

Endocrinología del acné y la unidad pilosebácea

Laura Carolina Camacho-Pérez¹; Juan José Duque-Ramírez²; Paola Hernández-Rúa³; Héctor José Castellanos-Lorduy⁴; Roberto Franco-Vega⁵

RESUMEN

El acné es una enfermedad multifactorial con influencia endocrina. El objetivo de este artículo es presentar las bases fisiopatológicas del acné y sus interacciones con el sistema endocrinológico. Se revisan la importancia de las hormonas tradicionalmente descritas, como la testosterona, la dihidrotestosterona y la insulina, como estímulos tróficos para la glándula sebácea. Así mismo, se explora la influencia de otras hormonas tradicionalmente menos asociadas al acné, como el cortisol, la proopiomelanocortina, la prolactina y la hormona de crecimiento, que han probado influenciar la secreción de sebo por la unidad pilosebácea. Finalmente, se describe la interacción de estos fenómenos fisiopatológicos en entidades como el síndrome de ovario poliquístico, la hiperplasia suprarrenal congénita y el síndrome de Cushing.

PALABRAS CLAVE: Acné; Glándula sebácea; Hiperplasia suprarrenal congénita; Síndrome de Cushing; Síndrome de ovario poliquístico; Testosterona.

1. Dermatóloga, Universidad Nacional de Colombia. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3506-733>
2. Unidad de endocrinología, departamento de medicina interna, Universidad Nacional de Colombia. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8529-7162>
3. Médica General en Hospitalización, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6108-3549>
4. Coordinador, programa curricular de Dermatología, departamento de medicina interna, Universidad Nacional de Colombia. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9789-4148>
5. Unidad de Endocrinología, departamento de medicina interna, Universidad Nacional de Colombia. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9834-9291>

Correspondencia: Laura Carolina Camacho Pérez; **email:** lccamacho29@gmail.com

Recibido: 18/03/20; **aceptado:** 17/05/21

Cómo citar: Camacho, LC; Duque, JJ; Hernández, P; Castellanos, HJ; Franco, R. Endocrinología del acné y la unidad pilosebácea. Rev Asoc Colomb Dermatol. Vol 29(2): abril - junio, 2021, 114-122. DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1299>

Financiación: ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

ENDOCRINOLOGY OF ACNE AND THE PILOSEBACEOUS UNIT

SUMMARY

Acne is a multifactorial disease with endocrine influences. The objective of this paper is to present the pathophysiological bases of acne and its interactions with the endocrine system. The importance of traditionally described hormones such as testosterone, dihydrotestosterone and insulin as trophic stimuli for the sebaceous gland are reviewed. This paper also explores the influence of other hormones traditionally less associated with acne such as cortisol, proopiomelanocortin, prolactin and growth hormone, that have proven to influence sebum secretion by the pilosebaceous unit. Finally, the interaction of these pathophysiological phenomena is described in entities such as polycystic ovary syndrome, congenital adrenal hyperplasia and Cushing syndrome.

KEY WORDS: Acne; Congenital adrenal hyperplasia; Cushing's syndrome; Polycystic ovary syndrome; Sebaceous glands; Testosterone.

INTRODUCCIÓN

El acné es una enfermedad inflamatoria y multifactorial, que afecta hasta un 85% de la población adolescente, caracterizada por la presencia de lesiones polimorfas que incluyen comedones, papulopústulas, quistes y nódulos que se localizan de forma preferencial en áreas con mayor volumen de glándulas sebáceas como el rostro, el pecho y la espalda⁽¹⁻⁴⁾. Así mismo, puede cursar con cicatrices deformantes y tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes^(3, 5, 6).

En la mayoría de los casos, el acné se presenta de forma aislada; sin embargo, en muchas ocasiones, puede ser parte de un complejo sindromático asociado a patologías de origen endocrinológico. Entender las influencias endocrinológicas del acné puede permitir el diagnóstico de síndromes subyacentes y mejorar el abordaje terapéutico de los pacientes.

FISIOPATOLOGÍA

Se han planteado cuatro mecanismos que intervienen en la génesis del acné: la colonización por *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), el incremento en la producción de sebo, la queratinización anormal del infundíbulo del folículo piloso y un estado proinflamatorio con participación de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa; estos eventos no se presentan de forma secuencial y se perpetúan entre sí. Hoy en día es sabido que, en todas las formas de acné, incluidas las formas leves en

las que predomina el componente comedónico, hay un mecanismo proinflamatorio subyacente clave para el desarrollo de la enfermedad^(5, 7, 8).

Se sabe que los andrógenos desempeñan un papel etiopatogénico clave al estimular de forma directa la glándula sebácea, lo que incrementa su tamaño y la producción de sebo^(4, 9-12).

Más allá de la influencia endocrina extrínseca, en la actualidad se considera a la unidad pilosebácea como un órgano endocrino, ya que cuenta con todo el arsenal enzimático para la síntesis y el catabolismo tanto de andrógenos como de otras hormonas esteroideas a partir del colesterol. Esta actividad endocrina incluye la síntesis de la dihidrotestosterona (DHT), andrógeno que posee una actividad hasta cinco veces mayor a la de la testosterona. Dentro de las enzimas claves para la síntesis de andrógenos, se encuentran presentes en la unidad pilosebácea la 3-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, la 17-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y la 5-alfa-reductasa^(4, 7-10, 12-14); por esta razón, la producción de andrógenos cutáneos es independiente de la producción sistémica suprarrenal o gonadal, lo cual explica que, en la mayoría de los casos, no exista un hiperandrogenismo franco asociado con el desarrollo del acné⁽¹⁾. Por otra parte, se ha demostrado que algunos individuos presentan en la unidad pilosebácea, más específicamente en la capa basal y la vaina radicular externa, un incremento o una hipersensibilidad del número de receptores de andrógenos^(7, 9); esto puede aumentar los efectos deletéreos de los andrógenos,

sin que exista un incremento real en la producción^(8, 11, 13). Así mismo, se ha evidenciado que puede existir hiperactividad intrínseca de la 5-alfa-reductasa, lo que resulta en mayores niveles de andrógenos a nivel local⁽⁹⁾. Por otro lado, el exceso de andrógenos disminuye la producción hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que incrementa la fracción de hormona libre en plasma que es la metabólicamente activa^(5, 6, 8, 12, 13).

En la actualidad, se han estudiado nuevos mediadores etiopatogénicos como son la insulina y el IGF-1, los cuales tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad y están mediados por las siguientes acciones sobre la piel:

- Incremento en la síntesis cutánea de andrógenos y mayor biodisponibilidad de DHT⁽⁹⁾.
- Inhibición del factor de transcripción FOXO1, el cual es un inhibidor de la función de los andrógenos. Estos efectos se dan por medio de la vía PI3K/Akt^(1, 2).
- Activación de los receptores PPAR y de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides-1c (SREBP-1c)^(1, 2).
- Incremento en el tamaño de las glándulas sebáceas mediado por IGF-1^(1, 7, 14-16).

Es por esta vía de IGF-1 que el consumo de alimentos con un alto índice glicémico, como los lácteos y las grasas saturadas^(2, 16), se ha visto asociado al aumento de la severidad del acné. Esto está mediado por la desinhibición del FOXO1, con la subsecuente activación del complejo 1 de rapamicina (mTORC1), que a su vez tiene un papel protagónico en la regulación de la síntesis de proteínas, lípidos y crecimiento celular, así como en la facilitación del depósito de triglicéridos debido a que incrementa la lipogénesis y la adipogénesis^(1, 2). La acción de este factor conduce a la estimulación de SREBP-1c, que genera la producción de un sebo rico en triglicéridos^(2, 7, 13, 17).

También se ha evidenciado que la activación de la vía mTORC1 se asocia a un incremento del estrés oxidativo tisular dado por la presencia de especies reactivas de oxígeno, inflamación y migración de leucocitos, principalmente neutrófilos, linfocitos T CD4, CD8 y macrófagos^(1, 2, 9).

Los cambios del sebo favorecen el sobrecrecimiento de *C. acnes* e incrementan la presencia de ácidos grasos libres por acción de las lipasas bacterianas, lo cual pro-

duce una respuesta inmunitaria proinflamatoria con activación de los receptores tipo Toll 2, estimulación del inflamósoma y liberación de IL-1B.

Finalmente, en respuesta a todos estos mecanismos, los queratinocitos presentan una proliferación anormal, que lleva a hiperqueratinización del folículo y formación de microcomedones.

Con respecto al papel que desempeña la hormona del crecimiento (GH) en el desarrollo del acné, este incrementa los niveles sistémicos de IGF-1 y 2^(7, 9, 10). Adicionalmente, en estudios de piel humana se ha encontrado la presencia de mRNA de GH, lo que sugiere una expresión y regulación *in situ*⁽¹⁸⁾. Esta producción local de GH se acompaña de la expresión local de receptores en todas las capas de la epidermis, siendo particularmente abundantes en fibroblastos y glándulas sebáceas⁽¹⁹⁾. Se propone que el rol local de la GH consiste en la diferenciación de sebocitos y la conversión de testosterona a DHT^(14, 20, 21).

Estudios recientes apuntan a otras hormonas peptídicas, antes insospechadas, como la prolactina, como agentes fisiopatológicos del acné^(22, 23). Al igual que con la GH, con PCR se ha demostrado la expresión de genes de prolactina dentro de la unidad pilosebácea, así como la expresión de receptores de prolactina en queratinocitos en diferentes modelos *in vitro*. En resumen, la prolactina (tanto la forma hipofisaria como la sintetizada localmente) tiene un rol favorecedor de seborrea^(22, 23).

Así mismo, las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal son reconocidas por su capacidad de estimular de forma directa los sebocitos. Se ha demostrado que la hormona hipotalámica CRH (hormona liberadora de ATCH) puede interactuar directamente con los sebocitos gracias a la expresión en estas células de receptores de CRH⁽¹⁴⁾, evidenciándose estimulación *in vitro* de la producción de sebo^(24, 25). Adicionalmente, la CRH puede estimular la expresión de interleucinas (IL) inflamatorias en la piel (IL-6 e IL-8) y aumentar la expresión de β 3-hidroxiesteroide-deshidrogenasa/ Δ 5-4 isomerasa, lo cual reforzaría este vínculo fisiopatológico⁽²⁴⁾.

Del mismo eje corticotropo se conoce la acción de los derivados de la proopiomelanocortina (POMC), ya que los sebocitos expresan receptores de melanocortina 1, 2 y 5, cuya acción es promover la diferenciación de estas células y estimular la síntesis de lípidos^(14, 26).

De forma interesante, se ha estudiado el efecto de la isotretinoína en la función de las hormonas hipofisarias y se ha demostrado que esta, después de tres meses de tratamiento en dosis altas, inhibe de forma significativa los ejes gonadotropo (con disminución de LH y testosterona), corticotropo (con disminución de ACTH y cortisol), lactotropo (con disminución de prolactina) y somatotropo ^(27, 28).

La **tabla 1** y la **figura 1** resumen los mecanismos fisiopatológicos antes mencionados.

A continuación, se mencionan las endocrinopatías más frecuentemente asociadas al desarrollo de acné.

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las patologías endocrinas más comunes, que afecta cerca del 6%-10% de la población femenina en edad reproductiva ⁽²⁹⁻³¹⁾. Se caracteriza por hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y ovarios de morfología poliquística ⁽³²⁾.

Dentro de la patogénesis desempeña un papel primordial el incremento de liberación de pulsos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la cual estimula la hipófisis anterior para que libere principalmente hormona luteinizante (LH); esta última estimula las células de la teca del ovario y produce un aumento en la síntesis de andrógenos; sin embargo, también se ha evidenciado que existe un incremento en la actividad de la 5-alfa-reductasa tipo II de los folículos pilosos y un incremento en la sensibilidad de los receptores de andrógenos; todo esto tiene un papel en el desarrollo del acné en las pacientes con SOP ⁽³³⁾.

El hiperandrogenismo de las pacientes con SOP se hace clínicamente evidente por la presencia de hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgenética y, en ocasiones, acantosis *nigricans* ⁽³³⁻³⁶⁾.

Hay que recordar que cerca del 60% de los pacientes con SOP presentan resistencia a la insulina e hiperinsulinismo concomitante, lo que favorece la secreción de andrógenos al estimular las células de la teca; además, inhibe la producción hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que favorece que haya más testosterona libre ⁽³³⁾.

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos del acné desde el punto de vista endocrino

| Mecanismos hormonales implicados en el acné | |
|---|---|
| Hiperandrogenemia | <ul style="list-style-type: none"> • Incremento en el tamaño y la producción de las glándulas sebáceas • Disminución de la globulina transportadora de esteroides sexuales |
| Hiperinsulinemia | <ul style="list-style-type: none"> • Estímulo de las células de la teca ováricas • Incremento de andrógenos circulantes • Incremento en los niveles de IGF-1 • Activación compleja mTORC1 • Producción de sebo rico en triglicéridos |
| Hipercortisolismo | <ul style="list-style-type: none"> • Incremento en la producción de sebo • Producción de intereleucinas proinflamatorias • Expresión de enzimas esteroidogénicas en la piel |
| Otras hormonas relacionadas | <ul style="list-style-type: none"> • Prolactina • Hormona del crecimiento • Proopiomelanocortina |

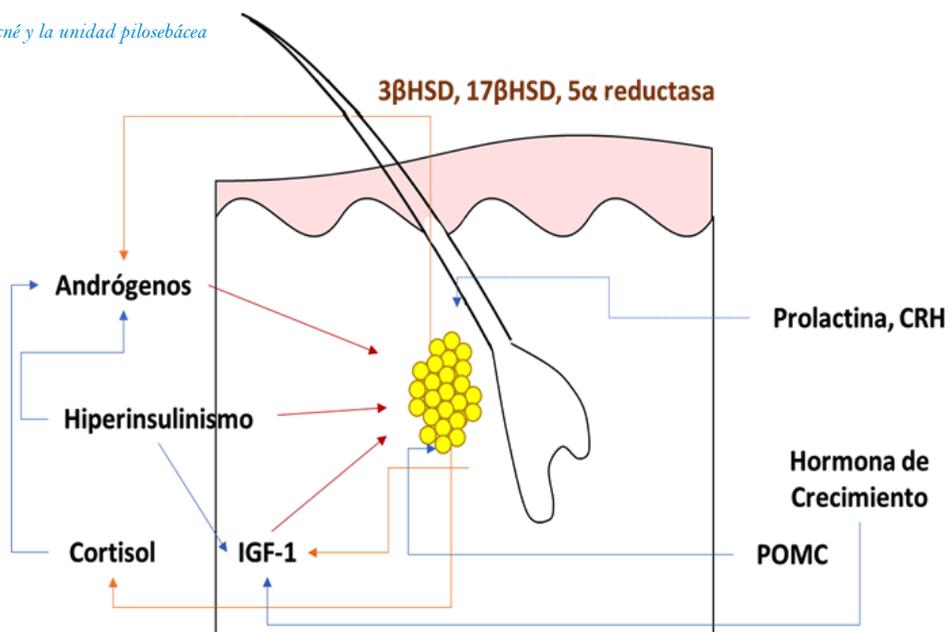


Figura 1. La glándula pilosebácea es estimulada por diferentes mecanismos que incluyen: los ejes hormonales, la acción local de enzimas que facilitan la producción de andrógenos cutáneos, la vía del IGF-1 y POMC, facilitando la producción de sebo y un estado inflamatorio que se plantean como mecanismos fisiopatológicos del acné sumados a la acción del C. acnes.

3βHSD: 3-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa
 17βHSD: 17-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa
 5α reductasa: 5-alfa-reductasa
 IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina-1
 CRH: hormona liberadora de hormona corticotropina
 POMC: derivados de la proopiomelanocortina

Es importante reconocer que el desarrollo de acné se reporta hasta en un 94% de los casos⁽³⁴⁾; de igual modo, de las mujeres con acné moderado a severo que se estudian para SOP, entre el 17% y el 39% cumplen criterios diagnósticos para dicho síndrome^(10, 33, 37).

El compromiso por acné afecta principalmente la cara, el cuello, el pecho y la porción superior de la espalda y generalmente es refractario a la terapia convencional tópica y sistémica, por lo que el manejo ideal son los anticonceptivos orales asociados o no a espironolac-

tona (**tabla 2**)^(35, 38). En casos en los que haya contraindicación para la terapia antiandrogénica, la isotretinoína puede ser una buena opción, ya que además de sus efectos sobre el folículo piloso, también hay evidencia que apunta a una disminución en los niveles séricos de IGF-1, disminución de la resistencia a la insulina con incremento en los niveles de adipocinas circulantes como la adiponectina, lo que se traduce en una modulación de los componentes hormonales relacionados con el acné^(3, 15, 39).

Tabla 2. Tipos de terapias utilizadas en acné androgénico

| Opciones terapéuticas |
|--|
| Anticonceptivos orales con progestágeno antiandrogénico |
| Espironolactona (siempre asociada a un método de planificación) |
| Isotretinoína (como manejo complementario o en contraindicación de las otras opciones) |
| No se recomienda el uso de finasteride, dutasteride o flutamida para el manejo del acné hormonal |

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Trastorno que se caracteriza por el exceso de andrógenos suprarrenales, secundario a algún déficit enzimático en la vía de la esteroidogénesis. La forma más común es la deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa (CYP21A2), lo que resulta en una inhabilidad para formar cortisol y aldosterona. Cuando el déficit enzimático es completo, resulta en virilización de recién nacidas femeninas y crisis “perdedoras de sal” potencialmente mortales. La forma no clásica (mucho más común y a veces no diagnosticada) se produce por el defecto parcial de la enzima, lo que resulta en una producción inadecuada de mineralocorticoides y glucocorticoides, pero suficientes para prevenir los trastornos hidroelectrolíticos y la virilización ⁽⁴⁰⁾. Estos pacientes presentan hiperandrogenismo, lo que en mujeres se asocia a un fenotipo similar al del SOP (hirsutismo, alteraciones del ciclo e infertilidad) y en varones a un fenotipo menos marcado que incluye alopecia androgénica, acné y talla baja ^(40, 41).

El acné se reporta en hasta un tercio de las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita, y se caracteriza por persistir hasta la edad adulta, lo cual lo diferencia del acné que acompaña a otros trastornos asociados con hiperandrogenismo ⁽⁴²⁾.

Por lo tanto, se recomienda realizar tamizaje con medición de 17-hidroxiprogesterona en toda paciente que se sospeche SOP.

OBESIDAD

La dieta occidental se asocia a un incremento en el depósito de grasa corporal, lo cual se refleja en un aumento del índice de masa corporal (IMC). Una característica importante de la alimentación occidental es su contenido de carbohidratos simples, los cuales poseen un alto índice glicémico que es factor insulino-trópico; por esta razón, se ha planteado una relación directa entre el desarrollo de acné y el incremento en el IMC ^(6, 43). Dentro de los mecanismos fisiopatológicos sobresalen el estado de hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina, puesto que generan un aumento en los niveles de IGF-1, estimulando de esta forma la vía del mTORC1 (previamente explicada) ⁽⁴³⁾; sin embargo, hasta la fecha, no existen recomendaciones específicas sobre las restricciones dietarias en los pacientes con acné ⁽⁴⁴⁾. Llama la atención que, a pesar de que hay plausibilidad biológica clara que respalda la presencia de una relación directamente proporcional entre ambas entidades (obesidad y acné), un estudio realizado en Tel Aviv con 600.404 adolescentes encontró que el incremento del IMC se asociaba a un menor riesgo de desarrollo de acné y que esto podría sustentarse debido al incremento en la transformación de andrógenos a estrógenos por parte de la actividad de la aromatasasa del tejido adiposo. Otros reportes, por su parte, indican que en pacientes obesos existe una disminución de la actividad de la 5-alfa-reductasa tipo II, lo que genera una disminución en los niveles de DHT circulante ⁽⁴⁵⁾; sin embargo, debido a los hallazgos contradictorios hasta la fecha, no puede plantearse una relación causal entre obesidad y acné.

Puntos clave

- El acné tiene una base fisiopatológica compleja donde ciertos ejes endocrinos tienen un papel fundamental
 - La unidad pilosebácea hoy en día es considerada un órgano endocrino capaz de sintetizar hormonas a nivel local debido a que cuenta con todo el arsenal enzimático necesario.
 - Si bien la mayoría de pacientes no tendrán una enfermedad subyacente; se deben sospechar patologías endocrinas asociadas en pacientes que se presenten con acné asociado a irregularidad menstrual, seborrea, hirsutismo, galactorrea, virilización y/o alopecia.
 - La insulina y el IGF-1 cada vez más demuestran un papel protagónico en la conexión entre el desarrollo de acné y el consumo de alimentos con alto índice glicémico o lácteos.
-

HIPERCORTISOLISMO

El síndrome de Cushing es una condición en la cual hay un aumento en los niveles sanguíneos de glucocorticoides y, por tanto, una exposición tisular excesiva a estos, la cual puede afectar a ambos sexos ⁽⁴⁶⁾; sus causas se pueden dividir en:

- Independientes de ACTH: iatrogénica (la más común) y adenomas adrenocorticales; en estos, el incremento de la secreción de cortisol suprime la hormona corticotropa y la secreción de ACTH ^(30, 47, 48).
- Dependientes de ACTH: enfermedad de Cushing (secreción aumentada de ACTH por la hipófisis), producción de ACTH ectópica o secreción ectópica de CRH ⁽³⁰⁾. El incremento de secreción de ACTH genera hiperplasia adrenocortical e hipersecreción de cortisol ^(47, 48).

En la práctica clínica, se documenta que el uso de glucocorticoides tópicos o sistémicos se asocia a erupciones acneiformes, lo que sugiere que el cortisol tiene efecto en la glándula sebácea y estimula la proliferación y diferenciación de los sebocitos, además de ser un mediador proinflamatorio ^(49, 50).

El síndrome de Cushing, además del efecto del cortisol, también se relaciona con niveles anormales de CRH y ACTH, lo que se traduce en crecimiento de la glándula sebácea, promoción de la lipogénesis, incremento en la producción de sebo y de los niveles de testosterona (previamente explicado) ⁽⁴⁹⁾.

Clínicamente, el síndrome de Cushing se caracteriza por la presencia de eritema facial, cara de luna llena, acné, obesidad centrípeta, acantosis *nigricans*, estrías en flancos y acúmulo de grasa en la región cervical y dorsal (joroba de Búfalo) ⁽⁵¹⁾.

El acné en el síndrome de Cushing se caracteriza por lesiones monomorfas y rara vez se evidencian comedones, encontrándose predominio de las papulopústulas perifoliculares producidas por la hiperqueratosis del folículo, que se ubican en la cara, el pecho y la espalda y, en algunos casos, dan un aspecto “rosaceiforme”. Es importante recalcar que la severidad de los síntomas está íntimamente relacionada con la potencia del esteroide recibido en los casos de Cushing iatrogénico. Siempre se debe realizar un desescalamiento progresivo en pacientes con exposiciones crónicas, no solo por el riesgo de crisis suprarrenal, sino por el po-

sible empeoramiento del compromiso cutáneo por un efecto de rebote ⁽⁵¹⁾.

CONCLUSIONES

La unidad pilosebácea es un órgano endocrino que interactúa con múltiples ejes endocrinos tradicionales. Entender la fisiopatología endocrina del acné puede permitir la identificación correcta de pacientes con patologías subyacentes o prevenir el riesgo de acné en pacientes con endocrinopatías conocidas.

El mayor factor asociado al acné es el hiperandrogenismo; sin embargo, el exceso de otras hormonas puede asociarse a formas más severas o a mayor duración de la enfermedad. Es importante tener en cuenta que el acné puede ser una de las primeras manifestaciones clínicas de trastornos endocrinos; por lo tanto, en los casos que existan pacientes refractarios al tratamiento convencional o que se asocien a otros signos clínicos de hiperandrogenismo, se debe hacer una exhaustiva anamnesis y examen físico que permitan orientar hacia la etiología de los síntomas.

REFERENCIAS

1. Plewig G, Melnik B, Chen W. Pilosebaceous Follicles: Structure, Biochemistry, and Function. En: Plewig and Kligman's Acne and Rosacea. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 1-34. Disponible en: <https://bit.ly/2S7OW9k>
2. Melnik BC. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. Clin Dermatol. 2018;36(1):29-40. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.006>
3. Soyuduru G, Özsoy Adışen E, Kadioğlu Özer I, Aksakal AB. The effect of isotretinoin on insulin resistance and adipocytokine levels in acne vulgaris patients. Turkish J Med. 2019;49:238-44. Disponible en: <https://bit.ly/3fUgiso>
4. Bosanac SS, Trivedi M, Clark AK, Sivamani RK, Larsen LN. Progestins and acne vulgaris: A review. Dermatol Online J. 2018;24(5):1-6. Disponible en: <https://bit.ly/2SXsobj>
5. Bologna J, Schaffer J, Lorenzo C. Dermatology. 4.a edición. Elsevier; 2017. p. 588-603.
6. Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. J Am Acad Dermatol. 2019;80(6):1497-506. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.062>

7. Alexis, Andrew F; Harper, J.C; Tan J. Acne and Rosacea: Applying Emerging Science to Improve Outcomes. *Sem Cutan Med Surg.* 2018;37:60-2. Disponible en: <https://bit.ly/3uYpD6X>
8. Schmidt TH, Shinkai K. Evidence-based approach to cutaneous hyperandrogenism in women. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):672-90. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.026>
9. Bagatin E, Freitas THP De, Rivitti-Machado MC, Ribeiro BM, Nunes S, Rocha MAD Da. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol.* 2019;94(1):62-75. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198203>
10. Franik G, Bizon A, Wloch S, Kowalczyk K, Biernacka-Bartnik A, Madej P. Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(14):4411-8. https://doi.org/10.26355/eurrev_201807_15491
11. Kumtornrut C, Yamauchi T, Koike S, Aiba S, Yamasaki K. Androgens modulate keratinocyte differentiation indirectly through enhancing growth factor production from dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 2019;93(3):150-8. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.01.007>
12. Montoya de Bayona LS. La importancia de los andrógenos en el acné. *MedUnab.* 2002;5(14):100-8. Disponible en: <https://bit.ly/3cmyoRz>
13. Ju Q, Tao T, Hu T, Karadağ AS, Al-Khuzaei S, Chen W. Sex hormones and acne. *Clin Dermatol.* 2017;35(2):130-7. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.004>
14. Szöllösi A, Oláh A, Bíró T, Tóth B. Recent advances in the endocrinology of the sebaceous gland. *Dermatoendocrinol.* 2018;9(1):e1361576. <http://doi.org/10.1080/19381980.2017.1361576>
15. Acmaz G, Cınar L, Acmaz B, Aksoy H, Kafadar YT, Madendag Y, et al. The Effects of Oral Isotretinoin in Women with Acne and Polycystic Ovary Syndrome. *Biomed Res Int.* 2019;2019:1-5. <https://doi.org/10.1155/2019/2513067>
16. Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Bouloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(5):812-9. <https://doi.org/10.1111/jdv.14820>
17. Hirt PA, Castillo DE, Yosipovitch G, Keri JE. Skin changes in the obese patient. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(5):1037-57. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.070>
18. Slominski A, Malarkey WB, Wortsman J, Asa SL, Carlson A. Human skin expresses growth hormone but not the prolactin gene. *J Lab Clin Med.* 2000;136(6):476-81. <http://doi.org/10.1067/mlc.2000.110605>
19. Oakes SR, Haynes KM, Waters MJ, Herington AC, Werther GA. Demonstration and localization of growth hormone receptor in human skin and skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(5):1368-73. <http://doi.org/10.1210/jcem.75.5.1430099>
20. Elsaie M. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:241-8. <https://doi.org/10.2147/CCID.S114830>
21. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem.* 2011;44(13):1035-40. <http://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.06.984>
22. Langan EA, Hinde E, Paus R. Prolactin as a candidate sebotrop(h)ic hormone? *Exp Dermatol.* 2018;27(7):729-36. <http://doi.org/10.1111/exd.13545>
23. Clayton RW, Langan EA, Ansell DM, de Vos IJHM, Göbel K, Schneider MR, et al. Neuroendocrinology and neurobiology of sebaceous glands. *Biol Rev.* 2020;95(3):592-624. <https://doi.org/10.1111/brv.12579>
24. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, et al. Corticotropin-releasing hormone: An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(10):7148-53. <http://doi.org/10.1073/pnas.102180999>
25. Slominski A, Pisarchik A, Tobin DJ, Mazurkiewicz JE, Wortsman J. Differential Expression of a Cutaneous Corticotropin-Releasing Hormone System. *Endocrinology.* 2004;145(2):941-50. <http://doi.org/10.1210/en.2003-0851>
26. Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, Li WH, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and sebo-genesis. *Ann New York Acad Sci.* 2003;994:154-61. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb03175.x>
27. Karadağ AS, Takci Z, Ertugrul DT, Bilgili SG, Balahoroglu R, Takir M. The effect of different doses of isotretinoin on pituitary hormones. *Dermatology.* 2015;230(4):354-9. <http://doi.org/10.1159/000375370>
28. Melnik B. Isotretinoin and FoxO1. *Dermatoendocrinol.* 2011;3(3):141-65. <https://doi.org/10.4161/derm.15331>
29. Morris S, Grover S, Sabin MA. What does a diagnostic label of 'polycystic ovary syndrome' really mean in adolescence? a review of current practice recommendations. *Clin Obes.* 2016;6(1):1-18. <http://doi.org/10.1111/cob.12123>

30. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2012;27(1):14-24. <http://doi.org/10.1093/humrep/der396>
31. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(6):376-89. <http://doi.org/10.1159/000375530>
32. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487-525. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1018>
33. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:847.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.007>
34. Pace JL. Acne - a potential skin marker of internal disease. *Clin Dermatol.* 2015;33(5):572-8. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.05.010>
35. Feng J, Guo Y, Ma L, Xing J, Sun R, Zhu W. Prevalence of dermatologic manifestations and metabolic biomarkers in women with polycystic ovary syndrome in north China. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(3):511-7. <http://doi.org/10.1111/jocd.12387>
36. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467-520. <http://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
37. Buzney E, Sheu J, Buzney C, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists: Part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):859.e1-859.e15. <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.009>
38. Miyachi Y. Pathophysiology and diagnosis of Cushing's syndrome. *Biomed Pharmacother* 2000;54(Suppl 1):113s-7s. [http://doi.org/10.1016/s0753-3322\(00\)80026-8](http://doi.org/10.1016/s0753-3322(00)80026-8)
39. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management Best Practice and Research: Clin Obstet Gynecol. 2016;37:98-118. <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003>
40. Livadas S, Bothou C. Management of the Female With Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH): A Patient-Oriented Approach. *Front Endocrinol.* 2019;10:366. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00366>
41. Dessinioti C, Katsambas AD. Congenital Adrenal Hyperplasia and Acne in the Male Patients. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(2):87-91. http://doi.org/10.1007/978-3-540-69375-8_31
42. Trakakis E, Papadavid E, Dalamaga M, Koumaki D, Stavrianeas N, Rigopoulos D, et al. Prevalence of non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Greek women with acne: a hospital-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(11):1448-51. <http://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04613.x>
43. Melnik B, John S, Plewig G. Acne: Risk Indicator for Increased Body Mass Index and Insulin Resistance. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(6):644-9. <http://doi.org/10.2340/00015555-1677>
44. 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):945-973.e33. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>
45. Snast I, Dalal A, Twig G, Astman N, Kedem R, Levin D, et al. Acne and obesity: A nationwide study of 600,404 adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):723-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.04.009>
46. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2015;386(9996):913-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61375-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61375-1)
47. Stewart P, Newell J. The adrenal cortex. En: Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H. *Williams Textbook of Endocrinology.* 13.a edición. Elsevier; 2015.p. 489-555. Disponible en: <https://bit.ly/2TALbt9>
48. Gardner D, Shoback D. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology.* 9.a edición. McGraw-Hill; 2011.
49. Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and Systemic Disease. *Med Clin North Am.* 2009;93(6):1161-81. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2009.08.008>
50. Stratakis CA. Skin manifestations of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(3):283-6. <http://doi.org/10.1007/s11154-016-9399-3>
51. Nguyen HL, Tollefson MM. Endocrine disorders and hormonal therapy for adolescent acne. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(4):455-65. <http://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000515>