

Aspectos diferenciales del acné en la mujer

Amalia Pérez Gil y Julián Sánchez Conejo-Mir

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Facultad de Medicina. Sevilla.

A pesar de las muy numerosas publicaciones que existen en referencia al acné, en raras ocasiones se hace hincapié en las notables diferencias etiopatogénicas, clínicas y terapéuticas que existen entre el varón y la mujer.

El acné es la enfermedad dermatológica más frecuente, ya que un 85% de las personas la padece o la ha padecido en algún momento de su vida y, por tanto, es uno de los motivos de consulta más frecuentes¹.

Pero la forma de vivir el acné es diferente en cada sexo, con un balance mucho más desfavorable para el femenino. Podemos asegurar los siguientes hechos:

1. En el sexo femenino el acné tiene una edad de aparición más precoz, con una incidencia máxima hacia los 14-16 años, mientras que en el masculino tiene lugar entre los 17 y los 19 años.

2. Las mujeres tienden a padecer un acné más leve pero muy prolongado, mientras que los varones sufren brotes de acné intensos pero cortos.

3. El sexo femenino tiene formas clínicas propias que no se observan en el masculino.

4. El acné suele tardar más en resolverse en las mujeres; es un hecho bien constatado que después de los 40 años sólo existe un 1% de varones que lo padecen frente a un 5% de mujeres.

5. La necesidad de pruebas de laboratorio es habitual en las pacientes de sexo femenino y nula en el masculino.

6. La estrategia terapéutica en el sexo femenino es mucho más compleja.

¿Qué podría justificar estas notables diferencias si los factores etiopatogénicos son similares de un sexo a otro? El único responsable posible sería la forma de producción de los andrógenos. Esta única diferencia justifica que el acné en la mujer tenga características

Correspondencia: Dr. J. Sánchez Conejo-Mir.
Avda. República Argentina, 22-Bis, 2.ª. 41011 Sevilla.
Correo electrónico: jsconejo@hvr.sas.cica.es

bien distintas a las del varón desde el punto de vista fisiopatológico, clínico, psicológico, cosmético y terapéutico. El objetivo de la presente revisión es analizar estos hechos diferenciales.

RELACIÓN DE LOS ANDRÓGENOS CON EL ACNÉ

Se desconoce el desencadenante último que provoca todas las alteraciones que conducen al acné, pero existe una serie de factores implicados bien conocidos que van a incidir sobre la glándula sebácea, órgano diana de esta enfermedad. Estos factores patogénicos son: el aumento de la producción de sebo, la queratinización del conducto folicular y la lipólisis por acción de la flora microbiana (*Propionibacterium acnes*)².

El protagonista que inicia y regula todos los factores anteriores es la testosterona. La producción de sebo es estimulada por los andrógenos³. La estimulación androgénica en la pubertad es la responsable de inducir el desarrollo de las glándulas sebáceas; así, el acné sería consecuencia de un desequilibrio andrógenos/estrógenos, con aumento de dicho cociente.

Tanto en el varón como en la mujer el control hormonal de la producción sebácea es mediada principalmente por los andrógenos gonadales, pero la hormona activa no es la testosterona sino un derivado de ella que se produce en la piel, la 5- α -dihidrotestosterona. La reacción de conversión de la testosterona a 5- α -dihidrotestosterona está producida por la enzima 5 α -reductasa, utilizando NADPH como cofactor. Se han identificado dos isoenzimas de la 5 α -reductasa: el tipo I y el tipo II. Mientras que el tipo II se encuentra en mayor grado en la próstata, el tipo I se localiza en las glándulas sebáceas, y en muy alta concentración en la piel seborreica de la cara y el tronco, que son las que presentan mayor predisposición al acné⁴.

Los andrógenos empiezan a elevarse aproximadamente coincidiendo con la pubertad. No obstante, el primero de ellos es la dihidroepiandrosterona sulfatada (DHEA-S), que puede observarse en valores superiores a los normales hacia los 8-10 años, en ambos sexos.

En la premenarquia, la testosterona libre es del 4%, mientras que la mayoría de esta hormona (96%) circula unida a su proteína transportadora (SHGB). Cuando han transcurrido unos años, y el sistema hormonal sexual funciona correctamente, estas cifras varían considerablemente, ya que la cantidad de testosterona libre es mayor, pudiendo llegar en casos de acné hasta el 35%^{5,6}.

Existen notables diferencias en el origen de estos andrógenos para cada sexo. Mientras que en el varón la elevación de los andrógenos circulantes proviene fundamentalmente de la secreción de las suprarrenales y de los testículos, en la mujer el 50% proviene de suprarrenales y de los ovarios, y el otro 50% de la conversión periférica a partir de la α -4-androstenediona y la dihidroepiandrosterona⁷.

Una pregunta importante sería si en el acné siempre existe elevación de los andrógenos. La respuesta es que, efectivamente, éstos pueden estar elevados tanto en los

varones como en las mujeres con acné, pero no siempre. En los varones este aumento suele ser asintomático mientras que en las mujeres va a producir síntomas fáciles de identificar, como mayor seborrea y empeoramiento del acné, hirsutismo y alopecia androgenética femenina. Se ha demostrado que de un 10 a un 20% de las mujeres presentan alguna alteración por elevación de sus andrógenos, cifra que todavía es mayor a partir de los 20 años.

Causas del hiperandrogenismo en la mujer

Como ya se ha comentando, el sexo femenino puede producir andrógenos en 4 áreas del organismo: ovarios, suprarrenales, hipofisis y tejidos periféricos.

Hiperandrogenismo de origen ovárico. Es el más habitual, pudiendo estar causado por distintos cuadros patológicos. Es un error común creer que siempre producen alteraciones de la menstruación. Los menos importantes son la distrofia ovárica regresiva y los ovarios microquísticos, procesos que cursan con un aumento relativo de andrógenos por disminución en la producción de estrógenos. Sin embargo, los más frecuentes e importantes en la producción de andrógenos son ciertos tumores ováricos, hipertecosis y el síndrome de los ovarios poliquísticos (SOP)¹.

El SOP es la causa más frecuente de acné asociado a hiperandrogenismo de origen ovárico. En estas pacientes se ha identificado una serie de mutaciones genéticas: mutación en el gen *CYP 17*, que codifica la actividad del citocromo P450 alfa, las del *CYP 11 A*, responsable de la rotura de la cadena lateral del colesterol y/o las del gen de la insulina VNTR. Según un estudio realizado por Bunker et al, el SOP ocurre en un 2-22% de las mujeres sanas, mientras que en mujeres con acné aparece en el 79% de los casos⁸. Jebraili et al⁹ encuentran que el SOP está asociado claramente a los casos de acné de grado medio e intenso (80%), mientras que sólo aparece en un 10% de las pacientes con acné leve y en un 10% de las pacientes sanas.

El SOP tiene un curso clínico muy diverso: las pacientes pueden presentar oligomenorrea, aunque no es determinante, acné que empeora por brotes, hirsutismo, obesidad, LH elevada y un cociente LH/FSH igual o mayor que 3. También presentan mayor riesgo de esterilidad. A veces existe el hallazgo ecográfico de ovarios microquísticos pero sin alteraciones hormonales.

Hiperandrogenismo suprarrenal. El acné en la mujer causado por hiperplasia suprarrenal ocurre en el 44% de los casos. Las glándulas adrenales producen dos andrógenos en la zona reticular interna: la deshidroepiandrosterona (DHEA) y la DHEA sulfato (DHEAS), que son posteriormente convertidos en androstenediona. Estos precursores androgénicos están aumentados en los déficit enzimáticos de la vía metabólica del cortisol, déficit de las enzimas 21-hidroxilasa y 11-beta-hidroxilasa. El estrés físico o psicológico también puede estimular la hiperproducción de cortisol y de andrógenos adre-

nales. Estas pacientes también pueden presentar alopecia, hiperpigmentación, ausencia de desarrollo mamario, alteraciones en el hábito muscular y clitoromegalia.

Lucky et al¹⁰ demostraron recientemente el incremento de DHEA en adolescentes premenáuricas con acné microquístico. Otros autores^{5,11} creen que el acné prepupal puede ser un marcador cutáneo de exceso de andrógenos adrenales, encontrando que de 15 pacientes de esas características, todas presentaban aumento de DHEA en suero y en dos de ellas se confirmó un déficit enzimático parcial de la 21-hidroxilasa. El acné prepupal también debe hacer pensar en el déficit enzimático adrenal¹².

Adenomas hipofisarios. El acné de causa hipofisaria es el menos frecuente en la práctica clínica. Es debido a un aumento de LH que estimula la síntesis de andrógenos en los ovarios y favorece la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT) en la glándula sebácea. La causa primaria del aumento de LH suele ser un adenoma hipofisario. Además del acné, estas pacientes presentan hiperprolactinemia, galactorrea y amenorrea.

Existen adenomas hipofisarios productores de ACTH que también serían causa de acné, actuando por dos mecanismos: estimulación de las glándulas adrenales en la producción de DHEA y acentuación de la hiperqueratosis del cuello de los folículos pilosebáceos, favoreciendo la formación de comedones^{1,13}. Esta enfermedad no es exclusiva de las mujeres.

Hiperactividad enzimática periférica. Otra de las causas de hiperandrogenismo en las mujeres es la hiperactividad enzimática periférica en tejidos no endocrinos: hígado, tejido celular subcutáneo y piel. El más importante es la piel. En el hígado, la grasa y la piel se produce la interconversión periférica de los precursores que provienen de ovarios y suprarrenales. En estos órganos ocurre la transformación de andrógenos débiles en andrógenos progresivamente más potentes: de DHEA y DHEAS hasta androstenediona y, finalmente, a testosterona. Casi el 50% de la producción de testosterona proviene de la piel. En las mujeres con acné hay un aumento de los receptores de la 5-alfa-reductasa tipo I, que se localizan en las glándulas sebáceas de la piel del cuero cabelludo y la cara, la piel de tórax y espalda, las suprarrenales y el riñón¹⁴.

Otras causas. Existen casos en los que la aparición de acné en la mujer no siempre se debe a las causas anteriores, todas ellas con hiperproducción hormonal. A veces la disminución en plasma de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) puede producirlo. En condiciones normales, el 96% de la testosterona circulante se encuentra unida a la SHBG y solamente hay una pequeña cantidad de hormona libre bioactiva. Si la SHBG disminuye, la testosterona libre aumenta produciendo hiperandrogenismo. Los anticonceptivos orales con progestágenos androgénicos son la causa más frecuente de disminución de la SHBG^{15,16}.



Figura 1. Acné microquístico.



Figura 3. Acné nodular perioral.



Figura 2. Acné papulopustuloso perioral.



Figura 4. Acné papulopustuloso tardío, con zonas nodulares.

CLÍNICA

Aparte de las formas clínicas típicas del acné, el sexo femenino presenta formas clínicas específicas relacionadas con la producción de hiperandrogenismo.

Acné microquístico o miniquístico. Suele aparecer en mujeres entre 22 y 35 años de edad que no tienen historia previa de otras formas clásicas de acné. Presentan múltiples comedones cerrados localizados desde las comisuras labiales hasta el mentón, simétricamente distribuidos (fig. 1). Es una forma rebelde al tratamiento que puede precisar extracción manual de las lesiones¹⁷.

Acné perioral. Ocurre en jóvenes con alteraciones de la menstruación muy evidentes, en forma de grandes

retrasos (ciclos de 40 días o más). Clínicamente, se caracteriza por pocas lesiones papulopustulosas (fig. 2) o nodulares (fig. 3) en la región perioral. Son muy recidivantes, con tendencia a mantenerse durante largo tiempo. Las pacientes con estas formas de acné precisan, además del tratamiento dermatológico, una valoración ginecológica o endocrina. Esta forma ha sido denominada «acné hipoestrogénico»¹⁷.

Acné papulopustuloso tardío. Son mujeres entre 25 y 30 años de edad que refieren elementos papulopustulosos de meses de evolución, localizados en la superficie inferior de las mejillas. No suelen tener historia previa de acné, alteraciones menstruales ni otras enfermedades asociadas (fig. 4). Con frecuencia se relacio-



Figura 5. Acné papulopustuloso asociado a hirsutismo en una paciente afectada de síndrome de ovarios poliquísticos.

nan con cuadros de evidente ansiedad. Son formas clínicamente benignas pero mal toleradas psicológicamente por la paciente y que en ocasiones requieren largo tratamiento¹⁸.

Acné excoriado de las jóvenes. Puede aparecer en cualquier edad pero es más frecuente entre los 17 y 21 años. Son pacientes «nerviosas» que adquieren el tic nervioso de presionarse las lesiones acnéicas que, aunque discretas, a ellas les parecen desfigurantes. Con la manipulación convierten los elementos de acné en erosiones y ulceraciones que dan lugar a cicatrices residuales importantes y permanentes^{19,20}.

Pioderma facial. Es una forma de acné caracterizada por la brusca aparición de lesiones noduloquísticas de localización facial. El tratamiento es difícil. Las lesiones supuran, se fistulizan o se enquistan, recidivando incluso tras su extirpación o tras infiltrarlas con corticoides²¹. El pioderma facial aparece en mujeres con edades entre 20 y 40 años, con graves conflictos emocionales y que están en tratamiento psiquiátrico²². Algunos casos también aparecen en el curso del embarazo.

Síntomas asociados de hiperandrogenismo. Un aumento notable e inestético del vello de la zona preauricular, el labio superior o el mentón puede estar presente en cualquiera de las formas anteriores (figs. 5 y 6).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Una pregunta importante es la siguiente: ¿Debe hacerse un estudio de andrógenos rutinario en mujeres con acné? La respuesta es no. Sólo es aconsejable en los siguientes casos:

1. Aparición de acné antes de los 10 años o después de los 25 años.
2. Ante cualquiera de las formas clínicas especiales antes comentadas (perioral, acné papulopustuloso tardío y acné microquístico).
3. Cuando existen alteraciones muy evidentes de la menstruación, con amenorrea prolongada o ciclos muy largos (40 días o más) o irregulares.



Figura 6. Acné papulopustuloso asociado a hirsutismo en una paciente afectada de hiperplasia suprarrenal.

4. Cuando hayan antecedentes familiares de SOP y obesidad.

5. Si presenta síntomas acompañantes de hiperandrogenismo, como hirsutismo, alopecia de patrón androgénico o seborrea acusada.

6. Cuando la mujer sea estéril.

7. Otros signos físicos de hiperandrogenismo: atrofia o hipoplasia mamaria, cambio en el tono de la voz, aumento de masa muscular y el aumento del tamaño del clítoris.

El estudio básico inicial debe incluir la determinación de testosterona libre en plasma (no diferencia si es de origen adrenal u ovárico en caso de estar aumentada), DHEA, para valorar si el origen es suprarrenal, y LH y FSH para descartar un origen ovárico. Un coeficiente de ambas superior a 3 sería indicador de SOP.

En caso de necesitar completar el estudio anterior, puede realizarse la determinación de la concentración plasmática de SHBG, androstenediona, si la causa es ovárica, DHEAS y 17-OH-progesterona si es suprarrenal, prolactina si es por adenoma hipofisario, andioles en orina si la causa es periférica, ecografía ginecológica y radiografía de cráneo ante la sospecha de adenoma hipofisario.

TRATAMIENTO

La estrategia terapéutica del acné en la mujer tiene connotaciones específicas dignas de mención. Aparte de las medicaciones ya clásicas del acné (antibióticos orales y tópicos, queratolíticos, exfoliantes, etc.), pueden utilizarse las siguientes medicaciones:

Anovulatorios orales

Constituyen un pilar importante del tratamiento del acné en la mujer. Producen supresión ovárica, por lo que están indicados en acné asociado a hiperandrogenismo de origen ovárico, como es el caso del SOP. Los anovulatorios que deben escogerse para estos casos deben contener bajas dosis de desogestrel, gestodeno y norgestimate o, mejor aún, asociados a bajas dosis de acetato de ciproterona²³. Por el contrario, están contraindicados los que contengan norgestrel o levonorges-

trel, ya que ambos progestágenos reducen la SHBG plasmática, aumentan la testosterona libre y, por tanto, empeoran el acné²⁴.

Antiandrógenos orales

En los casos de acné intenso y/o si existe un claro hiperandrogenismo, tendremos que utilizar un antiandrógeno. Los más utilizados son la ciproterona, la flutamida, la espironolactona y los glucocorticoides²⁵.

Ciproterona. Es el antiandrogénico de uso más frecuente. Se trata de un derivado de la hidroxiprogesterona que tiene actividad progestágena, antigonadotrópica y antiandrógena²⁶. Aunque ya sólo su actividad antigonadotrópica permite el reposo del ovario, su efecto más potente es el antiandrogénico. Su mecanismo de acción parece ser la inhibición competitiva de la unión de los andrógenos a los receptores de los órganos efectores, impidiendo la unión del receptor con la dihidrotestosterona. Con 100 mg/día de acetato de CPA se ha observado que disminuye un 60% la secreción de sebo en 20 días. Por su acción feminizante, sólo tiene indicación práctica en la mujer a dosis de 50-100 mg/día los primeros 10 días del ciclo menstrual. Está contraindicado en el embarazo (es teratogénico), la lactancia, la hepatitis, la depresión, los antecedentes tromboembólicos, la diabetes grave y la anemia de células falciformes. Asimismo, se han referido los siguientes efectos secundarios relativamente frecuentes: disminución de la libido, astenia, mastodinia y aumento de peso²⁷.

Combinación de CPA con un anovulatorio. Potencia el efecto antiandrogénico, ya que aumenta las concentraciones séricas de las globulina transportadora de hormonas sexuales disminuyendo, por tanto, los andrógenos libres. En este momento sólo existe comercializado un medicamento que une a ambos medicamentos (Diane 35[®]). Su uso es efectivo tanto para la anticoncepción como para el tratamiento del acné con moderado hiperandrogenismo, pero también cuando las concentraciones de andrógenos en suero son normales²⁴. Se aconseja utilizarlo un tiempo mínimo de un año. Sus efectos secundarios son los anteriormente indicados en el CPA, además de los propios de cualquier anticonceptivo. No obstante, debe considerarse como un medicamento relativamente seguro, ya que estos efectos sólo obligaron a interrumpirlo en el 9% de los casos. No debe prescribirse junto a tetraciclinas, rifampicina, hipocolestere-miantes e hidantoínas, ya que disminuye la capacidad anticonceptiva.

Espironolactona. Es un antiandrógeno indicado en el acné sólo en aquellos casos en los que están contraindicados los estrógenos o si no se dispone de CPA, como en los EE.UU. Hay que asociar un método anticonceptivo eficaz en edades fértiles. Su dosis es de 100-200 mg/día. En ocasiones puede producir alteraciones menstruales, por lo que a veces debe añadirse progestágenos no androgénicos²⁸.

Otros antiandrógenos. La flutamida, que se une al receptor androgénico creando inhibición competitiva con la testosterona²⁹, la finasterida, gran inhibidor de la 5 α -reductasa y especialmente de la isoenzima II, la cimetidina y el ketoconazol³⁰, inhibidor del citocromo P-450 y bloqueador de las enzimas de la esteroidogénesis. En todos ellos, su uso ha sido muy restringido en mujeres con acné. Parece que el futuro de los antiandrógenos se centra en la posibilidad de su aplicación tópica²⁵. Sin embargo, estudios experimentales han demostrado que el *P. acnes* es capaz de metabolizarlos e inutilizarlos, por lo que se deberán asociar a ciertos antibióticos tópicos.

Glucocorticoides orales

La administración exógena de corticoides orales inhibe los andrógenos adrenales mediante un efecto directo, o a través de una supresión de la secreción suprarrenal de andrógenos. Además, frena la hipersecreción de ACTH motivada por el hipocorticismismo. Existen estudios que apuntan la posibilidad de obviar esta medicación en las mujeres con acné, y tratar directamente con antiandrógenos, siempre y cuando no exista una deficiencia de glucocorticoides lo bastante importante para necesitar tratamiento sustitutivo³¹. Por tanto, sólo debe reservarse para casos de fallo enzimático. Se aconseja 0,5-1 mg de dexametasona o 2,5-5 mg/día de prednisona o, aún mejor, 6 mg/día de deflazacort, durante un período mínimo de 6 meses. Es importante destacar que el uso injustificado de los glucocorticoides en el acné empeora su curso.

Isotretinoína oral

Junto con el importante efecto hipoplasante de la glándula sebácea que produce este medicamento, recientes estudios han demostrado que la isotretinoína tiene una acción antiandrogénica en las glándulas sebáceas, disminuyendo la 5 α reducción de los andrógenos precursores^{32,33}. Por tanto, puede ser considerada como uno de los recursos terapéuticos más eficaces contra el acné. Es el único medicamento que consigue casi el 80% de curaciones definitivas en esta enfermedad. No obstante, debemos destacar que en mujeres con hiperandrogenismo esta cifra disminuye claramente, con recaídas que superan el 50% a los 2 años³⁴, si no se completa el tratamiento con antiandrogénicos orales potentes, como el CPA. La dosis indicada es de 0,5-1 mg/kg/día durante 5 meses, aproximadamente, hasta conseguir una dosis acumulada total no mayor a 120 mg/kg^{35,36}. Su principal problema en las mujeres es la teratogenicidad, por lo que hay que acompañarlo de anticonceptivos orales en edad fértil, que debe ser mantenido hasta 2-3 meses después de dejar la isotretinoína. Últimamente, se ha considerado que ésta a dosis moderadas e intermitentes (0,5 mg/kg/día durante una semana de cada 4, durante un período total de 6 meses) es muy útil para el tratamiento del acné leve-moderado, que no responde a otros tratamientos, en mujeres mayores de 25 años. Con esta nueva pauta también se consigue minimizar, e in-

cluso evitar, la importante sequedad cutaneomucosa que ocurre con la pauta convencional^{37,38}.

El tratamiento de la mujer con acné tiene connotaciones diferenciales específicas respecto al del varón. En el sexo femenino esta enfermedad está relacionada en gran parte con estados de hiperandrogenismo subyacente, unas veces conocido y otras oculto. Su diagnóstico obliga a pruebas complementarias específicas, como la ecografía, y a determinaciones de valores hormonales plasmáticos. Sólo después de comprobar que existe hiperandrogenismo y su grado de afección, podremos instaurar el tratamiento, que se basa en el uso de anovulatorios y antiandrogénos orales, entre los que destaca por su alta eficacia la ciproterona.

BIBLIOGRAFÍA

- Camacho F. Acné. Erupciones acneiformes. Rosácea. En: Armijo M, Camacho F, editores. Tratado de dermatología. Madrid: Grupo Aula Médica, S.A., 1998; 225-246.
- Cunliffe WJ. Acne: sebaceous gland physiology. Londres: Duritx, 1989; 123-139.
- Guerra A, Jaén P. Enfermedades de los folículos sebáceos y de las glándulas sudoríparas. En: Iglesias L, Guerra A, Ortíz PL, editores. Tratado de dermatología (1.ª ed.). Madrid: Luzón S.A., 1994; 815-828.
- Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai L-Q et al. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 524-528.
- De Raeve L, De Schepper J, Switz J. Prepubertal acne: a cutaneous marker of androgen excess? *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 181-184.
- Camacho F. Dermatitis en relación con las glándulas sebáceas. En: Camacho F, Montagna W, editores. Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo. Madrid, Grupo Aula Médica Ed., 1996; 713-744.
- Sperling LC, Heimer WL. Androgen biology as a basis for the diagnosis and treatment of androgenic disorders in women. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 901-916.
- Bunker CB, Newton JA, Conway GS, Jacobs HS, Greaves MW. The hormonal profile of women with acne and polycystic ovaries. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 420-423.
- Jebrailli R, Kaur S, Kanwar AJ, Katana S, Dash RJ. Hormone profile and polycystic ovaries in acne vulgaris. *Ind J Med Res* 1994; 100: 73-76.
- Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls: an early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol* 1994; 130: 308-314.
- Sánchez-Pedreño P, Camacho F. Acné en el síndrome SAHA. *Monogr Dermatol* 1990; 3: 76-79.
- Lehucher-Ceyrac D, Chaspoux C, Teillac D, Brauner R. Acné prépubertaire révélatrice d'une pathologie endocrinienne vraie. *Ann Dermatol Vénérolog* 1996; 123: S90.
- Nikkari T, Valavaara M. The influence of age, sex, hypophysectomy and various hormones on the composition of the skin surface lipids of the rat. *Br J Dermatol* 1970; 83: 459-472.
- Bonnet C, Suarot JH, Chirto M, Lechuchet D, Raynaud JP. Androgen receptor in human skin. *Br J Dermatol* 1977; 97: 501-503.
- Selby C. Sex hormone binding globulin: origin, function and clinical significance. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 532-541.
- Amado JA, Flórez J. Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana* (3.ª ed.). Barcelona: Masson S.A., 1997; 867-890.
- Kaminer MS, Gilchrist BA. The many faces of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: S6-S14.
- Leyden JJ. New understanding of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: S15-S25.
- Vogel PG. Zur acné excoriée des jeunes filles. Eine symptomanalyse. *Hautartz* 1974; 25: 333-336.
- Kenyon FE. Psychosomatic aspects of acne. *Br J Dermatol* 1966; 78: 344-351.
- O'Leary PA, Kierland RR. Pyoderma faciales. *Arch Derm Gph* 1940; 78: 344-351.
- Massa MC, Danielsu WP. Pyoderma faciale. A clinical study of twenty nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 84-91.
- Mango D, Ricci S, Manna P, Miggiano GAD, Serra GB. Clinical and hormonal effects of ethinyl estradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. *Contraception* 1996; 53: 163-170.
- Fugère P, Percival-Smith RKL, Lussier-Cacan S, Davignon J, Farquhar DJ. Cyproterone acetate/ethinylestradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study of the estrogen component. *Contraception* 1990; 42: 225-234.
- Cunliffe WJ, Bottomley WW. Antiandrogens and acne. A topical approach? *Arch Dermatol* 1997; 128: 1261-1263.
- Hammerstein J, Meckies J, Leo-Rossberg I et al. Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism. *J Steroid Biochem* 1975; 6: 827-836.
- Neumann F. The antiandrogen cyproterone acetate: discovery, chemistry, basic pharmacology, clinical use and tool in basic research. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 1-32.
- Camacho F, Sánchez-Pedreño P. Espironolactona en el tratamiento del síndrome SAHA. *Med Cut ILA* 1993; 21: 107-114.
- Cusan L, Dupont A, Gómez JL, Tremblay RR, Lebric F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1994; 61: 281-284.
- Venturoli S, Fabbri R, Dal Prato L, Mantovani B, Capelli M, Magrini O et al. Ketoconazole therapy for women with acne and/or hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 335-339.
- Gollnick HPM. The treatment of acne. *Drugs Today* 1992; 5: 353-361.
- Rademaker M, Wallace M, Cunliffe W, Simpson NB. Isotretinoin treatment alters steroid metabolism in women with acne. *Br J Dermatol* 1991; 124: 361-364.
- Boudou P, Chivot M, Vexiau P, Soliman H, Villet JM, Julien R et al. Evidence for decreased androgen 5 α reduction in skin and liver of men with severe acne after 13-cis-retinoic acid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1064-1069.
- Lehucher-Ceyrac D, Chaspoux C, Webber MJ, Vexiau P, Morel P, Geiger JM. Acné, hyperandrogénie ovarienne et résistance à l'isotrétinoïne orale: 23 cas. Implications thérapeutiques. *Ann Dermatol Vénérolog* 1996; 123: S59-S60.
- Layton AM, Knaggs H, Taylor J et al. Isotretinoin for acne vulgaris -10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993; 129: 292-296.
- Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for the optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 1992; 2(Supl): 2-7.
- Goulden V, Clark SM, McGeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol* 1977; 137: 106-108.
- Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997; 136: 66-70.