

Asociaciones hormonales del acné y su tratamiento

Hormonal associations of acne and their treatment.

Minerva Gómez-Flores, Sonia Chávez-Álvarez

Resumen

La patogenia del acné y sus asociaciones hormonales involucra de manera importante el papel de los andrógenos. Se ha observado que éstos tienen influencia en la hiperqueratinización y la producción de sebo. Las pacientes afectadas pueden ser identificadas debido a irregularidades menstruales, acantosis nigricans, infertilidad, alopecia androgénica, seborrea e hirsutismo. Es importante evaluar correctamente estos datos en los pacientes y tratar de acuerdo con las manifestaciones y alteraciones en los análisis de laboratorio.

PALABRAS CLAVE: Acné; síndrome de ovario poliquístico; anticonceptivos orales; andrógenos.

Abstract

Acne pathogenesis and its hormonal associations involve mainly the altered hormonal profile, regarding specifically androgens. These hormones can trigger hyperkeratosis and sebum production. Patients should be identified when presenting with menstrual irregularities, acanthosis nigricans, infertility, androgenic alopecia, seborrhea and hirsutism. These clinical signs and their corresponding laboratory alterations should be adequately treated.

KEYWORDS: Acne; Polycystic ovary syndrome; Contraceptives, oral; Androgens.

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL, México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Sonia Chávez Álvarez
Dr.sonia.chavez@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Gómez-Flores M, Chávez-Álvarez S. Asociaciones hormonales del acné y su tratamiento. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S25-S32.

ANTECEDENTES

La patogenia del acné incluye principalmente los siguientes factores: producción de sebo aumentada, hiperqueratinización del conducto pilosebáceo, proliferación bacteriana anormal e inflamación. Se ha demostrado que los andrógenos tienen influencia en la hiperqueratinización y la producción de sebo, por lo que la terapia hormonal funciona.¹

En algunos pacientes puede identificarse elevación de testosterona libre, dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona, además de datos clínicos asociados, como hirsutismo, alopecia y alteraciones menstruales. Sin embargo, en la mayoría de los casos no hay alteraciones endocrinológicas y el acné severo persistente puede ser el único signo clínico de hiperandrogenismo explicado por sensibilidad aumentada a los andrógenos de la unidad pilosebácea.²

Algunos de los datos clínicos asociados con alteraciones hormonales son: irregularidades menstruales, acantosis nigricans, infertilidad y el síndrome de alopecia androgénica-seborrea, hirsutismo-acné (SAHA).³ El hiperandrogenismo afecta a 5-10% de las mujeres fértiles⁴ y en los hombres el acné puede ser el único indicador de exceso de andrógenos.²

Es recomendable practicar los exámenes de laboratorio en la primera semana del periodo menstrual y suspender los anticonceptivos orales por lo menos dos meses antes.⁵

Las hormonas que se ven implicadas en la aparición de acné son:

Los andrógenos, principalmente la testosterona, DHEA-S y dehidrotestosterona (DHT).^{6,7} Las concentraciones elevadas de andrógenos o la hipersensibilidad de las glándulas sebáceas a éstos

provocan aumento en la producción sebácea y la hiperqueratinización folicular.⁷

Los estrógenos contrarrestan la acción de los andrógenos mediante tres mecanismos: oposición local directa, inhibición de producción de andrógenos gonadales por retroalimentación o mediante regulación génica.⁶ A dosis elevadas disminuyen la producción y el tamaño de la glándula sebácea.⁷

La progesterona es un inhibidor competitivo de la enzima 5- α reductasa y puede disminuir la actividad de la glándula sebácea. La fluctuación de la producción sebácea cutánea durante el ciclo menstrual, así como los brotes premenstruales se han atribuido principalmente a esta hormona.⁷

La hormona de crecimiento (HC) estimula la producción del factor de crecimiento semejante a la insulina 1 (IGF1) y ambos aumentan considerablemente sus concentraciones durante la pubertad. En las glándulas sebáceas, se aumenta la acción de la IGF1 por influencia de andrógenos.⁶

La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y la hormona estimulante de melanocitos (MSH) regulan la producción de sebo por mecanismos desconocidos.⁶

Las concentraciones elevadas de insulina y el IGF-1 aumentan la producción de sebo, promueven la síntesis androgénica en ovarios al estimular las células de la teca. El IGF-1 y la proteína 3 de unión a factores de crecimiento de insulina se han visto implicados en la aparición de acné.⁷

Algunas de las enfermedades con acné y alteraciones hormonales incluyen: el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome SAHA y el síndrome de hiperandrogenismo-resistencia a la insulina-acantosis nigricans (HAIR-AN).⁸

Síndrome de ovario poliquístico

Se distingue por anovulación crónica y resistencia a la insulina.⁹ Su prevalencia en el acné se estima en 37% y en mujeres fértiles el síndrome de ovarios poliquísticos es la causa más común de hiperandrogenismo, especialmente cuando el acné es severo, de inicio tardío, persistente y resistente a tratamiento.¹⁰ Las alteraciones menstruales son amenorrea, oligo y polimenorrea y elevación del índice LH/FSH.¹

Criterios diagnósticos

La clasificación de Rotterdam es la más utilizada.¹⁰ Se ha encontrado que la anovulación y oligo-ovulación no determinan el diagnóstico definitivo. Lo que en un futuro mejorará la certeza diagnóstica es la concentración de hormona anti-mulleriana.¹⁰

Los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH) requieren tres criterios que son: 1) anovulación crónica, 2) hiperandrogenismo clínico o bioquímico, 3) descartar otras causas de hiperandrogenismo y anovulación, por ejemplo, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita o tumores que secreten andrógenos.¹¹

Los criterios de Rotterdam requieren dos de los siguientes: 1) oligo o anovulación, 2) hiperandrogenismo clínico o bioquímico, 3) ultrasonido con evidencia de ovarios poliquísticos y exclusión de otras causas de hiperandrogenismo y anovulación, por ejemplo, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita o tumores que secreten andrógenos.¹¹

Los signos y síntomas inician en la menarquia y las pacientes con pubertad precoz tienen mayor riesgo de padecer síndrome de ovarios poliquísticos. Puede haber en la tercera o cuarta década de la vida, precipitado por aumento excesivo de

peso, hirsutismo y anovulación crónica. Algunas mujeres tienen ciclos regulares; sin embargo, son anovulatorias, por lo que la ausencia de alteraciones menstruales no excluye el diagnóstico. De 50 a 80% de las pacientes padecen obesidad androide central, con aumento en el índice cintura-cadera y diámetro abdominal aumentado.⁹

La resistencia a la insulina se puede encontrar en pacientes obesas y delgadas con síndrome de ovarios poliquísticos, lo que estimula la producción de andrógenos ováricos y 45% tiene síndrome metabólico con mayor riesgo de padecer hipertensión, dislipidemia y eventos cardiovasculares. La anovulación crónica puede conducir a infertilidad o riesgo de hiperplasia endometrial.⁹ Los anticonceptivos orales, la metformina, la reducción de peso y las modificaciones en el estilo de vida alivian el acné más que otros datos clínicos, como el hirsutismo.¹⁰

Síndrome SAHA

Puede ser idiopático, familiar, ovárico, suprarrenal o por hiperprolactinemia.^{12,13} Otras manifestaciones que pueden estar presentes son mastitis, ovarios poliquísticos, obesidad, resistencia a la insulina e infertilidad (**Cuadro 1**).⁸

Los cuatro signos están presentes incluso en 20% de las pacientes, el más prevalente es la seborrea, la alopecia en 21%, el acné en 10% y el hirsutismo en 6%.⁸ Para diagnosticarlo se requiere historia clínica y exploración física completas, así como concentraciones séricas de DHEA-S, testosterona, prolactina y 17-OH progesterona para descartar hiperandrogenemia.⁸

Como tratamiento se pueden implementar modificaciones en el estilo de vida, anticonceptivos orales, antiandrógenos hormonales y medicamentos.

Cuadro 1. Subtipos del síndrome SAHA¹²⁻¹⁴

Subtipo SAHA	Características
Familiar	No tiene alteraciones hormonales séricas. Hay hirsutismo facial bilateral y acné inflamatorio en la región media facial
Ovárico	Aumento en el índice de LH/FSH, andrógenos y estrógenos extraováricos
Adrenal	Concentraciones aumentadas de DHEA y prolactina. Son pacientes delgadas en estrés constante, con ciclos menstruales mayores a 30 días que además tienen crecimiento del vello púbico hacia el abdomen.
Hiperprolactinéxico	Hiperprolactinemia. Hay acné nódulo-quístico y las pacientes pueden padecer galactorrea

Síndrome HAIR-AN

Se considera un subfenotipo del síndrome de ovarios poliquísticos presente en 5% de las mujeres con hiperandrogenismo,¹⁵ causa resistencia a la insulina severa y comienza en la adolescencia, pero usualmente el diagnóstico se establece en la adultez.¹⁶

El cuadro clínico incluye acné, hirsutismo progresivo, amenorrea y signos de virilización.¹⁶ La testosterona sérica es mayor de 2 ng/mL¹⁷ y existen concentraciones elevadas de insulina, testosterona y androstenediona. Las adolescentes pueden tener concentraciones normales de LH y FSH; sin embargo, la relación LH/FSH es usualmente mayor de 1.¹⁵

Los anticonceptivos orales suprimen el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, disminuyendo los andrógenos ováricos. La metformina puede ayudar a regular los ciclos menstruales, el peso y la acantosis nigricans, mientras que el hirsutismo puede tratarse con láser. Es necesario aconsejar a estas pacientes acerca del ejercicio y la dieta como parte del tratamiento.¹⁵

Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica

Es una enfermedad autosómica recesiva que resulta de un defecto en la vía del cortisol, aldosterona o ambos, producida por deficiencia

de la enzima 21-hidroxilasa. La incidencia es de 1% en la población; sin embargo, puede estar subdiagnosticada.³ El acné se correlaciona con el nivel de deficiencia enzimática³ y las mujeres adultas con acné severo deben ser evaluadas para identificar esta entidad.¹⁰

En casos de acné resistente a tratamiento (hombres y mujeres), es necesario determinar la 17-OH progesterona y una prueba de estimulación para ACTH.³

El tratamiento es controvertido en pacientes masculinos debido a que no existen guías universales para tales fines. Se pretende suprimir el hiperandrogenismo sin suprimir la producción de cortisol. La aplicación nocturna de 0.025 mg de dexametasona se ha reportado como estrategia prometedora.¹⁰

Otros factores

La ingesta de leche y dietas con alto contenido glucémico puede exacerbar el acné causado por alteraciones hormonales. Sin embargo, el consumo de estos alimentos no excluye la participación de los andrógenos en la aparición de lesiones.⁴ La dieta occidental incluye concentraciones bajas de ácidos grasos Ω -3 y vitaminas antioxidantes, así como concentraciones altas de ácidos grasos trans *cáncer-6*, que son proinflamatorios.⁸

Tratamiento

La terapia hormonal y antiandrogénica beneficia a todas las mujeres con acné inflamatorio moderado a severo, incluidas las pacientes con perfiles hormonales normales y sin otros signos de hiperandrogenismo¹⁸ e incluye anticonceptivos orales, bloqueadores de los receptores de andrógenos e inhibidores enzimáticos.¹⁰

Anticonceptivos orales

Se prescriben para controlar el acné durante un plazo mayor de tres meses de tratamiento; su mecanismo de acción es el aumento de la globulina de unión a las hormonas sexuales y la disminución de la producción ovárica de andrógenos, la testosterona libre circulante, la actividad de la 5- α reductasa y el bloqueo parcial de los receptores de andrógenos.¹⁰ Es importante informar a las pacientes que los primeros meses no es apreciable la mejoría.¹⁹ No existen estudios suficientes para recomendar el parche o el anillo vaginal de liberación hormonal frente a los anticonceptivos orales.¹⁰

Los más efectivos son el acetato de ciproterona y la clormadinona.²⁰ Las progestinas de nueva generación, como el desogestrel y norgestimato, tienen menos efectos secundarios androgénicos y son más seguras en pacientes con alteraciones hormonales o hirsutismo.¹⁷

En los pacientes debe evaluarse el riesgo cardiovascular antes de iniciar cualquier tratamiento con estrógeno-progesterona,¹⁰ al igual que el riesgo de cáncer de mama y el de tromboembolismo venoso, que es 3.5 veces mayor en usuarias vs no usuarias y es mayor con los anticonceptivos de tercera y cuarta filiación, como desogestrel, drospirenona, acetato de ciproterona y gestodeno.¹⁰ El tabaquismo de más de 15 cigarrillos por día y la obesidad son factores de riesgo adicionales.¹⁰

No se recomienda este tratamiento en mujeres con trombofilias, como deficiencia de proteína C, proteína S, antitrombina, factor V de Leiden o mutación de protrombina ni antecedentes familiares de tromboembolismo.¹⁰

Antiandrógenos

Estos fármacos bloquean la unión de la DHT a su receptor de manera competitiva, incluyen el acetato de ciproterona, la drospirenona, espirolactona y la flutamida. Están contraindicados en hombres y mujeres embarazadas por su efecto feminizante.²

Acetato de ciproterona

Es un esteroide sintético con efectos antiandrogénicos y progestágenos que bloquea los receptores de testosterona y disminuye la secreción de gonadotropinas y es el que tiene más estudios en el tratamiento de acné en mujeres. Se indica por vía oral junto con etinilestradiol¹ y logra mejoría de 75 a 90%.⁷ Se ha demostrado que con esta asociación se logra alivio en tres meses en pacientes resistentes a otros tratamientos. Su eficacia persiste hasta 12 meses después de finalizar el tratamiento.²¹ Los efectos adversos incluyen: irregularidades menstruales, náusea, vómito, retención de líquidos, edema, cefalea o alteraciones hepáticas

Espironolactona

Antagonista del receptor de aldosterona que disminuye la producción de testosterona, bloquea la unión de testosterona y DHT a receptores de andrógeno en la piel, inhibe 5- α reductasa y aumenta la globulina de unión a hormonas sexuales. El nivel de evidencia es de bajo a moderado, con la mayor parte de los estudios retrospectivos.¹⁰ La FDA no lo ha aprobado para el tratamiento del acné.⁷

La dosis varía de 50 a 200 mg/día en un periodo de tres meses, las más prescritas son de 25 a 100 mg/día. Es necesario acompañar el tratamiento con anticonceptivos para disminuir el hirsutismo y por el riesgo de feminización de fetos masculinos.^{6,17} En mujeres sanas, no es necesario vigilar las concentraciones de potasio.

La espironolactona no debe prescribirse en caso de antecedentes familiares de cáncer de mama, en insuficiencia renal, ni concomitante con medicamentos que afecten el eje de renina-angiotensina-aldosterona.^{6,10}

Los efectos secundarios son transitorios e incluyen cefalea, irregularidades menstruales (oligomenorrea principalmente), náusea, mareos y poliuria, que se alivian de manera espontánea a las dos semanas.^{6,7} En el futuro, sería de utilidad investigar sus efectos como tratamiento tópico.¹⁰

Flutamida

Es un bloqueador selectivo de receptores de andrógenos no esteroide¹⁰ que se prescribe para tratar el cáncer de próstata.⁶ Existen pocos estudios que demuestran su eficacia a largo plazo en pacientes con acné,¹⁰ hirsutismo y alopecia androgenética;⁵ se recomienda realizar mensualmente pruebas de función hepática durante los primeros cuatro meses de tratamiento.⁴ Las dosis con menor riesgo de hepatotoxicidad son de 62.5 a 125 mg/día. No debe prescribirse a mujeres embarazadas porque cruza la barrera placentaria y puede provocar feminización del feto.⁵ Los efectos secundarios incluyen: sequedad cutánea, aumento del apetito, cefalea, fatiga y náusea.⁶ Se puede prescribir en combinación con metformina y anticonceptivos orales en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos.⁵

Finasterida

Es un inhibidor de 5- α reductasa que disminuye la conversión de testosterona a DHT y es útil para

el tratamiento de hirsutismo a dosis de 5 mg/día.¹⁷ Se ha estudiado su administración en pacientes con concentraciones séricas normales de testosterona libre y se demostró alivio clínico en las lesiones de acné resistentes a otros tratamientos y en el grado de alopecia androgenética.²² Los efectos adversos son escasos: disminución de la libido, xerosis cutánea e incluso acné; sin embargo, la mayor parte de los estudios no ha demostrado efectos adversos de manera constante en estas pacientes.²³

Glucocorticoides

En el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita tardía se administra prednisona a dosis diaria de 2.5 a 5 mg o dexametasona de 0.25 a 0.75 mg; sin embargo, esta última tiene mayor riesgo de supresión adrenal² y debe vigilarse la disminución/normalización de las concentraciones de DHEA-S. Este tratamiento no debe exceder seis meses debido a su asociación con osteoporosis.² Los glucocorticoides a dosis bajas pueden suprimir la secreción suprarrenal de andrógenos, por lo que se indican a pacientes con DHEA-S elevada o con deficiencia de 11 o 21 hidroxilasa.⁷

Metformina

Biguanida que mejora la sensibilidad del tejido periférico a la insulina e inhibe la formación hepática de glucosa, disminuyendo las concentraciones de insulina y andrógenos séricos.¹⁷ La dosis varía de 500 mg a 1 g cada 12 horas durante seis meses;²⁴ la habitual es de 875 mg/día y puede aumentarse a dos veces por día. Las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos han mostrado mejoría en su función reproductiva con este tratamiento.¹⁷ Los efectos adversos incluyen diarrea, distensión abdominal, dolor epigástrico y cefalea; sin embargo, son de alivio espontáneo.²⁵ Si no se observa respuesta en los primeros seis meses de tratamiento, no se recomienda continuar su administración. Algunos

efectos adversos incluyen náusea, vómito y en escasas ocasiones acidosis láctica.⁷

Vitamina D

Se han reportado concentraciones bajas en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos,¹⁰ en quienes se logró disminución de las concentraciones de testosterona total al prescribirla en conjunto con metformina.²⁶ En el acné también se han encontrado concentraciones bajas de esta vitamina.²⁷

Inhibidores enzimáticos

La aldocetorreductasa 1 C3, también llamada 17 beta HSD, participa en la síntesis de testosterona y DHT en la próstata y se ha identificado la expresión aumentada en la epidermis suprabasal y en el epitelio bulbar. Se está investigando el desarrollo de inhibidores de esta enzima como tratamiento.¹⁰

Isotretinoína

Tiene efecto antiandrogénico y reduce la testosterona, hormona luteinizante, prolactina, IGF-1 y la proteína de unión a factor de crecimiento de insulina 3.¹⁰

Se ha observado mejoría en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita tratados con metilprednisolona a dosis de 0.4 a 1 mg/kg/día junto con isotretinoína durante seis meses.³

Tratamientos a futuro

Las investigaciones a futuro deben dirigirse a buscar inhibidores específicos de enzimas cutáneas que metabolizan andrógenos, como la 5- α reductasa.²

Entre los tratamientos tópicos que están evaluándose se incluyen un antibiótico sintético llamado

omiganan pentahidroclorido, un inhibidor de melanocortina 5, minociclina en espuma, propionato de cortexolona (antiandrógeno) y trifaroteno (retinoide).⁶ La cortexolona es un antiandrógeno tópico que puede evitar los efectos adversos sistémicos, con buena tolerancia y mayor efectividad clínica que la tretinoína a 0.05%.²⁸ El gevokizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a IL-1 beta y el anticuerpo humano antiinflamatorio conocido como RA-18C3.⁶

REFERENCIAS

1. Husein-ElAhmed H. Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients: Management of acne with hormonal therapies. *Dermatologic Ther* 2015;28:166-72.
2. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(1):17-23.
3. Dessinioti C, Katsambas A. Difficult and rare forms of acne. *Clin Dermatol* 2017;35(2):138-46.
4. da Cunha MG, Fonseca FL, Machado CD. Androgenic hormone profile of adult women with acne. *Dermatology* 2013;226(2):167-71.
5. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol* 2015;172 Suppl 1:37-46.
6. Barros B, Thiboutot D. Hormonal therapies for acne. *Clin Dermatol* 2017;35(2):168-72.
7. Ghosh S, Chaudhuri S, Jain VK, Aggarwal K. Profiling and hormonal therapy for acne in women. *Indian J Dermatol* 2014;59(2):107-15.
8. Zouboulis CC. Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol* 2014;32(3):389-96.
9. Essah PA, Wickham EP, 3rd, Nunley JR, Nestler JE. Dermatology of androgen-related disorders. *Clin Dermatol* 2006;24(4):289-98.
10. Ju Q, Tao T, Hu T, Karadag AS, Al-Khuzaei S, Chen W. Sex hormones and acne. *Clin Dermatol* 2017;35(2):130-7.
11. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(5):847.e1-e10; quiz 57-8.
12. Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res* 2000;54(5-6):251-8.
13. Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol* 2001;116(5):793-800.
14. Bunker CB, Newton JA, Conway GS, Jacobs HS, Greaves MW, Dowd PM. The hormonal profile of women with acne and polycystic ovaries. *Clin Exper Dermatol* 1991;16(6):420-3.

15. Omar HA, Logsdon S, Richards J. Clinical profiles, occurrence, and management of adolescent patients with HAIR-AN syndrome. *Sci World J* 2004;4:507-11.
16. Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Sci World J* 2006;6:116-21.
17. Elmer KB, George RM. HAIR-AN syndrome: a multisystem challenge. *Am Family Phys* 2001;63(12):2385-90.
18. Park JH, Bienenfeld A, Orlow SJ, Nagler AR. The use of hormonal antiandrogen therapy in female patients with acne: a 10-year retrospective study. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(3):449-55.
19. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):945-73.e33.
20. Rocha MA, Bagatin E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2018;11:59-69.
21. Bitzer J, Romer T, Lopes da Silva Filho A. The use of cyproterone acetate/ethinyl estradiol in hyperandrogenic skin symptoms - a review. *Eur J Contraception & Reproductive Health Care* 2017;22(3):172-82.
22. Kohler C, Tschumi K, Bodmer C, Schneiter M, Birkhaeuser M. Effect of finasteride 5 mg (Proscar) on acne and alopecia in female patients with normal serum levels of free testosterone. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(3):142-5.
23. Hirshburg JM, Kelsey PA, Therrien CA, Gavino AC, Reichenberg JS. Adverse effects and safety of 5-alpha reductase inhibitors (finasteride, dutasteride): A systematic review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016;9(7):56-62.
24. Bubna AK. Metformin - For the dermatologist. *Indian J Pharmacol* 2016;48(1):4-10.
25. Lee JK, Smith AD. Metformin as an adjunct therapy for the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Dermatology Online J* 2017;23(11).
26. Dravecka I, Figurova J, Javorsky M, Petrikova J, Valkova M, Lazurova I. The effect of alfacalcidol and metformin on phenotype manifestations in women with polycystic ovary syndrome - a preliminary study. *Physiological Res* 2016;65(5):815-22.
27. Yildizgoren MT, Togrul AK. Preliminary evidence for vitamin D deficiency in nodulocystic acne. *Dermato-endocrinology* 2014;6(1):e983687.
28. Aslam I, Fleischer A, Feldman S. Emerging drugs for the treatment of acne. *Expert Opin Emerg Drugs* 2015;20(1):91-101.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

