

# Acne hormonal

Hormonal acne

**Soky Yndira Del Castillo-Cabrera<sup>1</sup>**

## RESUMEN

El acné vulgar es una afección inflamatoria de la unidad pilosebácea que afecta con más frecuencia a los adolescentes. Sin embargo se observa con más frecuencia acné en personas de más de 25 a 30 años, principalmente mujeres, que no tuvieron acné en la adolescencia y aparece en esta etapa o que no remite al llegar a la edad adulta. El acné tardío afecta a un 30% de las mujeres mayores de 25% y a un 5 a 7% de los varones y se denomina acné hormonal. Presenta algunas diferencias respecto al acné vulgar. Son lesiones de tipo inflamatorio, profundas, afectan principalmente la zona perioral y se extiende hacia el cuello. La actividad de la glándula sebácea y la producción de sebo juegan un rol central en la patogenia del acné del adulto, debido a que la glándula sebácea y la producción de sebo se encuentran bajo la regulación hormonal de forma directa e indirecta. Los andrógenos son los agentes principales implicados. En este artículo revisaré estos aspectos patogénicos y su manejo.

**PALABRAS CLAVE:** Acné vulgar, acné tardío, adolescentes, glándula sebácea.

## ABSTRACT

*Acne vulgaris is an inflammatory condition of the pilosebaceous unit that most often affects teens. However, frequently is observed more acne in people over 25 to 30 years, mainly women, who had no acne in adolescence and appears at this stage that does not refer to reach adulthood. Late acne affects 5 to 7% of men and 30% of women over the age of 25% and is called hormonal acne. It presents some differences from acne vulgaris. They are inflammatory lesions, deep, affecting mainly the perioral zone and extends toward the neck. The activity of the Sebaceous Gland and sebum production play a central role in the pathogenesis of adult acne, since the Sebaceous Gland and sebum production are under hormonal regulation of directly and indirectly. Androgens are the main agents involved. In this article I will review these pathogenetic aspects and its management.*

**KEY WORDS:** Acne Vulgaris, acne late, adolescents, Sebaceous Gland.

## INTRODUCCIÓN

El Acné vulgar es un desorden común de la unidad pilosebácea, la cual tiene una mayor prevalencia en adolescentes, con un 70 a 87 por ciento<sup>1</sup> de prevalencia, aunque el 10% de las visitas a consulta ocurren en pacientes entre los 35 y 44 años.<sup>2,3</sup> La genética y el género son factores importantes en la prevalencia de acné. Un estudio en 200 pacientes con acné postadolescencia reportaron que al menos el 50% de ellos tenían parientes en primer grado de consanguinidad con acné<sup>4</sup>. En cuanto al género, la incidencia de acné es significativamente mayor en mujeres que en hombres.<sup>3</sup>

Es importante reconocer al acné como enfermedad crónica, y de esa forma plantear tratamientos tempranos y agresivos para evitar las secuelas físicas y sobretodo psicológicas. El costo directo del acné en los Estados Unidos es de 1 billón de dólares por año, con 100 millones de dólares vendidos en productos OTC (Over-the-counter)<sup>2</sup>. A pesar de este alto costo, el 81% de las mujeres señalan falla en el tratamiento

1. Médico Dermatólogo del DIRIS.

con antibióticos sistémicos, y 15-30% de falla con el tratamiento con isotretinoína.<sup>5</sup>

Este artículo plantea una revisión al tratamiento avanzado de acné basándonos en la regulación hormonal, para lo cual daremos una mirada a la patogénesis hormonal del acné, las evaluaciones endocrinas y las opciones terapéuticas para el tratamiento del acné hormonal.

## PATOGÉNESIS DEL ACNE HORMONAL

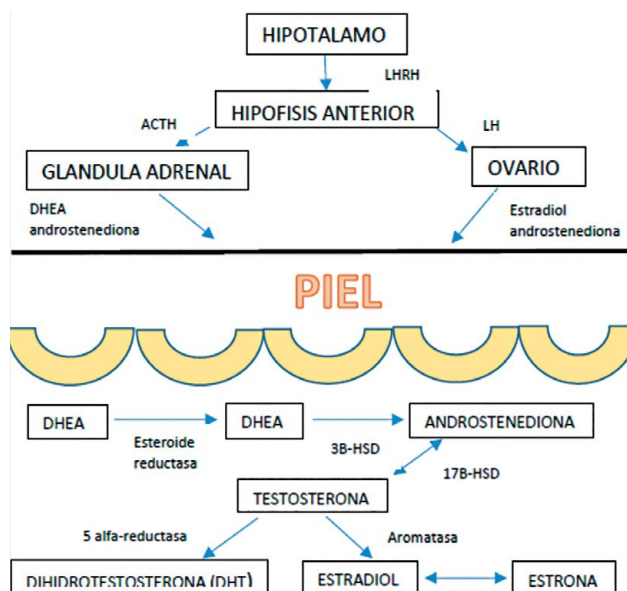
La patogénesis del acné vulgar es multifactorial e involucra cuatro vías.

1. El exceso de producción de sebo mediada por la estimulación androgénica de las glándulas sebáceas
2. La queratinización anormal de los folículos lo cual nos lleva al taponamiento y formación de comedones
3. Colonización del *Propionibacterium acnes*.
4. Inflamación del folículo y dermis circundante.<sup>6,7</sup>

La producción de sebo juega un papel importante en la formación del acné. El número, tamaño y actividad de las glándulas sebáceas pueden ser heredadas. Mientras que el número de las glándulas sebáceas se mantienen estables a lo largo de la vida, si aumentan de tamaño con la edad.<sup>7</sup> El sebo humano contiene ácidos grasos únicos que soportan el crecimiento de *P. acnes*. Los andrógenos estimulan la producción de sebo e investigaciones han demostrado que existe una relación de naturaleza intracrina. La relación intracrina incluye la síntesis activa de andrógenos en órganos periféricos, como la piel donde los andrógenos ejercen su acción en las mismas células donde se sintetizan sin liberarse a la circulación sanguínea.<sup>8</sup>

En estudios in-vivo se observó que las glándulas sebáceas pueden actuar como órganos endocrinos independientes, respondiendo a cambios androgénicos de modo similar como funciona el eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Esta función intracrina está regulada por la Hormona liberadora de corticotropina (CRH), su proteína de unión y los receptores de corticotropina.<sup>5,9</sup> Como los niveles de CRH cambian durante el estrés y además la CRH regula la función de la glándula sebácea, esto puede explicar la relación entre el estrés y los desórdenes inflamatorios de la piel, como por ejemplo el acné.<sup>10</sup>

Gran parte de los andrógenos circulantes son sintetizados por las glándulas adrenales, ovarios y testículos. Sin embargo, como se mencionó, una gran proporción de los andrógenos son sintetizados en la piel por los precursores adrenales inactivos, como la de hidroepiandrosterona (DHEA), DHEA sulfato, y la androstenediona. Además



Metabolismo hormonas esteroideas.

de las glándulas sebáceas existen otros componentes de la piel que son sensibles a los andrógenos, como son los folículos pilosos, glándulas sudoríparas, la epidermis y la dermis. Estas estructuras contienen enzimas importantes en la conversión de DHEA, DHEA-s y androstenediona en andrógenos potentes como la dihidrotestosterona (DHT) y la testosterona.<sup>8</sup> La dihidrotestosterona (DHT) y la testosterona son los mayores andrógenos, los cuales interactúan con los receptores androgénicos en las glándulas sebáceas. Siendo la dihidrotestosterona 5 a 10 veces más potente que la testosterona.<sup>7,10</sup>

El primer paso en la síntesis de testosterona y dihidrotestosterona es la conversión de DHEA en androstenediona, el cual incluye a la 3Beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3B-HSD). Hay dos formas de 3B-HSD. El tipo I es exclusivo de la piel y placenta, mientras que el tipo II predomina en glándulas adrenales y gónadas. El siguiente paso es la conversión de androstenediona en testosterona. En la cual interviene la 17beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17B-HSD), responsable de esta conversión reversible. Hay varias formas de 17B-HSD, la isozima tipo 2<sup>10</sup> y la isozima tipo 5<sup>8</sup> parecen ser las más activas en las glándulas sebáceas. Ya que su acción es reversible, parece ser que la 17B-HSD funciona como enzima “portero”, la cual regula el entorno hormonal de la glándula sebácea.<sup>10</sup> Finalmente la testosterona puede tener dos caminos: puede convertirse al potente andrógeno DHT mediante la actividad de la 5alfa-reductasa, o el menos potente estrógeno mediante la actividad de la aromatasas.

La 5alfa-reductasa es una importante enzima en los desórdenes dependientes de andrógenos, como el acné, calvicie con patrón masculino e hirsutismo. Hay dos formas: tipo 1 y tipo 2. La tipo 1 es la forma predominante en la piel con altas concentraciones vistas en glándulas sebáceas, cara y cuero cabelludo.<sup>8,11,12</sup> El finasteride es un inhibidor de la 5alfa-reductasa tipo 2, es muy conocido su uso en el tratamiento de la calvicie con patrón masculino. Sin embargo al no encontrarse mayormente en piel, entonces no es muy útil en el tratamiento del acné.<sup>5</sup>

Mientras que la testosterona y la DHT tienen claros roles en la patogénesis del acné, las investigaciones continúan en cual sería el rol de los estrógenos. Los estrógenos son conocidos por suprimir la producción de sebo cuando se da en cantidades suficientes. Otros mecanismos en los efectos de los estrógenos incluyen los efectos de oposición directa a la testosterona, e inhibición de la secreción de testosterona.<sup>5,13</sup>

## EVALUACIÓN ENDOCRINA

Si bien los andrógenos son esenciales en el desarrollo del acné, el *screening* de rutina en mujeres con acné o hirsutismo usualmente revela valores normales de andrógenos.<sup>14</sup> Los niveles séricos de DHEAS, testosterona y dihidrotestosterona en mujeres con acné usualmente están en rangos de normal a altos.

Existen diferentes hipótesis por las que una mujer con acné tiene valores normales de andrógenos, una de ellas está relacionada a la relación intracrina de los andrógenos y las glándulas sebáceas, y existe un aumento en la producción local de andrógenos en los pacientes con acné. Otra teoría es que las glándulas sebáceas de pacientes con acné son más sensibles a los efectos de los andrógenos.<sup>15</sup>

Se debe considerar hiperandrogenismo cuando una mujer presenta acné severo, asociado a hirsutismo e irregularidades menstruales. Otros signos incluyen rasgos cushinoides, libido incrementado, presencia de acantosis nigricans y alopecia androgenética. En estos casos se deben considerar realizar exámenes adicionales ya que estas mujeres podrían presentar resistencia a la insulina, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Las pruebas de *screening* incluyen DHEAS sérico, testosterona libre y total, relación LH/FSH. Estas pruebas deben obtenerse dos semanas antes del inicio de la menstruación para evitar el pico de LH asociado a la ovulación. Si la paciente utiliza anticonceptivos orales, deben dejar de tomarse 4 a 6 semanas antes de la evaluación endocrina.<sup>15,16</sup>

Al interpretar los resultados de la evaluación endocrina, se debe recordar las tres fuentes de producción de andrógenos en la mujer: el ovario, la glándula adrenal y la piel. El primer parámetro para evaluar es el DHEAS, una elevación indicaría una fuente adrenal de los andrógenos. DHEAS mayor a 8000 ng/mL (normal <3500 ng/ml) indicaría un tumor adrenal. Si el nivel está entre 4000 y 8000 ng/ml se puede considerar una hiperplasia adrenal congénita. El siguiente parámetro a interpretar es el nivel de testosterona libre y total. La elevación de la testosterona, si bien no excluye una anomalía adrenal, comúnmente indicaría el origen ovárico de los andrógenos. La testosterona libre se eleva en todas las formas de hiperandrogenismo, La testosterona total >150 – 200 ng/dL (rango normal 20-80 ng/dL) indicaría un tumor ovárico. Una elevación moderada sugeriría un síndrome de ovario poliquístico. Otros hallazgos en el síndrome de ovario poliquístico incluyen una elevación 2 o 3 veces en la relación LH/FSH. Adicionalmente se observan irregularidades menstruales, disminución en la fertilidad, obesidad, hirsutismo, y resistencia a la insulina.<sup>14,16</sup>

## TERAPIA HORMONAL

El acné es una enfermedad crónica en muchas mujeres, se ha observado que aproximadamente el 81% de estas ha experimentado fallas en el tratamiento con antibióticos sistémicos. Se han observado recurrencia con uso de isotretinoína en un rango de 15-30%.<sup>5</sup> Adicionalmente, mujeres con signos de hiperandrogenismo usualmente no responden a la terapia tópica convencional. Estas mujeres, así como aquellas que presentan brote de acné facial premenstrual<sup>17</sup> o tienen nódulos profundos en la parte baja de la cara y el cuello son excelentes candidatas para el tratamiento hormonal.<sup>2</sup>

Las drogas utilizadas en el tratamiento de acné hormonal se agrupan en cuatro categorías: 1) bloqueadores de los receptores androgénicos (espirololactona, flutamida, acetato de ciproterona) 2) anticonceptivos orales los cuales suprimen la producción de andrógenos ováricos, 3) glucocorticoides que producen supresión adrenal de la producción de andrógenos y 4) inhibidores enzimáticos (inhibidores de la 5alfa-reductasa).<sup>14</sup>

El finasteride, bloquea la isoenzima 2 de la 5alfa reductasa. Como la isoenzima 1 es la que se encuentra en la piel, son muy pocos los estudios que evalúan al finasteride en el tratamiento del acné. Dado el alto potencial de feminización fetal es que se ha limitado su uso en mujeres con hiperandrogenismo.<sup>14</sup>

## BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES ANDROGÉNICOS

Los bloqueadores de los receptores androgénicos disponibles son: espironolactona, acetato de ciproterona, y flutamida. Estos tres agentes no están aprobados por la FDA (Food and Drug administration) para ser usados en el tratamiento de acné.

### Espironolactona

La espironolactona es un bloqueador sintético y esteroideo de los receptores androgénicos que ha sido utilizado por más de 30 años para el tratamiento del acné y el hirsutismo. También se ha utilizado para desordenes no cutáneos, como la hipertensión arterial y la falla cardíaca congestiva. En estos desordenes actúa como un antagonista de la aldosterona y produce mayor diuresis, reducción de la presión arterial y retención de potasio.<sup>18</sup> Los efectos antiandrogénicos se alcanzan de diferentes mecanismos. 1) Compite con la testosterona y dihidrotestosterona por los receptores androgénicos, por la tanto disminuye la producción de sebo estimulada por los andrógenos. 2) inhibición de la síntesis -de andrógenos disminuyendo el 17B-HSD tipo 2, deteniendo así la conversión de androstenediona a testosterona. 3) inhibición de la 5alfa reductasa, deteniendo la conversión de testosterona en dihidrotestosterona. 4) Aumenta los niveles de SHBG (globulina de unión a las hormonas sexuales)<sup>5,7,16</sup> Esta globulina tiene una alta afinidad a la testosterona, a la cual se une preferentemente frente a los estrógenos.

Luego de la administración oral, tiene metabolismo hepático, donde se convierte en su metabolito primario Canrenona, la cual tiene una vida media en suero de 4 a 8 horas.<sup>18</sup>

La dosis usual para el tratamiento del acné es de 50 a 200 mg diarios. Sin embargo dosis más bajas pueden ser efectivas controlando el acné y tiene menos efectos adversos. Se han realizado 3 ensayos controlados, randomizados y comparados con placebo. Un estudio de doce semanas con 21 mujeres tomando 200 mg diarios mostró una mejora significativa en el acné. Otro estudio de 12 semanas con 36 hombres y mujeres con dosis de 50 a 200mg diarios mostró una mejora dosis-dependiente, con un beneficio máximo en dosis de 100 a 200 mg diario. El último estudio de 12 semanas con espironolactona de 50mg diarios mostró una mejora en el acné en 24 de 34 pacientes. A pesar de esto, y basándose en el número y pequeña muestra de los estudios, la eficacia de la espironolactona en el tratamiento del acné ha sido considerada indeterminada por el grupo Cochrane.<sup>18,19</sup>

La espironolactona es un medicamento bien tolerado por las mujeres. En varones, tiene efectos dosis dependientes, como disminución de la libido, impotencia, y ginecomastia, por lo que tiene un limitado uso en dicha población.<sup>20</sup> La incidencia de efectos adversos es alta, de 75 a 91%. Pero afortunadamente, estos efectos usualmente son moderados y la mayoría de pacientes decide continuar la medicación.<sup>18,20</sup> Los efectos adversos más comunes son irregularidades menstruales, dolor y aumento de tamaño de mamas. El más común efecto metabólico y el más temido es la hiperkalemia. En un estudio de 28 pacientes tomando espironolactona 50mg dos veces al día por 3 meses, el potasio antes y después de tratamiento se encontró dentro de límites normales y no hubieron cambios significativos en la presión arterial.<sup>20</sup> Otro estudio de 85 pacientes encontró una reducción del 5% de la presión arterial en la mayoría de los pacientes y una hiperkalemia insignificante en el 10% de los individuos del estudio.<sup>14</sup> Se recomienda chequear los niveles de potasio en pacientes mayores con algún otro problema médico o un mes en terapia utilizando dosis altas.

Dentro de los efectos adversos neurológicos se observa dolor de cabeza, mareos, somnolencia y confusión. Los efectos gastrointestinales fueron nauseas, vómitos, anorexia y diarrea. En algún momento había preocupación por el potencial riesgo de desarrollar cáncer de mama luego de que cinco mujeres desarrollaron este cáncer mientras tomaron espironolactona y otros medicamentos.<sup>18</sup> Estudios a largo plazo en ratas demostraron que la espironolactona puede producir adenomas en órganos endocrinos y el hígado. Así mismo espironolactona está contraindicada en embarazo debido a su alto potencial feminizante en el desarrollo de un feto masculino. Dado el alto riesgo teratogénico de la espironolactona, se recomienda su uso junto con anticonceptivos orales.<sup>5</sup>

Se ha investigado el uso de espironolactona tópica dada su habilidad para producir efectos antiandrogénicos locales. Un estudio encontró una falta de efecto en la espironolactona tópica en la excreción de sebo.<sup>21</sup> Estudios posteriores demostraron que la espironolactona en vehículo en gel redujeron significativamente la secreción de sebo en 12 semanas de uso más no a 8 semanas de uso. La eficacia de espironolactona en el tratamiento de acné facial es un tratamiento que aún necesita mayores estudios.

### Acetato de Ciproterona

El acetato de ciproterona ha sido usado en varios países y es uno de los primeros bloqueadores androgénicos en ser estudiados. Tiene actividad dual al inhibir directamente a los receptores androgénicos y puede ser utilizados igual que la progesterona en combinación con anticonceptivos orales. Funciona inhibiendo la conversión de DHEA en



androstenediona bloqueando la actividad de la 3B-HSD. Esto produciría una disminución de la testosterona con la subsecuente disminución de la producción de sebo. El uso aislado de ciproterona 50 – 100 mg/día ha demostrado mejoría en el 75 – 90%.<sup>5,15 18,22</sup>

Usualmente su uso se da combinado con 2mg y 35ug de etinyl estradiol (Diane-35, Bayer) El efecto adverso que se ha encontrado comúnmente es la mastalgia, cefalea, náusea y sangrado intermenstrual. Efectos adverso severos fueron hepatotoxicidad fatal, la cual es dosis dependiente, y en mujeres gestantes hay riesgo de feminización de feto masculino.<sup>5,7,14,22</sup>

### Flutamida

La flutamida es un bloqueador no esteroideo de los receptores androgénicos aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de próstata. Es efectivo en el tratamiento de acné, alopecia androgénica, e hirsutismo. Luego de la administración oral, se convierte en un potente metabolito, el 2-hidroxi-flutamida, el cual inhibe selectivamente la unión de la Dihidrotestosterona al receptor androgénico<sup>23</sup> a dosis tan bajas como 62,5 a 500 mg/día. Un estudio demostró un 80% de mejoría en el acné con flutamida 250mg/día.<sup>5,14</sup> Los efectos adversos incluyen mastalgia, malestar gastrointestinal, sofocos, y disminución del libido. Efectos adversos severos incluyen hepatitis fatal, la cual es dosis y edad dependiente. Se deben hacer monitoreo de función hepática periódica. Como cualquier antiandrógeno, se debe evitar el embarazo.<sup>5,7,14,16</sup>

## BLOQUEADORES DE ANDRÓGENOS OVÁRICOS

### Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales (ACO) trabajan suprimiendo la producción de andrógenos ováricos. Son especialmente útiles en mujeres con acné y que a la vez estén interesadas en los beneficios anticonceptivos. Se utilizan las píldoras que combinan estrógenos (usualmente etinyl estradiol) y progesterona, mientras que las píldoras de sólo progesterona pueden exacerbar la condición. El efecto terapéutico de los ACO se consigue disminuyendo los andrógenos y de esa forma la producción de sebo. Uno de los mecanismos importantes como esto se logra es la supresión de la producción de LH por la glándula pituitaria, la cual disminuye la producción de andrógenos en los ovarios. La producción androgénica de la glándula adrenal y la producción periférica también disminuye con la administración de ACO. Los componentes estrogénicos de los ACO se unen a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), de esta forma disminuye los niveles de

testosterona libre. Finalmente, los ACO inhiben la 5 alfa reductasa en los folículos pilosos y la piel. Esta enzima es la responsable de la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, la cual es el andrógeno más potente y activo en la piel. La progesterona es responsable de la inhibición de esta enzima.<sup>24</sup>

Muchos ACO son utilizados para tratar el acné, pero pocos aprobados por la FDA para este propósito. Los ACO aprobados tienen dosis bajas de estrógenos, ethinyl estradiol (EE) combinado con diferentes progestágenos. EE 20/30/35UG más norethindrone, EE 35ug más norgestimate 180/215/250 ug, EE 20ug más drospironona 3mg. La drospironona es un progestágeno derivada de la 17alfa espirolactona que tiene efecto anti mineralocorticoide y antiandrogénico, lo cual mejoran el aumento de peso e hinchazón relacionado al uso de estrógenos.<sup>25</sup>

Mientras que el uso de ACO se considera bastante seguros, hay algunas consideraciones que hay que tomar en cuenta. Los efectos adversos más severos son las complicaciones venosas y arteriales. Los ACO que se utilizaban antes contenían concentraciones mayores de estrógenos y progesterona comparada con las formulaciones actuales, lo cual significaban un mayor riesgo de eventos tromboembólicos e infartos del miocardio. Los ACO actuales han disminuido estas concentraciones, pero aún así existe un mínimo riesgo de complicaciones vasculares. Sin embargo en mujeres no fumadoras de 35 años o menos el riesgo es mínimo. Se ha observado que el riesgo de tromboembolismo venoso es mayor durante el primer año de uso. Si bien el uso de ACO disminuye el riesgo de cáncer de ovario luego de 5 años de uso, existe aún asociación entre su uso y el riesgo de cáncer de mama. Existen algunas condiciones que son consideradas contraindicaciones para su uso, entre ellas antecedente de enfermedad tromboembólica venosa, enfermedades cardíacas o trastornos genéticos de la coagulación ( Factor V Leiden), hipertensión, mujeres fumadoras mayores de 35 años, obesidad severa, enfermedad hepática, diabetes mellitus, migrañas, embarazo, lactancia, inmovilización prolongada, hipersensibilidad a alguno de los componentes de los ACO, antecedente de cáncer de mama, endometrial o hepático. Es importante determinar la presencia de cualquiera de estos factores de riesgo antes de iniciar el uso de ACO. Es importante consignar también la historia médica, los valores de presión arterial previos al uso de ACO. Los anticonceptivos orales han demostrado tener una eficacia clínica significativa en la reducción de los niveles de andrógenos y aumentan la SHBG. Los ACO son una herramienta valiosa ya sea solo o en combinación para el tratamiento de acné en mujeres.<sup>26</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acné. *Dermatology*. 2003;206:7-10.
2. James W. Acne. *N Engl J Med* 2005; 352;14:1463-1472.
3. Collier C, Harper J, Cantrell W, et al. The prevalence of acné in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:56-59.
4. Goulden V, Clark S, Cunliffe W. Post-adolescent acné : a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997; 136:66-70.
5. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acné. *Semin Cutan Med Surg*. 2008; 27:188-196.
6. Haider A, Shaw JC. Treatment of acné vulgaris. *JAMA* 2004; 292 (6):726-735 .
7. Clarke S, Nelson A, George R, et al. Pharmacologic modulation of sebaceous gland activity: Mechanisms and clinical applications. *Dermatol Clin*. 2007; 25:137-146.
8. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, et al. Intracrinology of the skin. *Horm Res*. 2000;54:218-229.
9. Zoubolis C, Baron J, Bohm M, et al. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp Dermatol*. 2008;17:542-551.
10. Thiboutot D, Gollnick H, Betolli V, et al. New insights into the management of acné: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:S1-S50.
11. Thiboutot D, Harris G, Iles V, et al. Activity of the type 1-5 reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol* 1995; 136:166-171.
12. Thiboutot S, Knaggs H, Gilliland L, et al. Activity of type 1-5 reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol* 1997;136:166-171.
13. Bhambri S, Del Ross J, Brambri A. Pathogenesis of acne vulgaris: recent advances. *J Drugs Dermatol* 2009;8:615-618.
14. Shaw J. Acne: Effects on hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:571-578.
15. Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acné. *Dermatology* 2003;206:57-67.
16. Thiboutot D. Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acné. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(suppl3):57-61.
17. Lucky A. Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acné in adult women. *Arch Dermatol* 2004;140:423-424.
18. Shaw J. Spironolactone in dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:236-243.
19. Brown J, Farquhar C, Lee O, et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acné. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2009; Issue 2.
20. Yemisci A, Gorgulu A, Piskin S. Effects and side effects of spironolactone therapy in women with acné. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:163-166.
21. Tan J. Hormonal treatment of acné: Review of current best evidence. *J Cutan Med Surg* 2005;8(suppl 4):11-15.
22. Thiboutot D. Acne: Hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*. 2004;22:419-428.
23. Spironolactone. <http://www.drugs.com/pro/aldactone.html>
24. Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P, et al. Effects of sex steroids on skin 5alpha-reductase activity in vitro. *Obstet Gynecol* 1991;78:103-107.
25. Thorneycroft IH. Evolution of progestins. Focus on the novel progestin drospirenone. *J Reprod Med* 2002;47:975-980.
26. Maloney M, Arbit D, Flack M, et al. Use of a low-dose oral contraceptive containing norethindrone acetate and ethinyl estradiol in the treatment of moderate acne vulgaris. *Clin J Wome's Health*. 2001;1:123-131.

Correspondencia:  
Dra. Soky Del Castillo Cabrera  
Email: sokydelcastillo@yahoo.es

Fecha de recepción: 02-06-17  
Fecha de aprobación: 24-07-17