

Acné y hormonas

Dra. Gabriela Martínez Braga

Médica especializada en Dermatología Clínica y Quirúrgica. Cátedra de Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas. UNA Especializada en Dermatología estética, Universidad del Norte. Argentina; Cirugía de Mohs, Instituto Alexander Fleming. Buenos Aires; Master en antienvjecimiento, Universidad de Barcelona España. Secretaria de Asuntos Internacionales de la Sociedad Paraguaya de Dermatología. Miembro de la Sociedad Argentina, del Colegio Iberoamericano, de la Academia Americana y de la Academia Europea de Dermatología. Directora Médica HM Clinic. Asunción Paraguay.



Resumen. El acné vulgar es una afección inflamatoria de la unidad pilosebácea que afecta con más frecuencia a los adolescentes.

Actualmente se observa con frecuencia acné en personas de más de 25 a 30 años, principalmente mujeres, que no tuvieron acné en la adolescencia: acné tardío, que afecta a un 30% de las mujeres mayores de 25 años y a un 5 a 7% de los varones. Su patogenia puede estar relacionada a un trastorno hormonal.

Al evaluar a pacientes con acné se deben pesquisar signos de hiperandrogenismo como hirsutismo y alopecia androgenética con el fin de descartar patologías endócrinas asociadas, aunque la mayoría de las pacientes presenta parámetros bioquímicos normales.

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 y el tratamiento está enfocado en combinar un manejo dermatológico así como endocrinológico.

Abstract. Acne vulgaris is an inflammatory condition of the pilosebaceous unit that mainly affects adolescents.

Actually acne is seen frequently in patients over 25 to 30 years old, mainly women, who have not presented acne in adolescence: late acne, which affects 30% of women over 25 years of age and 5 to 7% of men. Its pathogenesis may be related to a hormonal disorder.

When evaluating patients with acne, signs of hyperandrogenism such as hirsutism and androgenetic alopecia should be investigated in order to rule out associated endocrine pathologies, although most patients have normal biochemical parameters.

The activity of the sebaceous gland and the production of sebum play a central role in the pathogenesis of adult acne, because the sebaceous gland and sebum production are directly and indirectly under hormonal regulation. Androgens are the main agents involved and treatment is focused on combining dermatological as well as endocrinological management.

Palabras clave: acné, hiperandrogenismo, antiandrógenos.

Keywords: acne, hyperandrogenism, antiandrogens.

Introducción

El acné vulgar es un desorden común de la unidad pilosebácea, el cual tiene una mayor prevalencia en adolescentes, con un 70 a 87% de prevalencia⁽¹⁾.

Sin embargo, en los últimos años varios artículos discuten sobre el acné en la etapa adulta y más específicamente en el acné de la mujer adulta. La prevalencia del acné en mujeres adultas se encuentra

entre el 14% al 54% según el reporte de diferentes estudios^(2,3).

Se distinguen dos tipos clínicos de acné en la mujer adulta: el acné persistente, continuación del iniciado en la adolescencia y el acné de inicio tardío.

La genética y el género son factores importantes en la prevalencia de acné. En cuanto al género, la incidencia de acné es significativamente mayor en mujeres que en hombres⁽⁴⁾.

En la adolescencia se localiza en áreas ricas en glándulas sebáceas principalmente rostro, escote y dorso y

E-mail: gabrimartinez81@hotmail.com

en ocasiones se extiende a hombros, región submandibular y tercio superior de miembros superiores⁽⁵⁾. Sin embargo el acné de la mujer adulta tiende a tener una presentación clínica característica que en la evaluación clínica nos lleva a pensar en una causa hormonal subyacente.

Este artículo plantea una revisión al acné relacionado con trastornos hormonales, a la patogénesis hormonal del acné, las evaluaciones endócrinas y las opciones terapéuticas para el tratamiento del acné hormonal.

Patogénesis del acné hormonal

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

- El exceso de producción de sebo mediada por la estimulación androgénica de las glándulas sebáceas
- La queratinización anormal de los folículos lo cual nos lleva al taponamiento y formación de comedones.
- Colonización del *Propionibacterium acnes*.
- Inflamación del folículo y dermis circundante^(8,9).

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⁽⁷⁾.

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⁽¹⁰⁾.

En estudios in-vivo se observó que las glándulas sebáceas pueden actuar como órganos endócrinos 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^(5,11). 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⁽¹²⁾.

Gran parte de los andrógenos circulantes son sintetizados por las glándulas adrenales, ovarios y tes-

tículos. 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 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 androstendiona en andrógenos potentes como la dihidrotestosterona (*DHT*) y la testosterona⁽¹⁰⁾.

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^(9,12).

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 210 y la isozima tipo 58 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⁽¹⁰⁾.

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 aromatasa.

Metabolismo de hormonas esteroideas

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 de la enzima: *tipo I* y *tipo II*. La **tipo I** es la forma predominante en la piel con altas concentraciones vistas en glándulas sebáceas, cara y cuero cabelludo^(10,13,14).

El finasteride es un inhibidor de la 5alfa-reductasa **tipo II**, 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⁽⁶⁾.

Si bien la testosterona y la DHT tienen claros roles en la patogénesis del acné, las investigaciones continúan en cuál sería el rol de los estrógenos. Los estrógenos son conocidos por suprimir la producción de sebo cuando se dan 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^(6,15).

Clínica y clasificación por edad

Al realizar una evaluación de pacientes con acné, en primer lugar debemos realizar una clasificación de acuerdo a la edad.

De acuerdo a la literatura la edad de corte entre el acné de la **adolescencia** y el acné de la mujer adulta son los 25 años, edad en la cual debemos realizar un *screening* de hormonas a fin de descartar patologías asociadas. En pacientes adolescentes con otros datos de hiperandrogenismo se deberá proceder con la misma evaluación⁽²⁾.

En la evaluación clínica del paciente con acné independientemente de la edad se debe evaluar manifestaciones de hiperandrogenismo como **hirsutismo**, **alopecia androgenética**, **alteraciones menstruales**, **acantosis nigricans**⁽⁶⁾.

Acné de la mujer adulta

El acné de la mujer adulta se caracteriza por la presencia de pápulas, comedones, nódulos y quistes de la misma forma que en la adolescencia, pero con un alto grado de lesiones inflamatorias que afectan en grado significativo el tercio inferior del rostro y el inicio del cuello. Es lo que se llama **acné persistente de la mujer adulta**, que alcanza el 80% de los casos.

El otro grupo que corresponde al 20% de los casos, manifiesta lesiones de acné de forma tardía sin haber tenido lesiones de acné previamente⁽⁶⁾.

En este grupo que se denomina **acné de inicio tardío** existen dos posibilidades clínicas. La primera es la presencia de lesiones en mentón y alrededor de la boca de forma predominante, con escasos comedones o miniquistes y numerosas pápulas y pústulas. El cuadro se exacerba los días previos a la menstruación y evoluciona dejando manchas y cicatrices.

La otra forma de presentación es la presencia de lesiones de forma difusa en la cara, de forma fortuita, sin razón aparente o asociada a alguna enfermedad

sistémica y signos de androgenización como hirsutismo y alopecia androgenética^(6,7).

Síndromes asociados al acné

El acné es un componente esencial en diversas patologías y síndromes.

Hiperplasia adrenal congénita

Desorden autosómico caracterizado por un déficit en la síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y exceso en la producción de andrógenos.

Clínicamente se presenta con acné, seborrea, hirsutismo y alopecia androgenética. El dosaje de la 17OH progesterona se realiza como diagnóstico y en ciertos casos el test de estímulo de la ACTH es recomendado.

El test de estímulo de la ACTH debe ser realizado a la mañana, en la etapa folicular del ciclo menstrual (*día 3-7*).

El diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita es considerado si los niveles basales de 17OH progesterona se encuentran elevados (*superior a 200ng/dL*) y/o post estímulo exceden valores de 1000 ng/dL. El análisis genotípico del gen de la 21OH no se realiza de forma rutinaria⁽¹⁶⁾.

SAHA

La asociación de **seborrea y acné con hirsutismo y/o alopecia androgenética en mujeres** fue descrito en 1982 como síndrome SAHA.

Las cuatro manifestaciones principales están presentes en 20% de las pacientes; seborrea es una constante, alopecia androgenética en 21% de los casos, acné en 10% y el hirsutismo en 6% de las pacientes.

El síndrome SAHA puede ser clasificado en idiopático, ovárico, adrenal o hiperprolactinémico.

El diagnóstico requiere una historia clínica completa, examen físico con énfasis en datos de hiperandrogenismo y estudios laboratoriales incluyendo un perfil hormonal completo.¹⁷

Síndrome de ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico es un desorden endócrino que afecta al 5-20% de las mujeres dependiendo de la etnia.

Está caracterizada por clínica y/o evidencia bioquímica de hiperandrogenismo con oligo o anovulación y ovarios poliquísticos.

La mayoría de las pacientes presentan infertilidad, hirsutismo, acné y alopecia. Acné está presente en alrededor del 23-35% de las pacientes, mientras que la prevalencia de síndrome de ovario poliquístico en

mujeres con acné es del 26,9%. La forma clínica de presentación es de un acné severo, de inicio tardío o acné persistente⁽¹⁷⁾.

El diagnóstico se realiza en base al examen físico, determinaciones bioquímicas e imágenes; teniendo que excluir otros diagnósticos como síndrome de *Cushing*, hiperprolactinemia, hipotiroidismo y otros diagnósticos menos frecuentes⁽¹⁷⁾.

Síndrome HAIR AN

El síndrome de **hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans** puede ser considerado como un subtipo de síndrome de ovario poliquístico con una frecuencia del 5% en mujeres jóvenes.

Las pacientes con este síndrome se presentan clínicamente con datos de hiperandrogenismo como seborrea, hirsutismo, acné, irregularidades menstruales, alopecia androgenética, cambios en la voz, cliteromegalia y cambios en la masa muscular.

Generalmente estas pacientes presentan niveles elevados de insulina, testosterona y androstenediona con valores normales de LH y prolactina⁽¹⁷⁾.

Evaluación endócrina

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⁽¹⁷⁾. 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⁽¹⁹⁾.

Se debe considerar hiperandrogenismo cuando una mujer presenta acné severo, asociado a hirsutismo e irregularidades menstruales.

Otros signos incluyen rasgos cushingoides, 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 en los días 2 a 5 del ciclo menstrual. Si la paciente utiliza anticonceptivos orales, deben

dejar de tomarse 4 a 6 semanas antes de la evaluación endócrina^(19,20).

Al interpretar los resultados de la evaluación endócrina, 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 anormalidad 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^(15,18).

Terapia hormonal del acné

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 recurrencias con uso de isotretinoína en un rango de 15-30%⁽⁵⁾.

Adicionalmente, **mujeres con signos de hiperandrogenismo usualmente no responden a la terapia tópica convencional**. Estas mujeres, así como aquellas que presentan brote de acné premenstrual⁽¹⁷⁾ o tienen nódulos profundos en la parte baja de la cara y el cuello son excelentes candidatas para el tratamiento hormonal⁽²⁾.

Las drogas utilizadas en el tratamiento de acné hormonal se agrupan en cuatro categorías:

- **bloqueadores de los receptores androgénicos:** espironolactona, flutamida, acetato de ciproterona,
- **anticonceptivos orales**, los cuales suprimen la producción de andrógenos ováricos,
- **glucocorticoides** que producen supresión adrenal de la producción de andrógenos y
- **inhibidores enzimáticos** (inhibidores de la 5alfa-reductasa)⁽¹⁵⁾.

El *finasteride*, bloquea la isoenzima 2 de la 5alfa reductasa. Como la isozima 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⁽¹⁵⁾.

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 cardiaca congestiva. En estos desordenes actúa como un antagonista de la aldosterona y produce mayor diuresis, reducción de la presión arterial y retención de potasio⁽¹⁹⁾.

Los efectos antiandrogénicos se alcanzan por diferentes mecanismos:

- Compite con la testosterona y dihidrotestosterona por los receptores androgénicos, por lo tanto disminuye la producción de sebo estimulada por los andrógenos.
- Inhibición de la síntesis de andrógenos, disminuyendo el 17B-HSD tipo 2, deteniendo así la conversión de androstenediona a testosterona.
- Inhibición de la 5alfa reductasa, deteniendo la conversión de testosterona en dihidrotestosterona.
- Aumenta los niveles de SHBG (*globulina de unión a las hormonas sexuales*)^(5,7,18). 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⁽²⁰⁾.

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 200 mg 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 50 mg 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^(20,21).

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⁽²¹⁾. 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^(20,22).

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 50 mg 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⁽²²⁾. 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⁽¹⁵⁾. 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 cefalea, mareos, somnolencia y confusión. Los efectos gastrointestinales fueron náuseas, 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⁽²⁰⁾. Estudios a largo plazo en ratas demostraron que la espironolactona puede producir adenomas en órganos endócrinos 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⁽⁵⁾.

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⁽²³⁾. Estudios posteriores demostraron que la espironolactona en vehículo en gel redujo 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 utilizado 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%^(5,15 20,24).

Usualmente su uso se da combinado con 2mg y 35ug de etinyl estradiol.

El efecto adverso que se ha encontrado comúnmente es la mastalgia, cefalea, náusea y sangrado intermenstrual. Efectos adversos severos fueron hepatotoxicidad fatal, la cual es dosis dependiente, y en mujeres gestantes riesgo de feminización de feto masculino^(5,7,14,24).

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⁽²³⁾ 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^(5,15).

Los efectos adversos incluyen mastalgia, malestar gastrointestinal, sofocos, y disminución de la libido. Efectos adversos severos incluyen hepatitis fatal, la cual es dosis y edad dependiente.

Se debe hacer monitoreo de función hepática periódica. Como cualquier antiandrógeno, se debe evitar el embarazo^(5,7,14,18).

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 que 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 disminuyen 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⁽²⁶⁾.

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 noretindrona,
- EE 35 ug más norgestimato 180/215/250 ug,
- EE 20 ug más drospirenona 3 mg.

La drospirenona es un progestágeno derivada de la 17alfa espironolactona que tiene efecto anti mineralocorticoide y antiandrogénico, lo cual mejoran el aumento de peso e hinchazón relacionado al uso de estrógenos^(27,29,30).

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 formulacio-

nes actuales, lo cual significaba un mayor riesgo de eventos tromboembólicos e infartos de miocardio. Los ACO actuales han disminuido estas concentraciones, pero aun así existe un mínimo riesgo de complicaciones vasculares. Sin embargo en mujeres no fumadores 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⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Aprobado para publicación: 16/07/2021

Bibliografía

- Dreno B, Poli F. Epidemiology of acné. *Dermatology*. 2003;206:7-10.
- S. Preneau, Dreno B. Female acné. A differet subtype of teenage acné. *JEADV* 2012, 26, 277-282
- James W. Acné *N Engl J Med* 2005; 352;14:1463-1472.
- 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.
- De los Santos C. Diagnostico y tratamiento del acné. *Tendencias en medicina*. 2016; 49:95-101.
- George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acné. *Semin Cutan Med Surg*. 2008; 27:188-196.
- Fisk AW, Levitov AH. Epidemiology and management of acné in adult women. *Curr Derm Rep*. 2014;3:29-39.
- Skroza N, Tolino E, Mmbrin A et al. Adult acné vs adolescent acné: a retrospectiv study of 1167 patients. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(1):21-5.
- Haider A, Shaw JC. Treatment of acné vulgaris *JAMA* 2004; 292 (6):726-735 .
- Clarke S, Nelson A, George R, et al. Pharmacologic modulation of sebaceous gland activity: Mechanisms and clinical applications. *Dermatol Clin*. 2007; 25:137-146.
- Labrie F, Luu-The V, Labrie C, et al. Intracrinology of the skin. *Horm Res*. 2000;54:218-229.
- Zoubolis C, Baron J, Bohm M, et al. Frontiers in sebaceous gland biology ad pathology. *Exp Dermatol*. 2008;17:542-551.
- 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 Acné Group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:51-550.
- Thiboutot D, Harris G, Iles V, et al. Activity of the type i-5 reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermtol* 1995; 136:166-171.
- Thiboutot S, Knaggs H, Gilliland L. et al Activity of type I-5 reductase is greater in the follicular intrainfundibulum compared with the epidemis. *Br J Dermatol* 1997;136:166-171.
- Bhambri S, Del Ross J, Brambri A. Pathogenesis of acné vulgaris: recent advances. *J Drugs Dermatol* 2009;8:615-618.
- Dessinioti C, Katsambas AD. Congenital adrenal hyperplasia. *Dermato-endócrinol* 2009; 1:87-91
- Chen W, Obermayer B, Hong J et al. Acné-associated syndromes: models for better understanding of acné pathogenesis. *JEADV* 2011, 25, 637-646.
- Shaw J. Acné: Effects on hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:571-578.
- Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acné. *Dermatology* 2003;206:57-67.
- Thiboutot D. Endócrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acné. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(supple3):57-61.
- Lucky A. Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acné in adult women. *Arch Dermatol* 2004;140:423-424.
- Shaw J. Spironolactone in dermatologic therapy. *J. Am Acad Dermatol* 1991;24:236-243.
- Brown J, Farquhar C, Lee O, et al. Spironolactone versus plaeb o or in combination with steroids for hirsutism and/or acné. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2009; Issue 2.
- 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.
- Tan J. Hormonal treatment of acné: Review of current best evidence. *J Cutan Med Surg* 2005;8(suppl 4):11-15.
- Thiboutot D. Acné: Hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*. 2004;22:419-428.
- Spironolactone. <http://www.drugs.com/pro/aldactone.html>
- Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P, et al. Effects of sex steroids on skin 5alfareductase activity in vitro. *Obstet Gynecol* 1991;78:103-107.
- Thornycroft IH. Evolution of progestins. Focus on the novel progestin drospirenone. *J Reprod Med* 2002;47:975-980.
- 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 acné vulgaris. *Clin J Wome's Health*. 2001;1:123-131.