

Actualización del Síndrome de Ovario Poliquístico y su importancia en Dermatología.

María Teresa Molina C¹, Daniela Carvajal A², Javier Fernández M³.

¹Dermatóloga, Hospital Clínico Universidad de Chile; ²Médico General, Cesfam Apoquindo; ³Residente de Dermatología, Departamento de Dermatología Universidad de Chile.

Resumen

El Síndrome de Ovario Poliquístico es un trastorno endocrino común que afecta a mujeres en edad reproductiva que puede causar problemas metabólicos y deterioro psicosocial importante. Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes del hiperandrogenismo incluyen acné, hirsutismo y alopecia, cuyo reconocimiento es esencial para hacer un diagnóstico precoz. Las modalidades de tratamiento incluyen terapia hormonal con el objetivo de modular la producción de andrógenos y su acción, así como tratamientos no hormonales dirigidos a condiciones dermatológicas específicas.

Palabras Claves: Síndrome de Ovario Poliquístico, Hirsutismo, Acné, Alopecia Androgénica.

Summary

Polycystic ovarian syndrome is a common endocrine disorder that affects women of reproductive age, which can cause metabolic, reproductive and psychosocial impairment. The most common skin manifestations of hyperandrogenism are acne, hirsutism and alopecia, whose recognition is essential for early diagnosis. There are several treatment modalities, including hormonal therapy in order to modulate androgen production and their effects, as well as other non hormonal treatments targeted to specific dermatologic conditions.

Key words: polycystic ovary syndrome, hirsutism, acne, androgenetic alopecia.

Introducción

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes que afectan a las mujeres en edad reproductiva, cuya prevalencia ha sido estimada entre 8%-18%¹. Las mujeres con SOP tienen asociada una amplia gama de trastornos reproductivos y metabólicos, como diabetes mellitus tipo II, obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular². En la actualidad, constituye la primera causa de infertilidad asociada a anovulación en países desarrollados³. Las pacientes con SOP tienen un riesgo aumentado de trastornos psiquiátricos y mayor deterioro de su calidad de vida⁴.

Diagnóstico

Los criterios del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos del año 1990 definieron el SOP por la presencia de oligo o anovulación y signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo⁵. Posteriormente, el año 2003, los cri-

terios de Rotterdam ampliaron la definición a la presencia de 2 de 3 de las siguientes características: oligo o anovulación, signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos en la ecografía. Es importante enfatizar que ambas definiciones requieren la exclusión de otras causas de anovulación e hiperandrogenismo, como hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing y tumores secretores de andrógenos⁶. La Asociación Americana de Endocrinología recomienda tomar niveles de testosterona total y testosterona libre, dehidroepiandrosterona sulfato, prolactina, LH, FSH y 17 hidroxiprogesterona durante los primeros 7 días del ciclo menstrual⁷. Hasta dos tercios de las mujeres con SOP tendrán elevados los niveles de testosterona, que están asociados con mayor morbilidad metabólica y reproductiva⁸. Se recomienda evaluar intolerancia a la glucosa y dislipidemia en todas las pacientes con SOP, especialmente en las pacientes obesas^{7,6}. Otros análisis incluyen hormona tiroestimulante, T4L, hormona transportadora de esteroides sexuales (SHBG) y ecografía abdominal.

Correspondencia: Teresa Molina C.

Correo electrónico: tmolinac@gmail.com

Etiología

El SOP es un trastorno multifactorial que surge de la interacción de factores genéticos, ambientales e intrauterinos. La exposición a un exceso de glucocorticoides y/o andrógenos durante la organogénesis fetal y el periodo neonatal pueden promover cambios en la expresión génica, los cuales podrían estar relacionados con el aumento del riesgo de trastornos metabólicos y reproductivos en las pacientes con SOP⁹.

Patogénesis

En el SOP existen múltiples vías hormonales que contribuyen a su patogénesis. En el hipotálamo existe una secreción de hormona liberadora de gonadotropinas con una frecuencia de pulso aumentada¹⁰, lo cual estimula a nivel de la adenohipófisis a un incremento de la secreción de la hormona luteinizante (HL) por sobre la hormona folículo estimulante¹¹, aumentando la producción y secreción de andrógenos por parte de las células de la teca del ovario¹². Las altas concentraciones de andrógenos en el ovario producen un crecimiento excesivo de pequeños folículos ováricos, inhibiendo la maduración y el desarrollo de un folículo dominante, causando los síntomas anovulatorios y la apariencia poliquística de los ovarios a la ecografía^{13,14}. Por otra parte, la insulina estimula la secreción de andrógenos en el ovario y en las glándulas suprarrenales^{12,15} e inhibe la producción hepática de la SHBG elevando los niveles de testosterona libre¹⁶. A nivel sistémico, los andrógenos participan en el desarrollo del hirsutismo, el acné y la obesidad central. A su vez, la obesidad central produce un aumento en la resistencia a la insulina con la consiguiente perpetuación del ciclo¹⁷. En el tejido adiposo periférico los andrógenos son transformados a estrógenos, los cuales estimulan la proliferación y diferenciación del endometrio, y en ausencia de oposición de progesterona, aumentan el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial¹⁸.

Manifestaciones Dermatológicas

El Hiperandrogenismo es uno de los hallazgos diagnósticos más importantes en el SOP. Las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo incluyen el hirsutismo, el acné, la seborrea y menos comúnmente, la alopecia.

El hirsutismo se define como el crecimiento excesivo de pelo terminal en áreas andrógeno dependientes¹⁹. Aproximadamente el 60% de las mujeres con SOP tienen hirsutismo, siendo la principal manifestación clínica del hiperandro-



Figura 1. Acné inflamatorio persistente y tardío.

genismo²⁰. Se observa frecuentemente en labio superior, mentón, areola, pecho, espalda y abdomen bajo¹⁷. Se evalúa a través del score de Ferriman-Gallwey (SFG), que representa la extensión del crecimiento del pelo en las regiones dependientes de andrógenos²¹.

El acné es otra manifestación frecuente en el SOP, tiende a presentar lesiones predominantemente inflamatorias que comprometen la parte inferior de la cara, cuello, pecho y región superior de la espalda. El hiperandrogenismo debe sospecharse en aquellas pacientes con acné que se origina o persiste en la edad adulta (Figura 1) y que es refractario a terapias convencionales¹⁷. También debe sospecharse en acné persistente que se desarrolla antes de la menarquia²¹ y en acné severo que se desarrolla precoz en la adolescencia y que persiste en la vida adulta.

La alopecia es otra forma de presentación del hiperandrogenismo, estando presente hasta en el 22% de las pacientes con SOP²². La alopecia en mujeres con SOP puede presentar un típico patrón femenino, con pérdida de pelo localizado predominantemente en la región coronal del cuero cabelludo con preservación de la línea frontal, o menos frecuentemente un patrón masculino, tanto con pérdida frontotemporal como en el vertex²³.

Las manifestaciones cutáneas de la hiperinsulinemia incluyen acantosis nigricans, estrías de distensión y acrocordones. La acantosis nigricans se presenta predominantemente en la región cervical posterior y lateral, las axilas y la ingle¹⁷. Hasta el 50% de las pacientes obesas con SOP tienen acantosis nigricans²⁴.

La obesidad está presente en hasta el 75% de las mujeres con SOP²⁵. La obesidad central juega un rol directo en la fisiopatología del SOP contribuyendo a la resistencia a la



Figura 2. Obesidad central, tipo androide.

insulina y aumentando los niveles de andrógenos. A su vez, el hiperandrogenismo y resistencia a la insulina contribuyen a la obesidad, perpetuándose el ciclo. Un meta-análisis mostró que las mujeres obesas tenían un aumento significativo de andrógenos, estrógenos, y niveles de insulina en comparación con las mujeres con sobrepeso, haciendo hincapié en el rol de la obesidad en el cuadro clínico del SOP²⁶ (Figura 2).

Tratamiento

Cambios en estilo de vida (CEV) son la primera línea de tratamiento en las mujeres con SOP. Una revisión sistemática publicada en el 2013 demostró que la actividad física y/o dieta hipocalórica producen una reducción significativa en los niveles de glicemia e insulina en la sangre en mujeres con SOP, siendo no concluyente el efecto sobre el hirsutismo²⁷. Una revisión Cochrane de Moran y cols. del 2011 en pacientes con SOP mostró una mejoría del hirsutismo medido por el SFG al analizar las intervenciones en CEV, sin evidencias de efecto sobre el acné²⁸. En un estudio de 78 mujeres con SOP se observó que el 30% tuvo mejoría en el hirsutismo medido por el SFG luego de una pérdida de más del 5% de peso corporal después de 4 semanas de dieta restrictiva²⁹. Los estudios que evalúan el impacto de los CEV en las manifestaciones dermatológicas del SOP presentan resultados controversiales, sin embargo tienen un beneficio demostrado en la restauración del ciclo menstrual, disminución del índice de andrógenos libres y aumento de la concentración de SHBG, por lo cual deben ser la primera línea de tratamiento en todas las pacientes con SOP^{30,31}.

Depilación Láser: En un estudio prospectivo publicado por McGill y cols. de 60 mujeres con SOP sometidas a Láser

Alexandrita, se realizaron sesiones cada 6 semanas, evidenciando que luego de 6 sesiones había una reducción media de 31% del recuento de pelo y luego de 10 sesiones un intervalo libre de vello de 4,3 semanas. El 95% de las pacientes se mostró satisfecha con el tratamiento recibido³². Un estudio de Claytons y cols. de 88 mujeres con hirsutismo facial sometidas a Láser Alexandrita, en sesiones cada 4-6 semanas, mostró una reducción de la severidad del hirsutismo luego de 6 meses de tratamiento, una disminución del tiempo de remoción del vello de 112 a 21 minutos semanales, así como una disminución de los síntomas ansiosos y depresivos³³. Si bien no existen estudios disponibles, se ha postulado que el uso de depilación láser junto con agentes hormonales puede optimizar la depilación prolongada por láser previniendo la transformación a pelo terminal en pacientes con SOP, siendo necesarios más estudios que avalen estos resultados³⁴.

Minoxidil: Favorece el crecimiento del pelo vía vasodilatación, aumentando la proliferación celular y la angiogénesis³⁵. No existen estudios disponibles sobre su uso en mujeres con SOP. Sin embargo, estudios en mujeres con alopecia androgénica han demostrado que es un tratamiento efectivo y seguro. Existen concentraciones al 2% y 5%, pero sólo la concentración de 2% está aprobada por la FDA para uso en mujeres³⁶. Una revisión Cochrane del año 2012 mostró que mujeres tratadas con formulaciones de minoxidil tópico (presentaciones 1%, 2% y 5%) fueron más propensas a presentar nuevo crecimiento del pelo clínicamente significativo que las mujeres de los grupos de placebo. Además, el incremento medio en el recuento de pelo en las áreas tratadas fue mayor en las mujeres tratadas con minoxidil que en las mujeres de los grupos de placebo³⁷. Lucky y cols. publicaron un estudio de 381 mujeres tratadas 2 veces al día por 48 semanas, el minoxidil al 5% incrementó la densidad del cabello en 24.5 pelos/cm² y el minoxidil al 2% en 20.7 pelos/cm², sin presentar diferencias entre los grupos pero siendo ambos superiores al placebo. Las tratadas con minoxidil al 5% presentaron mayor prurito del cuero cabelludo, irritación local e hipertriosis durante el tratamiento³⁸. Un estudio publicado por Blume-Peytavi de 113 mujeres, mostró que la aplicación una vez al día de minoxidil 5% en espuma es efectiva y menos propensa a inducir efectos secundarios que la aplicación dos veces al día de la solución de 2%³⁹.

Eflornitina Clorhidrato: La concentración 13.9% enlentece el crecimiento del vello por inhibición irreversible de la enzima ornitina decarboxilasa del folículo piloso⁴⁰. Un estudio publicado por Hamzavi y cols. en 31 mujeres con hirsutismo facial, comparó la terapia de Láser Alexandrita/eflornitina crema versus Láser Alexandrita/placebo, observándose

una eliminación casi completa del vello en el grupo tratado con eflornitina comparado con el grupo placebo luego de 6 meses de tratamiento (93.5% versus 67.9% respectivamente)⁴¹. Un ensayo randomizado en 22 mujeres con hirsutismo facial comparó eflornitina tópica versus ningún tratamiento luego de una terapia con luz pulsada intensa, observándose una reducción del 17% del recrecimiento del vello en el grupo con eflornitina comparado con el no tratado luego de 6 meses de tratamiento⁴².

Anticonceptivos Orales Combinados con Progestinas (AOCP) derivadas de la 19 Nortestosterona

Estos contienen bajas dosis de Etinilestradiol (EE) y una progestina sintética, la mayoría derivada de la 19-nortestosterona. El mecanismo de acción es a través de 3 vías. Primero, los estrógenos incrementan la producción hepática de SHBG, disminuyendo los niveles de testosterona libre circulante. Segundo, las progestinas suprimen la secreción de HL disminuyendo la producción ovárica de andrógenos. Tercero, las progestinas compiten en diferentes grados con la 5 α -reductasa y el receptor de andrógeno^{43,44}. La androgenicidad disminuye con las progestinas más modernas, como el desogestrel o el gestodeno⁴⁵. Entre los efectos adversos destaca el aumento del riesgo cardiovascular, resistencia a la insulina, dislipidemia y riesgo de tromboembolismo⁴³, siendo mayor el riesgo en las progestinas más androgénicas⁴⁶.

Hirsutismo: Una publicación de Mastorakos y cols. de 28 adolescentes con SOP tratadas con EE 0.03 mg/desogestrel 0.15 mg mostró una reducción del SFG de 16 a 8 luego de 9 meses de tratamiento, sin disminución significativa después del noveno mes⁴⁷. En un estudio publicado por Bhattacharya y cols. de 42 pacientes con SOP sometidas a 12 ciclos de EE 0.03 mg/desogestrel 0.15 mg, se observó una mejoría significativa en SFG de 6.4 a 4.6 luego de 6 meses de tratamiento⁴⁸. Un estudio de 34 jóvenes con hirsutismo comparó EE 0.03 mg/desogestrel 0.15 mg con EE 0.03 mg/gestodeno 0.075 mg, observándose una disminución significativa del SFG, sin diferencias entre ambos grupos⁴⁹. Un trabajo de Breitkopf y cols. en 47 mujeres con hirsutismo mostró que el tratamiento con EE/desogestrel es tan efectivo como EE/levonorgestrel, sin diferencias significativas entre ambos grupos (promedio de mejoría SFG de 35.7% y 33.4 % respectivamente)⁵⁰.

Acné: El enfrentamiento para el tratamiento del acné en mujeres con SOP debiese ser el mismo que pacientes sin SOP⁵¹. Una revisión Cochrane del 2012 mostró que los AOCP comparados con placebo reducían el número de lesiones faciales inflamatorias y no inflamatorias, el grado de severidad y el score de autopercepción de acné en 9

estudios comparados con placebo⁵². El estudio de Bhattacharya y cols en mujeres con SOP usando EE 0.03 mg/desogestrel 0.15 mg mostró una reducción de la incidencia del acné de un 21% a un 6% luego de 6 meses de tratamiento, sin disminución significativa luego del sexto mes⁴⁸. Un trabajo publicado en el 2013 de 36 pacientes con acné leve-moderado usando estradiol valerato/dienogest, mostró una mejoría en el 52.8% de las pacientes luego de 12 ciclos de tratamiento⁵³.

Anticonceptivos Orales Combinados con Progestinas Antiandrogénicas

El acetato de ciproterona (ACP) es un esteroide antiandrogénico que actúa inhibiendo la actividad de la 5 α -reductasa, disminuye la producción de testosterona y androstenediona a través de un feedback negativo en el eje hipotálamo-hipofisario e inhibe la secreción de HL⁵⁴.

La drospirinona deriva de la espironolactona, tiene actividad antiandrogénica y mineralocorticoidea. En Estados Unidos está disponible en presentaciones de drospirinona 3 mg/EE 0.03 mg, drospirinona 3 mg/EE 0.02 mg y drospirinona 3 mg/EE 0.02 mg más levomefolato de calcio 0.451 mg³⁶. La drospirinona actúa inhibiendo la producción de esteroides ováricos, reduciendo la síntesis de andrógenos adrenales y bloqueando el receptor de andrógeno en la dermis y en la unidad pilosebácea⁵⁵.

Hirsutismo: Aunque no está aprobada por la FDA para el tratamiento del hirsutismo, la drospirinona puede ser altamente efectiva. En un trabajo de Pehlivanov y cols. de 20 mujeres con SOP tratadas con EE 0.03 mg/drospirinona 3 mg, se observó una disminución del SFG de 2.55 puntos al compararlo con el basal luego de 6 ciclos de tratamiento⁵⁶. Un estudio en pacientes con SOP encontró un 33% de disminución relativa en hirsutismo cuando se comparó EE/drospirinona con EE/desogestrel, incluso después de 6 meses de discontinuado el tratamiento⁵⁷. Un trabajo prospectivo de 48 mujeres, 30 de ellas con SOP, el tratamiento con EE 0.03 mg/drospirinona 3 mg mostró una disminución promedio en el SFG de 67% y 78% después de 6 y 12 meses, respectivamente, con la mayor mejoría en pecho y abdomen, seguido por el labio superior y mentón⁵⁵.

Acné: Los AOCP antiandrogénicos son efectivos para acné. Comparando ACP con dienogest 2 mg/EE 0.03 mg⁵⁸, norgestimato 0.180 a 0.215 mg/EE 0.35 mg⁵⁹ y drospirinona 3 mg/EE 0.03 mg⁶⁰, no se han observado diferencias en el tratamiento del acné. La drospirinona/EE 0.03 o 0.02 mg, puede ser efectiva en el tratamiento del acné en mujeres con y sin SOP al compararlas con placebo^{61,62,63,64}. Un gran estudio randomizado mostró un mayor cambio porcen-

tual en el número total de lesiones después de 6 meses de tratamiento con drospironona/EE 0.03 mg al compararlo con norgestimato trifásico 0.18/0.215/0.250 mg/EE 0.035 mg^{52,65}.

La presentación de drospironona 3 mg/EE 0.02 mg y drospironona 3 mg/EE 0.02 mg más levomefolato de calcio 0.451 mg están aprobadas por la FDA para el tratamiento del acné vulgar moderado y el trastorno disfórico premensual³⁶.

Medicamentos antiandrogénicos: espironolactona, finasteride y flutamida

La espironolactona corresponde a un antagonista de la aldosterona, actúa mediante una inhibición competitiva dosis dependiente del receptor de andrógenos e inhibe la 5α -reductasa⁶⁶. Dosis de 3 mg de drospironona equivalen aproximadamente a 1 mg de ACP y 25 mg de espironolactona⁶⁷. Un estudio de seguimiento a 8 años sobre la seguridad de la espironolactona no reportó complicaciones graves: inusuales efectos adversos incluían la hiperkalemia, siendo mayor el riesgo en enfermedad hepática, renal y suprarrenal⁶⁸. Otros efectos adversos menos frecuentes incluyen irregularidad menstrual (minimizado con el uso concomitante de ACP), sensibilidad mamaria y cefalea³⁶. Un reciente estudio de cohorte no encontró un aumento del riesgo de cáncer de mama con espironolactona⁶⁸. El finasteride es un inhibidor de la progesterona derivado 5α -reductasa que bloquea la conversión de la testosterona al andrógeno dihidrotestosterona¹⁹, siendo la dosis más utilizada de 5 mg/día⁶⁹. La flutamida es un potente antagonista androgénico no esterooidal usado en el tratamiento del cáncer de próstata. La dosis usual recomendada es de 250 mg/día⁷⁰. Su uso es excepcional, por el alto riesgo de hepatotoxicidad y alto costo. Los antiandrogénicos pueden ser peligrosos durante el embarazo por el riesgo de feminización en el feto, por lo que se recomienda el uso concomitante con anticonceptivos. Ninguno de ellos ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del acné y el hirsutismo³⁶.

Hirsutismo: Moghetti y cols. publicaron un ensayo en 40 mujeres, 21 de ellas con SOP, donde se comparó la eficacia de 6 meses de tratamiento con espironolactona (100 mg/día), flutamida (250 mg/día) o finasteride (5 mg/día) con placebo, observándose una disminución significativa del SFG en todos los grupos tratados sin diferencias entre los grupos⁷⁰. Un trabajo de Hagag y cols. de 167 mujeres con SOP, comparó la eficacia de espironolactona 100 mg/EE 0.035 mg/norgestimato 0.25 mg, con EE 0.035 mg/ACP 12 mg y EE 0.035 mg/norgestimato 0.25 mg, evidenciándose una mayor disminución en el score de hirsutismo en el grupo que contenía espironolactona comparados con los otros

2 grupos⁷¹. Una revisión Cochrane del 2009 concluyó que la espironolactona es efectiva en el tratamiento del hirsutismo y que no habían diferencias significativas en dosis de 100 y 200 mg de espironolactona al día⁷². Un trabajo de Lakryc y cols. en 24 mujeres con hirsutismo, comparó el tratamiento con finasteride 5 mg/día con placebo, observándose una disminución significativa del SFG en el grupo tratado a los 3 y 6 meses de tratamiento²².

Acné: Una publicación de Leelaphiwat y cols. de 18 mujeres con SOP comparó el tratamiento con EE 0.030 mg/desogestrel 150 mg/espironolactona 25 mg versus EE 35 mcg/ACP 2 mg, observándose una disminución significativa del score de acné en ambos grupos luego de 3 ciclos de terapia, sin diferencias entre las cohortes⁷³. El trabajo de Hagag y cols. de 167 mujeres con SOP evidenció una disminución en el score de acné sin diferencias entre los 3 grupos⁷¹. La revisión Cochrane del 2009, concluyó que no existe evidencia suficiente sobre la efectividad de la espironolactona en el tratamiento del acné vulgar⁷². Un estudio de 35 mujeres con acné vulgar tratadas con espironolactona 100 mg/día por 3 meses, evidenció una mejoría clínicamente significativa en el 85% de las pacientes así como una disminución en el número de lesiones de acné⁷⁴.

Alopecia: Los medicamentos antiandrogénicos han sido usados en pacientes con alopecia androgénica, sin embargo no existen estudios en pacientes con SOP. La espironolactona ha sido usada para detener la progresión de la caída del cabello con un buen perfil de seguridad a largo plazo⁷⁵. En un estudio de 80 mujeres con alopecia androgénica, 40 de ellas tratadas con espironolactona 200 mg/día y 40 con ACP 50 o 100 mg/día por 12 meses, se observó crecimiento del cabello en el 44% de las pacientes⁷⁶. Un estudio realizado por Iorizzo y cols. en 37 mujeres tratadas con finasteride 2.5 mg/día y ACP de EE/Drospironona, mostró una mejoría de la alopecia en el 62% de las pacientes luego de 12 meses de tratamiento⁷⁷.

Drogas Insulino Sensibilizadoras

La metformina es la droga insulino sensibilizadora más extensamente estudiada en pacientes con SOP. Es conocido su efecto como inductor de la ovulación⁷⁸, sin embargo sus efectos sobre el hiperandrogenismo son controversiales. Una revisión Cochrane del 2007 no mostró diferencias entre la metformina y los ACP en el tratamiento del acné e hirsutismo, siendo la metformina menos efectiva que los ACP en disminuir los niveles plasmáticos de andrógenos⁷⁹. Un metaanálisis publicado el 2015 por Naderpoor y cols. evidenció que no habían diferencias en el hiperan-

drogenismo bioquímico, acné e hirsutismo al comparar los resultados del tratamiento de CEV/metformina versus CEV/placebo⁸⁰. Una revisión publicada por Johnson el 2014 señala que la metformina es una alternativa adecuada a los ACOP para tratar los síntomas del hiperandrogenismo, como el acné y el hirsutismo⁷⁸.

Las tiazolidinedionas suprimen la neoglucogénesis a través del incremento en la captación periférica de glucosa y la disminución de la producción hepática de glucosa⁸⁶. Un metaanálisis publicado por Du y cols. el 2012, no evidenció diferencias en la reducción del SFG o en los niveles de andrógenos al comparar tiazolidinediona versus placebo, siendo efectiva en disminuir los niveles de insulina y glicemia en ayunas⁸¹. Un trabajo publicado por Stabile y cols. en 15 adolescentes con SOP tratadas con pioglitazona 30 mg/día, mostró una mejoría en el hirsutismo luego de 6 meses de tratamiento⁸². Un estudio de Lam y cols. de 70 mujeres con SOP usando rosiglitazona 4 mg/día, no encontró cambios en el score de acné ni hirsutismo luego de 12 meses de tratamiento⁸³.

Recomendaciones tratamiento hirsutismo

La evidencia actual muestra que los ACOP tienen una eficacia equivalente en el tratamiento del hirsutismo. Se recomienda como tratamiento de primera línea los anticonceptivos orales con bajas dosis de progestinas antiandrogénicas. La evidencia actual apoya el uso de EE/drosperinona en hirsutismo, recomendándose al menos 6 meses de tratamiento antes de realizar una modificación al régimen⁸⁴. Posteriormente, se puede agregar espironolactona a dosis de 50 mg/día, pudiendo incrementarla como sea necesario. Dosis de 3 mg de drosperinona equivale 50 mg de espironolactona⁸⁷, por lo que al usarlas en conjunto la dosis de espironolactona debe ser de 25 mg/día. Se recomienda chequear el nivel basal de potasio, luego al mes y después de aumentar las dosis. Si no es posible prescribir ACOP que contengan drosperinona por el riesgo de tromboembolismo venoso, se puede usar la espironolactona con cualquier ACO con actividad antiandrogénica.

Recomendaciones tratamiento de acné

En pacientes que no responden al tratamiento tópico se recomienda iniciar anticonceptivos orales combinados con progestinas de baja androgenicidad o antiandrogénicas. Si

no hay respuesta suficiente después de 3 meses de tratamiento con ACOP, se recomienda agregar espironolactona con dosis inicial de 50 mg/día. Los antibióticos orales no deben considerarse como monoterapia en estos casos. Se debe incluir terapia convencional (retinoides tópicos más peróxido de benzoilo). En pacientes con acné severo y refractario a antibióticos orales, ACOP y espironolactona, la isotretinoína debería ser considerada como una alternativa.

No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de fármacos insulino-sensibilizadores en el hirsutismo y el acné en pacientes con SOP. Sin embargo, la metformina es útil en pacientes con intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y en aquellas que buscan embarazo.

Conclusión

Los dermatólogos juegan un rol esencial en el reconocimiento de las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo y la insulinoresistencia, ya que el diagnóstico y el tratamiento precoz son la clave para evitar el desarrollo de complicaciones a largo plazo en las pacientes con SOP. Existen múltiples tratamientos que ayudan a minimizar el efecto de los andrógenos y la insulina en la piel, siendo la terapia individualizada y el tratamiento multidisciplinario la clave de un resultado exitoso.

Referencias bibliográficas

1. March WA, Moore VM, Willson KJ et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnosis criteria. *Hum Reprod.* 2010 Feb;25(2):544-51.
2. Godoy-Gijón E, Meseguer-Yebra C, Palacio-Aller L, Godoy-Rocati D, Lahoz-Rallo C. Nuevas poblaciones con riesgo cardiovascular aumentado: enfermedad cardiovascular en las enfermedades dermatológicas. *Clin Investig Arterioscler.* 2015. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.08.001>.
3. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. *BMJ.* 2003 Sep 6; 327(7414):546-9.
4. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(1):145-152.
5. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic ovary syndrome.* Boston: Blackwell Scientific; 1992. p. 377-84.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 Jan;81(1):19-25.
7. Goodman NF, Bledsoe MB, Futterweit W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Pract* 2001; 7 (2): 120-34.

8. Sung YA, Oh JY, Chung H, Lee H. Hyperandrogenemia is implicated in both the metabolic and reproductive morbidities of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2014 Mar;101 (3):840-5.
9. De Melo AS, Dias SV, Cavalli Rde C, Cardoso VC, Bettiol H, Barbieri MA, Ferriani RA, Vieira CS. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction* 2015 Jul; 150 (1):R11-24.
10. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Jan;66(1):165-72.
11. Mortensen M, Ehrmann DA, Littlejohn E, Rosenfield RL. Asymptomatic volunteers with a polycystic ovary are a functionally distinct but heterogeneous population. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1579.
12. Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:265.
13. Futterweit W, Deligdisch L. Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:16.
14. Pache TD, Chadha S, Gooren LJ, et al. Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology* 1991; 19:445.
15. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16:322.
16. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcarea VL, Hudita D. The Polycystic Ovary Syndrome: An update on metabolic and hormonal mechanisms. *J Med Life*. 2015 Apr-Jun;8(2):142-5.
17. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists. Part I Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Nov;71(5):847.e1-847.e10.
18. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2015 Jul 31;7:745-63.
19. Lee AT, Zane LT. Dermatologic Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(4):201-19.
20. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess PCOS Society. Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 Feb;91(2):456-88.
21. Tsikouras P, Spyros L, Manav B, Zervoudis S, Poiana C, Nikolaos T, et al. Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence. *J Med Life*. 2015 Jul-Sep;8(3):291-6.
22. Lakryc EM, Motta EL, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. The benefits of finasteride for hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism. *Gynecol Endocrinol*. 2003 Feb;17(1):57-63.
23. Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3 Suppl):S70-80.
24. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Sep;65(3):499-507.
25. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:162-8.
26. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:95-109.
27. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Hazem A, Sundaresh V, Elamin MB et al. Lifestyle Modification Programs in Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4655-63.
28. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD007506. DOI: 10.1002/14651858.CD007506.pub3.
29. Tolino A, Gambardella V, Caccavale C, D'Ettore A, Giannotti F, D'Anto V, et al. Evaluation of ovarian functionality after a dietary treatment in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Mar 1;119(1):87-93.
30. Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effect of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 161-5.
31. Lass N, Kleber M, Winkel K et al. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3533-40.
32. McGill DJ1, Hutchison C, McKenzie E, McSherry E, Mackay IR. Laser hair removal in women with polycystic ovary syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007;60(4):426-31.
33. Clayton WJ, Lipton M, Elford J, Rustin M, Sherr L. A randomized controlled trial of laser treatment among hirsute women with polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):986-92.
34. Taylor M, Gonzalez M. Hyperandrogenism does not predispose patients to photopilatory treatment failure: a single-center review. *J Cosmet Dermatol* 2010;9:169-73.
35. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, Reygagne P, Del Marmol V, Spuls PI, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(suppl 6):S1-57.
36. Buzney E, Sheu J, Buzney C, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists. Part II Treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Nov;71(5):859.e1-859.e15.
37. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Andriolo RB, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD007628. DOI: 10.1002/14651858.CD007628.pub3.
38. Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, Dunlap F, Kantor I, Pandya AG, et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:541-53.
39. Blume-Peytavi U, Hillmann K, Dietz E, Canfield D, Garcia Bartels N. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1126-34.e2.
40. Hickman JG, Huber F, Palmisano M. Human dermal safety studies with eflornithine HCl 13.9% cream (Vaniqa), a novel treatment for excessive facial hair. *Curr Med Res Opin* 2001;16:235-44.
41. Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H. A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jul;57(1):54-9.
42. Vissing AC, Taudorf EH, Haak CS, Philipsen PA, Haedersdal M. Adjuvant eflornithine to maintain IPL-induced hair reduction in women with facial hirsutism: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct 27.

43. Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. *Semin Reprod Med* 2008; 26:111-20.
44. Bowles SM, Mills RJ. Sex hormone binding globulin: effect of synthetic steroids on the assay and effect of oral contraceptives. *Ann Clin Biochem* 1981;18:226-31.
45. Kaplan B. Desogestrel, norgestimate, and gestodene: the newer progestins. *Ann Pharmacother* 1995;29:736-42.
46. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Luorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1927-32.
47. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril*. 2002 May;77(5):919-27.
48. Bhattacharya SM, Ghosh M, Basu R. Effects of ethinyl estradiol and desogestrel on clinical and metabolic parameters in Indian patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 Jan;38(1):285-90.
49. Sobrio GA, Granata A, D'Arrigo F, Arena D, Panacea A, Trimarchi F, et al. Treatment of hirsutism related to micropolycystic ovary syndrome (MPCO) with two low-dose oestrogen oral contraceptives: a comparative randomized evaluation. *Acta Eur Fertil*. 1990 May-Jun;21(3):139-41.
50. Breitkopf DM, Rosen MP, Young SL, Nagamani M. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. *Contraception*. 2003 May;67(5):349-53.
51. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2012;27(1):14-24.
52. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub6.
53. Di Carlo C, Gargano V, Sparice S, Tommaselli GA, Bifulco G, Nappi C. Effects of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest on circulating androgen levels and acne in young patients with PCOS: an observational preliminary study. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Dec;29(12):1048-50.
54. Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001125.
55. Batukan C, Muderris II. Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2006;85:436-40.
56. Pehlivanov B, Mitkov M. Efficacy of an oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007 Mar;12(1):30-5.
57. Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, Kulshrestha V, Kumar A, Ammini AC. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010;82:139-46.
58. Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Graser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception* 2009;79:282-9.
59. US National Institutes of Health web site. Comparison of efficacy and safety of norgestimate-thyiny estradiol and cyproterone acetate-ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00752635>. Accessed Nov, 2015.
60. Van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002;69:2-15.
61. Palep-Singh M, Mook K, Barth J, Balen A. An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2004 Jul;30(3):163-5.
62. Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, Niknian M, Sampson-Landers C, Korner P, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008;77:249-56.
63. Maloney JM, Dietze P Jr, Watson D, Niknian M, Lee-Rugh S, Sampson-Landers C, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:773-81.
64. Colonna L, Pacifico V, Lello S, Sorge R, Raskovic D, Primavera G. Skin improvement with two different oestrogen-progestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: clinical and instrumental evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1364-71.
65. Thorneycroft H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis* 2004;74:123-30.
66. Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, Brinton D, Horton R. The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril* 1985;43:200-5.
67. Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antiminerocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models. *Contraception* 1995;51:99-110.
68. Shaw JC, White LE. Long-term safety of spironolactone in acne: results of an 8-year followup study. *J Cutan Med Surg* 2002;6:541-5.
69. Bayram F, Muderris II, G€uven M, Kelestimur F. Comparison of high-dose finasteride (5 mg/day) versus low-dose finasteride (2.5 mg/day) in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 2002;147:467-71.
70. 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 Jan;85(1):89-94.
71. Hagag P, Steinschneider M, Weiss M. Role of the combination spironolactone-norgestimate-estrogen in Hirsute women with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med*. 2014 Sep-Oct;59(9-10):455-63.
72. 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 of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD000194. DOI:10.1002/14651858.CD000194.pub2.
73. Leelaphiwat S, Jongwutiwes T, Lertvikool S, Tabcharoen C, Sukprasert M, Rattanasiri S, et al. Comparison of desogestrel/ethinyl estradiol plus spironolactone versus cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Mar;41(3):402-10.
74. Yemisci A, Gorgulu A, Piskin S. Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Mar;19(2):163-6.
75. Rathnayake D, Sinclair R. Innovative use of spironolactone as an antiandrogen in the treatment of female pattern hair loss. *Dermatol Clin*. 2010 Jul;28(3):611-8.
76. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol*. 2005 Mar;152(3):466-73.
77. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini BM, Tosti A. Finasteride Treatment of Female Pattern Hair Loss. *Arch Dermatol*. 2006 Mar;142(3):298-302.

78. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Transl Med.* 2014 Jun;2(6):56.
79. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson N, Moran LJ. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005552. DOI: 10.1002/14651858.CD005552.pub2.
80. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycysticovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015 Sep-Oct;21(5):560-74.
81. Du Q, Yang S, Wang YJ, Wu B, Zhao YY, Fan B. Effects of thiazolidinediones on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Adv Ther.* 2012 Sep;29(9):763-74.
82. Stabile G, Borrielli I, Artenisio AC, Bruno LM, Benvenga S, Giunta L, et al. Effects of the insulin sensitizer pioglitazone on menstrual irregularity, insulin resistance and hyperandrogenism in young women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014 Jun;27(3):177-82.
83. Lam PM, Tam WH, Ma RC, Cheung LP, Tsui MH, Tong PC, et al. The reproductive and metabolic effect of rosiglitazone on Chinese women with polycystic ovarian syndrome-a double-blind randomized placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2011 Aug;96(2):445-451.e1.
84. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):28-38.e25.

Restaura la barrera cutánea a todos los niveles

letiXer dry skin

Triple **AXión** en Xerosis



Prevención

Terapia

S

D

Hidrata en profundidad

Produce un alivio inmediato del prurito y la irritación cutánea

Restaura eficazmente la función barrera de la piel

Disminuye de forma inmediata la tirantez



Sífilis maligna: Revisión de la literatura a propósito de un caso.

Marcelo Lefimil P¹, Franco Fornazari A^{2a}, Guisella Martínez C^{2a}.

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Unidad de Dermatología, Hospital Las Higueras de Talcahuano, Talcahuano; ²Facultad de Medicina. Universidad de Concepción, Chile; ^aInterno de medicina.

Resumen

La sífilis maligna, rupioide o lúes maligna es una presentación rara de la sífilis secundaria, comúnmente asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se caracteriza por lesiones cutáneas papulo pustulosas que crecen rápidamente, evolucionando a úlceras redondas u ovaladas, centralmente cubiertas por una costra oscura y generalmente asociadas a compromiso del estado general. En los últimos años, se ha reportado un aumento en las tasas de sífilis, así como un incremento de su coinfección con VIH, principalmente en países desarrollados. Se presenta el caso de un paciente de 21 años, infectado por VIH, que presentó un cuadro de sífilis maligna y se realiza una revisión de la literatura científica del tema.

Palabras Claves: sífilis maligna, sífilis secundaria, infecciones por VIH.

Summary

Malignant syphilis, rupioide o malignant lues is a rare form of secondary syphilis commonly associated with human immunodeficiency virus (HIV). It is characterized by pustular and papular cutaneous skin lesions that grow rapidly evolving into round or oval ulcers, centrally covered with crust and normally associated with general discomfort. In recent years an increase in the cases of syphilis as well as an increase in HIV coinfection has been reported, mainly in developed countries. We report the case of a patient of 21 years old, HIV-infected, who presented malignant syphilis and a review of the scientific evidence.

Key words: malignant syphilis, secondary syphilis, HIV Infections.

Introducción

La sífilis maligna, rupioide o lúes maligna es una rara presentación de sífilis secundaria que se caracteriza por lesiones cutáneas papulo pustulosas que crecen rápidamente y evolucionan a úlceras redondas u ovaladas con bordes afilados, centralmente cubiertas por una costra oscura, a veces rupioide¹.

Esta expresión particular de la sífilis secundaria era bastante rara antes de la aparición del VIH, con una frecuencia estimada de 0,12% a 0,36%².

La incidencia global de sífilis maligna fue descrita por Shulkin y cols., quienes identificaron sólo 14 casos publicados en la literatura científica inglesa entre los años 1900 y 1988³.

En la era pre-VIH, la descripción del típico paciente con sífilis maligna era la de un alcohólico en mal estado de salud general, desnutrido y caquéctico⁴.

Desde el comienzo de la epidemia del VIH, la incidencia de la sífilis rupioide ha ido en constante aumento². Sands y Markus revisaron los casos de lúes maligna reportados entre 1989 y 1994 en la literatura inglesa y encontraron que 11 de los 12 casos tenían infección concomitante con VIH⁵. Posteriormente, Don *et al.* en 1995 concluyeron que los pacientes infectados por VIH estaban en riesgo de desarrollar lúes maligna⁶. Sin embargo, a pesar de su presentación maligna, estas lesiones respondían rápidamente al tratamiento con penicilina⁶. En un estudio retrospectivo multicéntrico, en el 7,3% de los pacientes con infección por sífilis concurrente con VIH se encontró que tenían sífilis secundaria ulcerada, lo que sugiere que esta forma es 60 veces más común en pacientes seropositivos para VIH que en la población seronegativa⁷.

Las presentaciones atípicas de la sífilis, como la lúes maligna, se observan actualmente con mucha mayor frecuencia y pueden plantear problemas al momento del diagnóstico.

Correspondencia: Marcelo Lefimil P.

Correo electrónico: marcelolefimil@gmail.com



Figura 1. Úlceras de fondo granulomatoso y necrótico .



Figura 2. Acercamiento de una de las lesiones .

tico. La infección concomitante con VIH tiene el potencial de convertir a la sífilis secundaria nuevamente en una enfermedad grave, tal como lo fue en la era pre-penicilina⁸.

Caso clínico

Paciente de 21 años de sexo masculino, trabajador sexual, homosexual, con antecedente previo de gonorrea y condilomas acuminados, consulta por cuadro de un mes de evolución caracterizado por rash no pruriginoso en tronco y extremidades superiores, asociado a lesiones genitales, sensación febril, cefalea y compromiso del estado general. Dentro de sus antecedentes, refiere contacto sexual no protegido aproximadamente 1 mes previo al inicio de los síntomas.

Al examen físico dermatológico, destacan placas de dermatitis seborreica en cara, parches mucosos en paladar duro, rash cutáneo papuloescamoso con úlceras de fondo granulomatoso en tronco posterior y antebrazo derecho y lesiones papuloescamosas palmoplantares (Figuras 1 - 3). Al examen físico segmentario, se evidencia hepatoesplenomegalia y linfadenopatías generalizadas, destacando

adenopatía de gran tamaño en región inguinal derecha con costra en su superficie. Además, presenta edema de prepucio y escroto.

Se sospecha clínicamente una sífilis maligna en el contexto de una primoinfección por VIH. Se toman exámenes, destacando una velocidad de sedimentación globular (VHS) de 123 mm/hora, un examen de VIH positivo, un VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) de 1:128 y una prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) reactiva.

Se hospitaliza iniciándose tratamiento con penicilina benzatina 2,4 millones UI/semana intramuscular por 4 semanas e hidrocortisona 100 mg cada 12 horas endovenoso, asociado a curaciones de las úlceras. Tras inicio del tratamiento, no presentó reacción de Jarisch-Herxheimer.

El estudio de líquido cefalorraquídeo evidencia VDRL no reactivo y citoquímico normal.

El paciente evoluciona en buenas condiciones generales, con rápida resolución de lesiones cutáneas y úlceras. Sin embargo, abandona controles, por lo que queda pendiente el seguimiento serológico al mes post tratamiento así como el ingreso al programa nacional de VIH.



Figura 3. Parche mucoso en paladar duro.

Discusión

En los últimos 22 años en Chile, la sífilis se ha presentado con tasas de incidencia variable, pero desde el año 2011 se observó un leve repunte con tasas de 23 por cien mil habitantes para ese año^{9,10}. En cuanto a la epidemiología del VIH/SIDA, los casos nuevos han aumentado progresivamente, notificándose hasta el año 2012 un total de 28.963 casos, abarcando a todas las regiones de nuestro país¹¹. En los últimos años, se ha reportado un aumento en las tasas de sífilis, así como un incremento de su coinfección con VIH, principalmente en países desarrollados como EE.UU¹².

La interacción entre sífilis y VIH es compleja y aún no comprendida a cabalidad. Se ha postulado el efecto que tiene la sífilis en exacerbar el grado de inmunosupresión e incrementar la carga viral del VIH, produciendo un aumento de su infectividad^{13, 14}.

Aunque algunos autores han considerado la sífilis maligna como una forma precoz de sífilis terciaria, desde el tercer Congreso Internacional de Dermatología de 1896, ésta fue clasificada como un tipo de presentación ulcerativa, agresiva y con afectación del estado general de la sífilis secundaria⁵.

El inicio de la enfermedad se caracteriza por presentar un pródromo con síntomas tales como malestar general y artralgias. Las lesiones cutáneas se inician como pápulas y luego se transforman en pústulas, seguidas de necrosis del centro de la lesión¹⁵. Estas lesiones se caracterizan por ser múltiples y de forma redondeada u oval, que pueden tener una costra lamelar hacia el borde (similar a la enfermedad de Yaws). En contraste, las lesiones de otras formas de sífilis secundaria son papuloescamosas, a menudo imitando

las erupciones asociadas con otras enfermedades tales como exantemas virales, linfomas cutáneos, infección por micobacterias o infecciones micóticas¹⁶.

El compromiso facial y de cuero cabelludo son comunes, pero generalmente no existe compromiso palmoplantar¹⁷. Las otras formas de sífilis secundaria igualmente pueden afectar el cuero cabelludo, en forma de alopecia, lo que no se observa en la lúes maligna¹⁶.

Romero-Jiménez y cols. realizaron una revisión bibliográfica a partir de la base de datos Medline de PubMed, concluyendo que el 62% de los pacientes con sífilis maligna eran varones, con una mediana de 34 años. Todos los pacientes tenían lesiones cutáneas ulceradas, con centro necrótico y en diferente estadio evolutivo, a veces acompañadas de dolor y prurito. El 33% presentó compromiso ocular y solo en el 24% de los pacientes se evidenciaron lesiones de la mucosa bucal¹⁸.

Los criterios diagnósticos de lúes maligna fueron desarrollados en la era pre VIH e incluyen los siguientes: 1) título de RPR fuertemente positivos; 2) una reacción de Jarisch-Herxheimer grave (JHR); 3) características graves y morfología microscópica; y 4) resolución rápida de las lesiones con el uso de antibióticos¹.

A pesar de que en la mayoría de los casos se presenta con títulos altos de RPR, se han reportado fenómeno de prozona, mediante el cual la prueba de reagin plasmática rápida (RPR) fue negativa, pero, tanto el VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) como el Test de hemaglutinación para *Treponema pallidum* resultaron positivos¹⁷.

La histología de la lúes maligna es similar a la clásica sífilis secundaria¹⁶. Esta se caracteriza por presentar un denso infiltrado inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas en la dermis superior y media, con infiltrado perivascular superficial y profunda y vasculitis obliterante de vasos cutáneos. Por otra parte, las espiroquetas no son fácilmente identificadas^{19,16}. El método típico para su detección en cortes histológicos es a través de tinciones de plata, ya sea la tinción de Warthin-Starry o la técnica de Steiner. Sin embargo, la escasez de espiroquetas en las muestras de biopsia hace el diagnóstico de sífilis maligna un desafío para los médicos. Aunque los estudios serológicos siguen siendo de preponderante importancia en el diagnóstico de sífilis, la tinción inmunohistoquímica puede ser más útil que los métodos convencionales para establecer el diagnóstico²⁰. Phelps et al demostraron que la tinción inmunohistoquímica es más sensible que la tinción de plata para la detección de espiroquetas²¹.

En la mayor serie de casos de Don et al, en que describe 6

pacientes infectados por VIH y sífilis maligna⁶, la tinción de Warthin-Starry no demostró espiroquetas en ninguna de las muestras³, y Tucker et al, por su parte, no pudieron detectar espiroquetas utilizando la tinción de Steiner¹⁶.

Con respecto a su tratamiento y a pesar de que ser conocida como "maligna", este tipo de sífilis secundaria suele responder muy rápidamente a una terapia adecuada¹⁵. El uso de penicilina es siempre el tratamiento de elección en estos pacientes y generalmente se asocia a una buena respuesta clínica²².

Además, la experiencia descrita por algunos autores sugiere que la respuesta serológica y clínica a la penicilina es excelente tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos⁸.

En definitiva, la historia clínica junto con un examen físico acucioso son esenciales para hacer el diagnóstico de esta patología. La presencia de lesiones cutáneas profundas asociadas manifestaciones de compromiso sistémico o sugerentes de sífilis secundaria, en el contexto de un paciente inmunodeprimido, debe alertar al médico acerca de la posibilidad de una sífilis maligna.

EFECTO TENSOR

ENDOCARE
tensage

MAXIMA TENSION

Por su potente **efecto tensor**, indicado en ...

- **FLACIDEZ**
- **TRAS TECNICAS DE REAFIRMACIÓN**
- **FOTOENVEJECIMIENTO MODERADO-SEVERO**

Acción Regeneradora Antioxidante e Hidratante
SCA

ENDOCARE Aquafourn
ENDOCARE Tensage
ENDOCARE Tensage
ENDOCARE Tensage
ENDOCARE Tensage
ENDOCARE Tensage ampoules

Referencias bibliográficas

1. Fisher DA, Chang LW, Tuffanelli DL. Lues maligna. Presentation of a case and a review of the literature. *Archives of dermatology*. 1969; 99(1): 70-73.
2. Braue J, Hagele T, Yacoub A.T, Mannivanan S, Sokol L, Glass F, Greene. JN. A Case of Rupioid Syphilis Masquerading as Aggressive Cutaneous Lymphom. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015; 7(1): e2015026.
3. Shulkin D, Tripoli L, Abell E. Lues maligna in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1988; 85: 425-7.
4. Kumar B, Muralidhar S. Malignant syphilis: a review. *AIDS Patient Care STDs*. 1998; 12:921-925.
5. Sands M., Markus A. Lues maligna, or ulceronodular syphilis, in a man infected with human immunodeficiency virus: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1995; 20:387-390.
6. Don PC, Rubinstein R, Christie S. Malignant syphilis (lues maligna) and concurrent infection with HIV. *Int J Dermatol* 1995; 34: 403-407.
7. Schofer H, Imhof M, Thoma-Greber E, Brockmeyer NH, Hartmann M, Gerken G, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicenter retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). *Genitourin Med*. 1996; 72(3): 176-81.
8. Kumar B, Gupta S, Muralidhar S. Mucocutaneous manifestations of secondary syphilis in north Indian patients: a changing scenario?. *J Dermatol*. 2001; 28: 137-144.
9. Situación epidemiológica, semana 1 a 15, año 2012. Departamento de epidemiología, Ministerio de Salud.
10. Norma Conjunta de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH y Sífilis, Ministerio de Salud.
11. Informe Epidemiológico VIH/SIDA 1984-2010, Departamento Epidemiología, Ministerio de Salud.
12. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: An Update. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 1222-8.
13. Sadiq ST, McSorley J, Copas AJ, Bennett J, Edwards SJ, Kaye S, Kirk S, French P, Weller IV. The effects of early syphilis on CD4 counts and HIV-1 RNA viral loads in blood and semen. *Sex Transm Inf*. 2005; 81(5): 380-385.
14. Delgado D, Rosales A, Mantilla P, Monzón de Orozco A. La carga viral y células TCD4+ en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) coinfectados con sífilis. *Act Cient de la Soc Venez de Bioanal Espec*. 2006; 9 (2): 21-34.
15. Pleimes M, Hartschuh W, Kutzner H, Enk AH, Hartmann M. Malignant syphilis with ocular involvement and organism depleted lesions. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:83-5.
16. Tucker JD, Shah S, Jarell AD, Tsai KY, Zembowicz A, Kroshinsky D. Lues maligna in early HIV infection case report and review of the literature. *Sex Transm Dis*. 2009; 36: 512-4.
17. Watson KM, White JM, Salisbury JR, Creamer D. Lues maligna. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29:625-627.
18. Romero-Jiménez M J, Suárez Lozano I, Fajardo Picó J M, Barón Franco B. Sífilis maligna en paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): descripción de un caso y revisión de la literatura. *An Med Interna*. 2003; 20: 373-6.
19. D'Amico R, Zalusky R. A case of lues maligna in a patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Scand J Infect Dis*. 2005; 37(9):697-700.
20. Yanagisawa N, Ando M, Imamura A, Akggi K, Horiguchi S, Suganuma A, Ajsawa A. Pathologically confirmed malignant syphilis in an HIV-infected patient. *Intern Med*. 2011; 50: 2423-2426.
21. Phelps RG, Knispel J, Tu ES, Cernainu G, Saruk M. Immunoperoxidase technique for detecting spirochetes in tissue sections: comparison with other methods. *Int J Dermatol*. 2000; 39: 609-613.
22. Tosca A, Stavropoulos PG, Hatzilou E, Arvanitis A, Stavrianeas N, Hatzivassiliou M, Stratigos JD. *Int J Dermatol*. 1990; 29(8): 575-8.