



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Efectos adversos de los inhibidores de la 5-alfa-reductasa en la alopecia androgenética masculina ¿hay por qué preocuparse?



Adverse Effects of 5-Alpha Reductase Inhibitor Therapy in Men With Androgenetic Alopecia: Is There Cause for Concern?

S. Arias-Santiago^{a,*} y F.M. Camacho-Martínez^{b,c}

^a Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, España

^b Catedrático de Dermatología, Universidad de Sevilla, España

^c Presidente de Honor de la Academia Española de Dermatología

Los inhibidores de la 5-alfa-reductasa, finasteride y dutasteride, constituyen junto con el minoxidil el tratamiento fundamental de la alopecia androgenética masculina. Ambos están aprobados para tratar la hiperplasia benigna prostática y solo finasteride, desde 1997, para la alopecia androgenética masculina. Finasteride es un inhibidor muy selectivo de la 5-alfa-reductasa tipo 2, con lo que determina un descenso de la 5-alfa-dihidrotestosterona. Dutasteride, sin embargo, es un potente inhibidor de la 5-alfa-reductasa tipo 1 y 2, siendo su efecto antiandrogénico superior a finasteride. Además, se ha sugerido la posible utilidad de estos fármacos en trastornos neuropsiquiátricos (Parkinson o síndrome de Tourette) explicado por la actividad antidopaminérgica de finasteride en determinadas áreas cerebrales¹. En un ensayo clínico reciente que comparaba finasteride a dosis de 1 mg con dutasteride a diferentes dosis y placebo, se demostró que dutasteride a dosis de 0,5 mg/día es más eficaz que finasteride a dosis de 1 mg, y por supuesto mucho más que el placebo, con un perfil de seguridad similar².

Clásicamente estos fármacos se han asociado a un discreto incremento del riesgo de efectos adversos en la esfera sexual³, en general menores y bien tolerados; sin embargo, desde hace algunos años se ha descrito el síndrome posfinasteride⁴ en el que se pretende relacionar la presencia de efectos adversos sexuales y no sexuales después del tratamiento con este fármaco. Entre los sexuales, la disminución de la libido, la disfunción eréctil y la alteración del eyaculado son los más frecuentes, destacando la disfunción eréctil entre el 2-7% de los pacientes que toman finasteride⁵. Algunos autores sugieren que estos efectos adversos son más frecuentes en los pacientes que toman dutasteride⁶, y que el mecanismo patogénico que podría explicar la disfunción eréctil es la interferencia con la activación de la óxido nítrico sintetasa⁷.

Nuestra experiencia clínica sugiere que estos efectos adversos son reversibles al suspender la medicación, o se atenúan con el uso prolongado del fármaco; sin embargo, algunos autores han sugerido que en pacientes susceptibles, estos síntomas pueden ser irreversibles o persistentes y que incluso podrían condicionar ideas suicidas^{8,9}. Las discrepancias con nuestra experiencia clínica podrían explicarse por los posibles sesgos de selección y la ausencia de placebo en estos estudios. Además, recientemente se ha demostrado

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: salvadorarias@ugr.es (S. Arias-Santiago).

que los pacientes con alopecia androgenética masculina presentan alteraciones psicosociales debidas al cambio de imagen corporal que produce la alopecia, lo que podría condicionar alteraciones en el deseo sexual y la función eréctil, sin estar asociado al uso de fármacos¹⁰. Se ha descrito que estos efectos adversos son más frecuentes en aquellos sujetos que han sido previamente informados, a veces de forma errónea por familiares y amigos, lo que sugiere un mecanismo psicológico subyacente más que farmacológico, que se denomina «efecto nocebo». También se debe considerar que las causas más frecuentes de abandono del tratamiento con finasteride no tienen que ver con la presencia de efectos adversos sexuales y sí con la ausencia de resultados clínicos esperados por los pacientes¹¹. En cualquier caso, estudios bien diseñados y adecuados a programas de farmacovigilancia podrían aportar más datos en el futuro.

Los pacientes con alopecia androgenética presentan mayor riesgo de hiperplasia benigna prostática¹² porque ambas entidades comparten mecanismos fisiopatológicos comunes. Además, se ha descrito un discreto incremento del riesgo de cáncer de próstata en aquellos pacientes con alopecia del vertex¹³. Por ello resulta especialmente relevante considerar la relación de finasteride con el cáncer de próstata. Aunque inicialmente se pensó que estos fármacos podrían tener un efecto quimiopreventivo asociado a una reducción del riesgo de cáncer, un estudio publicado en 2013 mostró que finasteride reduce el riesgo global de cáncer de próstata de bajo riesgo, y sin embargo produce un incremento mínimo del riesgo del cáncer de próstata de alto grado, en relación al placebo (3,5 vs. 3%), aunque sin diferencias significativas en la supervivencia global o la supervivencia después del diagnóstico de cáncer de próstata¹⁴. El incremento del riesgo asociado a la propia alopecia androgenética y al uso del finasteride justifican la realización de cribados en estos pacientes, teniendo en cuenta que finasteride a dosis de 1 mg reduce los valores de PSA un 20%, sobre todo en sujetos de menos de 26 años¹⁵.

Aunque algunos estudios han sugerido una relación entre el cáncer de mama en el varón y el uso de fármacos inhibidores de la 5-alfa-reductasa, 2 estudios recientes de casos y controles con un número importante de pacientes han mostrado que no hay evidencia de asociación entre tratamientos de corta o larga duración con finasteride o dutasteride y el riesgo de cáncer de mama en los varones^{16,17}. Sin embargo, la ginecomastia unilateral en varones sí es una complicación del tratamiento con finasteride, reversible en muchos casos al suspender el tratamiento¹⁸.

Los efectos cardiovasculares asociados a la terapia con inhibidores de la 5-alfa-reductasa son controvertidos y no han sido variables analizadas en la mayoría de los ensayos clínicos, por lo que la información disponible es limitada. Estudios iniciales mostraron que el tratamiento con finasteride a dosis de 1 mg disminuía la hemoglobina glucosilada y discretamente la resistencia a la insulina¹⁹. Sin embargo, algunos estudios en modelos animales sugieren que estos fármacos modifican la concentración de cortisol y se asocian con una mayor resistencia a la insulina e hiperglucemia²⁰. Upreti et al. estudiaron la disfunción metabólica en pacientes tratados con finasteride, dutasteride y un grupo control, concluyendo que la inhibición de ambas isoenzimas de la 5-alfa-reductasa causada por dutasteride, producía a la vez un aumento de la resistencia a la insulina en los tejidos

periféricos²¹. Estudios preclínicos corroboran estos datos porque la ausencia de la isoenzima 5-alfa-reductasa tipo 1 en ratones se asocia con esteatosis hepática, resistencia a la insulina y alteración de la distribución de la grasa corporal²², por lo que estas implicaciones metabólicas serían mayores para dutasteride que para finasteride. Aunque son necesarios más estudios clínicos que confirmen estos datos en pacientes tratados con inhibidores de la 5-alfa-reductasa, es importante realizar un despistaje previo al inicio del tratamiento del síndrome metabólico y resistencia a la insulina en pacientes mayores de 35 años y con un grado de Ebling superior a III, porque puede estar presente hasta en la mitad de los pacientes²³.

Otro efecto adverso descrito recientemente es la alteración del metabolismo óseo. Un estudio de casos con osteoporosis y controles mostró que el tratamiento con finasteride, en pacientes con hiperplasia benigna de próstata, incrementaba el riesgo de esta enfermedad 1,52 veces en relación a los controles sin osteoporosis, aumentando el riesgo si la dosis de finasteride era superior²⁴. Algunos estudios en animales han mostrado que el bloqueo de la 5-alfa-reductasa tipo 1 se asocia con un descenso de la densidad mineral ósea²⁵. En cualquier caso, estos datos son preliminares por lo que son necesarios más estudios que analicen este aspecto con mayor detalle antes de recomendar un control densitométrico en los pacientes con alopecia androgenética que inicien tratamiento con finasteride.

También se ha señalado un incremento de sintomatología depresiva y ansiosa en estos pacientes, no asociada con los problemas en la esfera sexual y reversible al dejar el fármaco²⁶. Aunque en nuestra experiencia no hemos encontrado este tipo de efectos adversos, se ha sugerido que la disminución de ciertas hormonas esteroideas podría explicar esta sintomatología.

Los inhibidores de la 5-alfa-reductasa, sobre todo finasteride, son un tratamiento eficaz y seguro para la alopecia androgenética masculina según numerosos estudios. Sin embargo, en los últimos años se han publicado algunos artículos que analizan el riesgo de efectos adversos en la esfera sexual que pueden ser no reversibles, por lo que creemos que es necesario investigar nuevas dianas terapéuticas eficaces y seguras. Sería necesario proporcionar información completa a los pacientes con alopecia androgenética sobre los posibles efectos adversos de estos medicamentos para que puedan tomar una decisión, teniendo en cuenta que en muchos casos su problema es exclusivamente cosmético. Además, también se ha sugerido que se podría empezar con una dosis de finasteride inferior a la habitual (0,5 mg) en aquellos pacientes que estén preocupados por los posibles efectos adversos de este fármaco²⁷.

Bibliografía

1. Bortolato M, Cannas A, Solla P, Bini V, Puligheddu M, Marrosu F. Finasteride attenuates pathological gambling in patients with Parkinson disease. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:424-5.
2. Gubelin Harcha W, Barboza Martínez J, Tsai TF, Katsuoka K, Kawashima M, Tsuboi R, et al. A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:489-98.e3.

3. Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, et al. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2003;61:579–84.
4. Irwig MS. Persistent sexual side effects of finasteride: Could they be permanent? *J Sex Med*. 2012;9:2927–32.
5. Mella JM, Perret MC, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: A systematic review. *Arch Dermatol*. 2010;146:1141–50.
6. Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AE. A 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: Finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract*. 2012;66:1052–5.
7. Oztekin CV, Gur S, Abdulkadir NA, Lokman U, Akdemir AÖ, Cetinkaya M, et al. Incomplete recovery of erectile function in rat after discontinuation of dual 5-alpha reductase inhibitor therapy. *J Sex Med*. 2012;9:1773–81.
8. Traish AM, Melcangi RC, Bortolato M, Garcia-Segura LM, Zitzmann M. Adverse effects of 5 α -reductase inhibitors: What do we know, don't know, and need to know? *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16:177–98.
9. Ali AK, Heran BS, Etminan M. Persistent sexual dysfunction and suicidal ideation in young men treated with low-dose finasteride: A pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy*. 2015;35:687–95.
10. Molina-Leyva A, Caparros-del Moral I, Gómez-Avivar P, Alcalde-Alonso M, Jiménez-Moleón JJ. Psychosocial impairment as a possible cause of sexual dysfunction among young men with mild androgenetic alopecia: A cross-sectional crowdsourcing web-based study. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2016;24:42–8.
11. Perez-Mora N, Velasco C, Bermúdez F. Oral finasteride presents with sexual-unrelated withdrawal in long-term treated androgenic alopecia in men. *Skinmed*. 2015;13:179–83.
12. Arias-Santiago S, Arrabal-Polo MA, Buendía-Eisman A, Arrabal-Martín M, Gutiérrez-Salmerón MT, Girón-Prieto MS, et al. Androgenetic alopecia as an early marker of benign prostatic hyperplasia. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:401–8.
13. Amoretti A, Laydner H, Bergfeld W. Androgenetic alopecia and risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:937–43.
14. Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med*. 2013;369:603–10.
15. Camacho FM, García-Hernández MJ, Fernández-Crehuet JL. Value of hormonal levels in patients with male androgenetic alopecia treated with finasteride: Better response in patients under 26 years old. *Br J Dermatol*. 2008;158:1121–4.
16. Duijnhoven RG, Straus SM, Souverein PC, de Boer A, Bosch JL, Hoes AW, et al. Long-term use of 5 α -reductase inhibitors and the risk of male breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2014;25:1577–82.
17. Bird ST, Brophy JM, Hartzema AG, Delaney JA, Etminan M. Male breast cancer and 5 α -reductase inhibitors finasteride and dutasteride. *J Urol*. 2013;190:1811–4.
18. Ferrando J, Grimalt R, Alsina M, Bulla F, Manasievska E. Unilateral gynecomastia induced by treatment with 1 mg of oral finasteride. *Arch Dermatol*. 2002;138:543–4.
19. Duskova M, Hill M, Starka L. Changes of metabolic profile in men treated for androgenetic alopecia with 1 mg finasteride. *Endocr Regul*. 2010;44:3–8.
20. Solas M, Gerenu G, Gil-Bea FJ, Ramírez MJ. Mineralocorticoid receptor activation induces insulin resistance through c-Jun N-terminal kinases in response to chronic corticosterone: Cognitive implications. *J Neuroendocrinol*. 2013;25:350–6.
21. Upreti R, Hughes KA, Livingstone DE, Gray CD, Minns FC, Macfarlane DP, et al. 5 α -reductase type 1 modulates insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E1397–406.
22. Livingstone DE, Barat P, di Rollo EM, Rees GA, Weldin BA, Rog-Zielinska EA, et al. 5 α -Reductase type 1 deficiency or inhibition predisposes to insulin resistance, hepatic steatosis, and liver fibrosis in rodents. *Diabetes*. 2015;64:447–58.
23. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: A comparative study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:420–9.
24. Lin WL, Hsieh YW, Lin CL, Sung FC, Wu CH, Kao CH. A population-based nested case-control study: The use of 5-alpha-reductase inhibitors and the increased risk of osteoporosis diagnosis in patients with benign prostate hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82:503–8.
25. Windahl SH, Andersson N, Börjesson AE, Swanson C, Svensson J, Movérare-Skrtic S, et al. Reduced bone mass and muscle strength in male 5 α -reductase type 1 inactivated mice. *PLoS One*. 2011;6:e21402.
26. Rahimi-Ardabili B, Pourandarjani R, Habibollahi P, Mualeki A. Finasteride induced depression: A prospective study. *BMC Clin Pharmacol*. 2006;6:7.
27. Mysore V, Shashikumar BM. Guidelines on the use of finasteride in androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82:128–34.