



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGÍA



EXPRESIÓN SÉRICA E INMUNOHISTOQUÍMICA DE SEROTONINA EN PSORIASIS EN PLACA

Autora: Ju Gin Huang Hsu

Tutora: Dra. Gisela Sosa

Valencia, Mayo 2.013

DEDICATORIA

A mis padres y mis hermanos, quienes a pesar de todas las dificultades, han mantenido la esperanza y su apoyo incondicional en el logro de mis metas.

A mi esposo, por estar siempre conmigo, con su optimismo, confianza y fe en los momentos más difíciles.

RECONOCIMIENTO

Profesor Marco Tulio Mérida, quien en vida fue Coordinador de Postgrado de Dermatología de la Universidad de Carabobo, gran maestro y ejemplo a seguir.

Ht Ana Barrios, histotecnólogo del laboratorio de Dermatopatología del Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, por brindarnos siempre su apoyo y asesoramiento.

Licenciado Rubén Toro, histotecnólogo de la Escuela de Odontología UNIMPA, por su orientación y ayuda incondicional en la interpretación, procesamiento y el análisis de las muestras.

Dr. Raúl Fachin Viso, distinguido Jefe de Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, por brindarnos su sabiduría en la práctica clínica dermatológica.

Al equipo de Bioanalistas y auxiliares de Banco de sangre “Dr. Lorenzo Hands” por su valiosa colaboración en la recolección de las muestras controles.

A los pacientes, por su valiosa colaboración, los protagonistas fundamentales de este trabajo de investigación, permitiéndome lograr esta meta y culminar una etapa importante de mi carrera profesional.

ÍNDICE GENERAL

	p.p
DEDICATORIA.....	3
RECONOCIMIENTO.....	4
RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
CAPITULO	
I EL PROBLEMA	
Planteamiento del Problema.....	11
Objetivos del Estudio.....	14
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos.....	14
Justificación del Estudio.....	15
II MARCO TEÓRICO	
Antecedentes de la Investigación.....	18
Bases Teóricas.....	23
III MARCO METODOLÓGICO	
Tipo y diseño de Investigación.....	40
Población.....	40
Muestra.....	40
Técnica e Instrumentos de recolección de datos.....	41
Técnica de análisis de los datos	49
IV PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	
Análisis de Resultados.....	50
DISCUSIÓN	59
CONCLUSIONES	62
RECOMENDACIONES	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
ANEXOS	
Anexo A Historia clínica	71
Anexo B PASI	72
Anexo C NAPSÍ	73
Anexo D Inventario de depresión de Beck	74
Consentimiento informado	77

RESUMEN

EXPRESIÓN SÉRICA E INMUNOHISTOQUÍMICA DE SEROTONINA EN PSORIASIS EN PLACA

Autora: Ju Gin Huang Hsu

Tutora: Dra. Gisela Sosa

Modalidad: Trabajo Especial de Grado para optar al Título de Especialidad en Dermatología.

La psoriasis es una enfermedad crónica, de etiología multifactorial y determinada genéticamente, caracterizada fundamentalmente por inflamación y proliferación queratinocítica. La relación bidireccional entre psoriasis y trastornos psiquiátricos, que incluyen depresión, ansiedad, ideas obsesivas, ha despertado el interés por evaluar el neurotransmisor deficitario, una de las más estudiada es la serotonina, por su posible rol en la alteración de los sistemas serotoninérgicos, las alteraciones del sistema inmune, donde puede estar involucrada en la patogénesis de la psoriasis. **Objetivo:** Determinar los niveles séricos y la expresión inmunohistoquímica de serotonina en pacientes con psoriasis en placa que asistieron al Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" durante el periodo de Julio 2.007 a Marzo del año 2.008. Se diseñó una investigación de campo, descriptiva, transversal, sobre una población de pacientes con enfermedad psoriática atendidos en la consulta externa, y sujetos sanos del banco de sangre, entre los meses de Julio 2.007 y Marzo 2.008. **Resultados:** La edad más afectada por psoriasis se ubicó entre 40 y 44 años (20%), predominantemente del sexo femenino. Se encontró valores de serotonina sérica por debajo de lo normal en la psoriasis (21ng/ml), así como positividad inmunohistoquímica. **Conclusión:** Una sólida diferencia significativa fue hallada al comparar los valores de serotonina sérica de pacientes psoriáticos con respecto al control que fueron inferiores a la normalidad, correlacionándose además con trastornos afectivos como la depresión.

Palabras clave: Psoriasis, serotonina, depresión.

SUMARY

SERUM AND IMMUNOHISTOCHEMISTRY SEROTONIN EXPRESSION IN PSORIASIS

Author: Ju Gin Huang Hsu

Tutor: Gisela Sosa

Modality: Special working grade to qualify for the Title of Specialty in Dermatology.

Psoriasis is a chronic disease of multifactorial etiology and genetically determined, mainly characterized by inflammation and keratinocyte proliferation. The bidirectional relationship between psoriasis and psychiatric disorders, including depression, anxiety, obsessive thoughts, has sparked interest in evaluating the neurotransmitter deficit, one of the most studied is serotonin, for its possible role in altering serotonergic systems, the immune system disorders, which may be involved in the pathogenesis of psoriasis. Objective: To determine the serum levels and the expression serotonin immunohistochemistry in patients with plaque psoriasis who attended the dermatology department of the city Hospital "Dr. Enrique Tejera" during the period of July 2.007 to March of year 2.008. Design an investigation of field, descriptive, of cross section, on a population of patients with psoriatic disease who were taken care of in the external consultation, and healthy subjects of the blood donation, between the months of July 2.007 and March 2.008. Results: The age affected by psoriasis was between 40 and 44 years (20%), predominantly female. We found serum serotonin levels below normal in psoriasis (21ng/ml) and positivity immunohistochemistry. Conclusion: A strong significant difference was found when comparing serum serotonin levels psoriatic patients compared to the control were lower than normal, also correlated with affective disorders such as depression.

Key words: Psoriasis, serotonin, depression.

INTRODUCCIÓN

A medida que las enfermedades crónicas han aumentado en prevalencia, de forma lenta pero progresiva, se ha incrementado el interés de buscar nuevas fórmulas que mejoren la atención de estos pacientes. La mayoría de las enfermedades crónicas afecta aspectos importantes de la vida en las personas que la padecen. Uno de los principales cambios y quizás el que genera mayor deterioro, es el aspecto emocional, ya que la persona se ve obligada necesariamente a un proceso de adaptación rápida, para el cual pasa por diferentes etapas que suscitan una serie de emociones comúnmente negativas (miedo, ira, ansiedad).

Vivir con una enfermedad crónica socialmente poco comprendida deja a la persona expuesta a una doble exclusión: por un lado, el déficit impone una reducida capacidad para sostener la actividad, provocando limitaciones laborales y sociales. Por otro, la falta de conocimiento científico deja al paciente sin el soporte necesario para acceder a potenciales condiciones de recuperación.

Si bien las afecciones de piel, como la psoriasis, siempre han resultado problemáticas para quienes la padecen, y han influido más o menos gravemente en su vida social, las características de nuestra sociedad actual llevan a acentuar aún más la connotación negativa que tienen algunas patologías. En este tipo de enfermedades, en las que el componente emocional juega un papel importante, ya sea como detonante de la enfermedad como factor agregado una vez que la patología se ha manifestado, un enfoque psicodermatológico resulta sumamente útil.

Recientemente, se ha desarrollado la psiconeuroendocrinoinmunología, que relaciona los factores psicológicos con los neurológicos, los hormonales y los inmunológicos. Entre los hallazgos de esta disciplina se encuentra el hecho de que el estrés pueda generar la liberación de neurotransmisores, que puedan alterar la normalidad hormonal e inmunológica y provocar, entre otras consecuencias, un empeoramiento de la psoriasis. La vida acelerada

que se lleva hoy en día, hace que nuestro cuerpo genere una serie de respuestas para mantener el equilibrio, esto conlleva una serie de reacciones químicas, que en ocasiones pueden ser nocivas para el organismo.

Para lograr [manejar el estrés](#), existen diferentes sustancias que actúan como neurotransmisores entre las cuales se pueden mencionar a la [serotonina](#). Esta amina biológica, está relacionada a la emoción y el estado de ánimo. Ayuda a tener una mejor respuesta frente a situaciones estresantes, evitando de esta forma [angustia](#) y depresión. La falta de serotonina, puede producir estados de depresión.

Estas situaciones, solo por mencionar algunas, atenta contra la autoestima, la confianza de las personas en situaciones sociales. En muchas oportunidades incluso los familiares más cercanos de los pacientes (padres, parejas, entre otros), se ven seriamente afectados como consecuencia de la aparición de estas enfermedades. Factores como la severidad de la enfermedad, la personalidad, el entorno social y familiar, las experiencias previas, la sensibilidad, receptividad o atención que cada uno presta a los juicios ajenos juegan un papel importante a la hora de determinar el peso que la patología tendrá sobre la vida de la persona. El rechazo social influye de manera decisiva en la calidad de vida del paciente con psoriasis, por eso es imprescindible dar más información a la población sobre la enfermedad y crear conciencia social sobre la situación de los afectados. Horn, E. (2007).

Por otra parte, a pesar que existen más de una docena de tratamientos de prescripción contra la psoriasis, según se ha revelado en un estudio llevado a cabo por la Fundación Nacional para la Psoriasis (National Psoriasis Foundation) (2.004), en los Estados Unidos, muchas personas aún tienen mala calidad de vida debido a esta enfermedad, que pueden conllevar a estados depresivos similar a los que sufren los de cáncer, diabetes u otra enfermedad crónica y reciben tratamientos inadecuados que no son efectivos en todos los pacientes y que pueden llegar a provocar importantes efectos secundarios.

Ante esta situación es primordial tener un enfoque conjunto: mejorar la respuesta al tratamiento médico al disminuir la carga emocional que entra en juego y aumentar los recursos de los pacientes para hacer frente a la enfermedad.

CAPÍTULO I

El problema

Planteamiento del problema

La mente juega un papel importante en un gran número de enfermedades, y así como los trastornos psicológicos se asocian a problemas cardíacos, digestivos, pulmonares y otros, afectan también de manera importante al órgano corporal más grande que es la piel. Se estima que al menos un 30% de los pacientes con patología cutánea presenta alteraciones psicológicas o psiquiátricas. La patología psiquiátrica en psoriasis puede ser primaria o secundaria al efecto de la enfermedad sobre la calidad de vida. Las consecuencias económicas también son mayores en sujetos con enfermedad más grave, de modo que se incrementa aún más la morbilidad psicosocial. El estrés asociado con psoriasis se ha relacionado con morbilidad psiquiátrica más importante. Las características psicológicas más frecuentemente encontradas incluyen depresión, ansiedad, rasgos obsesivos y dificultades para la expresión verbal de las emociones, especialmente ira. Gupta y Gupta (2003) (p.833).

Picardi y col (2.003), desarrollaron un estudio sobre el tratamiento e incidencia de desórdenes psiquiátricos en pacientes dermatológicos, estableciendo que los desórdenes psicopatológicos son altamente prevalentes entre los pacientes dermatológicos. La prevalencia de enfermedades psiquiátricas en estos pacientes se reportó entre 25 y 43%, dentro de los cuales la psoriasis representó el 26% (p.155).

Además, los trastornos dermatológicos que producen discapacidad, molestias y deformidades causan mucho más sufrimiento humano y pérdidas económicas de lo que se ha reconocido en general, la psoriasis es un ejemplo de este tipo de enfermedades. Esta patología tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente, relacionándose con un riesgo elevado de trastornos psiquiátricos, ausentismo laboral y pérdida de

productividad. La afectación psicológica y la alteración de la calidad de vida en la psoriasis son muy importantes, está asociado con falta de autoestima e incremento de la prevalencia de trastornos del humor, incluida la depresión. La prevalencia de la depresión en pacientes con psoriasis es del 24%, por lo cual el dermatólogo debe detectar para su prevención, orientación y derivación para asistencia especializada.

La prevalencia de la psoriasis en la población de origen caucásico es de entre el 2 y 3%. Es variable en otras razas y excepcional entre los indígenas del continente americano y australiano. En los países latinoamericanos se está trabajando en ello. Los estudios sugieren que la prevalencia en América del Sur es de 1%. Consenso Latinoamericano (2.009) (p.10). Afecta a todas las etnias y a todos los niveles socio-económicos. Christophers (2.001) (p.315). Se encuentra dentro de las primeras 15 causas de consulta de los servicios de dermatología. En Venezuela, se registra un trabajo realizado por Kerdel y col (1.966), sobre la incidencia de la psicodermatosis, la psoriasis ocupó el 16º lugar (2%) de psicodermatosis más frecuentes de treinta dermatosis estudiadas (p.138).

Esta patología por ser una enfermedad cutánea inflamatoria, crónica y debilitante, compromete la calidad de vida de los pacientes, por sus efectos físicos, psicológicos y sociales, dependiendo de la evolución de la patología, la extensión y gravedad. Si bien, no se puede decir que el origen de esta enfermedad esté basado en la psiquis del individuo exclusivamente; al igual que otras psicodermatosis, se observa que si existe una íntima relación entre el sistema nervioso central y la piel, ya que ambas estructuras poseen en común multitud de neuromoduladores, péptidos, sistemas bioquímicos de información interna; por lo cual Gupta (2.003), señala que la piel es un órgano altamente reactivo a emociones como el miedo, la ansiedad, depresión e ira (p.834).

Por ello, uno de los neurotransmisores más estudiados es la serotonina, el cual se ha empleado como un indicador de la función serotoninérgica en

trastornos psiquiátricos como la depresión, su papel en la patogénesis de la psoriasis y su asociación con la evolución clínica de la enfermedad. Cifras bajas de serotonina conlleva a un incremento del apetito por los carbohidratos y problemas con el sueño, lo cual también está asociado con la depresión y otros problemas emocionales, tal como lo expresa Boerree (1.998) (p.114).

Por su parte, es muy común entre los pacientes con psoriasis sentir insatisfacción por los tratamientos, que no logran el control de la enfermedad, además del rechazo social y la alteración de la vida laboral, sentimental y social. Las personas afectadas están constantemente preocupadas por la interferencia de su enfermedad con planes futuros. Muchos refieren sentir incompreensión ante su enfermedad por parte de la sociedad y de sus médicos, que en algunos casos conllevan a estados depresivos similar a los que sufren otras enfermedades crónicas. Estos estados pueden llevar a los pacientes a considerar el suicidio como su única alternativa. Según un trabajo publicado por Gupta (1.998), del total de las personas con psoriasis que formaron parte de la investigación, 9.7% había deseado morir y 6% llegó a concebir una idea suicida activa (p.846). Por esta razón, es necesario llamar la atención de los médicos y autoridades de salud sobre la importancia de hacer una evaluación psicológica de los pacientes afectados con psoriasis, para una actuación a tiempo, conjunta y multidisciplinaria entre dermatólogos, psicólogos y psiquiatras.

De lo expuesto, surge la iniciativa de este estudio con la finalidad de obtener respuestas a las siguientes interrogantes: ¿La serotonina interviene en la patogénesis de los trastornos psicodermatológicos?, ¿Qué patrón inmunohistoquímico de serotonina presenta la psoriasis?, ¿Cómo se encuentran los niveles de serotonina sérica en los pacientes con psoriasis en placa? Si están bajos ¿Se podría utilizar los antidepresivos, en especial los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina?

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Determinar los niveles séricos y el patrón inmunohistoquímico de serotonina en pacientes con psoriasis en placa que asistieron al Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” durante el periodo de Julio 2.007 a Marzo 2.008.

Objetivos específicos

1. Determinar los niveles de serotonina en suero de pacientes con psoriasis en placa que acudieron al Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” durante el periodo de Julio 2.007 a Marzo del año 2.008.

2. Determinar el patrón inmunohistoquímico de serotonina en pacientes con psoriasis en placa que asistieron al Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” durante el periodo de Julio 2.007 a Marzo del año 2.008.

3. Distribuir por grupo etario y sexo los pacientes evaluados en el Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” durante el periodo de Julio 2.007 a Marzo del año 2.008.

4. Caracterizar a los pacientes con enfermedad psoriásica según la escala de depresión de Beck.

5. Comparar los niveles de serotonina sérica de pacientes con psoriasis que asistieron al Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” y sujetos control del banco de sangre de dicha institución.

6. Comparar el patrón inmunohistoquímico de pacientes con psoriasis que acudieron al Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” y sujetos control del banco de sangre de dicha institución.

Justificación del problema

El impacto de la psoriasis sobre la calidad de vida es significativo, dada su cronicidad y prevalencia. Los signos y síntomas que más preocupan son el prurito, la descamación y las placas visibles. En las encuestas, la mayoría de los pacientes psoriásicos manifiestan una seria alteración de su estilo de vida y también sienten que, aunque los tratamientos actuales son efectivos, no proporcionan una solución satisfactoria a largo plazo. Bologna (2.004) (p.125). En tal sentido, Gupta (1.989), señala que el estrés psicógeno es un factor sistémico desencadenante muy establecido en la psoriasis. También se han asociado con las manifestaciones iniciales de la enfermedad, así como con brotes de una psoriasis previa. Las exacerbaciones suelen presentar una semana posterior al acontecimiento estresante (p.166). Los avances biomédicos de las dos últimas décadas han llevado a las enfermedades psicocutáneas del reino de la anécdota, la especulación y el mito hacia un área intelectualmente satisfactoria de comprensión cognitiva. Las reacciones psicofisiológicas específicas, ahora pueden considerarse en término de transmisores químicos específicos y sus receptores, y solo la falta de interés en la investigación y la financiación adecuada se atraviesan en el camino de la realización de estudios reproducibles. Se estima que al menos en una tercera parte de los pacientes atendidos en la práctica dermatológica, para tratar eficazmente su trastorno cutáneo, se requiere una valoración de los factores emocionales y psicosociales asociados. Savin (1.992) (p.2479).

Un porcentaje significativo de los pacientes psicodermatológicos se resiste a ser enviado a un profesional de la salud mental y algunos incluso se muestran descontentos cuando se les sugiere tal remisión. Aunque existen muchas razones para su reticencia y rechazo, la situación resulta irónica. A menudo aquellos que están psíquicamente más enfermos son los más inflexibles en rechazar tanto el reconocimiento de la naturaleza psicógena de su trastorno como su remisión a un psiquiatra. Por ejemplo, los pacientes afectados por psoriasis o un eccema a menudo muestran una gran

disposición a hablar sobre cómo el estrés emocional afecta negativamente a su enfermedad.

Dentro de esta perspectiva, las psicodermatosis pueden clasificarse de dos formas: según el tipo de trastorno psicodermatológico, o según la naturaleza de la psicopatología subyacente. El segundo método es útil porque el conocimiento de la psicopatología permite al clínico escoger el psicofármaco de primera línea más apropiado. Los pacientes psicodermatológicos a los que los dermatólogos típicamente se ven obligados a tratar suelen ser psiquiátricos, y la mayoría de ellos puede incluirse en uno de estos cuatro diagnósticos psiquiátricos subyacentes: ansiedad, depresión, psicosis o trastorno obsesivo-compulsivo. El hecho de que en la práctica dermatológica se observe con frecuencia la presencia de depresión no facilita el tratamiento. Se puede elegir entre numerosos antidepresivos; generalmente los antidepresivos disponibles en la actualidad son bastante eficaces, y el 60-80% de los pacientes presenta una respuesta adecuada. La respuesta inicial a los antidepresivos habitualmente aparece a las 2-3 semanas después de alcanzar la dosis terapéutica óptima. Se requiere un mínimo de 6 semanas de tratamiento a dosis plena para alcanzar un efecto terapéutico completo. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), son el tipo de antidepresivo más prescrito; son tan eficaces como los otros antidepresivos pero, como grupo, presentan un perfil de efectos secundarios más favorable, puesto que no afectan a los receptores colinérgicos ni histamínicos.

Dentro de este marco, la mayoría de las psicodermatosis pueden ser comprendidas y manejadas con eficacia por los dermatólogos prácticos. No obstante, en ocasiones resulta conveniente el manejo de forma conjunta con el psiquiatra o psicoterapeuta con el fin de ayudar a los pacientes a obtener resultados sostenidos. Se le proveen nuevas herramientas para ayudar a los afectados a detectar las situaciones que les resultan problemáticas y a encontrar nuevas maneras de encarar su enfermedad, y a modificar actitudes

que resultan perjudiciales en torno a ella. El paciente tiene que aprender a convivir con la enfermedad, aceptarla, sin dejar que se transforme en el pivote alrededor del cual gire su vida.

Muchos pacientes con psoriasis, tienen que enfrentar diariamente sentimientos de vergüenza, culpa y temor porque los otros los consideren sucios e infecciosos. Estas situaciones, en muchas oportunidades traen serias consecuencias desfavorables sobre el entorno familiar, los amigos, desincorporación en el trabajo, afecta su situación económica y muy frecuente el rechazo por parte de la sociedad en que vive. De esta manera, se espera que la investigación sirva como base teórica para futuros estudios de investigación relacionada con el tema, aportando información científica y actualizada que tengan como fin capacitar y mejorar el nivel de conocimiento de la población y del personal médico. Así como, de vital importancia el manejo multidisciplinario que le permita además al Dermatólogo la implementación de nuevos protocolos de tratamientos y garantizar una óptima atención al paciente, evitar las recidivas, poder integrarse adecuadamente en la sociedad y así continuar con sus actividades cotidianas.

CAPÍTULO II

Marco teórico

Antecedentes teóricos

Las impresiones clínicas de los dermatólogos acentúan con frecuencia el papel de que los factores psicológicos pueden desempeñar en la génesis, el mantenimiento y las consecuencias de las patologías cutáneas. Desde la década de los 80, se describe el interés en el estudio de los factores psicológicos identificativos de pacientes con enfermedades de la piel. De esta forma, se ha investigado acerca de las características de personalidad, estrés, ansiedad y depresión en trastornos como alopecia areata, psoriasis, diversos tipos de dermatitis y su posible respuesta a tratamientos cognitivo-conductuales. Las manifestaciones clínicas de las enfermedades de la piel son muy variadas, desde simples escamaciones hasta graves lesiones (cáncer de piel) que pueden ocasionar la muerte. Antuña (2.000) (p.30).

A través de décadas de observación, pacientes y médicos han aprendido que los eventos estresantes (*life events*) y los factores psicosociales son de importancia vital en el comienzo, mantenimiento, perpetuación y exacerbación de la psoriasis. En algunos estudios con grandes muestras de pacientes, se ha observado que el estrés juega un rol crucial en el comienzo y curso de la psoriasis. Farber y Nall en 1.974 describieron que en 33% de 5.600 pacientes aparecieron lesiones psoriásicas nuevas al mismo tiempo que las preocupaciones (emocionales) (p.2). En otra serie de 536 pacientes, Braun-Falco (1.992) observó que, en un 42%, las preocupaciones precipitaron y exacerbaron la psoriasis (p.12). Fava y col, en 1.980, correlacionaron la aparición o exacerbación de psoriasis con eventos estresantes, en el 80% de los pacientes (p.277). Seville (1.977) investigó la aparición de psoriasis en un estudio longitudinal, de seguimiento, a tres años, de 132 pacientes. Observaron que un estrés

específico ocurrió un mes antes de la aparición de la psoriasis en un 39% de sujetos (p.297). Recientemente, se ha publicado que los pacientes con altos niveles de estrés emocional tienen una gran área de superficie psoriásica en comparación con los pacientes que poseían una relativa estabilidad emocional. Raychaudhuri & Gross (2.000). En el mismo estudio, se observó que en pacientes estresados, las remisiones fueron menos frecuentes (p.10).

En los últimos años se ha incrementado el número de estudios clínicos y bioquímicos que relacionan el rol funcional de los nervios cutáneos y la fisiopatología de la psoriasis. El origen embriológico común de la piel y el sistema nervioso central hace que ambos tengan en común neuromoduladores, péptidos y sistemas bioquímicos de información interna. Por este motivo, la piel es un órgano que reacciona con intensidad a emociones como miedo, vergüenza, ansiedad, ira, etc. Dado que la piel es la parte más accesible de nuestro organismo, muchas personas expresan a través de ella impulsos de naturaleza agresiva, ansiosa o autodestructiva, provocándose síntomas dermatológicos. Por otro lado, personas con enfermedades dermatológicas que comprometen la autoimagen (ej. psoriasis) pueden sentirse deprimidos, avergonzados o ansiosos como consecuencia de su enfermedad. Estas enfermedades psicosomáticas resultan de una compleja mezcla de emociones y acontecimientos vitales, neurotransmisores y neuromoduladores, respuestas endocrinas y alteraciones inmunológicas. En la génesis de patologías psiquiátricas, en las enfermedades dermatológicas, intervienen además múltiples factores: severidad de la dermatosis, cronicidad, repercusiones estéticas, acontecimientos vitales, autoimagen corporal y autoconcepto, ansiedad social, atractivo interpersonal percibido, entre otros.

Existen evidencias que sugieren que la depresión es causada fundamentalmente, pero no de forma exclusiva, por una disfunción de tres neurotransmisores denominados: dopamina, noradrenalina y serotonina. El sistema serotoninérgico ha sido uno de los más intensamente estudiados en

el paciente deprimido. La serotonina fue inicialmente identificada por el interés de sus efectos cardiovasculares, la presencia de una sustancia vasoconstrictora en la sangre coagulada se señaló desde 1.868, sin embargo, no fue sino hasta recientemente que tal sustancia fue aislada e identificada como 5-hidroxitriptamina. La mayor parte de la serotonina probablemente del 90 al 95% se encuentra en la mucosa intestinal de 2 a 15mcg por gramo, mientras que en el encéfalo su concentración varía de acuerdo con el área, principalmente en el hipotálamo y otros núcleos primitivos. Por lo tanto, las primeras investigaciones relacionadas con la serotonina se enfocaron en el Síndrome del carcinoide. El término "carcinoide" fue propuesto por Oberndorfer para designar a los tumores argentafínicos del intestino delgado, a los cuales atribuyó un carácter benigno. En 1.914, Gosset y Masson consideraron a estas formaciones como de origen endocrino.

De igual forma, Rivera (1.962) plantea que una de las funciones más importantes de esta sustancia, es la de neurohormona, como mediador químico de los impulsos parasimpáticos en el encéfalo, especialmente en el hipotálamo, en donde, junto a la adrenalina y noradrenalina en equilibrio mutuo, regulan el funcionamiento de los centros autónomos que controlan funciones, tales como la presión sanguínea, temperatura, en el proceso activo del sueño, el estado de alerta y la ingestión de alimentos. Además, se cree que actualmente dicha sustancia es el mediador entre el hipotálamo y la adenohipófisis, en especial los que se refiere a la producción de ACTH (p.105).

El interés por este neurotransmisor se debe a la evidencia de la alteración de los sistemas serotoninérgicos en pacientes deprimidos, así como en varios trastornos de conducta, como agresividad, la impulsividad y los intentos de suicidio. Moreno y col (2.005) (p.79). Devro y Folks (2.001), plantearon la relación entre trastornos dermatológicos y depresión. Un estudio hecho en Turquía, cuyo objetivo era detectar el efecto de los hechos

estresantes en la exacerbación de psoriasis, depresión, ansiedad, mostró que los pacientes con psoriasis reportaron diferentes grados de depresión. Más aún, el inicio y curso de varias patologías dermatológicas se han asociado con secuelas psiquiátricas y disturbios emocionales (p.220).

Los estudios realizados por Peñuela y col (2.004), analizaron los factores de riesgo asociado a la depresión en pacientes de la consulta dermatológica en dos hospitales de la ciudad de Barranquilla, Colombia; se encontró que las patologías dermatológicas más frecuentes en los pacientes deprimidos fueron en orden decreciente: el vitíligo, la dermatitis, alopecia, la psoriasis y las micosis; estando asociada la evolución prolongada de la enfermedad dermatológica y la disfuncionalidad familiar (p.21).

Así mismo, en el campo de la Neurología y neuropsiquiatría han demostrado la relación de la depresión con deficiencia de la función serotoninérgica. Igual (1.993) expresa que, en algunas personas deprimidas se ha encontrado una reducción de los niveles de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, precursor de la serotonina) en el líquido cefalorraquídeo. Estos pacientes responden mejor al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que con antidepresivos noradrenérgicos. También se ha hallado en la depresión una disminución de triptófano plasmático y la alteración de varios test neuroendocrinos.

En los pacientes deprimidos existe un incremento de los receptores 5-HT₂ plaquetarios, que es más intenso en los que han tenido ideas o intentos suicidas (p.149). Según Moreno y col (ob.cit), las plaquetas se han propuesto como un marcador biológico del funcionamiento de las neuronas serotoninérgicas centrales debido a las similitudes que comparten en los mecanismos de captura, almacenamiento y liberación de serotonina, y a que los receptores 5-HT_{2A} están presentes en las membranas de ambos tipos celulares (p.79).

Dentro de esta perspectiva, Huang y col (2.004), estudiaron el rol de la serotonina en la patogénesis de la psoriasis utilizando técnicas

inmunohistoquímicas para determinar el patrón de la serotonina en 35 pacientes con diagnóstico clínico y patológico de dicha enfermedad, encontrándose expresión fuertemente positiva en las células de la capa espinosa, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas y folículos pilosos (p.409). Los pacientes que presentan enfermedades que afectan de manera importante a su estado físico, como la psoriasis y otras enfermedades crónicas provocan trastornos principalmente de depresión, ansiedad y esto se convierte en un círculo vicioso que agrava más la enfermedad. Por ello, la importancia de las investigaciones de la actividad serotoninérgica como un elemento de vulnerabilidad en el desarrollo de la depresión en estos pacientes.

Pocos trabajos se han realizado en Venezuela sobre materia tan importante, sin embargo, en un trabajo sobre la incidencia de la psicodermatosis, realizado por Kerdel y col (ob.cit), entre los años 1.958 y 1.966 con la revisión de 14.028 historias clínicas del Hospital Vargas de Caracas, la psoriasis ocupó el 16º lugar (2%) de psicodermatosis más frecuentes de treinta dermatosis estudiadas (p.138). La frecuencia e importancia de las dermatosis varía no sólo de un lugar a otro, sino también en uno u otro momento en que se haga una tabulación de este tipo. En el estado Carabobo, cuyo principal centro de salud es la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, en el Servicio de Dermatología, la psoriasis ocupó el 5º lugar (8,9%) de la primeras diez psicodermatosis más prevalentes durante el periodo 2.000 a 2.005.

Es de resaltar que, a pesar de todas las investigaciones realizadas en diversos campos de la ciencia, se han estudiado la relación entre la serotonina con otras patologías, sin embargo, en los actuales momentos existen pocas evidencias de la determinación de sus niveles en suero y estudios en tejidos de este neurotransmisor en pacientes con psoriasis, y su relación con enfermedades psiquiátricas, una de las más frecuentes como la depresión.

Bases teóricas

Psoriasis

Hipócrates y su escuela (460-377a.C) proporcionaron una descripción objetivamente meticulosa de muchas alteraciones dermatológicas. En su clasificación, agruparon las erupciones descamativas y secas bajo el epónimo de “lopoi”. Con probabilidad, en este grupo se incluían la psoriasis y la lepra. Ambos trastornos también fueron clasificados juntos en el antiguo Testamento, lo que produjo que muchos psoriásicos fueran rechazados por su comunidad. En 129-99a.C, Galeno utilizó por primera vez la palabra “psora” para describir un trastorno cutáneo caracterizado por descamación de los párpados, canto de los ojos y escroto, pruriginosa.

No fue sino en el siglo XIX, que la psoriasis se reconoció como una entidad distinta de la lepra. Aunque Robert Willan (1.809) fue el primero en aportar una descripción precisa de la psoriasis, pasaron otros 30 años antes que el dermatólogo vienés Ferdinand von Hebra (1.841) separara de manera definitiva las características clínicas de ambas enfermedades. En 1.879, Heinrich Koebner, señaló la aparición de placas psoriásicas tras una lesión cutánea. Denominó este fenómeno isomórfico, se describió como un método para diferenciar la psoriasis de la sífilis secundaria. Behcet (1.936) (p.327).

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria, crónica y debilitante que afecta al 2-3% de la población mundial. Puede afectar la calidad de vida de los pacientes, no solo por sus efectos físicos, sino también psicológicos y sociales; 79% de los pacientes con psoriasis han informado un impacto emocional, social y físico profundamente negativo en sus vidas. Esto incluye incapacidad laboral significativa relacionada con la enfermedad, así como discriminación y problemas económicos. Koo (1.999) (p.724), Krueger (2.001) (p.280). De hecho, el impacto de la psoriasis en el rendimiento mental y físico del paciente es similar al de otras enfermedades graves, incluyendo cáncer, artritis, hipertensión, cardiopatía, diabetes y depresión.

Puede ser especialmente devastadora cuando las lesiones abarcan una gran área de la piel del paciente, están localizadas en una región altamente visible como el cuero cabelludo, codos, rodillas, o cuando las lesiones se encuentran en un lugar que se relaciona estrechamente con el funcionamiento físico normal como las palmas, plantas y articulaciones. Rapp (1.999) (p.403).

La psoriasis puede debutar a cualquier edad, desde la lactancia hasta la octava década de la vida. Se han notificado dos picos de edad para su inicio: uno a los 20-30 años y un segundo a los 50-60 años. Alrededor del 75% de los pacientes, el comienzo se produce antes de los 40 años. Aunque la edad de comienzo es más precoz en mujeres que en hombres, la historia natural es similar: crónica con remisiones intermitentes. Farber (ob.cit) (p.2).

La alteración principal y más evidente en la psoriasis es la hiperproliferación celular epidérmica. En condiciones normales, las células del estrato basal de la epidermis se dividen por mitosis dando lugar a dos nuevas células, las cuales van madurando y ascendiendo a estratos superiores hasta llegar al estrato córneo, donde su queratinización se completa después de aproximadamente 28 días; a partir de su nacimiento del estrato basal, mueren y se desprenden de la piel. La piel psoriática se caracteriza porque este ciclo se completa en tan solo 4 días; así los queratinocitos se van acumulando y la piel se va haciendo hiperplásica, lo cual clínicamente se manifiesta por placas gruesas y abundantes escamas. Fitzpatrick (2.001) (p.527). El examen microscópico de los especímenes cutáneos de los pacientes con psoriasis en placa, muestra un patrón de dermatitis perivascular superficial; los cambios epidérmicos característicos son acantosis psoriasiforme, incremento de longitud de los clavos epiteliales y alargamiento de las papilas dérmicas. En la capa córnea se evidencia hiperortoqueratosis, paraqueratosis e hipogranulosis. La presencia de polimorfonucleares neutrófilos y fragmentación nuclear es un factor importante del diagnóstico histopatológico.

Los factores que inducen esta respuesta epidérmica es motivo de investigación constante. Aunque existe una compleja interrelación entre células epidérmicas y dérmicas con la liberación de múltiples citocinas, neuropéptidos y otras sustancias que participan en el proceso de inflamación, parece ser que la células más importante, quizás el gatillo que activa la hiperproliferación de los queratinocitos sea en linfocito T. El linfocito T memoria se une con las integrinas y con moléculas de adhesión, activándose y fijándose al endotelio, produciendo la extravasación y la migración hacia la dermis y la epidermis. Honeyman (2.001) (p.69).

Factores genéticos y psoriasis

Las principales evidencias que sustentan una predisposición genética para la psoriasis provienen de estudios que demuestran: 1) un aumento de la incidencia de psoriasis entre familiares de casos índice afectados, 2) una incidencia proporcionalmente mayor de psoriasis en la descendencia de parejas en las cuales uno de los miembros o ambos padecen la enfermedad, 3) índices elevados de concordancia para la psoriasis entre gemelos monocigóticos cuando uno de ellos está afectado y, 4) el desequilibrio de ciertos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad con la expresión de la enfermedad. Marcusson (1.979) (p.4) y White (1.972) (p.740).

Si bien es cierto que tiene una base genética importante, según Watson (1.972), también se sabe que puede ser desencadenada por daño mecánico, químico, radiaciones ultravioletas, procesos infecciosos, medicamentos, estrés, el fumar cigarrillos, entre otros factores. Al estudiar los aspectos genéticos de la psoriasis, estudios amplios de ligamiento de genoma, han reportado varios loci relacionados a susceptibilidad a la enfermedad, pero muchos de esos resultados no han podido ser replicados. Existe un desequilibrio entre ciertos antígenos clase I del locus de histocompatibilidad en células humanas (HLA) y la psoriasis. Los tipos HLA documentados con más frecuencia en asociación con la psoriasis son HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57 y HLACw6. (p.197). Sin embargo, el locus de

susceptibilidad 1 para psoriasis (PSORS 1), en el Complejo Principal de Histocompatibilidad (CPH) ubicado en el cromosoma 6 es el más importante y los estudios han sido replicados en varias poblaciones. Sobre la base de estudios de asociación de 3 alelos de susceptibilidad estrechamente ligados (HLA-Cw6, HcR WWCC y gen S asociado a HLA), el PSORS 1, parece estar asociado en más del 50% de los casos. Otros loci de susceptibilidad estudiados están localizados en la región 2 subregión 5 del brazo largo del cromosoma 17 (PSORS 1), en la región 34 del brazo largo del cromosoma 4 (PSORS 3), en el cromosoma 1q (PSORS 4), cromosoma 3q (PSORS 5), en el brazo corto del cromosoma 19 (PSORS 6) y en el cromosoma 1p (PSORS 7). Barker (2.001) (p.322). En los pacientes con fenotipo HLA-Cw6, tienen una edad de inicio de la enfermedad más temprana, tienen placas más extensas, enfermedad más severa, alta incidencia de fenómeno de Koebner, reportan que sus lesiones empeoran durante o después de infecciones orofaríngeas y tienen respuestas favorables a exposición solar; a diferencia de lo observado en los pacientes HLA-Cw6 negativos, quienes presentan con mayor frecuencia cambios distróficos en las uñas y artritis psoriática. Marcusson, White (ob.cit) y Tiilikainen (1.980) (p.179).

Por otra parte, los factores desencadenantes, tanto externos como sistémicos, pueden suscitar psoriasis en individuos predispuestos desde el punto de vista genético. Las infecciones, en especial las bacterianas, pueden inducir o agravar la enfermedad. Las estreptocócicas, en particular faringitis son las causas más frecuentes. Así como, la infección por el VIH, factores endocrinológicos (hipocalcemia, embarazo), estrés psicógeno, fármacos (litio, β -bloqueantes, antipalúdicos, interferón, esteroides, AINES), consumo de alcohol y tabaco; se han asociado como inductores de psoriasis.

Inmunopatogenia de la psoriasis

De acuerdo con Krueger (2.002), la psoriasis es una enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos T. La presencia de subclases de linfocitos T en la fase precoz de la enfermedad y las respuestas terapéuticas

dirigidas al linfocito T, sugieren que los linfocitos T son el impulso principal en la patogenia de la psoriasis (p.1).

Los pasos críticos en activación inmunológica incluyen maduración y activación de células de Langerhans, activación, diferenciación y expansión de células T, tráfico selectivo de células T activadas a la piel e inducción de una cascada de citocinas y quimiocinas inflamatorias, entre otros. Las células de Langerhans CD1a+ (HLA-DR+), las células dendríticas, los queratinocitos y los dendrocitos dérmicos, son todas células presentadoras de antígeno (CPA) que pueden ser decisivas en la psoriasis. Sin embargo, la inducción de la activación de los linfocitos T por parte de las células epidérmicas psoriáticas es muy dependiente de la población de células dendríticas CD1a-DR+. Baadsgaard (1.989) (p.190).

Un evento celular temprano en el desarrollo de la lesión psoriática es la infiltración de células T activadas a los sitios blancos, CD4+ y CD8+. En la dermis, los linfocitos CD4+ están presentes en mayor número que los CD8+, mientras que los CD8+ predominan en la epidermis. Uno de los fenómenos más precoces en la lesión incipiente es la llegada de linfocitos CD4+ activados; estas interactúan con las CPA que expresan antígenos MHC clase II y los CD8+ lo hacen con las CPA que expresan antígenos MHC clase I. Los linfocitos T activados generan dos patrones diferentes de citocinas: las células Th1, que producen IL-2, IFN γ , TNF α ; y las células Th2, que producen IL-4, IL-5 e IL-10. La psoriasis puede considerarse como una enfermedad con un dominio Th1. Prinz (2.001) (p.326). La migración de las células T en la piel psoriática es mediada por receptores presentes en las células endoteliales dérmicas o en las células endoteliales papilares. Además, fija en forma selectiva células T CD4+, CD45RO+ (de memoria), mientras que un segundo tipo de receptor presente en vénulas con endotelio alto podría fijar las células T CD8+. Camp (1.990) (p.22). La extravasación de las células T, los monocitos y los neutrófilos continúa adherida a las células endoteliales mediante las moléculas de adhesión. En las lesiones psoriáticas, las células

endoteliales muestran un aumento en la expresión de las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM 1), VCAM-1 y la E-selectina. Un subgrupo de células T expresa un único antígeno (antígeno linfocitario cutáneo CLA), son células T de memoria que regresan hacia la piel. Estas células se unen a la E-selectina y su cantidad se halla incrementada en los pacientes con psoriasis. Babi (1.995) (p.1543).

El paso final en el proceso inmunológico de la psoriasis es la inducción de queratinocitos por las células T y las secreciones de otras células inflamatorias, este paso envuelve muchos tipos de células: macrófagos, células dendríticas, endotelio vascular y algunos queratinocitos, además de una cascada de citocinas secretadas por muchas células en el ambiente local de la placa psoriática, esto juega un papel central en la respuesta fenotípica de la psoriasis. Tanto las células T CD4+ y CD8+, dichas citocinas influyen a otras células localmente para secretar una serie de proteínas incluyendo quimiocinas, factor de necrosis tumoral alfa, factor estimulante de las colonias de los granulocitos y macrófagos, factor de crecimiento epidérmico e interleucina 8. Estas regulan la migración de nuevas células inflamatorias en la piel e incrementan la actividad de estas células y de queratinocitos, resultando en una placa psoriática.

En el año 2.000, se reportó la identificación de una CC quimiocina, la proteína inflamatoria de macrófago 3 α (MIP-3 α) denominada CCL20, la cual es quimioatrayente de células dendríticas y linfocitos T en especial a linfocitos T de memoria. Esta proteína junto a su receptor CCR6 se encuentran regulados positivamente de manera significativa en pacientes con psoriasis. Los queratinocitos son fuentes de CCL20 al igual de las células dendríticas, las endoteliales y los fibroblastos dérmicos y en estos grupos celulares, la expresión de esta quimiocina puede ser inducida por mediadores proinflamatorios tales como TNF α , IL-1, CD40L, IFN γ o IL-17. Probablemente, CCL20/CCR6 juegan un papel fundamental en el reclutamiento de células en esta enfermedad. En el 2.005, Boniface y

colaboradores plantean la importancia de la IL-22 producida entre otras células, por los mastocitos, la cual induce la expresión de genes proinflamatorios y la migración de queratinocitos humanos, sugiriendo un rol de esta citocina en los procesos inflamatorios y de reparación de heridas de la piel (p.309). Más recientemente, Susan Sa y col (2.007), muestran los resultados de un estudio sobre los efectos de la subfamilia de la IL-20 en inmunidad innata y adaptativa patogénica en psoriasis. Estas citocinas están reguladas positivamente en piel psoriática, los queratinocitos primarios expresan receptores para ellas, inducen acantosis, expresión de proteína S100A7 asociada a psoriasis y queratina 16 en piel humana reconstruida y causan activación persistente de Stat 3 localizado en el núcleo (p.2230).

Características clínicas de la psoriasis

La lesión característica de la psoriasis es la placa eritematoescamosa. La escama es blanca y muy adherida a la placa. Dependiendo de la localización, algunas lesiones son más bien eritematosas y sin escamas (pliegue, cara y mucosas). Las placas pueden ser de diversos tamaños y formas, sin embargo presentan cuatro rasgos predominantes: 1) Poseen bordes netamente delimitados, 2) La superficie está compuesta por escamas plateadas no cohesivas, 3) Debajo de las escamas, la piel muestra un eritema brillante y homogéneo, 4) Se observa el signo de Auspitz. Fitzpatrick (ob.cit). Tiene predilección por el cuero cabelludo, codos, rodillas, cara anterior de piernas, región lumbosacra, palmas, plantas y uñas, aunque puede afectar cualquier sitio de piel en el paciente.

Las alteraciones ungueales son frecuentes, varían entre defectos menores como depresiones puntiformes de la lámina ungueal (“pitting”), hasta onicodistrofia, onicolisis.

Clasificación clínica:

I. Por su localización: En placa o vulgar, del cuero cabelludo, palmoplantar, ungueal, invertida (cuando afecta pliegues, orificios y genitales), generalizada (de von Zumbusch).

II. Por su morfología: En gotas, placas, anular, numular, ostrácea, circinada, pustulosa.

1. Psoriasis vulgar: La dermatosis es bilateral con tendencia a la simetría, afecta codos, rodillas, región lumbosacra, cuero cabelludo (zonas retroauriculares, parietales y occipital). Constituida por múltiples placas de diversos tamaños de bordes bien definidos, con eritema y escamas blancas nacaradas, bien adheridas en toda su superficie.

2. Psoriasis en gota: Localizada en tronco, abdomen, miembros inferiores y superiores. Placas circulares de 0.5 a 2 cm de diámetro, con eritema y escama fina. De inicio súbito, tiene un buen pronóstico.

3. Psoriasis palmoplantar: Limitada a palmas y plantas. En algunos pacientes puede haber predominio de eritema y pocas escamas; y en otros pacientes poco eritema y escamas gruesas. En otros predominan áreas de queratosis. Se pueden observar incluso pústulas (son estériles).

4. Psoriasis invertida: Afecta axilas, ombligo, región inguinal, genitales, área perianal, conducto auditivo externo. Formada por placas bien delimitadas con eritema.

5. Psoriasis del cuero cabelludo: Afecta principalmente las regiones retroauriculares, temporales, parietales. Constituida por escamas gruesas y el eritema es difícil de observar.

El signo de Auspitz es una manifestación específica de las lesiones eritematosas de la psoriasis. Se observa cuando se quitan las escamas hiperqueratósicas desde una placa psoriásica mediante un raspado mecánico. En el curso de algunos segundos después, se observa la aparición de pequeñas gotitas de sangre sobre la superficie eritematosa.

Además, puede presentar el fenómeno isomórfico o de Koebner, en alrededor del 20% de los pacientes. Consiste en que después de algún traumatismo físico se observa el desarrollo de lesiones psoriásicas en las que no se encontraban presentes. Las alteraciones ungueales son frecuentes en la psoriasis, por lo que es importante examinarlas. El grado de

compromiso ungueal depende de la localización de la lesión psoriásica en esas áreas y de la duración del proceso.

Serotonina

En el decenio de 1.930, Erspamer empezó a estudiar la distribución de las células enterocromafines que se teñían con un reactivo para los indoles. Las concentraciones más altas se encontraron en la mucosa del tubo digestivo, seguida de las plaquetas y el sistema nervioso central (SNC); de aquí que el indol aún no identificado se denominara *enteramina*. Page (1.976), de la Clínica Cleveland, fueron los primeros en aislar y caracterizar desde el punto de vista químico a una sustancia vasoconstrictora liberada por las plaquetas en la sangre coagulada. Esta sustancia se denominó *Serotonina* (p.1). Bioquímicamente denominada 5-Hidroxitriptamina (5-HT), que resulta de la combinación del grupo hidroxilo en la posición 5 y una amina nitrogenada, esto hace de la 5-hidroxitriptamina una sustancia hidrofílica y como tal, no traspasa la barrera hematoencefálica.

El descubrimiento de las vías biosintéticas y degradadoras y el interés clínico por los efectos presores de la 5-HT, dieron origen a la hipótesis de que los síntomas de los pacientes con tumores de las células enterocromafines intestinales (Síndrome carcinoide), son resultado de la producción anormalmente alta de 5-HT (serotonina). Pueden excretarse varios cientos de miligramos de 5-HT y sus metabolitos en plazo de 24 horas en sujetos con tumores carcinoides. A mediados del decenio de 1.950, se sugirió que la 5-HT podía funcionar como neurotransmisor en el cerebro. Brodie (1.957) (p.631).

La serotonina se encuentra distribuida con amplitud en los reinos animal y vegetal. Se encuentra en vertebrados, tunicados, moluscos, artrópodos y celenterados, en frutas y semillas. Se halla también en venenos, entre ellos los de la ortiga ordinaria, de avispas y escorpiones. El precursor de la serotonina, el aminoácido esencial L-Triptófano, es posible encontrarlo en la dieta sobre todo en la leche, queso, huevos, pescado, pavo, pollo,

arroz, plátano, piña, nueces, maní, almendras, chocolate, entre otros. Young (1.993) (p.235). Otra sustancia en relación estrecha con la 5-HT, la Melatonina (5-mtoxi-N-acetilriptamina) se forma por acetilación N y metilación O secuenciales. La melatonina es la indolamina principal de glándula pineal, en la cual su síntesis se encuentra bajo el control de factores externos, entre ellos la luz ambiente. Induce aclaramiento de la pigmentación de las células cutáneas, regula el crecimiento del pelo y suprime las funciones ováricas. Puede influir también en los ritmos biológicos y parece promisoria en el tratamiento de trastornos temporales de estos ritmos biológicos normales del cuerpo consecutivos a viajes aéreos a gran velocidad a través de varios meridianos terrestres (diferencias de horarios) y trastornos del sueño.

La serotonina también se encuentra bajo el control de la luz solar (UVA). Lambert (2.002) (p.1840). Al amanecer se encuentra muy elevada, sin embargo a lo largo del día, la serotonina desciende y a las cuatro de la tarde suele presentar un descenso brusco. Al despertar al día siguiente, se encuentra elevada de nuevo.

Síntesis y metabolismo

El paso inicial en la síntesis de serotonina, es el transporte facilitado del aminoácido esencial L-Triptófano de sangre hasta el cerebro. El cerebro capta activamente al triptófano por medio de un portador que también transporta a otros grandes aminoácidos naturales y de cadena ramificada. Las neuronas serotoninérgicas contienen la enzima *Triptófano hidroxilasa* (oxidasa de función mixta que requiere oxígeno molecular y factor de pteridina reducido para entrar en actividad), que convierte el triptófano en 5-Hidroxitriptófano. La enzima que convierte al 5-Hidroxitriptófano en 5-Hidroxitriptamina (Serotonina), es la *L-aminoácido aromático descarboxilasa*, que se encuentra con amplitud y tiene amplia especificidad por los sustratos. El 5-Hidroxitriptófano no se identifica en el cerebro, porque el aminoácido se descarboxila con rapidez.

La vía principal de la 5-HT abarca a la *monoaminoxidasa (MAO)*, con formación de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) por un proceso de dos etapas. El aldehído formado por acción de la MAO, se convierte en 5-HIAA por acción de una enzima omnipresente, la deshidrogenasa del aldehído. En condiciones normales es insignificante una vía alternativa, la reducción del acetaldehído hasta un alcohol, 5-Hidroxitriptofol. El 5-HIAA del cerebro y de los sitios periféricos de almacenamiento y metabolismo de la 5-HT se excreta en la orina junto con pequeñas cantidades del 5-Hidroxitriptofol-sulfato o de conjugados glucuronados. La excreción urinaria ordinaria de 5-HIAA por un adulto normal es de 2 a 10 mg/día. Excretan cantidades mayores los pacientes con carcinoide maligno, lo cual brinda una prueba diagnóstica digna de confianza de esta enfermedad.

Además del metabolismo por acción de la MAO, existe un proceso de captación mediado por un portador dependiente del Na⁺ que participa en la terminación de la acción de la 5-HT. El transportador de 5-HT se encuentra localizado en la membrana exterior de las terminaciones axonianas serotoninérgicas (sitio en el que interrumpe la acción de la serotonina a nivel de la sinapsis) y en la membrana exterior de las plaquetas (sitio en el que capta a la 5-HT de la sangre). Este sistema de captación es la única vía por la que las plaquetas adquieren la 5-HT, puesto que no cuenta con las enzimas requeridas para la síntesis de ésta.

Funciones de la serotonina

Los estudios iniciales de los tejidos periféricos dieron fundamento a la hipótesis de que las acciones múltiples de la 5-HT se explican por la interacción con más de un subtipo de receptor. Los subtipos de receptores se expresan en patrones distintos, pero a menudo sobrepuestos y se encuentran acoplados a diferentes mecanismos transmembrana de señalización. Palacios (1.990) (p.37). En la actualidad, se conocen cinco familias de receptores de 5-HT con funciones definitivas, 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅₋₇. Las familias de receptores 5-HT₁, 5-HT₂, y 5-HT₄₋₇ son

miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. El receptor 5-HT₃, por otra parte, es un canal de iones de compuerta de ligando que da paso a Na⁺ y K⁺.

Sitios de acción de la 5-HT

La 5-HT cumple una función de primer orden en la regulación de la motilidad gastrointestinal; la almacenan y secretan las células enterocromafines y las plaquetas. Aunque las reservas periféricas constituyen la mayor parte de la 5-HT del cuerpo, esta monoamina actúa también como neurotransmisor en el sistema nervioso central.

- **Células enterocromafines:** Localizadas en la mucosa del tubo digestivo, con mayor densidad en duodeno. La descarga basal de 5-HT intestinal se incrementa por estiramiento mecánico, tiene tal vez, la función adicional de estimular la motilidad por medio de la red mientérica de neuronas localizada entre las capas de músculo liso. Gershon (1.991) (p.221).

- **Tubo digestivo:** Las células enterocromafines de la mucosa del tubo digestivo son los sitios de síntesis y de la mayor parte del almacenamiento de 5-HT en el cuerpo y son la fuente de la 5-HT circulante. La descargada por estimulación mecánica o vagal actúa también a nivel local para regular la función del tubo digestivo. La motilidad del músculo liso gástrico e intestinal puede intensificarse o inhibirse. Dashmana (1.993) (p.1653).

- **Plaquetas:** Expresan mecanismos para la captación, el almacenamiento y la descarga endocítica de 5-HT. Esta no se sintetiza en las plaquetas, sino que es captada de la circulación y almacenada en gránulos secretores por medio de transporte activo. Por tanto, el transporte dependiente del Na⁺ a través de la membrana superficial de las plaquetas va seguido de captación en gránulos centrales densos por medio de un gradiente electroquímico generado por una ATPasa de translocación del H⁺.

Cuando las plaquetas establecen contacto con endotelio lesionado, descargan sustancias que promueven la adherencia plaquetaria y la liberación de 5-HT, incluyendo ADP, trombina y tromboxano A₂. La fijación de

5-HT a los receptores plaquetarios 5-HT_{2A} desencadena una reacción de agregación débil que se intensifica en grado notable en presencia de colágeno. Si el vaso sanguíneo dañado se encuentra lesionado hasta una profundidad en la que queda expuesto el músculo liso vascular, la 5-HT ejerce un efecto constrictor directo y, por tanto, promueve la hemostasia.

- **Sistema cardiovascular:** La reacción clásica de los vasos sanguíneos a la 5-HT consiste en contracción, en particular a nivel de los vasos esplácnicos, renales, pulmonares y cerebrales. Esta reacción se produce también en el músculo liso bronquial. La 5-HT tiene acciones inotrópicas y cronotrópicas positivas en el corazón. Saxena (1.990) (p.28). Por otra parte, la serotonina amplifica la acción constrictora local de la adrenalina, la angiotensina II y la histamina, lo cual refuerza la reacción hemostática a esta sustancia.

- **Sistema nervioso central:** La 5-HT influye en una gran variedad de funciones cerebrales, entre ellas sueño, función cognoscitiva, percepción sensorial, actividad motora, regulación de la temperatura, nocicepción, apetito, conducta sexual y secreción de hormonas. Se expresan en el cerebro 14 de los 15 receptores de 5-HT clonados, en muchos casos en áreas sobrepuestas. La disfunción del sistema serotoninérgico puede conllevar a varias condiciones patológicas que incluyen ansiedad, depresión, esquizofrenia, trastornos del sueño, disfunción sexual, agresión y trastornos obsesivos compulsivos.

Los principales cuerpos celulares de las neuronas de la 5-HT se localizan en los núcleos del rafe del tallo encefálico, y se proyectan por todo el cerebro y la médula espinal. Además de descargarse a nivel de sinapsis definidas, las pruebas con que se cuenta sugieren que se produce también liberación de serotonina en los sitios de tumefacción axoniana, denominados *varicosidades*, que no forman contactos sinápticos definidos. Descarries (1.990) (p.81). La 5-HT actúa como neuromodulador y neurotransmisor.

- **Conducta:**

Ciclo de sueño y vigilia: Es una de las primeras conductas en las que se identificó una función de la 5-HT.

Agresividad e impulsividad: En diversos estudios realizados en sujetos humanos se informa una correlación entre el 5-HIAA del líquido cefalorraquídeo y los suicidios violentos, lo cual puede significar una correlación con los actos violentos impulsivos más que con la ideación suicida. Brown (1.990) (p.32). En un estudio genético en seres humanos, se identificó una mutación de punto en la MAO-A que se relacionó con agresividad extrema y retraso mental. Estos dos estudios genéticos añaden credibilidad al postulado de que las anomalías de la 5-HT se correlacionan con conductas agresivas. Brunner (1.993) (p.578).

Ansiedad y depresión: Se ha postulado la participación de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₃, como mediadores de los efectos ansiolíticos de los agonistas de los 5-HT. Inicialmente se propuso que el déficit en la actividad del sistema serotoninérgico central era uno de los factores causantes de la depresión. Se propuso que el déficit monoaminérgico, y en especial el decremento de la función serotoninérgica era un factor de vulnerabilidad en el desarrollo de la depresión mayor, o en el inicio de un episodio depresivo. Dicha hipótesis se apoya en el hallazgo de una serie de anomalías de la función serotoninérgica pre y postsináptica en el paciente deprimido. Lynn Brown (1.991) (p.98).

La serotonina e interacción neuroinmune:

Según Blalock (2.005), existe una estrecha relación entre el sistema inmune y neuroendocrino que es mediado por un número de sustancias bioquímicas incluyendo los clásicos neurotransmisores (ej. 5-Hidroxitriptamina, 5-HT), neuropéptidos (ej. péptido relacionado con el gen de la calcitonina, CGRP y neuropéptido Y, NPY), hormonas como la hormona adrenocorticotropina, (ACTH) y citocinas (IL-1 y factor de necrosis tumoral, TNF). Estas sustancias actúan en conjunto con los receptores en el sistema inmune, sistema nervioso central, sistema nervioso periférico y sistema

endocrino (p.126). La 5-Hidroxitriptamina es el principal neurotransmisor en el sistema nervioso central y periférico; y entre otros neurotransmisores están involucrados en las interacciones neuroinmunes del cerebro y tejido periférico. Se ha implicado también la 5-HT en diferentes estadios del ciclo celular con un impacto en la proliferación, diferenciación y apoptosis. Azmitia (2.001) (p.413).

Se conoce que las infecciones pueden producir alteraciones de conducta que pueden manifestarse como ansiedad, alteración del humor y depresión. Estos efectos como resultado de una interacción entre citocinas proinflamatorias (ej. IL-1 y TNF α) y los diferentes contactos neuronales en el cerebro, incluyendo el hipotálamo, con la consiguiente activación del eje hipotálamo-hipófisis que conlleva a la liberación de hormonas del estrés y activación de receptores neurotransmisores como los receptores 5-HT. La depresión y el estrés están asociados con déficit de serotonina y supresión del sistema inmune. Chaouloff (1.993) (p.19).

Existen muchas evidencias en la literatura que indican la presencia de 5-HT en las células inmunes tales como Linfocitos T, monocitos, macrófagos y granulocitos. Csaba (2.005) (p.173). Además, se han reportado la expresión de los receptores serotoninérgicos en las células inmunes, como la presencia de receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₂. Aune (1.993) y Fiebich (2.004) (p.9). Dependiendo de la concentración, la 5-HT puede causar estimulación o inhibición de las células inmunocompetentes. Bajos niveles de serotonina, aumenta la proliferación de linfocitos mitógeno inducido y expresión de IL-2R in vitro. Por el contrario, altas concentraciones de serotonina producen un efecto inhibitorio. Young (ob.cit). Se ha demostrado que la serotonina induce la secreción de IL-16 en los linfocitos T humanos T CD8+, más no en los T CD4+. Es más, la 5-HT e IFN γ tienen una influencia bidireccional en su producción por estimulación de linfocitos, monocitos y células NK. Hellstrand (1.993) (p.35). La proteína transportadora de serotonina (SERT, sigla en inglés) determina la magnitud y duración de la respuesta serotoninérgica, Se

han reportado en la literatura con respecto a la expresión de SERT en linfocitos humanos y en macrófagos. Rudd (2.005) (p.113).

Debido a que las plaquetas tienen un mecanismo de recaptura y almacenamiento de serotonina y acumulan alrededor de 99% del total de la serotonina en sangre, la serotonina plaquetaria se ha empleado como un indicador de la función serotoninérgica sináptica en trastornos psiquiátricos como la depresión; cuyas concentraciones séricas por enzimoimmunoanálisis serán significativamente más bajas Valor normal: adultos (mujer 80-450 ng/ml), (hombre 40-400 ng/ml); 95-552 ng/ml de 5 a 18 años. Así mismo, los linfocitos son una muestra relativamente fácil de obtener, a través de la extracción de la sangre del paciente, pues suministran relevante información sobre marcadores periféricos de la depresión.

Piel y serotonina

Estudios realizados por Slominski (ob.cit), indican que la piel humana y células derivadas de cultivo de piel tienen la capacidad de transformar el L-Triptófano a serotonina y metabolizar la serotonina a H-acetilserotonina y melatonina, basados en los resultados de los experimentos que demuestran la expresión de los genes TPH, AANAT e HIOMT presentes en las células, el metabolismo de serotonina hacia N-acetilserotonina y melatonina, y en la identificación de productos intermediarios.

Se conoce además, la serotonina como neurotransmisor, vasoconstrictor, inmunomodulador, y factor de crecimiento; en la piel, la serotonina favorece el edema, es proinflamatoria y/o tiene acciones pruritógenas. La melatonina se conoce por sus funciones de hormona, neurotransmisor, citocina, modificador biológico, e inmunomodulador; en la piel puede inhibir la melanogénesis, regula el crecimiento del pelo, y es antioxidante. Se ha reportado propiedades tumorostáticos en algunos melanomas de roedores. En aquellas dermatosis en la que existe un desorden del sistema inmune como la psoriasis; se ha encontrado la expresión de serotonina en células durante la etapa progresiva de la

enfermedad. Los hallazgos de estas investigaciones sugieren que la serotonina puede estar involucrada en la patogénesis de la psoriasis.

Huang (2.004) (p.411) y Abdouh (2.001) (p.4384), sugieren que la serotonina regula la proliferación de linfocitos T y B por activación de los receptores serotoninérgicos de la superficie celular mitógeno inducidos. La expresión aumentada de receptores de serotonina de los linfocitos T y B activados puede incrementar la respuesta inmune y proveer un blanco terapéutico para la inflamación tisular y estimulación inmune. La serotonina puede estar involucrada en la patogénesis de la psoriasis mediante estimulación de la proliferación de los queratinocitos (p.82).

El papel de los linfocitos T CD4+ es importante en la patogénesis de la psoriasis. Los linfocitos T CD4+ promueve la proliferación de queratinocitos a través de la secreción de interleucina IL-2, IL-6 e IL-8. Luego, los queratinocitos secreta IL-1, IL-6, IL-13 y TNF α . La serotonina media también la inflamación. Young y Mathews (1.995), demostraron la importancia de la serotonina en la función del macrófago para la activación de células T (p.148). Laberge et al (1996), sugirieron que la serotonina induce la secreción de IL-16 de las células CD8+, pero no de las células CD4+, el cual no requiere la síntesis proteica *de novo*. Sus estudios sugieren que la serotonina, vía receptores 5-HT₂, puede promover el reclutamiento de los linfocitos T CD4+ en el foco inflamatorio. Por consiguiente, se deduce que la serotonina puede estar involucrada en la patogénesis de la psoriasis por influencia directa de linfocitos T CD4+ (p.310).

En el curso de las enfermedades cutáneas, especialmente enfermedades inflamatorias, el sistema neuroinmunocutáneo es inestable. Esta inestabilidad podría estar causada por la inflamación, pero es también responsable de la inducción y mantenimiento de la inflamación (p.870).

CAPÍTULO III

Metodología

Tipo y diseño de investigación

Se diseñó una investigación de campo, descriptivo, transversal, orientado sobre una población de pacientes con enfermedad psoriática que fueron asistidos en el Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, de la ciudad de Valencia, entre los meses de Julio 2.007 y Marzo del 2.008.

Población y muestra

Población

La población estuvo conformada por grupos sociales: en primer lugar los pacientes con psoriasis en placa que asisten al Servicio de Dermatología de la Ciudad hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia, constituido por 30 personas que cumplan con esta característica; por otra parte, 30 personas sanas tomadas del Banco de sangre “Dr. Lorenzo Hands” de este referido centro de atención. A todos los sujetos (pacientes y controles) que forman parte del estudio se les explicó el propósito de la investigación y se recogieron su deseo de participar de forma libre y voluntaria a través de su firma en una hoja de consentimiento diseñada para tales efectos.

Muestra

Para efectos de la presente investigación, por ser finitas y reducidas las poblaciones a considerar, se tomaron en su totalidad, es decir, en un 100%, estas se representan seguidamente en el cuadro 1.

Cuadro 1. Distribución de la Población y Muestra

Sujetos	Población	Muestra
Pacientes con psoriasis en placa	30	30
Sujetos sanos	30	30
Total	60	60

Fuente: Huang (2.008)

Técnica e instrumento de recolección de datos

A cada paciente se le realizó una historia clínica con sus datos, antecedentes personales y familiares, descartando los tratamientos antipsoriáticos previos, así como el consumo de otros medicamentos. Se realizó un examen clínico detallado para determinar la severidad y extensión de la psoriasis, utilizándose para ello los métodos PASI (Índice de Severidad y Extensión en Psoriasis) y NAPSI (Índice de severidad de las uñas psoriáticas) Simoniae (2.000). Y se aplicó el test de depresión según la escala Beck, el cual consta de 22 preguntas con puntuaciones que van del 0 al 3 y mide 4 grados de depresión.

La muestra de los pacientes con psoriasis en placa fue seleccionada de acuerdo a los siguientes criterios:

Criterios de inclusión de pacientes con psoriasis:

1. Diagnóstico de psoriasis en placa, de intensidad de leve a moderada.
2. Diagnóstico histopatológico de psoriasis.
3. Ambos sexos.
4. No haber recibido terapia antipsoriática tópica o sistémica mínimo 8 semanas antes de su inclusión al estudio.
5. Pacientes en buenas condiciones generales, sin otro tipo de patologías de significancia clínica.
6. Ascendencia venezolana de mínimo tres generaciones.
7. Consentimiento informado del paciente por escrito.
8. Paciente en ayuna de 8 a 12 horas previo a la recolección de la muestra.
9. Dieta previa sin lácteos, mariscos, chocolates, frutas.
10. Pacientes con enfermedad depresiva.
11. Paciente cuya talla se encuentre en el rango de 170 ± 12 cm para el hombre y 157 ± 10 cm para la mujer. (Méndez Castellano. 1996. FUNDACREDESA).

12. Pacientes cuyo peso se encuentre en el rango de $60 \pm 15\text{Kg}$ para el hombre y $52 \pm 17\text{Kg}$ para la mujer. (Méndez Castellano. 1996. FUNDACREDESA).

Criterios de exclusión de pacientes con psoriasis:

1. Embarazo o lactancia.
2. Uso de medicamentos que afecten la psoriasis (Indometacina, AINES, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, betabloqueantes, cloroquina, litio, aspirina, esteroides).
3. Pacientes con psoriasis guttata, pustulosa, artropatía psoriática, psoriasis únicamente a nivel del cuero cabelludo, eritrodermia.
4. Pacientes con otras enfermedades dermatológicas (dermatitis seborreicas, eccemas, alopecia androgenética, alergias, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunes, neoplasias cutáneas).
5. Pacientes con enfermedades crónicas degenerativas de tipo cardiovascular, renal, suprarrenal, hepática, pulmonar, neurológica, hematológica, oncológica o inmunosupresora y diabetes.
6. Trastornos neurológicos orgánicos y otras enfermedades psiquiátricas diferentes a la depresión.

Criterios de inclusión de personas sanas (controles):

1. Ambos sexos.
2. Sujetos en buenas condiciones generales, sin otro tipo de patologías de significancia clínica.
3. No consumir medicamentos antipsicóticos, antidepresivos, aspirina, AINES, esteroides.
4. Ascendencia venezolana de mínimo tres generaciones.
5. Consentimiento informado del paciente por escrito.
6. Sujetos en ayuna de 8 a 12 horas previo a la recolección de la muestra.

7. Sujetos cuya talla se encuentre en el rango de $170 \pm 12\text{cm}$ para el hombre y $157 \pm 10\text{cm}$ para la mujer. (Méndez Castellano. 1996. FUNDACREDESA).
8. Sujetos cuyo peso se encuentre en el rango de $60 \pm 15\text{Kg}$ para el hombre y $52 \pm 17\text{Kg}$ para la mujer. (Méndez Castellano. 1996. FUNDACREDESA).

Criterios de exclusión de personas sanas (controles):

1. Embarazo o lactancia.
2. Uso de medicamentos que intervengan con el metabolismo de la serotonina (inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos).
3. Sujetos con otras enfermedades dermatológicas (dermatitis seborreicas, eccemas, alopecia androgenética, alergias, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunes, neoplasias cutáneas).
4. Sujetos con enfermedades crónicas degenerativas de tipo cardiovascular, renal, suprarrenal, hepática, pulmonar, neurológica, hematológica, oncológica o inmunosupresora y diabetes.
5. Trastornos neurológicos orgánicos y otras enfermedades psiquiátricas no relacionadas con la depresión.

El uso del índice de severidad y extensión de la psoriasis facilitó la evaluación del paciente en la propia consulta. En el índice está predeterminado y fijado el porcentaje correspondiente a las cuatro principales partes del cuerpo, de esta forma, la cabeza (C) representa 10% del cuerpo y corresponde a un valor de 0,1; los miembros superiores (MS) 20% del cuerpo con un valor de 0,2; el tronco (T) 30% del cuerpo que representa el 0,3 y los miembros inferiores (MI) representan 40% del cuerpo con un valor de 0,4.

Con relación al área afectada (Ac, Ams, At, Ami) con psoriasis en las diferentes partes del cuerpo, se asigna un valor numérico de acuerdo a un puntaje ya predeterminado (0 = Sin compromiso, 1 = menos del 10% comprometido, 2 = entre 10 y 30% comprometido, 3 = entre 30 y 50%

comprometido, 4 = entre 50 y 70% comprometido, 5 = entre 70 y 90% comprometido, 6 = entre 90 y 100% comprometido).

Para evaluar la severidad de las lesiones psoriáticas el puntaje es de 0 a 4 (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo, 4 = muy severo) en los tres parámetros clínicos de la psoriasis que son: eritema (E), inflamación (I) y descamación (D). Para el cálculo del PASI se sumaron los valores obtenidos en cada uno de los parámetros (eritema, inflamación y descamación) de cada zona del cuerpo y se multiplicó por el valor numérico obtenido del área comprometida y por el coeficiente preestablecido de cada zona del cuerpo.

PASI: $0,1 \times (E + I + D) \times \text{Área comprometida en C.}$

$0,2 \times (E + I + D) \times \text{Área comprometida en MS.}$

$0,3 \times (E + I + D) \times \text{Área comprometida en T.}$

$0,4 \times (E + I + D) \times \text{Área comprometida en MI.}$

Para la definición del grado de afectación de las uñas psoriáticas usando (NAPSI), se aplicó el siguiente procedimiento Simoniae (2.000).

La uña se dividió en cuadrantes a través de líneas imaginarias horizontales y verticales. Cada uña tiene su puntuación en caso de psoriasis del lecho ungueal de (0-4) y una puntuación también de (0-4) para la psoriasis en la matriz dependiendo de la presencia de alguna de estas características en las uñas psoriáticas dentro de esos cuadrantes:

1. Evaluación 1: matriz de la uña. En cada cuadrante de la uña, fue evaluada por la presencia de alguna de estas características (pitting, leuconiquia, puntos rojos en la lúnula, estrías): 0 para ninguna, 1 si está presente en un cuadrante de la uña, 2 si está presente en dos cuadrantes de la uña, 3 si son tres cuadrantes de la uña y 4 si son los cuatro cuadrantes.
2. Evaluación 2: lecho ungueal. (onicolisis, hemorragias, hiperqueratosis subungueal, gotas de aceite): 0 para ninguna, 1 si está presente en un cuadrante de la uña, 2 si está presente en dos cuadrantes de la uña, 3 presente en tres cuadrantes de la uña y 4 si los son cuatro cuadrantes.

3. Cada uña presentó una puntuación para la matriz y una puntuación para el lecho ungueal, el total de esta puntuación para la uña (0-8).
4. Cada uña fue evaluada y la sumatoria de todas las uñas fue el total de la puntuación NAPSI. La sumatoria de todas las puntuaciones de todas las uñas va de 0-80, o de 0-160 si las uñas de los pies están incluidas. En cualquier momento la puntuación de la matriz o del lecho ungueal se puede evaluar independientemente.

Procedimiento de recolección de datos

A cada paciente y sujeto sano se le realizó una historia clínica completa (anexo A) y cuestionario de depresión de Beck (Anexo D) a fin de llevar a cabo la recolección de los datos.

Para la toma de las muestras se indicó dieta previa de 24 horas antes de la toma de muestra en sangre. No ingerir: moluscos, bananas, chocolate, guanábana, ciruelas, berenjenas, tomates, melón, kiwis, ciruelas rojas y frutas secas. No tomar: leche achocolatada; y la dieta comenzó en la mañana del día anterior a la toma de la muestra de sangre.

Bajo condiciones de asepsia y antisepsia se extrajeron de los pacientes y sujetos controles 6cc de sangre venosa periférica (vena del pliegue del codo), en ayunas, colocado en tubos de ensayo de vidrio sin anticoagulante, después de 15 minutos que se centrifugó durante 10 minutos, con la finalidad de separar y almacenar el suero en tubos de ensayos plásticos que se mantuvo refrigerado a 8 grados para el momento del traslado al laboratorio donde se congeló a menos -20°C y se almacenó hasta su procesamiento.

El procedimiento para determinar la serotonina en suero se utilizó el método de enzimoimmunoanálisis enzimático (ELISA) cuantitativo.

Principio: Mediante el uso de los reactivos de acilación la serotonina es derivada en N-acilserotonina. El kit de enzimoimmunoanálisis enzimático utiliza el formato de microplato. La serotonina es ligada a la fase sólida del microplato. La serotonina acilada y la serotonina en fase sólida ligada

compiten por fijarse al mayor número de sitios de antisueros. Cuando el sistema está en equilibrio, el antígeno libre y el complejo antígeno-antisuero libre son removidos mediante el lavado. El anticuerpo ligado a la serotonina en fase sólida es detectado por la peroxidasa anti-ratón (TMB). La reacción del substrato TMB/peroxidasa es leído a 450nm. La cantidad de anticuerpos ligados a la serotonina en fase sólida es inversamente proporcional a la concentración de la serotonina en la muestra.

Procedimiento: Las muestras de pacientes y controles fueron previamente descongelados y centrifugados por 10 minutos. El procedimiento consta de 2 fases:

1ª Fase: Preparación de la muestra y acilación:

- a) Utilizando los reactivos estándar, control 1 y 2 para las muestras de acilación. De los cuales se tomaron 5 µl y 5 µl de suero en los respectivos pozos del dispositivo de acilación.
- b) Pipetear 125 µl de buffer de acilación en los pozos.
- c) Colocación de 12,5 µl del reactivo de acilación en los pozos.
- d) Incubación por 15 minutos a temperatura ambiente en un mezclador (volter) a 400-500rpm.
- e) Luego se tomaron 5 µl de los preparados: estándar, controles y muestras para el inmunoanálisis enzimático.

2ª Fase: Enzimoimmunoanálisis enzimático:

- a) Pipetear 5 µl de los preparados: estándar, controles y muestras acilados en sus respectivos pozos del microtítulo de serotonina.
- b) Colocación de 25 µl de antisuero de serotonina en los pozos.
- c) Incubación por 60 minutos a temperatura ambiente en un mezclador a 400-500rpm.
- d) Se descarta el contenido de los pozos y se lava cada una con 300 µl diluido del concentrado Washbuffer. Repitiendo 2 veces.
- e) Pipetear 50 µl de conjugado enzimático en los pozos.
- f) Incubación por 30 minutos a temperatura ambiente en el mezclador.

- g) Se descarta y lavado de cada pozo 3 veces.
- h) Pipetear 50 μ l del substrato en los pozos.
- i) Incubación por 20 minutos a temperatura ambiente en el mezclador, evitando la exposición al sol.
- j) Se añadió 50 μ l de la solución Stop en cada pozo y se agitó para homogeneizar la solución.
- k) Se colocó en el lector del equipo de ELISA EL301 Microwell a una longitud de onda de 450nm en 10 minutos, para la lectura de la absorbancia de la solución en los pozos.

Para el cálculo de la absorbancia de cada uno, se colocó la principal absorbancia leída de los estándares en el eje Y, y el logaritmo de las concentraciones estándar en ng/ml en el eje X, trazando una curva en escala semilogarítmica. Determinando las concentraciones analizadas de los controles y muestras de la curva estándar haciendo coincidir con sus principales absorbancias leídas con las correspondientes concentraciones analizadas, utilizado una apreciación de 0,02.

Absorbancia / Apreciación 0,02

Para el **estudio inmunohistoquímico**, se realizó biopsia cutánea con punch 5mm en el sitio de la lesión previa infiltración con anestesia local de lidocaína 1%. Todas las muestras fueron fijadas en solución formaldehído 10% pH7.2, e incluidas en parafina, para realizar estudio histopatológico con hematoxilina-eosina y técnica de inmunohistoquímica con reactivo de Anticuerpo monoclonal de ratón Clon 5HT-H209 Dako M0758, dilución 1:50.

Principio: El anticuerpo monoclonal de ratón es usado en inmunohistoquímica, se dispone en forma líquida como sobrenadante de cultivo celular dializada cerca de 0.05mol/L Tris/HCl, pH7.2 y contiene 15mmol/L de NaN_3 . Clon 5HT-H209. Isotipo IgG_1 kappa.

Procedimiento: El anticuerpo monoclonal de ratón de serotonina, código M0758, se utilizó a una dilución de 1:50, las secciones de parafina de tejido humano (piel) usando el epítipo proteolítico recuperado con

Proteincinasa K Dako, código S3020, y 30 minutos de incubación a temperatura ambiente con el anticuerpo primario. Se realizó una muestra control negativo con el anticuerpo de ratón Dako IgG₁, código X0931, diluido en la muestra de IgG de ratón como anticuerpo primario. Los pasos del procedimiento fueron las siguientes:

1. Se desparafinaron las láminas con cortes por calentamiento a 60°C durante 45 min, seguido de dos baños de xilol, 30 minutos cada vez.
2. Lavado de las láminas con agua corriente, agua destilada y PBS (buffer fosfato salino) en tres secciones por 5 minutos.
3. Incubación de las láminas por 5 minutos con solución de bloqueo para la peroxidasa endógena por 5 minutos en cámara húmeda.
4. Lavado con agua destilada y PBS, 2 minutos cada vez.
5. Incubación de las láminas con solución bloqueadora por 20 min, en cámara húmeda.
6. Se escurre la solución bloqueadora y agrega el anticuerpo primario prediluido en PBS suplementado con 5% de suero normal de ratón e incubación por 2 horas a temperatura ambiente.
7. Posteriormente, lavado con PBS por 2 min e incubación de las láminas con el anticuerpo secundario conjugado a biotina por 30 minutos a temperatura ambiente, en cámara húmeda.
8. Lavado con PBS por 2 min e incubación con la estreptavidina peroxidasa por 30 min, en cámara húmeda.
9. Lavado con PBS por 2 min e incubación con el sustrato unido al cromógeno (AEC) por 10 min en oscuridad y en cámara húmeda.
10. Lavado con agua destilada y transferencia de láminas a hematoxilina de Mayer para contrastar los núcleos, 10 minutos.
11. Se colocaron las láminas en agua destilada, escurrir y montar con cristal montain para ser observadas al microscopio.

Técnicas de análisis estadístico

Para la tabulación y análisis de datos se utilizó un programa de captura de datos estructurados *Ad Hoc* diseñado en Epi Info del Centers For Disease Control & Prevention (CDC). Se realizaron los siguientes análisis:

Para la validación de consistencia de los datos:

- Análisis exploratorio de datos

Para descripción de las variables

- Análisis descriptivo:
 - o Distribución de frecuencias absolutas y porcentuales
 - o Tablas de contingencia de doble entrada
- Análisis gráfico:
 - o Diagramas de sectores
 - o Gráficos de dispersión
 - o Histogramas de frecuencias
 - o Gráficos de barra
 - o Polígonos de frecuencia
- Análisis de significación
 - o Contrastes propuestos:
 - Diferencia de medias
 - Diferencia de proporciones

Todos los contrastes de hipótesis se realizarán con un $\alpha = 0,05$ es decir una confianza del 95%. Los contrastes serán significativos cuando $p < 0,05$.

CAPÍTULO IV

Resultados

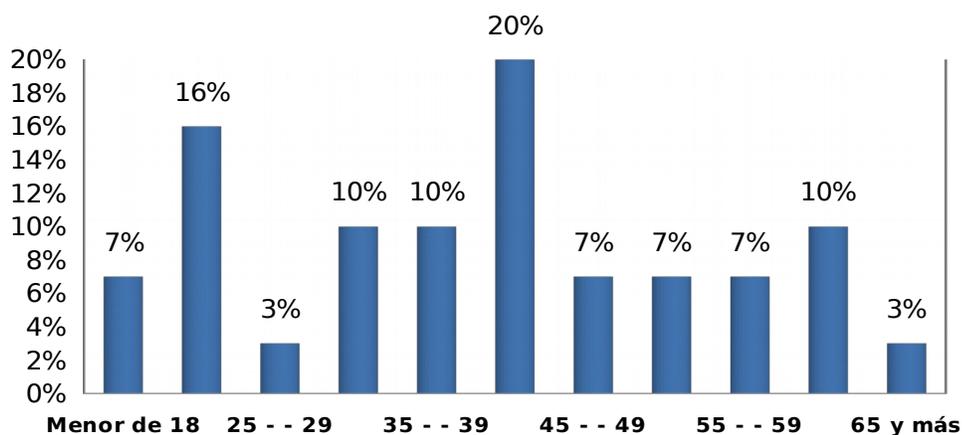
CUADRO N°1

Distribución de pacientes con psoriasis en placa según grupo de edad.
Servicio de Dermatología Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera".
Julio 2.007 a Marzo 2.008

Grupos de edad	Casos	Porcentajes
Menor de 18	2	7%
19 - - 24	5	16%
25 - - 29	1	3%
30 - - 34	3	10%
35 - - 39	3	10%
40 - - 44	6	20%
45 - - 49	2	7%
50 - - 54	2	7%
55 - - 59	2	7%
60 - - 64	3	10%
65 y más	1	3%
Total casos	30	100%

Fuente: Tabla general de datos

Gráfico 1: Distribución de pacientes según grupos de edad



Fuente: Cuadro 1

En el Cuadro N°1 aparece la distribución por grupos de edades de los pacientes con psoriasis en placa. Es de notar que el mayor número de casos afectados se ubica en la edad comprendida entre 40 y 44 años (20%), seguida de 19 a 24 años (16%).

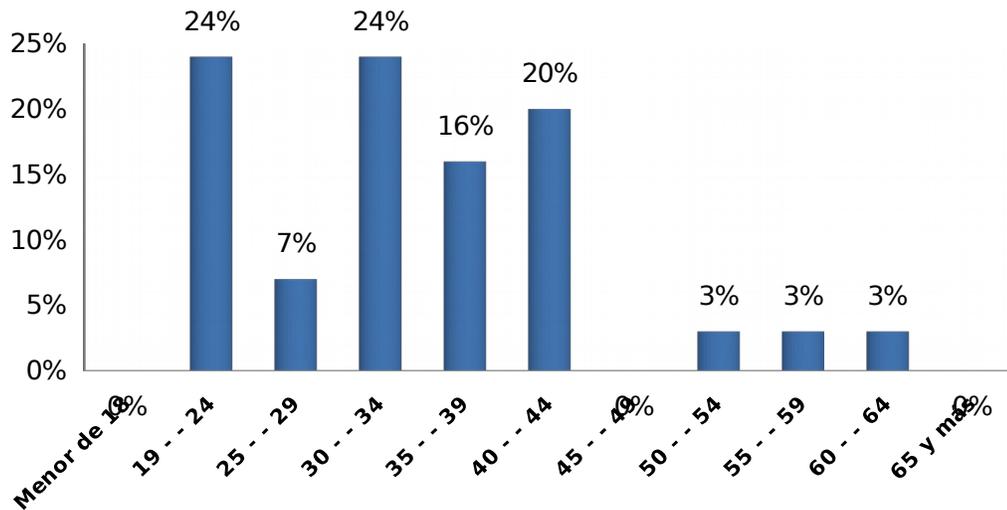
CUADRO N°2

Distribución de controles según grupo de edad.
Servicio de Dermatología Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera".
Julio 2.007 a Marzo 2.008

Grupos de edad	Casos	Porcentajes
Menor de 18	0	0%
19 - - 24	7	24%
25 - - 29	2	7%
30 - - 34	7	24%
35 - - 39	5	16%
40 - - 44	6	20%
45 - - 49	0	0%
50 - - 54	1	3%
55 - - 59	1	3%
60 - - 64	1	3%
65 y más	0	0%
Total casos	30	100%

Fuente: Tabla general de datos

Gráfico 2: Distribución de controles según grupo de edad



Fuente: Cuadro 2

Se puede apreciar que los sujetos que conformaron el grupo control se distribuyeron entre los 30 a 34 años y 19 a 24 años (24%), tanto para el sexo masculino como el femenino.

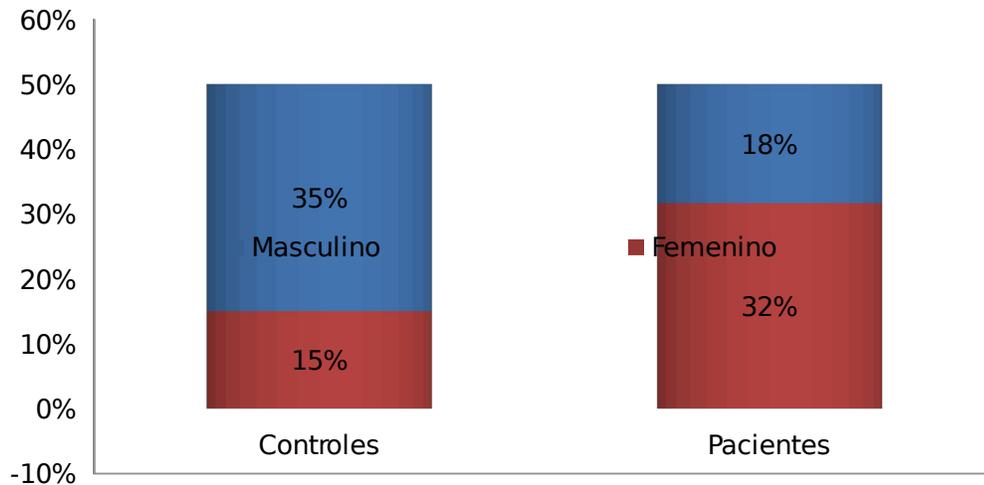
CUADRO N°3

Distribución por género según grupo de estudio.
Servicio de Dermatología Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera".
Julio 2.007 a Marzo 2.008

Género	Controles		Pacientes		Total casos	
	n	%	n	%	n	%
Femenino	9	15%	19	32%	28	47%
Masculino	21	35%	11	18%	32	53%
Total casos	30	50%	30	50%	60	100%

Fuente: Tabla general de datos, estadísticamente significativo chi-cuadrado $p=0,004$

Gráfico 3: Distribución por género según grupo de estudio



Fuente: Cuadro 3

En el Gráfico N°3, aparecen agrupados los pacientes y sujetos del grupo control de acuerdo al género, predominando el sexo femenino afectados por psoriasis (32%) y del grupo control tomados de forma aleatoria solo un 15%.

CUADRO N°4

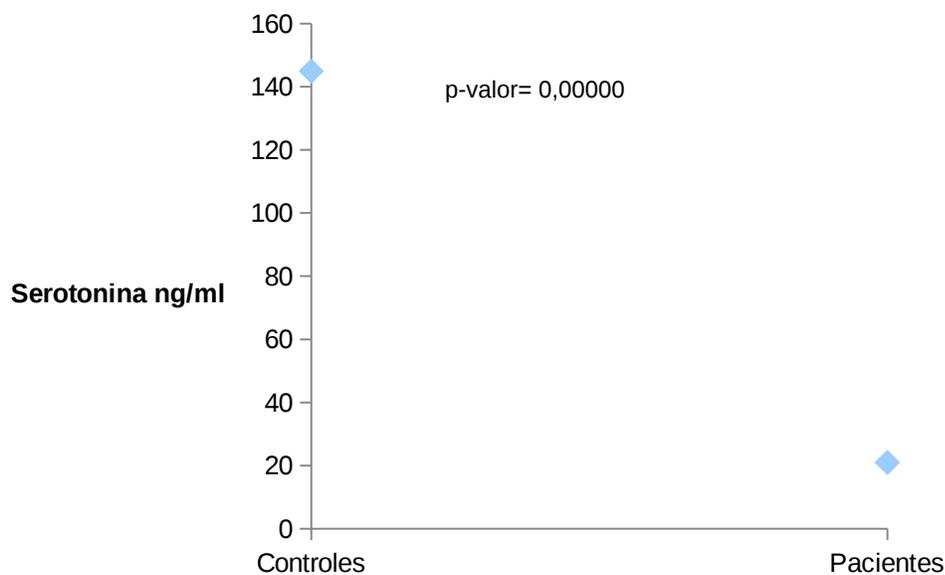
Comparación de grupos según niveles de serotonina.
Servicio de Dermatología Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera".
Julio 2.007 a Marzo 2.008

Grupos	$\bar{X} \pm S$	P- valor
Controles	145 \pm 54	0,000000
Pacientes	21 \pm 8	

Fuente: Tabla general de datos

Estadísticamente significativo 95% confianza, contraste para diferencia de medias

Gráfico 4: Comparación de grupos según niveles de serotonina



Fuente: Cuadro 4

Al comparar los niveles séricos de serotonina entre los grupos de estudio, se aprecia en el cuadro y gráfico N°4, que existe una marcada diferencia para los pacientes afectados con psoriasis en placa, donde los valores se ubican por debajo del valor normal establecidos para la serotonina, con un promedio de 21ng/ml, no así, en los sujetos controles se mantuvieron dentro de límites de la normalidad.

CUADRO N°5

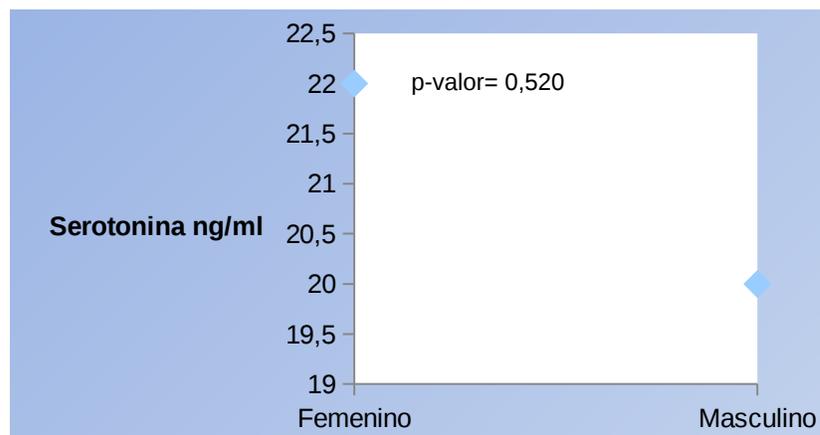
Niveles séricos de serotonina de pacientes con psoriasis en placa, según edad y sexo. Servicio de Dermatología Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Julio 2.007 a Marzo 2.008

Género	Casos	Edad	Niveles de serotonina
	n	Promedio ± desv. est	Promedio ± desv. est
Femenino	19	39 ± 15	22 ± 10
Masculino	11	41 ± 18	20 ± 4
Total casos	30	40 ± 16	21 ± 8

Fuente: Tabla general de datos

Comparación por diferencia de medias, distribución t-student, $p=0,520$

Gráfico 5: Niveles séricos de serotonina de pacientes con psoriasis en placa, según edad y sexo



Fuente: Cuadro 5

Los pacientes afectados por psoriasis, que predominantemente fueron del sexo femenino (19 casos), se puede identificar que los niveles séricos de serotonina se ubica entre 12,5 y 31,4ng/ml, y el promedio de edad más afectado fue 39 ± 15 años. En el gráfico N°5, se puede observar que todos los pacientes (30 casos) no alcanzan los 40ng/ml en su concentración de serotonina en suero. Y en cuanto al promedio de edad entre los géneros, la comparación no fue significativa ($p=0,20$).

CUADRO N°6

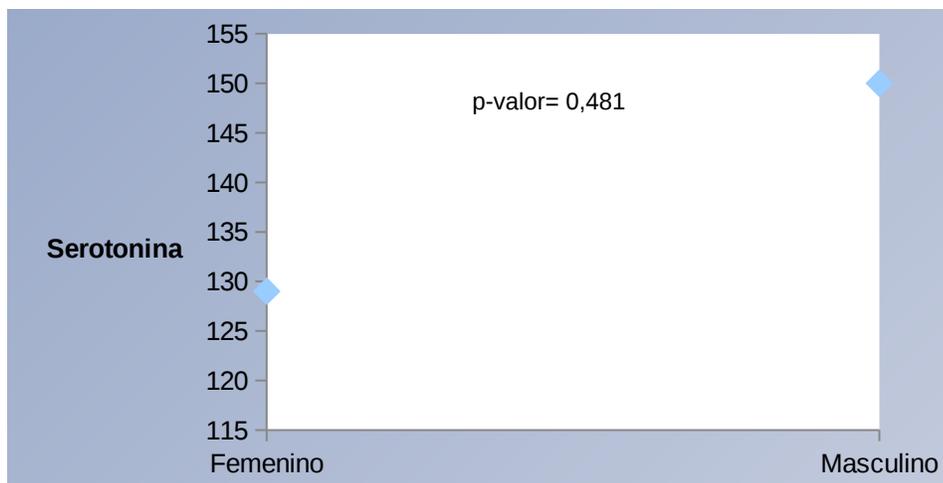
Niveles séricos de serotonina de controles, según edad y sexo.
Servicio de Dermatología Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera".
Julio 2.007 a Marzo 2.008

Género	Casos	Edad	Niveles de serotonina
	n	Promedio ± desv. est	Promedio ± desv. est
Femenino	9	39 ± 13	129 ± 74
Masculino	21	33 ± 10	150 ± 45
Total casos	30	35 ± 11	145 ± 54

Fuente: Tabla general de datos

Comparación por diferencia de medias, distribución t-student, $p=0,481$

Gráfico 6: Niveles séricos controles, según edad y sexo



Fuente: Cuadro 6

Para los del grupo de estudio control, los niveles de serotonina en sangre, arrojaron valores normales (55-203ng/ml), tanto para el sexo masculino (promedio 150ng/ml), edad predominante (promedio de 33±10 años), como para el sexo femenino (129ng/ml); como se muestra en el Cuadro N°6. No se encontró asociación entre la edad y los valores de serotonina sérica ($p=0,481$).

CUADRO N°7

Comparación de grupos según patrón inmunohistoquímico de serotonina.
Servicio de Dermatología Ciudad Hospitalaria
"Dr. Enrique Tejera". Julio 2.007 a Marzo 2.008

Etiquetas de fila	Controle s	Paciente s	Total casos
Débilmente + estrato Malpighi y basal		2	2
Moderadamente + glándulas sebáceas y epitelio folicular, capa de Malpighi y basal. + glándulas ecrinas		1	1
Débil estrato Malpighi y córneo		4	4
Débil estrato Malpighi	1	6	7
Muy débil córnea		3	3
Muy débil estrato Malpighi en algunas células		2	2
Negativo	29	12	41
Total casos	30	30	60

Fuente: Tabla general de datos

En la distribución del patrón inmunohistoquímico de la serotonina, como se observa en el Cuadro N°7, la mayoría de los pacientes afectados con psoriasis en placa, se identificó positividad, en las muestras recolectadas de las biopsias cutáneas (18 casos); caso contrario a los grupos controles donde fueron negativos en la mayoría de la inmunohistoquímica para la serotonina.

CUADRO N°8

Comparación de grupos según escala de Beck.
Servicio de Dermatología Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera".
Julio 2.007 a Marzo 2.008

Escala de Beck	Controles	Pacientes	Total casos
Grave		1	1
Moderada		6	6
Leve		10	10
No	30	13	43
Total casos	30	30	60

Fuente: Tabla general de datos

Se muestra el cuestionario de la escala de Beck, indicador de la sintomatología depresiva en la población general y psiquiátrica, fueron normales en todos los sujetos controles, sin embargo, en los pacientes con psoriasis revelaron que existe depresión leve en 10 de ellos, 6 casos con depresión moderada y 1 depresión severa.

Discusión

La psoriasis tiene importantes implicaciones físicas, psicológicas, sociales y económicas, que se puede presentar con grados variables de severidad y extensión. Estudios actuales relacionan a la psoriasis como una enfermedad en la cual existen factores genéticos, ambientales y especialmente inmunes.

En el presente trabajo, se encontró expresión positiva de la serotonina en las células del estrato de Malpighi predominantemente durante la etapa activa de la enfermedad. La serotonina estimula la proliferación de queratinocitos, comparado con los controles. Por lo tanto, la serotonina puede estar involucrada en la fisiopatología de la psoriasis estimulando la proliferación de queratinocitos. Laberge y col. (1996), sugieren que la serotonina vía estimulación de receptores tipo 2, puede promover el reclutamiento de linfocitos T CD₄ hacia un foco inflamatorio, por lo que se sugiere que la serotonina puede estar involucrada en la patogénesis de la psoriasis por influencia de linfocitos T CD₄ directamente. Al compararlos con otros estudios relacionados, con particular interés, el realizado por los autores (Huang y col, 2004), reportaron positividad en el estrato granuloso y múltiples células de la piel. Además, los 30 pacientes evaluados en el presente trabajo, presentaron niveles plasmáticos de serotonina significativamente muy bajos (menor a 50ng/ml) a los considerados como valores normales.

Sería interesante monitorizar los niveles séricos de serotonina y determinar su dependencia y comportamiento, ya que no hubo significancia al correlacionar con la severidad y extensión de la psoriasis.

Así mismo, se evidenció que en 17 de los pacientes estudiados presentaron diferentes grados de depresión. Debido a la escasez de estudios sobre depresión en población dermatológica en nuestro medio, los resultados fueron comparados principalmente con estudios previos de la depresión realizados en la población general y en pacientes dermatológicos u otras

condiciones específicas en el nivel internacional. Con respecto a la influencia del sexo de la aparición de la depresión, el sexo femenino tiene hasta dos veces de probabilidad respecto al sexo masculino, de padecer la enfermedad, probablemente debido a que en personas normales la producción de serotonina por el cerebro en el hombre es 52% mayor que en la mujer. Peñuela, M. (2004). Al relacionar este hallazgo con el hecho de que la mayoría de los pacientes deprimidos afirmaron estarlo a causa de su enfermedad, se puede plantear la hipótesis de que personalidades con tendencia depresiva podrían exacerbar su problema o instaurar un cuadro depresivo por la enfermedad dermatológica.

Los valores del índice de severidad y extensión en las uñas NAPSI y el género se correlacionaron también de forma negativa, pero sin alcanzar una significación relevante $p < 0,05$. Estos valores no se compararon con otras bibliografías, ya que no se encontraron estudios de la relación que pudiera existir entre la serotonina y la afectación de las uñas en pacientes psoriáticos. Tampoco se pudo correlacionar con otra literatura el tiempo de evolución, los valores de serotonina en los pacientes con psoriasis, en esta investigación. Todos los afectados presentaron niveles bajos de serotonina y el tiempo de evolución de la enfermedad fueron muy variables y amplios desde 1 mes hasta 20 años.

En Venezuela no se pudo encontrar bibliografía referente a los niveles de serotonina en pacientes con psoriasis, por lo tanto no es posible comparar los resultados contenidos en esta investigación con lo reportado en el país. El único punto de referencia se tiene es con la investigación de otros países.

Hay que considerar que la población estudiada pertenece a los pacientes que acuden a la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", es una población de bajos recursos económicos, donde el régimen alimentario es difícilmente balanceado, además de una baja calidad de vida. En la actualidad es ampliamente conocida la participación de factores emocionales, y es así que Brocq señala que el estrés, juega un papel

relevante en el desencadenamiento de la psoriasis. En algunos casos el estrés obra como disparador de un brote de psoriasis y en otros la aparición de la enfermedad, es la que provoca una serie de problemas que se expresan en el plano familiar y social. Cada persona según sus características individuales, trabajo, historia familiar, rasgos de personalidad, entre otros, va a vivenciar la enfermedad de un modo diferente. La disminución de la autoestima que se manifiesta con rechazo hacia sí mismo, sentimiento de ser defectuoso y feo, tendencia a ocultarse, conlleva a afectación de las áreas psicosociales.

Los síntomas depresivos son más comunes en estos pacientes que en la población general, y son potenciados por factores como la edad a la que comienza la enfermedad, bajo ingreso mensual, abuso de alcohol o tabaquismo, incluso, desempleo o trabajo excesivo. Los sujetos con formas más severas de la enfermedad refieren mayor sufrimiento. Los eventos estresantes pueden alterar los niveles de neurohormonas como la serotonina en el sistema nervioso central y en los nervios periféricos. Conllevando a la alteración de sus niveles plasmáticos e influyendo en la fisiopatología y evolución de la enfermedad.

Conclusiones

Una sólida diferencia significativa fue hallada al comparar los valores de serotonina en suero de pacientes con psoriasis en placa con valores de serotonina en el grupo control, presentando este último grupo valores dentro de la normalidad. Los valores promedio de serotonina en los pacientes con psoriasis fueron inferiores a los valores encontrados de serotonina del grupo control.

Cuando se comparó la edad con los niveles séricos de serotonina de ambos grupos (pacientes y controles) las asociaciones encontradas fueron muy débiles y en ningún momento fueron significativas. Quiere decir que en los grupos investigados, la edad no tuvo influencia alguna en los niveles de serotonina en suero.

Además, la disminución de los niveles plasmáticos del neurotransmisor en estudio se correlacionó con trastornos afectivos como la depresión. Una patología que, en la mayoría de los casos debería ser diagnosticada, tratada y controlada por médicos generales; siendo la mayoría de estos trastornos depresivos recurrentes. Por lo que se sugiere que los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la psoriasis, ya que se demostró que la serotonina puede estar involucrada en la fisiopatología de la enfermedad psoriática.

Interesantemente, se encontró que la expresión de serotonina fue mayor en las células del estrato de Malpighi, y capa córnea de los pacientes con psoriasis. No encontrándose mayor positividad en las células de la piel normal.

El concepto del sistema neuroinmunocutáneo (SNIC) connota una relación muy estrecha entre el sistema nervioso, sistema inmune y la piel. En este sentido, numerosos contactos celulares ocurren entre las fibras nerviosas, células cutáneas y células inmunes. En el curso de las enfermedades cutáneas, especialmente enfermedades inflamatorias, el

sistema nervioso central se encuentra inestable; la psoriasis es un buen ejemplo de ella.

El reconocimiento del paciente dermatológico con riesgo de presentar un trastorno psicológico o psiquiátrico es crucial. La consideración de estos trastornos es esencial para el correcto tratamiento del enfermo, ya que se ha observado que son factores decisivos en la prevención de la progresión o de la recidiva y de las complicaciones.

El menú de elecciones de tratamiento de la psoriasis es creciente y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina deberían incorporarse en el tratamiento de la psoriasis asociada con algún grado de depresión para ofrecer a los pacientes mejoría sin precedentes de los síntomas clínicos y psicológicos.

Recomendaciones

□ Los pacientes con enfermedades inflamatorias extensas de la piel, como la psoriasis, deben recibir cuidados prioritarios en los servicios de dermatología.

□ Continuar investigando y desarrollando estudios sobre el papel de la serotonina en la etiología, evolución, terapéutica y pronóstico de pacientes con psoriasis en placa.

□ Otro aspecto a incorporar cuando se trate de investigar sobre psoriasis y serotonina sería el número e intensidad de las recidivas (brotes) que un paciente psoriático pudiera presentar durante la evolución de su enfermedad.

□ Aunque este estudio demostró una importante relación entre la psoriasis en placa, los niveles y patrón inmunohistoquímico de serotonina, no sería desacertado recomendar la realización de un estudio longitudinal, donde se pueda reducir las lesiones de los pacientes a través del tratamiento indicado y a la vez monitorear los niveles de serotonina y el patrón inmunohistoquímico para determinar su dependencia y comportamiento.

□ Se requieren nuevos estudios, no solo para establecer el rango de normalidad para el venezolano, sino también para definir cuál es el nivel sérico de serotonina en el cual se manifiestan claramente signos de deficiencia o adquiere significado biológico.

□ Para el manejo integral de los pacientes con psoriasis y su familia, deben intervenir además del dermatólogo, profesionales en las áreas de trabajo social, psicología, psiquiatría y terapeutas especializados en estas ramas, para formar un grupo de trabajo multidisciplinario.

□ La dermatología, como ciencia y arte de la medicina relacionada con la piel, debe procurar mayores niveles de educación e investigación, apoyando y promoviendo el desarrollo del curso normal de la vida de los

pacientes, organizar campañas de educación, las mismas que proporcionarán información sobre psoriasis a los pacientes y a sus familias.

□ Deberíamos ayudar a cada paciente, tempranamente a aquellos con un índice leve de depresión y que conllevan a una baja autoestima, a conocer el por qué de su problema psicosocial, descubriendo sus conflictos, necesidades o temores, es decir entendiendo la vida emocional de su piel, de esta manera se habrá dado el primer paso para controlar los factores psicológicos que pueden agravar o desencadenar la enfermedad, aunque esta tenga causas orgánicas.

Referencias Bibliográficas

- Abdoun, M., Storing, J., Riad, M. et al. (2001). Transcriptional mechanisms for induction of 5-HT_{1A} receptor mRNA and protein in activated B and T lymphocytes. *J Biol Chem*, 276, 4382-4388.
- Antuña, S., García, E., González, A., Secades, R., Pérez, J. y Curto, J.R. (2000). Perfil psicológico y calidad de vida pacientes con enfermedades dermatológicas. *Psicothema*, 12 (2), 30-34.
- Aune, T., McGrath, K., Sarr, T., Bombara, M., Kelley, K. (1993). Expression of 5-HT_{1A} receptors on activated human T cells. regulation of cyclic AMP levels and T cell proliferation by 5-hydroxytryptamine. *J Immunol*, 151, 1177-1183.
- Azmitia, E. (2001). Moderns view on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. *Brain Res Bull*, 56, 413-424.
- Baadsgaard, O., Gupta, A., Taylor, R. et al. (1989). Psoriatic epidermal cells demonstrate increased numbers and function of non-Langerhans antigen presenting cells. *J Invest Dermatol*, 92, 190-5.
- Barker, J. (2001). Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 26, 321-5.
- Bechet, PE. (1936). Psoriasis, a brief historial review. *Arch Dermatol Venerol*, 33, 327-34.
- Blalock, J. (2005). The immune system as the sixth sense. *J Intern Med*, 257, 126-138.
- Boerree, CG. (1998). Neurotransmisores. Departamento de Psicología. Universidad de Shippensburg.
- Bologna, J., Jorizzo, J., Rapini, R. (2004). *Dermatología*. Editorial Elsevier, 1 (9), 125-126.
- Brodie, B., Shore, P. (1957). A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain. *Ann NY Acad Sci*, 66, 631-642.
- Brown, G., Linnoila, M. (1990). CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity and violence. *J Clin Psychiatry*, 51 (4), 31-41.
- Brunner, H., Nelen, M., Breakfield, X., Ropers, H., VanOost, B. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, 262, 578-580.
- Chaouloff, F. (1993). Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res Rev*, 18, 1-32.
- Christophers, E. (2001). Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*, 26, 314-20.

- Csaba, G., Karabelyos, C., Inczeffi-Gonda, A., Palliger, E. (2005). Three generation investigation on serotonin content in rat immune cells long after beta-endorphin exposure in late pregnancy. *Horm Metab Res*, 37, 172-177.
- Dashmana, K., Zhu, Y., Cruz, S., Villalon, C. (1993). Gastrointestinal effects of 5-hydroxytryptamine and related drugs. *Life Sciences*, 53, 1651-1661.
- Descarries, L. et al. (1990). Morphology of central serotonin neurons: brief review of quantified aspects of their distribution and ultrastructural relationships. *Ann NY Acad Sci*, 600, 81-92.
- Devro, E., Eo-Ozguben, H., Kundakei, T., Kumbasar, H y Byvat, A. (2001). The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. PMID: 11204514. PubMed-indexed for medline.
- Farber, EM., y Nall, ML. (1974). The natural history of 5600 patients. *Dermatologica*, 148, 1-18.
- Fava, GA., Perini, GI., Santonastaso, P., Fornasa, CV. (1980). Life events and psychological distress in dermatological disorders: Psoriasis, chronic urticaria and fungal infections. *British Journal of Medical Psychology*, 53, 277-82.
- Fiebich, B. et al. (2004). Expression of 5-HT_{3A} receptors in cells of the immune system. *Scand J Rheumatol Suppl*, 9-11.
- Fitzpatrick, T. y col. (2001). *Dermatología en Medicina general*. Editorial médica Panamericana. Buenos Aires.
- Folks, D. y Warnock J. (2001). Psychocutaneous disorders. *Current psychiatry reports*, 3, 219-225.
- Gaddum, J., Picarelli, Z. (1957). Two kinds of tryptamine receptors. *Br J Pharmacol*, 12, 323-328.
- Gershon, MD. (1991). Serotonin, its role and receptors in enteric neurotransmission. In, *Kynurenine and Serotonergic Pathways*. (Schwartz R, ed.). *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Plenum Press, New York, 294, 221-230.
- Gupta, MA. y Gupta, AK. (2003). Psychiatric and Psychological Co-Morbidity in Patients with Dermatologic disorders. *American Journal of Clinical Dermatology*, 4 (12), 833-842.
- Gupta, MA. y Gupta, AK. (2001). The use of antidepressant drugs in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 15, 512-518.
- Gupta, MA. (1998). Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*, 139 (5), 846-50 (From NIH/NLM MEDLINE).

- Gupta, MA. y Gupta, AK., Kirby, S., et al. (1989). A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors. *Gen hosp psychiatric*, 11, 166-73.
- Hellstrand, K., Czerkinsky, C. et al. (1993). Role of serotonin in the regulation of interferon-gamma production by human natural killer cells. *J Interferon Res*, 13, 33-38.
- Honeyman, M. (2001). Etiopatogenia de la psoriasis II. Patogenia. *Piel*, 16 (2), 69-84.
- Horn, E., et al. (2007). Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Acad Dermatol* 10.1016/j.jaad.2007.07.023.
- Huang, J., Li, G., Xiang, J., Yin, D., Chi, R. (2004). Immunohistochemical study of serotonin in lesions of psoriasis. *International Journal of Dermatology*, 43, 408-411.
- Kerdel, F., Castellano, J., Barroso, C. (1966). Dermatoses más frecuentes en Venezuela. *Dermatología Venezolana*, 137-143.
- Kimball, Alexa B., Dafna Gladman, Joel M., Gelfand, Kenneth, et al. (2009). National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *Journal of the American Academy of Dermatology* Vol. 58, Issue 6, Pages 1031-1042.
- Koo, J. (1999). Current consensus and update on psoriasis therapy: a perspective from the U.S. *J Dermatol*, 26, 723-33.
- Krueger, J., Koo, J., Lebwohl, M. et al. (2001). The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol*, 137, 280-284.
- Krueger, J. (2002). The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*, 46, 1-23.
- Laberge, S. et al. (1996). Secretion of IL-16 (lymphocyte chemoattractant factor) from serotonin-stimulated CD8+ T cells in vitro. *J Immunol*, 156, 310-315.
- Lambert, G., Reid, C., Kaye, D., Jennings, G., Esler, M. (2002). Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *The Lancet.*, 360 (9348), 1840-1842.
- Lynn Brown, S., Bleich, A., van Praag, H. (1991). The monoamine hypothesis of depression: The case for serotonin. En: Lynn Brown, S y van Praag, HM (eds.). *The role of serotonin in psychiatric disorders*. Brunnel/Mazel. New York.
- Marcusson, J. (1979). Psoriasis and arthritic lesions in relation to the inheritance of HLA genotypes. *Acta Dermatol Venerol (Stockh)*, 59, 4.

- Moreno, J., Campos, M., Lara, M. y Torner, C. (2005). La plaqueta como marcador biológico periférico de la función serotoninérgica neuronal. *Salud mental*, 23 (3), 79-87.
- National Psoriasis Foundation. (2004). Benchmark survey on psoriasis and psoriatic arthritis. Summary of top-line results. Available at: <http://www.psoriasis.org/files/pdfs/press/npfsurvey.pdf>. Accessed August 21.
- Page, IH. (1976). The discovery of serotonin. *Perspect Biol Med*, 20, 1-8.
- Palacios, J., Waeber, C., Hoyer, D., Mengod, G. (1990). Distribution of serotonin receptors. *Ann NY Acad Sci*, 600, 36-52.
- Peñuela, M., Baquero, I., Amador, C., Castillo, E. y Daza J. (2004). Factores de riesgo asociados a la depresión en pacientes de la consulta dermatológica en dos hospitales de la ciudad de Barranquilla (Colombia). *Salud Uninorte Barranquilla (Col.)*, 18, 20-29.
- Picardi, A. et al. (2003). Treatment outcome and incidence of psychiatric disorders in dermatological out-patients. *J Europ Acad Dermatol Venereol*, 17 (2), 155-9.
- Prinz, JC. (2001). Psoriasis vulgaris, a sterile antibacterial skin reaction, mediated by cross-reactive T-cells? An immunological view on the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 26, 326-32.
- Rapp, S. (1999). Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*, 413, 401-407.
- Raychaudhuri, SP. y Gross, J. (2000). Psoriasis risk factors: Role of life style practice. *Cutis*.
- Rudd, M., Nicolas, A., Brown, B., Fischer-Stenger, K., Stewart, J. (2005). Peritoneal macrophages express the serotonin transporter. *J Neuroimmunol*, 159, 113-118.
- Sa, S., Valdez, P. et al. (2007). The Effects of IL-20 Subfamily Cytokines on Reconstituted Human Epidermis Suggest Potential Roles in Cutaneous Innate Defense and Pathogenic Adaptive Immunity in Psoriasis *The Journal of Immunology*, 178, 2229-2240.
- Savin, J., Cotterill, J. Psychocutaneous disorders. (1992). In: RHC, Burton, J., Ebling, F., eds. *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell scientific publications, 2479-96.
- Saxena, P., Villalón, C. (1990). Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol*, 15, 17-34.
- Seville, RH. (1977). Psoriasis and stress. *British Journal of Dermatology*, 97, 297-302.

- Simoniae, E. et al. (2000). The influence of psychological factors on the development and course of psoriasis. *Dermatovenerologica*, 9, 1.
- Slominski, A., Pisarchik, A., Semak, I., Sweatman, T., Wortsman, J., Szczesniwski, A, et al. (2002). Serotonergic and melanonergic systems are fully expressed in human skin. *The FASEB Journal*, 16, 896-898.
- Spiegel, M. (1991). *Estadística*. Segunda edición. Madrid: Mc Graw Hill.
- Tiilikainen, A. et al. (1980). Psoriasis and HLA-Cw6. *Br J Dermatol*, 102, 179.
- White, S. et al. (1972). Disturbance of HLA antigen frequency in psoriasis. *N Engl J Med*, 287, 740.
- Young, M., Mathews, J. (1995). Serotonin regulation of T-cell subpopulations and of macrophage accessory function. *Immunology*, 84, 148-152.
- Young, S., Praag, H. (1993). The use of diet and dietary components in the study of factors controlling affect in humans: a review. *J Psychiatry Neurosci*, 18 (5), 235–244.

Anexo A

HISTORIA CLÍNICA PSORIASIS

Número CI: _____

Fecha: _____

Nº Biopsia: _____

Nombres y Apellidos: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Estado civil: _____

Lugar de nacimiento: _____ Escolaridad: _____

Dirección: _____

Ocupación: _____ Teléfonos: _____

Tiempo de evolución: _____ Peso: _____ Talla: _____

Descripción de la enfermedad: _____

Antecedentes familiares y personales (psoriasis, cardiovasculares, metabólicas, DM, enfermedades psiquiátricas) _____

Examen físico: T.A: ____ / ____ . _____

Anexo B

PASI
(Índice de severidad y extensión en las lesiones de psoriasis)

Puntaje	Eritema Descamación Inflamación	Área %	Score
			Sin compromiso
		<10	1
0	Ausente	10 – 30	2
1	Leve	30 – 50	3
2	Moderado	50 – 70	4
3	Severo	70 – 90	5
4	Muy severo	90 – 100	6

Cabeza (C) 9%

Eritema: _____ Área _____ % Descamación: _____
 Score = _____ x Suma (E+D+I) = _____ x 0,1
 Inflamación: _____ Total Cabeza: _____

Miembros superiores (MS) 18%

Eritema: _____ Área _____ % Descamación: _____
 Score = _____ x Suma (E+D+I) = _____ x 0,2
 Inflamación: _____ Total Miembros superiores: _____

Tronco (T) 36%

Eritema: _____ Área _____ % Descamación: _____
 Score = _____ x Suma (E+D+I) = _____ x 0,3
 Inflamación: _____ Total Tronco: _____

Miembros inferiores (MI) 36%

Eritema: _____ Área _____ % Descamación: _____
 Score = _____ x Suma (E+I+D) = _____ x 0,4
 Inflamación: _____ Total Miembros inferiores: _____

PASI TOTAL: Cabeza + MS + Tronco +MI = _____ (0 – 72)

Anexo C

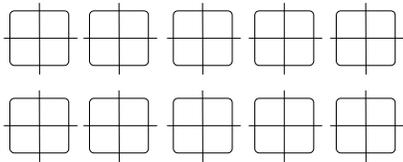
NAPSI
(Índice de severidad y extensión en las uñas psoriáticas)

Score Matriz ungueal: Pitting, leuconiquia, máculas rojas en la lúnula, fragilidad del plato ungueal.

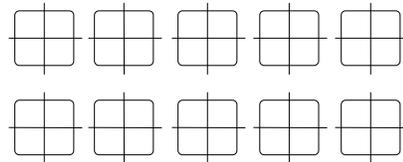
Score del Lecho ungueal: Onicolisis, hemorragia, gotas de aceite, decoloración, hiperqueratosis.

Score Matriz ungueal:		Score Lecho ungueal:	
Ninguno	0	Ninguno	0
Presente en 1/4	1	Presente en 1/4	1
Presente en 2/4	2	Presente en 2/4	2
Presente en 3/4	3	Presente en 3/4	3
Presente en 4/4	4	Presente en 4/4	4

Uñas manos:



Uñas pies:



Total para la uña: _____ (0 -8)

Total para las uñas de manos: _____ (0 – 80)

Total para las uñas de pies: _____ (0 – 80)

Total para todas las uñas: _____ (0 -160)

Anexo D

INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK

En este cuestionario aparecen grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada uno de ellos. A continuación, señale cuál de las afirmaciones de cada grupo describe mejor sus sentimientos durante la ÚLTIMA SEMANA, INCLUIDO EL DÍA DE HOY. Rodee con un círculo el número que está a la izquierda de la afirmación que haya elegido. Si dentro de un mismo grupo, hay más de una afirmación que considere aplicable a su caso, márkuela también.

- 01 0. No me siento triste
 1. Me siento triste
 2. Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo
 3. Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo
- 02 0. No me siento especialmente desanimado de cara al futuro
 1. Me siento desanimado de cara al futuro
 2. Siento que no hay nada por que luchar
 3. El futuro es desesperanzador y las cosas no mejoraran
- 03 0. No me siento como un fracasado
 1. He fracasado más que la mayoría de las personas
 2. Cuando miro hacia atrás, lo único que veo es un fracaso tras otro
 3. Soy un fracasado total como persona
- 04 0. Las cosas me satisfacen tanto como antes
 1. No disfruto de las cosas tanto como antes
 2. Ya no tengo ninguna satisfacción de las cosas
 3. Estoy insatisfecho o aburrido con respecto a todo
- 05 0. No me siento especialmente culpable
 1. Me siento culpable en bastantes ocasiones
 2. Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones
 3. Me siento culpable constantemente
- 06 0. No creo que esté siendo castigado
 1. Siento que quizás esté siendo castigado
 2. Espero ser castigado
 3. Siento que estoy siendo castigado
- 07 0. No estoy descontento de mí mismo
 1. Estoy descontento de mí mismo
 2. Estoy a disgusto conmigo mismo
 3. Me detesto

- 08 0. No me considero peor que cualquier otro
1. Me autocrítico por mi debilidad o por mis errores
2. Continuamente me culpo por mis faltas
3. Me culpo por todo lo malo que sucede
- 09 0. No tengo ningún pensamiento de suicidio
1. A veces pienso en suicidarme, pero no lo haré
2. Desearía poner fin a mi vida
3. Me suicidaría si tuviese oportunidad
- 10 0. No lloro más de lo normal
1. Ahora lloro más que antes
2. Lloro continuamente
3. No puedo dejar de llorar aunque me lo proponga
- 11 0. No estoy especialmente irritado
1. Me molesto o irrito más fácilmente que antes
2. Me siento irritado continuamente
3. Ahora me irritan cosas que antes no me irritan
- 12 0. No he perdido el interés por los demás
1. Estoy menos interesado en los demás que antes
2. He perdido gran parte del interés por los demás
3. He perdido todo el interés por los demás
- 13 0. Tomo mis propias decisiones igual que antes
1. Evito tomar decisiones más que antes
2. Tomar decisiones me resulta más difícil que antes
3. Me es imposible tomar decisiones
- 14 0. No creo tener peor aspecto que antes
1. Estoy preocupado porque parezco envejecido y poco atractivo
2. Noto cambios constantes en mi aspecto físico que me hacen parecer poco atractivo
- 15 0. Trabajo igual que antes
1. Me cuesta más esfuerzo de lo habitual comenzar a hacer algo
2. Tengo que obligarme a mí mismo a hacer algo
3. Soy incapaz de llevar a cabo ninguna tarea
- 16 0. Duermo también como siempre
1. No duermo como antes
2. Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me cuesta volver a dormir
3. Me despierto varias horas antes de lo habitual y ya no puedo volver a dormir

- 17 0. No me siento más cansado de lo normal
 1. Me canso más que antes
 2. Me canso en cuanto hago cualquier cosa
 3. Estoy demasiado cansado para hacer nada
- 18 0. Mi apetito no ha disminuido
 1. No tengo tan buen apetito como antes
 2. Ahora tengo menos apetito
 3. He perdido completamente el apetito
- 19 0. No estoy preocupado por mi salud
 1. Me preocupan los problemas físicos como dolores, malestar de estómago, catarros, etc
 2. Me preocupan las enfermedades y me resulta difícil pensar en otras cosas
 3. Estoy tan preocupado por las enfermedades que soy incapaz de pensar en otra cosa
- 20 0. No he observado ningún cambio en mi interés por el sexo
 1. La relación sexual me atrae menos que antes
 2. Estoy menos interesado por el sexo que antes
 3. He perdido totalmente el interés sexual
- 21 0. No he perdido de peso últimamente
 1. He perdido más de dos kilos
 2. He perdido más de cuatro kilos
 3. He perdido más de siete kilos
- 22 Estoy tratando intencionalmente de perder peso comiendo menos:
 SI _____ NO _____

Cuestionario	Objetivos	Características	Punto de corte
Escala de depresión de Beck	Mide la intensidad de la sintomatología depresiva en la población general y psiquiátrica	Autoaplicado 22 ítems con puntuación de 0 a 3	0-9 No depresión 10-18 Depresión leve 19-29 Depresión mod 30+ Depresión grave

CONSENTIMIENTO INFORMADO

EXPRESIÓN SÉRICA E INMUNOHISTOQUÍMICA DE SEROTONINA EN PSORIASIS EN PLACA

Médico investigador: Ju Gin Huang H.
Cel: 0416-7716545
Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera"

Antes de que usted decida tomar parte de este estudio de investigación, es importante que lea cuidadosamente, este documento. Su doctor discutirá con usted el contenido de este informe y le explicará todos aquellos puntos en los que tenga dudas. Si después de haber leído toda la información usted decide participar en este estudio, deberá firmar este consentimiento en el lugar indicado y devolverlo a su médico. Usted recibirá una copia de este consentimiento informado.

A usted se le ha pedido que participe en un estudio de investigación para determinar los niveles en suero y expresión inmunohistoquímica de serotonina en pacientes con psoriasis en placa. Si usted acepta en este estudio, se le hará un examen físico dermatológico completo. Se le tomará una muestra de sangre 6cc y una biopsia cutánea con punch 5mm del sitio de la lesión, previa anestesia local. Es posible que ocurra cierta molestia debido al procedimiento como dolor leve asociado con la toma de las muestras.

A menos que la ley lo exija, solo el investigador, el patrocinante y los organismos regulatorios gubernamentales tendrán acceso a los datos confidenciales que los identifican a usted por su nombre. Su identificación no aparecerá en ningún informe ni publicación, resultante del presente estudio. Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede negarse a participar, sin perjuicio alguno ni pérdida de sus derechos.

Yo, _____ declaro que he sido informado por la Investigadora Ju Gin Huang Hsu de las características y objetivos del protocolo de investigación denominado "EXPRESIÓN SÉRICA E INMUNOHISTOQUÍMICA DE SEROTONINA EN PSORIASIS EN PLACA". Así mismo, expreso mi libre consentimiento a ingresar en el mencionado protocolo y someterme a los exámenes médicos específicos y de laboratorio.

Firma del paciente: _____ C.I. _____

Yo, Ju Gin Huang Hsu, médico investigador afirmo que he explicado en detalle al paciente _____ la naturaleza, propósito de esta investigación.

Firma del médico investigador: _____ C.I. _____

Fecha: Valencia, _____
