



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Psoriasis y depresión: el papel de la inflamación

S. González-Parra^{a,*} y E. Daudén^b



^a Servicio de Psiquiatría, Hospital Doctor Rodríguez Lafora, Madrid, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

Recibido el 21 de marzo de 2017; aceptado el 28 de mayo de 2018

Disponible en Internet el 1 de diciembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Depresión;
Psoriasis;
Inflamación

KEYWORDS

Depression;
Psoriasis;
Inflammation

Resumen La psoriasis es un proceso inflamatorio crónico y sistémico con múltiples comorbilidades. Entre las más frecuentes se encuentran las enfermedades mentales y en especial la depresión, con la que interrelacionan negativamente llegando a producir un peligroso círculo vicioso. Clásicamente se ha explicado la depresión de los pacientes con psoriasis como reactiva a factores psicosociales y el deterioro en la calidad de vida. Sin embargo, la asociación de estas dos patologías a través del proceso inflamatorio crónico ofrece una nueva hipótesis para su comprensión y tratamiento. Este enfoque incide en nuevos fármacos y la importancia del estilo de vida.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Psoriasis and Depression: The Role of Inflammation

Abstract Psoriasis is a chronic, systemic inflammatory disorder with multiple comorbidities. The most common comorbidities are mental disorders, especially depression, which can interact negatively with psoriasis to produce a dangerous vicious circle. Depression in psoriasis has traditionally been explained as a response to psychosocial factors and impaired quality of life.

However, a new hypothesis linking depression and psoriasis through chronic inflammation offers insights that should help to understand and treat these diseases. In this approach, new drugs and lifestyle have an important role.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sgparra@salud.madrid.org (S. González-Parra).

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al 2-3% de la población. Produce un gran impacto físico y psicosocial, deteriorando la calidad de vida de los pacientes¹. Aunque tradicionalmente se ha considerado una enfermedad cutánea, hay numerosas evidencias de su implicación sistémica, con la afectación concomitante de otros órganos y sistemas. En este contexto la psoriasis presenta una alta prevalencia de comorbilidades asociadas, como la artritis psoriásica, el síndrome metabólico, la patología cardiovascular, el hígado graso no alcohólico, la enfermedad inflamatoria intestinal, el tabaquismo, el abuso de alcohol y enfermedades psiquiátricas, entre las que predominan la ansiedad y la depresión. Si estas patologías se presentan, es importante abordarlas y tratarlas precozmente, ya que su combinación puede producir una compleja interrelación negativa². Por ello, el dermatólogo desempeña un papel crucial en el manejo integral e interdisciplinar de esta enfermedad^{3,4}.

Asociación entre psoriasis y depresión

La psoriasis se asocia a varias enfermedades mentales y en especial a la ansiedad y la depresión⁵. Los pacientes con psoriasis presentan ansiedad en una media del 43% de los casos⁶.

La comorbilidad con la depresión se estima que puede llegar a prevalencias de entre el 20-30% y según algunos trabajos hasta del 62%^{7,8}. Estos índices son superiores^{1,5} a los de la población general o con otras enfermedades de la piel⁹, y la prevalencia se incrementa en los casos de psoriasis más severa^{8,10,11}. Kurd et al. confirman estos datos y encuentran, en una larga serie de pacientes con psoriasis, altas prevalencias de depresión, ansiedad e ideación suicida (39, 31 y 44%, respectivamente), que se incrementan en los casos más graves de la enfermedad dermatológica¹².

De forma inversa, la depresión que padecen los pacientes con psoriasis es más grave que en la población general y se asocia con mayor frecuencia a ansiedad e ideación suicida (entre el 2,5 y el 9,7%, respectivamente)¹³.

Factores que contribuyen a la depresión en los pacientes con psoriasis

La vinculación entre la piel y la psique es diversa. El sistema nervioso y la piel tienen un origen embriológico común. La piel es la envoltura del cuerpo que nos da identidad. Nos contiene y nos protege. Es un órgano esencial en la interacción con el entorno. A través de ella somos percibidos y percibimos el mundo. Nos ayuda a comunicarnos con los demás, expresando nuestros sentimientos y emociones.

Aunque la asociación entre las patologías psiquiátricas y las dermatológicas es bien conocida, no se han establecido aún todos los nexos de unión entre unas y otras. La aparición y evolución de la depresión en los casos de psoriasis parece estar influida por múltiples factores (ver [fig. 1](#)).

Factores psicológicos

Reconocer la psoriasis desde un modelo biopsicosocial puede ayudarnos a identificar muchos de los factores implicados y a realizar un manejo multidisciplinario que mejore su pronóstico.

Los síntomas de la psoriasis, como la presencia de lesiones cutáneas que producen dolor, prurito, escozor o sangrado, pueden afectar más allá de la piel. Todo ello reduce el bienestar del paciente y produce preocupación acerca de la apariencia personal, desarrollando distrés emocional, sentimientos de vergüenza, baja autoestima, estigmatización, exclusión social y dificultades laborales que con frecuencia pueden provocar un gran impacto psicológico y asociarse a síntomas ansioso-depresivos¹⁴⁻¹⁶. La cronicidad e insatisfacción con el tratamiento o los rasgos de personalidad y el estilo cognitivo pueden modular la respuesta.

La depresión afectando a las estrategias de afrontamiento y autocuidado ensombrece el pronóstico de la psoriasis. Se desarrollan con más frecuencia estilos de afrontamiento destructivos y hábitos poco saludables^{17,18}. Entre ellos destacan el sedentarismo, el tabaquismo, no seguir una dieta saludable (como la mediterránea), así como el consumo perjudicial de alcohol, que en ocasiones se utiliza como automedicación¹⁹. Empeora la adherencia²⁰ y la eficacia de diversos tratamientos como la fotoquimioterapia²¹.

Calidad de vida

En la psoriasis se registran descensos significativos, en cerca del 80% de los casos, del bienestar emocional, la capacidad de funcionamiento social o la productividad laboral o escolar²².

La utilización de escalas de calidad de vida en los protocolos clínicos nos facilita avanzar en las decisiones del plan de tratamiento de esta compleja enfermedad. Nos permite valorar su impacto de una forma más completa sumando a la dimensión física, la psicológica y la social. Nos ayuda a ponderar aspectos tan importantes como la discapacidad o los costes socioeconómicos. Entre las escalas más utilizadas destacan la *Dermatology of life Quality Index* (DLQI) o índice de Calidad de Vida en Dermatología, la SKINDEX-29 (con capacidad de predicción de patología psiquiátrica), la PSO-LIFE o la *Psoriasis Disability Index* (PDI). La *Cumulative Life Course Impairment* (CLCI) o Discapacidad Acumulada en el Tránsito Vital nos permite además valorar la discapacidad acumulada e interferencia en el potencial vital del paciente²³.

Por otro lado, debemos tener en cuenta que la puntuación de estas escalas puede verse agravada o confundida por los síntomas depresivos, ya que incluyen ítems relacionados con la interferencia de las actividades laborales, sociales o el afrontamiento de la enfermedad.

Factores biológicos

La prevalencia de la depresión en la psoriasis es mayor que la que se observa en otras enfermedades dermatológicas desfigurantes, por lo que se deben sumar otros factores etiopatogénicos.

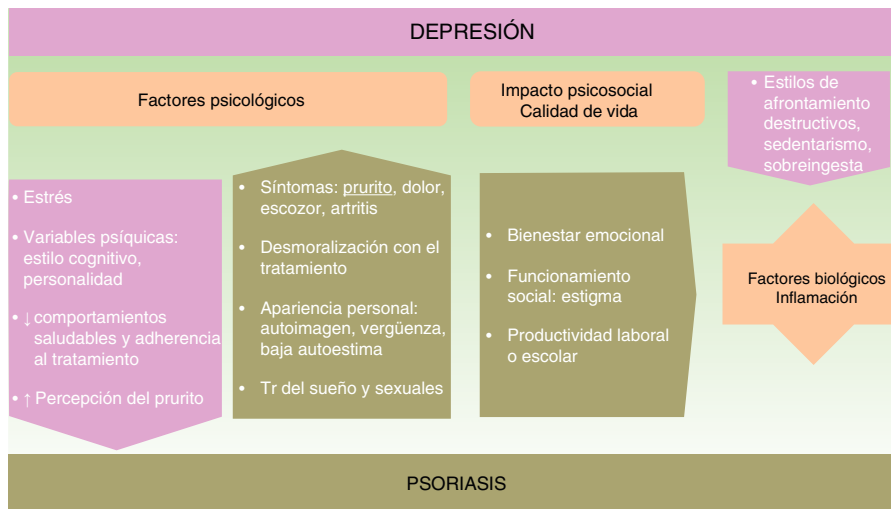


Figura 1 Factores etiológicos de interacción entre la depresión y la psoriasis.

Comorbilidad

Tanto en la psoriasis como en la depresión es frecuente la asociación de otras enfermedades médicas que incrementan la interrelación negativa²⁴.

Los estudios epidemiológicos muestran en la depresión mayor una alta incidencia de trastornos inflamatorios como las enfermedades dermatológicas, autoinmunes, cardiovasculares, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, así como asma y alergias^{25,26}. Entre los factores etiológicos implicados parece encontrarse la desregulación inmune-inflamatoria.

Inflamación

Aunque no está claro que la depresión sea una enfermedad inflamatoria primaria, un número cada vez mayor de datos indica que la inflamación juega un papel en la patofisiología de las enfermedades mentales, incluida la depresión mayor.

La interrelación negativa de la depresión-inflamación está demostrada. La depresión, las experiencias adversas tempranas y las dificultades relacionales favorecen las respuestas de estrés e incrementan la inflamación, que a su vez pueden empeorar la depresión²⁷. El sistema simpático, en respuesta al estrés, favorece la liberación de aminas (noradrenalina y otras) que inducirían la proliferación de células mieloides (como los monocitos). Estas células interactúan con otras sustancias también producidas por el estrés, algunas de ellas procedentes de las bacterias (por ejemplo, del microbioma intestinal), como los lipopolisacáridos o la flagelina, pero en particular las llamadas *stress-induced damage-associated molecular patterns*. Además, se produce una resistencia a los corticoides por el efecto inhibitorio sobre los receptores que activa el eje hipotálamo-pituitario-adrenal y amplía el proceso inflamatorio²⁸.

De forma similar a lo que ocurre en el microambiente cutáneo, el proceso inflamatorio se mantiene en el sistema nervioso por la interacción entre los elementos receptores y productores de citoquinas, como el astrocito, la microglía y los oligodendrocitos²⁹.

La hipótesis de las citoquinas explica la interconexión entre el sistema inmune, las alteraciones neuroendocrinas

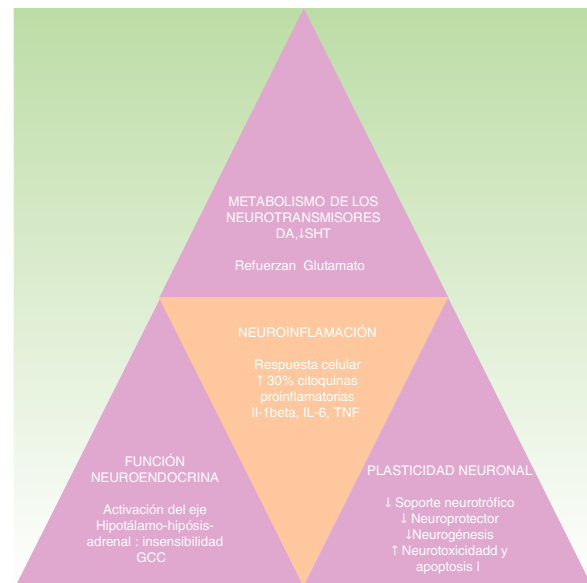


Figura 2 La inflamación en la etiopatogenia de la depresión.

y conductuales que se dan en ciertas formas de depresión. Se apoya en múltiples estudios que demuestran la elevación de las citoquinas proinflamatorias en un 30% en los pacientes con depresión comparados con la población sana. Entre ellas destacan las interleucinas IL-1 β , IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la proteína C reactiva (PCR), moléculas de adhesión, y las prostaglandinas^{19,30,31}. Estos biomarcadores inflamatorios acceden al cerebro e interactúan con prácticamente todas las esferas fisiopatológicas conocidas que participan en la depresión. Afectan al metabolismo de los neurotransmisores (como la dopamina, serotonina y glutamato), la función neuroendocrina e incluso la neuroplasticidad mediante la confluencia de la disminución del soporte neurotrófico o neuroprotector, la disminución del soporte neurotrófico o neuroprotector, el aumento de la neurotoxicidad y la apoptosis neuronal³²⁻³⁴. Todo ello coincide con los hallazgos neuropatológicos que caracterizan los trastornos depresivos y entre los que se encuentra la reducción del volumen del

Tabla 1 Factores que indican un mayor riesgo de inflamación y que podrían de forma indirecta facilitar la detección del fenotipo inflamatorio

Sexo femenino
Mayor edad
Acontecimientos estresantes tempranos
Comorbilidad
Depresión atípica (con hipersomnia, fatiga, incremento del apetito y ganancia de peso)
Depresión crónica recurrente
Obesidad
Insomnio
Dieta poco saludable
Sedentarismo
Dolor
Fatiga
Adicción al tabaco o al alcohol

Fuente: Kiecolt-Glaser et al., 2015⁴¹.

hipocampo³⁵ (ver fig. 2). Esta hipótesis explicaría la alta incidencia del trastorno depresivo mayor en los pacientes con enfermedades inflamatorias o que reciben inmunoterapia con interferón alfa (IFN-alfa), IL-2 e IL-12 por enfermedades infecciosas (como hepatitis C) o cáncer³⁶. Además se apoya en el hecho de que la administración de citoquinas inflamatorias produce un cuadro sintomático llamado «comportamiento enfermo» y que incluye muchos síntomas que se encuadran dentro del trastorno depresivo³⁷⁻⁴⁰.

Todos estos datos avalan la concepción de la depresión como una enfermedad heterogénea donde la inflamación pueda jugar, al menos en algunos casos, un papel importante. En este sentido, supondría un novedoso cambio en el abordaje de esta enfermedad la identificación de un subgrupo de pacientes respondedores al tratamiento antiinflamatorio mediante la detección de posibles biomarcadores o endofenotipos (tabla 1)⁴¹. Entre ellos podría encontrarse ese 30% de depresiones resistentes a los tratamientos actuales⁴².

Los endofenotipos corresponden a las alteraciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas que están determinadas por factores genéticos y ambientales y que en conjunto muestran los procesos fisiopatológicos subyacentes de la enfermedad, y que son expresión de la vulnerabilidad. Por lo tanto, su presencia indica un riesgo aumentado de manifestar la enfermedad⁴³.

Tratamiento de la depresión en los pacientes con psoriasis

El tratamiento eficaz de la psoriasis debe ser multidimensional y contemplar el bienestar psicológico, social y físico. La prevención y el tratamiento precoz de la depresión en los pacientes con psoriasis es importante no solo para mejorar su calidad de vida, sino que además puede ser útil para mejorar la psoriasis. El apoyo psicosocial que aminore el estrés o potencie los recursos personales o interpersonales, así como el trabajo con las familias, puede resultar beneficioso para estos pacientes⁴⁴. La realización de intervenciones antiestigma contribuye a cambiar la actitud de la

Tabla 2 Hábitos saludables que reducen la inflamación y el riesgo de depresión

<i>Ejercicio regular</i>
<i>Dieta saludable: rica en frutas, vegetales y omega 3</i>
<i>Buena higiene del sueño</i>
<i>Evitar:</i>
Tabaquismo
Alcohol: estimula la proliferación celular. Favorece fracasos terapéuticos
Obesidad: estado proinflamación
Estrés: especialmente el trauma infantil
Déficit de vitamina D

Fuente: Nasrallah, 2015⁴⁸.

población hacia estas enfermedades que afectan a la imagen personal.

Si se parte de la teoría de que el trastorno inmune-inflamatorio sistémico crónico es un punto crítico de conexión entre la psoriasis y las comorbilidades asociadas, se justifica el estudio de los abordajes terapéuticos que reduzcan las respuestas inmunes inflamatorias. Entre ellos se incluyen el tratamiento farmacológico (como los antagonistas de las citoquinas [TNFi, IL12/23i] o el celecoxib) o el cambio del estilo de vida que favorecen una alimentación más sana o reducen el estrés, la obesidad, el sedentarismo o el abuso de sustancias^{27,45-48} (tabla 2).

Estudios de neuroinmunología están promoviendo nuevos descubrimientos farmacológicos en los tratamientos psiquiátricos. Se está investigando el uso de agentes antiinflamatorios en monoterapia o asociados al tratamiento antidepresivo. Aunque los resultados parecen prometedores, la mayor parte de las sustancias están en estudios preclínicos⁴⁹.

Los agentes biológicos parecen tener un papel importante en el tratamiento de la psoriasis moderada-severa, con un marcado beneficio en la calidad de vida (tabla 3).

Múltiples trabajos también evidencian una mejora significativa en los síntomas afectivos con los tratamientos biológicos. El ustekinumab mejora los síntomas depresivos y ansiosos en pacientes con psoriasis moderada-severa⁵⁷.

Los antagonistas del TNF-alfa parecen tener efectos positivos sobre el estado de ánimo y el cognitivo, especialmente si los índices de inflamación son altos^{68,69}. Son moléculas que no atraviesan la barrera hematoencefálica, pero parece que producen cambios en la expresión de las citoquinas mediante la acción en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal⁷⁰. Varios estudios confirman que los anti-TNF disminuyen la gravedad de los síntomas depresivos de forma independiente a la gravedad de la psoriasis⁷¹. Por ejemplo, en un estudio con etanercept controlado con placebo a gran escala para el tratamiento de la psoriasis, los pacientes que recibieron el fármaco manifestaron una mejoría significativa de los síntomas depresivos en comparación con el grupo control y de forma independiente de la mejoría de la actividad de la enfermedad⁷².

Los trabajos con infliximab han reflejado resultados en la misma línea, aumentando la calidad de vida de forma paralela a la mejoría de otras características de la psoriasis, así como los síntomas depresivos en pacientes con enfermedad de Crohn^{50,73,74}.

Tabla 3 Impacto de los tratamientos biológicos de la psoriasis y escalas de calidad de vida

Fármaco	N (muestra)	Mejora de las puntuaciones de calidad de vida
Adalimumab ^{50,52}	1.212	DLQI > -8,4 vs. PBO: -1,3; p < 0,001
Infliximab ^{52,53}	378	Mejoría media: DLQI: 10,3 vs. PBO: 0,4; p < 0,001
Etanercept ^{54,55}	652	% pacientes que mejoran de forma significativa: DLQI ≥ 5 puntos 50-63% vs. PBO: 28%; p < 0,001
Cetrolizumab ⁵⁶	176	Mejoría media de la puntuación de la DLQI: 8,3-9,9 vs. PBO: 0,8
Ustekinumab ^{57,58}	1.230	Mejoría media de la puntuación de la DLQI: -9,3-10 vs. PBO: 0,5; p < 0,001
Brodalumab ⁵⁹	661	% de pacientes con puntuación de la DLQI: 42,9-55,9 vs. PBO: 5%; p < 0,001
Ixekizumab ^{60,61}	2.570	Mejoría ≥ 5 puntos de la DLQI HR: 3,5 vs. etanercept: 2,2 vs. etanercept y PBO p < 0,001
Secukinumab ⁶²	676	% de pacientes con DLQI = 0/1: secukinumab: 72% vs. ustekinumab: 59%; p = 0,0008
Guselkumab ⁶³	871	% pacientes con DLQI puntuación: 0/1 Gus: 38,8% vs. ustekinumab: 19,0%; p = 0,002
Tildrazikizumab ⁶⁴	772	% pacientes con DLQI puntuación 0/1: 42-44% vs. PBO: 5%; p < 0,001
Risankizumab ⁶⁵	166	% pacientes con DLQI puntuación 0/1: 42-73% vs. risankizumab: 72%; ustekinumab: 53%
Apremilast ⁶⁶	1.255	% pacientes que mejoran de forma significativa: DLQI ≥ 5 puntos 70,2-70,8% vs. 33,5-42,9%; p < 0,001

Fuente: modificada de Frieder et al.⁶⁷.

Tabla 4 Estudios realizados con la terapia de anti-TNF y su influencia en los síntomas depresivos comórbidos

Estudio	Anti-TNF-alfa	N (muestra)	Conclusiones
Gelfand et al., 2008 ⁷⁸	Etanercept	2.546	Mejora la salud mental especialmente si el tratamiento es continuado (vs. alterno) en la psoriasis
Tyring et al., 2006 ⁷²	Etanercept	618	Disminuyen la gravedad de la depresión independientemente de la gravedad de la psoriasis
Menter et al., 2007 ⁷⁹	Infliximab	116	Mejora la calidad de vida y depresión en pacientes con enfermedad de Crohn
Feldman et al., 2008 ⁷³	Infliximab	835	Mejora la calidad de vida y depresión en pacientes con enfermedad de Crohn
Menter et al., 2010 ⁸⁰	Adalimumab	52	Mejora síntomas afectivos, calidad de vida y funcionalidad en psoriasis
Revicki et al., 2008 ⁵¹	Adalimumab	1.205	Mejora de los síntomas mentales comparado con placebo

El adalimumab ha demostrado que mejora la función física, así como los aspectos sociales y psicológicos relacionados con la psoriasis, llegando a niveles incluso superiores a los de la población general⁵¹. Varios estudios evidencian que este fármaco mejora la funcionalidad, así como la calidad de vida o los síntomas afectivos de estos pacientes⁷⁵⁻⁷⁷.

Estos tratamientos pueden representar un objetivo que amplíe los límites del abordaje de los trastornos mentales. Parecen mejorar los síntomas depresivos en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, pero los estudios realizados en este tema presentan múltiples limitaciones para confirmar la evidencia. Las poblaciones son heterogéneas con respecto al mecanismo etiopatogénico, el diagnóstico o la comorbilidad. Las muestras utilizadas no son muy amplias y no cuentan casi con grupos control con placebo. Además, el uso de diferentes herramientas diagnósticas limita la comparación entre diferentes estudios. Se precisan nuevos estudios que determinen qué proporción de la mejoría de los síntomas depresivos se debe al alivio de la psoriasis y cuál se puede atribuir primariamente al tratamiento (tabla 4).

Conclusiones

La comorbilidad de la depresión y la psoriasis interrelaciona negativamente formando un peligroso círculo vicioso. Podemos reducir el impacto de la depresión si la diagnosticamos y tratamos de forma precoz y aliviarnos la repercusión biosocial de la psoriasis.

El tratamiento de la psoriasis con inmunorreguladores negativos ofrece un rol prometedor con un efecto beneficioso adicional en la comorbilidad psiquiátrica que se asocia directa o indirectamente a la mejoría de la enfermedad dermatológica. La mayor parte de los tratamientos biológicos de la psoriasis se aprueban exclusivamente en los casos moderados-severos, pero eso conlleva una nueva discusión acerca de la definición de severidad de la psoriasis. Clásicamente se definía la gravedad como la intensidad y extensión de las lesiones de psoriasis. Sin embargo, cobran cada vez más importancia otros aspectos como los socioeconómicos o el impacto de la psoriasis en la actividad física, social y psíquico-emocional, que para la perspectiva del paciente es lo más importante⁸¹. La

inclusión de estos factores en los árboles de decisión supone un avance en el tratamiento integral de la enfermedad.

Aunque disponemos de numerosos datos sobre esta comorbilidad, todavía queda mucho por hacer. Se precisan más estudios multicéntricos que determinen con claridad los mecanismos fisiopatológicos y que nos permitan mejorar la detección y el manejo clínico, así como la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:826–50.
- Kimball AB, Guerin A, Tsaneva M, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, et al. Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:157–63.
- Dauden E, Puig L, Ferrandiz C, Sanchez-Carazo JL, Hernandez-Hermosa JM. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30 Suppl. 2:1–18.
- Dauden E, Castaneda S, Suarez C, Garcia-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. [Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities]. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103 Suppl. 1:1–64.
- Pujol RM, Puig L, Dauden E, Sanchez-Carazo JL, Toribio J, Vana-clocha F, et al. 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;104:897–903.
- Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE, Main CJ. The contribution of perceptions of stigmatisation to disability in patients with psoriasis. *J Psychosom Res*. 2001;50:11–5.
- Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014;134:1542–51.
- Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology*. 2006;212:123–7.
- Olfson M, Marcus SC, Druss B, Elinson L, Tanielian T, Pincus HA. National trends in the outpatient treatment of depression. *JAMA*. 2002;287:203–9.
- Schmitt JM, Ford DE. Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology*. 2007;215:17–27.
- Fleming P, Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, et al. Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1063–70.
- Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2010;146:891–5.
- Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;139:846–50.
- Mrowietz U, Chouela EN, Mallbris L, Stefanidis D, Marino V, Pedersen R, et al. Pruritus and quality of life in moderate-to-severe plaque psoriasis: post hoc explorative analysis from the PRISTINE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1114–20.
- Hrehorow E, Salomon J, Matusiak L, Reich A, Szepietowski JC. Patients with psoriasis feel stigmatized. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:67–72.
- McDonough E, Ayearst R, Eder L, Chandran V, Rosen CF, Thavaneswaran A, et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol*. 2014;41:887–96.
- Carroll CL, Feldman SR, Camacho FT, Balkrishnan R. Better medication adherence results in greater improvement in severity of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004;151:895–7.
- Connor CJ, Liu V, Fiedorowicz JG. Exploring the physiological link between psoriasis and mood disorders. *Dermatol Res Pract*. 2015;2015:409637.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67:446–57.
- Kulkarni AS, Balkrishnan R, Camacho FT, Anderson RT, Feldman SR. Medication and health care service utilization related to depressive symptoms in older adults with psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2004;3:661–6.
- Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin*. 2005;23:681–94.
- Schmitt J, Ford DE. Understanding the relationship between objective disease severity, psoriatic symptoms, illness-related stress, health-related quality of life and depressive symptoms in patients with psoriasis - a structural equations modeling approach. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29:134–40.
- Ros S, Puig L, Carrascosa JM. Cumulative life course impairment: the imprint of psoriasis on the patient's life. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:128–34.
- Boyer JF, Balard P, Authier H, Faucon B, Bernad J, Mazieres B, et al. Tumor necrosis factor alpha and adalimumab differentially regulate CD36 expression in human monocytes. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R22.
- Schoepf D, Uppal H, Potluri R, Chandran S, Heun R. Comorbidity and its relevance on general hospital based mortality in major depressive disorder: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *J Psychiatr Res*. 2014;52:28–35.
- Renoir T, Hasebe K, Gray L. Mind and body: how the health of the body impacts on neuropsychiatry. *Front Pharmacol*. 2013;4:158.
- Jaremka LM, Lindgren ME, Kiecolt-Glaser JK. Synergistic relationships among stress, depression, and troubled relationships: insights from psychoneuroimmunology. *Depress Anxiety*. 2013;30:288–96.
- Carrascosa JM, Balleca F. Psoriasis and psychiatric disorders: the next frontier. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:502–5.
- Bortolato B, Carvalho AF, Soczynska JK, Perini GI, McIntyre RS. The involvement of TNF-alpha in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: an opportunity for domain specific treatments. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13:558–76.
- Jokela M, Virtanen M, Batty GD, Kivimaki M. Inflammation and specific symptoms of depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:87–8.
- Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2013;150:736–44.
- Catena-Dell'Osso M, Bellantuono C, Consoli G, Baroni S, Rotella F, Marazziti D. Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development? *Curr Med Chem*. 2011;18:245–55.
- Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*. 2003;302:1760–5.

34. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther.* 2011;130:226–38.
35. Miller AH. Depression and immunity: a role for T cells? *Brain Behav Immun.* 2010;24:1–8.
36. Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J, Navines R, Valdes M, Fornis X, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:1128–38.
37. Ohgi Y, Futamura T, Kikuchi T, Hashimoto K. Effects of antidepressants on alterations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013;103:853–9.
38. Anisman H, Hayley S, Turrin N, Merali Z. Cytokines as a stressor: implications for depressive illness. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002;5:357–73.
39. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav Immun.* 2002;16:513–24.
40. DellaGioia N, Hannestad J. A critical review of human endotoxin administration as an experimental paradigm of depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34:130–43.
41. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry.* 2015;172:1075–91.
42. Rush AJ. STAR*D: what have we learned? *Am J Psychiatry.* 2007;164:201–4.
43. Cannon TD, Gasperoni TL, van Erp TG, Rosso IM. Quantitative neural indicators of liability to schizophrenia: implications for molecular genetic studies. *Am J Med Genet.* 2001;105:16–9.
44. Uchino BN, Cacioppo JT, Kiecolt-Glaser JK. The relationship between social support and physiological processes: a review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health. *Psychol Bull.* 1996;119:488–531.
45. Yan Q. The role of psychoneuroimmunology in personalized and systems medicine. *Methods Mol Biol.* 2012;934:3–19.
46. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27:24–31.
47. Tausk F, Elenkov I, Moynihan J. Psychoneuroimmunology. *Dermatol Ther.* 2008;21:22–31.
48. Nasrallah HA. 10 triggers of inflammation to be avoided, to reduce the risk of depression. *Curr Psychiatry.* 2015;14:6–7 15.
49. Brunello N, Alboni S, Capone G, Benatti C, Blom JM, Tascedda F, et al. Acetylsalicylic acid accelerates the antidepressant effect of fluoxetine in the chronic escape deficit model of depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21:219–25.
50. Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:106–15.
51. Revicki DA, Menter A, Feldman S, Kimel M, Harnam N, William MK. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:75.
52. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154:1161–8.
53. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366:1367–74.
54. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:2014–22.
55. Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:887–9.
56. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol.* 2012;167:180–90.
57. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu MC, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:457–65.
58. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371:1675–84.
59. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;175:273–86.
60. Leonardi CL, Blauvelt A, Sofen HL, Gooderham M, Augustin M, Burge R, et al. Rapid improvements in health-related quality of life and itch with ixekizumab treatment in randomized phase 3 trials: results from UNCOVER-2 and UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1483–90.
61. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386:541–51.
62. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:60–9.e9.
63. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018;178:114–23.
64. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaci D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390:276–88.
65. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2017;376:1551–60.
66. Thaci D, Kimball A, Foley P, Poulin Y, Levi E, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, improves patient-reported outcomes in the treatment of moderate to severe psoriasis: results of two phase III randomized, controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:498–506.
67. Frieder J, Kivelevitch D, Fiore CT, Saad S, Menter A. The impact of biologic agents on health-related quality of life outcomes in patients with psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14:1–19.
68. Belarbi K, Jopson T, Tweedie D, Arellano C, Luo W, Greig NH, et al. TNF-alpha protein synthesis inhibitor restores neuronal

- function and reverses cognitive deficits induced by chronic neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2012;9:23.
69. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:31–41.
 70. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:495–502.
 71. Krishnan R, Cella D, Leonardi C, Papp K, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Effects of etanercept therapy on fatigue and symptoms of depression in subjects treated for moderate to severe plaque psoriasis for up to 96 weeks. *Br J Dermatol*. 2007;157:1275–7.
 72. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367:29–35.
 73. Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, Wu Y, Eisenberg D, Guzzo C, et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159:704–10.
 74. Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, Fischler B, Vandenberghe J, van Oudenhove L, et al. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:101–10.
 75. Shikar R, Heffernan M, Langley RG, Willian MK, Okun MM, Revicki DA. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2007;18:25–31.
 76. Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A, Yu AP, Wu EQ, Okun MM, et al. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:51–62.
 77. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:448–56.
 78. Gelfand JM, Kimball AB, Mostow EN, Chiou CF, Patel V, Xia HA, et al. Patient-reported outcomes and health-care resource utilization in patients with psoriasis treated with etanercept: continuous versus interrupted treatment. *Value Health*. 2008;11:400–7.
 79. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56, 31.e1-15.
 80. Menter A, Augustin M, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, et al. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:812–8.
 81. Markham T, Watson A, Rogers S. Adverse effects with long-term cyclosporin for severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27:111–4.