogesterone (17-P) and progesterone (P), chromatographic separation on Sephadex LH-20 columns; dehydroepiandrosterone sulfate (DHAS) performed directly on diluted plasma, testosterone (T), 5<math>\alpha</math>-dehydrotestosterone (DHT), androstenedione (A), and 17<math>\beta</math>-estradiol (E2), TLC on silica gel 60 F254; dehydroepiandrosterone (DHA), plasma extraction with ethyl ether, as previously described (24), using an ACTH kit purchased from CIS (Gif-Sur-Yvete, France) and a cortisol (F) kit purchased from Diagnostic Systems Laboratories (Webster, TX); free testosterone (Tf), the Coat-A-Count free testosterone procedure of Diagnostic Products (Los Angeles, CA); and sex hormone-binding globulin (SHBG), noncompetitive liquid phase immunoradiometric assay (Farnos Diagnostic, Oulunsalo, Finland).</li> <li>4) Paired and unpaired Student's t tests and ANOVA were used for statistical analysis, as needed. Values are expressed as the mean <math>\pm</math> sd.</li> </ol>
<p>CALIDAD DEL ESTUDIO</p>	<p>METODO DE RANDOMIZACION</p> <p>NO DESCRIBE</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>Clinical and hormonal controls were performed in basal conditions</p>

	<p>and after 3, 6, 9, and 12 months.</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Patients were randomized into four groups for treatment, independently of the diagnosis made. No significant differences were observed between groups regarding the prevalence of the diagnosis of hirsutism, clinical parameters, and menstrual rhythm or ovulatory/anovulatory cycles; thus, the patients were randomized into four comparable groups.</p>																														
PERDIDAS	<table border="1"> <thead> <tr> <th>GROUPS</th> <th>n/N</th> <th>%</th> <th>p</th> <th>REASONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Interv. 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Interv. 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Interv. 3</td> <td></td> <td>2</td> <td></td> <td>aumento de TGO, TGP</td> </tr> <tr> <td>Interv. 3</td> <td></td> <td>1</td> <td></td> <td>amenorrea persistente</td> </tr> </tbody> </table>	GROUPS	n/N	%	p	REASONS	Control					Interv. 1					Interv. 2					Interv. 3		2		aumento de TGO, TGP	Interv. 3		1		amenorrea persistente
GROUPS	n/N	%	p	REASONS																											
Control																															
Interv. 1																															
Interv. 2																															
Interv. 3		2		aumento de TGO, TGP																											
Interv. 3		1		amenorrea persistente																											
Resultados	<p>In group 1 (flutamide), hirsutism improved in all subjects. The mean basal score (14.2 +/- 4.5) progressively decreased and dropped to 6.4 +/- 3.5 (P menor que 0.001; -55 +/- 13%) after 12 months of treatment.</p> <p>In group 2 (finasteride), hirsutism improved in all subjects. The mean basal score (12.4 +/- 4.8) slowly dropped during therapy to 6.9 +/- 3.5 (P menor que 0.02; -44 +/- 13%) after 12 months of treatment.</p> <p>In group 3 (ketoconazole), 8 of 16 subjects who started the therapy stopped taking the drug within 180 days because of several side-effects and complications; hirsutism had improved in the 8 subjects who concluded the 12-month therapy period (mean basal score, 13.8 +/- 4.4; 12-month therapy score, 6.5 +/- 4.8; P menos que 0.005; - 53 +/- 18%.</p> <p>In group 4 (EE-CPA), hirsutism improved in all subjects. The mean basal score (13.3 +/- 5.1) dropped to 6.1 +/- 5.5 (P menos que 0.001; - 60 +/- 18%) after 12 months of treatment. For the hirsutism score, no differences (by ANOVA, P igual NS) were observed among the groups during the control period, at the end of treatment in the cases of flutamide vs. finasteride (- 55 +/- 18% vs. - 44 +/- 13%; P menos que 0.05) and EE-CPA vs. finasteride (- 60 +/- 18% vs. - 44 +/- 13%; P menor que 0.01).</p> <p>In group 1, flutamide induced a significant decrease in 17-P, Tf, T, DHT, A, DHAS, DHA, and F and an increase in E2 levels.</p> <p>In group 2, finasteride induced a significant decrease in DHAS, E2, and DHT mean values and an increase in T and Tf mean values.</p> <p>In group 3, the mean plasma levels of T, Tf, DHT, DHA, DHAS, and A decreased progressively during ketoconazole treatment, whereas FSH, LH, E2, F, ACTH, and 17-P values increased.</p> <p>In group 4 during treatment with EE/CPA, there was a decrease in LH, E2, 17-P, T, Tf, A, DHA, and DHAS and an increase in F and SHBG plasma levels.</p> <p>In group 1, only a few, transient and slight side-effects occurred, and all subjects concluded the period of treatment. After 6 months of treatment, cholesterol (-11%) and triglycerides (-22%) values</p>																														

	<p>dropped significantly, with respect to the basal values. No changes were observed in the other parameters.</p> <p>In group 2, no side-effects, complications, or biochemical changes were observed, even though two patients were dissatisfied.</p> <p>In group 3, major side-effects and complications occurred during the first 90 days of treatment. A high number of patients dropped out within the first 180 days. Mean AST, ALT, and alkaline phosphatase levels increased progressively to the upper limit of the normal adult range. Two subjects had very high AST and ALT values. Triglycerides (-25%) and cholesterol (-17%) values decreased progressively. No changes were observed in the other parameters.</p> <p>In group 4, some subjects experienced a mild weight gain (mayor a 2 kg) after 6–9 months of treatment and had mild transient side-effects. One subject suffered from irregular menstrual bleeding, and one dropped out because of persistent amenorrhea during the ninth month of therapy. Cholesterol mean values increased progressively (+21%) up to the upper limit of normal values (menor que 250 mg/dL), and mean triglycerides values increased progressively (+38%), but they remained within the normal range (20–175 mg/dL).</p>
--	--

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism.</p> <p>Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, Iacobello C, Bugari G.</p> <p>Eur J Endocrinol. 1999 Oct;141(4):361-7.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>Randomized study.</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>1) Comparar la eficacia terapeutica del finasteride y la flutamida en el hirsutismo en mujeres con PCOS e hirsutismo idiopático</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>No especifica</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>One hundred and ten hirsute women, between 18 and 29 years of age, of which 64 with PCOS and 46 with idiopathic hirsutism that were referred to the Department of Gynaecological Endocrinology of the University of Brescia, were included in the study, after written informed consent was given.</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Department of Gynaecological Endocrinology of the University of</p>

	Brescia
Métodos	<p>Diagnosis of PCOS was based on clinical and endocrine findings. Oligoamenorrhea was present in 45 (70.7%) patients, while secondary amenorrhea was present in 19 (29.3%). All the 64 patients had anovulatory cycles and hirsutism. The hormonal profile showed high luteinizing hormone (LH) levels (LH : FSH ratio &gt;2), high levels of total and free testosterone and androstenedione and low sex hormone-binding globulin (SHBG) levels. High dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels (mean was 3.560.8 mg/ml) were present in 22 patients.</p> <p>Forty-six patients were diagnosed as having idiopathic hirsutism because they had regular ovulatory menstrual cycles, normal serum androgen levels, normal SHBG and 17<math>\alpha</math>-hydroxyprogesterone (17- OHP), both in basal conditions and after the adrenocorticotropin (ACTH) stimulation test, performed during the follicular phase of the cycle. Ovulatory cycles were determined by the midluteal phase plasma progesterone levels (&gt; 4 ng/ml). Hirsutism was always evaluated by the same physician with the Ferriman– Gallwey score (21) and with measurement of the hair diameter. A score greater than 7 is indicative of hirsutism, but only women with a Ferriman–Gallwey score that ranged from 11 to 23 were included in this study.</p> <p>Hairs were taken from four different parts of the body: face (chin), abdomen (immediately below the umbilicus), anterior mid thigh and forearm. Three terminal hairs were cut from each body area at their cutaneous base. Each hair was then fixed on a slide with a transparent resin which solidifies with air, and was covered with another slide. Hair measurement was carried out with a micrometer, applied to an optical microscope (10<math>\times</math> magnification), at a constant distance of 0.8mm from the base. Measurement of the hair diameter from each body area, expressed in micrometers (mm), represented the mean<math>\pm</math>6S.D. of the measurement of three hairs.</p> <p>All patients underwent hematochemical examinations (hemochrome, glycemia, azotemia, creatinemia, electrophoretic protidogram, total and fractioned bilirubinemia, transaminases and alkaline phosphatase), SHBG and hormonal assays, including LH, folliclestimulating hormone (FSH), 17-OHP, androstenedione (A), total (T) and free (FT) testosterone, DHEAS, 3<math>\alpha</math>diolG and fasting insulin (I). Hormonal assays were assessed in the early follicular phase (5th to 7th day) of a spontaneous menstrual cycle or progestin-induced menstrual bleeding (medroxyprogesterone acetato at a dose of 10 mg/day for 5 days).</p> <p>Patients were advised to avoid pregnancy during treatment because of possible male fetus feminization. Sexually active women were advised to use contraception barrier methods (condom) during the study.</p> <p>Patients of both groups were randomly assigned in a 1 : 1 ratio to receive either 5 mg/day of finasteride (Prostide, Sigma Tau, Milan, Italy) or 250mg of flutamide (Eulexin, Schering-Plough, Milan, Italy) orally twice a day for 12 months.</p> <p>The control group for hormone examination and measurement of the vellus hair diameter was made up of 20 women, mean age 24.2<math>\pm</math>3.2 years and mean body mass index (BMI) 22.3<math>\pm</math>2.8 kg/m<sup>2</sup>, with regular ovulatory cycles and no androgenic symptoms (22). Control group women also underwent hormonal assays in the early follicular phase of the menstrual cycle (5th to 7th day).</p>

	<p>The control group for hormone examination and measurement of the vellus hair diameter was made up of 20 women, mean age 24.2+/-3.2 years and mean body mass index (BMI) 22.3+/-2.8 kg/m<sup>2</sup>, with regular ovulatory cycles and no androgenic symptoms (22). Control group women also underwent hormonal assays in the early follicular phase of the menstrual cycle (5th to 7th day).</p>
<p>Participantes</p>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>Diagnosis of PCOS was based on clinical and endocrine findings.</p> <p>Diagnosis of idiopathic hirsutism had regular ovulatory menstrual cycles, normal serum androgen levels, normal SHBG and 17<math>\alpha</math>-hydroxyprogesterone (17- OHP), both in basal conditions and after the adrenocorticotropin (ACTH) stimulation test, performed during the follicular phase of the cycle.</p> <p>A score greater than 7 is indicative of hirsutism, but only women with a Ferriman–Gallwey score that ranged from 11 to 23 were included in this study.</p> <p>Control group mean age 24.2+/-3.2 years and mean body mass index (BMI) 22.3+/-2.8 kg/m<sup>2</sup>, with regular ovulatory cycles and no androgenic symptoms.</p> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <p>No patients had Cushing’s syndrome, evidence of enzymatic adrenal deficiency, history of drug-induced hyperandrogenism or an endocrine profile compatible with androgen-producing neoplasm or prolactin (PRL) and thyroid disorder.</p> <p><b>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD</b> One hundred and ten hirsute women, between 18 and 29 years of age.</p> <p>CONTROL n=20, mean age 24.2+/-3.2 years and mean body mass index (BMI) 22.3+/-2.8 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Group 1 : PCOS = 64, mean age 22.9+/-4.9 years, and the mean body mass index (BMI) was 23.7+/-4.1 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Group 2 : Idiopathic hirsutism = 46, mean age 22.3+/-5.8 and the mean body mass index (BMI) was 22.4+/-3.2 kg/m<sup>2</sup></p>
<p>INTERVENCIONES</p>	<p>Control: hormone examination and measurement of the vellus hair diameter, hormonal assays in the early follicular phase of the menstrual cycle (5<sup>th</sup> to 7th day).</p> <p>Group 1 PCOS</p> <p>N=32 received 5 mg/day of finasteride (Prostide, Sigma Tau, Milan, Italy) for 12 months.</p> <p>N=32 received 250mg of flutamide (Eulexin, Schering-Plough, Milan, Italy) orally twice a day for 12 months.</p>

	<p>Group 2 : Idiopathic hirsutism = 46</p> <p>N=23 received 5 mg/day of finasteride (Prostide, Sigma Tau, Milan, Italy) for 12 months.</p> <p>N=23 received 250mg of flutamide (Eulexin, Schering-Plough, Milan, Italy) orally twice a day for 12 months.</p> <p>During therapy all hirsute women had an interview every 3 months, in order to establish the course of the menstrual cycles and side effects. Hematochemical examinations were repeated every 3 months in women treated with flutamide and every 6 months in women with finasteride. Hormone samples were carried out at the start and at the end of the treatment (12<sup>th</sup> month).</p>
<p>CO INTERVENCIONES</p> <p>VARIABLES</p>	<p>Ferriman–Gallwey score to evaluate hirsutism</p> <p>Hormonal assays</p> <p>Plasma LH, FSH and SHBG levels were determined by immunoradiometric assay method (Radim, Pomezia, Rome, Italy), while the remaining hormones were tested using radioimmunoassay commercial kits from Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA (17-OHP, A, T, FT); Immunotech, Marseille, France (DHEAS); Medgenix, Brussels, Belgium (I); Diagnostic Systems Laboratories, Webster, TX, USA (3a-diolG). All samples from each subject were analyzed in duplicate in the same assay. The average intraassay and interassay coefficient of variation (CV) values were 5.1 and 7.7% for LH, 4.8 and 7.1% for FSH, 5.0 and 7.5% for SHBG, 9.3 and 9.7% for 17-OHP, 6.8 and 10.1% for A, 4.9 and 7.5% for T, 6.2 and 9.7% for FT, 5.2 and 7.7% for DHEAS, 9.1 and 10% for I, 5.1 and 2.7% for 3a-diolG respectively. Conversion factors to SI units are as follows: LH and FSH 1.00; 17-OHP 3.03; A 3.492; T and FT 3.467; DHEAS 2.56; 3a-diolG 2.136; I 7.178; and SHBG 3.44</p> <p>Statistical analysis</p> <p>All values were expressed as mean +/- S.D. Student's paired t-tests were employed to compare mean hormone levels before and after treatment. The percentage of change in hirsutism scores between treatments was tested using a one-way analysis of variance. The statistical analysis of the hair diameters was carried out using the Wilcoxon signed rank test.</p>
<p>CALIDAD DEL ESTUDIO</p>	<p>METODO DE RANDOMIZACION</p> <p>Solo describe 1:1 ratio para los grupos uno y dos</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>No se hizo a todas por igual a las que recibían flutamida se les realizaron exámenes hematoquímicos cada mes y a las de finasteride cada 6, las pruebas hormonales solo al inicio y al fin de los 12 meses de tratamiento. Las hirsutas tuvieron entrevista cada</p>

	<p>3 meses para establecer el curso de sus ciclos menstruales y los efectos adversos.</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Hubo diferencia en los grupos</p>																				
<p>PERDIDAS</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="480 405 639 439">GROUPS</th> <th data-bbox="639 405 735 439">n/N</th> <th data-bbox="735 405 815 439">%</th> <th data-bbox="815 405 895 439">p</th> <th data-bbox="895 405 1279 439">REASONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="480 439 639 472">Control</td> <td data-bbox="639 439 735 472"></td> <td data-bbox="735 439 815 472"></td> <td data-bbox="815 439 895 472"></td> <td data-bbox="895 439 1279 472"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 472 639 573">Interv. 1</td> <td data-bbox="639 472 735 573">PCOS</td> <td data-bbox="735 472 815 573">flutamide</td> <td data-bbox="815 472 895 573">1 patient</td> <td data-bbox="895 472 1279 573">high transaminase levels</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 573 639 680">Interv. 2</td> <td data-bbox="639 573 735 680">Idiopathic hirsutism</td> <td data-bbox="735 573 815 680">flutamide</td> <td data-bbox="815 573 895 680">1 patient</td> <td data-bbox="895 573 1279 680">nausea and vomiting and one for high transaminase levels</td> </tr> </tbody> </table>	GROUPS	n/N	%	p	REASONS	Control					Interv. 1	PCOS	flutamide	1 patient	high transaminase levels	Interv. 2	Idiopathic hirsutism	flutamide	1 patient	nausea and vomiting and one for high transaminase levels
GROUPS	n/N	%	p	REASONS																	
Control																					
Interv. 1	PCOS	flutamide	1 patient	high transaminase levels																	
Interv. 2	Idiopathic hirsutism	flutamide	1 patient	nausea and vomiting and one for high transaminase levels																	
<p>Resultados</p>	<p>In the 64 women with PCOS serum LH levels, 17-OHP, A, T, FT, DHEAS and I were significantly higher than in women with idiopathic hirsutism and in controls, while SHBG levels were significantly lower (<math>P &lt; 0:001</math>). The 3a-diolG of women with PCOS (<math>6.1\pm 1.7</math> ng/ml) was similar to that of the idiopathic hirsutism group (<math>6.0\pm 1.1</math> ng/ml), but significantly higher than in controls (<math>1.5\pm 0.5</math> ng/ml). The hormone profile of the 46 women with idiopathic hirsutism did not present any significant difference compared with the control group, except for plasma levels of 3a-diolG.</p> <p>The Ferriman– Gallwey score in women with PCOS and idiopathic hirsutism was respectively <math>16.2\pm 3.3</math> and <math>16.7\pm 3.5</math>. In patients with PCOS and idiopathic hirsutism the hair diameters in each area of the body were significantly higher than those of the controls. Furthermore, women with PCOS had hair diameters significantly higher than idiopathic hirsutism women.</p> <p>In the groups of women treated with flutamide no significant changes in the plasma hormone levels were observed. On the contrary, the treatment with finasteride increased T from <math>1.0\pm 0.2</math> ng/ml at baseline to <math>1.4\pm 0.2</math> ng/ml in PCOS (<math>P &lt; 0:001</math>) and from <math>0.5\pm 0.1</math> to <math>0.8\pm 0.2</math> ng/ml in idiopathic hirsutism (<math>P &lt; 0:001</math>) and significantly reduced 3a-diolG from <math>6.0\pm 1.7</math> ng/ml at baseline to <math>2.0\pm 0.4</math> ng/ml and from <math>5.9\pm 1.2</math> to <math>1.8\pm 0.4</math> ng/ml in PCOS and idiopathic hirsutism respectively.</p> <p>Finasteride significantly reduced the Ferriman–Gallwey scores from <math>15.9\pm 3.1</math> at baseline to <math>10.9\pm 2.6</math> in PCOS and from <math>16.1\pm 3.8</math> to <math>10.6\pm 3.1</math> in idiopathic hirsutism; flutamide reduced it from <math>16.4\pm 3.4</math> to <math>7.1\pm 2.5</math> and from <math>17.3\pm 3.1</math> to <math>8.5\pm 3.3</math> in PCOS and idiopathic hirsutism respectively (<math>P &lt; 0:001</math>). after treatment for 12 months with finasteride and flutamide. Statistical analysis indicated greater effectiveness of flutamide than finasteride in both groups.</p> <p>The measurements of hair diameters decrease significantly in all patients with both drugs. In PCOS finasteride decreased hair diameters by 27.0–34.1%, flutamide by 50.3–60.0%. In the idiopathic hirsutism group, finasteride decreased it by 29.6–37.9% and flutamide by 47.7–56.5%. Hairs in the abdomen were the most sensitive to both drugs, decreasing with finasteride by 34.1% in PCOS and by 37.9% in idiopathic hirsutism, and with flutamide by 60.0% and by 56.5%. Hairs in the forearm were the least sensitive to antiandrogens: finasteride reduced them by 27.0% in PCOS and by 29.6% in idiopathic hirsutism, flutamide by 50.3% and by 47.7% in PCOS and idiopathic hirsutism respectively. After the hairs in</p>																				

	<p>the abdomen, the most sensitive to both drugs were those in the face and in the thighs. The antiandrogens did not change the menstrual cycles or their alterations in women with PCOS.</p> <p>All patients treated with finasteride completed the study, and side effects were moderate: dry skin in 13 patients (23.6%), reduction in libido in six (10.9%), headache in seven (12.7%). Moreover, finasteride did not modify hematochemical parameters.</p> <p>Three women in treatment with flutamide dropped out of the study: one from the PCOS and one from the idiopathic hirsutism group after 6 months due to high transaminase levels and one from the idiopathic hirsutism group at 7 months due to nausea and vomiting. Side effects from flutamide were dry skin in 37 patients (67.3%), reduction in libido in nine (16.3%), headache in one (1.8%), gastrointestinal disorders in seven (12.7%) and high transaminase levels in two (3.6%). Dry skin appeared after 2 months from the beginning of the therapy.</p>
Notas/comentarios	<p>(1) both antiandrogens are effective (<math>P &lt; 0:001</math>) in the treatment of hirsutism; (2) flutamide is significantly more effective than finasteride; (3) flutamide does not modify the hormone profile; (4) both antiandrogens do not modify the menstrual cycles in women with idiopathic hirsutism or its irregularity in women with PCOS; (5) flutamide has a high risk/benefit ratio and its chronic administration requires repeated checks on liver function.</p> <p>Flutamide reduced the Ferriman–Gallwey score and the hair diameter in women with PCOS respectively by 56.7% and by 50.3–60.0% and in women with idiopathic hirsutism by 50.9% and by 47.7–56.5%, whereas finasteride reduced the score and hair diameter by 31.4% and by 27.0–34.1% in PCOS and by 34.2% and by 29.6–37.9% in idiopathic hirsutism.</p> <p>The most sensitive hairs to both drugs were, in decreasing order, those in the abdomen, face, thigh and forearm. This confirms the different androgen sensitivity of hairs in various parts of the body. Our study also showed that at the end of the treatment with flutamide, the Ferriman–Gallwey score decreased to 7.1+/-2.5 and 8.5+/-3.3 (very mild hirsutism), while the hair diameters are completely normalized (see control group).</p> <p>This discrepancy is to be attributed to the Ferriman–Gallwey score, subjective and semi-quantitative estimation of hirsutism in 12 body areas. In addition, there is variability in the threshold score for hirsutism; in fact, some authors identify as hirsute, women with a Ferriman–Gallwey score &gt;8 (23, 24).</p> <p>In the literature, the findings on finasteride and flutamide in hirsutism, nearly all calculated only on the Ferriman–Gallwey score, are controversial. Investigators who used both drugs with the same dosage as ourselves for 6–12 months report that finasteride decreases the Ferriman–Gallwey score from 11% (25) to 63.8% (26) in PCOS and from 10.6% (27) to 63% (28) in idiopathic hirsutism. Findings with flutamide range from 36.4% (29) to 53% (30) in PCOS and from 30.1% (31) to 70.9% (24) in idiopathic hirsutism.</p>

	<p>The hormone findings showed that finasteride, a 5<math>\alpha</math>-R2 selective inhibitor, significantly increases the plasma levels of T (by 40% in PCOS and by 60% in idiopathic hirsutism), and reduces 3<math>\alpha</math>-diolG (by 66.7% in PCOS and by 69.5% in idiopathic hirsutism), while flutamide did not vary the basal hormone profile. In agreement with our findings, many authors report that flutamide does not significantly modify hormone parameters (29, 32), while other studies show a significant decrease in T and DHEAS, favoring the hypothesis that flutamide may reduce androgen synthesis (inhibiting the 17,20 desmolase adrenal activity) or increase androgen catabolism (24, 33, 34).</p> <p>All the studies did not show modifications of the menstrual cycles after finasteride or flutamide therapy. Recently De Leo (35) reported that flutamide (500 mg/ day for 6 months) in eight hirsute girls with PCOS, ranging in age from 16 to 19 years, was able to reduce the Ferriman–Gallwey score by 63.4% and to completely normalize the menstrual cycles within 3 months.</p> <p>Longitudinal studies documented that hyperandrogenism with high LH levels in adolescence (PCOSlike) is a frequent condition and often spontaneously reversible, indicating a different maturational pathway of the reproductive system (36, 37).</p> <p>During treatment with flutamide, three patients dropped out of the study: two due to high transaminase levels (3.6%) and one due to nausea and vomiting (1.8%). Flutamide liver toxicity is dose-dependent, so in chronic therapy it is advisable to use the minimum effective doses. Venturoli (23), in fact, using flutamide with a 250 mg daily dose for 12 months obtained a Ferriman–Gallwey score reduction of 55% without transaminase variations, and the absence of side effects. During treatment with both drugs, we noticed that flutamide induced dry skin in 67.3% of cases while finasteride only in 23.6%. Flutamide, because of its action mechanism, seems to be active in the inhibition of sebum production. Imperato-McGinley (38) has in fact shown how sebum production was depressed in subjects with complete insensitivity to androgen but not in those with congenital deficiency of 5<math>\alpha</math>-R. The best effectiveness of flutamide on hirsutism must be ascribed to the complete block of androgen actions on target tissues by competitive inhibition of all nuclear binding to the receptors (T and DHT). The lesser results of finasteride could be due to various factors: (1) the limited action of this drug on 5<math>\alpha</math>-R1, perhaps involved in hirsutism; (2) the increase in T could have per se a direct effect on target tissues; and (3) the inability to decrease DHT production under a threshold value that is ineffective on the pilosebaceous apparatus. In our study the 3<math>\alpha</math>-diolG, DHT peripheral metabolite, showed a partial reduction with finasteride.</p> <p>In conclusion, although both antiandrogens are effective in hirsutism, flutamide actually proves to be a very satisfactory therapeutic regimen in the treatment of hirsutism associated with normal or elevated androgen levels. The high risk/benefit ratio could be reduced by the use of lower doses of this drug (250–375 mg/ day).</p>
--	---

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month,</p>
------------	---

	<p>double-blind, parallel clinical trial.</p> <p>Calaf J, López E, Millet A, Alcañiz J, Fortuny A, Vidal O, Callejo J, Escobar-Jiménez F, Torres E, Espinós JJ; Spanish Working Group for Hirsutism.</p> <p>J Clin Endocrinol Metab. 2007 Sep;92(9):3446-52. Epub 2007 Jun 12.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>double-blind, parallel clinical trial.</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Determiner los endocrine-metabolic benefits of combined flutamide-metformin treatment in non-obese, young women with polycystic ovary syndrome(PCOS) are maintained in the presence of a low-dose oral contraceptivetest</li> <li>2) If treatment in non-obese, young women with polycystic ovary syndrome(PCOS)is normalized more effectively by combined treatment with flutamide and metformin than by either of these drugs in monotherapy.</li> </ol> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>12 meses</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>A total of 131 women of ages between 18 and 40 yr, who gave their written consent, by the 14 recruiting centers in Spain (safety population).</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>14 recruiting centers in Spain</p>
Métodos	<p>From the 131 patients included, 12 patients did not satisfy the inclusion criteria, and so, even though they were considered in the safety evaluation, they were excluded from the efficacy evaluation. A total of 119 patients were considered for the intention-to-treat analysis. Of these, the 77 women who completed the study with no major deviations formed the Per-Protocol population.</p> <p>Once patients had initiated the study, they were able to start cosmetic treatments based on hair shaving or bleaching, except during the 30 d before the visit for evaluation of their degree of hirsutism.</p> <p>This study was carried out in double-blind conditions, and so neither the patient nor the doctor was aware of the composition of the treatment administered. For this purpose, preparation of the medication was performed in a centralized manner, and labeling, with the exception of the relevant randomization code, was identical in all four presentations.</p> <p>The study was conducted in accordance with the Declaration of</p>

	<p>Helsinki on human experimentation. The study protocol was approved by every local ethics committee of all the participant centers before the inclusion of the patients who gave written informed consent before any study procedure.</p> <p>Monitoring visits were done at the recruiting centers to perform the source data verification following good clinical practice. A quality assurance plan was implemented for the protocol and all amendments, the case report form, the medication preparation and packaging, one of the participating centers (Hospital Juan Canalejo, La Coruña, Spain), the clinical study report, and the trial master file.</p> <p><b>Statistics</b></p> <p>The modified Ferriman-Gallwey hirsutism score and the Cremoncini acne and seborrhea scores were analyzed with a Friedman analysis and a least-squares mean multiple comparison approach (paired data) and with a Kruskal-Wallis analysis and Mann-Whitney U tests without any multiplicity adjustment (unpaired data).</p> <p>The laboratory parameters were analyzed with a three-way ANOVA (subject, treatment, and visit) and a Scheffe´ multiple comparison approach. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normal distribution of the parameters. On the other hand, the categorical data were analyzed with a 2 or Friedman analysis. All significance tests were two tailed, and a test P 0.05 was considered significant. An intent-to-treat approach was used with no replacement strategy for the missing data, and a sensitivity analysis was used for confirmation with the per-protocol population. The statistical analysis was performed with the SAS System version 8.</p>
<p>Participantes</p>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>moderate to severe (a score of greater than 15 in the modified Ferriman-Gallwey scale) hirsutism of either idiopathic or PCOS etiology were included in the study</p> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <p>Participation of patients in whom oral hormonal contraception was contraindicated was not considered. Patients who had received a diagnosis of iatrogenic hirsutism, ovarian or adrenal neoplasia, prolactinoma, Cushing’s syndrome, congenital adrenal hyperplasia, diabetes mellitus, or thromboembolic disease were also excluded. Patients who had received treatment with oral hormonal contraceptives or systemic treatment of their hirsutism over the last 3 months or those who had started a cosmetic treatment for fewer than 30 d before inclusion were also excluded. 12 patients did not satisfy the inclusion criteria, and so, even though they were considered in the safety evaluation, they were excluded from the efficacy evaluation</p> <p><b>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD</b> A total of 131 women of ages between 18 and 40 yr</p> <p>Placebo : (n=31) Age (yr) 24.1 (4.85), Weight (kg) 66.3 (13.63) , Body mass index (kg/m<sup>2</sup>) 25.4 (5.11) Waist/hip index 0.78 (0.09) Modified Ferriman-Gallwey score 18.4 (2.44) Acne score 0.84 (1.10) Seborrhea score 0.97 (0.84)</p>

	<p>Group 1 : (n=25) Age (yr) 24.0 (6.17) Weight (kg) 66.7 (10.2) Body mass index (kg/m<sup>2</sup>) 25.2 (3.28) Waist/hip index 0.81 (0.07) Modified Ferriman-Gallwey score 19.3 (3.36) Acne score 0.88 (0.88) Seborrhea score 1.00 (1.00)</p> <p>Group 2: (n=29) Age (yr) 24.6 (5.73) Weight (kg) 71.0 (17.35) Body mass index (kg/m<sup>2</sup>) 26.9 (7.88) Waist/hip index 0.80 (0.08) Modified Ferriman-Gallwey score 18.7 (2.64) Acne score 0.76 (1.15) Seborrhea score 1.00 (1.04)</p> <p>Group 3: (n=34) Age (yr) 24.7 (5.58) Weight (kg) 68.7 (14.91) Body mass index (kg/m<sup>2</sup>) 27.3 (6.03) Waist/hip index 0.79 (0.09) Modified Ferriman-Gallwey score 18.0 (2.90) Acne score 0.76 (1.02) Seborrhea score 0.91 (1.03)</p>
INTERVENCIONES	<p>placebo (control group),</p> <p>Group 1: 125 mg flutamide,</p> <p>Group 2: 250 mg flutamide,</p> <p>Group 3: 375 mg flutamide</p> <p>Once daily during 12 months in association with a triphasic oral contraceptive (OC) pill (Triciclor, which is a triphasic treatment of 30, 40, and 30 g ethynylestradiol and 50, 75, and 125 g levonorgestrel).</p> <p>Scores for both scales were determined at baseline and at 3, 6, and 12 months. A standard hormonal profile was assessed every 6 months</p>
CO INTERVENCIONES VARIABLES	<p>The hair growth was estimated by a modification of the Ferriman-Gallwey scale and the acne and seborrhea by the Cremoncini scale, in which for acne, a score of 1 indicates isolated pustules up to 10 in number, 2 indicates more than 10 isolated pustules, 3 indicates clusters of pustules, and 4 indicates confluent pustules; for seborrhea, 1 indicates mild, 2 moderate, and 3 severe. Scores for both scales were determined at baseline and at 3, 6, and 12 months.</p> <p>A standard hormonal profile, including serum levels of prolactin, estradiol, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), androstenedione, 17<math>\beta</math>-hydroxyprogesterone, SHBG, free androgen index [total testosterone (nm)/SHBG (nm)<math>\times</math>100], LH, and FSH was assessed every 6 months.</p> <p>The hormone profile was centralized at one center (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain).</p>
CALIDAD DEL ESTUDIO	<p>METODO DE RANDOMIZACION</p> <p>Patients were randomly assigned in 4 groups; this study was carried out in double-blind conditions, and so neither the patient nor the doctor was aware of the composition of the treatment administered. For this purpose, preparation of the medication was</p>

	<p>performed in a centralized manner, and labeling, with the exception of the relevant randomization code, was identical in all four presentations. All measures relative to each patient were made by the same investigator</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>Describe esto para todo el estudio: The safety evaluation comprised continuous adverse event assessment, monthly hematology and hepatic function evaluation, and a physical examination every 3 months. A biochemistry evaluation was also included every 6 months.</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Hubo diferencia en los grupos</p>																				
PERDIDAS	<table border="1"> <thead> <tr> <th>GROUPS</th> <th>n/N</th> <th>%</th> <th>p</th> <th>REASONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo:</td> <td>1</td> <td>100</td> <td></td> <td>hyperglycemia not related to the treatment, increase transaminases in one patient</td> </tr> <tr> <td>Interv 2:</td> <td>1</td> <td>100</td> <td></td> <td>leucopenia with relationship to study drug not assessed, increase transaminases in one patient</td> </tr> <tr> <td>Interv 3:</td> <td>1</td> <td>100</td> <td></td> <td>increase transaminases in one patient</td> </tr> </tbody> </table>	GROUPS	n/N	%	p	REASONS	Placebo:	1	100		hyperglycemia not related to the treatment, increase transaminases in one patient	Interv 2:	1	100		leucopenia with relationship to study drug not assessed, increase transaminases in one patient	Interv 3:	1	100		increase transaminases in one patient
GROUPS	n/N	%	p	REASONS																	
Placebo:	1	100		hyperglycemia not related to the treatment, increase transaminases in one patient																	
Interv 2:	1	100		leucopenia with relationship to study drug not assessed, increase transaminases in one patient																	
Interv 3:	1	100		increase transaminases in one patient																	
Resultados	<p>The mean age was 24.4 yr (sd 5.5), the mean weight was 68.2 kg (14.34), and the mean weight/hip ratio was 0.80 (0.08).</p> <p>Hirsutism With no statistically significant differences at baseline in the Ferriman-Gallwey hirsutism score, flutamide associated with an OC showed a significant hirsutism progressive decrease after 12 months of treatment compared with placebo associated with an OC (<math>P \leq 0.020</math>), with no differences among doses. At 12 months of treatment, the patients under placebo reduced their mean baseline hirsutism 28.8%, whereas patients under flutamide reduced it approximately 50% (52.7, 49.1, and 48.4% with 125, 250, and 375 mg, respectively). Although the placebo group showed a significant decrease at 6 months, it did not show any additional significant decrease at 12 months .</p> <p>Acne and seborrhea Although there were not statistically significant differences at baseline in the Cremoncini acne and seborrhea scores, flutamide was associated with a significant improvement at 6 and 12 months for acne (<math>P \leq 0.031</math> and <math>P \leq 0.002</math>, respectively) and at 6 months for seborrhea (<math>P \leq 0.012</math>). No differences were seen among doses. At 12 months, patients under placebo reduced their mean baseline acne by 46.4%, whereas patients under flutamide reduced it by over 80% (81.8, 86.8, and 88.2%, with 125, 250, and 375 mg, respectively). Although the mean seborrhea change from baseline to 6 months was statistically significant, it lost significance at 12 months. At 12 months, placebo improved seborrhea by 56.7% of the baseline seborrhea, whereas flutamide improved it by 88.0% with the 125-mg dose, 72.0% with the 250-mg dose, and 76.9% with the 375-mg dose.</p> <p>Endocrine features</p>																				

	<p>All of the hormones profiled, except prolactin, showed a statistically significant change after the first 6 months of treatment (all hormone levels decreased, and SHBG increased). There were no significant differences among flutamide doses.</p> <p><b>Tolerability</b>  The incidence of adverse events possibly or probably related to the study drugs was similar between placebo and 125 mg flutamide (12.5%); even though not statistically significant, those incidences were higher with 250 mg (17.3%) and 375 mg (21.2%). The adverse events most frequently reported were upper respiratory tract infection (9.2%), dry skin (9.2%), headache (7.1%), nausea and vomiting (5.5%), and diarrhea (3.7%). One serious adverse event in the placebo group (sciatica aggravated not related to the study drug) occurred. On the other hand, there was one significant transaminase increase in the placebo group, another one with 250 mg flutamide, and another one with 375 mg flutamide. The 125-mg dose did not show any significant transaminase variation. No significant changes in mean transaminase levels were detected.</p> <p>From a total of 325 adverse events, 92.3% did not require any treatment change, 0.6% required a temporal treatment interruption, and 7.1% concluded in study withdrawals (4.6% with possible/probable relationship with the study drug). Among the most frequent adverse events according to systems or organs, the most frequent ones were gastrointestinal disorders (20.92% of the total adverse events), skin and appendix disorders (19.38%), respiratory tract disorders (18.15%), and vegetative nervous system disorders (10.46%). Individually, catarrh and flu syndrome were significant (9.23%) as well as dry skin (9.23%), headache (7.08%), nausea (5.54%), vomiting (5.54%), and diarrhea (3.69%). Five women withdrew from the study due to clinically significant laboratory abnormalities (hematology assessed every month and biochemistry every 6 months): hyperglycemia not related to the treatment (placebo), leucopenia (250 mg flutamide) with relationship to study drug not assessed, and three episodes of transaminases increase possibly or probably related to the study drug (placebo, 250 mg flutamide, and 375 mg flutamide). The physical examination did not show clinically relevant changes in the women's weight, waist to hip ratio, blood pressure, or heart rate.</p>
Notas/comentarios	<p>OCs are usually the first choice for the treatment of hirsutism for women who do not wish to become pregnant, but some maintain that all preparations are comparable in efficacy (17). These agents increase the level of SHBG and therefore decrease ovarian androgen bioavailability while decreasing the risk of endometrial hyperplasia often seen in anovulatory women (9, 17).</p> <p>For women with idiopathic hirsutism, PCOS, or late-onset congenital adrenal hyperplasia, childbearing plans should also be considered. This way, OCs containing less androgenic progestin, such as norgestimate, gestodene, and desogestrel, seem to be the best choice, because they increase the SHBG level and decrease the androgen bioavailability (9, 17). GnRH analogs should be reserved for use in women who do not respond to combination hormonal therapy or those who cannot tolerate OCs.</p> <p>Spironolactone has been widely used for hirsutism, particularly in those women in whom estrogens are contraindicated. It is an aldosterone antagonist that has no suppressive effect on</p>

androgen levels but blocks androgen action through its ability to compete with testosterone and dihydrotestosterone by binding to the androgen receptor (18).

To diminish the limitation that implies the potential variability in hirsutism assessment judged by different investigators in this multicenter study, all measurements relative to each patient were obtained by the same investigator.

Although contraception pills were effective for hirsutism control as shown by the reduced Ferriman-Gallwey score in the placebo group, this study provides clear evidence of the increased efficacy induced by the addition of flutamide to oral contraception for the treatment of hirsutism either at 125, 250, or 375 mg compared with the placebo control group. Flutamide reduced the modified Ferriman-Gallwey score by 52.7% (125 mg), 49.1% (250 mg), and 48.4% (375 mg) after 12 months of daily treatment, whereas the placebo control group reduced that score by only 28.8%. The improvement in the flutamide group was maintained during the whole 12-month period, whereas improvement with placebo was seen only during the first 6 months, being probably due to the associated OC treatment. No statistically significant differences were obtained for the different doses of flutamide.

We have found similar reductions in the Ferriman-Gallwey hirsutism scores in other previous studies with flutamide at higher different doses (ranging from 250–500 mg) (19–23). Moreover, our score reduction is even more than the highest reduction obtained by Muderris and colleagues with the 125-mg daily dose (24), with the 250-mg daily dose (23, 25), and with the 62.5-mg daily dose (26). For all those studies, however, we have found no differences among the flutamide doses tested.

In addition to the hirsutism score, we found a statistically significant reduction of the Cremoncini acne and seborrhea scores after 12 months of treatment, with a higher decrease up to 6 months compared with 12 months with the flutamide doses, as was found by other authors with the 250-mg dose (10, 11).

Our findings are in agreement with those published by others reporting a reduction in plasma levels of LH, FSH, estradiol, testosterone, androstenedione, and DHEAS (8, 21–23, 27, 28).

We have also identified a decrease in 17OHprogesterone and the free androgen index. A significant part of these hormonal changes is the consequence of the blockade on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis exerted by OCs. DHEAS, a metabolite predominantly adrenal in origin, also decreases with the three doses of flutamide.

This can be because flutamide not only causes blockade of androgen receptors but also acts on the adrenals to reduce adrenal androgen synthesis (29, 30). On the other hand, SHBG serum levels were increased with all the tested doses, thus decreasing androgen bioavailability.

The tolerability of flutamide was good, with no differences in the incidences of adverse events possibly or probably related to the study drugs along the study period. Unlike other published results (21, 22), skin dryness probably related to the flutamide action mechanism inhibiting the sebum production was found in a lower incidence.

On the other hand, we did not find a significant liver toxicity (31, 32), with no significant transaminase variations in the 125-mg flutamide group, one significant transaminase increase in the placebo group, another with 250 mg flutamide, and another with 375 mg flutamide. However, because rare serious or even fatal

	<p>hepatic side effects have been previously reported with flutamide, adequate safety studies should be performed before advising for systematic coadministration of this product in the treatment of severe hirsutism.</p> <p>In conclusion, this double-blind, placebo-controlled study shows that flutamide, even at the 125-mg dose, associated with OCs, is a very satisfactory therapeutic regimen in the treatment of hirsutism and better than OCs used alone. This association shows a very good safety profile, as evaluated only on changes in transaminase levels, and decreases the risk of becoming pregnant during the antiandrogen treatment. Because the flutamide liver toxicity is dose dependent, the high risk/benefit ratio could be reduced by using the lower doses of this drug. Additional studies comparing the 62.5- and 125-mg flutamide daily doses could define the risk-benefit and cost effectiveness of these lower doses in the treatment of hirsutism to be used in place of high-dose flutamide, 250–750 mg/d.</p>
--	---

<b>Referencia</b>	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Low-dose combination of flutamide, metformin and an oral contraceptive for non-obese, young women with polycystic ovary syndrome.</p> <p>Ibáñez L, de Zegher F.</p> <p>Hum Reprod. 2003 Jan;18(1):57-60.</p>
<b>Estudio</b>	<p><b>Diseño:</b></p> <p>study cohort</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Determiner los endocrine-metabolic benefits of combined flutamide-metformin treatment in non-obese, young women with polycystic ovary syndrome(PCOS) are maintained in the presence of a low-dose oral contraceptive.</li> <li>2) If treatment in non-obese, young women with polycystic ovary syndrome(PCOS)is normalized more effectively by combined treatment with flutamide and metformin than by either of these drugs in monotherapy.</li> </ol> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>18 meses</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>The original cohort consisted of 31 non-obese, young women (mean age +/- SEM: 18.7 +/- 0.3 years; range, 18-22) who were 5-10 years beyond menarche and who were using a non-hormonal</p>

	<p>contraceptive method, if any .</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>The study protocol was approved by the Institutional Review Board of Sant Joan de DeÀu, Barcelona University Hospital. Informed consent was obtained from each woman.</p>
<p>Métodos</p>	<p>Se resume en el cuadro lo que se realizo en el estudio con las pacientes.</p> <div data-bbox="518 560 1244 1019" style="text-align: center;"> <pre> graph TD     A["PCOS Women (n = 31) Randomization for treatment: 0 – 9 months"] --&gt; B["Flu 250 mg/day (n = 10)"]     A --&gt; C["Met (n = 8)"]     A --&gt; D["Flu 250 mg/day + Met (n = 13)"]     B --&gt; E["Same Treatment: 9 – 12 months Flu (125 mg/day) + Met"]     C --&gt; E     D --&gt; E     E --&gt; F["Matching (n = 12): OC-"]     E --&gt; G["Personal Choice (n = 12): OC+"]     F --&gt; H["12-18 months: Flu (125 mg/day) + Met"]     G --&gt; I["12-18 months: Flu (125 mg/day) + Met + (ethinyl estradiol 20 µg + gestodene 75 µg)"] </pre> </div> <p>* See Ibáñez et al., 2002 for results of first phase of the trial</p> <p><b>Statistics and ethics</b> Results are expressed as mean +/- SEM. Two-sided t-test was used for statistical comparisons, unless mentioned otherwise; significance level was set at P &lt; 0.01.</p>
<p>Participantes</p>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>All women had:</p> <p>(i) hyperinsulinaemia on standard 2 h oral glucose tolerance testing (oGTT), defined as peak serum insulin concentration &gt;150 mU/ml (Vidal-Puig and Moller, 1997) and/or mean serum insulin (MSI) &gt;84 mU/l (Ibáñez et al., 1997);</p> <p>(ii) ovarian hyperandrogenism, as defined by hirsutism (score &gt;8 on Ferriman-Gallwey scale) (Ferriman and Gallwey, 1961), plus elevated serum androstenedione, total testosterone and/or free androgen index [testosterone x 100/sex hormone-binding globulin (SHBG)], an index of free testosterone (Ibáñez et al., 1994); and 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) hyperresponse (&gt;160 ng/dl) to leuprolide acetate, a GnRH agonist(Procrin, Abbott, Madrid, Spain) (Ibáñez et al., 1994).</p> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <p>None of the women had a body mass index (BMI) &gt;25 kg/m<sup>2</sup>; thyroid dysfunction; hyperprolactinaemia; abnormal glucose tolerance (The Expert Committee on the Diagnosis and</p>

	<p>Classification of Diabetes Mellitus, 1997); a family or personal history of diabetes mellitus; late-onset congenital adrenal hyperplasia (New et al., 1983; Sakkal-Alkadour et al., 1996); evidence of thromboembolic or hepatic disease, or was receiving a medication known to affect gonadal or adrenal function, or carbohydrate- or lipid-metabolism.</p> <p><b>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD</b> 31 non-obese, young women (mean age +/- SEM: 18.7 +/- 0.3 years; range, 18-22) con PCOS</p>
INTERVENCIONES	<p>Primera etapa: 0-9 meses</p> <p>Group 1 : n = 10 , 250 mg por dia flutamide (Eulexin, Schering-Plough, Spain)</p> <p>Group 2: n = 8, metformin (Dianben, Andreu- Roche, Spain, 1275 mg dia)</p> <p>Group 3: n= 13, flutamide-metformin (250 mg and 1275 mg) for 9 months todos (IbaÑez et al., 2002).</p> <p>Segunda etapa: 9-12 meses</p> <p>Los 3 grupos recibieron flutamida a menor dosis 125mg/dia y metformina a dosis de 1275 mg.</p> <p>Tercera etapa: 12 y 18 meses</p> <p>Grupo 1: N=12 mujeres del total de la población eligio continuar tomando su dosis de 125mg/dia y metformina 1275 mg mas un monophasic, low-dose estro - progestogen OC (ethinyl estradiol 20 mg + gestodene 75 mg; Meliane, Schering) (OC+)</p> <p>Grupo 2: N = 12 Y un total total of 12 young women quienes fueron elegidas para continuar con su terapia de flutamida y metformina no tomaron anticonceptivos (OC-)</p> <p>Clinical and endocrine-metabolic variables were matched, not only at 0 months, but also at 12 months, by which time a considerable normalization of the endocrinometabolic state had occurred.</p> <p>Fasting serum glucose and insulin were assessed at 12 and 18 months, together with LH, FSH, estradiol, testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEAS), SHBG, and lipid profile. Blood count and liver and kidney function were also screened as additional safety variables.</p>
CO INTERVENCIONES VARIABLES	<p>Hormonal assays</p> <p>Serum glucose was measured by the glucose oxidase method. Immunoreactive insulin was assayed by IMx (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA). The mean intra- and inter-assay coef@cients of variation (CVs) were 4.7 and 7.2% respectively. LH, FSH and progesterone were measured by immuno-</p>

	chemiluminescence (IMMULITE 2000; Diagnostic Products Corp, Los Angeles, CA, USA), with CVs of 3.5 and 5.0% for LH, 4.6 and 6.3% for FSH, and 7.8 and 8.5% for progesterone. Serum testosterone, 17-OHP, androstenedione, estradiol, SHBG and DHEAS levels were assayed as previously described (Ibañez et al., 2002). Serum samples were kept frozen at ±20°C until assay.										
CALIDAD DEL ESTUDIO	<p>METODO DE RANDOMIZACION</p> <p>At the start of the study, women were randomized to receive, once daily of the different treatments., luego se decidio dar 3 meses a todos los grupos flu-met y como tercer tiempo del estudio separar en 2 grupos de 12 cada uno, para adicionar al tratamiento un anticonceptivo leve, esto se realize dejando que tomen los anticonceptivos las pacientes que lo eligieron.</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>El seguimiento se realizo a todas las pacientes que se realizaron el estudio.</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Hubo diferencia en los grupos al inicio del estudio en cuanto a diagnosticos.</p>										
PERDIDAS	<table border="1"> <thead> <tr> <th>GROUPS</th> <th>n/N</th> <th>%</th> <th>p</th> <th>REASONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">No describe perdidas, solo al fin los ultimos 6 meses en el estudio solo participant 24 pacientes de las 31 pero no explica que paso con estas personas.</td> </tr> </tbody> </table>	GROUPS	n/N	%	p	REASONS	No describe perdidas, solo al fin los ultimos 6 meses en el estudio solo participant 24 pacientes de las 31 pero no explica que paso con estas personas.				
GROUPS	n/N	%	p	REASONS							
No describe perdidas, solo al fin los ultimos 6 meses en el estudio solo participant 24 pacientes de las 31 pero no explica que paso con estas personas.											
Resultados	<p>Comparisons between results before and after 12 months of Flu-Met therapy allowed us to appreciate the broad and major impact of such combined treatment: marked decreases in hirsutism score and serum androgens, beneficial changes in the lipid profile and a larger fraction of ovulatory women. These alterations occurred without detectable changes in BMI.</p> <p>Within the OC± subgroup, 12 versus 18 months comparisons indicate that the newly induced equilibrium remains stable over those 6 months with no significant changes in the clinical or endocrine-metabolic parameters. Such novel equilibrium is also maintained in the OC+ subgroup, except for an additional (and expected) increment in SHBG, and thus a further drop in the free androgen index.</p> <p>Each treatment regimen was well tolerated; indices of hepatic and renal function were stable throughout the study.</p>										
Notas/comentarios	<p>There is a solid pathophysiological basis for considering a lowdose combination of an anti-androgen and an insulin-sensitizer as a therapeutic approach for non-obese women with hyperinsulinemic hyperandrogenism (Ibañez et al., 2002).</p> <p>However, since an increment of ovulation rate is part of the remarkable efficacy of this combination, the timely addition of contraceptive measures is a major point of attention.</p>										

	<p>The present findings indicate that the main clinical and endocrine-metabolic benefits of a low-dose flutamide-metformin combination are maintained after the addition of a low-dose third-generation estrogen-progestogen. Another study design would be needed to verify whether, conversely, the addition of flutamide-metformin to a low-dose OC does indeed offer additional endocrine-metabolic benefits, compared with OC alone. It also remains to be studied, in women receiving an OC, to what extent the addition of low-dose flutamide-metformin is metabolically superior to the addition of metformin alone.</p> <p>Monotherapy with OCs has long been considered the first therapeutic approach in PCOS women who wish to get pregnant. These drugs increase circulating SHBG and suppress adrenal and ovarian androgen production, and thus reduce the clinical markers of androgen excess (Coenen et al., 1996; Venturoli et al., 1999); in addition, their use does not seem to be associated with an increased risk of breast cancer, even when started at a young age (Marchbanks et al., 2002).</p> <p>However, the effects of OCs on PCOS-associated dyslipidaemia and hyperinsulinism are still controversial (Crook et al., 1993; Pedersen et al., 2000; Cibula et al., 2002). For example, a combination of ethinyl estradiol and cyproterone-acetate (2 mg/day), one of the most commonly prescribed regimens for PCOS, is effective in reducing hirsutism (Venturoli et al., 1999), but may facilitate weight gain and decrease both insulin sensitivity and circulating high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol (Venturoli et al., 1999; Morin-Papunen et al., 2000; Carmina., 2002); in turn, these adverse effects may be reduced by the addition of metformin (Elter et al., 2002), but the long-term efficacy and safety of such a combination remain to be established.</p> <p>Combined flutamide-metformin therapy was well-tolerated in both the OC+ and OC± subgroups. The safety and efficacy of metformin in PCOS has been addressed in many populations, including in adolescents and pregnant women (Nestler and Jakubowicz, 1997; Nestler et al., 1998; Ibañez et al., 2000b, 2001; Moghetti et al., 2000; Glueck et al., 2002, Jakubowicz et al., 2002). The side-effects of flutamide are essentially dose-dependent (Muderris et al., 1997); hepatotoxicity is a potential complication with daily doses &gt;500 mg (Wysowski et al., 1993), this cut-off dose being 4-fold higher than the flutamide dose used in the present study.</p> <p>In conclusion, when a low-dose OC is added to low-dose flutamide-metformin in women with PCOS, then the beneficial effects are maintained on hyperinsulinaemia and dyslipidaemia, which are the key determinants of the long-term complications of PCOS. Hence, in daily practice, such a low-dose quatuor may become a therapeutic option of first choice for women with PCOS.</p>
--	---

Referencia	Título del artículo o Documento
	<p>Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial.</p>

	<p>Moggetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, Caputo M, Muggeo M, Castello R.</p> <p>J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jan;85(1):89-94.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>a randomized, double blind, placebo-controlled trial</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>1) compare objectively the efficacies of spironolactone (100 mg/day), flutamide (250 mg/day), and finasteride (5 mg/day) in the treatment of hirsutism.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>. 6 meses</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>Forty young women (age, 20.4 +/- 0.5 yr; body mass index, 24.5 +/- 0.7 kg/m<sup>2</sup>; mean +/- sem)</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Division of Endocrinology and Metabolic Diseases, University of Verona, I-37126 Verona; the Division of Dermatology, University of Bologna (A.T., C.M.), I-40138 Bologna; and Laboratory of Clinical Chemistry, Ospedale Maggiore (M.C.), I-37126 Verona, Italy</p> <p>The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki on human experimentation. Each patient gave her written informed consent to the study protocol, which was approved by the local ethical committee.</p>
Métodos	<p>The present study compared the clinical efficacy, in 40 hirsute women, of a 6-month course of double blind, placebo-controlled treatments with spironolactone, flutamide, or finasteride. Hair growth was estimated by both a modification of the F-G score and the objective measurement of shaft diameters of hairs plucked from the linea alba.</p> <p>Basally and at the end of treatment, hirsutism and hormonal parameters were evaluated in each subject.</p> <p>Patients were instructed to report any untoward effect during the treatment period. In addition, safety parameters were assessed before treatment and at 2-month intervals during the study. The safety evaluation comprised hematology tests (hemoglobin, red blood cells, white blood cells, platelets, and leukocyte differential count) and biochemistry tests (plasma glucose, uric acid, liver and renal function, and serum electrolytes). To be considered clinically significant, changes in safety parameters had to either exceed the normal limits or double the baseline values.</p> <p>Patients were referred to our division for Patients were clearly informed of potential risks of the treatments, with a particular caution to avoid pregnancy because of possible male fetus feminization. Sexually active women were advised to use barrier</p>

	<p>contraceptive methods or intrauterine devices during the study.</p> <p>Statistics and calculations</p> <p>Results were analyzed by Student's t test for paired and unpaired data, Wilcoxon's rank sum test, and ANOVA. All tests of significance were two tailed, and P # 0.05 was considered significant. Etiocholanolone/ androsterone and tetrahydrocortisol/allotetrahydrocortisol urinary metabolite ratios were calculated as indexes of 5a-reductase activity. Data were expressed as the mean +/- sem</p>
Participantes	<p><b>Criterios de inclusion</b></p> <p>Woman with moderate to severe hirsutism, were included in the study. The mean modified F-G score was 17.5 +/- 0.7 (range, 11–27.5). Two subjects also suffered from mild acne.</p> <p>Twenty-one women had polycystic ovary syndrome, diagnosed according to the presence of hyperandrogenism and chronic anovulation. All of them showed a 17 hydroxyprogesterone hyperresponse to GnRH agonist testing. Eighteen of these subjects had oligomenorrhea.</p> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <p>Cushing's syndrome, adrenal enzyme defects, adrenal and ovarian tumors, hyperprolactinemia, and thyroid dysfunction were excluded in each subject. No patient suffered from any other disease or had been treated with oral contraceptives or antiandrogen drugs in the previous 12 months.</p> <p><b>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD</b> Forty young women (age, 20.4 +/- 0.5 yr; body mass index, 24.5 +/- 0.7 kg/m<sup>2</sup>; mean +/- sem).</p> <p><b>Grupo 1:</b> n=10 Age (yr) 19.7 +/- 0.7 BMI (kg/m<sup>2</sup>) 25.3 +/- 1.4 Modified Ferriman-Gallwey score 16.9 +/- 0.9 Hair diameter (mm) 164 +/- 8 Menses (irregular/regular) 2/8, PCOS/other 4/6 Cosmetic measures (yes/no) 5/5</p> <p><b>Grupo 2:</b> n=10 Age (yr) 20.2 +/- 1.1 BMI (kg/m<sup>2</sup>) 23.6 +/- 1.0 Modified Ferriman-Gallwey score 17.5 +/- 1.5 Hair diameter (mm) 172 +/- 13 Menses (irregular/regular) 8/2 PCOS/other 8/2 Cosmetic measures (yes/no) 4/6</p> <p><b>Grupo 3:</b> n=10 Age (yr) 19.8 +/- 0.8 BMI (kg/m<sup>2</sup>) 23.3 +/- 0.7 Modified Ferriman-Gallwey score 18.4 +/- 1.3 Hair diameter (mm) 172 +/- 9 Menses (irregular/regular) 4/6 PCOS/other 4/6 Cosmetic measures (yes/no) 8/2</p> <p><b>Grupo 4:</b> n=10 Age (yr) 21.8 +/- 1.3 BMI (kg/m<sup>2</sup>) 25.8 +/- 2. Modified Ferriman-Gallwey score 17.2 +/- 1.6 Hair diameter (mm) 153 +/- 7 Menses (irregular/regular) 4/6 PCOS/other 5/5 Cosmetic measures (yes/no) 7/3</p>
INTERVENCIONES	Las pacientes se asignaron en 4 grupos:

	<p>1) spironolactone (100 mg),</p> <p>2) flutamide (250 mg),</p> <p>3) finasteride (5 mg),</p> <p>4) placebo</p>
<p>CO INTERVENCIONES</p> <p>VARIABLES</p>	<p>Hirsutism assessment</p> <p>Hair growth assessment included both an objective method and a hirsutism score, graded by a modified F-G method . An objective evaluation of hirsutism in each patient was obtained by averaging the largest diameters of five hairs plucked, using regular facial tweezers, from a 23 2-cm area in the linea alba. With this method, both intra- and intersubject mean coefficients of variation were less than 2%.</p> <p>The hirsutism scores were determined twice in the pretreatment period, with a 3-month interval between measurements, and subsequently at the end of the 6-month treatment period.</p> <p>The mean difference in hirsutism scores for each subject between the two baseline evaluations was 0.4 (range, 0–3.5). The patients' subjective opinion of the clinical outcome of therapy (excellent, good, fair, or poor) was also obtained. In addition, before and at the end of treatment each woman completed a questionnaire specifying any cosmetic measures for hair removal, with details of type (plucking, waxing, shaving, bleaching, or depilatory cream), site, and frequency.</p> <p>Endocrine assessments</p> <p>A standard hormonal profile, including serum gonadotropins and androgens (total and free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, androstenedione, and 3<math>\alpha</math>-androstane diol glucuronide), was determined at baseline and at the end of treatment from a blood sample obtained at 08:00 h. Twenty-four-hour urine was collected at the same time points for C19 and C21 steroid metabolite determinations. In the eumenorrheic patients blood samples were collected in the early follicular phase of the menstrual cycle, whereas in the oligoamenorrheic subjects luteal phase was excluded by serum progesterone assay.</p> <p>Assays</p> <p>Serum hormones were measured by commercial kits, as previously described (16). All samples from each patient were run in the same assay, in duplicate. Urinary steroid metabolites were assayed by gas chromatography, as previously described (16)</p>
<p>CALIDAD DEL ESTUDIO</p>	<p><b>METODO DE RAMDOMIZACION</b></p> <p>Patients were randomly assigned to double blind treatments, once daily orally as a wafer capsule, for 6 months with one of the treatments of the study.</p>

	<p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>El momento del inicio de exámenes, luego a los 3 meses, y a los 6 meses. Al igual que la valoración del hirsutismo.</p> <p><b>COMPATIBILIDAD:</b></p> <p>Todas las pacientes son similares</p>										
PERDIDAS	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="480 555 639 591">GROUPS</th> <th data-bbox="639 555 735 591">n/N</th> <th data-bbox="735 555 815 591">%</th> <th data-bbox="815 555 927 591">p</th> <th data-bbox="927 555 1275 591">REASONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="480 591 639 680">Flutamida</td> <td data-bbox="639 591 735 680">1</td> <td data-bbox="735 591 815 680"></td> <td data-bbox="815 591 927 680"></td> <td data-bbox="927 591 1275 680">somnolencia e hiporexia</td> </tr> </tbody> </table>	GROUPS	n/N	%	p	REASONS	Flutamida	1			somnolencia e hiporexia
GROUPS	n/N	%	p	REASONS							
Flutamida	1			somnolencia e hiporexia							
Resultados	<p><b>Tolerability</b>  Metrorrhagias were reported by five women, all given spironolactone. This side-effect was transient in four subjects and sustained in one, but not so severe as to require interruption of treatment. On the other hand, previous menstrual abnormalities improved after treatment in five patients (three in the flutamide group and one in each of the other groups receiving active drugs).  One patient receiving flutamide complained of sleepiness and hyporexia, which spontaneously disappeared after the first month of therapy. One woman in the finasteride group complained of a transient sensation of being "swollen." Finally, one patient in the placebo group reported mild, transient headache and nausea.  Safety parameters did not show significant changes in any subject during the study period.</p> <p><b>Hirsutism</b>  After 6 months of therapy, all groups of subjects given active drugs showed significant decreases in hair diameter, without differences among groups (144 +/- 12 vs. 164 +/- 8, 139 +/- 10 vs. 172 +/- 13, and 146 +/- 8 vs. 172 +/- 9 mm, respectively, in the spironolactone, flutamide, and finasteride groups; all P , 0.01 vs. changes in the placebo group). Hirsutism scores also showed significant improvements in women receiving antiandrogen drugs, without statistically significant differences among groups (10.0 +/- 1.1 vs. 16.9 +/- 0.9, 11.1 +/- 1.8 vs. 17.5 +/- 1.5, and 13.0 +/- 1.3 vs. 18.4 +/- 1.3 in the three groups; all P , 0.001 vs. placebo).  Similar improvements were found in women with polycystic ovary syndrome and in those with nonovarian hyperandrogenism considered as a whole, regardless of treatment group (changes in hair diameter, 211.9 +/- 4.8% vs. 215.7 +/- 5.2%; changes in hirsutism score, 241 +/- 4.3% vs. 231.0 +/- 4.8%). Nosignificant changes from baseline values were found by either hair diameter (156 +/- 11 vs. 153 +/- 7 mm) or hirsutism score (18.0 +/- 1.7 vs. 17.2 +/- 1.6) in the placebo group.  Before treatment 24 women were using cosmetic measures. These consisted of waxing (n520), waxing and plucking (n 5 2), waxing and shaving (n 5 1), or depilatory cream (n 5 1), with variable frequency (2–30 days). Changes in these procedures were reported only by patients given active drugs. Four of these subjects (2 in the spironolactone and 2 in the flutamide groups) stopped waxing. All of the other 13 women given antiandrogens reported a reduction in frequencies of hair removal procedures,</p>										

	<p>without substantial differences among groups (data not shown). On the other hand, no change was reported by women receiving placebo. Patients' self-evaluations of clinical outcome at the end of the study were also consistent with changes in hair diameter and hirsutism score .</p> <p>Clinical and endocrine features  At baseline all groups showed similar characteristics. The frequency of menstrual irregularities was higher in the flutamide group, but this difference was not statistically significant. After treatment a significant reduction of serum dehydroepiandrosterone sulfate was found in the flutamide group, whereas 3a-androstanediol glucuronide levels, an index of 5a-reductase activity, were significantly reduced in the finasteride group. Consistently, women given finasteride also showed significant increases in C19 and C21 urinary 5b/5asteroid metabolite ratios (data not shown). Free testosterone showed a tendency to decrease in the flutamide group and to increase in the finasteride group, but these differences did not reach statistical significance. Women given spironolactone as well as those given placebo did not show any changes in endocrine parameters.</p>
Notas/comentarios	<p>The vast majority of the published work concerning hirsutism treatment shows considerable shortcomings, such as lack of a control group, assessment of results only by subjective methods, or too short a duration in relation to the physiology of hair growth (1, 19, 20). These limitations make it at present impossible to establish a scale of relative potency among antiandrogen drugs. Indeed, some of the few controlled studies were even unable to demonstrate differences in hair growth during antiandrogen therapy vs. placebo administration (4). Furthermore, until now only a limited number of studies directly compared the clinical efficacies of different antiandrogen drugs in the treatment of hirsute women (17, 22, 23, 28–34). Although some of these studies were randomized (17, 22, 28, 31), only a few used objective measures of hair growth (17, 22, 23), and none of them was double blind or placebo controlled.</p> <p>The present study is the first to evaluate the efficacy on hirsutism of three different drugs, spironolactone, flutamide, and finasteride, by a rigorous clinical trial methodology of a double blind, placebo-controlled, randomized study. Furthermore, hair growth changes were measured not only by the subjective F-G scoring, commonly used in clinical practice as a semiquantitative measure of degree of hirsutism, but also by an objective method, measurement of hair shaft diameters. This method was previously validated and used in clinical trials (19), although its sensitivity, at least using simple optical microscopy, is not high (3, 19). To increase both the sensitivity and reproducibility of this procedure, in the present study a computer-assisted measurement was performed.</p> <p>On the other hand, although other procedures have been proposed for the objective measurement of hair growth, at present none of them may be considered a gold standard (19). Our data were further supported by consistent results of patients' self-evaluation of clinical outcome and by changes in frequency of recourse to mechanical hair removal.</p> <p>In this study the changes in F-G score were 2–3 times greater than those in hair diameter. This observation is not surprising, as subjective perception of hair growth excess depends not only on hair diameter, but also on the length and density of terminal hairs. The present controlled trial demonstrates that spironolactone,</p>

flutamide, and finasteride are effective in the treatment of hirsutism, supporting conclusions of previous, almost all uncontrolled, studies (17, 22, 23, 28–30, 32). However, the most interesting finding of the present study is that, in a population of unselected women with moderate to severe hirsutism, the clinical efficacies of these drugs were similar despite their differing mechanisms of action.

Spironolactone has been given to hirsute women in previous studies in doses ranging from 50–400 mg/day (4). The large majority of researchers used daily doses of 100 mg, as in the present trial, because an increased frequency of sideeffects is associated with higher doses (35). Flutamide, too, was previously given to hirsute women in a large range of doses, from 250–750 mg/day (10, 11, 36, 37). We chose the lowest of these amounts to minimize any potential risk of liver toxicity. Furthermore, a dose-range study reported similar improvements in hirsutism with 250 vs. 500mg flutamide (37). On the other hand, 5 mg finasteride is the dose used in all published trials with this drug, although similar effects on skin androgens were found with 1 mg (38).

We cannot exclude that by using different doses of drugs or by extending the duration of treatments it might be possible to identify some differences in clinical efficacy among these drugs. Nevertheless, differences of clinical relevance are unlikely. This opinion is supported by the observation that the extent of improvements in F-G score in this study was roughly comparable with previously reported results at higher doses of these antiandrogens (4, 36, 37), although in a short term (3-month) trial Lobo et al. (39) showed greater reduction of hair shaft diameters with 200 than 100 mg/day spironolactone. Another potential bias is the different percentage of ovarian vs. nonovarian hyperandrogenism in our treatment groups, although this difference did not reach statistical significance. However, considering the whole population of women receiving active drugs, we did not find any difference in improvement of hirsutism between subjects with polycystic ovary syndrome and those with other forms of androgen excess.

The tolerability of antiandrogen drugs examined in the study was good, with the noticeable exception of polymenorrhea in 50% of subjects given spironolactone. This is a well known adverse effect of the drug. However, in most of these women the side-effect was transient, resolving within 3 months. No patient receiving flutamide showed liver toxicity. This side-effect of flutamide showed a low incidence (0.5%), but was occasionally fatal in large populations of men with advanced prostate carcinoma treated with 750- 1500 mg/day (12). We and others previously also observed occasional mild, transient hepatotoxicity in women given low doses of the drug (375–500 mg/day) (11, 40). As a whole, these observations suggest that the use of this compound for the treatment of hirsutism should be carefully challenged in each subject. On the other hand, Diamanti-Karamandis et al. recently reported that flutamide has favorable effects on lipid profile in women with polycystic ovarian syndrome (41); this effect is of clinical interest in subjects who frequently show several metabolic abnormalities (42). From the point of view of tolerability, finasteride, devoid of appreciable side-effects, seems to be the current best choice. It should be borne in mind that all antiandrogens imply the need to avoid a pregnancy, given the potential risk of feminization of male fetuses.

Finally, at the doses used in this study the retail costs of a 1-month

	<p>course of therapy are \$21.3, \$95.4, and \$56.1, respectively for spironolactone, flutamide, and finasteride (source of data: drugstore.com web site, July 26, 1999). This aspect should also be considered in the choice of an antiandrogen therapy, particularly as the efficacies of these drugs are similar.</p> <p>In conclusion, this double blind, placebo-controlled study demonstrates that spironolactone, flutamide, and finasteride are all effective in the treatment of hirsutism. Moreover, after a 6-month course of therapy the clinical efficacies of these drugs are similar. Further research should investigate the potential for synergic effects of combined therapies with drugs acting at different levels in androgen secretion and/or action.</p>
--	--

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women.</p> <p>Ibáñez L, Jaramillo A, Ferrer A, de Zegher F.</p> <p>Hum Reprod. 2005 Jul;20(7):1833-6. Epub 2005 Mar 31.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>Estudio observacional de cohortes</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>1) Evaluar la evidencia de la posible hepatotoxicidad de las ultra bajas dosis y las dosis de flutamida en la terapia de PCOS.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>36 months in ultralow-dose and for up to 54 months in total.</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural</b></p> <p>190 girls and young women</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>All studies were conducted in Barcelona; none was supported by pharmaceutical industry. All studies were approved by the Institutional Review Board of Sant Joan University Hospital; informed consent was obtained from parents or young women and assent from minors.</p>
Métodos	<p>We analysed liver function results from a total of 190 girls and young women.</p> <p>All patients received flutamide within a series of randomized intervention studies that consecutively explored the efficacy of ever lower doses.</p> <p>Flutamide was given either in monotherapy or in a combination therapy with an insulin sensitizer (metformin, 850–1275mg/day) and/or an estro-progestagen OC that contained gestodene or</p>

	<p>drospirenone (Ibañez et al., 2000, 2002, 2003, 2004a,b; Ibañez and de Zegher, 2003a,b, 2004, 2005).</p> <p>In these studies, the higher flutamide doses were 125mg/day or 250mg/day, and the low-dose was 62.5mg/day. All patients initially receiving a higher study dose were post-study switched to the low-dose; all patients first receiving the low-dose, remained on the same low-dose.</p> <p>Each of the consecutive study populations have previously been reported in detail (Ibañez et al., 2000, 2002, 2003, 2004a,b; Ibañez and de Zegher, 2003a,b, 2004, 2005).</p>
<p>Participantes</p>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>(1) postmenarcheal status;</p> <p>(2) hyperinsulinemia on a standard 2-h oral glucose tolerance test (oGTT), defined as peak serum insulin levels <math>\geq 150</math> mU/mL and/or mean serum insulin <math>\geq 84</math> mU/mL (Ibàñez et al., 1997; Vidal-Puig and Moller, 1997), and an excessive 17-hydroxy-progesterone (17-OHP) response (<math>\geq 160</math> ng/dL) to GnRH agonist (leuprolide acetate, Abbott, Madrid, Spain, 500 mg s.c.) (Ibàñez and de Zegher, 2005);</p> <p>(3) BMI <math>\geq 26</math> kg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>Established PCOS</b>, adolescents and women with (age, <math>16.4 \pm 0.2</math> years) presented: hirsutism; amenorrhea (no menses for <math>\geq 3</math> months) or oligomenorrhea (inter-menstrual phase of <math>\geq 45</math> day); and hyperandrogenemia (elevated serum androstenedione, total testosterone, or free androgen index [testosterone <math>\times 100</math>/sex hormone binding globulin (SHBG)]) (Ibañez et al., 1997).</p> <p><b>Incipient PCOS</b>, the latter being defined as a condition in which girls already present the endocrine-metabolic abnormalities of PCOS, but do not present hirsutism (Ferriman– Gallwey score <math>\geq 8</math>) or menstrual disturbances yet (Ferriman and Gallwey, 1961; Ibañez et al., 2004b). In addition, girls with incipient PCOS (age, mean <math>\pm</math> SEM, <math>12.9 \pm 0.2</math> years) combined a history of a birthweight below 21.5 SD for gestational age (corresponding to a birthweight below <math>\geq 2.7</math> kg in term Catalan girls) with a history of precocious pubarche [presence of pubic hair before the age of 8 years (Ibàñez et al., 2001)]; this combination is known to confer a high risk for progression to full-spectrum PCOS in adolescence (Ibañez et al., 2001, 2004b).</p> <p><b>Criterios de exclusion</b></p> <p>None of the subjects presented clinical evidence for thyroid dysfunction, Cushing syndrome or hyperprolactinemia; glucose intolerance (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997); a family or personal history of diabetes mellitus; late-onset congenital adrenal hyperplasia (New et al., 1983; Sakkal-Alkaddour et al., 1996); anemia or serum electrolyte anomalies; none used medication known to affect gonadal or adrenal function, or carbohydrate–lipid</p>

	<p>metabolism.</p> <p><b>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD</b> 190 girls and young women,</p> <p>1: established PCOS (n = 150)</p> <p>2: incipient PCOS (n = 40)</p>
INTERVENCIONES	<p>Las pacientes se asignaron en 3 grupos:</p> <p>Grupo 1: Flutamida 250 mg/d (n = 22) Edad: 15-22 promedio 18, tiempo que tomaron la dosis: minimo 6 promedio 15 maximo 24, tiempo total de flutamida: minimo 6 promedio 15 maximo 24.</p> <p>Grupo 2: Flutamida 125 mg/d (n = 47) Edad: 24-17 promedio 12, tiempo que tomaron la dosis: minimo 22 promedio 5 maximo 36, tiempo total de flutamida: minimo 5 promedio 17 maximo 39.</p> <p>Grupo 3: Flutamida 62.5 mg/d (n = 185) Edad: 11-22 promedio 16, tiempo que tomaron la dosis: minimo 3 promedio 15 maximo 36, tiempo total de flutamida: minimo 3 promedio 19 maximo 56.</p>
CO INTERVENCIONES VARIABLES	<p><b>Markers of hepatotoxicity</b></p> <p>In line with previous studies on flutamide hepatotoxicity (Go´mez et al., 1992; Wysowski et al., 1993; Wysowski and Fourcroy, 1996; Venturoli et al., 2001; Thole et al., 2004), we used the circulating levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) as markers. Assessments were performed before start of flutamide treatment, after 3 months, and subsequently at least twice yearly. Circulating AST and ALT were assessed by an automatic system (Architect c8000, Abbott, Wiesbaden, Germany), intra- and inter-assay coefficients of variation (CV) being #2%. The upper references of normality for circulating AST and ALT are, respectively, 38 U/L and 55 U/L, while the lower limits suggestive of hepatotoxicity are thought to be at least three-fold higher (Go´mez et al., 1992; Wysowski et al., 1993; Wysowski and Fourcroy, 1996; Venturoli et al., 2001; Thole et al., 2004). Results are expressed as mean ^ SD; minimum and/or maximum values are also provided.</p>
CALIDAD DEL ESTUDIO	<p><b>METODO DE RAMDOMIZACION</b></p> <p>All patients received flutamide within a series of randomized intervention studies that consecutively explored the efficacy of ever lower doses.</p> <p><b>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</b></p> <p>Se realizo a todas por el igual el seguimiento al antes de iniciar el tratamiento con flutamida, a los 3 meses y subsecuentemente 2 veces al año mientras duro el tratamiento</p>

	<p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Al inicio del estudio se evaluó la función hepática de todos los participantes</p>
PERDIDAS	No describe el estudio
Resultados	<p>The results were normal at baseline, and they remained so on flutamide treatment, including between 3 months and last assessment. None of the AST or ALT levels during flutamide treatment was +/- 45 U/L. Thus, there was no evidence for hepatotoxicity in any of the 190 hyperandrogenic girls or young women on low- or ultralow-dose flutamide over a longer term, up to 54 months.</p> <p>Flutamida 250 mg/d (n = 22), 0 meses (17 Mean 5 SD 26 Max) 3 meses (17 Mean 3 SD 21 Max) al finalizar (18 Mean 4 SD 29 Max)</p> <p>Flutamida 125 mg/d (n = 47) 0 meses (17 Mean 5 SD 26 Max) 3 meses (17 Mean 5 SD 26 Max) al finalizar (18 Mean 7 SD 44 Max)</p> <p>Flutamida 62.5 mg/d (n = 185) 0 meses (18 Mean 5 SD 27 Max) 3 meses (17 Mean 3 SD 23 Max) al finalizar (18 Mean 3 SD 25 Max)</p> <p>We found no evidence for hepatotoxicity in 190 hyperandrogenic girls or young women receiving low- or ultralow-dose flutamide for up to 54 months. These results may represent a first step in a long process whereby the status of low- and ultralow-dose flutamide may gradually evolve from 'absence of evidence on toxicity' towards 'evidence of absence of hepatic toxicity'. Ultralow-dose flutamide may become a key component within future therapies for hyperandrogenic states in girls and young women.</p>
Notas/comentarios	<p>The label of hepatotoxicity, rightfully conferred upon high-dose flutamide, has—in the absence of evidence to the contrary—been silently extended to low-dose flutamide. The present findings not only indicate that baseline transaminase results tend to be negative in young and non-obese patients with hyperandrogenism, but also constitute a first body of reassuring evidence on the (lack of) hepatotoxicity of low-dose flutamide; these data, however, do not allow us to exclude the possibility that ultralow-dose flutamide may still prove to be hepatotoxic in rare cases. Our screening results rather represent a first step in a long process whereby the status of ultralow-dose flutamide may gradually evolve from 'absence of evidence' on toxicity towards 'evidence of absence' of hepatic toxicity. Until there is more consensus about the latter status, we recommend that transaminase monitoring be maintained in hyperandrogenic girls and women, who receive ultralow-dose flutamide, for example, as an effective adjuvant within a combination that also includes an insulin-sensitizer and an OC (Ibañez and de Zegher, 2004, 2005; Ibañez et al., 2004a). If the efficacy–safety profile of ultralow-dose flutamide is corroborated in larger studies and other ethnic populations, then ultralow-dose flutamide may become a key component in future therapies for hyperandrogenic states in girls and young women.</p>

Referencia	<p>Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome.</p> <p>Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, Morselli-Labate AM, Cacciari M, Pagotto U, Pasquali</p> <p>R. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Feb;60(2):241-9.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>single-blind placebo controlled study</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5) Investigate the effects of long-term metformin and flutamide, added alone or in combination with a low-calorie diet, on body weight and fat distribution.</li> <li>6) Investigate androgens, metabolic parameters and clinical status in obese women with PCOS.</li> </ul> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>6 meses</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>Forty outpatient women with PCOS were included in the study.</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Divisions of*Endocrinology and†Internal Medicine, Departments of Internal Medicine and Gastroenterology, S. Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Italy.</p> <p>The protocol was approved by the local Ethics Committee and all women gave their informed consent. All women were instructed orally and in writing for nonhormonal contraception throughout the study.</p>
Métodos	<p>At baseline, PCOS women were studied within the first 10 days after their last menstruation if they had mild oligomenorrhoea, or regardless of the menstrual cycle if they had severe oligomenorrhoea or amenorrhoea. Blood samples for hormonal and metabolic parameters were drawn after an overnight fast between 8·00 and 8·30 h after which an OGTT (75 g Curvosio, Sclavo, Cinisello Balsamo, Italy) was performed. All samples for hormone determination were immediately chilled on ice and centrifuged, and serum or plasma aliquots were frozen at – 80°C until assayed. On the same day, a physical examination, focusing on anthropometry and hirsutism evaluation, and the CT scan were also performed. Because early weight loss mainly reflects loss of body water rather than fat mass (Garrow, 1988), women were placed, for the first month, on a standardized hypocaloric diet (1200–1400 kCal/daily) containing 50% carbohydrates, 30%</p>

lipids and 20% proteins. After this period and while continuing dietary treatment, they were randomly placed, according to a single-blind design, on placebo ( n = 10), metformin (850 mg/orally, twice daily; n = 10), flutamide (250 mg/orally, twice daily; n = 10) or a combined metformin (850 mg/orally, twice daily) + flutamide (250 mg/orally, twice daily) regimen ( n = 10) for the following 6 months. Metformin, flutamide and placebo were packaged in different presentations. During the study all women were regularly checked at monthly intervals to evaluate compliance with both dietary and pharmacological treatment, and side-effects and to perform laboratory tests of renal and liver functions. Each women was given one fresh 1-month package of metformin and/or flutamide or placebo at the start of the treatment and again at each monthly visit. Compliance with the treatment was evaluated by counting the number of pills remaining for each woman at each control visit. Moreover, at each monthly visit all subjects confirmed, by interview, that they did not use oral contraceptives.

At the end of the trial and regardless of menstrual cycle, a final examination was conducted including all measurements performed at baseline. During the study three women were excluded, two treated with placebo for noncompliance to the diet, and one in the flutamide group because of a positive pregnancy test after 2 weeks of drug treatment. Her pregnancy was uneventful, and she delivered at term without any complications.

#### **Assay**

Plasma glucose levels were determined by the glucose-oxidase method. All hormone and SHBG assays were performed in duplicate as previously described (Pasquali et al ., 1995a, 1995b, 1999). Total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol and triglyceride measurements were performed on plasma stored at – 20 ° C until assayed, as previously described (Pasquali et al ., 1999), and low density lipoprotein (LDL) cholesterol was calculated by the Friedewald equation (Friedewald et al ., 1972). Free testosterone was calculated as the ratio between total testosterone and SHBG, according to Vermeulen et al . (1999). To investigate insulin sensitivity, the Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index (QUICKI) and the Homeostasis Model Assessment (HOMA) applied to the OGTT (HOMA OGTT ) were calculated as previously proposed (Matsuda & De Fronzo, 1999; Mather et al ., 2001). The intra-assay c.v. in our laboratory was 3.0% for insulin, 7.0% for testosterone, 6.0% for androstenedione, 5.9% for DHEA-S and 6.5% for SHBG.

#### **Statistical analysis**

Data are reported as mean value  $\pm$  SD and were analysed by the repeated measure analysis of variance ( anova ). No posthoc analysis was performed and the simple contrast was applied to compare each pharmacologically treated group vs. placebo. The additional effect (  $\pm$  95% CI) of each drug to hypocaloric dieting (placebo) and the effect attributable to their interaction was also estimated. This is the share specifically due to the combined administration of the two drugs that, in estimating the additional effect produced by the combined therapy with respect to the hypocaloric diet (placebo), must be added to the single effect of each drug. Statistical analyses were performed by the statistician in our Department, by running the SPSS/PC + (Chicago, IL, USA) software package (Norusis & SPSS, 1990). Two-tailed P -values less than 0.05 were used to define statistical significance.

<p>Participantes</p>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>The diagnosis of PCOS was made according to the presence of oligo/ amenorrhoea, hyperandrogenism [supranormal testosterone levels according to our reference values (<math>0.39 \pm 0.18</math> ng/ml)] and ovarian ultrasounds (Orsini et al ., 1985). All women had body mass index (BMI; kg/m<sup>2</sup> ) values greater than 28 and abdominal fat distribution, defined by waist-to-hip ratio (WHR) values greater than 0.80 (WHO, 1997). None of them had thyroid, cardiovascular, renal or liver dysfunction, based on clinical examination and routine laboratory findings.</p> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <p>Cushing's syndrome and congenital adrenal hyperplasia were excluded by cortisol and 17 <math>\alpha</math> -hydroxyprogesterone response to the standard overnight 1-mg dexamethasone test and the 250 <math>\mu</math>g ACTH test, respectively. Diabetes was excluded by an oral glucose tolerance test ( OGTT; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1998). None of the subjects had taken any medication or significantly modified their body weight for 3 months before the study, nor were they dieting.</p> <p><b>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD</b> Forty outpatient women with PCOS were included in the study</p> <p>Grupo 1 ( n = 10)</p> <p>Grupo 2 ( n = 10)</p> <p>Grupo 3 ( n = 10)</p> <p>Grupo 4 ( n = 10)</p>
<p>INTERVENCIONES</p>	<p>Women were placed, for the first month, on a standardized hypocaloric diet (1200–1400 kCal/daily) containing 50% carbohydrates, 30% lipids and 20% proteins. After this period and while continuing dietary treatment, they were randomly en 4 grupos:</p> <p>1.-placebo</p> <p>2.-metformin (850 mg/ orally, twice daily; n = 10)</p> <p>3.-flutamide (250 mg/orally, twice daily; n = 10)</p> <p>4.-combined metformin (850 mg/orally, twice daily) flutamide (250 mg/orally, twice daily) regimen ( n = 10)</p>
<p>CO INTERVENCIONES VARIABLES</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Height, weight, waist and hip circumference and their ratio were measured according to previously standardized procedures (WHO, 1988).</li> <li>• Body fat distribution was also defined by measuring fat at the L4–L5 level, using computerized tomography (CT),</li> </ul>

	<p>and total (TAT), visceral (VAT) and subcutaneous (SAT) adipose tissue areas were calculated as previously described (Van der Koy &amp; Seidell, 1993; Vicennati et al., 1998).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The estimation of hirsutism was made by the Ferriman–Gallwey score (Ferriman &amp; Gallwey, 1961)</li> <li>• Menstrual status was expressed by the number of menstrual cycles which occurred in the 7 months before and during the study.</li> <li>• Plasma glucose levels, Total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol and triglyceride</li> <li>• Free testosterone, total testosterone, androstenedione, SHBG and DHEA-S</li> <li>• insulin sensitivity: the Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index (QUICKI) and the Homeostasis Model Assessment (HOMA) applied to the OGTT (HOMA OGTT) were calculated as previously proposed.</li> </ul>															
<p>CALIDAD DEL ESTUDIO</p>	<p>METODO DE RANDOMIZACION</p> <p>they were randomly placed, according to a single-blind design, Metformin, flutamide and placebo were packaged in different presentations</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>During the study all women were regularly checked at monthly intervals to evaluate compliance with both dietary and pharmacological treatment, and side-effects and to perform laboratory tests of renal and liver functions. Each woman was given one fresh 1-month package of metformin and/or flutamide or placebo at the start of the treatment and again at each monthly visit. Compliance with the treatment was evaluated by counting the number of pills remaining for each woman at each control visit. Moreover, at each monthly visit all subjects confirmed, by interview, that they did not use oral contraceptives. At the end of the trial and regardless of menstrual cycle, a final examination was conducted including all measurements performed at baseline.</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Las pacientes tenían iguales características al inicio del estudio</p>															
<p>PERDIDAS</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>GROUPS</th> <th>n/N</th> <th>%</th> <th>p</th> <th>REASONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td>no se acoplaron a la dieta</td> </tr> <tr> <td>Flutamida</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td>embarazo 2 semanas luego del inicio del tratamiento</td> </tr> </tbody> </table>	GROUPS	n/N	%	p	REASONS	Placebo	2			no se acoplaron a la dieta	Flutamida	1			embarazo 2 semanas luego del inicio del tratamiento
GROUPS	n/N	%	p	REASONS												
Placebo	2			no se acoplaron a la dieta												
Flutamida	1			embarazo 2 semanas luego del inicio del tratamiento												

Resultados	<p><b>Tolerance and side-effects</b>  All treatment regimens were well tolerated. No women had serious side-effects, although three patients (one treated with metformin and two with metformin + flutamide) reported transient abdominal discomfort. Indices of liver and renal function remained normal throughout the study.</p> <p><b>Anthropometry and fat distribution</b>  At baseline there were no significant differences in any parameter among the groups. Changes in body weight and BMI during the study period were observed in all groups, as they were in TAT. Subcutaneous adipose tissue and VAT values significantly decreased in the metformin, flutamide and metformin + flutamide groups, whereas a tendency toward a reduction, although not significant, was observed in the placebo group ( <math>P = 0.081</math> for SAT and <math>P = 0.094</math> for VAT). A significant decrease in the VAT/SAT ratio was found only in the metformin + flutamide group. When compared to placebo, no further decreases in body weight, BMI, TAT, SAT or the VAT/SAT ratio occurred in the metformin, flutamide or metformin + flutamide groups. On the contrary, a greater reduction in VAT values, with a trend toward significance ( <math>P = 0.075</math>), was observed in the metformin + flutamide group.</p> <p><b>Sex hormones and SHBG</b>  At baseline there were no significant differences in any parameter between the groups. However, after treatment, total and free testosterone significantly decreased in the metformin, flutamide, and metformin + flutamide groups, but not in the placebo group. Androstenedione and DHEA-S significantly decreased only in PCOS women treated with flutamide alone or in association with metformin. Finally, SHBG levels increased only in the metformin + flutamide group. With respect to placebo, only the metformin + flutamide group had a significantly greater reduction in testosterone levels (total testosterone: <math>P = 0.015</math>; free testosterone: <math>P &lt; 0.001</math>), whereas in both the flutamide and the metformin + flutamide groups a significantly greater decrease was found in androstenedione ( <math>P = 0.010</math> and <math>P = 0.049</math>, respectively) and DHEA-S ( <math>P = 0.026</math> and <math>P = 0.033</math>, respectively) levels. On the contrary, changes of SHBG levels in each group did not significantly differ from those obtained during placebo.</p> <p><b>Glucose, insulin and insulin resistance indices</b>  At baseline, all parameters were similar in all groups. Fasting glucose levels significantly decreased only in the metformin + flutamide group, whereas no significant modification was found in the glucose AUC-OGTT in either group. Fasting insulin decreased significantly in all groups, except the one treated with flutamide, whereas insulin AUC-OGTT significantly decreased in all groups. Accordingly, the QUICKI index significantly increased only in the placebo, metformin and metformin + flutamide groups, whereas the HOMA OGTT index increased in all groups. However, with respect to placebo, none of the active treated groups differed.</p> <p><b>Lipid profile</b>  At baseline, no significant differences were observed among the groups. Total and LDL cholesterol significantly decreased</p>
------------	--

	<p>in the PCOS women treated with flutamide alone or combined with metformin, whereas HDL cholesterol increased only in the latter. Triglyceride levels tended to decrease in all groups, although not significantly. When compared to placebo, no further modification in HDL cholesterol levels occurred in the metformin, flutamide or metformin + flutamide groups. On the contrary, a greater reduction in total (P = 0.044) and LDL cholesterol (P = 0.049) levels was observed in the flutamide group and in LDL cholesterol (P = 0.033) values in the metformin + flutamide group. Moreover, a tendency toward a greater reduction in total cholesterol, although not significant (P = 0.053), was observed in the metformin + flutamide group.</p> <p>Clinical parameters At baseline, hirsutism scores and menstrual status were comparable among the groups (P = 0.200 and P = 0.140, respectively). After treatment, hirsutism scores significantly decreased and the frequency of the menstrual cycles significantly improved in PCOS women taking metformin, flutamide or the combined treatment, whereas changes observed in those taking placebo were insignificant. With respect to placebo, only the group treated with metformin + flutamide further reduced hirsutism (P = 0.009) and further improved menstrual abnormalities (P = 0.038). Moreover, a borderline significance was observed in the flutamide group for the reduction of hirsutism (P = 0.051) and in the metformin group for the improvement of menstrual abnormalities (P = 0.054).</p> <p>Evaluation of the additional effects of metformin, flutamide and of their interaction Estimated by the repeated measure two-way anova, of metformin and flutamide and of their interaction on clinical, hormonal and metabolic parameters in the study population (for details refer to Statistical analysis). No significant additional effect of metformin, flutamide and of their interaction was observed on weight loss, whereas a tendency to a significantly greater effect on VAT reduction appeared to be produced by flutamide (P = 0.063). Both metformin (P = 0.002) and flutamide (P = 0.014) had an independent effect on free testosterone reduction, whereas only flutamide favoured a significant decrease in androstenedione (P = 0.001) and DHEAS (P = 0.001) levels. Conversely, the two drugs significantly interacted to increase SHBG levels (P = 0.034). None of the active treatments (flutamide and metformin) had a significant effect in improving insulin resistance and insulin levels, nor was a significant interaction between the two drugs observed. Unlike other lipids, a tendency to an interactive effect of the two drugs on changes in HDL cholesterol (P = 0.063) was found. Conversely, flutamide exerted a selective significant effect on LDL cholesterol decrease (P = 0.049). Finally, flutamide seems to have a specific additive and highly significant effect in favouring a decrease of the hirsutism score (P = 0.041) and metformin in improving menses abnormalities (P = 0.034).</p>
Notas/comentarios	Hyperandrogenism, hyperinsulinaemia and obesity play a cardinal role in the pathogenesis of PCOS, contributing in different ways to its clinical expression (Franks, 1995; Dunaif, 1997; Poretsky et al., 1999; Gambineri et al., 2002). To achieve clinical efficacy, therapeutic strategies should therefore not only attempt to ameliorate symptoms of PCOS, but also to correct all main pathogenetic factors. This may imply a need for individualized

therapeutical approaches according to the phenotype presentation.

Weight loss should represent the first-line therapeutic approach in improving hyperandrogenism in all obese PCOS women (Kiddy et al., 1992; Pasquali et al., 1989; Jakubowicz & Nestler, 1997), as it reduces insulin resistance and hyperinsulinaemia.

Whether chronic addition of insulin sensitizers may be more effective than diet alone is still under debate. We have previously found that, in obese PCOS women, treatment with metformin and hypocaloric diet, in comparison to placebo, induced more favourable outcomes on body weight, visceral fat and androgen levels and a more significant improvement of hirsutism and menses abnormalities (Pasquali et al., 2000). These results are largely confirmed by the present findings. However, emphasis must be placed on the benefit of metformin in improving menses abnormalities, which appeared to depend both on metformin treatment per se and partly on weight loss, and on the insulin and androgen decrease, which suggests a still unknown specific effect of metformin on the regulation of circulating or local factors controlling the ovarian function (Poretsky et al., 1999).

Flutamide added to hypocaloric diet specifically favoured a further decrease in androgen levels, indicating that, in addition to its antagonistic effect on androgen receptors (Brogden & Clissold, 1989), it may also act through inhibition of androgen biosynthesis (Marugo et al., 1994; Diamanti-Kandarakis et al., 1995; De Leo et al., 1998b). Studies performed in rat testis tissues have in fact found that flutamide may decrease cytochrome P450 content (Clos et al., 1988) and 17 $\alpha$ -hydroxylase and 17,20-lyase activities (Ayub & Levell, 1987), both involved in androgen formation. The tendency to a greater decrease in testosterone levels, particularly in the combined treatment group, and the significant selective reduction of androstenedione that was related only to flutamide treatment suggest that flutamide exerts a dual action also in vivo. This is further supported by the decrease of DHEA-S levels, which suggests a direct effect of the drug on adrenal steroidogenesis (Marugo et al., 1994; Diamanti-Kandarakis et al., 1995; De Leo et al., 1998a). However, the striking increase of SHBG concentrations, representing a specific effect of the two drugs' interaction, also contributes to the normalization of free testosterone observed in the combined treatment group.

The androgen receptor antagonist and the reduced androgen biosynthesis therefore justify the specific effect of flutamide in decreasing the hirsutism score. However, its addition to metformin leading to free testosterone normalization may explain the further amelioration of hirsutism obtained by the combined therapy.

Changes in body composition appeared to be influenced by both hypocaloric diet and pharmacological treatment. In particular, the decrease in visceral fat tended to be greater in the combined pharmacological treatment and this effect might be attributable to flutamide, although this assumption has to be supported by larger studies. The lack of any additional effect of metformin to hypocaloric dieting on visceral fat loss that we have described here does not, however, confirm our previous findings (Pasquali et al., 2000), probably because of some differences in the PCOS women enrolled in the present study. In particular, although in both studies the women were obese, with an abdominal obesity phenotype, and insulin-resistant, those enrolled in the present study were less obese, less insulin-resistant and had a lower amount of visceral fat depots. These differences might

in somehow influence the different responsiveness to metformin and flutamide drug administration in term of VAT reduction. As visceral fat reduction occurred in the combined treatment group it cannot be excluded that metformin may play a complementary but still important effect. Nonetheless, this group had the greatest testosterone decrease combined with the most pronounced reduction in visceral fat. Considering the action of flutamide and metformin in reducing testosterone levels and the well-known role of testosterone in visceral fat metabolism (Björntorp, 1996; Lovejoy et al., 1996; Gambineri et al., 2002), we speculated that the greater VAT reduction observed during the combined therapy may in somehow depend on greater testosterone reduction.

The administration of metformin and flutamide alone or in association had no further effect on insulin resistance and hyperinsulinaemia compared to hypocaloric dieting. Although aware of the limits related to the methods used to assessed hyperinsulinaemia and insulin sensitivity and of the small number of cases, these data, in accordance with other reports (Ehrmann et al., 1997), support the concept that dietary-induced weight loss has to be considered the main factor responsible for improving hyperinsulinaemia and insulin resistance. This result emphasizes the notion that weight lowering strategies should represent the firstline treatment choice in insulin-resistant obese PCOS women. On the other hand, in many controlled studies on the effect of metformin in nondieting PCOS women (Glüeck et al., 2002), the insulin resistance amelioration may even be attributable to the mild anorectic effect and the consequent weight loss as well as to the effect of metformin as an insulin sensitizer (Paolisso et al., 1998). The possibility that flutamide may improve insulin resistance is still under debate (Diamanti-Kandarakis et al., 1995; Diamanti-Kandarakis et al., 1998; Paoletti et al., 1999; Ibáñez et al., 2000).

Our study, however, suggests that when administered in dieting obese PCOS women, it does not add any significant further effect on insulin sensitivity to that induced by weight loss.

Conversely, flutamide administration proved to significantly reduce total and LDL cholesterol levels, whereas the combined metformin + flutamide treatment tended to increase HDL cholesterol levels. The effects on total and LDL cholesterol agree with previous reports (Diamanti-Kandarakis et al., 1998; Ibáñez et al., 2000, 2002) and appear to depend on the antiandrogenic effects of flutamide, androgens being directly involved in the regulation of cholesterol and lipoprotein metabolism (Després & Marette, 1994; Von Eckardstein, 1998; Anderson et al., 2002). On the contrary, the tendency to an increase of HDL cholesterol concentrations in the combined treatment group appeared to depend on the interaction between metformin and flutamide, confirming the combined and interactive role of insulin and androgens on HDL metabolism (Von Eckardstein, 1998).

In conclusion, this pilot study suggests that the addition of metformin, flutamide or of the combined metformin + flutamide treatment in obese PCOS women has a more favourable outcome with respect to the low-calorie diet treatment. In particular, flutamide treatment seems to have a significant effect in decreasing visceral fat, androstenedione, DHEA-S, total and LDL cholesterol and hirsutism. Conversely, metformin appears to have a significant benefit on menstrual regulation. Both drugs in association display an additive role in reducing testosterone concentration and a synergistic effect in increasing HDL cholesterol and SHBG levels.

	On the contrary, improvement of insulin sensitivity and hyperinsulinaemia appears to depend on hypocaloric diet, without any further significant effect of pharmacological treatment, either alone or in combination. These data therefore provide a rational basis for adapting different pharmacological options to the various clinical and laboratory requirements in obese PCOS women, although larger confirmative studies are needed.
--	--

Referencia	<p>Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia, and anovulation.</p> <p>Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, De Zegher F; J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jun;87(6):2870-4.9</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>open-labeled study</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>1) Comparing the efficacy of anti-androgen (flutamide) or insulin-sensitizing (metformin) monotherapy to that of combined treatment in normalizing the endocrine-metabolic and/or anovulatory status of nonobese, young women with hyperinsulinemic hyperandrogenism.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>9 meses</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>The study population consisted of 31 nonobese, young women (age, 18.7 +/- 0.3 yr; range, 18–22 yr) who were 5–10 yr beyond menarche and who were either not at risk of pregnancy or using a nonhormonal contraceptive method.</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Endocrinology Unit (L.I., A.F.) and Hormonal Laboratory (C.V.), Hospital Sant Joan de De´u, University of Barcelona, 08950 Barcelona, Spain; Department of Pediatrics (K.O., D.B.D.), University of Cambridge, Cambridge CB2 2QQ, United Kingdom; and Department of Pediatrics (F.d.Z.), University of Leuven, B-3000 Leuven, Belgium.</p> <p>Informed consent was obtained from each woman. The study was conducted in Barcelona after approval by the Institutional Review Board of Barcelona Hospital; in view of the available evidence with monotherapy (10, 17), inclusion of a randomized, untreated control group was judged ethically unacceptable.</p>
Métodos	At the start of this open-labeled study, women were considered to be in a steady-state condition and were randomized to receive

	<p>once daily flutamide (250 mg; Eulexin, Schering-Plough Corp., Madrid, Spain; n = 10), metformin (1275 mg; Dianben, Andreu-Roche, Barcelona, Spain; n= 8), or flutamide-metformin (Eulexin, 250 mg; Dianben, 1275 mg; n = 13) for 9 months.</p> <p>At baseline and after 9 months on either monotherapy or combined treatment, fasting glucose and insulin were assessed together with serum LH, FSH, estradiol, testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), SHBG, and lipid profile. Insulin sensitivity was calculated from fasting glucose and insulin data using the homeostasis model assessment (HOMA).</p> <p>Blood count and liver and kidney function were also screened after 1, 3, 6, and 9 months, as additional safety variables.</p> <p><b>Ovulation assessment</b>  Before the start of treatment, ovulatory function was documented twice by measuring serum progesterone concentrations in four consecutive weekly samples; results of 3 months and 1 month before the start of treatment were averaged. Ovulation rate was assessed similarly after 3 months (average of 2 and 4 months), 6, and 9 months of treatment; ovulation was post-factum considered to have occurred if a serum progesterone level greater than 8 ng/ml was found in a sample obtained 5–8 d before menses (18).</p> <p><b>Hormonal assays</b>  Serum glucose was measured by the glucose oxidase method. Immunoreactive insulin was assayed by IMX (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA). The mean intra- and interassay coefficients of variation were 4.7 and 7.2%, respectively. LH, FSH, and progesterone were measured by immuno-chemiluminescence (IMMULITE 2000, Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA), with coefficients of variation of 3.5 and 5.0% for LH, 4.6 and 6.3% for FSH, and 7.8 and 8.5% for progesterone. Serum testosterone, 17-OHP, androstenedione, estradiol, SHBG, and DHEAS levels were assayed as previously described (17). Serum samples were kept frozen at +/-20 C until assay.</p> <p><b>Statistics and ethics</b>  Anthropometric data and hormonal results are expressed as mean +/- sem, unless stated otherwise. Comparisons between the three study groups were compared at baseline and after 9 months using ANOVA.</p> <p>Where significant between-group differences were observed post treatment, we tested the a priori hypothesis that combined therapy was better than either monotherapy by comparing percentage changes from baseline between the combined therapy group and each monotherapy treatment group using unpaired two-sided t tests. P values less than 0.05 were considered statistically significant.</p>
<p>Participantes</p>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>1) hyperinsulinemia on standard 2-h oral glucose tolerance testing, defined as peak serum insulin concentration greater than 150 +/- U/ml (21) and/or mean serum insulin greater than 84 mU/liter .</p> <p>2) normal oral glucose tolerance</p> <p>3) ovarian hyperandrogenism as defined by hirsutism (score +/- 8</p>

	<p>on Ferriman-Gall-vey scale) (25), plus elevated serum androstenedione, total testosterone, and/or free androgen index [testosterone +/- 100/SHBG, an index of free testosterone], and 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) hyperresponse (+/-160 ng/dl) to leuprolide acetate, a GnRH agonist (Procrin, Abbott, Madrid, Spain).</p> <p>None of the women had a body mass index (BMI) greater than 25 kg/m<sup>2</sup>; none had thyroid dysfunction, hyperprolactinemia, a family or personal history of diabetes mellitus, or late-onset congenital adrenal hyperplasia ; and none was receiving a medication known to affect gonadal or adrenal function, or carbohydrate or lipid metabolism.</p> <p>All of the women were screened for blood count, serum electrolytes, and liver and kidney function.</p> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <p>No describe en estudio</p> <p><b>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD</b> 31 nonobese, young women (age, 18.7 +/- 0.3 yr; range, 18–22 yr)</p> <p>Grupo 1 : n =10 years 18.8 +/- 0.4</p> <p>Grupo 2: n= 8 years 18.6 +/- 0.3</p> <p>Grupo 3: n = 13 years 19.8 +/- 0.4</p>
INTERVENCIONES	<p>Grupo 1: flutamide (250 mg; Eulexin, Schering-Plough Corp., Madrid, Spain)</p> <p>Grupo 2: metformin (1275 mg; Dianben, Andreu-Roche, Barcelona, Spain)</p> <p>Grupo 3: flutamide-metformin (Eulexin, 250 mg; Dianben, 1275 mg)</p>
CO INTERVENCIONES VARIABLES	<p>BMI (kg/m<sup>2</sup>) 21.6 +/- 0.6</p> <p>Ferriman-Gallwey score mayor que 8</p> <p>LH (IU/liter) 5.1 □ 1.0</p> <p>FSH (IU/liter) 5.4 □ 0.7</p> <p>Estradiol (pg/ml) 28 □ 5</p> <p>Testosterone (ng/dl) 31 □ 3</p> <p>SHBG (ug/dl) 1.9 □ 0.1</p> <p>Androstenedione (ng/dl) 126 □ 14</p>

	<p>DHEAS (ug/dl) 133 □ 15</p> <p>Insulin sensitivity (HOMA %) 77.0 □ 5</p> <p>Total cholesterol 146 □ 4</p> <p>LDL cholesterol (mg/dl) 70 □ 5</p> <p>HDL cholesterol (mg/dl) 62 □ 5</p> <p>Triglycerides (mg/dl) 61 □ 4</p> <p>Glucosa (mg/dl) 80 □ 2</p> <p>Insulin (mU/liter) 11.3 □ 1.0</p>										
CALIDAD DEL ESTUDIO	<p>METODO DE RANDOMIZACION</p> <p>At the start of this open-labeled study, women were considered to be in a steady-state condition and were randomized to receive medication divided in 3 groups.</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>At baseline and after 9 months on either monotherapy or combined treatment, fasting glucose and insulin were assessed together with serum LH, FSH, estradiol, testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), SHBG, and lipid profile. Insulin sensitivity was calculated from fasting glucose and insulin data using the homeostasis model assessment (HOMA). Blood count and liver and kidney function were also screened after 1, 3, 6, and 9 months, as additional safety variables..</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Las pacientes tenían iguales características al inicio del estudio</p>										
PERDIDAS	<table border="1"> <thead> <tr> <th>GROUPS</th> <th>n/N</th> <th>%</th> <th>p</th> <th>REASONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">No describen perdidas en el estudio</td> </tr> </tbody> </table>	GROUPS	n/N	%	p	REASONS	No describen perdidas en el estudio				
GROUPS	n/N	%	p	REASONS							
No describen perdidas en el estudio											
Resultados	<p>At baseline, there were no significant differences between the randomized treatment groups for any clinical, biochemical, or endocrine-metabolic variable.</p> <p>However, after 9 months of treatment, significant differences were apparent between the treatment groups .</p> <p>The women who received combined flutamide-metformin therapy tended to have less hirsutism, lower levels of testosterone, androstenedione, DHEAS, and LDL cholesterol, and higher SHBG levels and insulin sensitivity than other groups. Women who received metformin alone, or in combination with flutamide, tended to have higher HDL cholesterol and lower triglyceride levels than women who received flutamide only. Comparisons of percentage</p>										

	<p>change from baseline showed that compared with flutamide alone, combined flutamide-metformin therapy resulted in significantly greater improvements in insulin sensitivity, LDL/ HDL cholesterol ratio and triglyceride, testosterone, androstenedione and DHEAS levels; compared with metformin alone, combined flutamide-metformin therapy resulted in significantly greater improvements in LDL/HDL cholesterol ratio and triglyceride, androstenedione, and DHEAS levels. No treatment produced any change in BMI (post-treatment vs. pretreatment, P mas que 0.8 for all treatment groups). The monthly fraction of ovulatory cycles, as monitored by weekly serum progesterone measurements, increased with metformin alone (baseline vs. after 9 months, 5 vs. 75%; P mas que 0.01) and also with combined therapy (8 vs. 92%; P □ 0.0001), but were unimproved with flutamide alone (15 vs.20%; P = NS). Each treatment regimen was well tolerated; indices of hepatic and renal function were stable throughout the study. One woman receiving flutamide (1 of 10) complained of dry skin; three women receiving metformin or flutamidemetformin (3 of 21) reported transient abdominal discomfort.</p>
Notas/comentarios	<p>To gain more insight into the sequence of pathophysiological events underpinning hyperinsulinemic hyperandrogenism and to explore novel therapeutic avenues for this frequent condition, we conducted a small intervention study comparing (in the absence of obesity) the effects of an antiandrogen (flutamide) and an insulin-sensitizing (metformin) monotherapy to their combination. Flutamide and metformin act through different pathways and, when given in monotherapy, exert different effects in nonobese, young women with combinations of hyperandrogenism, hyperinsulinism, dyslipidemia, and their clinical correlates, including hirsutism, anovulation, and oligomenorrhea (10, 17, 32). In this randomized open-label study, combined anti-androgen and insulin-sensitizing treatment was found to have additively normalizing effects, in particular on dyslipidemia and hyperandrogenemia (Fig. 1), suggesting that these abnormalities are secondary to the concerted actions of hyperandrogenism and insulin resistance/hyperinsulinism (33, 34). These observations corroborate the concept that the interplay between hyperinsulinism and androgen excess contributes to the high prevalence of cardiovascular disease in women with hyperinsulinemic hyperandrogenism (11, 35), because this interplay appears to induce a male-type lipid profile as soon as serum androgens increase above the normal female range and well before they reach the lower limit of the normal male range (36, 37). Monotherapy with an insulin-sensitizer has recently proven to be an efficient approach to induce ovulation in obese and nonobese women with hyperinsulinemic hyperandrogenism accompanied by anovulation (18–20, 32). The present findings indicate that the key factor responsible for anovulation in these women is insulin resistance/hyperinsulinemia, rather than the hyperandrogenism. If androgen receptor-mediated effects of ovarian and/or adrenal androgens play any role in the characteristic anovulation of hyperinsulinemic hyperandrogenism, then in the majority of</p>

cases these effects appear to be swiftly overcome by insulinsensitizing monotherapy, but not by flutamide alone. Of the two monotherapies studied in this cohort of nonobese women with hyperinsulinemic hyperandrogenism, metformin seems to be more effective than flutamide, as judged by safe near-normalization of the ovulation rate and by correction of insulin sensitivity, dyslipidemia, and hyperandrogenemia. Sensitization to insulin is the monotherapy of choice, in particular if ovulation induction and pregnancy are among the aims of intervention (38, 39). Although the monthly ovulation rate failed to increase during flutamide monotherapy, it did increase within 9 months, from below 10% to above 90% in women receiving combined flutamide-metformin treatment. From a pathophysiological point of view, these observations indicate that the addition of an anti-androgen to an insulin-sensitizing treatment does not seem to reduce, but rather seems to augment the capacity of the latter to induce ovulation. Paradoxically for daily practice, this high ovulation rate is a side effect rather than a benefit of combined treatment, because flutamide is contraindicated during early pregnancy. Hence, it is only for a small subgroup of women with hyperinsulinemic hyperandrogenism that combined anti-androgen and insulin-sensitizing treatment seems appropriate, namely those who are not at risk of pregnancy and for whom longterm correction of dyslipidemia and hyperandrogenemia is a priority. It is anticipated, however, that the therapeutic applications of this novel combination will be amplified, once its endocrine-metabolic advantages prove to be maintained or further increased by the coadministration of a hormonal contraceptive.

Referencia	<p>Comparison of the clinical efficacy and safety of flutamide versus flutamide plus an oral contraceptive in the treatment of hirsutism.</p> <p>Taner C, Inal M, Bařogul O, Onoglu A, Karanfil C, Tinar S, Ispahi C.</p> <p>Gynecol Obstet Invest. 2002;54(2):105-8.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>open-labeled study</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>1) Comparing the efficacy of anti-androgen (flutamide) or insulin-sensitizing (metformin) monotherapy to that of combined treatment in normalizing the endocrine-metabolic and/or anovulatory status of nonobese, young women with hyperinsulinemic hyperandrogenism.</p> <p><b>Periodo de realizaci3n</b></p> <p>9 meses</p>

	<p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>The study population consisted of 31 nonobese, young women (age, 18.7 +/- 0.3 yr; range, 18–22 yr) who were 5–10 yr beyond menarche and who were either not at risk of pregnancy or using a nonhormonal contraceptive method.</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Endocrinology Unit (L.I., A.F.) and Hormonal Laboratory (C.V.), Hospital Sant Joan de De´u, University of Barcelona, 08950 Barcelona, Spain; Department of Pediatrics (K.O., D.B.D.), University of Cambridge, Cambridge CB2 2QQ, United Kingdom; and Department of Pediatrics (F.d.Z.), University of Leuven, B-3000 Leuven, Belgium.</p> <p>Informed consent was obtained from each woman. The study was conducted in Barcelona after approval by the Institutional Review Board of Barcelona Hospital; in view of the available evidence with monotherapy (10, 17), inclusion of a randomized, untreated control group was judged ethically unacceptable.</p>
Métodos	<p>At the start of this open-labeled study, women were considered to be in a steady-state condition and were randomized to receive once daily flutamide (250 mg; Eulexin, Schering-Plough Corp., Madrid, Spain; n = 10), metformin (1275 mg; Dianben, Andreu-Roche, Barcelona, Spain; n= 8), or flutamide-metformin (Eulexin, 250 mg; Dianben, 1275 mg; n = 13) for 9 months.</p> <p>At baseline and after 9 months on either monotherapy or combined treatment, fasting glucose and insulin were assessed together with serum LH, FSH, estradiol, testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), SHBG, and lipid profile. Insulin sensitivity was calculated from fasting glucose and insulin data using the homeostasis model assessment (HOMA).</p> <p>Blood count and liver and kidney function were also screened after 1, 3, 6, and 9 months, as additional safety variables.</p> <p><b>Ovulation assessment</b></p> <p>Before the start of treatment, ovulatory function was documented twice by measuring serum progesterone concentrations in four consecutive weekly samples; results of 3 months and 1 month before the start of treatment were averaged. Ovulation rate was assessed similarly after 3 months (average of 2 and 4 months), 6, and 9 months of treatment; ovulation was post-factum considered to have occurred if a serum progesterone level greater than 8 ng/ml was found in a sample obtained 5–8 d before menses (18).</p> <p><b>Hormonal assays</b></p> <p>Serum glucose was measured by the glucose oxidase method. Immunoreactive insulin was assayed by IMX (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA). The mean intra- and interassay coefficients of variation were 4.7 and 7.2%, respectively. LH, FSH, and progesterone were measured by immuno-chemiluminescence (IMMULITE 2000, Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA), with coefficients of variation of 3.5 and 5.0% for LH, 4.6 and 6.3%</p>

	<p>for FSH, and 7.8 and 8.5% for progesterone. Serum testosterone, 17-OHP, androstenedione, estradiol, SHBG, and DHEAS levels were assayed as previously described (17). Serum samples were kept frozen at +/-20 C until assay.</p> <p>Statistics and ethics  Anthropometric data and hormonal results are expressed as mean +/- sem, unless stated otherwise. Comparisons between the three study groups were compared at baseline and after 9 months using ANOVA.  Where significant between-group differences were observed post treatment, we tested the a priori hypothesis that combined therapy was better than either monotherapy by comparing percentage changes from baseline between the combined therapy group and each monotherapy treatment group using unpaired two-sided t tests. P values less than 0.05 were considered statistically significant.</p>
<p>Participantes</p>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>1) hyperinsulinemia on standard 2-h oral glucose tolerance testing, defined as peak serum insulin concentration greater than 150 +/- U/ml (21) and/or mean serum insulin greater than 84 mU/liter .</p> <p>2) normal oral glucose tolerance</p> <p>3) ovarian hyperandrogenism as defined by hirsutism (score +/- 8 on Ferriman-Gall-vey scale) (25), plus elevated serum androstenedione, total testosterone, and/or free androgen index [testosterone +/- 100/SHBG, an index of free testosterone], and 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) hyperresponse (+/-160 ng/dl) to leuprolide acetate, a GnRH agonist (Procrin, Abbott, Madrid, Spain).</p> <p>None of the women had a body mass index (BMI) greater than 25 kg/m<sup>2</sup>; none had thyroid dysfunction, hyperprolactinemia, a family or personal history of diabetes mellitus, or late-onset congenital adrenal hyperplasia ; and none was receiving a medication known to affect gonadal or adrenal function, or carbohydrate or lipid metabolism.</p> <p>All of the women were screened for blood count, serum electrolytes, and liver and kidney function.</p> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <p>No describe en estudio</p> <p><b>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD</b> 31 nonobese, young women (age, 18.7 +/- 0.3 yr; range, 18–22 yr)</p> <p>Grupo 1 : n =10 years 18.8 +/- 0.4</p> <p>Grupo 2: n= 8 years 18.6 +/- 0.3</p> <p>Grupo 3: n = 13 years 19.8 +/- 0.4</p>

INTERVENCIONES	<p>Grupo 1: flutamide (250 mg; Eulexin, Schering-Plough Corp., Madrid, Spain)</p> <p>Grupo 2: metformin (1275 mg; Dianben, Andreu-Roche, Barcelona, Spain)</p> <p>Grupo 3: flutamide-metformin (Eulexin, 250 mg; Dianben, 1275 mg)</p>
CO INTERVENCIONES VARIABLES	<p>BMI (kg/m<sup>2</sup>) 21.6 +/- 0.6</p> <p>Ferriman-Gallwey score mayor que 8</p> <p>LH (IU/liter) 5.1 □ 1.0</p> <p>FSH (IU/liter) 5.4 □ 0.7</p> <p>Estradiol (pg/ml) 28 □ 5</p> <p>Testosterone (ng/dl) 31 □ 3</p> <p>SHBG (ug/dl) 1.9 □ 0.1</p> <p>Androstenedione (ng/dl) 126 □ 14</p> <p>DHEAS (ug/dl) 133 □ 15</p> <p>Insulin sensitivity (HOMA %) 77.0 □ 5</p> <p>Total cholesterol 146 □ 4</p> <p>LDL cholesterol (mg/dl) 70 □ 5</p> <p>HDL cholesterol (mg/dl) 62 □ 5</p> <p>Triglycerides (mg/dl) 61 □ 4</p> <p>Glucosa (mg/dl) 80 □ 2</p> <p>Insulin (mU/liter) 11.3 □ 1.0</p>
CALIDAD DEL ESTUDIO	<p>METODO DE RAMDOMIZACION</p> <p>At the start of this open-labeled study, women were considered to be in a steady-state condition and were randomized to receive medication divided in 3 groups.</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>At baseline and after 9 months on either monotherapy or combined treatment, fasting glucose and insulin were assessed together with serum LH, FSH, estradiol, testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), SHBG, and lipid profile. Insulin sensitivity was calculated from</p>

	<p>fasting glucose and insulin data using the homeostasis model assessment (HOMA). Blood count and liver and kidney function were also screened after 1, 3, 6, and 9 months, as additional safety variables..</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Las pacientes tenían iguales características al inicio del estudio</p>										
PERDIDAS	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="480 495 639 528">GROUPS</th> <th data-bbox="667 495 719 528">n/N</th> <th data-bbox="762 495 791 528">%</th> <th data-bbox="858 495 879 528">p</th> <th data-bbox="954 495 1086 528">REASONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="480 555 1275 589">No describen perdidas en el estudio</td> </tr> </tbody> </table>	GROUPS	n/N	%	p	REASONS	No describen perdidas en el estudio				
GROUPS	n/N	%	p	REASONS							
No describen perdidas en el estudio											
Resultados	<p>At baseline, there were no significant differences between the randomized treatment groups for any clinical, biochemical, or endocrine-metabolic variable.</p> <p>However, after 9 months of treatment, significant differences were apparent between the treatment groups .</p> <p>The women who received combined flutamide-metformin therapy tended to have less hirsutism, lower levels of testosterone, androstenedione, DHEAS, and LDL cholesterol, and higher SHBG levels and insulin sensitivity than other groups. Women who received metformin alone, or in combination with flutamide, tended to have higher HDL cholesterol and lower triglyceride levels than women who received flutamide only. Comparisons of percentage change from baseline showed that compared with flutamide alone, combined flutamide-metformin therapy resulted in significantly greater improvements in insulin sensitivity, LDL/ HDL cholesterol ratio and triglyceride, testosterone, androstenedione and DHEAS levels; compared with metformin alone, combined flutamide-metformin therapy resulted in significantly greater improvements in LDL/HDL cholesterol ratio and triglyceride, androstenedione, and DHEAS levels. No treatment produced any change in BMI (post-treatment vs. pretreatment, P mas que 0.8 for all treatment groups).</p> <p>The monthly fraction of ovulatory cycles, as monitored by weekly serum progesterone measurements, increased with metformin alone (baseline vs. after 9 months, 5 vs. 75%; P mas que 0.01) and also with combined therapy (8 vs. 92%; P □ 0.0001), but were unimproved with flutamide alone (15 vs.20%; P = NS).</p> <p>Each treatment regimen was well tolerated; indices of hepatic and renal function were stable throughout the study.</p> <p>One woman receiving flutamide (1 of 10) complained of dry skin; three women receiving metformin or flutamidemetformin (3 of 21) reported transient abdominal discomfort.</p>										
Notas/comentarios	<p>To gain more insight into the sequence of pathophysiological events underpinning hyperinsulinemic hyperandrogenism and to explore novel therapeutic avenues for this frequent condition, we conducted a small intervention study comparing (in the absence of obesity) the effects of an antiandrogen (flutamide) and an insulin-sensitizing (metformin) monotherapy to their combination. Flutamide and metformin act through different pathways and, when given in monotherapy, exert different effects in nonobese, young women with combinations of hyperandrogenism, hyperinsulinism, dyslipidemia, and their clinical correlates, including</p>										

hirsutism, anovulation, and oligomenorrhea (10, 17, 32). In this randomized open-label study, combined anti-androgen and insulin-sensitizing treatment was found to have additively normalizing effects, in particular on dyslipidemia and hyperandrogenemia (Fig. 1), suggesting that these abnormalities are secondary to the concerted actions of hyperandrogenism and insulin resistance/hyperinsulinism (33, 34). These observations corroborate the concept that the interplay between hyperinsulinism and androgen excess contributes to the high prevalence of cardiovascular disease in women with hyperinsulinemic hyperandrogenism (11, 35), because this interplay appears to induce a male-type lipid profile as soon as serum androgens increase above the normal female range and well before they reach the lower limit of the normal male range (36, 37).

Monotherapy with an insulin-sensitizer has recently proven to be an efficient approach to induce ovulation in obese and nonobese women with hyperinsulinemic hyperandrogenism accompanied by anovulation (18–20, 32). The present findings indicate that the key factor responsible for anovulation in these women is insulin resistance/hyperinsulinemia, rather than the hyperandrogenism. If androgen receptor-mediated effects of ovarian and/or adrenal androgens play any role in the characteristic anovulation of hyperinsulinemic hyperandrogenism, then in the majority of cases these effects appear to be swiftly overcome by insulinsensitizing monotherapy, but not by flutamide alone.

Of the two monotherapies studied in this cohort of nonobese women with hyperinsulinemic hyperandrogenism, metformin seems to be more effective than flutamide, as judged by safe near-normalization of the ovulation rate and by correction of insulin sensitivity, dyslipidemia, and hyperandrogenemia.

Sensitization to insulin is the monotherapy of choice, in particular if ovulation induction and pregnancy are among the aims of intervention (38, 39). Although the monthly ovulation rate failed to increase during flutamide monotherapy, it did increase within 9 months, from below 10% to above 90% in women receiving combined flutamide-metformin treatment. From a pathophysiological point of view, these observations indicate that the addition of an anti-androgen to an insulin-sensitizing treatment does not seem to reduce, but rather seems to augment the capacity of the latter to induce ovulation. Paradoxically for daily practice, this high ovulation rate is a side effect rather than a benefit of combined treatment, because flutamide is contraindicated during early pregnancy. Hence, it is only for a small subgroup of women with hyperinsulinemic hyperandrogenism that combined anti-androgen and insulin-sensitizing treatment seems appropriate, namely those who are not at risk of pregnancy and for whom longterm correction of dyslipidemia and hyperandrogenemia is a priority. It is anticipated, however, that the therapeutic applications of this novel combination will be amplified, once its endocrine-metabolic advantages prove to be maintained or further increased by the coadministration of a hormonal

	contraceptive.
--	----------------

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects.</p> <p>Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR.;</p> <p>Fertil Steril. 1999 Mar;71(3):445-51.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>Randomized, open, controlled clinical study.</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Comparar los efectos clínicos y endocrinológicos del acetato de ciproterona (CPA), un antiandrogeno con actividad progestacional con la flutamida un antiandrogeno noesteroidal y el finasteride un 5-alfa reductasa.</li> <li>2) Comparar los efectos del crecimiento de vello con una sustancia capaz de disminuir la producción de andrógenos (CPA) y drogas de acción netamente antiandrogenica en niveles periféricos (finasteride y flutamida).</li> </ol> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>cada tratamiento duro 12 meses</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>Cuarenta y cinco mujeres (edad entre los 16-29 años) con hirsutismo</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Pacientes atendidas en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la clínica de Medicina Endocrinologica Reproductiva de la universidad de Pisa.</p>
Métodos	<p>Luego de detallar la información sobre el estudio se obtuvo un consentimiento informado de cada paciente, las pacientes se randomizaron para recibir el tratamiento farmacológico en tres grupos. El mismo que recibieron durante 12 meses, evaluándose a las pacientes cada 3 meses, el hirsutismo se valoro con la escala de Ferriman- Gallway, niveles de</p> <p>Las mujeres tratadas con finasteride y flutamida fueron advertidas en usar métodos de barrera para anticoncepción o un dispositivo intrauterino durante el estudio para prevenir la concepción de feto hombre feminizado.</p>
Participantes	<p>Criterios de inclusión</p>

	<p>No tener signos clínicos de virilización, Síndrome de Cushing, evidencia de deficiencia enzimática adrenal o tomar drogas que induzcan hiperandrogenismo.</p> <p>Ninguna debe tener aumento plasmático de niveles de andrógenos o historia compatible con neoplasma productor de andrógenos.</p> <p>Niveles normales de prolactina( rango de 5-25 ng/ml), ninguno de las pacientes recibió ningún tratamiento hormonal en los 6 meses previos al estudio.</p> <p>Criterios de exclusión</p> <p>No se especifica en la publicación</p> <p>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD Cuarenta y cinco mujeres (edad entre los 16-29 años)</p> <p>Tres grupos de 15 mujeres hirsutas se formaron.</p>
INTERVENCIONES	<p>Grupo1: finasteride 5mg/día,</p> <p>Grupo 2: régimen combinado de CPA 25 mg/d desde el día 1 al día 10 del ciclo menstrual ; mas 20 ug de EE cada día por 21 días</p> <p>Grupo 3: 250 mg de flutamida oral, dos veces al día.</p>
CO INTERVENCIONES VARIABLES	<p>LH</p> <p>FSH</p> <p>PROLACTINA</p> <p>17 B ESTRADIOL</p> <p>TESTOSTERONA LIBRE</p> <p>ANDROSTENIONA</p> <p>DHEAS</p> <p>DEHIDROTESTOSTERONA</p> <p>HORMONA FIJADORA DE GLOBULINAS SEXUALES</p> <p>3 ALFA DIOL G.</p> <p>FERRIMAN-GALLWAY</p>
CALIDAD DEL ESTUDIO	<p>METODO DE RANDOMIZACION</p> <p>Se utilizo la escala de valoración de hirsutismo Ferriman-Gallwey para estratificar a las pacientes antes de randomizar y así prevenir las diferencias de puntaje de la escala entre los grupos.</p> <p>Las pacientes fueron asignadas al tratamiento con una droga capaz de reducir la producción ovárica de andrógenos(CPA) o con drogas que actúen a nivel periférico bloqueando la actividad de la 5 alfa reductasa (finasteride) o los receptores antiandrogenicos.</p>

	<p>El hirsutismo se evaluo por el mismo medico, acompañado de un interobservador durante el periodo del tratamietno, los médicos no sabían que tratamiento estaban recibiendo las pacientes que evaluaban</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>Controles a los 3, 6 y 12 meses se realizaron a todos los grupos</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Los tres grupos no difirieron en edad, IMC, y datos clínicos, mientras tanto no hubo diferencias significativas al inicio en niveles hormonales</p>										
PERDIDAS	<table border="1"> <thead> <tr> <th>GROUPS</th> <th>n/N</th> <th>%</th> <th>p</th> <th>REASONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Las otras mujeres hirsutas ( 1 en el grupo del finasteride y 2 en el grupo de CPA) abandonaron el estudio por problemas personales.</td> </tr> </tbody> </table>	GROUPS	n/N	%	p	REASONS	Las otras mujeres hirsutas ( 1 en el grupo del finasteride y 2 en el grupo de CPA) abandonaron el estudio por problemas personales.				
GROUPS	n/N	%	p	REASONS							
Las otras mujeres hirsutas ( 1 en el grupo del finasteride y 2 en el grupo de CPA) abandonaron el estudio por problemas personales.											

Referencia	<p>The risk of hepatotoxicity during long-term and low-dose flutamide treatment in hirsutism.</p> <p>Dikensoy E, Balat O, Pence S, Akcali C, Cicek H.;</p> <p>Arch Gynecol Obstet. 2009 Mar;279(3):321-7. Epub 2008 Jul 8</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>1) Incidence of hepatotoxicity due to flutamide treatment in women with hyperandrogenism who received flutamide alone or in combination with oral contraceptive (OC) for 1 year in two diferent doses, 125 or 250 mg daily.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>12 meses</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural</b></p> <p>Two hundred and fourteen women, aged between 18 and 34 years, with hirsutism.</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Obstetrics and Gynecology Department of Gaziantep University were included. The study protocol was approved by the institutional Ethics Committee Clinical data including demographics, medical history of the subjects, menstrual history (onset, regularity), and history of hirsutism (onset, severity, drug therapy in preceding 6 months) were collected from each subject.</p>

## Métodos

Two hundred and fourteen patients with mean age of 20.9 +/- 2.34 years suffering from hirsutism were included in the study. Clinical data including demographics, medical history of the subjects, menstrual history (onset, regularity), and history of hirsutism (onset, severity, drug therapy in preceding 6 months) were collected from each subject.

Of these 214 women, 117 had diagnosis of polycystic ovarian syndrome (PCOS), and 97 had diagnosis of idiopathic hirsutism. Thirty age-matched (mean age 20.3 +/- 2.0 years) normal women without signs of hirsutism and with normal menstrual cycle served as control group.

Hirsutism was assessed using modiWed Ferriman– Gallwey method at the beginning and at the end of the treatment. Serum levels of luteinizing hormone (LH), follicle stimulant hormone (FSH), prolactine (PRL), estradiol (E2), androstenedion (A), testosterone (T), dehydrotestosterone (DHT), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), dehydroepiandrosterone (DHEA), 17-hydroxyprogesterone (17-P), sex hormone binding protein (SHBG), and ACTH were measured. Pelvic ultrasonography was performed for diagnosis of PCOS. Fifty-seven patients with PCOS (group 1) were given flutamide 125 mg/day + oral contraceptive. Sixty patients with PCOS (group 2) were given flutamide 250 mg/day + oral contraceptive. Forty-seven patients with IH (group 3) were given flutamide 125 mg/day alone, and 50 patients with IH (group 4) were given flutamide 250 mg alone.

Thirty women in control group (group 5) were given placebo only. ALT and AST levels were measured in the beginning of the treatment, and repeated after 3, 6, 9 and 12 months.

Contraception in the patients who were not under oral contraceptive treatment were provided by either barrier methods or intrauterine device.

### Hormonal evaluation

Peripheral venous blood was drawn from each subject after an overnight fasting between 7 and 8 a.m. The sera were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . LH, FSH, PRL, E2, A, T, DHEAS, SHBG and ACTH were measured by immunochemiluminescent method using Immulite 2000 autoanalyser and kits (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA). 17-OH (hydroxyprogesterone) was prepared by competitive immunoenzymatic colorimetric method (DiaMetra, Foligno, Italy). Free testosterone levels were calculated by using sex hormone binding globulin, total testosterone and albumin values of each subject. DHT was determined by radioimmunoassay using the laboratory developed methods [14]. Serum concentrations of DHEA were measured by plasma extraction with ethyl ether [15]. The intra and interassay variability (coefficients of variation) were: 3.7%, 6.7% for LH; 3.4%, 4.8% for FSH; 2.3%, 5.9%, for PRL; 4.3%, 6.7% for E2; 6.3%, 7.0% for 17-P; 4.1%, 5.8% for A; 8.3%, 9.1% for T; 6.8%, 8.7% for Tf; 8.9%, 12.7% for DHT; 3.8%, 4.7% for DHEA; 4.8%, 5.9% for DHEAS; 2.5%, 5.2% for SHBG; 6.8%, 8.2% for ACTH, respectively.

### Hirsutism assessment

A semi quantitative, clinical evaluation of hirsutism was also performed in these subjects by a modification of the Ferriman–Gallwey method. The hirsutism scores were obtained twice in the pretreatment period, with a 3-month interval between measurements, and subsequently at the end of the 12-month

	<p>treatment period. Patients using cosmetic measures were requested not to depilate for at least 1 month before each evaluation. All evaluations were carried out by a single investigator, blinded to the ongoing therapy (Ebru Dikensoy). The mean difference in hirsutism scores for each subject between the two baseline evaluations was 0.4 (range, 0–4.5). The patients' subjective opinion on the clinical outcome of the therapy (excellent, good, fair, or poor) was obtained. In addition, before and at the end of the treatment each woman completed a questionnaire specifying any cosmetic measures for hair removal, with details of type (plucking, waxing, shaving, bleaching, or depilatory cream), site, and frequency.</p> <p><b>Markers of hepatotoxicity</b> We used the circulating levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) as markers of hepatotoxicity. Assessments were performed at the beginning of flutamide treatment, and after 3, 6, 9 and 12 months. Circulating AST and ALT levels were measured by an autoanalyzer with spectrophotometer (Roche Hitachi Modular DP Systems, Mannheim, Germany). The upper reference limits for circulating AST and ALT were, 38 and 55 U/L, respectively, while the lower limits suggestive of hepatotoxicity are thought to be at least threefold higher. Results are expressed as mean +/- sd; minimum and/or maximum values are also provided.</p> <p><b>Statistical analysis</b> Results were analyzed by Student's t test for paired and unpaired data, Wilcoxon's rank sum test, and ANOVA. Data were expressed as the mean +/- SEM. Results were considered significant if P &lt; 0.05.</p>
<p>Participantes</p>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>A hirsutism score equal or greater than 8 was considered as abnormal. Hirsutism was assessed by one person to avoid errors. Patients enrolled to PCOS group were diagnosed as PCOS on the basis of clinical and hormonal data and on the basis of ESHRE/ASRM criteria .</p> <p>Menstrual cycle was considered as normal if the regularity was between 28 and +/- 5 days. Oligomenorrhea was diagnosed when the menses were irregular in the range between 34 and 90 days. The term secondary amenorrhea was used when the cessation of previously occurred menses was longer than 90 days.</p> <p><b>Normal subjects</b></p> <p>Thirty healthy women between 18 and 34 years of age (mean age 21.60 +/- 2.90) with normal menstrual, ovulatory (Basal Body Temperature) cycles (28+/- 5 days) and normal body mass index (BMI) (mean BMI, 23.46 +/- 1.98 kg/m<sup>2</sup>) were included as control. These women did not have any sign of hirsutism, and they were not under any treatment for at least 2 months before enrolment to the study.</p> <p><b>Criterios de exclusión</b></p>

	<p>No describe en estudio</p> <p><b>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD</b> Two hundred and fourteen women, aged between 18 and 34 years,</p> <p>Grupo 1: subjects with PCOS (n = 57) Age (year) 20.2 +/- 1.9 BMI (kg/m<sup>2</sup>) 26.2 +/- 1.8 Modified Ferriman–Gallwey score (before treatment) 14.3 +/- 0.2 Menses (irregular/regular) 45/57</p> <p>Group 2: subjects with PCOS (n = 60) Age (year) 21.2 +/- 0.1, BMI (kg/m<sup>2</sup>) 25.4 +/- 1.9 Modified Ferriman–Gallwey score (before treatment) 16.9 +/- 0.1 Menses (irregular/regular) 40/60</p> <p>Group 3: subjects with idiopathic hirsutism (n = 47) Age (year) 21.2 +/- 1.1 BMI (kg/m<sup>2</sup>) 26.2 +/- 2.1 Modified Ferriman–Gallwey score (before treatment) 13.8 +/- 2.9 Menses (irregular/regular) 0/47</p> <p>Group 4: Subjects with idiopathic hirsutism (n = 50) Age (year) 20.3 +/- 1.3 BMI (kg/m<sup>2</sup>) 25.2 +/- 1.0 Modified Ferriman–Gallwey score (before treatment) 15.2 +/- 0.2 Menses (irregular/regular) 0/50</p> <p>Control: n= 30 Age(year) 21.6 +/-2.9 BMI (kg/m<sup>2</sup>) 23.4 +/-1.98 Modified Ferriman–Gallwey score (before treatment) 7.0 +/- 0.6, Menses (irregular/regular) 0/30</p>
INTERVENCIONES	<p>Group 1: subjects with PCOS (n = 57) who received flutamide 125 mg/day + oral contraceptive (Yasmin; Schering; 21 days/month; 30 ug of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone).</p> <p>Group 2: subjects with PCOS (n = 60) who received flutamide 250 mg/day + oral contraceptive.</p> <p>Group 3: subjects with idiopathic hirsutism (n = 47) who received flutamide 125 mg/day alone.</p> <p>Group 4: Subjects with idiopathic hirsutism (n = 50) who received flutamide 250 mg alone.</p> <p>Control: n=30 Placebo</p>
CO INTERVENCIONES VARIABLES	<p>Hirsutism was assessed using modiWed Ferriman– Gallwey method at the beginning and at the end of the treatment. Serum levels of luteinizing hormone (LH), follicle stimulant hormone (FSH), prolactine (PRL), estradiol (E2), androstenodion (A), testosteron (T), dehydrotestosterone (DHT), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), dehydroepiandrosterone (DHEA), 17-hydroxyprogesterone (17-P), sex hormone binding protein (SHBG), and ACTH were measured. circulating levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) as markers of hepatotoxicity. Assessments were performed at the beginning of flutamide treatment, and after 3, 6, 9 and 12 months. The upper reference limits for circulating AST and ALT were, 38 and 55 U/L,</p>

	respectively.										
CALIDAD DEL ESTUDIO	<p>METODO DE RAMDOMIZACION</p> <p>No describe</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>ALT and AST levels were measured in the beginning of the treatment, and repeated after 3, 6, 9 and 12 months.</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Las pacientes iniciaron con valores similares de</p>										
PERDIDAS	<table border="1"> <thead> <tr> <th>GROUPS</th> <th>n/N</th> <th>%</th> <th>p</th> <th>REASONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">No describen perdidas en el estudio</td> </tr> </tbody> </table>	GROUPS	n/N	%	p	REASONS	No describen perdidas en el estudio				
GROUPS	n/N	%	p	REASONS							
No describen perdidas en el estudio											
Resultados	<p><b>Tolerability</b> Two patients in Group 1 and one patient in Group 2 complained of diarrhea without causing dehydration and spontaneous regression occurred after the first week of the hirsutism therapy. Three patients in Group 2 and one patient in Group 4 complained of nausea that also was spontaneously regressed after the first day of the hirsutism therapy.</p> <p><b>Hirsutism</b> Modified Ferriman–Gallwey scores showed significant improvements in group 2 and group 4 when taken at 250 mg/day flutamide +/- oral contraceptive, without statistically significant differences among groups (12.0 +/- 1.2 vs. 14.3 +/- 0.2, 13.2 +/- 0.2 vs. 16.9 +/- 0.1, 11.06 +/- 2.9 vs. 13.8 +/- 2.9, 12.9 +/- 1.7 vs. 15.2 +/- 0.2, 7.0 +/- 0.6 vs. 6.9 +/-1.0). Patients' self-evaluations of clinical outcome at the end of the study were also consistent with changes in hirsutism score.</p> <p><b>Clinical and endocrine features</b> All groups showed similar characteristics on baseline. The frequency of menstrual irregularities was higher in groups 1 and 2, but this was not statistically significant. After treatment there were significant reduction of serum dehydroepiandrosterone sulfate level, and free testosterone level in the groups 1 and 2. Women with IH and placebo did not show any changes in endocrine parameters.</p> <p><b>Hepatotoxicity</b> The results were normal at baseline. None of the subjects had AST or ALT levels &gt;45 U/L during flutamide treatment. Thus, there was no evidence for hepatotoxicity in any of the 214 hyperandrogenic girls or young women on low-dose flutamide for 1 year.</p>										
Notas/comentarios	Flutamide (2-methyl-N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl) phenyl] propanamide) is a nonsteroidal antiandrogen which behaves as a										

competitive agonist of the androgen receptors [17]. On the other hand, some of the previous reports have suggested that flutamide reduces an androgen synthesis and/or increases its metabolism to inactive androgens. Treatment with flutamide reduces circulating levels of androgens, triglycerides, and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol in adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism, however, it does not restore menstrual cyclicity. Therefore, an oral contraceptive was added to treatment in Groups 1 and 2 in the present study. In the past, flutamide has been used mainly for the treatment of prostate cancer. Treatment with a dose range of 750–1,500 mg/day flutamide may rarely cause hepatotoxicity (less than 0.5% of the subjects). However, the hepatotoxicity occurring due to flutamide is a fatal side effect, and usually occurs within 3 months of the treatment). The mechanism of hepatotoxicity due to flutamide treatment is not clear. It is previously suggested that hepatotoxicity occurs due to biotransformation of flutamide into electrophilic metabolites by cytochrome P450s (CYPs) [19]. The reactive metabolites likely bind to microsomal proteins, leading to either toxic or immune hepatitis in patients. Hart and Stricker [20] speculated that the cholestatic hepatitis associated with flutamide in their patient might have been caused by testosterone-mediated cholestasis, but repeated eosinophilia levels of 10–16% were also compatible with an immunologic type of reaction. Moller and colleagues [21] suggested that the hepatic injury in their two patients was idiosyncratic, possibly due to interference with metabolic processes in the hepatocytes, destruction of cells through a toxic effect on essential structures, or induction of an immunologic reaction leading to necrosis and cholestasis.

In the present study, significant reduction in serum DHEA-S and free testosterone level was found after treatment with flutamide plus OC. The previous data on the effects of flutamide to serum levels of adrenal androgens is conflicting [22]. On the other hand, OC treatment decreases serum free testosterone concentrations as a result of both inhibition of LH secretion and an increase in SHBG production [23]. Therefore, we can speculate that the significant reduction of serum DHEA-S and free testosterone levels in the present study might be due to either combined effect of flutamide and OC or OC alone rather than that of flutamide alone.

We also found that flutamide in a dosage of 250 mg causes a significant improvement in the hirsutism scores regardless of the combination therapy with OC. Therefore, we suggest that flutamide is more effective in the treatment of hirsutism in subjects with PCOS when given in a dosage of 250 mg either with or without OC. Venturoli et al. [22] showed that four patients receiving 250 mg/day flutamide for hirsutism had transient elevations in AST and ALT levels. Recently, ultra low dose of flutamide (62.5 mg/day) has been tried in subjects with PCOS to maintain antiandrogenic action while avoiding its hepatotoxicity [24]. The key finding in the latter studies was that the addition of ultra low dose flutamide to a combination of metformin plus an oral contraceptive confers additive benefit on multiple PCOS markers. The treatment duration was limited to 3–9 months in those reports. In the present study, none of the subjects receiving flutamide in a dose range of 125 and 250 mg per day had increased AST or ALT levels compared to baseline during the study period for 1 year. Ibanez et al. [11] conducted a study in 190 hyperandrogenic women to show whether longer duration of the treatment with

	<p>Xutamide causes hepatotoxicity. Flutamide has been given for up to 54 months. Some of the patients have initially received a higher dose (125 or 250 mg), then have switched to the ultra low dose (62.5 mg/day). Some of the patients received the ultra low dose from the beginning, and they remained in the same dose during the study period.</p> <p>The hepatotoxicity was monitored by serum ALT and AST levels. They reported that none of the patients had hepatotoxicity.</p> <p>In the present study, authors aimed to show once again whether using Xutamide in different doses for 1 year causes hepatotoxicity. The results of the present study were in accordance with the previous study by Ibanez et al. [11].</p> <p>In the present study, the hepatotoxicity was monitored by serum levels of AST and ALT as suggested by the earlier studies [19–22, 25]. It has been reported that elevated ALT levels in subjects receiving Xutamide was associated with the past history of liver disorders. Whatever the mechanism may be, the revised manufacturer's labeling states that 'since transaminase abnormalities, cholestatic jaundice, hepatic necrosis, and hepatic encephalopathy have been reported with the use of Xutamide, periodic liver tests should be considered'.</p> <p>In conclusion, the results of this study showed that Xutamide alone or in combination with oral contraceptive does not cause hepatotoxicity, monitored by serum levels of AST and ALT in a dose range of 125 to 250 mg per day for up to 1 year.</p>
--	---

Referencia	<p>Long-term safety and tolerability of flutamide for the treatment of hirsutism.</p> <p>Castelo-Branco C, Moyano D, Gómez O, Balasch J ; Fertil Steril. 2009 Apr;91(4):1183-8. Epub 2008 Mar 12.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>Prospective observational study.</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>7) evaluate the long-term safety and tolerability of flutamide therapy for hirsutism</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>January 2000 and January 2007.</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural</b></p> <p>After institutional review board approval, a total of 93 women with moderate to severe hirsutism were asked to participate in this prospective study, which spans the time period from January 2000 to January 2007.</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Institut Clinic of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Faculty</p>

	<p>of Medicine-University of Barcelona, Hospital Clinic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain</p>
<p>Métodos</p>	<p>Among the 93 patients assessed for eligibility, 10 patients did not fulfill the inclusion criteria. Thus, 83 patients were considered for the intention-to-treat (ITT) analysis. Before obtaining written consent, teratogenicity and other risks were emphasized. Combined oral contraceptives during the follow-up were indicated to avoid pregnancies in sexually active patients (n = 58). Since higher doses of antiandrogens are related to an increased risk of adverse effects and are not much more effective than lower doses for the treatment of hirsutism, the patients in this study received a single oral dose of 250 mg of flutamide daily (Grisetin, Ipsen Pharma S.A., Barcelona, Spain); those who were sexually active also received an oral hormonal contraceptive containing 0.020 mg of ethinyl estradiol and 0.15 mg of desogestrel (Suavuret; Organon, Sant Boi, Barcelona, Spain). The patient baseline characteristics were similar for both groups of women. Each patient was evaluated before inclusion and after 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, and 84 months.</p> <p><b>Methods</b></p> <p>The main variables of the study were safety and tolerability of flutamide assessed by the appearance of adverse events. Additionally, other variables related to tolerability, acceptance, safety, and efficacy were recorded as explained below.</p> <p><b>Tolerability</b></p> <p>Tolerability was determined by the patients' completion of questionnaires at months 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, and 84. Self-perception of therapeutic effect was evaluated with a visual analogic scale (VAS; 100 mm line with end anchors) rating from 0 (absolutely dissatisfied) to 10 (highly satisfied) and with a verbal rating scale as follows: very satisfied, somewhat satisfied, neither satisfied nor dissatisfied, somewhat dissatisfied, and very dissatisfied. Additionally, patients were asked if they would recommend this treatment to others.</p> <p><b>Adverse Event Monitoring</b></p> <p>An adverse event was defined as any unfavorable or unintended sign or symptom, regardless of its relationship with the study drug, presented or reported by the subject after screening and up to the end of the follow-up. Each patient was carefully monitored for adverse events, including clinical and laboratory test abnormalities considered by the investigator to be clinically relevant. The investigator inquired about adverse events from the patient and recorded those that were indicated. Each adverse event was assessed for its seriousness, intensity, and causal relationship to the drug studied. All the adverse events that presented any inconsistency in terms of date correlation with flutamide intake were considered to be possibly unrelated to the study drug. Additionally, adverse events that appeared in patients taking other treatments simultaneously were assumed to be not clearly related to flutamide alone. The possible causality was determined by the investigator reviewing the clinical data from each patient.</p> <p><b>Efficacy</b></p> <p>Hirsutism grading and the effect of flutamide therapy on hair growth was estimated by assessing the hirsutism score per the Ferriman-Gallwey scale (27), with the normal range being considered %8. All evaluations were made by the same clinician, who was trained in gynecological endocrinology.</p>

	<p><b>Laboratory Analysis</b>  A hormonal profile was assessed for diagnostic purposes at inclusion that comprised serum levels of LH, FSH, PRL, E2, androstenedione, T, sex hormone-binding globulin (SHBG), free T index ([total T (ng/dL) <math>\div</math> 0.0347/SHBG (nM/mL)] <math>\div</math> 100), 17<math>\alpha</math>-hydroxiprogesterone, and dehydroepiandrosterone sulphate. For assessment of liver and lipid profiles, venous blood samples were taken at baseline and on each follow-up visit. After fasting and refraining from smoking for 10 hours and no alcohol intake for 24 hours, blood samples were taken between 8:00 and 10:00 A.M. After 20 minutes of rest, blood was collected in tubes containing K2-ethylenediaminetetraacetic acid. Within 1 hour after collection, plasma was separated by centrifugation at 1800 <math>\times</math> g and 20 <math>\times</math> C for 10 minutes. Plasma was divided into aliquots and stored until analysis. Normal ranges and coefficients of variation have been previously described elsewhere (27).</p> <p><b>Statistical Analysis</b>  For the study of efficacy, safety, and tolerance, patients who completed all the visits (full analysis set) and patients under ITT were considered. An ITT analysis was carried out to evaluate the efficacy and safety of the drug. In this analysis, all the cases with initial laboratory values were included. In the case of lost values, the last observation carried forward procedure was used, assigning to all the lost values of an individual the previous values observed. Changes in the Ferriman-Gallwey score were assessed at the different intervals of time by three-way analysis of variance (ANOVA; subject, treatment, and visit) and a Scheffé multiple-comparison approach. Incidence of adverse events and the patient self-perception of efficacy were analyzed with the <math>\chi^2</math>-test of Friedman analysis.</p> <p>For the comparison of laboratory parameters in the different intervals of time, three-way ANOVA was used. The Bartlett test was used to assess the normal distribution of the parameters. All significance tests were two tailed. P&lt;.05 was considered statistically significant. Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences software, version 12.0 (SPSS Inc., Chicago).</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>Ferriman-Gallwey hirsutism score &gt;12 and the absence of any of the following: contraindication for the use of hormonal contraceptives, iatrogenic hirsutism, ovarian or adrenal neoplasia, prolactinoma, Cushing's syndrome, congenital adrenal hyperplasia, diabetes mellitus, and thromboembolic disease.</p> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <p>In addition, patients who had received any drug therapy for hirsutism over the last 6 months were also excluded.</p> <p><b>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD</b> 83 patients were considered for the intention-to-treat (ITT) analysis</p> <p>Grupo 1 : (n = 27)</p> <p>Grupo 2: (n = 56)</p> <p>Age, years 26.3 +/- 7.41</p>

	<p>Body mass index, kg/m<sup>2</sup> 22.2 +/- 3.30</p> <p>Weight, kg 59.5 +/- 9.49</p> <p>Height, cm 163.6 +/- 5.80</p> <p>Ferriman-Gallwey score at baseline 20.23 +/- 5.53</p> <p>Other hyperandrogenic symptoms, %:</p> <p>Amenorrhea/oligomenorrhea 48.1</p> <p>Acne 19.3</p> <p>Androgenetic alopecia 9.63</p> <p>Basal hormone parameters:</p> <p>LH, mIU/mL 13.10 +/- 11.6</p> <p>FSH, mIU/mL 6.75 +/- 7.1</p> <p>Androstenedione, ng/dL 315.37 +/- 109.7</p> <p>T, ng/mL 58.76 +/-24.6</p> <p>Free T index, % 7.57 +/- 4.0</p> <p>DHEAS, mg/mL 3.39 +/- 1.3</p> <p>Sex hormone-binding globulin, nmol/L 41.36 +/- 41.7</p>
INTERVENCIONES	<p>Grupo 1: flutamide 250 mg/day alone</p> <p>Grupo 2: combined flutamide 250 mg/day with a fixed dose of an oral contraceptive containing 0.020 mg of ethinyl estradiol (EE) and 0.15 mg of desogestrel</p>
CO INTERVENCIONES VARIABLES	<p>Adverse events, safety, tolerability and efficacy were assessed every 6 months during the follow-up. Liver and lipid profiles were also recorded.</p>
CALIDAD DEL ESTUDIO	<p>METODO DE RAMDOMIZACION</p> <p>After institutional review board approval, a total of 93 women with moderate to severe hirsutism were asked to participate in this prospective study, which spans the time period from January 2000 to January 2007.</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>Each patient was evaluated before inclusion and after 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, and 84 months.</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p>

	The patient baseline characteristics were similar for both groups of women.
PERDIDAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Of the 93 patients who were asked to participate in the study, 10 did not fulfill inclusion criteria and were not considered for the analysis.</li> <li>• Two of 12 subjects voluntarily abandoned the study to attempt pregnancy.</li> <li>• 12.04% required the interruption of flutamide administration, and 12.04% voluntarily abandoned the study (60% with a possible/probable relationship with the study drug).</li> </ul>
Resultados	<p>There were no differences between patients treated with flutamide alone or in combination with oral contraceptives. Thus, the results of treatment were pooled for analysis and data extraction. Thirty-nine women dropped out during follow-up. Thus, of the finally evaluable women, 44 were in the completers' sample group. The vast majority of the women (93.6%) were less than 40 years of age. There were no significant differences in the distribution of baseline characteristics between completer and noncompleter populations and between flutamide alone and flutamide plus hormonal contraceptives (data not shown).</p> <p><b>Efficacy</b>  Flutamide alone and flutamide associated with an oral contraceptive showed a significant progressive decrease in hirsutism after 6 months of treatment compared with basal values (<math>P &lt; .001</math>). At 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, and 84 months of treatment, the mean baseline hirsutism in the patients receiving flutamide alone significantly decreased by 36.8%, 45.5%, 48.3%, 49.9%, 51.1%, 51.9%, 51.1%, and 49.5%, respectively, while in patients being treated with flutamide plus hormonal contraceptives these values decreased by 38.8%, 46.6%, 48.8%, 50.6%, 51.9%, 52.3%, 53%, and 53.3%, respectively. No differences were detected between the two groups during the 84 months of follow-up. The patient self-perception of therapeutic efficacy at 6 months was high since 73.5% (<math>n = 61</math>) of the subjects expressed that they were very satisfied with the effects of treatment on hirsutism, 15.66% (<math>n = 13</math>) expressed that they were somewhat satisfied, and 10.84% (<math>n = 10</math>) expressed that they were neither satisfied nor dissatisfied. No women reported dissatisfaction of any type. Of the 44 women who were contacted at the end of follow-up, 40 were surveyed with additional questionnaires on satisfaction. When this subset was interrogated on satisfaction with the therapy, 85% (<math>n = 34</math>) referred to a satisfaction degree of 8, with the lowest rating being 6 (on a 10-point VAS). At 6 months, most of the women (85.54%; <math>n = 71</math>) had already recommended this therapy for hirsutism to others.</p> <p><b>Adverse Events and Tolerability</b>  Of the 83 women involved in the safety and tolerability study, 34 patients (40.96%) presented one or more adverse events during follow-up. When analyzing the adverse events with established causality in the patients treated with flutamide, alone or with other drugs simultaneously, 28 patients (33.73%) showed at least one</p>

	<p>adverse event that was possibly related to the study drug. In patients treated with flutamide alone, eight (32%) presented at least one adverse event that was clearly associated with flutamide. Among adverse events, abdominal pain (14.45%), flatulence (18.07%), nausea (10.84%), vomiting (9.63%), diarrhea (6.02%), dry skin (12.04%), and headache (10.84%) were the most frequent. In one case of back pain, nephrolithiasis was diagnosed during flutamide alone therapy. As expected, weight gain and headache were more frequent among women also taking hormonal contraceptives. Of a total of 97 adverse events, 18.07% required additional treatment, 12.04% required the interruption of flutamide administration, and 12.04% voluntarily abandoned the study (60% with a possible/probable relationship with the study drug). With regard to systems or organs, the most frequent adverse events were gastrointestinal (62.88%), metabolic (13.40%), nervous system (11.34%), and skin disorders (10.30%).</p> <p><b>Safety Laboratory Parameters</b>  Transaminases significantly increased in one patient in the flutamide alone group and in another patient in the flutamide plus hormonal contraceptives group. In the latter group, one case of acute fatty liver (steatosis) was diagnosed, requiring hospital admission. Overall, no significant changes were detected in mean transaminase levels. Total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, and apolipoprotein A and B remained unchanged in the flutamide alone group and, as expected, significantly increased in the flutamide plus oral hormonal contraceptives group (data not shown).</p>
Notas/comentarios	<p>The goal of the present case-series study was to register data on the safety and tolerance of long-term flutamide use in the normal clinical practice. The use of a drug that blocks the androgen receptor for the treatment of hirsutism appears to be a logical choice since most of the symptoms can be explained by an increased androgen action on receptors, from increased circulating levels of androgens or increased sensitivity of androgen receptors to normal levels of circulating androgens (28, 29). Flutamide, a nonsteroidal antiandrogenic drug, is one of the most recent androgen blockers used for hyperandrogenism therapy because of its efficacy and good tolerability (15, 24). Data on flutamide efficacy are quite homogeneous, and our data showing reductions in the Ferriman- Gallwey hirsutism scores are in agreement with previous studies on flutamide (15, 23, 25, 30). This study, therefore, provides additional evidence of the efficacy of flutamide in the treatment of hirsutism either alone or combined with oral contraceptives. Moreover, the improvement in hirsutism scores was maintained along the whole 84-month period. Flutamide acts by obstructing hair growth and reducing hyperandrogenic symptoms (15). Its action on androgen receptors occurs at a peripheral level (directly blocking the androgen receptor) (24, 31) or by inhibiting androgen activity at various levels (32, 33).</p> <p>In spite of being potentially useful for hirsutism treatment, the current study shows that flutamide is associated with a remarkable incidence of adverse effects. This high number of adverse effects is in agreement with extensive reviews (29, 34) and clinical studies (24, 26) that report that the incidence of adverse effects after treatment with flutamide is similar to that observed with other antiandrogens. Actually, 10 of the women</p>

(12.04% of the entire sample) dropped out due to intolerance, and another 10 women presented adverse effects that required discontinuation of drug administration. On analyzing the risk of adverse effects on liver function associated with flutamide, our series showed an incidence of hypertransaminasemia similar to that of other studies (24, 26). In the present study, one patient was diagnosed with acute steatosis.

Severe liver dysfunction has rarely been documented in patients treated with flutamide, even though cases of fulminant liver failure have been described. A few cases have also been reported among patients with hirsutism being treated with flutamide (17–19, 21, 35). The mechanisms responsible for severe acute hepatotoxicity during treatment with flutamide are unknown, although an idiosyncratic metabolic mechanism affecting mitochondrial dysfunction seems to be implicated (16, 17) since this adverse reaction does not seem to be dependent on the patient's age, therapeutic indication, or the dose prescribed (36). The potential hepatotoxicity of flutamide should be kept in mind when considering the use of this treatment. Serial liver function tests should probably be mandatory during the first months of flutamide therapy and with prompt discontinuation of the drug if there is an increase of transaminase levels to avoid progression of possible liver injury.

Some investigators have reported a similar efficacy but with a lower rate of side effects with lower doses (24). In addition, Ibanez and coworkers have also reported the efficacy of ultralow doses (62.5 mg of flutamide) with the addition of insulin sensitizers (11, 14). For these reasons, evaluation of long-term efficacy and tolerability with lower doses of flutamide are required.

Satisfaction is a very subjective albeit desirable concept in the practice of medicine. This is, to our knowledge, the first study assessing patient satisfaction with flutamide for hirsutism. In previous reports on flutamide used for other indications (37), patient quality of life was similar to that observed in the general population and significantly better than that in untreated subjects. In the present series, 73.5% of women that had received flutamide felt very satisfied with the therapy at 6 months, and the remaining women graded their response to the procedure as being somewhat satisfied or neither satisfied nor dissatisfied, and no one reported dissatisfaction of any type. In addition, among the subjects who remained on flutamide at the 84th month, nearly nine out of 10 women felt very satisfied with the results of the treatment, while the others graded the treatment with 6–9 points out of 10. Many aspects are related to satisfaction, with the most important being the speed of the efficacy of flutamide against hair growth. The efficacy and the high grade of personal satisfaction with the procedure are essential for acceptance and are what persuade women to recommend this treatment to their friends and relatives.

In conclusion, the results of this long-term follow-up study on the effects of flutamide in hirsute women further support previous short-term reports suggesting the efficacy of this drug but demonstrate its frequent association with adverse effects leading to poor treatment compliance.

Referencia	Low-dose flutamide-metformin therapy reverses insulin resistance and reduces fat mass in nonobese adolescents with ovarian hyperandrogenism.
------------	--

	<p>Ibáñez L, Ong K, Ferrer A, Amin R, Dunger D, de Zegher F.  PMJ Clin Endocrinol Metab. 2003 Jun;88(6):2600-6.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>Estudio piloto open-labeled study</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>1) evaluating a low-dose combination of flutamide and metformin on body composition, endocrine-metabolic status, including GH and gonadotropin secretion, and ovulation rate in adolescent girls with hyperinsulinemic ovarian hyperandrogenism.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>12 meses</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>We studied 30 teenage girls (age, 15.8 +/- 0.3 yr; range, 13.6–18.6 yr), who were 3–8 yr beyond menarche and were either not at risk of pregnancy or using nonhormonal contraception.</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>The study was conducted in Barcelona, with approval by the hospital's Institutional Review Board, informed consent from parents and/or girls, and assent from minors . Endocrinology Unit (L.I., A.F.), Hospital Sant Joan de De'u, University of Barcelona, Barcelona 08950, Spain; Department of Pediatrics (R.A., D.D.), University of Cambridge, Cambridge CB2 2QQ, United Kingdom; and Department of Pediatrics (F.d.Z.), University of Leuven, 3000 Leuven, Belgium.</p>
Métodos	<p>In an open-labeled 12-month study, each subject underwent a 9-month treatment phase and a 3-month off-treatment phase.</p> <p>Endocrine-metabolic assessment  Fasting glucose, insulin, LH, FSH, SHBG, dehydroepiandrosteronesulfate (DHEAS), estradiol, testosterone, androstenedione and lipid profile were measured at baseline and at 3-month intervals until the 12<sup>th</sup> month. Insulin secretion and sensitivity were calculated from fasting glucose and insulin levels using the homeostasis model assessment (HOMA; Refs. 37 and 38). Blood count and liver and kidney function test were also performed after 1, 3, and 6 months on treatment, as additional safety variables. Ferriman-Gallwey scores were performed by a single investigator every 3 months.</p> <p>A subgroup of eight girls consented to additional measurement of serum IGF-I and IGF binding protein (IGFBP)-1 concentrations, and LH, FSH, and GH levels during an overnight profile (20-min sampling from a peripheral vein, from 2100 h until 0900 h) on two occasions (before treatment, and after 6 months on treatment). Hormonal assessments were performed either in the follicular</p>

phase (d 3–7) of the menstrual cycle or after 2 months of amenorrhea.

Baseline hormone levels were compared with published reference data of an age- and pubertal stage-matched population (39, 40).

Healthy age- and BMI-matched postmenarcheal siblings of type 1 diabetic children (n=7; age, 15.5 yr; BMI, 18.9 kg/m<sup>2</sup>; height sd score, 0.26) provided control data for overnight GH, LH, and FSH. All had normal HbA1c levels and were islet cell antibody negative.

**Ovulation assessment**

Ovulation was assessed by measuring serum progesterone concentration, weekly for a consecutive 4 wk, before treatment, after 6 and 9 months on treatment and, in group 2, after 3 months off treatment.

Ovulation was post factum identified by serum progesterone concentration more than 8 ng/ml in a sample obtained 5–8 d before menses (9).

**Waist to hip ratio**

Waist circumference was measured by tape measure at the level of the umbilicus during end-expiration to the nearest 0.5 cm. Hip circumference was measured at the level of maximal antero-posterior excursion. Each was measured three times, and the medians were used to calculate waist to hip ratio.

**Body composition**

Body composition was assessed by dual-energy x-ray absorptiometry with a Prodigy Lunar Corp. (Madison, WI) coupled to Lunar Corp. software (version 3.4/3.5; Ref. 41). Absolute (kg) and relative (%) whole body fat and lean mass were assessed, as well as fat content in the abdominal region, which was defined as the area encompassed between the dome of the diaphragm (cephalad limit) and the top of the greater trochanter (caudal limit) (42). The total radiation dose for each examination was 0.1 mSievert. The coefficients of variation (CV) for scanning precision, calculated from 30 consecutive scans of an external phantom (Hologic, Inc., Waltham, MA), were 2.0% and 2.6% for fat and lean body mass, respectively (43). The intraindividual CV for abdominal fat mass was 0.7%.

**Hormone assays**

Serum glucose was measured by the glucose oxidase method.

Immunoreactive insulin was assayed by immunoassay microparticles X (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA). Intraassay and interassay CV were 4.7% and 7.2%, respectively.

LH, FSH, and progesterone were measured by immunochemiluminiscence (IMMULITE 2000, Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA); CV were 3.5% and 5.0% for LH, 4.6% and 6.3% for FSH, and 7.8% and 8.5% for progesterone.

Serum testosterone, 17-hydroxyprogesterone, androstenedione, estradiol, SHBG, and DHEAS levels were assayed as described (11). IGF-I concentrations

were measured in ethanolic extracts by ELISA (Diagnostic Systems

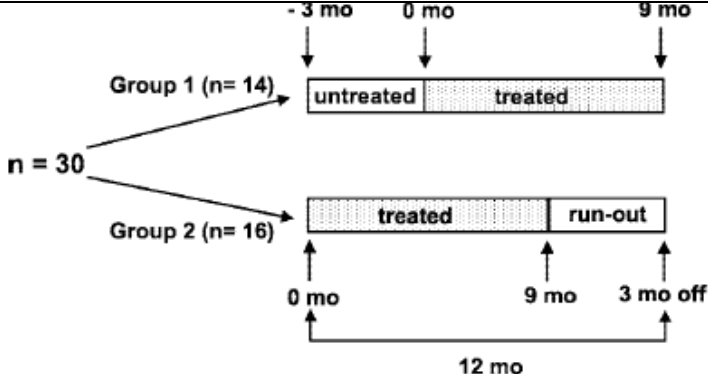
Laboratories, Inc., Tooting, London, UK); assay sensitivity was 0.03

ng/ml; intraassay and interassay CV were 4.5% and 6.5%, and 8.8% and 4.8%, at 48.4 and 170 ng/ml.

Plasma IGFBP-1 levels were measured by ELISA (Diagnostic Systems Laboratories, Inc.); assay sensitivity was 0.25 ng/ml. Intraassay and interassay CV were 6.1% and 5.3%, and 10.4% and 5.1%, at 7.0 and 48.4 ng/ml.

In overnight profile serum samples, LH and FSH were measured by RIA, using standards first IRP 68/40 and first IRP 78/549,

	<p>respectively. For both assays, the lower limit of sensitivity was 0.8 U/liter, and interassay CV less than 10%. For LH, the intraassay CV was 8.3% and 10% at 2.4 and 15.0 U/liter; and for FSH, 10.3% and 7.3% at 2.8 and 14.9 IU/liter. GH was measured by immunoradiometric assay (44). Samples were kept frozen at -20 C until assay.</p> <p>Calculations and statistics</p> <p>Pulsatility of overnight hormone secretion was assessed by Pulsar. This program detects pulses as deviations based on height and duration from a smoothed detrended baseline, using the assay sd as a scale factor.</p> <p>The following parameters were calculated: baseline, mean, maximum and mean peak amplitude, number of pulses per 12 h, as previously described (44).</p> <p>Anthropometric data and hormonal results are expressed as mean ± sem. Paired two-sided t tests were used for comparisons; P values &lt;0.01 were considered significant.</p>
<p>Participantes</p>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>1) hyperinsulinemia on a standard 2-h oral glucose tolerance testing, defined as peak serum insulin levels more than 150 U/ml (29) and/or mean serum insulin more than 84 mU/liter (29, 30);</p> <p>2) ovarian hyperandrogenism as defined by a- or oligo-menorrhea (duration of menstrual cycles &gt; 45 d) and/or hirsutism (Ferriman and Gallwey score &gt; 8; Ref. 31); elevated serum androstenedione, total testosterone, and/or free androgen index (testosterone X 100/SHBG) (32); and 17-hydroxyprogesterone hyperresponse (&gt; 160 ng/dl) to GnRH agonist (leuprolide acetate, Procrin, Abbott, Madrid, Spain; 500 µg sc; Ref. 33).</p> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <p>body mass index (BMI) more than 25 kg/m<sup>2</sup>; thyroid dysfunction, Cushing's syndrome, hyperprolactinemia; glucose intolerance (34); family or personal history of diabetes mellitus; late-onset congenital adrenal hyperplasia (35, 36); intake of medication known to affect gonadal or adrenal function, or carbohydrate or lipid metabolism; abnormal blood count or serum electrolytes; and abnormal results in screening tests for liver and kidney function.</p> <p><b>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD</b> 30 teenage girls (age, 15.8 ± 0.3 yr; range, 13.6–18.6 yr),</p> <p>Grupo 1: pretratamiento n=14</p> <p>Grupo 2: postratamiento n= 16</p>
<p>INTERVENCIONES</p>	

	 <p><b>FIG. 1. Study design.</b> Groups 1 and 2 were assembled by randomization.</p> <p>Grupo 1: pretratamiento n=14</p> <p>Grupo 2: postratamiento n= 16</p> <p>During the 9-month treatment phase, all girls received daily flutamide (125 mg/d) and metformin (1275 mg/d).</p>
<p>CO INTERVENCIONES VARIABLES</p>	<p>BMI (kg/m<sup>2</sup>) 21.4 □ 0.3</p> <p>Ferriman-Gallwey score □8</p> <p>Waist circumference (cm) 67.3 □ 0.9</p> <p>Waist/hip ratio 0.717 □ 0.008</p> <p>Ovulatory/anovulatory</p> <p>HOMA S (%) 78 □5</p> <p>SHBG (□g/dl) 1.9 □ 0.1</p> <p>Testosterone (ng/dl) 31 □ 3</p> <p>Androstenedione (ng/dl) 126 □ 14</p> <p>DHEAS (□g/dl) 133 □ 15</p> <p>LDL cholesterol (mg/dl) 70 □ 5</p> <p>HDL cholesterol (mg/dl) 62 □5</p> <p>Triglycerides (mg/dl) 61 □4</p> <p>BMD (gr/cm<sup>2</sup>) 1.08 □ 0.02</p> <p>Total fat mass (kg) 13.3 □ 1.3</p> <p>Abdominal fat mass (kg) 2.3 □ 0.</p> <p>Lean body mass (kg)</p>
<p>CALIDAD DEL</p>	<p>METODO DE RAMDOMIZACION</p>

ESTUDIO	<p>At start of study, timing of the off-treatment phase in each subject was randomized to:</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>composition was assessed by dual-energy x-ray absorptiometry; endocrine-metabolic state and ovulation rate were screened every 3 months. Insulin sensitivity was assessed by homeostasis model assessment (HOMA). Overnight GH and LH profiles were obtained pretreatment and after 6 months on treatment (n = 8). Over the 3-month pretreatment control phase (n = 14) all study indices were unchanged.</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Las pacientes tenían iguales características al inicio del estudio</p>										
PERDIDAS	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="480 801 603 831">GROUPS</th> <th data-bbox="667 801 719 831">n/N</th> <th data-bbox="778 801 799 831">%</th> <th data-bbox="858 801 874 831">p</th> <th data-bbox="954 801 1086 831">REASONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="480 864 1268 893">No describen perdidas en el estudio</td> </tr> </tbody> </table>	GROUPS	n/N	%	p	REASONS	No describen perdidas en el estudio				
GROUPS	n/N	%	p	REASONS							
No describen perdidas en el estudio											
Resultados	<p>Over the 3-month pretreatment control phase (n = 14), all study indices were stable.</p> <p>At start of treatment (0 months), all study variables were comparable in the two randomized subgroups.</p> <p>Flutamide-metformin treatment was followed by swift and persisting decreases in hirsutism score, fasting insulin, and serum androgens, and by a less atherogenic lipid profile (all P &lt; 0.0001 within 3 months). Before treatment, the fraction of ovulatory girls was 7%; this increased to 67% after 6 months, and to 87% within 9 months on flutamidemetformin.</p> <p>There was no change in body weight or BMI on treatment, but waist circumference and waist-hip ratio decreased; on dual-energy x-ray absorptiometry we detected a 10% decrease in total body fat, including a preferential 20% loss of abdominal fat; unexpectedly, a consistent increase in lean mass was observed, so that the initial 2 kg deficit in lean mass was recovered after 9 months on treatment (all P &lt; 0.0001). Interestingly, these indices of body composition were still improving after 9 months, although all endocrinometabolic parameters had already reached their improved steady state level after 3–6 months on treatment. By 3 months post treatment, most indices significantly rebounded toward pretreatment values, confirming that changes were treatment related but also indicating the persistence of an underlying endocrine skew.</p> <p>GH-gonadotropin pulsatility data before and after 6-month treatment in eight subjects. Compared with controls, study girls had higher mean, maximum, and baseline overnight GH levels, increased GH pulse amplitude, elevated serum IGF-I levels, and a trend toward lower IGFBP-1. These abnormalities were no longer apparent after 6 months on treatment.</p>										
Notas/comentarios	<p>In girls with hyperinsulinemic hyperandrogenism, combined low-dose androgen-receptor blockade and insulinsensitization therapy strikingly improved not only the endocrine-metabolic state but also their body shape and body composition. This occurred without altering total body</p>										

weight, and the broad spectrum of changes was reversed within 3 months of discontinuing treatment.

The improvements in endocrine-metabolic abnormalities in these teenage girls were similar in magnitude to those recently reported in young women using the same combination, but on a higher flutamide dose (16). Low-dose flutamide monotherapy is less likely to be associated with hepatotoxicity and can maintain the improvements in hirsutism score and serum androgen levels that have been induced by a higher flutamide dose; however, neither dose on its own consistently changes menstrual cyclicity or ovulation rate (16, 45). Our current results suggest that flutamide 125 mg/d is an effective and safe starting dose to treat hyperinsulinemic hyperandrogenism, provided it is combined with insulin sensitization therapy. Combined treatment has a stronger pathophysiological basis, and is also more cost effective than high-dose flutamide in monotherapy.

As previously described (16), combination therapy impressively increased ovulation rates, which rapidly reversed off flutamide-metformin. The major effect has been attributed to metformin (16), used either in monotherapy or adjuvant to gonadotropins and clomiphene citrate in older PCOS women with subfertility (9, 10, 46, 47). Effectiveness is thought to result mainly from improvement in insulin sensitivity, leading to decreased ovarian androgen production and enhanced follicular development (9, 46). In addition, metformin might directly inhibit theca-cell androgen production (48).

Studies on the hypothalamic-pituitary function of nonobese adolescents with ovarian hyperandrogenism are scarce. Disorderly amplified LH pulsatility and orderly augmented GH secretion have been reported (27, 28, 49). Compared with controls, the adolescents we studied had elevated pulsatile GH levels, which normalized on treatment. The GH hypersecretion could relate to increased estrogen, aromatizable androgen, or insulin availability (28) and appear to be functionally relevant as IGF-I levels were also raised. This apparent increase in the setpoint of the somatotrophic axis may reflect earlier programming by fetal growth restraint followed by postnatal catch-up growth, a sequence that is sometimes part of the ontogeny of ovarian hyperandrogenism (50, 51).

The results of this pilot study indicate that excess central fat in women with hyperinsulinemic hyperandrogenism is a consequence, rather than a cause, of their endocrine condition. Thus, body shape seems to reflect the endocrinometabolic state, as does bone mineral density (41), but there may be a time-lag of several months. Previous data show that central adiposity may in turn augment hyperinsulinemic hyperandrogenism, possibly by increasing circulating free fatty acids (FFA; Refs. 52 and 53). Therefore, our findings suggest a feedback-loop whereby these endocrine-metabolic changes and excess central fat may aggravate and perpetuate each other. Our observations open perspectives for early intervention to correct central adiposity and dyslipidemia, using flutamide-metformin or other therapies. Candidates for early intervention could include adolescents at high risk for PCOS, such as girls who experienced the sequence of low birth weight and precocious pubarche (51, 54). In our study, loss of central fat was compensated by an

increase in fat-free mass. Intriguingly, this redistribution in body composition occurred despite reductions in circulating levels of the anabolic hormones insulin, GH, IGF-I, and androgens. Muscle insulin resistance is associated with reduced muscle bulk, reduced glucose uptake, and increased dependency on circulating FFA. In women with hyperinsulinemic hyperandrogenism, the central fat depot is a likely major source of FFA, and one could speculate that elevated GH levels during fasting could increase FFA mobilization. The increase in muscle bulk could follow the reduction in central fat and increased muscle insulin sensitivity, but this requires confirmation by further dynamic studies.

The effects of flutamide-metformin on body shape were obtained without implementing any changes in diet, exercise, or lifestyle, and without changing total body weight. These findings indicate for the first time that the regulation of body weight is essentially independent of abdominal fat mass and its hormonal correlates, or that any substantial dependency on such factors does not occur within a time-lag of several months. Thus, the addition of lifestyle changes to reduce weight in obese subjects with PCOS, would be expected to amplify the effects of flutamide-metformin on body composition and could further reduce risks for longer-term adulthood disease (55).

The body shape of nonobese women is normally characterized by a low waist to hip ratio that typically appears after mid-puberty (56), without substantial change in body fat mass (57). Such a low waist to hip ratio may henceforth be regarded as a clinical marker of insulin sensitivity, and an index of a lack of excess androgen activity. The normal onset of ovulatory function has been proposed to concur with the late-pubertal increase in insulin sensitivity, partly due to the waning of pubertal GH hypersecretion (11). It remains to be verified whether the normal onset of ovulatory cycling does indeed coincide with the late-pubertal reduction in waist to hip ratio.

A combination treatment containing an androgen receptor blocker increased lean body mass, and this increment (in kg) consistently matched the loss in total fat mass. A similar but lesser effect has been observed with metformin monotherapy in anovulatory adolescent girls with mild hyperinsulinemic hyperandrogenism secondary to prenatal growth restraint (58), a condition that is associated with reduced lean body mass in infancy and early childhood (59), and with central adiposity from late childhood onwards (60). It remains to be studied whether a longstanding deficit in lean body mass may govern the accumulation of excess central fat in girls and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism. If so, then the focus for treatment of hyperinsulinemic hyperandrogenism may shift to a much younger age because human myogenesis occurs mainly before birth (61).

In conclusion, in teenagers with ovarian hyperandrogenism, low-dose flutamide-metformin therapy attenuated a wide spectrum of abnormalities, including excess fat mass and reduced lean mass. A low waist to hip ratio is a feminine marker for insulin sensitivity and for a lack of hyperandrogenism and hypersomatotropism.

Referencia	<p>A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women.</p> <p>Carmina E, Lobo RA. ;</p> <p>Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Aug;57(2):231-4.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>prospectively randomized trial</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>1) compare the relative effectiveness of two newer antiandrogens (flutamide and finasteride) with cyproterone acetate (CPA), at both low and high doses in the treatment of moderate to severe acne in hyperandrogenic women.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>Un año</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>Forty-eight white hyperandrogenic women</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Department of Endocrinology of the University of Palermo</p> <p>Institutional Review Board approval was obtained and all patients gave written informed consent. The Ethical Committee of the University of Palermo approved the study</p>
Métodos	<p>Forty-eight white hyperandrogenic women who were seen consecutively with the complaint of adult acne as their main symptom were studied. These patients had been referred to Department of Endocrinology of the University of Palermo because of the finding of moderate or severe acne and increased androgen levels.</p> <p>In all patients, the presence of hyperandrogenism was confirmed by the measurement of serum levels of testosterone (T), unbound T, androstenedione (A) and dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS).</p> <p>Acne was assessed by a modified Cook method (score from 0 to 9 for diffusion of the lesions on the face and from 0 to 9 for severity of the lesions; Cook et al ., 1979). Sum of the scores for severity and diffusion was used. While authors were not blinded for treatment, photographic evaluation of acne lesions served as semiobjective assessment of the acne lesions. Mild hirsutism (assessed by Ferriman–Gallwey–Lorenzo index) was present in 14 women (29%), while only eight women (17%) reported menstrual irregularities. In this study we did not characterize women specifically as having polycystic ovary syndrome, but as all these women were hyperandrogenic, this diagnosis is most likely in the majority of women.</p> <p>Statistical analysis</p> <p>The Mann–Whitney U -test was used to compare patients and controls while responses to therapy were assessed by the</p>

	<p>Wilcoxon test. <math>P &lt; 0.05</math> was considered statistically significant. Results are expressed as mean <math>\pm</math> SE.</p>																					
<p>Participantes</p>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>Only patients with confirmed exaggerated values of at least one serum androgen were included in the study. Blood samples for androgen measurement were obtained during the follicular phase of the cycle (days 5–8). Fasting blood glucose and liver enzymes were also determined.</p> <p>Only patients with moderate to severe acne (total scores <math>&gt; 6</math>) were included in the study.</p> <p>None of the subjects in this study were dieting and none received any medications for at least 3 months before the study commenced.</p> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <p>No describe en estudio</p> <p><b>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD</b> Forty-eight white hyperandrogenic women</p> <p>Controles: Thirty normal ovulatory women without acne or hirsutism were recruited to serve as controls.</p> <p>In all patients and controls, weight and height were recorded and body mass index (BMI) was calculated (weight /height<sup>2</sup>). Values exceeding mean + 2 SD of controls were considered elevated.</p>																					
<p>INTERVENCIONES</p>	<table border="1" data-bbox="507 1317 1257 1467"> <thead> <tr> <th></th> <th>Age (Years)</th> <th>BMI (Inches/lbs<sup>2</sup>)</th> <th>T (nmol/l)</th> <th>Unbound T (pmol/l)</th> <th>A (nmol/l)</th> <th>DHEAS (<math>\mu</math>mol/l)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Controls</td> <td>23 <math>\pm</math> 1</td> <td>21.8 <math>\pm</math> 1</td> <td>1.04 <math>\pm</math> 0.07</td> <td>4.85 <math>\pm</math> 0.67</td> <td>6.98 <math>\pm</math> 0.69</td> <td>4.89 <math>\pm</math> 0.8</td> </tr> <tr> <td>Acne patients</td> <td>24 <math>\pm</math> 1</td> <td>24.2 <math>\pm</math> 1†</td> <td>3.19 <math>\pm</math> 0.07*</td> <td>10.75 <math>\pm</math> 0.69*</td> <td>11.87 <math>\pm</math> 1.4*</td> <td>8.16 <math>\pm</math> 0.5*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*<math>P &lt; 0.01</math> for all androgens, acne vs. controls.  †<math>P &lt; 0.05</math> BMI acne vs. controls.  Values depicted are mean <math>\pm</math> SE.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diane (2 mg cyproterone acetate (CPA) + 35 <math>\mu</math>g of ethinylestradiol) for 21 days each month.</li> <li>• High-dose CPA (50 mg CPA from day 5 to day 15 with the addition of 25<math>\mu</math>g of ethinylestradiol from day 5 to day 25) in a reverse sequential regimen (Hammerstein et al., 1975).</li> <li>• Flutamide (250 mg once a day).</li> <li>• Finasteride (5 mg/day).</li> </ul> <p>Mechanical contraception was used during treatment. Every 3 months, the patients were evaluated and acne scores were</p>		Age (Years)	BMI (Inches/lbs <sup>2</sup> )	T (nmol/l)	Unbound T (pmol/l)	A (nmol/l)	DHEAS ( $\mu$ mol/l)	Controls	23 $\pm$ 1	21.8 $\pm$ 1	1.04 $\pm$ 0.07	4.85 $\pm$ 0.67	6.98 $\pm$ 0.69	4.89 $\pm$ 0.8	Acne patients	24 $\pm$ 1	24.2 $\pm$ 1†	3.19 $\pm$ 0.07*	10.75 $\pm$ 0.69*	11.87 $\pm$ 1.4*	8.16 $\pm$ 0.5*
	Age (Years)	BMI (Inches/lbs <sup>2</sup> )	T (nmol/l)	Unbound T (pmol/l)	A (nmol/l)	DHEAS ( $\mu$ mol/l)																
Controls	23 $\pm$ 1	21.8 $\pm$ 1	1.04 $\pm$ 0.07	4.85 $\pm$ 0.67	6.98 $\pm$ 0.69	4.89 $\pm$ 0.8																
Acne patients	24 $\pm$ 1	24.2 $\pm$ 1†	3.19 $\pm$ 0.07*	10.75 $\pm$ 0.69*	11.87 $\pm$ 1.4*	8.16 $\pm$ 0.5*																

	<p>assessed.</p> <p>At each visit, all women were also evaluated for any side-effects, and blood glucose and liver function tests were measured. The patients were considered responsive when, at the end of treatment, total acne scores decreased to &lt; 6. Serum hormone levels were analysed by well-established assays, which had been validated in our laboratory previously (Lobo et al ., 1980; Stanczyk et al ., 1991).</p>
<p>CO INTERVENCIONES</p> <p>VARIABLES</p>	<p>BMI (kg/m<sup>2</sup>) 21.6 +/- 0.6</p> <p>Ferriman-Gallwey score mayor que 8</p> <p>LH (IU/liter) 5.1 □ 1.0</p> <p>FSH (IU/liter) 5.4 □ 0.7</p> <p>Estradiol (pg/ml) 28 □5</p> <p>Testosterone (ng/dl) 31 □ 3</p> <p>SHBG (ug/dl) 1.9 □ 0.1</p> <p>Androstenedione (ng/dl) 126 □ 14</p> <p>DHEAS (ug/dl) 133 □ 15</p> <p>Insulin sensitivity (HOMA %) 77.0 □ 5</p> <p>Total cholesterol 146 □ 4</p> <p>LDL cholesterol (mg/dl) 70 □ 5</p> <p>HDL cholesterol (mg/dl) 62 □5</p> <p>Triglycerides (mg/dl) 61 □4</p> <p>Glucosa (mg/dl) 80 □2</p> <p>Insulin (mU/liter) 11.3 □ 1.0</p>
<p>CALIDAD DEL ESTUDIO</p>	<p>METODO DE RAMDOMIZACION</p> <p>Acne patients were assigned to one of four treatments by blocking randomization.</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>At baseline and after 9 months on either monotherapy or combined treatment, fasting glucose and insulin were assessed together with serum LH, FSH, estradiol, testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), SHBG, and lipid profile. Insulin sensitivity was calculated from fasting glucose and insulin data using the homeostasis model assessment (HOMA). Blood count and liver and kidney function were also screened after 1, 3,</p>

	<p>6, and 9 months, as additional safety variables..</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Las pacientes tenían iguales características al inicio del estudio</p>										
PERDIDAS	<table border="1"> <thead> <tr> <th>GROUPS</th> <th>n/N</th> <th>%</th> <th>p</th> <th>REASONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">No describen perdidas en el estudio</td> </tr> </tbody> </table>	GROUPS	n/N	%	p	REASONS	No describen perdidas en el estudio				
GROUPS	n/N	%	p	REASONS							
No describen perdidas en el estudio											
Resultados	<p>Hyperandrogenic women with acne and normal controls were of similar age (mean <math>24 \pm 1</math> vs. <math>23 \pm 1</math> years) while mean BMI (<math>24.2 \pm 1</math> vs. <math>21.8 \pm 1</math>, <math>P &lt; 0.05</math>) and serum androgens (<math>P &lt; 0.01</math>) were significantly higher in hyperandrogenic women .</p> <p>Acne patients randomized to the four treatments, with 12 women in each group, had no differences in mean Cook scores before therapy. Treatment with Diane, high-dose CPA, flutamide or finasteride induced a significant reduction in scores</p> <p>The results of the four treatments were compared (Fig. 2). The results obtained with high-dose CPA (<math>-77 \pm 4\%</math>) was greater but not statistically different from the results obtained with Diane (<math>-70 \pm 5\%</math>) or with flutamide (<math>-59 \pm 4\%</math>). All these treatments, however, were greater (<math>P &lt; 0.05</math>) than treatment with finasteride (<math>-36 \pm 2\%</math>). Total acne scores decreased to <math>&lt; 6</math> in 11 patients treated with high-dose CPA (92%), in 10 patients treated with Diane (83%), in nine patients treated with flutamide (75%) and in four patients treated with finasteride (33%). No side-effects were reported with any of the therapies. Flutamide and finasteride did not modify the pattern of menstrual flow.</p> <p>Blood glucose and liver enzymes remained in the normal range in all treated women.</p>										
Notas/comentarios	<p>Acne is a multifactorial disease in which androgens play a key role. In most patients excessive androgen production may be demonstrated (Slayden et al ., 2001). In those patients who have normal circulating androgens, enhanced peripheral androgen metabolism has been found. Thus many agents used to target hyperandrogenism have been shown to improve skin lesions (Carmina &amp; Lobo, 2001).</p> <p>In recent years many new antiandrogen regimens have been introduced (Carmina, 2001). In this study we evaluated the effectiveness of the two newer and most widely used antiandrogens, flutamide and finasteride, and compared these agents with the classic antiandrogen, cyproterone acetate in hyperandrogenic women presenting with moderate to severe adult acne. All of these agents have been found to be beneficial for the treatment of hirsutism, which was not the aim of this study (Carmina, 2001). While in this study no placebo control was utilized, it has previously been shown that CPA is more effective than placebo in treatment of acne (Hammerstein et al ., 1975). In most studies CPA, also at low dose, improves acne in about 80–90% of acne patients (Colver et al ., 1988) while with placebo an improvement of acne is found in about 30% of patients (Redmond et al ., 1997).</p> <p>Our results are similar to this report, and we confirm that CPA is very effective in almost all hyperandrogenic women with acne. Among acne patients, 83–92% responded to the treatment and mean acne scores decreased by 70–77%. Of interest here, and</p>										

different from our results with these agents in hirsutism (Carmina & Lobo, 1997), we found that low doses of CPA (Diane) were equally effective compared to high-dose therapy.

Our study shows that flutamide, even at low doses (250 mg/daily), is also effective in the treatment of hyperandrogenic acne. This treatment reduced acne scores by approximately 60% and improved acne in 75% of the patients. These results were not statistically different from those obtained with CPA. While the effects of CPA were numerically better than that of flutamide, the data were quite comparable.

These results are probably comparable to those recently obtained with oral contraceptives. It has been reported that oral contraceptives may reduce inflammatory lesions of acne by approximately 50–60% (Lucky et al., 1997; Redmond et al., 1997).

While finasteride induced a significant decrease of mean acne lesions, acne scores were reduced by only 36% and the results were unsatisfactory in most patients. This may be due to the fact that finasteride primarily inhibits the activity of 5 $\alpha$ -reductase type II (Rittmaste et al., 1994; Carmina Lobo, 2001) and it has been shown that in acne there is an increase of the other isoenzyme, 5 $\alpha$ -reductase type I (Thiboutot et al., 1995).

Our study also confirms that high doses of antiandrogens are not needed for the treatment of acne. In fact, low doses of CPA (2 mg/day in Diane) were as effective as 50 mg of CPA. Good results were also obtained using flutamide with doses lower than is used for hirsutism. These results are different from those observed in hirsutism, where higher doses of antiandrogens may be needed in patients with moderate or severe hyperandrogenic hirsutism (Carmina & Lobo, 1997; Carmina, 2001). It is known that in responsive patients, acne improves rapidly and may disappear in 2–3 months, while the treatment of hirsutism requires much longer, up to 1 year (Carmina & Lobo, 2001; Carmina, 2001). It has also been reported that the dose of antiandrogen mostly affects the rapidity of the response of hirsutism to antiandrogen agents (Barth et al., 1991).

In this randomized trial we could not compare the other widely used antiandrogen, spironolactone, and did not include an oral contraceptive without CPA. Our focus here was primarily to focus on whether lower doses of commonly used antiandrogens would be effective. Also it should be mentioned here that oestrogen has been thought to be beneficial for acne in inhibiting sebum production and the two cyproterone regimens included ethinylestradiol. Although cyproterone with ethinylestradiol in these two different dose regimens were numerically more effective than flutamide, we could not show this statistically. In conclusion, we have shown that most antiandrogens, including flutamide, are effective in treating hyperandrogenic acne and that low doses may be sufficient. Finasteride, however, was shown to be less effective.

Referencia	<p>Tratamiento del hirsutismo con flutamida a dosis de 250 mg/día: estudio clínico prospectivo a un año</p> <p>López-Olmos, J ;</p> <p>Clin Invest Ginecol Obstet. 2002;29:248-53. - vol.29 núm 07</p>
------------	--

Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>prospectivo y controlado</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>1) Valorar los resultados de eficacia clínica y los efectos secundarios a dosis de un comprimido de flutamida (250 mg/día) en el tratamiento del hirsutismo</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>1 año</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>En la consulta de ginecología de Liria (Valencia), dependiente del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, durante los años 1998-2000 seleccionamos a las pacientes que acudieron a la consulta por hirsutismo para el presente estudio, evaluables 27 casos para la serie.</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>En la consulta de ginecología de Liria (Valencia), dependiente del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.</p>
Métodos	<p>En 3 años se seleccionó un total de 36 casos para el estudio. Completaron el año de tratamiento 27 mujeres, las mismas que son casos afectadas de hirsutismo, con tratamiento de flutamida, 250 mg/día.</p> <p>Se analiza la puntuación de Ferriman-Gallway antes del tratamiento y al cabo de un año.</p> <p>Se valoran también antes del tratamiento y al cabo de un año las determinaciones hormonales y los análisis generales.</p> <p>En la primera visita se valoró el hirsutismo con la puntuación de Ferriman-Gallway mayor a 5, se practicó una exploración ginecológica completa con toma de muestra para citología vaginal y ecografía vaginal si era posible.</p> <p>En caso de las mujeres adolescentes o sin relaciones sexuales se solicitó una cita para ecografía abdominal otro día, con la preparación adecuada.</p> <p>Se solicitó una analítica general completa y unas determinaciones hormonales en los primeros 8 días del ciclo o después de 45 días de amenorrea.</p> <p>En nuestro hospital se determinaron: estradiol (E2), progesterona (Pg) hormona folicular estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), prolactina (PRL), hormona tiroestimulante (TSH), cortisol (C) y testosterona (T).</p> <p>Las muestras siguientes se determinaron en el Laboratorio de Hormonas del Hospital Universitario La Fé de Valencia: androtendiona (A), sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), 17 hidroxiprogesterona (17 OH-Pg) y globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG).</p> <p>En ambos casos se utilizaron las técnicas habituales. De la analítica general destacamos las determinaciones de colesterol, triglicéridos y transaminasas: glutamicooxalacética (GOT) y glutamicopirúvica (GPT), y también la sideremia (Fe).</p>

	<p>La analítica general y las determinaciones hormonales se practicaron con anterioridad al tratamiento y después del primer año. En esa visita tercera se puntuó de nuevo según la clasificación de Ferriman-Gallway.</p> <p>La segunda visita se realizó a los 6 meses de la primera, para valorar el estado general y el efecto hasta ese momento, así como los efectos secundarios. Conocido el efecto teratógeno del medicamento sobre el feto en caso de que la paciente quedara gestante durante el tratamiento, se explicó muy bien este punto, y cada paciente dio su consentimiento informado por escrito al inicio del estudio. En su mayoría, al ser mujeres jóvenes, aún no habían tenido relaciones sexuales. Entre las que sí tenían, una (paciente 7) usaba un dispositivo intrauterino como método contraceptivo, y a otras 11 se les recetó a la vez una píldora contraceptiva de baja dosis.</p> <p>En el estudio estadístico se expresan en porcentajes los datos cualitativos y se aplican medias y desviaciones estándar para datos cuantitativos.</p> <p>La comparación de medias se efectúa mediante el test de la t de Student para valorar la significación estadística.</p> <p>Se consideró significativo, un valor de <math>p &lt; 0,05</math>.</p>
<p>Participantes</p>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>Pacientes que acudieron a la consulta por hirsutismo; en esos 3 años se seleccionó un total de 36 casos para el estudio.</p> <p><b>Criterios de exclusión</b></p> <p>Las exclusiones fueron por no haber completado el año de tratamiento al cierre del estudio, bien por no tener los datos completos de analítica o evaluación.</p> <p><b>TOTAL DE PARTICIPANTES Y EDAD</b></p> <p>27 pacientes</p> <p>PUNTUACIÓN FERRIMAN-GALLWAY Rango 10-28 Media 17,74 DE 5,26</p>
<p>INTERVENCIONES</p>	<p>El tratamiento fue para todas un comprimido de 250 mg/día por vía oral, durante un año.</p>
<p>CO INTERVENCIONES VARIABLES</p>	<p>Hirsutismo: Ferriman-Gallway mayor a 5,</p> <p>Estradiol (E2),</p> <p>progesterona (Pg)</p> <p>hormona folicular estimulante (FSH),</p> <p>hormona luteinizante (LH),</p> <p>prolactina (PRL),</p> <p>hormona tiroestimulante (TSH),</p> <p>cortisol (C)</p>

	<p>testosterona (T).</p> <p>androtendiona (A),</p> <p>sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA),</p> <p>17 hidroxiprogesterona (17 OH-Pg)</p> <p>globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG).</p> <p>colesterol,</p> <p>triglicéridos y</p> <p>transaminasas: glutamicooxalacética (GOT) y glutamicopirúvica (GPT),</p> <p>sideremia (Fe).</p>
CALIDAD DEL ESTUDIO	<p>METODO DE RANDOMIZACION</p> <p>No describe en el estudio</p> <p>SEGUIMIENTO POR EL MISMO, POR OTRO O NO DESCRIBE EL TIEMPO DEL SEGUIMIENTO Y SI SE HIZO A TODAS X IGUAL</p> <p>Se realiza a todas por igual el seguimiento, al inicio del tratamiento a los 6 y 12 meses.</p> <p>COMPATIBILIDAD:</p> <p>Las pacientes tenían iguales características al inicio del estudio</p>
PERDIDAS	<p>Dos pacientes abandonaron el tratamiento (7,40%): la paciente 1 en el primer mes del tratamiento, por dolor lumbar; y la paciente 15, en el segundo mes del tratamiento, debido a dolor de estómago.</p> <p>Una paciente excluida, la 26, no volvió al año del tratamiento, pero tenía mejoría del vello.</p>
Resultados	<p>La edad de las pacientes, entre 16 y 36 años, con una media de 22 años; la edad de la menarquía, entre 9 y 15 años, con una media de 12 años. Respecto a la paridad, todas eran nuligestas, excepto la paciente 16, con 3 partos (G3P3).</p> <p>Respecto al índice de masa corporal (IMC) relación existente entre el peso (expresado en kg) y la talla (expresada en metros al cuadrado), su valor medio fue de 23,70 kg/m<sup>2</sup> (entre 18 y 31,6 kg/m<sup>2</sup>), que corresponde a un valor normal.</p> <p>La puntuación de Ferriman-Gallway fue de media 17,74 (entre 10 y 28) antes del tratamiento, y 9,33 (entre 3 y 19) después del tratamiento.</p> <p>Se observaron diferencias significativas (<math>t = 6,84</math>; <math>p &lt; 0,001</math>), lo que significa que el tratamiento iba bien y el vello disminuía.</p> <p>La fórmula menstrual previa al tratamiento fue normal en 18 casos (66,66%), pero presentaron oligomenorreas 9 casos (33,33%).</p>

	<p>Durante el tratamiento con flutamida exclusivamente, 2/15 pacientes presentaron oligomenorrea (13,33%). Los motivos de consulta, además del hirsutismo, fueron: oligomenorreas en 5 casos (18,51%); amenorrea en 2 casos (7,40%), polimenorreas en un caso (3,70%) y acné en un caso (3,70%). La práctica de relaciones sexuales ocurría en 10 pacientes (37,03%) y 17 pacientes no las tenían (62,96%). La exploración ginecológica y la citología vaginal fueron normales en el 100% de las pacientes. La exploración ecográfica reveló en 7 pacientes (25,92%) un síndrome del ovario poliquístico (SOP). Dos pacientes abandonaron el tratamiento (7,40%): la paciente 1 en el primer mes del tratamiento, por dolor lumbar; y la paciente 15, en el segundo mes del tratamiento, debido a dolor de estómago. Una paciente excluida, la 26, no volvió al año del tratamiento, pero tenía mejoría del vello. No se observó mejoría con el tratamiento en 2 casos (7,40%), las pacientes 18 y 22. Se obtuvo una mejoría parcial en 3 casos (2, 12 y 24) (11,11%), aunque con el índice de Ferriman-Gallway (FG), hubo cambios, respectivamente, 19 a 8, 20 a 15 y 10 a 8. Se apreció mejoría en 22 casos (81,48%), subjetiva y por el índice de F-G (<math>p &lt; 0,001</math>). Se produjeron efectos secundarios en 11 casos (40,74%) que tras su corrección (excluyendo los relacionados con el DIU o las píldoras anticonceptivas) permanecieron en 6 pacientes (22,22%) y consistían en: flujo amarillo fosforescente, diarreas, pelo seco y somnolencia, respectivamente, en un caso. Comparando los valores de las determinaciones hormonales antes y después del tratamiento. Se observaron diferencias significativas en E2, Pg y 17 OH-Pg (<math>p &lt; 0,05</math>) que disminuyeron después del tratamiento, así como en SDHEA y SHBG (<math>p &lt; 0,001</math>). La SDHEA se redujo después del tratamiento y la SHBG aumentó. Respecto a los valores analíticos bioquímicos, no hay diferencias significativas antes y después del tratamiento. En conclusión, a un año de tratamiento con flutamida a dosis bajas, 250 mg/día, se obtiene mejoría en el 81,48% de los casos, con efectos secundarios en 22,22%, sin gran importancia. Se trata de un buen resultado para un problema estético y psicosocial de la mujer.</p>
Notas/comentarios	<p><b>DISCUSIÓN</b></p> <p>El hirsutismo produce malestar psicológico en la mujer. Se produce por exceso de andrógenos circulantes o por aumento de la sensibilidad del folículo piloso a concentraciones de andrógenos normales.</p> <p>El hirsutismo consiste en el aumento de crecimiento de vello terminal con un patrón masculino de distribución<sup>1</sup>. Es benigno, pero requiere un tratamiento de larga duración. A veces, la respuesta no se produce antes de 6 meses. Son necesarios tratamientos de 12- 18 meses.</p> <p>Con distintos tratamientos médicos el hirsutismo mejora, pero reaparece un año después de dejar el tratamiento<sup>6</sup>.</p> <p>Así ocurrió en 81 mujeres que recibieron 3 antiandrógenos; espironolactona, ciproterona acetato + etinil estradiol y flutamida. El índice F-G aumentó a 82,60% del valor inicial. Dos años después del tratamiento 14/81 casos (85%) volvieron a presentar hirsutismo. La recurrencia fue igual con los tres fármacos. Se</p>

requiere un tratamiento de larga duración, y en caso severo, añadir dexametasona, que prolongaría el efecto.

Distintos trabajos, entre los que se incluye uno nuestro<sup>4</sup>, demuestran la eficacia de la flutamida en el tratamiento del hirsutismo con dosis altas<sup>7-9</sup> o bajas<sup>10-13</sup>. La flutamida tiene toxicidad hepática, se ha demostrado en la rata, en el hepatocito, en el citocromo P450, y está mediada por la formación de metabolitos. Así mismo inhibe la respiración mitocondrial y la formación de ATP. Entre 1989 y 1994 la FDA ha registrado 20 casos de muerte en varones de 47-85 años tratados por cáncer de próstata que recibieron 750 mg/día, que ocurrieron a los 3 meses de media, así como 26 casos de hospitalizados por la toxicidad de la flutamida<sup>14</sup>.

Cuando se producen náuseas-vómitos, fatiga o ictericia se debe abandonar el tratamiento. Las transaminasas deben ser vigiladas de forma seriada en los primeros meses. Los hallazgos en la biopsia hepática o la necropsia fueron: colestasis y necrosis hepática masiva.

Afecta a la mujer con escasa frecuencia, aunque Andrade et al<sup>15</sup> comunicaron un caso en una joven de 14 años, que recibía 500 mg/día, en el cual se produjo un fallo hepático fulminante y hubo que recurrir al trasplante hepático; el hígado tenía una necrosis masiva. Se han llevado a cabo distintos estudios comparativos de fármacos para el hirsutismo. Así, Fruzzetti et al<sup>16</sup> comparan en 55 mujeres con hirsutismo acetato de ciproterona más etinil estradiol en 13 flutamida, 500 mg/día, en 15, y finasteride, 5 mg/día, en 14, durante un año. Los tres fueron efectivos y disminuyeron el índice F-G aproximadamente igual, que con flutamida pasó de 18 a 8,1 ( $p < 0,01$ ). Müderris et al<sup>17</sup> compararon en 70 pacientes, durante un año, flutamida, 250 mg/día, con finasteride, 5 mg/día. La flutamida fue más efectiva y bien tolerada. No hubo problemas menstruales. Falsetti y Gambera<sup>18</sup> compararon, en 46 mujeres con hirsutismo idiopático, 5 mg/día de finasteride y 250 mg/12 h de flutamida, durante 12 meses, junto a un grupo control de 20 casos. Ambos fueron efectivos para el tratamiento, pero flutamida fue más efectiva en el hirsutismo y la seborrea. Con flutamida, el índice F-G pasó de 17,3 a 8,5. El diámetro del pelo se redujo el 28,2% a los 6 meses y el 56,5% al año respecto al control ( $p < 0,01$ ). Hubo 2 abandonos, en un caso aumentaron las transaminasas (4,3%) y 13 casos refirieron piel seca (62%).

Moggetti et al<sup>19</sup> compararon espironolactona, 100 mg/día, flutamida, 750 mg/día, y finasteride, 5 mg/día, o placebo, en 40 mujeres (10 por grupo), durante 6 meses, midiendo el diámetro de los cabellos de la línea alba y el índice F-G. Los tres fueron efectivos y similares en el tratamiento del hirsutismo.

Venturoli et al<sup>20</sup> compararon finasteride, 5 mg/día (15 casos), flutamida 250 mg/día (15 casos), ketoconazol, 300 mg/día (16 casos), y ciproterona acetato más etinil estradiol (20 casos), en 66 mujeres, con dosis bajas. Midieron el diámetro del cabello y el índice F-G. Los más eficaces fueron etinil estradiol más acetato de ciproterona (EE + ACP) y flutamida. Con flu-tamida hubo mayor disminución del diámetro del cabello y es de elección en el hiperandrogenismo, en pacientes sin actividad sexual y en obesas. Con EE + ACP hubo mayor disminución del crecimiento del cabello y sería de elección en el hirsutismo ovárico y suprarrenal, en mujeres con actividad sexual. Con ketoconazol se produjeron más efectos secundarios.

Para el hirsutismo normoandrogénico recomiendan finasteride,

que es bien tolerado.

Moggetti et al<sup>21</sup> estudiaron a 41 pacientes con SOP tratadas con análogos de la GnRH (triptorelina), 3,75 mg/mes i.m. durante 6 meses, sola (12 casos) o con espironolactona, 100 mg/día, oral (14 casos), o con flutamida, 250 mg/día (15 casos), a las que realizaron densitometría antes y después del tratamiento en L2-L4 y fémur, y marcadores de resorción ósea en sangre y orina, junto a las hormonas sexuales. La densidad mineral ósea (DMO) disminuyó con GnRH sola o con flutamida, pero no cambió con GnRH y espironolactona, aunque no se conoce por qué mecanismo.

Negri et al<sup>22</sup> estudiaron el antígeno específico de próstata (PSA) y observaron que se encuentra regulado por los andrógenos en la mujer. El PSA está aumentado en la mujer con hirsutismo. A los 6 meses de tratamiento con antiandrógenos, en 40 mujeres (con espironolactona, 100 mg/día, con flutamida, 250 mg/día, y finasteride, 5 mg/día, y un grupo control de 19 mujeres sin hirsutismo), el PSA disminuyó en 22/29 mujeres (75,9%). El PSA es un marcador bioquímico de acción androgénica en los tejidos de la mujer.

En la actualidad, volviendo ya a la flutamida, se ha observado que las dosis bajas son igual de eficaces y sin efectos secundarios ni toxicidad hepática. Así, Moggetti et al<sup>12</sup> observaron que en 18 casos que recibían 375 mg/día de flutamida, ésta fue efectiva, el índice F-G pasó de 14,1 a 4,1 y los ciclos fueron ovulatorios.

Requiere vigilancia de la función hepática, ya que observaron un caso con aumento de transaminasas a los 8 meses del tratamiento, que reversionó tras su suspensión. El acné también mejoró.

Müderis et al<sup>13</sup> comprobaron la eficacia con 250 mg/día en 41 pacientes durante 6 meses. Es una dosis con una buena relación coste-efectividad, ya que todas las pacientes mejoraron. Müderis et al<sup>23</sup> compararon en otro trabajo dos dosis de 250 y 500 mg/día en 65 pacientes (35 y 30, respectivamente).

Las dos dosis fueron efectivas, pero la de 250 mg/día fue bien tolerada. El hirsutismo clínicamente se reduce, y no hay diferencias en la respuesta con SOP o con hirsutismo idiopático.

El efecto máximo se obtiene a los 6 meses. Paoletti et al<sup>24</sup> estudiaron 32 casos: 22 de hirsutismo, 11 con SOP y 11 con hirsutismo idiopático, y 10 controles. Administraron 250 mg/día de flutamida o placebo durante más de 5 meses. Efectuaron pruebas de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), en fase folicular y a los 4 meses del tratamiento. Midiaron los valores de glucosa, insulina y péptido C. La conclusión es que la flutamida revierte la hiperinsulinemia sólo en mujeres con hirsutismo idiopático.

Ibáñez et al<sup>25</sup> trataron con 250 mg/día de flutamida a 18 adolescentes de 14-18 años que, tras una pubertad precoz, presentaban un hiperandrogenismo ovárico, diagnosticado con el test de GnRH, y con oligomenorreas, pero PTOG normal en todas. La baja dosis de flutamida fue bien tolerada y es efectiva y segura en la disminución del hirsutismo y los andrógenos circulantes.

Finalmente, en nuestro trabajo, con 27 casos de hirsutismo tratados con flutamida a dosis de 250 mg/día durante 1 año, el índice F-G disminuyó de 17,74 a 9,33 ( $p < 0,001$ ). La eficacia clínica fue en 22/27 casos (81,48%). Se produjeron efectos secundarios en 6 casos (22,22%), pero ninguno de importancia. No hubo diferencias significativas en las transaminasas antes y después del tratamiento. Comparado con nuestro trabajo anterior<sup>4</sup>, en el que se administraron dosis altas, 500-750 mg/día, los resultados fueron mejoría clínica en el 87%, el índice

	F-G pasó de 16 a 10 ( $p < 0,01$ ), y no hubo toxicidad hepática. Son resultados superponibles. Por tanto, como conclusión diremos que la flutamida es recomendable a dosis bajas, que son tan efectivas como las altas para el tratamiento del hirsutismo y mejor toleradas.
--	---

## REVISOR DRA RAFAELA MONTALVO

Referencia	<b>Título del artículo o Documento</b>  Effectiveness of flutamide alone or combined with oral contraceptives in the treatment of hirsutism in women  Devoto C., Enzo; Aravena C., Lucía Fonte  Rev Med Chil; 132(7): 845-852, jul. 2004
Estudio	<b>Diseño:</b>  estudio observacional de cohortes  <b>Objetivos:</b>  Evaluar la eficacia de la flutamida como monoterapia o combinada con ACO en pacientes hirsutas.  <b>Periodo de realización</b>  Desde inicio del ciclo menstrual inducido por progesterona durante 1 año.  <b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b>  61 mujeres que consultaron por hirsutismo, con un rango de edad entre 13 y 32 años, 43 eran hirsutas periféricas y 18 con SOP, se les propuso utilización de ACO dependiendo de su vida sexual.  <b>Entidades participantes:</b>  Facultad de Medicina de la Universidad de Chile  Campus Central. Servicio de Medicina  Sección Endocrinología  Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Santiago de Chile.
Métodos	Se asignaron 61 pacientes para el estudio, divididas en 3 grupos, a todas se les dio la droga sola o combinada y se realizaron controles al inicio del tto, 3, 6 y 12 meses del estudio midiendo DHEAS, testosterona, enzimas hepáticas para evaluar riesgo de hepatotoxicidad.
Participantes	<b>Criterios de inclusión:</b>  Prueba de progesterona positiva previo al inicio de a terapia  Dieta normal  Ejercicio moderado  Evaluación de función hepática  DHEAS normal o ligeramente elevado (>3.600 y <4.500 ng/ml)

	<p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>No menciona</p>
Intervención	<p>Grupo : Se dividió en 3 grupos.</p> <p>G 1: (n=25) hirsutas periféricas: flutamida 250 mg BID</p> <p>G 2: (n=18) hirsutas periféricas: flutamida + ACO (EE 20ug+desogestrel 150 ug)</p> <p>G 3: (n=18) hirsutas con hiperandrogenemia por SOP : flutamida + ACO (EE 20ug+desogestrel 150 ug)</p>
Co intervención (variables)	<p>Se utilizó la escala de moncada para evaluar hirsutismo a los 3,6 y 12 meses de tratamiento.</p>
Asesoramiento de calidad de estudio	<p>Se escogieron 61 pacientes de la consulta médica que consultaban por hirsutismo de las cuales se colocó en 3 grupos dependiendo de su actividad sexual.</p> <p>Seguimiento. Fue realizado por los autores del estudio</p> <p>Tiempo: del seguimiento: En un período de 1 año con controles cada 3 meses.</p> <p>Compatibilidad: si</p>
Perdidas (abandonan)	<p>El estudio no menciona</p>
Resultados	<p>G3: El mayor porcentaje de disminución del hirsutismo en los primeros 3 meses.</p> <p>Después de 12 meses los 3 grupos presentan estimación de disminución muy similares:</p> <p>G1:57,2%</p> <p>G2: 57,3%</p> <p>G3: 52,5%</p> <p>Al finalizar el estudio no hubo descenso del hirsutismo en 2 de las 61 pacientes.</p> <p>G2: aumento el peso corporal de IMC 22,9 a 24.1 lo que corresponde aumento de 2.6kg</p> <p>G1: testosterona igual, DHEAS disminuyó en 35%</p> <p>G2: testosterona se elevó, DHEAS disminuyó en 33.4%</p> <p>G3: testosterona disminuyó 3er mes 55.2% y 12 meses 57.3%. DHEAS disminuyó en 48% a los 12 meses.</p> <p>No hubo cambios en transaminasa y fosfatasa alcalina durante el estudio.</p> <p>En grupo 1 y 2 no se apreció diferencia significativa en el descenso de hirsutismo a los 12 meses de tto.</p>
Notas/comentarios	<p>La flutamida es un tratamiento eficaz y seguro para pacientes hirsutas tomando las debidas precauciones de función hepática y da mejores resultados cuando se combina con ACO en pacientes conSOP.</p>

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus ethinyloestradiol/cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomised controlled study.</p> <p>Karakurt F, Sahin I, Güler S, Demirbas B, Culha C, Serter R, Aral Y, Bavbek N.</p> <p>Adv Ther. 2008 Apr;25(4):321-8.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>Estudio clínico prospectivo rdbdomizado</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>Comparar la efectividad de la flutamida y espironolactona combinada con ACO en el tratamiento del hirsutismo.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>Por un período de 6 meses.</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>29 mujeres con hirsutismo moderado a severo escogidas al azar en 2 grupos, 15 fueron diagnosticadas de sop y el resto tenían hirsutismo idiopático.</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Departamento de Endocrinología y enfermedades metabólicas</p> <p>Facultad de medicina de la Universidad de Ankara. Turkey.</p> <p>Departamento de Nefrología.</p>
Métodos	<p>Se seleccionaron 29 mujeres las cuales fueron divididas en 2 grupos las mismas que recibieron la drogas por período de 6 meses, además se evaluó perfil hormonal antes y después de tto para controlar y evitar hepatotoxicidad.</p>
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>Mujeres hirsutas con SOP o idiopático</p> <p>Evaluación de función hepática</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Enfermedad adrenal</p> <p>Hiperprolactinemia</p> <p>Desorden endócrinos</p>
intervención	<p>G1. Recibió 250 mg de flutamida (n=13)</p>

	G2: espironolactona 100mg+ EE 35 mg y ciproterona 2 mg por un período de 6 meses. (n=16)
Co intervención (variables)	Se utilizó la escala de ferriman-gallway para evaluar hirsutismo por un período de 6 meses con un rango score <8 como normal.  Se evaluó el perfil hormonal entre días 3 y 7 del ciclo menstrual antes y después del tratamiento.
Asesoramiento de calidad de estudio	Se escogieron 29 pacientes con hirsutismo moderado a severo se asignaron al azar en 2 grupos alternándolas secuencialmente.  Seguimiento. Por el mismo examinador durante todo el estudio  Tiempo: del seguimiento: En un período de 6 meses con controles al inicio y final del estudio.  Compatibilidad: si
Perdidas (abandonan)	Durante el estudio se retiraron 3 paciente 1 por alteraciones menstruales y 2 por dolor mamario
Resultados	Se encontró una disminución significativa de la escala de F-G observado en G1: desde 11.2 a 7.6 y G2: desde 9.9 a 7.1 P<0.01.-  Si embargo no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.  Después de tto con flutamida los niveles de colesterol total disminuyó significativamente, P<0.02, pero no se observó diferencia en resto de parámetro del perfil lipídico.  Espironolactona + ACO incrementan significativo de triglicéridos P<0.001 , disminución significativa de LH P<0.02 , E2 P<0.001, testosterona total p<0.05, testosterona libre p<0.05 y colesterol p<0.02, FSH y prolactina mantuvieron sus niveles normales.  En términos de efectividad no hubo diferencia significativa entre SOP e hirsutismo idiopático.
Notas/comentarios	La flutamida es un tratamiento eficaz y seguro para pacientes hirsutas tomando en corto período de 6 meses con efectos similares a espironolactona y ACO, además disminuye el riesgo cardiovascular mejorando el perfil lipídico.

Referencia	<b>Título del artículo o Documento</b>  A Prospective Randomized Trial Comparing Low Dose Flutamide, Finasteride, Ketoconazole, and Cyproterone Acetate-Estrogen Regimens in the Treatment of Hirsutism  Venturoli, o. marescalchi, f. m. colombo, s. macrelli, b. ravaioli, a. bagnoli, r. paradisi, and c. flamigni.  The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. trigliceridosde 4, No4
------------	--

Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>estudio prospectivo rdbdomizado</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>Comparar la efectividad de 4 antiandrógenos en dosis bajas para disminuir el hirsutismo.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>El tratamiento duró 12 meses</p> <p>Se realizaron controles hormonales previo al tto y c/3 meses</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>Se estudiaron a 66 mujeres hirsutas con IMC promedio 22.7 (rango entre 18 y 14), de estas 11 pacientes (16%) tenía sobrepeso IMC:27.38 (58%) paciente tenían ciclos ovulatorios y 28 (42%) tenían ciclos anovulatorios.27 (41%) con dg de SOP,</p> <p>Se seleccionaron a las pacientes en 4 grupos</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Clinica Obstetricia e Ginecológica, Universita' di Bologna, Italy.</p> <p>ethical committee of the Institute of Obstetrics and Gynecology of the University of Bologna, and informed consent was obtained from each patient.</p> <p>All procedures followed in this study were in accordance with the Helsinki Declaration of 1975.</p>
Métodos	<p>Todos los pacientes fueron rasurados en una zona prefijada del muslo derecho después de 90 días por lo menos 20 pelos fueron cortados, este procedimiento se repitió a los 180, 260 y 360 días de tto.</p> <p>Cada paciente se auto evaluó como satisfecho, insatisfecho o muy satisfecho.</p>
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>Pacientes hirsutas</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>Evidencia hormonal de actividad hormonal adrenal</p> <p>Tumor ovárico</p> <p>Síndrome de Cushing</p> <p>Desorden tiroideo o prolactina</p>

	No menciona
intervención	G1: (n=15) 250 mg/d de flutamida G2: (n=15) 5 mg/d de finasteride G3: (n= 16) 300 mg/d ketoconazol G4: (n=20) recibió tto con ACO (EE+ ciproterona)
Co intervención (variables)	Se utilizó la escala de hirsutismo de F-G considerado con puntaje <8 como normal y el diámetro de crecimiento del cabello fue evaluado por procesador de análisis de imagen especial después de 90, 180, 270, 360 días de tratamiento.  Se utilizó la prueba test de student y ANOVA para el análisis estadístico.
Asesoramiento de calidad de estudio	Se estudiaron a 66 mujeres hirsutas con IMC promedio 22.7 (rango entre 18 y 14), de estas 11 pacientes (16%) tenía sobrepeso IMC:27.38 (58%) paciente tenían ciclos ovulatorios y 28 (42%) tenían ciclos anovulatorios.27 (41%) con dg de SOP,  Seguimiento. No menciona  Tiempo: del seguimiento: En un período de 1año con controles cada 3 meses.  Compatibilidad: si
Perdidas (abandonan)	Cuadro de perdidas  G3: 8 de 16 pacientes abandonaron el tto a los 180 días por efectos secundarios y complicaciones el resto mejoraron el hirsutismo
Resultados	G1:Hirsutismo mejoró significativamente con puntuación media basal $p < 0.001$ 13% a los 12 meses,  El diámetro medio se redujo en 14% $p < 0.001$ y la tasa diaria de crecimiento de pelo 18% $p < 0.001$ .  G2: Hirsutismo mejoró  Puntuación media basal 13% $p < 0.02$ a los 12 meses.  El diámetro medio se redujo 12% $p < 0.001$  Tasa diaria de crecimiento 14% $p < 0.005$  G3: 8 de 16 pacientes abandonaron el tto a los 180 días por efectos secundarios y complicaciones el resto mejoraron el hirsutismo  Puntuación media basal 18% $p < 0.005$ .  Diámetro medio se redujo en 12% $p < 0.005$

	<p>Tasa diaria de crecimiento se redujo en 21%</p> <p>6 de las 8 pacientes que suspendieron el tto tuvieron una tasa más lenta de crecimiento de pelo desde su auto evaluación.</p> <p>G4: El hirsutismo mejoró</p> <p>Puntuación media basal p0.001 18%</p> <p>Diámetro medio po.001 11% tasa diaria de crecimiento p0.001 21%.</p> <p>La diferencia significativa más alta se observó en flutamida vs finasteride</p>
Notas/comentarios	<p>Este estudio confirma la efectividad de los 4 antiandrógenos, sin embargo el uso de ketoconazol debe ser usado con precaución por efectos secundarios y complicaciones, la finsterida es el más tolerado pero menos reducción de cabello, los ACO es buena opción para disminución de hirsutismo pero interviene en colesterol, triglicéridos a pesar de dosis bajas y la flutamida a dosis bajas para evitar efectos secundarios es una excelente alternativa controlando función hepática periódicamente.</p>

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism.</p> <p>Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, Iacobello C, Bugari G.</p> <p>Eur J Endocrinol. 1999 Oct;141(4):361-7.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>Estudio rabdomizado</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>Comparar el efecto de la finasteride y flutamida en el tratamiento de hirsutismo en pacientes con hirsutismo idiopático y SOP.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>Duración del tratamiento por 12 meses.</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural</b></p> <p>Se seleccionaron 110 mujeres hirsutasde entre 18 y 29 años de las cuales 64 tuvieron SOP y 46 hirsutismo idiopático.</p> <p><b>ENTIDADES PARTICIPANTES</b></p> <p>Department of Gynaecological Endocrinology of the University of Brescia.</p>
Métodos	<p>Se seleccionaron 110 mujeres las mismas que fueron divididas en 3 grupos, uno de ellos fue grupo control y el resto se aplicó</p>

	droga durante 1 año, además se realizó perfil hormonal previo al estudio y durante el mismo
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>Mujeres hirsutas con SOP / hirsutismo idiopático</p> <p>Escala de ferriman gallway entre 11 y 23.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>Síndrome de Cushing</p> <p>Deficiencia enzimática adrenal</p> <p>Historia de drogas inductoras de hiperandrogenismo</p> <p>Desorden tiroideo</p> <p>Perfil endocrino compatible con tumor productor de andrógenos o prolactina</p>
intervención	Se asignaron a las pacientes al azar y se dividió en 3 grupos. G1: (n=64) SOP finasteride 5 mg/d G2: (n=46) hirsutismo idiopático flutamida 250 mg/bid. G3: (n=20) control
Co intervención (variables)	El hirsutismo fue evaluado por la escala de ferriman-gallway durante 12 meses consecutivos de tratamiento, midiendo el diámetro del vello en 4 áreas del cuerpo
Asesoramiento de calidad de estudio	Se realizó un perfil hormonal luego de seleccionar a las pacientes previo al tratamiento para valorar función hepática y renal, perfil lipídico y hormonal cada 6 meses en G1 y cada 3 meses en G2.  Seguimiento.  Tiempo: del seguimiento: 12 meses  Compatibilidad: si
Perdidas (abandonan)	Cuadro de perdidas  El estudio no menciona
Resultados	Finasteride reduce Ferriman Gallwey de 15.9+/-3.1 Basal a 10.9+/-2.6 en PCOS y de 16.1+/-3.8 a 10.6+/-3.1 in hirsutismo idiopático. flutamide reduce de 16.4+/-3.4 a 7.1+/-2.5 y desde 17.3+/-3.1 a 8.5+/-3.3 en PCOS y en hirsutismo idiopático respectivamente (P < 0,001). Análisis estadístico indica la gran efectividad de los 2 grupos.
Notas/comentarios	Las 2 drogas son efectivas en tratamiento de hirsutismo sin embargo este estudio demuestra mejores resultados con la flutamida.

Referencia	<b>Título del artículo o Documento</b>
------------	--

	<p>Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month, double-blind, parallel clinical trial.</p> <p>Calaf J, López E, Millet A, Alcañiz J, Fortuny A, Vidal O, Callejo J, Escobar-Jiménez F, Torres E, Espinós JJ; Spanish Working Group for Hirsutism.</p> <p>J Clin Endocrinol Metab. 2007 Sep;92(9):3446-52. Epub 2007 Jun 12.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, ensayo clínico paralelo.</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>Valorar la eficacia y tolerabilidad de la flutamida en 3 dosis y a largo plazo para disminución de hirsutismo, acné y seborrea en pacientes con SOP e hirsutismo idiopático.</p> <p>Comparar la eficacia y tolerancia de la flutamida combinada con ACO para disminuir el hirsutismo, acné y seborreica.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>12 meses.</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>131 mujeres de entre 18 y 40 años que sufrieron de hirsutismo moderado a severo idiopático o por sop que provinieron de 14 centros de reclutamiento, de las 131 pacientes 12 no cumplían con los criterios de inclusión por lo que solo se estudiaron a 119 pacientes.</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Department of Gynaecology Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain  Department of Gynaecology, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain  Department of Gynaecology , Hospital Clínic Universitario de Valencia, Valencia, Spain  Department of Endocrinology , Clínica Puerta de Hierro, Madrid, Spain  Department of Gynaecology , Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona, Spain  Department of Endocrinology , Hospital Juan Canalejo, La Coruña, Spain  Department of Gynaecology Hospital San Joan de Deú, Barcelona, Spain  Department of Endocrinology , Hospital Clínic de Granada, Spain</p>
Métodos	<p>Se han utilizado 3 vías ANOVA (sujeto, dosis y visita) con ajuste de scheffe para comparaciones múltiples o no paramétricas.</p>

	<p>Test de Friedman y de mínimos promedios cuadrados para el análisis de datos apareados. Wallis para análisis de datos no apareados</p>
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>Mujeres hirsutas</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>Pacientes con ACO previa al estudio Síndrome de Cushing Prolactinoma Hirsutismo idiopático Hiperplasia suprarrenal congénita Neoplasia suprarrenal Diabetes Enfermedad trombótica Tratamiento cosmético de hirsutismo en menos de 30 días previo al estudio</p>
intervención	<p>fueron asignadas al azar y en condición de doble ciego en 4 grupos donde recibieron:</p> <p>G1: placebo + aco (n=31)</p> <p>G2: 125 mg de flutamida (n=25)</p> <p>G3, 250mg de flutamida (n=29)</p> <p>G4:375 mg de flutamida +aco(30,40,30 EE+ lenonorgestrel 50, 75, 125 g) (n=34)</p>
Co intervención (variables)	<p>Se valoró el hirsutismo con escala de F-G (15) acné y seborrea con la escala de (cremoncini) (16)</p> <p>Se midió niveles hormonales en 3, 6 y 12 meses.(prolactina, A, FSH/LH, DHEAS,</p>
Asesoramiento de calidad de estudio	<p>Se escogieron a 131 mujeres de entre 18 y 40 años que sufrieron de hirsutismo moderado a severo idiopático o por sop que provinieron de 14 centros de reclutamiento en España, de las 131 pacientes 12 no cumplían con los criterios de inclusión por lo que solo se estudiaron a 119 pacientes. Este estudio fue en condición de doble ciego es decir ni el doctor ni los participantes tenían conocimiento de la composición del tratamiento administrado, para ello la preparación de la medicación se llevó a cabo en forma centralizada y el etiquetado, con la excepción del código de aleatorización correspondiente fue idéntico en las cuatro presentaciones.</p> <p>Seguimiento. Por los autores del estudio y solo un doctor valoró parámetros ya mencionados quien desconocía la composición del tratamiento.</p>

	<p>Tiempo: del seguimiento: por 12 meses</p> <p>Compatibilidad: si</p>
Perdidas (abandonan)	<p>Cuadro de perdidas</p> <p>Se escogieron a 131 mujeres del centro de reclutamiento pero 12 no cumplieron con los criterios de inclusión .</p>
Resultados	<p>Una disminución significativa del hirsutismo se evidencio después de los 12 meses de tto.con flutamida+aco de 50 % , para el acné 80%</p> <p>G1: placebo asociado a aco (p0.020) quienes redujeron hirsutismo a los 12 meses en un 28,8%. Y acné 46.4% y para la seborrea 56.7%, efectos adversos de 12.5%.</p> <p>G2: reduce hirsutismo 52.7%, acné 81.8% y seborrea 88% , efecto adversos de 12.5%</p> <p>G3: reduce hirsutismo 49.1% y el acné 86.8% y seborrea 72% , efectos adversos 17.3%</p> <p>G4: reduce en hirsutismo 48.4% y el acné en 88.2% y seborrea 76.9%. Efectos adversos (21.2%), por lo que 0.6% requirió interrumpir el tto temporalmente y el 7.1% se retiraron del estudio.</p>
Notas/comentarios	<p>La flutamida reduce significativamente el hirsutismo en relación a ACO y suele aumentarse la potencia de los ACO cuando es combinada con flutamida, sus resultados suelen verse a los 6 meses, tiempo necesario de tratamiento para hirsutismo pero para seborrea y acné se requiere de 12 meses de tratamiento.</p>

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Low-dose combination of flutamide, metformin and an oral contraceptive for non-obese, young women with polycystic ovary syndrome.</p> <p>Ibáñez L, de Zegher F. Hum Reprod. 2003 Jan;18(1):57-60.</p> <p>Hum Reprod. 2003 Jan;18(1):57-60.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>original study cohort</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>Evaluar la efectividad de la flutamida solo o combinada con metformina para disminuir hirsutismo en pacientes con SOP.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>Durante 9 meses de tratamiento</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia,</b></p>

	<p><b>urbano o rural</b></p> <p>Se escogieron 31 mujeres jóvenes no obesas.</p> <p>Edad: entre 18 y 22 años</p> <p>,IMC &lt; 25 las que tenían vida sexual utilizaban un método anticonceptivo no hormonal .</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Endocrinology Unit, Hospital Sant Joan de DeÀu, University of Barcelona, Spain</p> <p>Department of Pediatrics, University of Leuven, Belgium</p> <p>Endocrinology Unit, Hospital Sant Joan de DeÀu, University of Barcelona, Spain.</p>
Métodos	<p>Se escogieron 31 mujeres jóvenes no obesas.</p> <p>Edad: entre 18 y 22 años</p> <p>,IMC &lt; 25 las que tenían vida sexual utilizaban un método anticonceptivo no hormonal .</p> <p>Todas las mujeres tenían hiperinsulinemia 2 horas después de prueba de tolerancia a la glucosa, con una concentración de insulina en suero &gt;150 mU/ml, con una puntuación en la escala de F-G &gt; 8 para hirsutismo, androstendiona, testosterona, SHBG elevadas.</p>
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>mujeres jóvenes</p> <p>IMC normal</p> <p>Mujeres con SOP</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>IMC &gt;25</p> <p>disfunción tiroidea</p> <p>Hiperprolactinemia</p> <p>Tolerancia anormal a la glucosa</p> <p>Historia familiar o personal de diabetes</p> <p>Hiperplasia adrenal congénita.</p> <p>Disfunción hepática</p> <p>Enfermedad tromboembólica</p> <p>Medicamentos que afecten a gónadas o función suprarrenal, carbohidratos o metabolismo de los lípidos.</p>
intervención	<p>Las pacientes fueron aleatorizadas y recibieron</p> <p>G1: flutamida 250 mg/d n=10</p> <p>G2: metformina 1275 mg/d n=8</p>

	G3: flutamida 250 mg + metformina N=13.
Co intervención (variables)	<p>Escala de ferriman galloway.</p> <p>Se evaluó la glucosa en ayunas y la insulina a los 12 y 18 meses además LH,FSH, DHEAS, E2, testosterona, androstendiona, SHBG, perfil lipídico, función hepática y renal.</p> <p>El nivel de significancia se fijó en <math>p &lt; 0.01</math></p>
Asesoramiento de calidad de estudio	<p>Seguimiento.</p> <p>Tiempo: del seguimiento: 9 meses de tratamiento con seguimiento total de 18 meses.</p> <p>Compatibilidad: si</p>
Perdidas (abandonan)	<p>Cuadro de perdidas</p> <p>El estudio no menciona</p>
Resultados	<p>Se realizó una comparación entre los resultados antes y después de los 12 meses</p> <p>La combinación de flu+met aprecia una importante disminución de puntuación de hirsutismo y andrógenos séricos, sin cambios en IMC y un incremento en la tasa de ovulación.</p> <p>Los índices de función hepática y renal se mantuvieron estables durante cada régimen de tto.</p> <p>En el estudio de 12 a 18 meses indica que no hay cambios significativos en los primeros 6 meses y en el período adicional aumento de SHBG por lo tanto descenso de andrógenos libres.</p>
Notas/comentarios	<p>La dosis bajas de flutamida combinada puede ser una opción terapéutica a largo plazo y dar un efecto beneficioso en sop.</p> <p>El incremento en la tasa de ovulación demuestra una parte importante en la combinación de flu+met por lo tanto es importante adicionar aco.</p>

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial.</p> <p>Moggetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, Caputo M, Muggeo M, Castello R.</p> <p>J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jan;85(1):89-94.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>double blind, placebo-controlled study</p>

	<p><b>Objetivos:</b></p> <p>Comparar la eficacia de la espironolactona 100 mg/d, flutamida 250 mg/d y finasteride 5 mg/d en el tratamiento del hirsutismo.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>Por un período de 6 meses</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>Se evaluaron a 40 mujeres con hirsutismo moderado a severo medido con escala ferriman donde se asignaron aleatoriamente en tratamiento a doble ciego por 6 meses, de estas mujeres 21 tuvieron sop y 2 acné</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Endocrinology and Metabolic Diseases, University of Verona  Dermatology, University of Bologna  Laboratory of Clinical Chemistry, Ospedale Maggiore, Verona, Italy</p>
Métodos	<p>Se valoró el hirsutismo por un solo investigador y se utilizó la escala de ferriman gallway y las pacientes al final del tratamiento se autoevaluaron con resultados excelentes, bueno, malo y muy pobre. Además se escogieron grupos de forma aleatoria en doble ciego, tomando de de ellos como grupo control y el resto se aplicó 1 drogas a cada grupo.</p>
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>mujeres con hirsutismo moderado a severo.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>Síndrome de Cushing  Defecto enzimático adrenal  Tumores adrenal y ovárico  Hiperprolactinemia  disfunción tiroidea</p>
intervención	<p>Se dividieron en 4 grupos.</p> <p>G1= espironolactona 100mg qd  G2=flutamida 250 mg qd  G3=finasteride 5 mg qd  G4=placebo y se midió hirsutismo, parámetros hormonales, BH, QS, función renal y hepática en c/u antes del tto y en intervalos de 2 meses durante el mismo</p>

Co intervención (variables)	escala de ferriman Gallway para valorar hirsutismo.
Asesoramiento de calidad de estudio	Cada paciente fue informada de los posibles riesgos del tratamiento, en particular la posibilidad del posible embarazo con feminización en fetos masculinos. Además cada paciente firmó un consentimiento informado el mismo que fue aprobado por el comité de ética local.  Seguimiento.  Tiempo: del seguimiento:  Compatibilidad: si
Perdidas (abandonan)	Cuadro de perdidas  El estudio no menciona
Resultados	Después de 6 meses de tto. G1,G 2, G3, mostraron un disminución significativa en el diámetro del cabello, sin diferencia entre grupos, todos P 0.01 frente a los cambios del grupo placebo.  G2: Se encontró una disminución significativa de DHEAS , la testosterona mostró tendencia a disminución en este grupo pero no es una diferencia estadísticamente significativa.  G4: Las pacientes no mostraron cambios .
Notas/comentarios	los 3 medicamentos son efectivos para la disminución del hirsutismo  La mayoría de las mujeres que presentan efectos secundarios es transitorio y se resuelve en los 3 primeros meses.  No se encontró ninguna diferencia en la mejoría del hirsutismo entre las pacientes con sop y hiperandrogenismo por otra causa.

Referencia	<b>Título del artículo o Documento</b>  Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women.  Ibáñez L, Jaramillo A, Ferrer A, de Zegher F.  Hum Reprod. 2005 Jul;20(7):1833-6. Epub 2005 Mar 31.
Estudio	<b>Diseño:</b>  Randomized controlled study  <b>Objetivos:</b>

	<p>Evidenciar el potencial de hepatotoxicidad a bajas dosis de flutamida en un largo período.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>54 meses</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>Se analizó la función hepática de 190 niñas y mujeres jóvenes n=150</p> <p>Sop n=40 definido por alt endocrino-metabólicas</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Endocrinology Unit, Hospital Sant Joan de De´u, University of Barcelona</p> <p>Department of Pediatrics, University of Leuven, Belgium</p> <p>Institutional Review Board of Sant Joan University Hospital</p>
Métodos	
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>Mujeres adolescentes con SOP, con hirsutismo, oligomenorrea o amenorrea, hiperandrogenemia</p> <p>Hiperinsulinemia o test de tolerancia a la glucosa luego de 2 horas &gt;150 mg/dl o medir insulina &gt; 84 uU/ml.</p> <p>Estado Post- menarquia</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>Disfunción tiroidea</p> <p>Síndrome de Cushing</p> <p>Hiperprolactinemia</p> <p>Intolerancia a la glucosa</p> <p>Hiperplasia adrenal congénita</p> <p>Historia familiar o personal de diabetes</p> <p>Anemia o alteración de electrolitos</p>
Intervención	<p>G1: flutamida 125mg o 250mg y dosis bajas de 62.5mg todos los pacientes recibieron la dosis más alta en inicio.</p> <p>G2: metformina 850-1275mg y/o aco.(gestodeno y drospiridona)</p>

Co intervención (variables)	Se utilizó como marcadores de función hepática : AST sobre 38 U/l ALT sobre 55 U/l al inicio del estudio, después de 3 meses y 2 veces al año
Asesoramiento de calidad de estudio	Seguimiento. Tiempo: del seguimiento: 54 meses Compatibilidad: si
Perdidas (abandonan)	Cuadro de perdidas El estudio no menciona
Resultados	Los resultados de las transaminas fueron normales al inicio del estudio y se mantuvieron durante todo el tto.  Ninguno de los niveles fue superior de 45 U/l por lo que no hubo evidencia de toxicidad hepática con dosis de flutamida baja o ultra baja a largo plazo de hasta 54 meses..
Notas/comentarios	Dosis bajas de flutamida pueden ser útiles incluso a largo plazo sin embargo no se excluye la posibilidad de hepatotoxicidad en casos excepcionales por lo que se recomienda seguimiento con transaminas.

Referencia	<b>Título del artículo o Documento</b>  Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome.  Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, Morselli-Labate AM, Cacciari M, Pagotto U, Pasquali  R. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Feb;60(2):241-9.
Estudio	<b>Diseño:</b>  single-blind placebo controlled study  <b>Objetivos:</b>  Determinar la eficacia de la flutamida sola o combinada con metformina en el tratamiento de hirsutismo y con dieta hipocalórica en pacientes obesas con SOP-  <b>Periodo de realización</b>  6 meses.  <b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b>

	<p>Se incluyeron 40 mujeres con SOP y un IMC 28 y una distribución de grasa (cintura, cadera 0.80).</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Endocrinology and Internal Medicine, Departments of Internal Medicine and Gastroenterology, S. Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Italy</p>
Métodos	<p>Se sometió a las paciente a una dieta hipocalórica (1200 a 1400 Kcal/d), fueron colocados al azar con un diseño de simple ciego en diferentes grupos durante 6 meses Se evaluó el hirsutismo con la escala de F-G</p> <p>Se evaluó al inicio del estudio todas las pruebas hormonales, BH, pruebas de función hepática y renal.</p>
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>Pacientes con SOP</p> <p>IMC elevado (mujeres obesas)</p> <p>No tomar medicamentos o dietas para bajar de peso al menos 3 meses previos al inicio del estudio.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>Desorden tiroideo</p> <p>Desorden cardiovascular</p> <p>Disfunción hepática o renal</p> <p>Síndrome de cushing</p> <p>Hiperplasia adrenal congénita</p> <p>Diabetes</p>
intervención	<p>G1: (n=10) placebo</p> <p>G2: (n=10) metformina 850 mg/BID)</p> <p>G3: (n=10) flutamida 250 mg/ bid.</p> <p>G4: (n=10) metformina 850 mg/bid + flutamida 250 mg/bid</p>
Co intervención (variables)	<p>Se evaluó el hirsutismo con la escala de F-G</p> <p>Se evaluó al inicio del estudio todas las pruebas hormonales, BH, pruebas de función hepática y renal.</p> <p>Se midió IMC y distribución de la grasa usando tomografías y midiendo circunferencia abdominal y estandarizando los datos.</p> <p>La estimación del hirsutismo fue hecha por escala de F_G</p> <p>La menstruación fue valorada por el número de ciclos durante 7</p>

	meses antes y durante el estudio
Asesoramiento de calidad de estudio	Seguimiento. Tiempo: del seguimiento: 6 meses Compatibilidad: si
Perdidas (abandonan)	Cuadro de perdidas El estudio no menciona
Resultados	<p>Los índices de función hepática y renales se mantuvieron en valores normales.</p> <p>Hubieron cambios en peso e IMC en todos los grupos.</p> <p>Disminución significativa de TCS y VAT se observó en G2, G3 y G4.</p> <p>G1: no hubo disminución significativa (p0.081 SAT y p:0.094 para VAT).</p> <p>La mayor tendencia a disminución de peso se observó en el G4. (p:0.075)</p> <p>La testosterona total y libre tuvo disminución significativa en G2, G3 yG4.</p> <p>La androstendiona y DHEAS soolo disminuyó en las pacientes con SOP que fueron tto con flutamida, es decir G3 y G4.</p> <p>Los niveles de SHBG aumento solo en G4.</p> <p>La glucosa en ayunas disminuyó significativamente solo en el G4 y la insulina en G1, G2y G4.</p> <p>Colesterol y LDL disminuyeron en en SOP tto con flutamida sola o combinada, G3 y G4, mientras que colesterol y HDL aumentó solo G4. Triglicéridos disminuyeron en todos los grupos no significativamente.</p> <p>La escalas de hirsutismo y regularidad de ciclos menstrual mejoró significativamente en SOP en G2, G3 y G4.</p> <p>La flutamida parece tener un efecto muy significativo en disminución del hirsutismo (p 0.041) y la metformina en la mejora de anomalías menstruación (p 0-034)</p>
Notas/comentarios	<p>Una pacidnte con hiperandrogenismo debe disminuir de peso como tto de primera línea en SOP para disminuir la resistencia a insulina en primera instancia.</p> <p>La flutamida acompañada de dieta hipocalórica favorece a reducción de andrógenos.</p>

	<p>La adición de la metformina a la flutamida aumenta sorprendentemente SHBG lo que contribuye a mayor disminución de testosterona y esto justificaría un mejor resultado en disminución de hirsutismo.</p> <p>Los cambios en la composición corporal parece deberse a dieta hipocalórica en combinación con fármacos, más aun en el tto combinado y como hay reducción importante de testosterona esto contribuye a reducción de grasa visceral.</p> <p>La flutamida reduce el colesterol y LDL pero en terapia combinada aumentó HDL</p> <p>Según este estudio la combinación de ambos fármacos tiene efecto más favorable en pacidntes obesa con SOP ya que la flutamida disminuye grasa visceral, colesterol, DHEAS, androstendiona</p>
--	---

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia, and anovulation.</p> <p>Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, De Zegher F; J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jun;87(6):2870-4.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>randomized open-label study,</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>Valorar la efectividad de la flutamida solo y combinada con metformina para disminuir el hirsutismo y mejorar la ovulación</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>Se realizó el estudio en un período de 9 meses.</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>Se estudió a 31 mujeres no obesas de entre 18 y 22 años, con ciclos ovulatorios documentada por medición de progesterona previo al estudio.</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Institutional Review Board of Barcelona Hospital</p> <p>Endocrinology Unit (L.I., A.F.) and Hormonal Laboratory (C.V.), Hospital Sant Joan de De'u, University of Barcelona. Spain;</p> <p>Department of Pediatrics University of Cambridge, Cambridge United</p>

	<p>Kingdom</p> <p>Department of Pediatrics , University of Leuven, B-3000 Leuven, Belgium</p>
Métodos	<p>A todas se les realizó ex hormonales, perfil lipídico, sensibilidad a la insulina, glucosa, recuento sanguíneo al inicio del estudio y a los 9 meses utilizando ANOVA, además se midió función hepática y renal.a 1, 3, 6 y 9 meses</p>
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>con criterios de inclusión</p> <p>1.-hiperinsulinemia en 2h insulina &gt;150 u/ml,</p> <p>2.-hiperandrogensmo ovárico (puntuación 8 en escala de F_G), androstendiona sérica, testosterona total y/o índice de andrógenos libres</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>No menciona</p>
intervención	<p>Se escogio al azar a las pacientes en 2 grupos.</p> <p>G1. Flutamida 250 mg/d</p> <p>G.2 metformina 1275 mg/d</p> <p>G3. Tto combinado</p> <p>durante período de 9 meses/bid</p>
Co intervención (variables)	<p>puntuación 8 en escala de F_G), androstendiona sérica, testosterona total y/o índice de andrógenos libres.</p>
Asesoramiento de calidad de estudio	<p>Seguimiento.</p> <p>Tiempo: del seguimiento: durante 9 meses</p> <p>Compatibilidad: si</p>
Perdidas (abandonan)	<p>Cuadro de perdidas</p> <p>El estudio no menciona</p>
Resultados	<p>A los 9 meses del estudio hubo diferencia significativa entre grupos</p> <p>G3 tiende a tener menos hirsutismo, niveles mas bajos de testosterona, androstendiona, DHEAS, LDL colesterol, aumento de SHBG y sensibilidad a la insulina.</p> <p>G1 triglicéridos bajos</p>

	G2. HDL colesterol alto
Notas/comentarios	<p>La monoterapia con metformina parece ser método eficaz para inducir la ovulación que en este caso se produce por resistencia a la insulina</p> <p>La metformina parece ser más eficaz que la flutamida en estos casos de hiperinsulinemia e hiperandrogenismo ya que induce ovulación, disminuye la resistencia insulina, hiperandrogenemia y dislipidemia sop quieren concebir .</p> <p>La tasa de ovulación mensual no aumento con la flutamida.</p> <p>En terapia combinada la ovulación aumento de 10% a 90% en 9 meses de tto.</p>

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Comparison of the clinical efficacy and safety of flutamide versus flutamide plus an oral contraceptive in the treatment of hirsutism.</p> <p>Taner C, Inal M, Başogul O, Onoglu A, Karanfil C, Tinar S, Ispahi C.</p> <p>Gynecol Obstet Invest. 2002;54(2):105-8.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>Randomized controlled trial</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>Comparar la efectividad de la flutamida sola o combinada con ACO en el tratamiento de hirsutismo</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>6 meses</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural</b></p> <p>84 paciente con hirsutismo moderado a severo</p>
Métodos	<p>A las 84 pacientes seleccionadas con hirsutismo se realizó eco y perfil hormonal, se utilizó la escala de F-G para valorar el hirsutismo.</p> <p>El protocolo fue aprobado por el comité de ética del hospital.</p>
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>mujeres hirsutas</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p>

	<p>Hipo o hipertiroidismo</p> <p>diabetes</p> <p>cáncer de mama o endometrio</p> <p>desorden hepática</p>
intervención	<p>Se dividió al azar en 2 grupos.</p> <p>G1: (n=40) flutamida 250 mg/d, completaron el estudio 37 pacientes.</p> <p>G2: (n=40) Flutamida 250 mg/d + ACO (EE 35 ug+CPA 2mg, completaron el estudio 32 pacientes.</p>
Co intervención (variables)	<p>Se evaluó hirsutismo con escala de F-G y se controló a cada paciente con pruebas de función hepática, renal, hormonal previo al tto y cada 3 meses durante 6 meses.</p>
Asesoramiento de calidad de estudio	<p>Seguimiento. Po los mismos autores</p> <p>Tiempo: del seguimiento. 6 meses</p> <p>Compatibilidad: si</p>
Perdidas (abandonan)	<p>15 paciente se perdieron durante el control.</p>
Resultados	<p>No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en la escala de F-G G1:18.95 +/-4.44 vs G2: 19.84 +/-4.31.</p> <p>Oligomenorrea inicial:</p> <p>G1: 6 mujeres, al final 2 (p&lt;0.05)</p> <p>G2: 8 mujeres, al final todas tuvieron ciclos regulares.(p&lt;0.05)</p> <p>pero entre ambos grupos no hubo diferencia significativa (14.46+/-5.02 vs 15.58 +/-4.28; p&gt;0.05)</p> <p>G1: No hubo diferencia significativa en niveles hormonales (p&gt;0.05),enzimas hepáticas tuvieron una elevación significativa pero dentro de rangos normales.</p> <p>QS no hubo diferencia y contaje leucocitario tubo disminución significativa pero dentro de rango normal.</p> <p>G2: Hubo disminución significativa de prolactina, testosterona libre, DHEAS (p&lt;0.05), pero todos estaban dentro de rango normal.</p> <p>Solo los triglicéridos aumentaron significativamente.</p> <p>.</p>
Notas/comentarios	<p>Se evidenció disminución significativa en la escala de F-G al final del estudio con efectos similares en ambos grupos, en ningún grupo se observó alteración significativa de función hepática.</p>

	<p>En pacientes con oligomenorrea es mejor añadir ACO para regulación del ciclo, a pesar que la flutamida también lo regula y para evitar embarazo por el riesgo de feminización en fetos masculinos.</p> <p>G1: no se evidenció disminución significativa del perfil hormonal.</p> <p>G2: hubo disminución significativa en PLT, DHEAS, testosterona libre al final del tto.</p> <p>Se sugiere repetir controles de función hepática cada mes durante el período de tto.</p>
--	---

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects.</p> <p>Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR.;</p> <p>Fertil Steril. 1999 Mar;71(3):445-51.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>Estudio clínico controlado rdbdomizado</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>Comparar los efectos clínicos y endocrinológicos de acetato de ciproterona, flutamida y finasteride para inhibir la 5 reductosa.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>El estudio se realizó por un período de 12 meses.</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>Estudio de 45 pacientes hirsutas entre 16 y 29 años .</p> <p><b>ENTIDADES PARTICIPANTES:</b></p> <p>Departamento de ginecología y obstétrica de la Universidad de Pisa, Italia.</p>
Métodos	<p>Se recluto a 45 pacientes que fueron atendidas en el área de reproducción del Departamento de ginecología y obstetricia de la Universidad de Pisa</p>
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>mujeres hirsutas</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>Signos clínicos de virilización</p>

	<p>Síndrome de Cushing</p> <p>Deficiencia enzimática adrenal</p> <p>Hiperandrogenismo inducido por drogas</p> <p>Historia compatible con tumores androgénicos.</p>
intervención	<p>Las pacientes fueron divididas al azar en 3 grupos.</p> <p>G1: (n=15) con finasteride 5 mg/d, al final del estudio solo se evaluó a 14 pacientes con un escala de hirsutismo inicial de 8 a 29.</p> <p>G2: (n=15) CPA 25mg 1 QD por 10 días+20 ug EE QD por 21 días solo se evaluó a 13 pacientes al final de tto con una escala de hirsutismo inicial de 9 a 33</p> <p>G3: (n=15) flutamida 250 mg/BID con una escala de hirsutismo inicial de 11 a 28.</p>
Co intervención (variables)	<p>Se utilizó la escala de F-G para valorar hirsutismo</p>
Asesoramiento de calidad de estudio	<p>Se les comunicó a todas las 45 pacientes seleccionadas las mismas que fueron divididas en 3 grupos de 15 personas cada uno al azar y llenaron un consentimiento informado aceptando las condiciones del estudio, las mismas que fueron escogidas de forma aleatoria y se aprobó por el comité de ética de la Universidad de Pisa.</p> <p>Seguimiento.</p> <p>Tiempo: del seguimiento</p> <p>Compatibilidad: si</p>
Perdidas (abandonan)	<p>G1: 1 mujer abandonó el estudio</p> <p>G2: 2 mujeres abandonaron el estudio</p> <p>Todas abandonaron el estudio por problemas personales.</p>
Resultados	<p>G1: La escala de F-G se encontró una disminución significativa (<math>p &lt; 0.01</math>) desde</p> <p>3 meses: 21.6 <math>\pm</math> 2.47 a 17.5 <math>\pm</math> 2.34 (-18%)</p> <p>6 meses: (-37%)</p> <p>12 meses: (-45%) 12.7 <math>\pm</math> 2.06.</p> <p>G2: (<math>p &lt; 0.001</math>), disminución de escala de F-G desde 28.4 <math>\pm</math> 1.53.</p> <p>3 meses: (-23%)</p> <p>6 meses: (-41%)</p>

	<p>12 meses: (-58%)</p> <p>G3: La escala de F-G disminuyó desde</p> <p>3 meses: 18+/-1.65 a 14+/-1.25 (-14%, p&gt;0.05)</p> <p>6 meses: 10+/-1.40 (-40% p&lt;0.001)</p> <p>12 meses: 8.1 +/-1.40 (-53%, p&lt;0.001)</p> <p>.</p>
Notas/comentarios	La flutamida y la finasteride son igualmente efectivos para disminución de hirsutismo pero con diferente mecanismo de acción.

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of hirsutism.</p> <p>Müderriş II, Bayram F, Sahin Y, Keleştimur F. ;</p> <p>Fertil Steril. 1997 Oct;68(4):644-7.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>Randomized, prospective clinical study.</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>Comparar el efecto de la flutamida a dosis de 250 y 500 mg/d en el tratamiento del hirsutismo.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>Duración de 12 meses con controles cada 3 meses.</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>Se estudiaron 65 mujeres hirsutas moderada a severano obesas</p> <p>ENTIDADES PARTICIPANTES:</p> <p>Comité de ética de Erciyes University Medical School</p>
Métodos	
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>Pacientes con hirsutismo moderado a severo.</p> <p>No obesas</p> <p>Sin tratamiento hormonal 3 meses previo al estudio</p> <p>BHCG negativa al inicio del estudio</p>

	<p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>Evidencia de virilización</p> <p>Masa pélvica</p> <p>17 alfa hidroxiprogesterona</p>
intervención	<p>Se dividieron en 2 grupos:</p> <p>G1: (n=35), edad 23.5 +/- 0.9 recibió flutamida 250 mg/d, 51% con SOP</p> <p>G2: (n=30), edad 21.9 +/-1.1, recibió flutamida 500 mg/d, 60% con SOP.</p>
Co intervención (variables)	<p>Escala de F-G para valorar hirsutismo.</p>
Asesoramiento de calidad de estudio	<p>Previo al estudio se realizó pruebas hormonales, perfil lipídico, bh, qs, pruebas de función renal y hepática. Y se repitió las pruebas a los 3,6 y 12 meses</p> <p>Seguimiento. Por un solo observador quien desconocía la dosis de tratamiento.</p> <p>Tiempo: del seguimiento: 12 meses.</p> <p>Compatibilidad: si</p>
Perdidas (abandonan)	<p>Se inicio el estudio con 70 pacientes divididas en 2 grupos iguales pero 5 pacientes del G2. Abandonaron el estudio por negarse a recibir electrolisis durante el estudio.</p>
Resultados	<p>La modificación de la escala de F-G fue similar en los 2 grupos antes del tto a los 6 y a los 12 meses. La escala disminuyó significativamente a los 6 y 12 meses.</p> <p>G1: 6 meses: 17.8 +/-0.9 a 6 +/-0.6 (p&lt;0.001), 12 meses: 17.8 +/- 0.9 (p&lt;0.001)</p> <p>G2: 6 meses: 17 +/-0.9 a 6.6 +/- 0.7y a los 12 meses: 17 +/- 0.7 a 5.2 +/- 0.7 (p&lt;0.001)</p> <p>La reducción de escalas de hirsutismo fue similar a los 6 y 12 meses.</p> <p>No hubo una diferencia significativa en pacientes con SOP o hirsutismo idiopático, el % de cambio entre ambos fue 72.12 +/- 2.91 en hirsutismo idiopático y 70.38 No hubo diferencia significativa en los niveles hormonales en ninguno de los 2 grupos y los efectos fueron más tolerados en el grupo 1, pero hubo una alteración hepática en 1 paciente del grupo 2 con TGO.77 y TGP. 107, esta mujer fue excluida del estudio a los 9 meses.</p>
Notas/comentarios	<p>Es preferible utilizar dosis bajas de flutamida a corto período de 6 meses para evitar efectos adversos.</p>

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>The risk of hepatotoxicity during long-term and low-dose flutamide treatment in hirsutism.</p> <p>Dikensoy E, Balat O, Pence S, Akcali C, Cicek H</p> <p>Arch Gynecol Obstet. 2009 Mar;279(3):321-7. Epub 2008 Jul 8</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>incidence</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>Determinar la efectividad de la flutamida en el tratamiento de hirsutismo.</p> <p>Determinar el riesgo de hepatotoxicidad de la flutamida a bajas dosis y largo plazo en el tratamiento de hirsutismo.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>12 meses con controles cada 3 meses.</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural</b></p> <p>Se estudió 214 mujeres hirsutas entre 18 y 34 años.</p> <p><b>ENTIDADES PARTICIPANTES:</b></p> <p>Obstetrics and Gynecology Department of Gaziantep University</p>
Métodos	
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>Para el grupo control se incluyeron 30 mujeres sanas entre 18 y 34 años, con menstruación normal, IMC: normal, sin hirsutismo o tratamiento hormonal 2 meses previo al tratamiento.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>No menciona</p>
Intervención	<p>G1: (n=30) mujeres sanas</p> <p>G2: (n=57) con SOP, flutamida 25 mg/d + ACO EE 3mg + drospiridona 3 mg (yazmin)</p> <p>G3: (N=60) con PCOS flutamida 250 mg/d + ACO</p> <p>G4: (n = 47) con hirsutismo idiopático flutamida 125 mg/d</p> <p>G5: (n=50) con hirsutismo idiopático flutamida 250 mg/d .</p>
Co intervención	<p>El hirsutismo fué valorado con la escalas de F-G considerando valor anormal &gt;8, y por una sola persona para evitar errores</p>

(variables)	Pruebas hormonales TGO-TGP, DHEAS.
Asesoramiento de calidad de estudio	<p>Se realizaron exámenes hormonales, pruebas de función hepática y renal, hormonal, bh previo al tto y cada 3 meses durante 12 meses.</p> <p>Análisis estadístico t student, wilcoxon, ANOVA con <math>p &lt; 0.05</math></p> <p>Seguimiento. Fue realizado por 1 persona para evitar errores.</p> <p>Tiempo: del seguimiento: 12 meses con controles cada 3 meses.</p> <p>Compatibilidad: si</p>
Perdidas (abandonan)	<p>Cuadro de pérdidas</p> <p>El estudio no menciona</p>
Resultados	<p>La escala de F-G muestra una mejora significativa en el G2 y G4 que toman flutamida 250 mg/d, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos:</p> <p>(12.0 +/-1.2 vs. 14.3 +/-0.2, 13.2 +/- 0.2 vs. 16.9 +/-0.1, 11.06 +/- 2.9 vs. 13.8 +/-2.9, 12.9 +/- 1.7 vs. 15.2 +/- 0.2, 7.0 +/-0.6 vs. 6.9 +/- 1.0).</p> <p>Después de tto hubo una reducción estadísticamente significativa DHEAS, testosterona en el G1 y 2.</p> <p>Las pacientes con hirsutismo y placebo no tuvieron cambios endócrinos.</p> <p>Al inicio del estudio y durante el tto con flutamida las enzimas hepáticas fueron normales.</p>
Notas/comentarios	La flutamida a dosis de 250 mg provoca una mejora en la puntuación de hirsutismo independiente de la combinación con ACO y se debe realizar controles periódicos de función hepática para evitar toxicidad.

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Long-term safety and tolerability of flutamide for the treatment of hirsutism.</p> <p>Castelo-Branco C, Moyano D, Gómez O, Balasch J</p> <p>Fertil Steril. 2009 Apr;91(4):1183-8. Epub 2008 Mar 12.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>Prospective observational study.</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>Determinar la eficacia y tolerabilidad a largo plazo de la flutamida</p>

	<p>en le tratamiento del hirsutismo.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>El tratamiento se realizó por un período de 12 meses.</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>93 mujeres con hirsutismo moderado a severo, en un período de tiempo de Enero 2000 a Enero 2007</p> <p>Solo 83 pacientes cumplieron con criterios de inclusión.</p> <p>Entidades participantes:</p>
Métodos	
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>No menciona</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>No menciona</p>
Intervención	<p>Se dividieron en 2 grupos:</p> <p>G1: (n=58) flutamida 250 mg + ACO ( 0.020 mg de EE y 0.15 mg de desogestrel)</p> <p>G2: (n=25) flutamida sola a 250 mg/ d.</p>
Co intervención (variables)	<p>Evalúadas con la escala de hirsutismo de Ferriman-Gallwey considerando como rango normal &lt; 8.</p>
Asesoramiento de calidad de estudio	<p>Se realizaron análisis de laboratorio como perfil hormonal incluyendo LH, FSH, PRL, E2, DHEAs, (SHBG), 17a Hydroxiprogesterone, además perfil lipídico, TGO, TGP.</p> <p>Seguimiento. Evalúadas al inicio del estudio y después de 6, 12, 24, 36, 48,60, 72, y 84 meses + autoevaluación.</p> <p>Tiempo: del seguimiento: 84 meses</p> <p>Compatibilidad: si</p>
Perdidas (abandonan)	<p>10 mujeres se retiraron por intolerancia al medicamento</p> <p>10 presentaron efectos adversos por lo que interrumpieron el tratamiento, alterándose la función hepática por aumento de las transaminasas, en una paciente se presentó esteatosis hepática.</p>
Resultados	<p>No hubieron diferencias entre ambos grupos.</p>

	<p>Solo 44 completaron el estudio por riesgo de embarazo.</p> <p>Laflutamida sola o combinada mostraron una disminución significativa del hirsutismo antes de 6 meses</p> <p>G1: A los 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, y 84 meses de tratamiento, el hirsutismo disminuyó en 36.8%, 45.5%, 48.3%, 49.9%, 51.1%, 51.9%, 51.1%, y 49.5%, respectivamente.</p> <p>G2: los valores disminuyeron en 38.8%, 46.6%, 48.8%, 50.6%, 51.9%, 52.3%, 53%, y 53.3% respectivamente.</p> <p>Autoevaluación: eficacia a los 6 meses:</p> <p>73.5% muy satisfechos, 15.66% algo satisfechos 10.84% no satisfechos.</p> <p>Ninguna mujer reporto insatisfacción en ningún momento.</p> <p>De las 44 pacientes que terminaron el seguimiento 40 fueron encuestadas con repuestas satisfactoria al 85% (n=85%)</p>
Notas/comentarios	<p>Se debe tener en cuenta la posibilidad de hepatotoxicidad al considerar el uso de la flutamida y se debe realizar pruebas de función hepática en los primeros meses de uso y suspender su uso inmediatamente si hay aumento de las transaminasas para evitar posibles lesión hepática.</p>

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Low-dose flutamide-metformin therapy reverses insulin resistance and reduces fat mass in nonobese adolescents with ovarian hyperandrogenism.</p> <p>Ibáñez L, Ong K, Ferrer A, Amin R, Dunger D, de Zegher F.</p> <p>PMJ Clin Endocrinol Metab. 2003 Jun;88(6):2600-6.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>Retrospective randomized controlled trial</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <p>Determinar la eficacia de la flutamida combinada con metformina en mujeres no obesas con hiperandrogenismo.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>Duración del tratamiento de 9 meses y pretratamiento de 3 meses.</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p>

	<p>Se estudiaron a 30 adolescentes entre 13 y 18</p> <p><b>ENTIDADES PARTICIPANTES:</b></p> <p>Endocrinology Unit Hospital Sant Joan de De'u, University of Barcelona, Spain  Department of Pediatrics University of Cambridge, United Kingdom  Department of Pediatrics University of Leuven, Belgium</p>
Métodos	El estudio se realizó en 2 fases, 3 meses pretratamiento y 9 meses de tratamiento.
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>1.- Hiperinsulinemia: prueba TTG después de 2 h con nivel insulina 150 U/l</p> <p>2.- Hiperandrogenismo:</p> <p>Oligomenorrea (c/45d)</p> <p>Hirsutismo (F-G&gt;8).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>Síndrome de cushing</p> <p>Disfunción tiroidea</p> <p>IMC &gt;25</p> <p>Hiperprolactinemia</p> <p>Intolerancia ala glucosa</p> <p>Hiperplasia adrenal congénita</p> <p>Historia familiar o personal de diabetes</p> <p>Alteraciones en la función hepática o renal</p> <p>Drogas que afecten a la función gonadal o adrenal.</p>
Intervención	<p>El estudio se realizó por un período de 12 meses en 2 fases</p> <p>1.- fase pretatamieto 3 meses se asigno a un grupo n=14</p> <p>2.- fase de tto: de 9 meses n=16 se les dio flutamida 125 mg/d y metformina 1275 mg.</p>
Co intervención (variables)	<p>Se midió el hirsutismo con la escala de F-G</p> <p>Se midió LH, FSH, SHBG, testosterona, DHEAS, testosterona, estradiol, androstendiona, perfil lipídico, con intervalos de 3 meses.</p>
Asesoramiento de calidad de estudio	<p>Recuento sanguíneo, función hepática, renal a los 1, 3 y 6 meses, adicional y por seguridad del estudio realizado por 1 solo investigador.</p> <p>Además se evaluó ovulación progesterona (&gt;8ng) por 4 semanas</p>

	<p>previo al tto, 6 y 9 meses.</p> <p>Se utilizo la prueba test de student para comparaciones con valor de p 0.01 para considerarse significativo.</p> <p>Seguimiento. Por 1 solo investigador.</p> <p>Tiempo: del seguimiento: 12 meses</p> <p>Compatibilidad: si</p>
Perdidas (abandonan)	<p>Cuadro de perdidas</p> <p>El estudio no menciona</p>
Resultados	<p>Al inicio del estudio todas las variables del estudio fueron comparables entre los 2 grupos al azar</p> <p>Co tto flutamida y metformina hubo un rápido descenso de puntuación de hirsutismo e insulina en ayunas, andrógenos séricos y perfil lipídico todos con p.0.0001 en menos de 3 meses.</p> <p>Ovulación :</p> <p>Previo tto. 7%</p> <p>A los 6 meses de tto: 67%.</p> <p>A los 9 meses detto. 87%</p> <p>No hubo cambios en el peso o IMC, pero disminuyo la relación cintura cadera en 10%</p> <p>A los 3 meses después de tto la mayoría de los índices rebotan a los valores pre tto lo que confirma que los cambios fueron relacionados con tto o puede haber un sesgo endocrino.</p>
Notas/comentarios	<p>Las dosis bajas de flutamida en monoterapia es menos probable que se asocien a hepatotoxicidad y pueden mantener mejoras en el hirsutismo</p> <p>El estudio demuestra que la dosis de flutamida a 125mg/d es eficaz y segura en tto combinado con metformina para hiperinsulinemia e hiperandrogenismo, y es mejor que monoterapia de flutamida a altas dosis.</p>

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. Carmina E, Lobo RA.</p> <p>Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Aug;57(2):231-4.</p>
Estudio	<p><b>Diseño:</b></p> <p>Estudio clínico prospectivo rabdomizado</p>

	<p><b>Objetivos:</b></p> <p>Comparar la eficacia de la flutamida y finasterida versus el tratamiento clásico de ACO en el tratamiento del acné e hiperandrogenismo.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>12 meses.</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>Se estudió 49 mujeres con hiperandrogenismo con su principal síntoma el acné moderado.</p> <p>14 mujeres (29%) tuvieron hirsutismo evaluado por la escala de F-G.</p> <p>8 mujeres (17%) reportaron irregularidad menstrual.</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Department of Endocrinology, University of Palermo, Italy †  Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York, USA</p>
Métodos	
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>No menciona</p>
Intervención	<p>G. control 30 mujeres sin hiperandrogenismo y ciclos normales</p> <p>G1: Diane (EE 35 ug+ CPA 2 mg) por 21 d c/mes.</p> <p>G2: Altas dosis de CPA 50 mg a partir del 5to días al día 15 además 25 ug de EE desde día 5 hasta día 25 en un régimen secuencial inverso.</p> <p>G3: flutamida 250 mg/d</p> <p>G4: finasteride 5 mg/</p>
Co intervención (variables)	<p>El acné fue evaluado por un método de cook modificado (puntuación de 0 a 9 para la difusión y gravedad de las lesiones y fueron incluidos en el estudio con un puntaje &gt; 6, +evaluación fotográfica</p> <p>14 mujeres (29%) tuvieron hirsutismo evaluado por la escala de F-G.</p>
Asesoramiento de calidad de estudio	<p>El hiperandrogenismo fue confirmado por medición niveles de testosterona, androstendiona, DHEAS como criterio de inclusión. Además se controló pruebas de función hepática y glucemia cada</p>

	<p>3 meses.</p> <p>Evaluación estadística : prueba mann-whitney para comparar y para la terapia se utilizo prueba de wilcoxon. <math>P &lt; 0.05</math> como resultado estadísticamente significativo</p> <p>Seguimiento.</p> <p>Tiempo: del seguimiento: 12 meses.</p> <p>Compatibilidad: si</p>
Perdidas (abandonan)	<p>Cuadro de perdidas</p> <p>El estudio no menciona</p>
Resultados	.
Notas/comentarios	<p>En comparación de placebo con CPA, hay una mejora significativa del acné a dosis bajas de CPA 80-90% y mientras que con placebo del 30% y no hay diferencia significativa entre dosis altas o bajas de CPA.</p> <p>La flutamida también es eficaz en dosis bajas ya que puede reducir el grado de acné en 60% y mejorar el acné en 75% de los pacientes, mostró datos muy similares con CPA.</p> <p>La finasterida solo disminuyó el acné en un 36% y los resultados no fueron satisfactorios.</p> <p>Para mejorar el acné no se requiere dosis altas de andrógenos y además mejora en corto plazo 2 a 3 meses, todos fueron efectivos excepto la finasterida.</p>

Referencia	<p><b>Título del artículo o Documento</b></p> <p>Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial.</p> <p>Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F.;</p> <p>Fertil Steril. 1994 Feb;61(2):281-7</p>
	<p><b>Diseño:</b></p> <p>randomized controlled study</p> <p><b>Objetivos:</b> Comparar la eficacia y seguridad de la flutamida y espironolactona en el tratamiento de hirsutismo.</p> <p><b>Periodo de realización.</b></p> <p>6 meses</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p>

	53 pacientes con hirsutismo moderado a severo, de las cuales 25 pacientes recibieron tratamiento previo para hirsutismo.
Métodos	Las pacientes fueron randomizadas en 2 grupos comparando flutamida con espironolactona y ambos grupos recibieron aco.
Participantes	<b>Criterios de inclusión:</b> mujeres hirsutas.  <b>Criterios de exclusión:</b> tumores ováricos tumores adrenales problemas médicos identificados
Intervención	G1.(n=28) flutamida 250 mg BID G2. (n=27) espironolactona 50 mg BID entre los días 5 a 25 del ciclo menstrual.
Co intervención (variables)	hirsutismo escala de ferriman gallway.
Asesoramiento de calidad de estudio	Seguimiento. Tiempo: del seguimiento. 6 meses Compatibilidad: si
Perdidas (abandonan)	Cuadro de perdidas. El estudio no menciona
Resultados	HIRSUTISMO : Ferriman-Gallway modificado 9 regiones score >10 fue establecido. Todas las paciente tuvieron escala >14. G1. 25 +-1.8 G2: 21 +-1.6 .
Notas/comentarios	estudio de baja calidad en donde puede haber alto riesgo de sesgo.

Referencia	<b>Título del artículo o Documento</b>  Tratamiento del hirsutismo con flutamida a dosis de 250 mg/día: estudio clínico prospectivo a un año  López-Olmos, J ;  Clin Invest Ginecol Obstet. 2002;29:248-53. - vol.29 núm 07
Estudio	<b>Diseño:</b> Estudio prospectivo randomizado  <b>Objetivos:</b> Valorar la eficacia de la flutamida a dosis bajas en el tratamiento

	<p>del hirsutismo</p> <p>Determinar efectos secundarios a 1 año de tratamiento con flutamida.</p> <p><b>Periodo de realización</b></p> <p>12 meses de estudio.</p> <p><b>Población y características demográficas (edad, sexo, etnia, urbano o rural)</b></p> <p>36 pacientes que acudieron a la consulta en un período de 3 años desde año 1998 – 2000 en la consulta ginecológica de Valencia, solo completaron el estudio 27 paciedntes.</p> <p><b>Entidades participantes:</b></p> <p>Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.</p>
Métodos	Se selecciono a 36 pacientes que acudieron a la consulta en un período de 3 años desde año 1998 – 2000 en la consulta ginecológica de Valencia, solo completaron el estudio 27 paciedntes
Participantes	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>Mujeres hirsutas</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>No menciona</p>
intervención	flutamida 250 mg/d por 1 año.
Co intervención (variables)	escala de ferriman gallway.
Asesoramiento de calidad de estudio	<p>En la primera visita se valoró el hirsutismo con Ferriman-Gallway5, se practicó una exploración ginecológica completa con toma de muestra para citología vaginal y ecografía vaginal si era posible.</p> <p>Determinaciones hormonales en los primeros 8 días del ciclo o después de 45 días de amenorrea.</p> <p>Seguimiento.</p> <p>Tiempo: del seguimiento</p> <p>Compatibilidad: si</p>
Perdidas (abandonan)	<p>Cuadro de perdidas</p> <p>Se excluyen a 9 pacidntes durante el estudio bien por no completar el tratamiento de 1 año o por no tener datos analíticos o</p>

	evaluación, 2 pacientes abandonaron el estudio.
Resultados	<p>La puntuación de F-G fue de media 17,74 (entre 10 y 28) antes del tratamiento 9,33 (entre 3 y 19) después del tratamiento.</p> <p>27 casos de hirsutismo tratados con flutamida a dosis de 250 mg/día durante 1 año, el índice F-G disminuyó de 17,74 a 9,33 (<math>p &lt; 0,001</math>). La eficacia clínica fue en 22/27 casos (81,48%). Se produjeron efectos secundarios en 6 casos (22,22%), pero ninguno de importancia.</p> <p>GOT (U/l) Media 22,5 21,26 <math>t = 0,93</math> DE 5,21 5,14 Rango 16-37 15-36 NS</p> <p>GPT (U/l) Media 27,46 23,76 <math>t = 1,16</math> DE 11,66 11,32 Rango 13-63 13-72 NS</p> <p>Testosterona (ng/ml) Media 51,42 41,5 <math>t = 1,37</math> DE 35,94 14,01 Rango 0,3-182,6 21,1-72,7 NS</p> <p>SDHEA (ng/ml) Media 2.657,19 1.645,12 <math>t = 3,83</math> DE 1.092,20 785,09 Rango 1.070-5.422 639-3.758 <math>p &lt; 0,001</math></p>
Notas/comentarios	La flutamida a dosis bajas es efectiva en el tratamiento del hirsutismo y sus efectos secundarios son mínimos y reversibles.