

Relación del Uso de Isotretinoína y la Generación de Cuadros Depresivos e Intentos de Suicidio en Pacientes en Tratamiento por Acné: Revisión Sistemática

JOSÉ DE NAVARRO CONTRERAS, LAURA MARTINO ROARO, ARELY VERGARA CASTAÑEDA

Resumen—El acné es una enfermedad que se caracteriza por la aparición de lesiones en la piel como consecuencia de una foliculitis. Este trastorno puede llegar a tener implicaciones psicológicas y sociales. Se presenta típicamente en la adolescencia, afectando a un 80% de este grupo poblacional, debido a una interacción entre hormonas, sebo y bacterias. [1] Durante la pubertad, aumenta la actividad de las glándulas sebáceas de la piel con producción excesiva de sebo. Se manifiesta clínicamente con varios tipos de lesiones, pudiendo presentarse varias de ellas en un mismo paciente. Estas lesiones pueden ser inflamatorias y no inflamatorias. [2]

Este tipo de patología es frecuentemente tratada con isotretinoína, es un fármaco retinoide estereoisómero sintético del ácido todo-trans-retinoico (tretinoína), utilizado y autorizado solamente para formas graves de acné nódulo-quístico rebeldes al tratamiento, en particular en el acné quístico y acné conglobata; fue aprobado en el año de 1982 por la FDA para uso exclusivo de acné severo. Su mecanismo de acción no se conoce aún en detalle pero se ha observado que la mejoría clínica del acné grave va asociada a una reducción dosis dependiente de la actividad de las glándulas sebáceas y una disminución –histológicamente demostrable– de su tamaño. [3]

La isotretinoína se ha relacionado con múltiples casos depresivos así como intentos de suicidio en Estados Unidos y Europa, sin embargo no hay un estudio representativo para la población mexicana.

La depresión mayor es un trastorno común que se asocia con una pérdida sustancial de la productividad, un interés marcadamente disminuido a actividades placenteras, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, pensamientos recurrentes de muerte, y la ideación o intentos de suicidio recurrentes. [4]

El objetivo del presente estudio es determinar la relación entre la administración de isotretinoína y la aparición de síndromes depresivos con intento de suicidio en pacientes en tratamiento de acné.

Material y Métodos: Se realizó una revisión sistemática de artículos en buscadores científicos con términos MESH arrojando un resultado de 62 artículos, de los cuales para fines de este estudio solo se utilizaron 11 (Cuadro 2). Se obtuvo una muestra de 23340 pacientes tratados con isotretinoína de los

cuales 2720 presentaron un cuadro depresivo documentado durante su tratamiento, 450 tuvieron ideas suicidas, 88 intentaron suicidarse y 252 consumaron el suicidio. (Cuadro1)

Conclusión: Se determinó el riesgo relativo utilizando un cuadro de 2 x 2, obteniendo como resultado un riesgo 3 veces mayor de tener un intento suicida bajo el uso de isotretinoína a dosis de 40mg día por más de 3 meses de tratamiento.

I. INTRODUCCIÓN

Con fines de este estudio tenemos que considerar los distintos grados que hay del acné, ya que cuando nos referimos al acné sin más terminología estamos hablando del acné polimorfo juvenil también conocido como acné vulgar. En el acné de grado I se caracteriza por la presencia de comedones abiertos y después cerrados que dan lugar a pápulas y pústulas foliculares y superficiales, localizadas especialmente en frente y mejillas. Ésta sería una forma leve de acné. En la segunda fase o acné de grado II, se comprueban pústulas foliculares profundas, consecuencia del paso del contenido folicular en la dermis junto a los comedones, pápulas y pústulas superficiales de la primera fase. La evolución de estas pústulas profundas, con mayor paso del contenido folicular a la dermis profunda determina la presencia de nódulos indurados muy dolorosos eritematosos y edema en la superficie cutánea, que caracterizan la tercera fase o acné de grado III. Estas dos últimas formas constituyen el acné de intensidad intermedia. Y por último, de no tratarse y seguir la evolución, comprobaremos la cuarta fase o acné de grado IV, en la que hay una reacción inflamatoria alrededor del contenido folicular que se encuentra en la dermis profunda, lo que constituye elementos noduloquísticos que al resolverse, dejarán siempre cicatriz. Es la forma de acné grave o de gran intensidad. [1]

El acné conglobata es una forma muy grave de acné en la que siempre hay múltiples elementos noduloquísticos alrededor de los comedones foliculares que se relacionan entre sí en profundidad, con lo que forman grandes abscesos que drenan a la superficie cutánea por fístulas anfractuadas que al reabsorberse, dejan importantes cicatrices.

El acné conglobata aparece a veces asociado a hidrosadenitis supurativa y celulitis discanté del cuero cabelludo, se puede complicar por una artritis erosiva y una espondiloartritis anquilosante. Los estudios endocrinológicos no aportan ningún dato. El tratamiento habitual del acné suele ser

Med. José de Jesús Navarro Contreras pertenece a la maestría en Farmacología Clínica de la Facultad de Ciencias Químicas y realizó el proyecto dentro de los cursos de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

El proyecto fue asesorado por la Dra. Arely Vergara Castañeda y la Dra. Laura Martino Roaro

ineficaz, puede precisarse un tratamiento sistémico con corticosteroides o dapsona para suprimir la intensa actividad inflamatoria.

Tratamiento Farmacológico: Isotretinoína

El tratamiento más eficaz es la isotretinoína, pero en algunos pacientes se ha visto que provoca un empeoramiento después de su inicio, por tal motivo, a menudo se inicia la administración de corticosteroides antes de la isotretinoína. [2]

La isotretinoína es un fármaco retinoide esteroisómero sintético del ácido todo-trans-retinoico (tretinoína), utilizado para formas graves de acné nódulo-quístico rebeldes al tratamiento, en particular acné quístico y acné conglobata, fue aprobado en el año de 1982 por la FDA para uso exclusivo en acné severo. Su mecanismo de acción no se conoce aún en detalle, pero se ha observado que la mejoría clínica del acné grave va asociada a una reducción dosis dependiente de la actividad de las glándulas sebáceas y una disminución – histológicamente demostrable– de su tamaño. La isotretinoína ejerce asimismo un efecto antiinflamatorio sobre la piel. [3]

Absorción: su concentración máxima es del orden de 250 ng/ml al cabo de una a cuatro horas tras su administración vía oral. Si se toma con alimentos la biodisponibilidad puede ser hasta dos veces mayor que en ayunas como consecuencia de su alta lipofilia.

Distribución: Su unión a proteínas plasmáticas es del 99.9%, de modo que la fracción de principio activo libre es inferior al 0.1%, siendo la albúmina la principal proteína de unión. En humanos no se conoce el volumen de distribución.

Metabolismo: El principal metabolito es la 4-oxo-isotretinoína, la cual se forma rápidamente tras la toma oral. Existe un ciclo entero-hepático, que contribuye a las fluctuaciones individuales observadas de las concentraciones plasmáticas.

Eliminación: Es casi exclusivamente por metabolización hepática y excreción biliar, con una semivida de eliminación que oscilaba entre 7 y 50 horas. [4] Es altamente teratogénico.

La Isotretinoína pertenece a la familia de los retinoides, estos se unen a sus receptores en áreas límbicas que han sido asociados con la depresión, incluyendo a la amígdala, la corteza prefrontal y el hipocampo. Influyendo en los sistemas neuroquímicos en particular de dopamina, serotonina y la norepinefrina. [6]

Cuadros depresivos relacionados al uso de fármacos:

Antecedentes

La depresión inducida por medicamentos se define como una depresión que se produce en el contexto de la administración de un medicamento o sustancia, y resuelve con la interrupción de la medicación. Varios fármacos han demostrado causar síntomas de un síndrome depresivo incluyendo corticosteroides. Estos están en una clase similar a los retinoides, la unión a miembros de la superfamilia de receptores nucleares y la promoción de la transcripción de genes a través de la activación de promotores específicos. [7]

Los bloqueadores de los canales de calcio se han asociado con un aumento en la tasa de suicidios en Suecia. La reserpina, un

medicamento utilizado para la hipertensión, actuando a través de un mecanismo conocido de monoaminas, también se ha asociado con la depresión. Otros fármacos que han sido implicados incluyen: interferón, fármacos reductores de lípidos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, digoxina, hipnóticos sedantes y psicoestimulantes. [8]

Es común encontrar cuadros de depresión mayor en pacientes tratados con isotretinoína, este es un trastorno común que se asocia con una pérdida sustancial de la productividad. [6] La depresión mayor se define por el Manual Diagnóstico y Estadístico-IV (DSM-IV) como el estado de ánimo disminuido la mayor parte del día, casi todos los días, con un interés marcadamente disminuido o placer en actividades que la mayoría de los días. Esto se asocia con síntomas contradictorios de la pérdida de peso significativa o aumento de peso, disminución o aumento del apetito, insomnio o hipersomnia, agitación o enlentecimiento psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, pensamientos recurrentes de muerte y la ideación o intentos de suicidio recurrentes. Alrededor de 30.000 personas en los EE.UU. se suicidan cada año, siendo la depresión una causa común de suicidio. [9]

Como se ha revisado, la isotretinoína es el único fármaco no psicoactivo incluida en la lista de los 10 fármacos más comúnmente reportados por la FDA de estar asociado con la generación de cuadros depresivos.

Los modelos actuales de los trastornos afectivos implican alteraciones en la noradrenalina, la serotonina, la dopamina y el cortisol; sin embargo los tratamientos dirigidos a estos neurotransmisores u hormonas han conducido a la resolución imperfecta de los síntomas, lo que sugiere que la neurobiología de los trastornos afectivos se entiende de manera incompleta. [10]

Los retinoides representan una familia de compuestos derivados de la vitamina A los cuales realizan un gran número de funciones, muchos a través del ácido retinoico. La estructura de los retinoles consta de un anillo de ciclohexenilo con una cadena lateral que contiene 4 trans dobles enlaces y un grupo terminal alcohol. Los diferentes retinoides se modifican a menudo en el grupo terminal de la cadena lateral, se puede oxidar para formar retinaldehído y luego se oxidado adicionalmente para formar el ácido retinoico. [11]

Esta molécula de señalización se une a receptores de ácido retinoico específicos en el cerebro que, como los receptores de glucocorticoides y de hormonas tiroideas, son parte de la superfamilia de receptores nucleares los cuales regulan la transcripción de genes.

Un trabajo más reciente ha sugerido que el ácido retinoico puede influir en el cerebro adulto; estudios en animales indican que la administración de isotretinoína se asocia con alteraciones en el comportamiento, así como la inhibición de la neurogénesis en el hipocampo. [12]

La evidencia clínica de una asociación entre los retinoides y la depresión incluye informes de casos en la literatura, estudios de las bases de datos de atención de salud entre otras

fuentes. Un estudio preliminar PET en sujetos humanos mostró que la isotretinoína se asoció con una disminución en el metabolismo orbitofrontal. Varios estudios han demostrado que los componentes moleculares requeridos para la señalización de ácido retinoico se expresan en el cerebro adulto; la superposición de áreas del cerebro implicadas en la función de ácido retinoico y el estrés y la depresión sugieren que los retinoides podrían desempeñar un papel en los trastornos afectivos. [13]

De acuerdo con los conceptos propuestos en este trabajo, estos trastornos pueden traducirse en efectos en el comportamiento incluyendo síntomas de los trastornos afectivos. Los retinoides como todo- trans-ácido retinoico (la forma activa de la vitamina A), una variante de isómeros de 13- cis-ácido retinoico, tienen efectos psiquiátricos con dosis altas, y cuando es deficiente pueden llevar a un deterioro del aprendizaje y la memoria. Los estudios en seres humanos y animales demuestran que 13- cis-ácido retinoico puede inducir comportamientos depresivos. [14] La evidencia clínica de una asociación entre 13- cis-ácido retinoico y la depresión en los seres humanos provienen de efectos similares neuropsiquiátricos con otros retinoides en su clase.

El hipocampo es la región principal del cerebro adulto en el que la influencia del ácido retinoico y la vitamina A se ha examinado en un grado significativo. [11]

La evidencia preliminar de que los cambios en la señalización del ácido retinoico o sus derivados promueven la depresión proviene de estudios de comportamiento en animales. En un estudio reciente en ratones, administrando 1 mg / kg / día de isotretinoína durante 6 semanas, se encontró comportamientos clínicamente similares a la depresión, incluyendo disminución de natación en una prueba de natación forzada, así como un peor rendimiento en pruebas de suspensión. [15]

Los estudios en bases de datos encontraron una relación entre el uso de isotretinoína y la depresión. Los estudios que encuentran una relación positiva se distinguen de los estudios negativos mediante el uso de una definición de depresión que incluía tanto prescripciones de antidepressivos, así como un diagnóstico y / u hospitalización por depresión. [16]

Otra posible fuente de información con respecto a la relación entre la isotretinoína, la depresión y el suicidio son los informes de eventos adversos relacionados con el fármaco que se presentan a las agencias gubernamentales como la FDA y la OMS. Tales informes de eventos adversos relacionados con el fármaco es probable que subestime la verdadera frecuencia de estos sucesos, se estima que representan sólo el 1-10% de la verdadera incidencia del evento (2000a). Sin embargo, si el número de informes de eventos adversos está por encima de una determinada frecuencia mínima, puede proporcionar evidencia de una relación potencial, proporcionando impetuoso para una mayor investigación. Además, se puede comparar la frecuencia de los informes de eventos adversos para un medicamento en particular en relación con otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la misma enfermedad. Por ejemplo, desde la introducción de la isotretinoína en 1982, la depresión ha sido la 6^a efecto secundario más común de la isotretinoína informado a la FDA

(2000a). La isotretinoína ocupó el cuarto lugar en el top 10 de todos los medicamentos en la base de datos de la FDA que se asocia con el riesgo de la depresión como efecto secundario. [10]

Entre los pacientes tratados por acné, la isotretinoína se encontró asociado con un número mucho mayor de reacciones adversas y suicidios en comparativa con los antibióticos, representando el 60% de todos los eventos psiquiátricos adversos relacionados con el tratamiento del acné a pesar del hecho de que se prescriben antibióticos más comúnmente que la isotretinoína. Los autores encontraron 47 casos de suicidio, 67 intentos de suicidio y 56 informes de ideación suicida comunicados a la OMS en el período 1982-1998. Los síntomas psiquiátricos informados incluyeron depresión, amnesia, ansiedad, cambios de humor, insomnio y el suicidio. [5]

Durante ese período de tiempo, la FDA recibió un total de 431 Reacciones Adversas; 37 informes de pacientes tratados con isotretinoína que se habían suicidado; 110 informes de los pacientes tratados con isotretinoína que habían sido hospitalizados por depresión, pensamientos suicidas o intentos de suicidio; y 284 informes de pacientes con depresión que no habían sido hospitalizados. En el Sistema de Eventos Adversos la isotretinoína fue clasificada con un 4^o y 5^o lugar de todos los medicamentos que pueden generar depresión y depresión grave respectivamente, y está clasificado 10^o lugar de intento de suicidio, siendo el único fármaco no psiquiátrica de dicho listado.

Los casos también mostraron evidencia de una relación temporal entre la administración de la isotretinoína y el desarrollo de la depresión, es decir, cuando el medicamento se detiene y se reinicia, hubo una remisión de la depresión seguido por un aumento en los síntomas depresivos. [5]

Desde 1983-1999 el Programa de Monitoreo de Reacciones Adversas a Medicamentos de Canadá (CADRMP) recibió 16 informes que describen la depresión y otras reacciones de carácter psiquiátrico putativo asociada con el uso de isotretinoína (1999). De 222 eventos adversos reportados a CADRMP de 1983-2002, 56 (25%) presentaron eventos psiquiátricos como la depresión y la ideación suicida. De 1985 a 1998, el Australian Adverse Drug Reactions Committee recibió 129 reacciones adversas, de las cuales 12 fueron por depresión. El Comité de ADR de Australia recibió 21 denuncias de intentos de suicidio o ideación hasta junio de 2005, uno de los cuales fue objeto de una investigación. Desde 1983-1998 las Juntas de Medicina irlandesas recibieron seis informes de la depresión con isotretinoína, incluyendo un suicidio fatal. Desde 1997-2001 la Agencia Danesa de Medicamentos informó 34 reacciones adversas psíquicas con isotretinoína, 23 con depresión. [10]

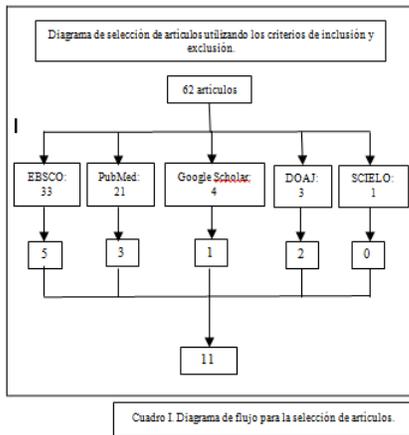
II. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de artículos en buscadores científicos con términos IMESH de: "Isotretinoin", "depression" y "suicide risk". Dicha búsqueda arrojó 33 artículos en el buscador EBSCO, 21 en Pub Med, 4 en Google scholar, 3 en DOAJ y 1 en Scielo (Figura 1). Dando un total

de 62 artículos, de los cuales solo 11 cuentan con los criterios referidos a continuación.

Criterios de selección: Artículos publicados de 1982 al 2014. Acceso gratuito. Publicados en español o inglés. Indexados. Zona geográfica indistinta. Estudios de cohorte. Población de 14 a 45 años de edad. Por lo menos 3 meses de uso de isotretinoína vía oral a dosis mínima de 20mg día. Presencia de un cuadro depresivo diagnosticado al estar bajo tratamiento con isotretinoína

Criterios de exclusión; Abandono del tratamiento, uso concomitante de algún otro agente farmacológico, diagnóstico previo al inicio del tratamiento con isotretinoína de depresión u enfermedad psiquiátrica. (Cuadro I)



Cuadro I. Diagrama de flujo para la selección de artículos.

III. RESULTADOS

Se analizaron 11 artículos que cumplían los criterios antes descritos (Cuadro 1), de los cuales, se consideraron los sujetos de cada uno de ellos, se generó una muestra de 55044 pacientes. De los cuales, 31704 fueron tratados con antibioticoterapia y 23340 con isotretinoína, de los cuales 252 cometieron suicidio, 450 tuvieron ideas suicidas y 88 intentaron suicidarse sin conseguirlo. (Tabla I).

EFECTOS ADVERSOS POR TRATAMIENTO CON ISOTRETINOINA						
Muestra de pacientes tratados con Isotretinoína por artículos	Pacientes tratados con otros antibióticos	Depresión	Intento Suicida	Ideas Suicidas	Suicidio	Alteraciones Psiquiátricas
7195	13700	1777				
5756	17197		20		3	
4992	107				165	
3775		919		394		
431	24				37	1
340	676		1			
300		1				
189		7				
170			67	56	47	
100		6				
92		10				
Total						
23340	31704	2720	88	450	252	1

Tabla I

Se determinó el riesgo relativo a partir de una tabla de contingencia, obteniendo como resultado un riesgo 2.6 veces de tener un cuadro depresivo el cual puede culminar en un suicidio bajo el uso de isotretinoína a dosis de 40mg día por más de 3 meses de tratamiento en comparación con el uso de antibióticos. (Tabla II)

Tabla de Contingencia de Pacientes Tratados con Isotretinoína o Antibioticoterapia			
	Pacientes con algún cuadro depresivo	Pacientes sin cuadro depresivo	
Uso de isotretinoína	3511	19829	23340
Uso de antibioticoterapia	1777	29927	31704
	5288	49756	
		Riesgo Relativo=	2.683839925

Tabla II

IV. DISCUSIÓN

Se encontró un riesgo directo del el uso de la isotretinoína y la generación de cuadros depresivos, los cuales pueden culminar en la generación de ideas suicidas o inclusive la consumación del suicidio. No existe en nuestro país un estudio enfocado en determinar la relación directa del uso de isotretinoína y la generación de cuadros depresivos ya que por variabilidad genética pueden existir diferencias comparativas con los resultados obtenidos en dicho estudio.

Algunos autores han argumentado que el tratamiento del acné con isotretinoína conduce a una mejora de la imagen en sí y por lo tanto una reducción de la depresión. [5]

Los estudios han reportado mejoría en los sentimientos de la propia imagen, bienestar general o de ansiedad en pacientes con acné quístico después de la administración de isotretinoína. [13]

En general, estos resultados apoyan la acción de la isotretinoína para mejorar la imagen de sí mismo y la satisfacción del paciente con el tratamiento, sin embargo, estos no son indicadores de una ausencia de síntomas clínicos de depresión. [15]

En resumen hay reportes consistentes en la generación de cuadros depresivos, suicidio, psicosis y agresividad asociada al uso de isotretinoína en todos los países que han hecho público su reporte de eventos adversos; Además los efectos adversos psiquiátricos son consistentemente más altos con el uso de la isotretinoína que en otros tratamientos para el acné, con la excepción de los psicotrópicos, a los que se les reconoce un riesgo elevado de suicidio.

REFERENCIAS

- [1] FR. Rojas, R. Trinchet, "Acné Conglobata. Protocolo para la Atención Integral," Ciencias Holguí, CIGET, vol. 18, no. 4, pp. 1-12, 2012
- [2] J. A. Halvorsen, R. S. Stem, F. Dalgard, and M. Thoresen, "Suicidal Ideation, Mental Health Problems, and Social Impairment Are Increased in Adolescents with Acne: A Population-Based Study," The Society for Investigative Dermatology, vol. 131, pp. 363-370, 2011.S. S. Jick, H.
- [3] Maradit, and C. Vasilakis, "Isotretinoin Use and Risk of Depression, Psychotic Symptoms, Suicide, and Attempted Suicide," Arch Dermatol, vol. 136, pp. 1231-1236, 2000.
- [4] Z. Nevoralova, and D. Dvoráková, "Mood Changes, Depression and Suicide Risk During Isotretinoin Treatment: a prospective Study," International Journal of Dermatology, vol. 52, pp. 163-168, 2013.
- [5] K. H. Thomas, R. M. Martin, J. Potokar, M. Pirmohamed, and D. Gunnell, "Reporting of drug Induced Depression and Fatal and non-

- Fatal Suicidal Behaviour in the UK from 1998 to 2011,” *BMC Pharmacology and Toxicology*, vol. 15, pp. 1-11, 2014.
- [6] S. E. Wolverton, and J. C. Harper, “Important Controversies Associated with Isotretinoin Therapy for Acne,” *American Journal of Clinical Dermatology*,” vol. 14, pp. 71-76, 2013.
- [7] S. E. Marron, L. Tomas, and S. Boira, “Anxiety, Depression, Quality of Life and Patient Satisfaction in Acne Patients Treated with Oral Isotretinoin,” *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 93, pp. 701-706, 2013.
- [8] J. D. Bremner, K. Shearer, and P. McCaffery, “Retinoic Acid and Affective Disorders: The Evidence for an Association,” *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 73, no. 1, pp. 37-50, 2012.
- [9] Y. Takahashi, G. Moiseyev, Y. Chen, K. Farjo, O. Nikolaeva, and J. Ma, “An Enzymatic Mechanism for Generating the Precursor of Endogenous 13-cis Retinoic Acid in the Brain,” *FEBS Journal*, vol. 278, num. 6, pp. 973-987, 2011.
- [10] A. D. Ormerod, C. K. Thind, S. A. Rice, I. C. Reid, and J. H. Williams, “Influence of Isotretinoin on Hippocampal-Based Learning in Human Subjects,” *Psychopharmacology*, vol. 221, pp. 667-674, 2012.
- [11] A. Sundström, L. Alfredsson, G. Sjölin, B. Gerdén, and U. Bergman, “Association of Suicide Attempts with Acne and Treatment with Isotretinoin: Retrospective Swedish Cohort Study,” *British Medical Journal*, vol. 341, num. c5812, pp. 1-8, 2010.
- [12] Y. Kaymak, E. Taner, and Y. Taner, “Comparison of Depression, Anxiety and Life Quality in Acne Vulgaris Patients who were Treated with either Isotretinoin or Topical Agents,” *International Journal of Dermatology*, vol. 48, pp. 41-46, 2009.
- [13] J. J. Leyden, J. Q. Del Rosso, E. W. Baum, “The Use of Isotretinoin in the Treatment of Acne Vulgaris,” *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, vol. 7, pp. S4-S21, 2014.
- [14] M. Bigby, “Does Isotretinoin Increase the Risk of Depression,” *Arch Dermatology*, vol. 144, num. 9, pp. 1197-1199, 2008.
- [15] P. R. Hull, and C. D’Arcy, “Acne, Depression, and Suicide,” *Dermatologic Clinics*, vol. 23, pp. 665-674. 2005.
- [16] P. R. Hull, and C. D’Arcy, “Isotretinoin Use and Subsequent Depression and Suicide,” *American Journal of Clinical Dermatology*, vol. 4, num. 7, pp. 493-505, 2003.