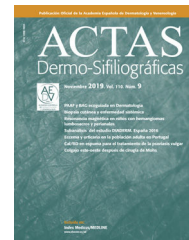




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Uso de la espironolactona en dermatología: acné, hidradenitis supurativa, alopecia femenina e hirsutismo



P. Vargas-Mora^a y D. Morgado-Carrasco^{b,*}

^a Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 31 de agosto de 2019; aceptado el 7 de marzo de 2020

Disponible en Internet el 19 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

Espironolactona;
Acné;
Hidradenitis
supurativa;
Alopecia;
Hirsutismo;
Dermatología;
Tetraciclinas

KEYWORDS

Spironolactone;
Acne;
Hidradenitis
suppurativa;

Resumen La espironolactona es un diurético ahorrador de potasio con efecto antiandrogénico, de bajo coste y con un buen perfil de seguridad. Hemos observado en nuestra experiencia que es un fármaco infrautilizado en dermatología, pese a que existe evidencia de su uso en diversas patologías dermatológicas, especialmente en el acné femenino (nivel de evidencia II-III, fuerza de recomendación B), donde podría disminuir el uso de antibióticos y probablemente de isotretinoína. Otras enfermedades en las cuales puede ser útil son la hidrosadenitis supurativa y la alopecia androgenética femenina. Discutimos las indicaciones de la espironolactona, su dosificación en la práctica dermatológica, las precauciones que deben tener en cuenta y sus efectos secundarios. Además, presentamos nueva evidencia que avala su uso en dermatología sin necesidad de indicar pruebas complementarias en mujeres jóvenes y enfatiza su seguridad a largo plazo. Consideramos que la espironolactona debería estar entre los agentes comúnmente utilizados en la práctica clínica habitual.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Spironolactone in Dermatology: Uses in Acne, Hidradenitis Suppurativa, Female Pattern Baldness, and Hirsutism

Abstract Spironolactone is an economical potassium-sparing diuretic with an anti-androgenic effect and a good safety profile. Our experience suggests that this diuretic is underexploited in dermatology even though there is evidence supporting its use in several skin conditions. When

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danielmorgado@yahoo.com.ar (D. Morgado-Carrasco).

Alopecia;
Hirsutism;
Dermatology;
Tetracyclines

prescribed for acne in female patients (level 1–2 evidence; strength of recommendation, B), for example, it can reduce the need for antibiotics and possibly isotretinoin. Other diseases in which spironolactone is potentially useful are hidradenitis suppurativa and female androgenetic alopecia. We discuss the indications for spironolactone, dosing in dermatology, precautions to consider, and adverse effects. We also review new evidence that stresses the safety of long-term therapy and supports the use of this drug without the need for complementary testing in young women. We think that spironolactone merits a place among the medications commonly used in routine clinical practice.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La espironolactona es un antagonista sintético del receptor de la aldosterona, con propiedades mineralocorticoides y antiandrogénicas¹. Ha sido ampliamente utilizada como diurético y antiandrógeno en diversas especialidades médicas.

Los andrógenos contribuyen al desarrollo de varias enfermedades cutáneas, como el acné, la alopecia androgenética de patrón femenino (FAGA), el hirsutismo y la hidradenitis suppurativa (HS), entre otras. Estas enfermedades pueden estar asociadas a un hiperandrogenismo, aunque la mayoría de los casos cursan sin anomalías androgénicas sistémicas². La terapia antiandrogénica es una opción razonable en este contexto y la espironolactona es una alternativa de bajo coste y un buen perfil de seguridad.

El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia científica sobre el uso de la espironolactona en enfermedad dermatológica, en especial en el acné, la HS, la FAGA y el hirsutismo. Discutimos sus indicaciones, la dosificación en la práctica dermatológica, las precauciones que se deben tener en cuenta y sus efectos adversos.

Papel de los andrógenos en la piel

Los andrógenos tienen unos efectos fisiológicos importantes en la piel. Regulan distintos procesos relacionados con el recambio cutáneo, el crecimiento de los folículos pilosos, la proliferación de las glándulas sebáceas (especialmente las faciales), la producción de sebo y la embriogénesis, entre otros^{2,3}. En la piel se pueden producir andrógenos *de novo* a partir del colesterol o de precursores suprarrenales o gonadales circulantes, como el sulfato de dehidroepiandrosterona. La mayor densidad de receptores androgénicos se encuentra en las células basales y los sebocitos, así como en las papilas dérmicas, la vaina radicular externa del folículo piloso, las glándulas sudoríparas, el endotelio vascular, las células musculares lisas y los queratinocitos^{4,5}. El receptor de andrógenos es un factor de transcripción dependiente de ligando, miembro de la superfamilia de receptores nucleares esteroidales. Consta de 3 dominios funcionales básicos: el dominio de regulación de la transcripción N-terminal, el dominio de unión al ADN y el dominio de unión al ligando³. Cuando el receptor de andrógenos interactúa con su ligando de andrógenos, se disocia desde proteínas de choque tér-

mico y este complejo receptor-ligando se transloca en el núcleo, uniéndose a los elementos de respuesta androgénica en la región promotora de genes regulados por los andrógenos, induciendo su transcripción de manera dependiente de la unión al ADN. Estos receptores también actúan de forma independiente de la unión al ADN, vía la activación rápida de cascadas de segundos mensajeros y otros mecanismos recientemente descritos^{3,6}.

Mecanismo de acción y farmacocinética de la espironolactona

La espironolactona se usa clásicamente como un agente diurético y antihipertensivo, dado por su antagonismo competitivo con el receptor de la aldosterona. Sus propiedades antiandrogénicas radican en la competencia con la testosterona y dihidrotestosterona por la unión a los receptores de andrógenos^{1,7}. Al igual que otros antiandrógenos como el acetato de ciproterona, no es únicamente antagonista, sino que puede ser un agonista parcial débil. Sin embargo, en presencia de altas concentraciones de testosterona y de dihidrotestosterona, se comporta como un antagonista puro⁸. Por otro lado, degrada un cofactor del citocromo p450, necesario para la síntesis de testosterona a nivel gonadal y suprarrenal, además de aumentar los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales, lo que disminuye los niveles de testosterona libre. El efecto de la espironolactona en la reducción de la actividad de la 5-alfa-reductasa es controvertido^{1,7}. Un estudio mostró una disminución de la actividad enzimática en 11 de 13 pacientes con hirsutismo en tratamiento con este fármaco, sin conocerse con certeza si actúa a sobre la isoenzima 1 o 2⁹ (tabla 1).

Su biodisponibilidad por vía oral es de aproximadamente un 90% y se encuentra unida a proteínas en un 98%. Su metabolito primario, la canrenona, se une a estas en un 90%. Este metabolito contribuye a las propiedades antiandrogénicas de la espironolactona^{7,10}. Los alimentos aumentan la absorción de la espironolactona y su metabolismo es fundamentalmente hepático, con una vida media de 12,5 h. Sus metabolitos se excretan por la orina y bilis⁷.

Tabla 1 Mecanismo de acción e indicaciones no dermatológicas de la espironolactona

Mecanismo de acción	Antagonismo de los receptores de andrógenos. Compite con la testosterona y la dihidrotestosterona Degrada un cofactor del citocromo p450, inhibiendo la síntesis de testosterona Aumento de los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales, disminuyendo la testosterona libre
Farmacocinética	Reducción la actividad de la 5-alfa-reductasa Biodisponibilidad por vía oral del 90% Unión a proteínas en un 98% Su metabolito primario es la canrenona Los alimentos aumentan su absorción Metabolismo hepático, con vida media de 12,5 h Excreción por la orina y bilis
Indicaciones aprobadas por la FDA	Insuficiencia cardíaca Hipertensión arterial Edema asociado a cirrosis hepática o síndrome nefrótico Hiperaldosteronismo primario

FDA: Food and Drug Administration.

Fuente: Salavastru et al.⁷ y Wolverton¹⁰.

Indicaciones aprobadas

La espironolactona se ha usado clásicamente como un diurético ahorrador de potasio, teniendo indicaciones aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) en insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edema asociado a cirrosis hepática o síndrome nefrótico e hiperaldosteronismo primario^{7,10} (tabla 1). En dermatología, no existen indicaciones aprobadas, sin embargo, se ha utilizado fuera de indicación en acné, hirsutismo, HS y FAGA^{7,11}.

Efectos adversos y toxicidades

En términos generales, la espironolactona es bien tolerada. Sus principales efectos adversos son dependientes de la dosis y están relacionados con su efecto antiandrogénico. La irregularidad menstrual se presenta en el 15-30% de las pacientes y puede ser controlada con el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados de tercera o cuarta generación, o con un dispositivo intrauterino hormonal. Otros efectos adversos descritos en menos del 5% de los casos son: sensibilidad mamaria, disminución de la libido, mareos, náuseas, cefalea, poliuria y fatiga^{1,11,12} (tabla 2).

La espironolactona, al ser un ahorrador de potasio, puede producir hiperpotasemia e hiponatremia, en especial en individuos con una insuficiencia renal o una insuficiencia cardíaca grave, si se utilizan dosis altas del fármaco¹². En un estudio multicéntrico¹³ se analizaron los niveles de potasio en 974 mujeres entre 18 y 45 años con acné, en tratamiento con espironolactona 50 a 200 mg/día. Solo 13 muestras (0,75%) mostraron hiperpotasemia y al repetir las pruebas en 6 de ellas se encontraron valores normales; estos resultados fueron similares a los controles de la misma edad. Los autores concluyeron que el control de los niveles de potasio en mujeres jóvenes sanas es innecesario, conclusión que también se obtuvo tras una revisión sistemática reciente¹¹. El uso concomitante junto a anticonceptivos combinados con drospirenona, un derivado de la espironolactona, tampoco ha demostrado elevaciones significativas

del potasio sérico¹⁴. Para las mujeres mayores de 45 años, según un estudio retrospectivo reciente, se sugiere que sería recomendable la determinación de niveles de potasio sérico durante el tratamiento con espironolactona, al observarse hasta un 16% de hiperpotasemia en este subgrupo de pacientes¹⁵.

En el embarazo, la espironolactona está incluida en la categoría C de la FDA (estudios en animales han mostrado algún efecto adverso fetal, sin contar con estudios controlados en mujeres embarazadas). Existe evidencia, en ratas y a dosis altas, de que puede causar un retraso en la maduración sexual del feto femenino y una feminización del feto masculino. No existen estudios controlados en humanos. Este fenómeno ocurriría entre la semana 6 y 14 de gestación, durante la diferenciación del tracto urogenital. La interrupción del fármaco antes de esta etapa podría evitar este efecto adverso⁷. Una reciente revisión sistemática encontró 5 casos de varones expuestos intraútero a la espironolactona (dosis entre 25 a 400 mg/día), sin signos de feminización genital al nacer¹⁶. Se ha demostrado su excreción en la leche materna, pero con unos riesgos mínimos para el lactante^{7,12}.

En estudios con animales se ha sugerido que la espironolactona tendría un efecto carcinogénico o mutagénico a altas dosis (100 veces mayores a las usadas en seres humanos). Sin embargo, 2 estudios retrospectivos realizados en 2.300.000 y 1.290.625 mujeres no demostraron ninguna asociación entre este fármaco y el desarrollo de un cáncer de mama, de útero, de cuello uterino o de ovario^{17,18}.

Se encontraron hallazgos similares en un estudio de cohorte reciente realizado en 74.272 pacientes, con una mediana de seguimiento de 11,5 años, donde no se demostró su asociación a ningún tipo de cáncer¹⁹.

Espironolactona en el acné

En la última década se ha reconocido al acné como una enfermedad inflamatoria no infecciosa y se recomienda disminuir el uso de antibióticos^{12,20}. Pese a esto, los antibióticos son uno de los fármacos sistémicos más indicados para el

Tabla 2 Espironolactona en la práctica clínica: dosis, duración, monitorización y precauciones

Dosis de inicio	25 a 50 mg/día
Dosis de mantención	Acné: 50-100 mg/día ^a Hidrosadenitis supurativa: 100-200 mg/día FAGA: 100-200 mg/día Hirsutismo: 100 mg/día
Duración del tratamiento	3 a 24 meses
Monitorización	No se requiere analíticas de control en mujeres sanas menores de 45 años
Efectos adversos y precauciones	Frecuentes (15-30%): irregularidad menstrual Infrecuentes (< 5%): sensibilidad mamaria, disminución de la libido, mareos, náuseas, cefalea, poliuria y fatiga Hiperpotasemia en pacientes con enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca o consumo asociado a otros fármacos Categoría C del embarazo

FAGA: alopecia androgenética de patrón femenino.

^a En acné, preferimos iniciar a dosis de 25 mg/día durante una semana para luego aumentar a 50 mg/día (y mantener esta dosis en la mayoría de las pacientes). No hemos necesitado utilizar dosis superiores a 100 mg/día. Es frecuente combinarla con anticonceptivos mixtos de acción antiandrogénica de tercera o cuarta generación. Los comprimidos de espironolactona son fraccionables y se encuentran en presentaciones de 25 y 100 mg.

Fuente: Salavastru et al.⁷ y Wolverton¹⁰.

tratamiento del acné y existe una evidencia del aumento sostenido de la resistencia antibiótica^{21,22}.

La espironolactona tiene un papel importante en el tratamiento del acné, sus efectos antiandrogénicos, inhibiendo la producción de sebo y la proliferación de sebocitos, favorecen la disminución de las lesiones, aun cuando no exista elevación de los andrógenos séricos. Al parecer, el acné estaría más asociado a las concentraciones locales de andrógenos y a una sensibilidad aumentada de los sebocitos^{1,2}.

Existen 2 ensayos clínicos controlados con placebo, que demostraron una disminución significativa en la producción de sebo y una mejoría clínica del acné^{23,24}. Uno de ellos, de Muhlemann et al.²⁴ incluyó a 29 pacientes de 18 a 38 años con un acné de moderado a severo. Recibieron espironolactona 200 mg/día o placebo (sin otros tratamientos tópicos o sistémicos) durante 3 meses. Se analizó la respuesta clínica mediante la evaluación clínica (número de lesiones inflamatorias), fotografías y la percepción del paciente. En el 75% de los pacientes con espironolactona disminuyó el número de lesiones inflamatorias respecto al 20% en los pacientes tratados con placebo. Al evaluar las fotografías, el 58% presentó una mejoría clínica con espironolactona y el 21% con placebo. Todos los hallazgos fueron estadísticamente significativos. Respecto a los efectos directos en la tasa de excreción de sebo, se ha observado una reducción entre el 30 y el 50%, con unas dosis de espironolactona de 50 a 100 mg, 2 veces al día²⁵. Diversos estudios observacionales también avalan la utilidad del fármaco en el acné^{14,26-33} (tabla 3). Destaca el estudio de Barbieri et al.³³ que incluyó a 38.298 mujeres con un acné en tratamiento con espironolactona o tetraciclinas, evaluando el cambio a otro agente sistémico dentro del primer año de tratamiento. El 14,4% de los pacientes con espironolactona cambiaron a otro sistémico, comparado con el 13,4% con tetraciclinas. Esto sugiere que ambos fármacos podrían tener una efectividad clínica similar. Dos estudios observacionales, muestran que el uso de espironolactona puede disminuir los días de uso de antibióticos sistémicos hasta en 83 días, además de tener una eficacia comparable a las tetraciclinas^{32,33}. En otro estudio

retrospectivo que incluyó a 4.321 mujeres se demostró que la duración del tratamiento con espironolactona es significativamente mayor (mayor «supervivencia») (media de 697,8 días) que con tetraciclinas (media de 604,4 días) ($p < 0,001$), sugiriendo que en la práctica clínica puede tener una buena efectividad y tolerancia a largo plazo, y que podría ser una alternativa de primera línea terapéutica antes de utilizar antibióticos sistémicos³⁴.

Una revisión sistemática de la base Cochrane del año 2009³⁵ concluyó que esta evidencia era insuficiente para demostrar la eficacia de espironolactona en el acné. Al respecto, una revisión sistemática híbrida realizada posteriormente concluye que, pese a la escasez de estudios de alta calidad, no se puede asegurar la ineficacia del fármaco¹¹. Con base en los resultados de los ensayos clínicos y estudios retrospectivos, diversas guías clínicas recomiendan el uso de espironolactona en el tratamiento del acné^{20,36}. Según la guía americana de tratamiento del acné del año 2016, la espironolactona tendrá un nivel de evidencia II-III, con una fuerza de recomendación B. La guía europea de tratamiento del acné del año 2016 no la incluye entre los fármacos evaluados/recomendados³⁷.

Considerando que la espironolactona es un fármaco seguro con unos efectos adversos mínimos, puede ser una opción terapéutica en mujeres sanas de cualquier edad. De hecho, 3 de los estudios observacionales evaluaron su eficacia y tolerancia en pacientes adolescentes desde los 12 años^{28,30,32}. La espironolactona puede ser una alternativa a los antibióticos sistémicos e inclusive debería considerarse en los casos de fracaso a isotretinoína, que en mujeres adultas puede llegar al 32%³⁸. Puede ser especialmente útil en la mujer adulta con acné tardío/persistente, donde la tasa de fracaso a otras terapias puede llegar hasta el 82%³⁸. Es importante destacar que la recaída postratamiento con isotretinoína puede ser un factor predictor de buena respuesta a espironolactona (*odds ratio*: 2,46; intervalo de confianza del 95%: 1,09-5,54; $p = 0,03$)³¹. Cabe señalar que no se disponen de estudios comparativos entre espironolactona e isotretinoína en el tratamiento del acné.

Tabla 3 Estudios que avalan el uso de espironolactona en el tratamiento del acné

Autor, año	Tipo de estudio	Intervención	Número de individuos	Resultados principales
Goodfellow et al., 1984 ²³	ECA	ESP 50-200 mg/día comparado con placebo, por 3 meses	36 pacientes (17 hombres y 19 mujeres)	Disminución de producción de sebo en todos los pacientes. Mejoría clínica significativa con ESP, en evaluación clínica presencial/fotográfica y autopercepción del paciente, sobre todo con dosis de 150 y 200 mg/día, superando el 73,3% de los casos
Muhlemann et al., 1986 ²⁴	ECA	ESP 200 mg/día comparado con placebo, por 3 meses	21 mujeres	El 75% de las pacientes con ESP disminuyeron el número de lesiones inflamatorias vs. el 20% con placebo ($p < 0,05$). Respecto a la autopercepción de las pacientes, el 86% notó mejoría con el fármaco vs. 24% con placebo ($p < 0,05$)
Shaw, 2000 ²⁶	Observacional	ESP 50-100 mg/día, sola o combinada con antibióticos sistémicos o drospirenona/etinilestradiol, por 2-24 meses	85 mujeres	El 33% de las pacientes presentó mejoría clínica total y el 33%, mejoría significativa
Yemisci et al., 2005 ²⁷	Observacional	ESP 50 mg 2 veces al día, 16 días al mes (días 5-21 de ciclo ovárico), por 3 meses	35 mujeres	El 85% de las pacientes mostraron una mejoría clínica significativa del acné
Sato et al., 2006 ²⁸	Observacional	ESP 200 mg/día por 8 semanas y luego reducción progresiva de 50 mg cada 4 semanas	139 pacientes (116 mujeres y 23 hombres)	El total de mujeres que completaron el estudio (64) mostraron buenos a excelentes resultados. Tres hombres suspendieron el tratamiento por ginecomastia
Krunic et al., 2008 ¹⁴	Observacional	ESP 100 mg/día combinada con drospirenona/etinilestradiol, por 6 meses	27 mujeres	El 85% presentó una mejoría completa o excelente ($\geq 75\%$ de mejoría de lesiones), el 7,4% mejoría leve y el 7,4% no presentó cambios
Grandhi et al., 2017 ²⁹	Observacional	ESP 50-200 mg/día sola o asociada a otros fármacos sistémicos	400 mujeres	El 86% de las pacientes presentaron mejoría clínica
Charny et al., 2017 ³⁰	Observacional	ESP 100-200 mg/día y 50 casos asociados a antibióticos sistémicos o anticonceptivo, por 4 a 17 meses	110 mujeres	El 85% tuvo disminución significativa en lesiones, con un 55% de mejoría total
Isvy-Joubert et al., 2017 ³¹	Observacional	ESP 50-150 mg/día por un promedio de 6 meses	70 mujeres	El 56% de las pacientes había recaído previamente postratamiento con isotretinoína. El 71% tuvo buena respuesta con ESP
Park et al., 2018 ³²	Observacional	ESP 50-300 mg/día	672 mujeres	La ESP o los anticonceptivos antiandrógenos disminuyeron la duración media del uso de antibióticos en 83,4 días
Barbieri et al., 2018 ³³	Observacional	NR	38.298 mujeres	El 14,4% de las pacientes con ESP cambiaron a otro sistémico dentro del primer año de tratamiento comparado con el 13,4% con antibióticos. Esto sugiere que ambos fármacos podrían tener similar efectividad clínica

Tabla 3 (continuación)

Autor, año	Tipo de estudio	Intervención	Número de individuos	Resultados principales
Barbieri et al., 2019 ³⁴	Observacional	NR	4.321 mujeres	La duración media del tratamiento con ESP fue de 697,8 días en comparación con 604,4 días entre 7.517 mujeres tratadas con tetraciclinas ($p < 0,001$). Esto sugiere que la ESP tiene una buena efectividad y tolerabilidad a largo plazo

ECA: ensayo clínico aleatorizado; ESP: espironolactona; NR: no registrado.

Tabla 4 Beneficios potenciales de la espironolactona en el tratamiento del acné

Disminución del uso de antibióticos sistémicos
Podría disminuir la resistencia antibiótica del *Cutibacterium acne*
Fármaco seguro, con mínimos efectos adversos en mujeres sanas
No es fototóxico
No requiere pruebas complementarias rutinarias en mujeres sanas menores de 45 años

Fuente: Isvy-Joubert et al.³¹, Park et al.³² y Kim y del Rosso³⁸.

En nuestra experiencia, hemos utilizado espironolactona en mujeres adolescentes desde los 12 años y adultas hasta los 40 años, recomendando anticoncepción estricta, sin necesidad de realizar pruebas complementarias, con una muy buena tolerancia y sin efectos adversos significativos. No la utilizamos en hombres dado el riesgo de ginecomastia y de disminución de la libido^{10,38}. Preferimos iniciar a dosis de 25 mg/día durante una semana para luego aumentar a 50 mg/día (y mantener esta dosificación en la mayoría de las pacientes). No hemos necesitado utilizar dosis superiores a 100 mg/día. Es frecuente que la combinemos con anticonceptivos mixtos de acción antiandrogénica de tercera o cuarta generación como la combinación de 2 mg de dienogest y 0,03 mg de etinilestradiol. La asociación con anticonceptivos mixtos antiandrogénicos de primera o segunda generación pueden disminuir la eficacia de la espironolactona³¹, por lo que se deben evitar, al igual que los anticonceptivos con progestágenos, sobre todo los pregnanos (acetato de medroxiprogesterona y acetato de progesterona) y los derivados de la nortestosterona de primera (linestrenol) y segunda generación (levonorgestrel), los que pueden empeorar el acné³⁹. Los comprimidos de espironolactona son fraccionables y se encuentran en presentaciones de 25 y 100 mg (tabla 2). Consideramos que la espironolactona debería ser parte del arsenal terapéutico de uso habitual en el manejo del acné (nivel de evidencia II-III, fuerza de recomendación B) y podría disminuir la utilización de antibióticos sistémicos y, por ende, de la resistencia antibiótica (tabla 4).

Espironolactona en la hidradenitis supurativa

La HS es una enfermedad inflamatoria crónica de etiopatogenia poco clara y aparentemente multifactorial. El factor

común inicial es la oclusión del folículo piloso y su posterior inflamación, favorecido por una desregulación del sistema inmunitario innato y adaptativo. Tras la oclusión, el folículo se rompe y su contenido rico en queratina y bacterias se derrama en la dermis circundante, induciendo una respuesta quimiotáctica mediada por neutrófilos y linfocitos. Este infiltrado inflamatorio genera la formación de abscesos y la destrucción de la unidad pilo-sebácea^{40,41}. El factor hormonal parece ser determinante, ya que los andrógenos pueden generar oclusión folicular por una mayor proliferación de queratinocitos foliculares, generando acantosis intrafolicular, queratosis y taponamiento⁴⁰. Además, existe evidencia de que la HS predomina en mujeres, iniciándose generalmente en la pubertad, mejora con la menopausia y la gravedad puede cambiar con relación a la menstruación y embarazo^{42,43}.

No existen ensayos clínicos controlados que evalúen la eficacia de la espironolactona en la HS. Hemos encontrado solo 4 estudios observacionales, que incluyen en total a alrededor de 150 pacientes, y muestran la utilidad del fármaco en esta patología⁴⁴⁻⁴⁷ (tabla 5). En la serie más numerosa hasta la fecha ($n = 67$)⁴⁶, el uso de espironolactona disminuyó significativamente el número de lesiones y la puntuación del Hidradenitis Suppurativa-Physician's Global Assessment a los 3 meses. Además, redujo el dolor evaluado con una escala numérica a los 6 meses. No se objetivaron diferencias entre dosis altas o bajas. Una revisión sistemática reciente concluyó que faltan estudios de buena calidad que permitan dar una recomendación sólida sobre su uso en HS⁴⁸.

A diferencia del uso de espironolactona en acné, en el que dosis de 50 mg/día pueden ser eficaces, en HS se sugiere el uso de dosis más altas, desde 100 a 200 mg/día, hecho que es concordante con nuestra experiencia en la práctica clínica. Creemos que la espironolactona puede ser una alternativa a considerar en esta patología, dado su bajo coste y buen perfil de seguridad, pese a la relativamente escasa evidencia disponible.

Espironolactona en las alopecias femeninas

La FAGA es el trastorno de caída de cabello más común en mujeres y su origen es poligénico y multifactorial. Si bien en la patogenia de la alopecia androgenética masculina el papel de las hormonas sexuales está claramente establecido, esto es menos claro en las mujeres. Ciertos factores genéticos predispondrían a que los receptores de andrógenos estén

Tabla 5 Estudios que avalan el uso de espironolactona en hidradenitis supurativa

Autor, año	Tipo de estudio	Intervención	Número de individuos	Resultados principales
Kraft et al., 2007 ⁴⁴	Observacional	ESP 100 mg/día o combinada con acetato de ciproterona, por 3-24 meses	64 mujeres	El tratamiento con ESP, combinada o con ciproterona sola, mostró mejores tasas de respuesta que los antibióticos (55% vs. 26%, respectivamente) (p < 0,04).
Lee y Fischer, 2015 ⁴⁵	Observacional	ESP 100 mg/día, sola o combinada con minociclina o acetato de ciproterona, por 3 meses	20 mujeres	El 85% de las pacientes respondieron a ESP luego de 3 meses. No hubo diferencias entre las tratadas con ESP sola o combinada
Golbari et al., 2019 ⁴⁶	Observacional	ESP 25-200 mg/día, sola o combinada con antibióticos o anticonceptivos, por 7,1 meses en promedio	67 mujeres	Reducción significativa en el recuento de lesiones y del HS Physician's Global Assessment. Disminución del dolor tras 6 meses de tratamiento
McPhie et al., 2019 ⁴⁷	Observacional	ESP 100 mg/día, asociada a adalimumab o isotretinoína	12 pacientes	Reducción clínica significativa de acuerdo con el International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System

ESP: espironolactona; HS: hidradenitis supurativa.

Tabla 6 Estudios que avalan el uso de espironolactona en alopecia androgenética de patrón femenino

Autor, año	Tipo de estudio	Intervención	Número de individuos	Resultados principales
Burke y Cunliffe, 1985 ⁵²	Observacional	ESP 200 mg/día por 6 meses	7	41% de mejoría clínica a los 6 meses
Sinclair et al., 2005 ⁵¹	Observacional	ESP 200 mg/día en monoterapia o asociada a acetato de ciproterona, por 12 meses	80	El 44% presentó recrecimiento del cabello y un 44% no tuvo progresión de la enfermedad No hubo diferencias significativas entre ambos fármacos
Slaught y Goh, 2013 ⁵³	Observacional	ESP ^a	19	9 pacientes (47%) presentaron crecimiento del cabello y aumento del grosor. Cinco individuos (26%) presentaron estabilidad de la enfermedad
Famenini et al., 2015 ⁵⁴	Observacional	ESP 110 mg/día (dosis promedio), por 7 a 20 meses	39	29 pacientes (79,4%) mostraron estabilidad o mejoría clínica de su enfermedad
Sinclair, 2018 ⁵⁵	Observacional	ESP 25 mg/día + minoxidil 0,25 mg/día vía oral, por 12 meses	100	Se observó una reducción media en la escala de severidad de pérdida de cabello de 0,85 a 6 los meses y de 1,3 a los 12 meses. Reducción media en escala visual análoga de desprendimiento del cabello de 2,3 puntos a los 6 meses y 2,6 a los 12 meses

ESP: espironolactona.

^a No se cuenta con datos sobre dosis y tiempo de uso.

especialmente sensibilizados para unirse a los andrógenos circulantes, aun con unos niveles circulantes normales.

Se cree que la FAGA estaría mediada por los andrógenos, dado que se manifiesta habitualmente en mujeres posmenopáusicas² y puede presentarse más precozmente en individuos con hiperandrogenismo. En el cuero cabelludo,

los andrógenos tienen un efecto paradójico en las papilas dérmicas, ya que genera la transición de pelos terminales a vellos, en individuos genéticamente predispuestos^{2,49}.

La espironolactona se suele utilizar hace varios años fuera de indicación en la FAGA, siendo el principal antiandrógeno indicado en Estados Unidos con este fin, pese a no contar

Tabla 7 Ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de espironolactona en hirsutismo

Autor, año	Intervención	Número de individuos	Resultados principales
Erenus et al., 1994 ⁶³	ESP 100 mg/día comparada con flutamida 250 mg 2 v/día, por 9 meses	20	El porcentaje de cambio en la escala de Ferriman-Gallwey con flutamida y ESP fue: el 26,4 y el 20,9% a los 3 meses, el 39,5 y el 32,9% a los 6 meses, y el 46,4 y el 39,6% a los 9 meses, respectivamente
Erenus et al., 1996 ⁶⁷	ESP 100 mg/día comparada con desogestrel asociada a EE o ciproterona, por 9 meses	42	El porcentaje de cambio en la escala de Ferriman-Gallwey con anticonceptivos y ESP fue: el 19,2 y el 24,4% a los 3 meses, el 39 y el 37,5% a los 6 meses, y el 51,9 y el 46,4% a los 9 meses, respectivamente
Wong et al., 1995 ⁶⁵	ESP 100 mg/día comparada con finasterida 5 mg/día, por 6 meses	14	En ambos grupos se produjo una reducción significativa en la escala de Ferriman-Gallwey y una reducción en el diámetro de cabellos en anágeno
Moghetti et al., 2000 ⁶²	ESP 100 mg/día, comparada con: flutamida 250 mg/día, finasterida 5 mg/día o placebo, por 6 meses	40	El porcentaje de cambio en la escala de Ferriman-Gallwey fue: el 41, el 38,9 y el 31,6% para ESP, flutamida y finasterida, respectivamente. Sin diferencias con significación estadística
Unlühizarci et al., 2002 ⁷⁰	ESP 100 mg/día comparada con ESP 100 mg/día asociada a finasterida 5 mg/día, por 6 meses	34	El porcentaje de cambio en la escala de Ferriman-Gallwey fue del 27,8% para el grupo con ESP vs. 41,3% para ESP asociada a finasterida (p < 0,05)
Keleştimur et al., 2004 ⁶⁹	ESP 100 mg/día comparada con ESP 100 mg/día asociada a finasterida 5 mg/día, por 12 meses	65	El porcentaje de cambio en la escala de Ferriman-Gallwey fue del 51,3% en el grupo ESP asociada a finasterida vs. 36,6% para el grupo de ESP en monoterapia (p < 0,05)
Ganie et al., 2004 ⁶⁶	ESP 50 mg/día comparada con metformina 1.000 mg/día, por 6 meses	82	La escala de Ferriman-Gallwey modificada disminuyó de 12,9 a 8,7 puntos en el grupo con ESP y de 12,5 a 10 en el grupo con metformina
Kelekci et al., 2012 ⁶⁸	ESP 100 mg/día asociada a EE + D comparado con EE + D asociado a ciproterona y EE asociado a ciproterona, por 6 meses	134	El porcentaje de cambio en la escala de Ferriman-Gallwey modificada fue del 49% para el grupo de ESP asociada a EE + D y para el grupo de EE + D asociado a ciproterona, mientras que para el grupo de EE asociado a ciproterona fue del 45%. No hubo diferencias estadísticamente significativas

D: drospirenona; EE: etinil-estradiol; ESP: espironolactona.

con ensayos clínicos controlados⁵⁰. Sinclair et al. describieron una serie de 40 mujeres tratadas con espironolactona 200 mg/día y 40 mujeres con acetato de ciproterona durante 12 meses (la mayoría sin evidencia de hiperandrogenismo) donde el 44% presentó recrecimiento del cabello y otro 44% no tuvo progresión de la enfermedad. No hubo diferencias significativas entre ambos fármacos⁵¹. También se han visto resultados favorables en otros estudios observacionales⁵²⁻⁵⁴, incluyendo uno con espironolactona asociada a minoxidil oral⁵⁵, y un caso asociado a minoxidil tópico⁵⁶ (tabla 6). Sin embargo, hasta la fecha, tal como una revisión Cochrane de 2016 concluyó, faltan estudios clínicos controlados que evalúen la efectividad real de este fármaco en la FAGA⁵⁷.

Al igual que en el HS, en la FAGA la evidencia disponible sugiere que se requieren dosis de 100 a 200 mg/día. En nuestra experiencia, hemos utilizado espironolactona asociada a minoxidil tópico en mujeres mayores de 30 años, con una buena respuesta, utilizando generalmente dosis

iniciales de 50 mg/día, para luego de una o 2 semanas aumentar a 100 mg/día, no requiriendo habitualmente dosis superiores.

En la alopecia frontal fibrosante se ha descrito el uso fuera de indicación de espironolactona solo en casos aislados; no existen estudios observacionales ni ensayos clínicos controlados^{58,59}.

Espironolactona en el hirsutismo

El hirsutismo es un trastorno común en mujeres en edad fértil, con un importante efecto en la calidad de vida. Se caracteriza por el crecimiento de pelos terminales siguiendo un patrón masculino, en las áreas sensibles a andrógenos, tales como: el mentón, el labio superior o el tronco^{1,60}. La principal causa es el síndrome de ovario poliquístico, seguido de la idiopática. Los andrógenos desempeñan un

papel crítico en el hirsutismo, independiente de los niveles de andrógenos sistémicos, ya que en el folículo pilo-sebáceo existe una elevada actividad de la 5-alfa-reductasa. La escala de Ferriman-Gallwey es la más utilizada para evaluar el hirsutismo y considera 11 sitios corporales a través de un puntaje, categorizando a la paciente en normal, hirsutismo leve, moderado o severo^{60,61}.

La espironolactona se ha sugerido como tratamiento del hirsutismo fuera de indicación. A diferencia del uso de este fármaco en el acné, la FAGA y el HS, se cuenta con varios ensayos clínicos aleatorizados que justifican su uso. En una revisión Cochrane del año 2015⁶¹, se encontró que la espironolactona 100 mg/día fue más efectiva que el placebo para reducir las puntuaciones de la escala Ferriman-Gallwey. Además, tuvo similar efectividad que la flutamida y el finasterida en 2 estudios comparativos con estos fármacos^{62,63}. Pese a esto, se destaca que la evidencia disponible es de baja calidad. A su vez, una revisión sistemática previa⁶⁴, que evaluó los resultados de 26 ensayos clínicos controlados de diversos antiandrogénicos, demostró que la espironolactona 100 mg/día mejoró la puntuación de la escala de Ferriman-Gallwey en un 38,4% de promedio, siendo superior a finasterida y similar a los anticonceptivos orales y a la flutamida. Otros ensayos clínicos han avalado la efectividad del uso de espironolactona en monoterapia^{65,66} asociada a anticonceptivos orales^{67,68} y finasterida^{69,70}, siendo superior la combinación que su uso en monoterapia (tabla 7).

Conclusiones

El acné, la HS, la FAGA y el hirsutismo son enfermedades de origen multifactorial, donde el efecto hormonal mediado por andrógenos es uno de los pilares esenciales. La espironolactona, diurético ahorrador de potasio con efecto antiandrogénico, de bajo coste y buen perfil de seguridad, puede ser de utilidad en la práctica clínica en el manejo de estas enfermedades. Consideramos de especial interés su uso dentro de las primeras líneas de tratamiento del acné femenino, donde podría disminuir el uso de antibióticos, evitando la selección de patógenos con resistencia antibiótica y, probablemente, disminuir los costes asociados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Azarchi S, Bienenfeld A, lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Hormone-modulating therapies for skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1509–21.
- Bienenfeld A, Azarchi S, lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1497–506.
- Ceruti JM, Leirós GJ, Balañá ME. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;465:122–33.
- Zouboulis CC, Chen W-C, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res.* 2007;39:85–95.
- Pelletier G, Ren L. Localization of sex steroid receptors in human skin. *Histol Histopathol.* 2004;19:629–36.
- Davey RA, Grossmann M. Androgen receptor structure function and biology: From bench to bedside. *Clin Biochem Rev.* 2016;37:3–15.
- Salavastru CM, Fritz K, Tiplica GS. [Spironolactone in dermatological treatment. On and off label indications]. *Hautarzt.* 2013;64:762–7.
- Luthy IA, Begin DJ, Labrie F. Androgenic activity of synthetic progestins and spironolactone in androgen-sensitive mouse mammary carcinoma (Shionogi) cells in culture. *J Steroid Biochem.* 1988;31:845–52.
- Serafini PC, Catalino J, Lobo RA. The effect of spironolactone on genital skin 5 alpha-reductase activity. *J Steroid Biochem.* 1985;23:191–4.
- Wolverton S. *Comprehensive dermatologic drug therapy.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
- Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oral spironolactone for acne vulgaris in adult females: A hybrid systematic review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:169–91.
- Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, James WD. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:538–49.
- Plovanich M, Weng QY, Mostaghimi A. Low usefulness of potassium monitoring among healthy young women taking spironolactone for acne. *JAMA Dermatol.* 2015;151:941–4.
- Krunic A, Ciurea A, Scheman A. Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:60–2.
- Thiede RM, Rastogi S, Nardone B, Sadowsky LM, Rangel SM, West DP, et al. Hyperkalemia in women with acne exposed to oral spironolactone: A retrospective study from the RADAR (Research on Adverse Drug Events and Reports) program. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5:155–7.
- Liszewski W, Boull C. Lack of evidence for feminization of males exposed to spironolactone in utero: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1147–8.
- Mackenzie IS, Macdonald TM, Thompson A, Morant S, Wei L. Spironolactone and risk of incident breast cancer in women older than 55 years: Retrospective, matched cohort study. *BMJ.* 2012;345:e4447.
- Biggar RJ, Andersen EW, Wohlfahrt J, Melbye M. Spironolactone use and the risk of breast and gynecologic cancers. *Cancer Epidemiol.* 2013;37:870–5.
- Mackenzie IS, Morant SV, Wei L, Thompson AM, MacDonald TM. Spironolactone use and risk of incident cancers: A retrospective, matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83:653–63.
- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:945–73, e33.
- Barbieri JS, James WD, Margolis DJ. Trends in prescribing behavior of systemic agents used in the treatment of acne among dermatologists and nondermatologists: A retrospective analysis, 2004-2013. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:456–63, e4.
- Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: An increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:e23–33.
- Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G, Cream JJ, Holland S, Scully J, et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol.* 1984;111:209–14.
- Muhlemann MF, Carter GD, Cream JJ, Wise P. Oral spironolactone: An effective treatment for acne vulgaris in women. *Br J Dermatol.* 1986;115:227–32.

25. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: Why not as first line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:17–23.
26. Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: A retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:498–502.
27. Yemisci A, Gorgulu A, Piskin S. Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:163–6.
28. Sato K, Matsumoto D, Iizuka F, Aiba-Kojima E, Watanabe-Ono A, Suga H, et al. Anti-androgenic therapy using oral spironolactone for acne vulgaris in Asians. *Aesthetic Plast Surg.* 2006;30:689–94.
29. Grandhi R, Alikhan A. Spironolactone for the treatment of acne: A 4-year retrospective study. *Dermatology (Basel).* 2017;233:141–4.
30. Charny JW, Choi JK, James WD. Spironolactone for the treatment of acne in women, a retrospective study of 110 patients. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3:111–5.
31. Isvy-Joubert A, Nguyen J-M, Gaultier A, Saint-Jean M, Le Moigne M, Boisrobert E, et al. Adult female acne treated with spironolactone: A retrospective data review of 70 cases. *Eur J Dermatol.* 2017;27:393–8.
32. Park JH, Bienenfeld A, Orlow SJ, Nagler AR. The use of hormonal antiandrogen therapy in female patients with acne: A 10-year retrospective study. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:449–55.
33. Barbieri JS, Choi JK, Mitra N, Margolis DJ. Frequency of treatment switching for spironolactone compared to oral tetracycline-class antibiotics for women with acne: A retrospective cohort study 2010-2016. *J Drugs Dermatol.* 2018;17:632–8.
34. Barbieri JS, Choi JK, James WD, Margolis DJ. Real-world drug usage survival of spironolactone versus oral antibiotics for the management of female patients with acne. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:848–51.
35. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009. CD000194.
36. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:51–23, e1.
37. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne —update 2016 —short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1261–8.
38. Kim GK, del Rosso JQ. Oral spironolactone in post-teenage female patients with acne vulgaris: Practical considerations for the clinician based on current data and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012;5:37–50.
39. Trivedi MK, Shinkai K, Murase JE. A review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3:44–52.
40. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:58–11.
41. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, Patruno C, Balato N, Fabbrocini G, et al. Hidradenitis suppurativa: From pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:105–15.
42. Karagiannidis I, Nikolakis G, Zouboulis CC. Endocrinologic aspects of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34:45–9.
43. Vossen ARJV, van Straalen KR, Prens EP, van der Zee HH. Menses and pregnancy affect symptoms in hidradenitis suppurativa: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:155–6.
44. Kraft JN, Searles GE. Hidradenitis suppurativa in 64 female patients: Retrospective study comparing oral antibiotics and antiandrogen therapy. *J Cutan Med Surg.* 2007;11:125–31.
45. Lee A, Fischer G. A case series of 20 women with hidradenitis suppurativa treated with spironolactone. *Australas J Dermatol.* 2015;56:192–6.
46. Golbari NM, Porter ML, Kimball AB. Antiandrogen therapy with spironolactone for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:114–9.
47. McPhie ML, Bridgman AC, Kirchhof MG. Combination therapies for hidradenitis suppurativa: A retrospective chart review of 31 patients. *J Cutan Med Surg.* 2019;23:270–6.
48. Nikolakis G, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Is there a role for antiandrogen therapy for hidradenitis suppurativa? A systematic review of published data. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20:503–13.
49. Millar SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol.* 2002;118:216–25.
50. Rathnayake D, Sinclair R. Innovative use of spironolactone as an antiandrogen in the treatment of female pattern hair loss. *Dermatol Clin.* 2010;28:611–8.
51. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol.* 2005;152:466–73.
52. Burke BM, Cunliffe WJ. Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia. *Br J Dermatol.* 1985;112:124–5.
53. Slaughter C, Goh C. Effectiveness of spironolactone in reducing hair loss in women with androgenetic alopecia. *J Invest Investigative Medicine.* 2013;61:201.
54. Famenini S, Slaughter C, Duan L, Goh C. Demographics of women with female pattern hair loss and the effectiveness of spironolactone therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:705–6.
55. Sinclair RD. Female pattern hair loss: A pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone. *Int J Dermatol.* 2018;57:104–9.
56. Hoedemaker C, van Egmond S, Sinclair R. Treatment of female pattern hair loss with a combination of spironolactone and minoxidil. *Australas J Dermatol.* 2007;48:43–5.
57. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for female pattern hair loss. *JAMA Dermatol.* 2017;153:329–30.
58. Gkini M-A, Riaz R, Jolliffe V. A retrospective analysis of efficacy and safety of intralesional triamcinolone injections in the treatment of frontal fibrosing alopecia either as monotherapy or as a concomitant therapy. *Int J Trichology.* 2018;10:162–8.
59. Ho A, Shapiro J. Medical therapy for frontal fibrosing alopecia: A review and clinical approach. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:568–80.
60. Somani N, Turvy D. Hirsutism: An evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15:247–66.
61. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for hirsutism excluding laser and photoepilation therapy alone: Abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2016;175:45–61.
62. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:89–94.
63. Erenus M, Gürbüz O, Durmuşoğlu F, Demirçay Z, Pekin S. Comparison of the efficacy of spironolactone versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 1994;61:613–6.
64. Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:800–5.

65. Wong IL, Morris RS, Chang L, Spahn MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:233–8.
66. Ganie MA, Khurana ML, Eunice M, Gupta N, Gulati M, Dwivedi SN, et al. Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: An open-labeled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2756–62.
67. Erenus M, Yücelten D, Gürbüz O, Durmuşoğlu F, Pekin S. Comparison of spironolactone-oral contraceptive versus cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 1996;66:216–9.
68. Kelekci KH, Kelekci S, Yengel I, Gul S, Yilmaz B. Cyproterone acetate or drospirenone containing combined oral contraceptives plus spironolactone or cyproterone acetate for hirsutism: randomized comparison of three regimens. *J Dermatolog Treat.* 2012;23:177–83.
69. Keleştimur F, Everest H, Unlühizarci K, Bayram F, Sahin Y. A comparison between spironolactone and spironolactone plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:351–4.
70. Unlühizarci KK, Everest H, Bayram F, Keleştimur F. Comparison of spironolactone and spironolactone plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 2002;78:1331–3.