

REVISIÓN

PSORIASIS Y DEPRESIÓN

(Rev GPU 2016; 12; 2: 168-173)

Matías Valcarcel¹, Camila Barrera², Pablo Moreira³

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria común que produce un deterioro significativo en la calidad de vida. Existe múltiple evidencia en relación a la asociación entre enfermedades crónicas y depresión. En la presente revisión nos centraremos en describir la interrelación entre psoriasis y depresión, evaluando de qué manera la psoriasis afecta la calidad de vida del paciente. Además se describe la evidencia actual con respecto a cómo la inflamación actúa en ambas patologías y con base en esto se evalúa el resultado de tratamientos cuyos blancos terapéuticos corresponden a mediadores inflamatorios, razón por la cual podrían ser una opción terapéutica para ambas.

PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta del 1% al 3% de la población mundial (1). Se caracteriza típicamente por placas y pápulas eritematosas bien delimitadas, cubiertas por escamas blanco-plateadas, hiperplasia epidérmica y descamación. Hay varios tipos clínicos, siendo la más frecuente la psoriasis en placa. El análisis histológico revela infiltrados inflamatorios y angiogénesis capilar (2, 3).

Se asocia a un deterioro en la calidad de vida, incluso en los casos leves, además de aumentar el riesgo cardiovascular y la mortalidad (1). Su duración y las características clínicas varían de paciente a paciente (4).

La etiología es desconocida, pero se han identificado ciertos factores genéticos y ambientales que

parecen estar relacionados con el desarrollo de la enfermedad (5). Esta interacción de múltiples genes y factores ambientales resulta en un estado de inflamación crónica de la piel, sangre y tejido conectivo mediado por células T helper 1 (TH1), productores de citoquinas proinflamatorias, queratinocitos epidérmicos, factores de proliferación vascular, etc. El promotor de la enfermedad es aún desconocido. Es lógico pensar que la elevación de estos factores proinflamatorios no va a actuar solo sobre la piel, sino también sobre otras vísceras con la consiguiente repercusión sistémica (1, 5).

Múltiples estudios han reportado que en estos pacientes existe un deterioro en la calidad de vida siendo las áreas más afectadas las relaciones sociales y el bienestar psicológico. Para entender estos efectos es necesario tener en cuenta que las placas pueden cubrir

¹ Interno de Medicina, Universidad de Santiago de Chile. Correspondencia: tfno. 5699981700. Email: m.valcarcel3@gmail.com

² Médico-Psiquiatra, Unidad de Psiquiatría de Enlace, Complejo Asistencial Barros Luco.

³ Docente Internado Salud Mental, Universidad de Santiago de Chile.

gran parte de la superficie corporal y son a veces difíciles de ocultar, causando problemas de vergüenza, baja autoestima y desvaloración de la imagen corporal. Por lo tanto, los pacientes con psoriasis pueden experimentar dificultades con las interacciones sociales, y, como consecuencia, deteriorar su salud mental. Los síntomas de ansiedad y depresión son comunes, pero la gravedad del deterioro psicológico está relacionada con la severidad de la misma (4).

DEPRESIÓN

La depresión mayor es un importante problema de salud pública con una prevalencia de 4,4% a 20% en la población general (6). En Chile es la segunda causa de años de vida saludable perdidos (AVISA) con un total de 169.769 años (7).

El DSM-V establece que al menos cinco de los nueve criterios de síntomas depresivos deben estar presentes, incluyendo ya sea tristeza o anhedonia, durante al menos dos semanas para diagnosticar un episodio depresivo mayor. Los síntomas depresivos pueden incluir fatiga, sentimientos de inutilidad o de culpa, falta de capacidad de concentración, pensamientos suicidas o cambios significativos en el peso o el sueño. El impacto de la depresión en la calidad de vida es comparable o mayor que una enfermedad médica crónica (6).

Así mismo, la depresión es dos a tres veces más común en las personas con enfermedades físicas crónicas que en la población general. Esto es muy relevante debido a que la comorbilidad de depresión y enfermedades físicas crónicas se asocia a una serie de efectos adversos incluidos aumento de la mortalidad, índices de calidad de salud más bajos y mayor uso de servicios de salud generando elevados costos sanitarios. Las causas de la depresión en las personas con enfermedades físicas crónicas son complejas y multifactoriales. Factores de riesgo generales, como ser mujer, tener antecedentes familiares o personales de depresión, la privación social, la falta de apoyo social y los estresores psicosociales son conocidos por ser predictivos de depresión. Factores relacionados con la enfermedad y su tratamiento también influyen en el desarrollo de depresión, tales como creencias negativas acerca de la enfermedad, la presencia de dolor, discapacidad y los efectos secundarios desagradables del tratamiento (8).

Respecto a la etiología, la hipótesis de las monoaminas es la teoría etiológica más ampliamente estudiada en la depresión y prácticamente todos los antidepresivos actúan mediante el aumento de la transmisión monoaminérgica. Sin embargo, está documentado que la terapia actual con estos es eficaz para

solo un 30 a 50% de los pacientes que sufren de depresión y a menudo producen efectos secundarios que pueden limitar su utilidad. Estos estudios han llevado a buscar nuevas hipótesis acerca de su etiología para desarrollar estrategias de tratamiento efectivas (6).

En este artículo se desarrollará principalmente la hipótesis de inflamación asociada a depresión.

¿CÓMO AFECTA LA INFLAMACIÓN A AMBAS PATOLOGÍAS?

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citoquina homotrimérica que se produce principalmente por las células inmunes y epiteliales. Esta citoquina ejerce sus funciones mediante la unión a dos receptores diferentes: TNFR1/p55 y TNFR2/p75. Los niveles de TNF α se encuentran elevados en muchas enfermedades autoinmunes en los sitios de inflamación y al inhibirlo los síntomas inflamatorios se reducen. Esto llevó a la lógica del bloqueo del TNF α en pacientes que sufren de enfermedades autoinmunes, las cuales se asocian con cantidades excesivas de esta citoquina. Los niveles más altos de TNF, TNFR1 y TNFR2 se observan en las lesiones psoriáticas. Los queratinocitos expresan TNFR1 y por tanto son sensibles a TNF. La estimulación con este último induce no solo las respuestas inmunes e inflamatorias orquestadas por los queratinocitos, sino también la remodelación de tejidos, la motilidad celular, el ciclo celular y la apoptosis. Además, los queratinocitos activados también producen muchas quimiocinas responsables de reclutamiento de neutrófilos, macrófagos y células T de memoria específica de la piel. TNF α es producido por una gran variedad de células implicadas en la fisiopatología de la psoriasis, tales como queratinocitos, células dendríticas, y células NKT, Th1, Th17 y Th22. Esto implica que podría estar implicado tanto en la fase inicial como en la fase crónica de la psoriasis. Por lo tanto, la neutralización de TNF puede afectar varias etapas de la enfermedad al interferir con la activación de diferentes subtipos de células. Aunque los antagonistas del TNF son ampliamente prescritos para los pacientes, el mecanismo exacto que subyace en la psoriasis no es completamente entendido y el papel preciso de TNF aún no se ha dilucidado (2).

La hipótesis de las citoquinas, propuesta originalmente por Smith a principios de 1990, sugiere que la acción crónica de citoquinas pro-inflamatorias en el SNC puede inducir una serie de respuestas de comportamiento que reconocemos como síntomas de depresión. La inflamación es la respuesta normal del cuerpo a la infección que se sabe causa un conjunto de cambios

de comportamiento colectivamente llamados “comportamiento de la enfermedad”. Muchos de los síntomas de este último se superponen considerablemente con los síntomas centrales de la depresión, por ejemplo letargo, aislamiento social, pérdida de apetito y la anhedonia. Se plantea que es un comportamiento de adaptación ventajosa en términos evolutivos para asegurar la supervivencia de un organismo durante periodos de enfermedad. Sin embargo, el “comportamiento de enfermedad” deja de ser ventajoso en el caso de persistir una vez que se resolvió la noxa infecciosa. La hipótesis de citoquinas proinflamatorias plantea que la depresión puede ser un “comportamiento de enfermedad” mantenido como resultado de la activación del sistema inmune de manera crónica. De hecho existe evidencia clínica que apoya esta idea de la depresión inducida por inmunidad.

Pacientes deprimidos sin otras patologías presentan aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias y otros biomarcadores inflamatorios, tanto en la periferia como en el líquido cefalorraquídeo en comparación con los individuos no deprimidos. Un metaanálisis reciente muestra que los pacientes con depresión mayor presentaban niveles significativamente más altos de TNF- α y la interleucina-6 (IL-6). Se ha reconocido durante muchos años que las citoquinas pueden ejercer un efecto considerable sobre el estado de ánimo y el comportamiento. En el caso de la administración terapéutica de citoquinas como la interleucina-2 e interferón- α (INF α) para tratar el cáncer o la infección viral se describe la depresión severa como un efecto secundario a la terapia.

Los mecanismos moleculares de la depresión como comportamiento inducido por citoquinas han sido ampliamente estudiados en modelos animales, en particular la administración periférica de lipopolisacárido (LPS) para imitar la infección bacteriana. Una de las vías prominentes es el aumento de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), una enzima que inicia la conversión de triptófano en kinurenina y a ácido quinolínico en la microglía o ácido kinurénico a nivel de astrocitos. La expresión de IDO en el cerebro es normalmente muy baja, pero puede ser inducida por citoquinas proinflamatorias, tales como TNF- α e interferón- γ . La administración periférica de LPS provoca un “comportamiento similar a depresión” dependiente de IDO en roedores, que posiblemente se debe al agonismo del ácido quinolínico en el receptor de NMDA, mecanismo que también apoya el rol del glutamato en el “comportamiento similar a depresión”. Además, la mayor degradación del triptófano, debido a la activación IDO generaría el agotamiento del precursor esencial para la biosíntesis de serotonina (9).

INTERRELACIÓN PSORIASIS Y DEPRESIÓN

Un estudio de cohorte de base poblacional que buscaba determinar la incidencia de depresión, ansiedad y tendencias suicidas en los pacientes con psoriasis en relación a la población general demostró que estos tienen un mayor riesgo de presentar estas tres comorbilidades. Utilizaron datos recogidos de la ficha clínica electrónica de pacientes entre 1987 y 2002 en el Reino Unido. Los análisis incluyeron 146.042 pacientes con psoriasis leve, 3.956 pacientes con psoriasis severa y 766.950 pacientes sin psoriasis. Hazard ratio (HR) ajustado para los diagnósticos de depresión, ansiedad y suicidio en pacientes con psoriasis en comparación con los controles fueron 1,39, con un intervalo de confianza (IC) del 95 % 1,37-1,41; 1,31 con IC 95 % 1,29-1,34 y 1,44 con IC 95 % 1,32-1,57, respectivamente. El HR ajustado de la depresión fue mayor en psoriasis grave (HR 1,72; IC 95 % 1,57-1,88) en comparación con psoriasis leve (HR 1,38; IC 95 % 1,35-1,40) (1).

Un estudio de Taiwán que buscó demostrar la correlación entre depresión y psoriasis en población asiática mostró que la población psoriática tenía un mayor riesgo de presentar depresión (HR 1.67; IC 95% 1,37-2,03) (10).

Otros estudios también demostraron tasas de depresión elevada en la población psoriática (Bouguéon y Misery, 2008; Van Voorhees y Fried, 2009) y también se asociaron estos pacientes a grados más severos de depresión (Hardy y Cotterill, 1982).

En otro estudio, 35 de 76 pacientes (46 %) afirmaron que estaban “a menudo” o “siempre” deprimidos a causa de su condición (Devrimci - Özgüven *et al.*, 2000). En la publicación de Akay *et al.* (2002) la tasa de depresión fue del 58% en los pacientes con psoriasis, mientras que solo fue un 20% en el grupo control.

TNF α EN DEPRESIÓN Y PSORIASIS

En un metaanálisis que tomó como muestra estudios de las bases PubMed y EmBase entre 1960 y 2011, se seleccionó un total de 29 estudios que comparaban niveles de citoquinas inflamatorias en población con diagnóstico de depresión mayor vs. población general; en 15 de estos estudios se evaluaba específicamente el nivel del TNF α . Los resultados describen un valor significativamente elevado de los marcadores sIL-2R, TNF α e IL-6 (SMD=0.555, pb0.001, SMD=0.567, p=0.010; SMD=0.680, p=0.001 respectivamente) (11).

Otro metaanálisis realizado entre 1960 y 2009 seleccionó trabajos de las bases MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Database of Systematic Reviews,

AMED, y CINAHL. Se eligieron 24 trabajos que relacionaban depresión y niveles de citoquinas; 13 de estos fueron específicos para $TNF\alpha$, revelando que existía una concentración sérica significativamente elevada de esta citoquina en pacientes con depresión en comparación con el grupo control, con una diferencia media ponderada (WMD) de 3.97 pg/mL (IC 95% 2.24 -5.71; $p=0.00001$) (12).

Continuando con la relación entre $TNF\alpha$ y depresión, un meta análisis evaluó niveles de inflamación al inicio y postterapia antidepresiva en pacientes con depresión mayor encontrándose niveles elevados de marcadores inflamatorios en la medición inicial al comparar con la población control. Los marcadores inflamatorios fueron: IL-6 ($p = 0.003$), TNF ($p = 0,02$) y la PCR ($p < 0,0001$). Sin embargo no se identificaron diferencias significativas en los niveles de inflamación al comparar el valor inicial y los resultados postratamiento del TNF cuando se agruparon los pacientes que respondieron y los resistentes a la terapia antidepresiva ($p = 0,42$). Por otra parte, al considerar solo los niveles de $TNF\alpha$ de pacientes que respondieron a la terapia, estos habían presentado una regresión significativa ($p = 0,008$), lo que sugiere que la inflamación podría tener un rol fundamental en pacientes con depresión resistentes a la terapia estándar (13).

Ahora, respecto a esta relación entre $TNF\alpha$ y psoriasis, un estudio comparó las concentraciones de esta citoquina en el estrato córneo de lesiones psoriáticas de 16 voluntarios con la patología y estrato córneo sin lesión de 4 voluntarios sin la patología. Se mostró una concentración media de $TNF\alpha$ bioactivo en el estrato córneo de lesiones psoriáticas de 310 ± 73 pg/ml y de 516 ± 59 en el caso del $TNF\alpha$ inmureactivo. No se logró detectar TNF en muestras de estrato córneo indemnes (14).

PSORIASIS Y CALIDAD DE VIDA

La psoriasis puede tener un profundo impacto en la calidad de vida del paciente. Muchos estudios han documentado la angustia, el estrés y el impacto tanto emocional como social que provoca esta enfermedad en la vida cotidiana de los pacientes, interfiriendo incluso en sus relaciones con los demás y en la autoestima. Respecto a la percepción sobre el tratamiento, muchos de los pacientes, en especial si presentan enfermedad severa, se sienten frustrados con la gestión de su enfermedad y por la ineficacia percibida de sus terapias. Los médicos necesitan sensibilizarse, mejorar la comunicación con sus pacientes y así reevaluar el manejo de la psoriasis. Esta visión puede permitir al clínico ofrecer a

los pacientes terapias más eficaces, sobre todo cuando la psoriasis es lo suficientemente grave como para requerir el uso de fototerapia o agentes sistémicos.

Un estudio publicado en la revista JAMA quiso evaluar, mediante encuestas, la perspectiva de los pacientes sobre el impacto de la psoriasis en su estilo de vida, el bienestar emocional, el empleo y las consecuencias sociales de vivir con la enfermedad, para así determinar también la satisfacción de los pacientes con el tratamiento de su enfermedad y la percepción de la eficacia de este. De un total de 6.194 pacientes con psoriasis severa, el 79% informó que la psoriasis tiene un impacto negativo en sus vidas, el 40% se sentía frustrado con la falta de efectividad de sus terapias actuales, y el 32% informó que el tratamiento no era lo suficientemente agresivo. Estos resultados podrían ser valiosos en el diseño de los enfoques de tratamiento para la psoriasis (15).

Otro estudio realizado en Corea tuvo como propósito comparar la calidad de vida en pacientes con psoriasis y otras enfermedades de la piel, específicamente, el estrés, la depresión y la ansiedad que conllevan estas enfermedades, antes y después de su tratamiento. El análisis reveló que la duración de la enfermedad, gravedad, el estrés y la depresión son factores que afectan a estos pacientes, pero que logran revertir posterior al tratamiento (16).

Con respecto a los pacientes con psoriasis y el empleo, casi el 60% reportaron faltar un promedio de 26 días al año por causas directamente relacionadas con su enfermedad y más del 80% informó su enfermedad como un problema moderado o severo en la vida cotidiana, ya que refirieron dificultades para interactuar con los demás y para conseguir trabajo. Los pacientes con psoriasis presentan problemas al usar sus manos, caminar, sentarse o estar de pie por largo tiempo, la estigmatización social, altos niveles de estrés y depresión, llevándolos incluso a ideas suicidas.

Debido a estos datos, un estudio publicado en la revista de la academia americana de dermatología quiso investigar si la gravedad de la psoriasis se asocia con el ingreso del paciente y el empleo, donde se incluyó un total de 2.673 pacientes. Demostró que los ingresos y el empleo se vieron afectados negativamente en los pacientes con psoriasis severa en comparación con psoriasis leve. Se observó un ingreso significativamente menor en pacientes psoriáticos severos tomando como clasificación el compromiso de más de un 10% de la superficie corporal en comparación con el resto de la población con un valor estadísticamente significativo ($p=0,03$). Si bien la tasa de empleabilidad fue bastante menor que el resto de la población, no alcanza valores estadísticamente significativos. Los pacientes

con enfermedad severa tuvieron menor probabilidad de trabajar a tiempo completo en comparación con los pacientes con psoriasis leve, pero estos resultados no fueron estadísticamente significativos ($p = 0,01$) (17).

En Chile se realizó un estudio para determinar el grado de influencia de la enfermedad en la calidad de vida dando como resultado un valor promedio de 14 según el Dermatology Life Quality Index (DLQI) (1), que implica que la enfermedad tiene un efecto muy importante en la calidad de vida del paciente, concordante con estudios internacionales previos (18, 19).

TRATAMIENTO

Con respecto a un posible plan de tratamiento con base en lo anteriormente expuesto, un estudio en Arabia Saudita buscó obtener más información sobre el alcance de la depresión en los pacientes con psoriasis y la eficacia del tratamiento con adalimumab, un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que actúa sobre TNF- α , en los síntomas depresivos asociados con la psoriasis, para así explorar la asociación entre la mejoría de los síntomas en ambas enfermedades.

Participaron 45 pacientes con psoriasis moderada a severa que fueron evaluados al inicio del estudio y 6 meses después de comenzar el tratamiento. Los efectos del tratamiento con adalimumab (40 mg cada dos semanas) fueron evaluados según la Escala de Autoevaluación para la Depresión de Zung (ZDS) y el índice de área de psoriasis y severidad (PASI). Se demostró una reducción del 75% o más en la puntuación PASI basal en el 80% de los pacientes y se obtuvo una mejora de 6 puntos o más en la escala de depresión de Zung en el 97,8% de la muestra ($p < 0.0001$), lo cual fue considerado una mejoría clínicamente significativa.

Con esto se concluye que adalimumab se puede asociar al alivio de los síntomas de depresión en los pacientes con psoriasis moderada a severa. Las reducciones en los síntomas de depresión se correlacionaron significativamente con la reducción de severidad de la psoriasis (20).

En otro estudio en el que participaron 618 pacientes con psoriasis moderada a severa, un grupo fue tratado con etanercept con un grupo control. El etanercept es un receptor soluble de TNF- α que actúa disminuyendo la respuesta celular inducida por este factor y es un tratamiento probado para los síntomas de la psoriasis.

Al inicio del estudio 25% del grupo de etanercept (77 de 308) y 26% del grupo placebo (80 de 305) presentaban depresión moderada o severa según la escala de depresión de Hamilton (Ham-D). En la semana 12, 130 de 303 pacientes (43%) presentaron una respuesta

favorable según la misma escala en el grupo de etanercept, proporción significativamente mayor que el grupo placebo (95 de 299, 32%; $p = 0.0048$). En la semana 12 de tratamiento fue significativamente mayor en el grupo etanercept tuvo mejoría clínica significativamente mayor evaluada por HAM-D en comparación con el grupo placebo (diferencia 1.2; IC 95% 0.4-1.9; $p = 0.0012$) (21).

En un metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados se buscó determinar los efectos de la terapia con inhibidores de TNF- α sobre la depresión y la ansiedad en las personas con enfermedades físicas crónicas. Para el estudio se revisaron las bases de datos AMED, Centro, Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, CINAHL, Embase, MEDLINE y PsycINFO. Desde su creación hasta enero de 2014 se seleccionaron seis estudios con un total de 2.540 participantes. De estos, tres utilizaron pacientes con artritis reumatoide; dos a pacientes con psoriasis y uno espondilitis anquilosante. El análisis estadístico mostró un resultado favorable al disminuir el nivel de depresión con el tratamiento con inhibidores de TNF- α (0,24; IC 95% 0,33-0,14; $p < 0.001$) (22).

Otro meta análisis logró establecer que la terapia con antidepresivos más AINE (celecoxib) era superior a la terapia antidepresiva exclusiva en pacientes con depresión mayor. El análisis se realizó sobre cuatro estudios aleatorizados controlados y doble ciego que incorporaban a 150 pacientes. Los pacientes que recibieron celecoxib adyuvante tuvieron cambios significativos en la escala de depresión Ham-D en comparación con aquellos que recibieron placebo (WMD 3,26; IC 95% 1,81-4,71). El grupo de celecoxib adyuvante también mostró una mejor remisión (OR 6,58; IC 95% 2,55-17,00) y respuesta (OR 6,49; IC 95% 2,89 -14,55) que en el grupo placebo (23).

CONCLUSIONES

La inflamación tiene un rol fundamental en ambas patologías; sin embargo el mecanismo exacto de cómo interviene en la psoriasis y depresión todavía no está dilucidado por completo.

El clínico que trabaja con pacientes psoriáticos debería realizar un *screening* activo de depresión en sus pacientes debido a los múltiples factores que presentan estos pacientes para desarrollar la enfermedad.

Las nuevas alternativas terapéuticas biológicas y su eventual utilidad en depresión deben ser evaluadas en estudios con un mayor número de pacientes.

En pacientes con depresión resistente al tratamiento convencional el manejo antiinflamatorio podría jugar un rol importante.

REFERENCIAS

1. Kohli S, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand J. The Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Patients With Psoriasis, A Population-Based Cohort Study. *Arch Dermatol* 2010; 146(8): 891-895
2. Grine L, Dejager L, Libert G, Vandenbroucke R. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 26 (2015) 25-33
3. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, *et al.* Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 377
4. Pujol RM, Puig L, Daudénc E, Sánchez-Carazod JL, Toribioe J, Vanaclochaf F, Yébenesg M, Sabaterg E, Casadog MA, Calotoh MT, Aragón B. Mental Health Self-Assessment in Patients With Moderate to Severe Psoriasis: An Observational, Multicenter Study of 1164 Patients in Spain (The VACAP Study). *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(10): 897-903
5. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 5-21
6. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim E, Lanctôt K. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 446-457
7. Informe Final Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible, Chile 2007. www.epi.minsal.cl Revisado el 1/7/15
8. Abbott R, *et al.* Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety, *Journal of Psychosomatic Research* xxx (2015). *Jpsychores* 2015.04.008
9. Haase J, Brown E. Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression – A central role for the serotonin transporter? *Pharmacology & Therapeutics* 2015; 147: 1-11
10. Lee M, Lin R. The risk of incident depression and anxiety in patients with psoriasis: A population-based cohort study (Poster reference number 5365)
11. Liu Y, *et al.* Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders* 2012; 139: 230-239
12. Dowlati Y, *et al.* A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 446-457
13. Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology, J Euroneuro* 2015.06.007
14. Ettehadi P, Greaves M, Walach D, Aderka D. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clinn Exp Immunol* 1994; 96: 146-151
15. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern R, Rolstad T. The Impact of Psoriasis on Quality of Life: Results of a 1998 National Psoriasis Foundation Patient-Membership Survey. *Arch Dermatol* 2001; 137(3): 280-284
16. Wook Lee Y, Joo Park E, Ho Kwon I, Ho Kim K, Joong Kim K. Impact of Psoriasis on Quality of Life: Relationship between Clinical Response to Therapy and Change in Health-related Quality of Life. *Ann Dermatol* 2010; 22: 4
17. Horn E, Fox K, Patel V, Chiou C, Dann F, Lebwohl M. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *Am Acad Dermatol* 2007; 57: 963-71
18. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology* 1994; 19: 210-216
19. Valenzuela F, Silva P, Valdés MP, Papp K. Epidemiology and quality of life of patients with psoriasis in Chile. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102(10): 810-6
20. Elgendi A, Nada H, Mosbeh A, Maatouk M, Abulghany M, Gulliver W. Depression Over Psoriasis: Assessment of associated Relief by addition of Adalimumab for the treatment of Psoriasis: Observational study. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery* 2015; 19: 15-20
21. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishnan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367: 29-35
22. Abbott R, *et al.* Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety, *J Psychosom Res* 2015
23. Na K, *et al.* Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patient with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2014; 48: 79-85