

Manejo dermatológico

Dr. Francisco González Otero

Médico Especialista en Dermatología. Hospital de Clínicas Caracas

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) con frecuencia presentan manifestaciones cutáneas, unas relacionadas con el hiperandrogenismo tales como el hirsutismo, acné, seborrea y menos frecuentemente alopecia y otras como la acantosis nigricans relacionada a la resistencia a la insulina (RI) (1). El hirsutismo y la acantosis nigricans (AN) como expresión del hiperandrogenismo, junto a la obesidad son expresiones de RI (2).

El tratamiento de las pacientes con SOP debe ser integral con participación del ginecólogo, endocrinólogo y cuando hay manifestaciones cutáneas el dermatólogo.

La unidad blanco de los andrógenos en piel es la unidad pilo-sebácea y las manifestaciones clínicas dermatológicas están relacionadas con el estímulo exagerado de los andrógenos en las pacientes con SOP

La piel y los folículos pilosos contienen receptores para los andrógenos y los estrógenos. La unidad pilosebácea tiene dotación enzimática suficiente para convertir la deshidroepiandrosterona (DHEA), la androstenediona (A) y la testosterona (T) en dihidrotestosterona (DHT) y de transformar la androstendiona en estrona (E1). La actividad de la unidad pilosebácea refleja el equilibrio existente entre las influencias androgénicas y las estrogénicas respectivamente. De esta manera, cualquier incremento de la oferta local de DHT estimulará la transformación de los folículos vellosos en terminales.

Cada paciente debe ser tratado en forma individual y si bien el tratamiento hormonal es utilizado en la mayoría de los casos, cuando las manifestaciones cutáneas son leves, suele ser suficiente el tratamiento no hormonal para el control tanto del hirsutismo, como el acné, la alopecia o la seborrea.

1. Hirsutismo

Se define como el crecimiento excesivo del vello corporal terminal con un patrón de distribución masculino; se distribuye en áreas anatómicas donde el desarrollo de los folículos depende de la estimulación androgénica, tales como labio superior, mentón, areola, pecho, espalda, región sacra y abdomen inferior. Hirsutismo es la manifestación cutánea más frecuente en pacientes con SOP y se considera el síntoma cardinal por exceso de andrógenos.

Supresencia en la mujer sugiere hiperandrogenismo; las mujeres con SOP presentan hirsutismo hasta en el 60 % de los casos (3).

La expresión clínica se debe al aumento en la actividad de la 5 α -reductasa a nivel del folículo piloso estimulada por andrógenos, insulina y factor de crecimiento similar a la insulina (4,5).

Para la evaluación del hirsutismo se usa la escala recomendada por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva que es una modificación de la de Ferriman y Gallwey (6), tomando en consideración la variabilidad étnica (7,8), y se le clasifica en leve, moderado y grave (6,9).

El tratamiento del hirsutismo debe abordarse desde 3 puntos de vista: tratamiento sistémico, tópico y cosmético (10).

Tratamiento sistémico: Múltiples son las alternativas que se disponen para el control del hirsutismo en pacientes con SOP.

a) Anticonceptivo combinados orales (ACO): constituyen el tratamiento de primera línea para el hirsutismo. Si bien algunos trabajos reportan el beneficio del acetato de ciproterona (ACP) cuando se compara con placebo o desogestrel/EE y drospirenona (11), una revisión de Cochrane

señala que si bien ACP es superior a placebo, no es más efectivo que ketoconazol, espironolactona, flutamida, finasteride, o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (12). Los estudios comparativos de diferentes ACO no muestran diferencias en cuanto a su eficacia en el tratamiento del hirsutismo (13,14). Actualmente se recomienda el uso de ACO que contengan baja dosis de etinil estradiol (EE) y progestinas sintéticas con efectos antiandrogénicos (15). Los ensayos muestran un efecto beneficioso sobre el hirsutismo partir de los 6 meses de uso (16).

- b) Espironolactona: está indicada en hiperandrogenismo de origen ovárico (SOP), la dosis más utilizada es de 100-200 mg/día, por vía oral y mejora los resultados al administrarse en combinación con anticonceptivos orales (17). Algunos autores sugieren el uso combinado de ACO con espironolactona, en estos casos debemos tomar en cuenta que cuando se utiliza el ACO EE+ 3mg de drospirinona, (un progestágeno sintético análogo de la espironolactona que posee actividad antiandrogénica y antiminerlocorticoide), estamos aportando con este ACO una dosis equivalente a 25 mg de espironolactona (15,18).
- c) Flutamida se indica principalmente en el hiperandrogenismo funcional ovárico y en el hirsutismo idiopático; actúa como un antiandrógeno puro (1,19). Ha demostrado ser eficaz en casos de hirsutismo moderado a grave con respuesta rápida y en cuatro de cada 5 pacientes que no responden a espironolactona o dexametasona (20). La dosis es de 250 mg/día por vía oral. Dosis mayores deben ser manejadas por el especialista.
- d) Finasteride: indicado principalmente en casos de hirsutismo idiopático en pacientes que no toleran o no aceptan otras opciones terapéuticas, a dosis de 5 mg/día por vía oral. Se aconseja asociarlo con ACO (21).

Estas 2 últimas alternativas terapéuticas son drogas de segunda elección.

Tratamiento tópico

Eflornitina: clorhidrato de eflornitina al 13,9 % en crema actúa como un inhibidor irreversible de la ornitina-decarboxilasa, enzima esencial para la división celular rápida en el folículo pilo sebáceo. Tratamiento tópico, indicado principalmente en el hirsutismo facial y para evitar los efectos adversos

de otros tratamientos sistémicos (22). Un trabajo que incluyó 594 pacientes reportó una disminución de aproximadamente el 25 % del vello y combinada con láser fue más eficaz que el láser solo (23). Efectos adversos locales como ardor y sensación de hormigueo pueden presentarse. No disponible en Venezuela.

Medidas cosméticas

Las medidas cosméticas tienen su indicación en el tratamiento del hirsutismo relacionado a SOP como terapia complementaria. Entre los más utilizados y eficaces tenemos la depilación láser (24). Cada vez más la depilación láser se considera como uno de los pilares del tratamiento de hirsutismo, pero si bien hay mucha experiencia en su uso existen pocos estudios en la población portadora de SOP; sin embargo, todos los estudios coinciden en que la depilación láser es útil y puede reducir la carga emocional y aumentar la calidad de vida de pacientes con SOP afectados por el hirsutismo (15,24,25). Debemos señalar que la depilación láser es más eficaz en el pelo pigmentado; si bien los efectos adversos no son muy frecuentes, estos incluyen: dolor, edema, enrojecimiento, e híper o hipo pigmentación pos inflamatoria.

Se puede suponer que la combinación de tratamiento hormonal combinado con la depilación láser puede optimizar el control del hirsutismo en pacientes con SOP, pero esto no se ha estudiado, excepto un solo reporte sobre la combinación con metformina (26).

2. Seborrea

Se define como hiperproducción de sebo, cuya expresión clínica es variable, desde la presencia de un cutis brillante, pitiriasis sicca en cuero cabelludo (caspa), hasta la presencia de escamo costras untuosas amarillentas sobre base eritematosa que se localiza en las áreas seboreicas dando lugar a la dermatitis seboreica.

La dermatitis seboreica es una compleja enfermedad en la cual la etiopatogenia no está completamente esclarecida; se han involucrado diferentes factores tales como la levadura *malassezia*, las hormonas, siendo los andrógenos los más importantes (27), los niveles de sebo, aunque no siempre están asociados con su hipersecreción (28), factores inmunológicos, neurogénicos y externos, por ello en las pacientes portadoras del virus de inmunodeficiencia humano (28), enfermedad de

Parkinson (29) o expuestos a stress y el sol empeoran.

La levadura malassezia parece provocar una respuesta inmune no específica que comienza la cascada de cambios en la piel que se producen en la dermatitis seborreica. Malassezia es un componente normal de la flora de la piel, pero en personas con dermatitis seborreica, la levadura invade el estrato córneo, y se produce la liberación de lipasas que dan lugar a la formación de ácidos grasos libres y el proceso inflamatorio se inicia, originando la hiperproliferación del estrato córneo y por lo tanto la descamación así como la diferenciación incompleta de los corneocitos, alterándose la función de barrera del estrato córneo, favoreciendo una mayor penetración de malassezia con aumento en la pérdida transepidérmica de agua (30).

La dermatitis seborreica se localiza predominantemente en donde la densidad de las glándulas sebáceas es mayor, “áreas seborreicas”, tales como cuero cabelludo, región centro-facial, cejas, región centro coporal y también puede afectar axilas y región inguinal.

Tratamiento tópico

El tratamiento se adecua a la zona afectada, pero en forma general y recordando que es una enfermedad crónica, podemos señalar como los más utilizados:

- a) Champús: se utilizan en todos los grados de severidad, sobre todo en cuero cabelludo, los que contienen piritionato de zinc, alquitran de hulla, queratolíticos con ácido salicílico y sobre todo los que disminuyen la carga de malassezia como el ketoconazol, ciclopiroxolamina o sulfuro de selenio (30-31); en otras áreas, si se utilizan, debe monitorearse la irritación, lo que limita su uso.
- b) Esteroides Tópicos: para el control de la inflamación y en los brotes utilizamos por tiempo limitado esteroides tópicos de baja potencia adecuados a la zona afectada, con el conocimiento de un uso racional y controlado en una enfermedad crónica, debido a sus efectos adversos potenciales (28,30).
- c) Antimicóticos tópicos azólicos: se pueden utilizar en cara, sobre todo después de haber controlado la fase aguda con esteroides tópicos; pueden ser útiles en los tratamientos más prolongados (28, 30,31).
- d) Inhibidores de la calcineurina: se pueden utilizar en cara y áreas intertriginosas, sobre todo el pimecrolimus, se indican después de

haber controlado la fase aguda con esteroides tópicos; pueden ser útiles en los tratamientos más prolongados (30-33).

- e) Otras alternativas: han sido reportadas como eficaces el succinato o gluconato de litio al 8 % en ungüento (34) y la fototerapia (35).

Tratamiento sistémico

Se indicará en aquellas situaciones en las formas severas y en las formas refractarias a tratamiento tópico, estas modalidades terapéuticas son complementarias al tratamiento tópico sobre todo al inicio del tratamiento (30).

- a) Antiandrógenos: están indicados en el hiperandrogenismo por SOP
- b) Antimicóticos sistémicos: han resultado eficaces en el control de la dermatitis seborreica, tomando en consideración los potenciales efectos adversos con su uso prolongado; ketoconazol, sertaconazol, itraconazol han sido utilizados con buenos resultados (36-39).
- c) Bajas dosis de Isotretinoin pueden ser utilizadas en casos severos y recalcitrantes (40).

3. Acné

Es una enfermedad multifactorial que afecta al folículo pilo sebáceo. Tiene diferentes expresiones clínicas y en su etiopatogenia debemos considerar la interacción de los siguientes factores: 1) hipersecreción de sebo, 2), queratinización folicular anormal, 3) Propionobacterium acné, 4) inflamación; todos estos eventos ocurren en un paciente con un influjo hormonal androgénico importante, con predisposición genética de carácter poligénico así como por diversos factores exógenos.

La enzima 5a-reductasa juega un papel activo en los efectos locales de andrógenos, dos isoenzimas de la 5a-reductasa tipo 1 y 2 explican los diferentes efectos dermatológicos de andrógenos. La isoenzima tipo 1 se encuentra en las glándulas sebáceas y tipo 2 en los folículos pilosos. Más que los niveles séricos de andrógenos, la sensibilidad de los receptores de andrógenos y los niveles locales de los andrógenos juegan un papel significativo. La presentación clínica de las mujeres con hiperandrogenismo varía dependiendo de la actividad de estas isoenzimas, la tipo 1 predomina en el acné y la tipo 2 en el hirsutismo (4). Como hemos visto anteriormente los niveles de insulina y la obesidad tienen papel

importante en los niveles de los andrógenos.

Se sospecha que una mujer con acné presente anormalidad endocrina cuando 1) Tenga un inicio del acné en forma abrupta, sobre todo con predominio de lesiones inflamatorias, 2) cuando existan fallas en la respuesta con la terapia convencional, 3) cuando se presenta una paciente con acné con otros signos de hiperandrogenismo (1).

En estudios realizados en mujeres, entre el 19 % a 37 % de los pacientes con acné moderado a severo cumple los criterios para SOP (41-42). En estas pacientes se deben realizar pruebas complementarias específicas, como la ecografía, perfil androgénico y/o valores de insulina.

Si bien los ACO han demostrado su eficacia en el tratamiento del acné en SOP (43), el tratamiento dermatológico es indispensable en la mayoría de los casos.

La estrategia terapéutica del acné en la mujer va dirigida al control de los factores etiopatogénicos

Tratamiento tópico

a) Retinoides tópicos: actúan sobre la queratinización anormal, la proliferación celular y también tiene efecto antiinflamatorio; su indicación primordial es el acné comedónico.

Los más utilizados son: ácido retinoico en concentraciones del 0,025 % al 0,1 %, adapalene, e isotretinoína tópica (1,44,45).

b) Antibióticos tópicos: se utilizan con fin de controlar al propionobacterium acnés en el infrainfundíbulo. El más utilizados es la Clindamicina al 1 % (1) y recientemente fue aprobada la dapsona tópica (46).

c) Peróxido de benzoilo: se utiliza en concentraciones del 2,5 % al 10 % actúa como antiinflamatorio y antibacteriano por sus efectos sobre *propionobacterium acnés*; su indicación primordial es el acné inflamatorio leve y moderado. Puede combinarse con otros tratamientos tópicos (algunos de ellos disponibles en presentaciones comerciales) y en las formas más severas con tratamiento sistémico (1,44).

La mayor eficacia se obtuvo con el uso el tratamiento tópico: retinoides, peróxido de benzoilo y ácido azelaico, así como con las combinaciones de retinoide y peróxido de benzoilo (45).

Los antibióticos tópicos y el peróxido de benzoilo se utilizan en acné inflamatorio ya sea como monoterapia o preferiblemente combinado con tratamientos

sistémicos en las formas moderadas a severas. El ácido azelaico ha sido reportado como eficaz y puede ser considerado su uso en embarazadas (47).

La irritación cutánea es el efecto adverso que puede presentarse con el uso de los retinoides y peróxido de benzoilo.

Tratamiento sistémico

a) Antibióticos sistémicos:

El mecanismo de acción de los antibióticos está poco claro y se sugiere además del efecto antibacteriano, un efecto antiinflamatorio ya que disminuye la quimiotaxis de los neutrófilos, la formación de granuloma y modifica las vías del complemento (1).

Los antibióticos más utilizados y recomendados por la Academia Americana de Dermatología son la doxiciclina 100 a 200 mg/día, minociclina 100 mg /día, limeciclina a dosis inicial de 300 mg /día y como alternativa las tetraciclinas, los macrólidos y el trimetropin sulfametoxazol (48).

El tratamiento varía en cuanto a su duración, se pueden utilizar por cortos períodos de tiempo, debido a que pueden originar resistencia bacteriana. Su indicación es el acné inflamatorio y debe complementarse con tratamiento tópico.

Efectos adversos: las tetraciclinas o sus derivados deben evitarse en el tercer mes de embarazo, en madres lactantes y niños menores de 12 años. Trastornos gástricos y candidiasis vaginal son las más frecuentes, menos frecuentes alteraciones hematológicas y neurológicas. Con el uso de minociclina se han reportado múltiples efectos adversos, entre otros foto sensibilidad y síntomas sistémicos y eosinofilia inducidos por medicamento (DRESS) (49).

Los macrólidos incluyen la eritromicina y la azitromicina (50) bajo diferentes esquemas terapéuticos, siendo los efectos adversos más frecuentes los gastrointestinales (51).

Las sulfas deben manejarse con cuidado y son terapias alternativas a las anteriores, con efectos adversos cuando ocurren que pueden ser graves (52,53).

En resumen: 1) los antibióticos orales de elección son la limeciclina, doxiciclina y minociclina 2) deben acompañarse de tratamiento tópico y/o sistémico, recordando la incompatibilidad del uso combinado con la isotretinoína y la posibilidad de disminuir el efecto anticonceptivo de los ACO.

b) ACO y antiandrógenos: ver capítulos

correspondientes.

c) Isotretinoína oral:

La isotretinoína ácido 13 cis-retinoico, es un derivado del retinol. Su mecanismo de acción es selectivo sobre la glándula sebácea disminuyendo la sebogénesis y la proliferación de propionibacterium acnés, inhibe la queratinización folicular alterada y posee acción antiinflamatoria; tiene acción antiandrogénica en las glándulas sebáceas, disminuyendo la actividad de 5 α reductasa (1,47,48).

Su indicación formal es en los casos de acné nódulo quístico severo, también se utiliza en el acné inflamatorio moderado a severo que no responde a tratamiento convencional y en las formas de acné con secuelas psicológicas y acné fulminans. La dosis diaria es variable, siendo la dosis convencional de 0,5 a 1 mg/kg de peso corporal, y la dosis total acumulada varía entre 120 - 150 mg/kg de peso corporal, aunque cada día utilizamos más las minidosis.

Efectos adversos: el más importante es la teratogenicidad, son frecuentes la xerosis en piel y mucosas, cefalea, fatiga, artralgias, epistaxis, y alteración transitoria de lípidos y transaminasas (54,55).

4. Alopecia

Es un marcador pobre de hiperandrogenismo y su prevalencia en SOP es baja; la causa subyacente en la alopecia androgenética (AAG) es un aumento de la sensibilidad de los folículos pilosos a los andrógenos y el evento principal es la miniaturización folicular que caracteriza el patrón de pérdida de cabello. La transformación de pelos terminales a vellos miniaturizados explica el proceso de calvicie (56).

La alopecia androgenética se clasifica dentro de las alopecia no cicatriciales; en las mujeres (FAGA), comienza con una pérdida difusa de pelo a nivel de la corona, en forma oval, rodeada por una banda de pelo normalmente densa de extensión variable y respetando la región frontal de implantación del pelo, posteriormente se extiende hacia el occipucio y finalmente se denuda toda la zona anteriormente afectada, respetando siempre la línea frontal, clasificación según la escala de Ludwig (57). A diferencia del varón, en la mujer la línea frontal siempre está preservada.

La AAG, también puede presentarse con un patrón de alopecia Masculino (MAGA).

Tratamiento

Los antiandrógenos se han utilizado para tratar la alopecia androgénica de patrón femenino en mujeres, pero no hay estudios específicamente relacionados en SOP. Espironolactona, finasteride, y acetato de ciproterona han sido reportados como eficaces hasta en el 44 % de los casos (15).

El tratamiento tópico de elección es el minoxidil al 3 %-5 %, a razón de 1 cm³/día. Los efectos adversos más frecuentes son: irritación en el área de aplicación y aumento de vello en frente y cara; preferiblemente se aplica combinado a tratamiento antiandrogénico sistémico.

5. Acantosis nigricans

Se caracteriza por la presencia de placas hiperpigmentadas, verrugosas ocasionalmente pruriginosas localizadas predominantemente en la nuca, axilas, pliegues antecubitales, ingles y superficie dorsal de dedos; también puede afectar párpados, vulva, labios y mucosa oral.

Existen varios tipos: maligna, benigna, sindrómica y acantosis nigricans asociada a obesidad. La acantosis no maligna es muy frecuente en pacientes con resistencia a la insulina y se observa como marcador de la enfermedad; menos frecuentemente se relaciona con hiperandrogenismo y SOP (58-60).

Las manifestaciones clínicas mejoran al controlar la causa subyacente, especialmente la resistencia a la insulina y la obesidad.

REFERENCIAS

1. González F, Nottola N. Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico: manejo dermatológico. Consenso venezolano de síndrome de ovario poliquístico. Rev Venez Endocrinol Metab. 2007; 5:72-76.
2. Velásquez N, Fernández M, Briñez N. Manifestaciones dermatológicas del síndrome de ovario poliquístico. Rev Obstet Ginecol Venez 2011;71:265-283.
3. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: Clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. Fertil Steril 2005;83:1717-1723.
4. Housman E, Reynolds R. Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists Part I. Diagnosis and manifestations J Am Acad Dermatol 2014;71:847. e1-10 .
5. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol

- 2004;18:737-754.
6. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010;16:51-64.
 7. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:1807-1812.
 8. Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: Is there a difference? *Clin Endocrinol*. 2002;57:343-350.
 9. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: A consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012; 18:146-170.
 10. Hatch R, Rosefield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830.
 11. Saeed RAJ, Changezi HU, Saeed M. Treatment of hirsutism in polycystic ovarian syndrome with Diane, 50 µg ethinyl estradiol and 2 mg cyproterone acetate. *Pakistan J Med Sci*. 1993;9:109-112.
 12. Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001125.
 13. Breitkopf DM, Rosen MP, Young SL, Nagamani M. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. *Contraception*. 2003;67:349-353.
 14. Dickey R. Oral contraception: Realizing the promise by overcoming the pitfalls. Individualizing oral contraceptive therapy. OBG management supplement. Dublin, Ireland: Watson Pharma, Inc; 2000.p.2-6.
 15. Buzney E, Sheu J, Buzney C, Reynolds R. Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists Part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:859.e1-15.
 16. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97:28-38.
 17. Farquhar C1, Lee O, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst. Rev* 2001;4:CD000194
 18. De la Cuesta R. Actualización en anticoncepción hormonal. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011;35:75-87.
 19. Cusan L, Dupont A, Bélanger A, Tremblay RR, Manhes G, Labrie F. Treatment of hirsutism with the pure antiandrogen flutamide. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:462-469.
 20. Fruzzetti F, De Lorenzo D, Ricci C, Fioretti P. Clinical and endocrine effects of flutamide in hyperandrogenic women. *Fertil Steril*. 1993;60:806-813.
 21. Sahin Y, Dilber S, Kelestimur F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril*. 2001;75:496-500.
 22. Jackson J, Caro JJ, Caro G, Garfield F, Huber F, Zhou W, et al. Eflornithine HCl Study Group Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13,9 % cream in the treatment of women with facial hair. *Int J Dermatol* .2007;46:94-98.
 23. Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H. A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:54-59.
 24. Clayton WJ, Lipton M, Elford J, Rustin M, Sherr L. A randomized controlled trial of laser treatment among hirsute women with polycystic ovary syndrome. *B J Dermatol*. 2005;152:986-992.
 25. McGill DJ, Hutchison C, McKenzie E, McSherry E, Mackay IR. Laser hair removal in women with polycystic ovary syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007;60:426-431.
 26. Rezvanian H, Adibi N, Siavash M, Kachuei A, Shojae-Moradie F, Asilian A. Increased insulin sensitivity by metformin enhances intense-pulsed-light-assisted hair removal in patients with polycystic ovary syndrome. *Dermatology*. 2009;218:231-236.
 27. Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:13-26.
 28. Bukvić Mokos Z, Kralj M, Basta-Juzbašić A, Lakoš Jukić I. Seborrheic Dermatitis: An Update. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2012;20:98-104.
 29. Cowley NC, Farr RM, Shuster S. The permissive effect of sebum in seborrheic dermatitis: An explanation of the rash in neurological disorders. *Br J Dermatol*. 1990;122:71-76.
 30. Clark G, Pope S, Jaboori K. Diagnosis and Treatment of Seborrheic Dermatitis. *Am Fam Physician*. 2015;91:185-190.
 31. Piquero-Martín J, Piquero-Casals, J. Dermatitis Seborreica. En: Rondón Lugo A, editor. *Dermatología Caracas: Reinaldo Godoy Editor*; 1995.p.821-825.
 32. Goldust M, Rezaee E, Masoudnia S, Raghifar R. Clinical study of sertaconazole 2 % cream vs. hydrocortisone 1 % cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *Ann Parasitol*. 2013;59:119-123.
 33. Arias J, Vila A, Puig Sanz L. Dermatitis seborreica. Clínica y tratamiento. *Farmacia Profesional*. 2004;18: 58-62.
 34. Langtry JA, Rowland Payne CM, Staughton RC, Stewart JC, Horrobin DF. Topical lithium succinate ointment (Efalith) in the treatment of AIDS-related seborrheic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1997;22:216-9.
 35. Dreno B, Moyse D. Lithium gluconate in the tre-

- atment of seborrheic dermatitis: A multicenter, randomised, double blind study versus placebo. *Eur J Dermatol* 2002; 12:549-52.
36. Pirkhammer D, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000;143:964-8.
 37. Shemer A, Kaplan B, Nathansohn N, Grunwald MH, Amichai B, Trau H. treatment of Moderate to Severe Facial Seborrheic Dermatitis with Itraconazole: An Open Non-Comparative Study. *IMAJ* 2008;10: 417-418.
 38. Ford GP, Farr PM, Ive FA, Shuster S. The response of seborrheic dermatitis to ketoconazole. *Br J Dermatol.* 1984;111:603-607.
 39. Gupta AK, Richardson M, Paquet M. Systematic Review of Oral Treatments for Seborrheic Dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:16-26.
 40. Geissler SE, Michelsen S, Plewig G. Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003;1:952-958.
 41. Borgia F, Cannavo S, Guarneri F, Cannavo SP, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol.* 2004;84:201-204.
 42. Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol.* 1997;24:223-229.
 43. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;CD004425.
 44. Diez J. Manejo racional del acné. *Rev Soc Bol Ped.* 2009;48:24-30.
 45. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European Evidence-based S3 Guidelines for the Treatment of Acne. *JEADV* 2012;26(Suppl. 1):1-29.
 46. New drugs: Aczone (dapson) gel 5 %. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. 2009;25:112.
 47. Titus S, Hodge J. Diagnosis and treatment of acné. *Am Fam Physician.* 2012;86:734-740.
 48. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. American Academy of Dermatology/American Academy of Dermatology Association. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:651-663.
 49. Shaughnessy KK, Bouchard SM, Mohr MR, Herre JM, Salkey KS. Minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:315-318.
 50. Ullah G, Noor SM, Bhatti Z, Ahmad M, Bangash AR. Comparison of oral azithromycin with oral doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2014;26:64-67.
 51. Lebrun-Vignes B, Kreft-Jais C, Castot A, Chosidow O, French Network of Regional Centers of Pharmacovigilance. Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: Results of a French national survey and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2012;166:1333-1341.
 52. Firoz BF, Henning JS, Zarzabal LA, Pollock BH. Toxic epidermal necrolysis: Five years of treatment experience from a burn unit. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:630-635.
 53. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995;333:1600-1607.
 54. White GM, Chen W, Yao J, Wolde-Tsadik G. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol.* 1998;134:376.
 55. Hurwitz S. Acne vulgaris: Its pathogenesis and management. *Adolescent Med.* 1990;1:301-314.
 56. Alcalá Pérez D, Siordia S, Zambrano C. Alopecia androgenética en mujeres. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2007;16:143-147.
 57. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini BM, Tosti A. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Arch Dermatol.* 2006;142:298-302.
 58. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: Insulin receptor disorders in man. *N Engl J Med.* 1976;294:739-745.
 59. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 1988;50:197-212.
 60. Dunaif A, Green G, Phelps RG, Lebwohl M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis nigricans, insulin action, and hyper-androgenism: Clinical, histological, and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:590-595.