



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

Evaluación del dolor en un modelo murino de psoriasis inducida con Imiquimod

TESIS

Para obtener el título de
Químico Farmacobiólogo.

Presenta:

PQFB. Miriam Lizbeth Bautista Aguilar

Directora:

D.C. Martha Estrella García Pérez

Co-directora

D.C. Claudia Cervantes Durán

Morelia, Michoacán, México. Enero 2022

Dedicatoria:

Este trabajo lo dedico infinitamente a mis padres **Rafael Bautista Cerda** y **Martha Alicia Aguilar Rodríguez**, que gracias a su apoyo y empeño pude lograr este gran sueño que ellos saben tengo desde niña, su esfuerzo y educación me ha llevado a alcanzar cada meta que me he propuesto en la vida porque sé que ahí están y estarán siempre brindando su apoyo y amor incondicional, mamá gracias por tus palabras de apoyo cuando estaba cansada, papá gracias por levantarte en las mañanas para no dejarme ir sola. Todo esfuerzo vale la pena y gracias a ustedes he concluido una carrera profesional satisfactoriamente. Y sé que con su apoyo lograre siempre todo lo que un día me propuse. Gracias por enseñarme el valor de la familia.

A mis hermanos **Rafael, Ricardo y Mitzi** Gracias por el apoyo, cariño y confianza además de todos los momentos que hemos pasado y todo lo que me han enseñado día a día.

A **Agustín Barradas Fabela** por su motivación y confianza porque a través de palabras de apoyo me hace creer siempre en quien nunca debo dejar de creer, en mi misma.

Por último, le dedico también esto a cada uno de los maestros y compañeros que fueron parte de este largo camino y que con su amor por la enseñanza me transmitieron todos los conocimientos posibles y me ayudaban a descubrir que camino quería tomar.

Agradecimientos:

En primera instancia agradezco a Dios y a mis familiares que siempre estuvieron presentes en cada paso que daba en este camino, Agradezco a mi madre **Martha Alicia Aguilar Rodríguez** y a mi padre **Rafael Bautista Cerda** que me acompañaban en mis desvelos y se despertaban conmigo en las madrugadas. Agradezco a mis hermanos por su eterno apoyo. También es importante agradecer a mis amigos quienes me acompañaron en este camino y lo hicieron más ameno y a la vida por saberme guiar por el mejor camino para poder alcanzar mis metas y obtener las fuerzas para diario salir adelante.

Agradezco a la **Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo** y a la **Facultad de Químico Farmacobiología** por darme las herramientas y la oportunidad de realizarme profesionalmente, así como también agradezco a cada uno de los maestros que fueron parte de mi formación académica.

Agradezco a mi asesora la **D.C Martha Estrella García Pérez** por creer en mí, y aceptarme como su tesista para realizar este proyecto, además de facilitarme el material necesario para la elaboración de esta investigación, al igual que agradezco a la **D.C Claudia Duran Cervantes** por también depositar su confianza en mí y en este proyecto. Gracias a ambas por su disponibilidad, tiempo, así como su generosidad de compartir sus conocimientos. Gracias por su paciencia y tolerancia durante el desarrollo de este trabajo. Mis agradecimientos especiales también para el **Q.F.B Miguel Avalos Viveros** por su apoyo en las dudas que tuviera y el interés que denotaba en cada investigación nueva, así como su apoyo y tiempo, Gracias por todos los conocimientos adquiridos y apoyo brindado en este equipo de trabajo. A la **D.C Sandra Sánchez Ceja** y a la **D.C Maria de la Luz Torner Aguilar** por la ayuda, apoyo e interés brindado en esta investigación.

Al **M.C Rubén Hernández Morales**, por sembrar en mi esa semilla de la investigación y alentarme a tomar este camino, así como la confianza brindada para

participar en investigaciones y congresos a su cargo de la mano de su gran equipo de trabajo. Gracias también por brindarme de sus conocimientos y amistad.

De nuevo agradecer a la **D.C Sandra Sánchez Ceja** madrina de generación y al **Ing. Ricardo Martínez Molina** por el apoyo incondicional brindado durante la licenciatura y por dejar marca de sus clases y su calidad de personas en mí.

A mis amigos de la carrera Leticia Villaseñor, Margarita Medina, Leonardo Méndez, Iván Méndez, Cinthia Erandi, Azucena Mercado, Rodrigo Baca, Rigoberto Villicaña Alan Rodrigo Galindo y José de Jesús Bautista gracias por el apoyo los trabajos en equipo y momentos de estudio que compartimos.

A Ma. Del Rocío de Jesús Carlos y Yaneth Gervasio Téllez por siempre escucharme y motivarme por las tardes de acompañamiento en el servicio social y los momentos de estudio y ratos gratificantes con ustedes.

A mis mejores amigas Ana Yuritz y María Goretty por siempre impulsarme a seguir a delante, por creer en mi a pesar de que la vida nos llevó por caminos distintos sé que están siempre orgullosas de todos mis logros así como yo siempre estaré orgullosa de sus logros.

También me gustaría expresar mi agradecimiento a todos aquellos que estimo y que de alguna u otra manera me han faltado mencionar, Gracias por todo.

Título: Evaluación del dolor en un modelo murino de psoriasis inducida con Imiquimod: impacto de la serotonina

Índice

Glosario:.....	5
Resumen:.....	16
Abstract:.....	17
1. INTRODUCCIÓN.....	18
2. MARCO TEÓRICO	20
2.1 LA PSORIASIS.....	20
2.1.1 ASOCIACIÓN DE LA PSORIASIS A OTRAS COMORBILIDADES.....	22
2.1.2 FACTORES QUE PUEDEN DESENCADENAR LA PSORIASIS	22
2.1.3 EPIDEMIOLOGÍA	24
2.1.4 TIPOS DE PSORIASIS	24
2.1.5 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA PIEL PSORIÁSICA.....	29
2.1.6 FISIOPATOLOGÍA.....	30
2.1.7 EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA PSORIASIS	31
2.1.8 TRATAMIENTOS ANTIPSORIÁSICOS	34
2.2 MODELOS ANIMALES USADOS PARA ESTUDIAR LA PSORIASIS	37
2.2.1 MUTACIONES ESPONTÁNEAS en ratones con fenotipo psoriasiforme.....	38
2.2.2 ANIMALES MODIFICADOS GENÉTICAMENTE	38
2.2.3 MODELOS DE XENOTRANSPLANTACIÓN	39
2.2.4 MODELO DE PSORIASIS INDUCIDA CON IMIQUIMOD.....	41
2.2.5 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LOS MODELOS ANIMALES USADOS PARA ESTUDIAR LA PSORIASIS.....	42
2.3 FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR	44
2.3.1 CLASIFICACIÓN DEL DOLOR Y TERMINOLOGÍA.....	46

2.3.2 TIPOS DE NOCICEPTORES.....	53
2.3.3 AFERENCIAS NOCICEPTIVAS AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	54
2.3.4 MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LOS NOCICEPTORES.....	55
2.3.5 MEDIADORES DE LA ACTIVACIÓN DE LOS NOCICEPTORES.....	57
2.4 SISTEMA SEROTONINÉRGICO Y DOLOR.....	58
2.4.1 LA SEROTONINA: SÍNTESIS Y METABOLISMO.....	60
2.4.2 RECEPTORES MÁS IMPORTANTES A NIVEL PERIFÉRICO.....	62
2.4.3 LA SEROTONINA EN EL DOLOR Y LA ANALGESIA.....	64
2.5 PSORIASIS Y DOLOR.....	65
2.5.1 IMPACTO DEL DOLOR EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON PSORIASIS.....	68
2.6 SISTEMA SEROTONÉRGICO Y PSORIASIS.....	70
3. JUSTIFICACIÓN.....	72
4. HIPÓTESIS.....	73
5. OBJETIVO GENERAL.....	73
6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	73
7. METODOLOGÍA.....	74
7.1 INDUCCIÓN DE LA PSORIASIS Y DETERMINACIÓN DEL PASI.....	74
7.2 HISTOLOGÍA.....	74
7.3 EVALUACIÓN DE LA ALODINIA E HIPERALGESIA.....	75
7.4 EVALUACIÓN DE LA ALODINIA E HIPERALGESIA CON TRATAMIENTO ANTINFLAMATORIO.....	75
7.5 DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE SEROTONINA EN SUERO.....	76
7.6 EVALUACIÓN DE LA ALODINIA E HIPERALGESIA DESPUÉS DE TRATAMIENTO CON UN AGONISTA ESPECÍFICO SOBRE 5-HT _{1A}	76
8. RESULTADOS.....	77
8.1 ESTRUCTURA DE LA PIEL y DETERMINACIÓN DEL NIVEL DE SEVERIDAD DE LA PSORIASIS.....	77

8.2 ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO	78
8.3 EVALUACIÓN DE LA ALODINIA E HIPERALGESIA	80
8.4 ALODINIA E HIPERALGESIA CON el TRATAMIENTO ANTINFLAMATORIO	81
8.5 DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE SEROTONINA	82
8.6 ALODINIA E HIPERALGESIA CON EL AGONISTA SELECTIVO SOBRE EL RECEPTOR 5-HT _{1A}	83
9. DISCUSIÓN.....	86
10. CONCLUSIONES	92
11. PERSPECTIVAS	93
Bibliografía.....	94

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS:

	Pág.
Figura 1. Distribución de lesiones psoriásicas	21
Figura 2. Representación de psoriasis Vulgar	25
Figura 3. Representación de psoriasis Inversa	26
Figura 4. Representación de la psoriasis Guttata	27
Figura 5. Representación de brotes en psoriasis Pustulosa	28
Figura 6. Representación de Psoriasis Eritrodérmica	28
Figura 7. Cambios histológicos en piel psoriásica y piel normal	29
Figura 8. Transición de piel normal a piel psoriásica	31
Tabla 1. Evaluación del PASI por la Asociación Británica de Dermatólogos	48
Figura 9. Nivel de severidad en la psoriasis	33
Figura 10. Representación de un modelo de psoriasis por Xenotransplatación	40
Figura 11. Fisiopatología del dolor nociceptivo	45
Figura 12. Clasificación del dolor	50
Figura 13. Fisiología normal de la liberación de serotonina	56
Figura 14. Causas de aumento en los niveles de Serotonina	59
Figura 15. Síntesis de Serotonina	61
Figura 16. Presentación fenotípica de las pieles en ratones control y tratados con Imiquimod (IMQ)	77

Figura 17.	Registro acumulado de la gravedad de las lesiones similares a la psoriasis inducida por IMQ	78
Figura 18.	Secciones histológicas de la piel normal y psoriásica	79
Figura 19.	Evaluación de la alodinia y la hiperalgesia mecánica secundaria en ratones tratados con IMQ.	80
Figura 20.	Efecto de agentes antiinflamatorios en la alodinia e hiperalgesia secundarias inducida por IMQ	82
Figura 21.	Cuantificación de los niveles de serotonina en suero en grupo control, IMQ y el compuesto 48/80.	83
Figura 22.	Efecto del 8-OH-DPAT, un agonista 5-HT _{1A} , sobre alodinia secundaria de larga duración e hiperalgesia en psoriasis inducida por IMQ.	84

GLOSARIO:

A

Acantosis: Engrosamiento del estrato espinoso o capa mucosa de la epidermis en la piel.

adyuvante: Sustancia que se usa para ayudar a reforzar la respuesta inmunitaria a una vacuna de modo que se necesite menos cantidad de vacuna.

Agonista: un agonista es aquella sustancia que es capaz de unirse a un receptor celular y provocar una acción determinada en la célula generalmente similar a la producida por una sustancia fisiológica.

AldaraTM: crema que está indicada para el tratamiento tópico de; Verrugas genitales y perianales externas. es el nombre comercial que se le da al IMQ.

Alodinia: sensación de dolor desencadenada por estímulos que normalmente no causan dolor.

Alogénico: Que procede de otro individuo de la misma especie del que lo recibe.

análogo nucleósido: Los análogos de nucleósidos son una categoría de fármacos empleados contra el virus del VIH y para el tratamiento de la hepatitis crónica causada por el virus de la hepatitis B.

Angiogenesis: La angiogénesis es el proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes formados en la etapa temprana de la vasculogénesis.

Antipruriginoso: también conocidos como medicamentos antipicazón, son medicamentos que inhiben el prurito.

B

Body Surface Area (BSA): En fisiología y medicina el área de superficie corporal es la medida o cálculo de la superficie del cuerpo humano.

C

Capsaicina: La capsaicina es una sustancia que se encuentra en los chiles. Su acción consiste en afectar las células nerviosas de la piel que están asociadas con el dolor, lo

que provoca una disminución de la actividad de estas células nerviosas y una menor sensación de dolor.

Causalgia: Dolor crónico y muy persistente de la piel, debido a un traumatismo o a una intervención quirúrgica que ha afectado a un nervio sensitivo. Puede acompañarse de cambios tróficos vegetativos del miembro doloroso.

Centrípeta: es una fuerza neta que actúa sobre un objeto para mantenerlo en movimiento a lo largo de una trayectoria circular.

Compuesto 48/80: es un polímero producido por la condensación de N-metil-p-metoxifenetilamina con formaldehído. Promueve la liberación de histamina, y en la investigación bioquímica, el compuesto 48/80 se usa para promover la desgranulación de mastocitos.

D

Dermatology Life Quality Index (DLQI): El índice de calidad de vida dermatológica es un cuestionario de diez preguntas que se utiliza para medir el impacto de las enfermedades de la piel en la calidad de vida de una persona afectada.

Dermatosis: son las enfermedades que afectan a la piel y sus anexos que incluyen el cabello y las uñas. Cuando esta afección es de tipo inflamatorio o infeccioso se emplea entonces el término dermatitis.

Dislipidemia: indica una elevada concentración de lípidos en la sangre.

E

Eccema numular: Es una dermatitis (eccema) por la que aparecen manchas o parches en forma de moneda en la piel que causa comezón (pruriginosos).

Endocannabinoides: Los endocannabinoides son unas moléculas de señalización que produce el cuerpo para modular el sistema endocannabinoide.

Eritema: es un trastorno de la piel que se produce cuando hay un exceso de riego sanguíneo por vasolidatación. Provoca enrojecimiento e inflamación y es un síntoma de varias enfermedades infecciosas y de la piel.

Eritematosas: Enrojecimiento de la piel, en un área limitada o por completo.

Etiopatogénico: hace referencia a las causas y mecanismos de cómo se produce una enfermedad concreta.

F

Fisiopatología: La fisiopatología es el estudio de los procesos patológicos físicos y químicos que tienen lugar en los organismos vivos durante la realización de sus funciones. Estudia los mecanismos de producción de las enfermedades en relación a los niveles máximos molecular, subcelular, celular, tisular, orgánico y anatómico.

H

Hepatotoxicidad: se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos.

Hiperalgnesia: un trastorno de la sensibilidad, en la cual se recibe por parte de una persona una respuesta exagerada y diferente, ante estímulos que no son tan dolorosos. Esta reacción incrementada al dolor puede ser consecuencia de alteraciones a nivel de los receptores del dolor, y también aparece en pacientes con sensibilización central.

Hiperlipidemia: Afección caracterizada por niveles elevados de partículas de grasa (lípidos) en la sangre.

Hiperplasia: es el aumento de tamaño de un órgano o de un tejido, debido a que sus células han aumentado en número. El proceso fisiológico se conoce como hipergénesis.

Hiperqueratosis: Trastorno caracterizado por el engrosamiento de la capa externa de la piel, que está compuesta de queratina (una fuerte proteína protectora). Puede ser efecto de uso anormal (callos, callosidades), inflamación crónica (eccema) o trastornos genéticos.

Homocigotos: Un organismo es homocigótico respecto a un gen cuando los dos alelos codifican la misma información para un carácter.

I

IMQ: El imiquimod es una amina imidazoquinolina sintética inmunomoduladora eficaz para el tratamiento tópico de padecimientos dermatológicos.

Induración: Endurecimiento del tejido cutáneo y subcutáneo.

Inflamasoma: es una estructura conformada por proteínas intracelulares implicadas en el inicio de la respuesta inflamatoria por estímulo intracelular.

Inmunomoduladora: son sustancias que tienen la capacidad de aumentar o disminuir la respuesta inmune.

L

Leucocitosis: es el aumento en el número de células de glóbulos blancos de la sangre (leucocitos).

Linfoma: es un término amplio que describe un cáncer que comienza en las células del sistema linfático.

Liquen plano: Enfermedad inflamatoria de la piel y las membranas mucosas.

M

Mutaciones alélicas: se produce cuando diferentes tipos de cambios genéticos (mutaciones) localizados en el mismo lugar en un cromosoma causan el mismo rasgo físico (fenotipo).

N

Nail Psoriasis Severity Index (NAP-SI): es una herramienta numérica, reproducible, objetiva y simple para la evaluación de la psoriasis ungueal.

National Psoriasis Foundation (NPF): es la organización sin fines de lucro más grande del mundo que atiende a personas con psoriasis y artritis psoriásica. El NPF brinda información y servicios para ayudar a las personas a controlar su afección, al tiempo que apoya la investigación para encontrar una cura.

Nefrotoxicidad: se define como la lesión renal provocada de forma directa o indirecta por fármacos, representándose clínicamente como insuficiencia renal aguda, tubulopatía o glomerulopatía.

Nocicepción: Término que hace referencia al mecanismo de transducción (activación del receptor) y conversión de una forma de energía (térmica, mecánica o química) en una forma accesible (impulso nervioso) a las regiones superiores del sistema nervioso central, implicadas en la percepción de la sensación dolorosa.

P

Panículo: Capa de tejido adiposo situada debajo de la piel de los vertebrados .

Pápulas: Una pápula es un sólido o quístico punto planteado en la piel que es de menos de 1 centímetro (cm) de ancho. Es un tipo de lesión cutánea.

Paraqueratosis: se utiliza para describir una alteración en el proceso de queratinización de la piel, en la cual desaparece el estrato granuloso y los núcleos celulares son visibles en el estrato córneo.

Physicians Global Assessment (PGA): es un criterio de valoración coprimario de uso frecuente en los ensayos clínicos de psoriasis.

Pitiriasis: Sarpullido en la piel que suele comenzar como una mancha de gran tamaño en el pecho, el vientre o la espalda, y continúa con un patrón de lesiones más pequeñas.

Plasmocitoides: Definimos célula plasmocitoide como aquella citomorfología, que sobre todo a pequeño aumento, presenta rasgos que remedan a célula plasmática.

Plexopatías: Trastorno que afecta una red de nervios, vasos sanguíneos o vasos linfáticos.

Prolíficos: Que puede engendrar o reproducirse, en especial se aplica a las especies animales los conejos son animales.

Psicosomáticos: se denomina aquel trastorno psicológico que se origina en la psiquis y luego se manifiesta en el cuerpo, provocando alguna consecuencia en el organismo.

Psoriasis Area Severity Index (PASI): es una herramienta de evaluación que los médicos y enfermeras utilizan para registrar la gravedad de la psoriasis de un paciente.

Pústulas: son protuberancias pequeñas en la piel que están llenas de líquido o pus. Pueden aparecer en cualquier parte.

Q

Quimioatrayentes: Los llamados quimioatrayentes son sustancias orgánicas o inorgánicas que poseen efecto inductor de quimiotaxis en células móviles.

R

Ratones desnudos atímicos: Tipo de ratón de laboratorio que es calvo, carece de una glándula del timo normal y tiene un sistema inmunitario defectuoso.

Ratones knockout: El ratón KO es un ratón modificado por ingeniería genética para que uno o más de sus genes estén inactivados mediante una técnica llamada bloqueo de genes.

T

Transgénesis: Se conoce como transgénesis al proceso de transferir genes de un organismo a otro. La transgénesis se usa actualmente para hacer plantas y animales modificados.

U

Ulterior: Que está situado en la parte de allá, en contraposición a lo que está situado en la parte de acá.

X

Xenotransplatación: Es el transplante de órganos entre especies diferentes.

RESUMEN:

La psoriasis es una afección inflamatoria crónica de la piel que afecta a 2.5 millones de mexicanos que causa dolor, un síntoma común clínicamente subestimado y pobremente comprendido. Este trabajo tiene como objetivo investigar si el desarrollo de la alodinia e hiperalgesia crónicas secundarias, podría ser modulado por agentes antiinflamatorios y serotonina utilizando un modelo murino de psoriasis inducida con imiquimod (IMQ), así como investigar si la activación del receptor 5-HT_{1A} modula estos comportamientos nociceptivos. El estudio se realizó con ratones macho pertenecientes a la cepa C57BL/6, los que fueron tratados con un 5% de IMQ durante 7 días. Para la evaluación de la alodinia e hiperalgesia secundarias crónicas, se consideró las respuestas de retirada de pata a los filamentos de von Frey con diferentes fuerzas de flexión durante 21 días después de la sensibilización inducida por IMQ. También se evaluaron los comportamientos nociceptivos utilizando agentes antiinflamatorios (ketorolaco 15 mg/kg i.p; compuesto 48/80 1 mg/kg s.c.; y adalimumab 10 mg/kg i.p). Luego se examinó la concentración de serotonina sérica y el impacto del 8-OH-DPAT (1 mg/kg i.p) un agonista selectivo del receptor 5-HT_{1A} sobre el dolor crónico en este modelo experimental. Los ratones que recibieron IMQ desarrollaron lesiones similares a la psoriasis y mostraron una mayor nocicepción en comparación con el control, dolor que disminuyó con todos los agentes antiinflamatorios. La serotonina sérica en el grupo IMQ mostró una disminución significativa (947.042 ng/ml) con respecto al grupo control (1143.68 ng/ml) mientras que los ratones que recibieron IMQ + compuesto 48/80 aumentaron los niveles de serotonina (1142.79 ng/ml). El pre-tratamiento con 8-OH-DPAT alivió los comportamientos nociceptivos. Estos resultados sugieren que el dolor crónico resultante de la inflamación en la psoriasis también se asocia con el sistema serotoninérgico. El receptor 5-HT_{1A} debe explorarse más a fondo como una diana terapéutica potencial para la modulación del dolor que se genera como consecuencia de esta enfermedad.

Palabras claves: alodinia, hiperalgesia, imiquimod, psoriasis, serotonina.

ABSTRACT:

Psoriasis is a chronic inflammatory skin condition affecting 2.5 million Mexicans causing pain, a common symptom clinically underestimated and poorly understood. This work aimed to investigate if the development of secondary chronic allodynia (pain due to a stimulus that does not provoke pain) and hyperalgesia (augmented pain from a stimulus that provokes pain), could be modulated by anti-inflammatory agents and serotonin using the imiquimod (IMQ)-induced psoriasis mice model and to investigate whether the activation of 5-HT_{1A} receptor modulates these nociceptive behaviors. C57BL/6 male mice were treated with 5% IMQ for 7 days. To evaluate the long-lasting secondary allodynia and hyperalgesia, it was considered the paw withdrawal responses to von Frey filaments with different bending forces during 21 after IMQ-induced sensitization. Nociceptive behaviors were also evaluated using anti-inflammatory agents (ketorolac 15 mg/kg i.p; compound 48/80 1 mg/kg s.c.; and adalimumab 10 mg/kg i.p). Then, the serum serotonin and the impact of 8-OH-DPAT (1 mg/kg i.p), a 5-HT_{1A} receptor agonist, on long-lasting pain were examined. Mice receiving IMQ developed psoriasis-like lesions and showed enhanced nociception compared to the control, which decreased with all anti-inflammatory agents. The serum serotonin in the IMQ-group showed a significant decrease (947.042 ng/ml) regarding the sham group (1143.68 ng/ml), whereas mice receiving IMQ + compound 48/80 increased serotonin levels (1142.79 ng/ml). The pre-treatment with 8-OH-DPAT alleviated pain-related behaviors. These results suggest that the long-lasting pain resulting from psoriasis inflammation is also associated with the serotonergic system. The 5-HT_{1A} receptor should be further explored as a potential therapeutic target for psoriasis pain modulation.

Keywords: allodynia, hyperalgesia, imiquimod, psoriasis, serotonin.

1. INTRODUCCIÓN

Se estima que 25 millones de personas en América del Norte y Europa sufren de psoriasis, una de las enfermedades dermatológicas autoinmunes más prevalentes en adultos (1). En México, 2.5 millones de personas se ven afectadas por esta patología, de las cuales entre el 25 y 30% presentan formas moderadas a graves de la enfermedad (2). Aunque el dolor cutáneo en pacientes con psoriasis rara vez se evalúa en ensayos clínicos, se ha informado que hasta el 42% de las personas con psoriasis tienen dolor con un impacto negativo en su calidad de vida (3). El dolor cutáneo en pacientes con psoriasis causa una menor actividad física, trastornos de irritabilidad, depresión y falta de concentración, así como el aislamiento social y familiar (4). En el contexto de la psoriasis, este síntoma llega a ser subestimado y mal entendido.

La psoriasis se manifiesta con cambios significativos en la piel como un crecimiento excesivo y aberrante de los queratinocitos y una diferenciación epidérmica anormal. Aunque es una enfermedad incurable, puede ser temporalmente reversible con el tratamiento adecuado (5). Su fisiopatología involucra linfocitos activados, células que presentan antígenos, neutrófilos, queratinocitos y un gran número de mastocitos. Los mastocitos pueden sintetizar y almacenar serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT), así como citocinas que han estado relacionadas con el desarrollo y mantenimiento del dolor crónico (6)(7).

El dolor se considera una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con lesiones tisulares reales o potenciales, que se pueden describir en términos de dicha lesión (8). No es un fenómeno pasivo en el que la información se transfiere de la periferia por vía médular a la corteza, sino un proceso bidireccional activo entre la periferia y el sistema nervioso central (SNC). Es susceptible a cambios de acuerdo a múltiples modificaciones neuronales (7). En términos de procesamiento del dolor, un estímulo nocivo puede provocar: a) una reducción en el umbral del dolor, caracterizada por una sensación dolorosa causada por un estímulo no doloroso (propioceptivo) conocida como alodinia, y b) una respuesta exagerada al estímulo nocivo (hiperalgesia), es decir, el aumento en la respuesta a estímulos que normalmente se perciben como dolorosos (9). Tanto la alodinia como la hiperalgesia se denominan primarias cuando se producen en el lugar de la lesión y secundarias si se perciben en un sitio adyacente o distante de la lesión (10).

Hay varios modelos para estudiar el dolor inflamatorio. Estos modelos utilizan sustancias como el aceite de mostaza (11), capsaicina (12), el adyuvante completo de Freund (13) y particularmente la formalina (7), capaz de inducir y mantener un dolor duradero donde la serotonina y sus receptores desempeñan un papel importante en la modulación del proceso nociceptivo (14). Por otro lado, existe una amplia gama de modelos animales que proporcionan información sobre las características patológicas de la psoriasis. Una de las sustancias que se han utilizado para imitar lesiones de psoriasis humanas en ratones es el imiquimod (IMQ) (15).

IMQ es un análogo nucleósido de la familia aminoquinolina que actúa sobre el sistema inmunológico. Su acción se produce a través de la actividad agonística hacia receptores tipo toll (TRL) 7 y 8, lo que conduce a la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) (16). La dermatitis inducida por IMQ en ratones se asemeja a la psoriasis humana en términos de fenotipo e histopatología (17). Algunas de las características comunes entre el modelo y la psoriasis humana incluyen la formación de micro abscesos, el engrosamiento de la piel, y la presencia de hiperqueratosis, acantosis, escamas y eritema (15). Además, este modelo se relaciona a nivel etiopatogénico con la activación del eje IL-23/IL-17 (15). El uso del IMQ genera un aumento en la infiltración de neutrófilos, células mononucleares, células Th17, células dendríticas, CD11c⁺ y células dendríticas plasmáticas (18). Además, al igual que en la psoriasis humana, en este modelo, hay un aumento en la pérdida de agua trans-epidérmica que indica la disrupción de la barrera epidérmica (19). Todos estos aspectos hacen de este modelo una herramienta útil para dilucidar los mecanismos patógenos subyacentes en la psoriasis, permitiendo la evaluación de nuevas terapias. Sin embargo, hasta donde sabemos, la presencia de dolor no ha sido evaluada en este modelo animal, lo que limita la comprensión de este importante síntoma y su manejo terapéutico.

El dolor inflamatorio ocurre cuando la integridad del tejido se daña como sucede en la psoriasis y diferentes sustancias como la histamina, serotonina, factor de necrosis tumoral (TNF), ATP entre otras sustancias se liberan, los que juntos forman una red inflamatoria que sensibiliza las terminales de nociceptores periféricos (20). En consecuencia, las señales sensoriales pueden percibirse como dolor. La inflamación crónica característica de la psoriasis puede causar dolor tipo artritis (21) debido a la sensibilización resultante del gran número de mediadores químicos del dolor involucrados en esta enfermedad. En estados de inflamación psoriásicos el daño tisular activa a los mastocitos, los cuales liberan mediadores químicos como son histamina, serotonina, dopamina, y las citocinas IL-6, IL-

1 β , y TNF- α (6)(22)(23)(24). Todos estos mediadores participan en la transmisión nociceptiva y la inducción de la alodinia y la hiperalgesia a través de la activación de diferentes receptores de una manera aguda y crónica (1)(25).

El sistema serotoninérgico puede ejercer efectos inhibitorios y facilitatorios sobre comportamientos relacionados con el dolor (26). En la psoriasis, hay una expresión diferencial de receptores 5-HT₁ en comparación con la piel normal con menos receptores 5-HT_{1A} y más 5-HT_{2A} (27). Se sabe que el receptor 5-HT_{1A} está involucrado en la inhibición del dolor y la inflamación, mientras que la activación de los receptores tipo 2 puede inducir el reclutamiento de linfocitos a la piel (27)(28)(29). Además, el receptor 5-HT₇ es un mediador clave en la comezón aguda y crónica presente en la enfermedad, mientras que el receptor 5-HT₃ parece estar involucrado en la respuesta al prurito (30). Los Inhibidores específicos de la recaptación de serotonina utilizados para tratar las comorbilidades de la enfermedad parecen tener un efecto positivo sobre sus síntomas, lo que sugiere que el sistema serotoninérgico podría estar involucrado en los efectos antiinflamatorios, antihiperálgicos y antialodínicos en la psoriasis (31).

Aunque la estrecha relación entre inflamación y psoriasis sigue siendo clara, hasta la fecha no hay evidencia concluyente sobre el efecto de la psoriasis en la nocicepción crónica y la influencia de la serotonina en este fenómeno, aspectos que serán abordados en el presente trabajo de investigación.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 LA PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica que principalmente afecta la piel y las articulaciones, relacionada con la activación persistente del sistema inmune. Puede ser modificada por factores inmunitarios, ambientales (32), psicosomáticos y bacterianos (2). No es contagiosa, en una persona con psoriasis su sistema inmune manda señales que causan inflamación en el cuerpo acelerando el ciclo de crecimiento de las células de la piel (2).

La psoriasis es una de las dermatosis más frecuentes en el mundo. Se estima que del 1.5-3.0% de la población mundial llega a tener esta afección lo cual corresponde aproximadamente a 125 millones de individuos. Se conoce que tiene un mayor predominio entre la segunda y cuarta década de vida, aunque del 10-15% de los casos llega a ser en

niños. Se conoce también como una enfermedad multifactorial de base inmunogénica (2). Hoy en día no se conoce con seguridad las causas exactas que provocan este padecimiento, aunque ya se tiene una idea cada vez más precisa de los mediadores que más impactan en su etiopatogénesis (33). Por ejemplo, se conoce que los linfocitos T atacan de manera errónea a las células cutáneas, como ocurre en los casos donde se combate una infección o se cura una herida (34).

Las lesiones ocasionadas por la psoriasis se pueden observar cómo lesiones eritematosas bien definidas, escamosas y de bordes irregulares, afectando mayormente a los codos, cuero cabelludo, rodillas y el tronco (Figura 1). Al tratarse de una enfermedad crónica, cursa con periodos libres de enfermedad y agravamientos y su duración es variable de un individuo al otro (35).



Figura 1. Distribución de lesiones psoriásicas en espalda y codos (36).

La forma más común de la enfermedad es cuando se presenta en placas, afectando las superficies extensoras (2). Se cree que la proporción de prevalencia en ambos géneros hombres y mujeres es la misma, la diferencia radica en la década de vida en que se presente la afectación (32).

La principal característica de la psoriasis es la aparición de pápulas eritematosa-escamosas de borde definido, cuyo tamaño y forma varía de acuerdo con el paciente que la padece. Suele presentarse una descamación, debido a escamas blanco-grisáceas. La localización de las pápulas suele variar, se encuentran distribuidas de manera bilateral, sobre todo en áreas salientes óseas como lo son los codos y rodillas, así como en la región sacra y extremidades como palmas, plantas, genitales, así como el cuero cabelludo (37). A nivel histopatológico las lesiones en la epidermis son caracterizadas por la presencia de una

hiperproliferación y diferenciación anormal de los queratinocitos, que genera hiperqueratosis, paraqueratosis y papilomatosis. Junto a esto se presenta de manera característica también una inflamación de mínima a moderada (32).

Se describe una gran prevalencia de la enfermedad en pacientes con edades comprendidas entre los 16-22 años, así como en pacientes de 57-60 años. Se plantea que existe una carga genética importante en los pacientes que la padecen entre el primer rango de edad, mientras que en el segundo rango de edad se cree que surge de manera esporádica (37)

2.1.1 ASOCIACIÓN DE LA PSORIASIS A OTRAS COMORBILIDADES

La psoriasis ha sido asociada con frecuencia a otras afecciones como son el síndrome metabólico, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica, la dislipidemia, la obesidad y la cardiopatía coronaria; la asociación se relaciona con la presencia en común de mediadores inflamatorios sistémicos compartidos con estas enfermedades (2)(37)(38). Un ejemplo de mediador en común de estas enfermedades es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que se encuentra elevado y favorece el desarrollo de síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus, debido a que el TNF- α genera resistencia a la insulina ya que este interfiere con la vía de señalización de la insulina (37).

Otras comorbilidades son por la activación persistente de los linfocitos T como el linfoma cutáneo, enfermedades relacionadas a la calidad de vida como el estrés, ansiedad, depresión o por último las enfermedades que se relacionan con el tratamiento empleados en la psoriasis como en el caso de una hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, dislipidemia y cáncer cutáneo (37).

Es clara la existencia de riesgo mayor de daño vascular en pacientes con psoriasis, por lo cual es de vital importancia monitorear de cerca a estos pacientes para detectar factores de riesgo como lo son: obesidad, diabetes, hipertensión e hiperlipidemia (38). De hecho, los pacientes con psoriasis presentan un riesgo aumentado de infarto al miocardio (IM) que es variable según la edad del paciente, si se encuentra en la tercera o sexta década de vida, así como de si la psoriasis es severa o leve (39).

2.1.2 FACTORES QUE PUEDEN DESENCADENAR LA PSORIASIS

Se cree que para que una persona desarrolle psoriasis debe de tener una combinación de genes detonantes de la enfermedad, así como también estar expuesto a factores externos específicos conocidos también como “desencadenantes”. En consecuencia, existen

múltiples factores por los que se cree se puede desencadenar la enfermedad entre ellos de orden genético, ambientales, infecciones etc.

Factores genéticos: El tipo de herencia en la psoriasis suele ser diverso; estudios recientes identifican dos genes que estarían involucrados en la patogenia de la psoriasis. El gen S (corneodesmosin) que codifica la susceptibilidad de desarrollar psoriasis se encuentra en el cromosoma 6p. Otro gen involucrado en la patogenia de la psoriasis, también localizado en el cromosoma 6p, es el TNF 2382. La psoriasis constituye la una enfermedad inflamatoria benigna en la cual se encuentra una alteración del genoma, similar a lo que ocurre en tumores (32).

Las infecciones: Estas patologías pueden activar la respuesta inmunológica pudiendo ocasionar psoriasis en personas que ya tiene predisposición, un ejemplo es la forma de psoriasis de gota ya que esta se presenta después de una infección producida por estreptococo en niños e incluso también se ha llegado a presentar casos donde el VIH puede llegar a causar psoriasis en un grupo reducido de pacientes (35).

Por una lesión o traumatismo: La psoriasis puede presentarse en piel que se encuentre lesionada o con traumatismos, a esto también se le conoce como el fenómeno de Koebner. Las vacunas, las quemaduras solares y los rasguños pueden desencadenar una respuesta de Koebner, este puede ser tratado a tiempo si es detectado con la suficiente antelación (35).

Por medicamentos: En algunos casos medicamentos como sales de litio, usados en depresión maníaca y otros trastornos psiquiátricos, agravan la psoriasis en aproximadamente la mitad de los pacientes. También los antihipertensivos como betabloqueantes y los antimaláricos llegan a agravar o producir brotes de psoriasis nuevos (35).

Alergias, Dietas y Clima: Estos son otros de los posibles desencadenantes de la enfermedad, en particular los climas fríos, la falta de sol y dietas carentes de ácidos grasos como los oméga-3, cambios hormonales (menstruación, embarazo, menopausia) que, aunque no están científicamente comprobados, algunas personas con psoriasis sospechan que estos pudieron desencadenar nuevos brotes de psoriasis (40).

2.1.3 EPIDEMIOLOGÍA

Según datos publicados por la *National Psoriasis Foundation* (NPF) se estima que alrededor del 10% de las personas llegan a heredar por lo menos uno o más genes que pueden contribuir con el desarrollo de la psoriasis. Sin embargo, solo el 1.5-3% de la población desarrollarán la enfermedad (41).

La psoriasis es una enfermedad con distribución mundial con similar incidencia en ambos sexos, siendo más frecuente en la raza blanca donde en Estados Unidos y Europa alcanza una incidencia del 0.8-4.8%, reportándose una baja prevalencia en la raza asiática (42). La prevalencia de la enfermedad llega a bajar en dependencia del grupo étnico que afecte, ya que un ejemplo de esto son los japoneses o en los aborígenes australianos e indios de América del Sur donde puede incluso estar ausente. Se han informado casos en los que la psoriasis se detecta desde el nacimiento y también en personas de edad avanzada por lo cual la edad de inicio de la psoriasis no es homogénea (36).

Aunque los estudios acerca de la prevalencia de la enfermedad en México no son concluyentes, se estima que esta enfermedad ocupa el 2% de las consultas dermatológicas, con una incidencia aproximada de 2.5 a más de 3 millones de personas afectadas de las cuales un 25-30% cursa un cuadro clínico de moderado a severo (2) (33). Del mismo modo se ha sugerido un ligero predominio en hombres que en mujeres, con un 56.1% vs. 44.71% de los casos (2).

2.1.4 TIPOS DE PSORIASIS

Se puede clasificar la psoriasis considerando el rango de edades, la evolución clínica y los antecedentes genéticos de quienes padecen esta enfermedad. Cedeño y Ríos Yuil en el 2004 proporcionaron una clasificación para la psoriasis basada en la incidencia de edades donde el tipo juvenil abarca el promedio de aparición a los 20 años siendo la forma más resistente al tratamiento y ha sido considerada como la más grave, apareciendo en cuero cabelludo, ingle y uñas. Mientras que el tipo dos se refiere a la clasificación en adultos donde su rango de edad varía entre los 50-60 años teniendo una evolución benigna y es la que normalmente tiene coincidencia con alteraciones metabólicas. Su ubicación se da en el cuero cabelludo, así como a nivel ungueal, en pene, laríngea y en el ojo (32).

En cuanto a su localización, la psoriasis puede clasificarse en al menos 5 tipos. La más común de ellas es la **psoriasis en placa**, también conocida como **psoriasis vulgar**, esta aparece como parches elevados por la inflamación, picazón y dolor en la piel con escamas.

En algunos casos se presenta la piel roja con blanco-plateado y escamas (Figura 2) (42). En otros casos puede aparecer como púrpura. Las escamas pueden afectar cualquier área del cuerpo.



Figura 2. Representación de la psoriasis vulgar (43).

Este tipo de psoriasis llega a afectar con mayor incidencia pues afecta el 80-90% de los pacientes. Las lesiones son duraderas por que pueden llegar a presentarse durante meses e inclusive años (35). El diagnóstico diferencial se hace en contra de una dermatitis atópica, eccema numular, liquen plano, pitiriasis rubra pilaris (44).

La segunda más común es la **psoriasis inversa** y aparece en la piel como una inflamación de color rojo oscuro, suave y no escamoso. Predomina en las áreas flexurales como los genitales, las axilas, debajo de los senos, perianal, inguinal, periumbilical (Figura 3). Causa picazón y dolor severo a moderado el dolor puede ser empeorado por el sudor y el roce de estas áreas. La humedad y la maceración puede facilitar las infecciones bacterianas o fúngicas y agravar este tipo de psoriasis (44).

La **psoriasis flexural** o también conocida como inversa de manera normal afecta las flexiones y su morfología es distinta, ocasionalmente puede llegar a confundirse con otro tipo de infección como lo es la provocada por cándida, intertrigo y dermatofitos (36).



Figura 3. Representación de la psoriasis inversa en axila derecha de mujer de 53 años, 9 meses de evolución (45).

La psoriasis Guttata es la tercera en orden de las más comunes, esta aparece como lesiones pequeñas y redondeadas y causa manchas por inflamación. Las placas psoriásicas estacionarias son muy frecuentes y distintivas de esta psoriasis eruptiva aguda. Esta psoriasis a menudo aparece en piernas, brazos y torso. Sin embargo, puede afectar cualquier área del cuerpo (Figura 4). También es conocida como *psoriasis punctata* o en gotas siendo la de mejor pronóstico. Con frecuencia también es la forma de presentación inicial, después de una infección por estreptococo (35). La psoriasis Guttata se distribuye en forma centrípeta, ocurre después de una infección estreptocócica de mayor prevalencia en niños que adultos. Esta representa el 2% de casos de psoriasis (36).



Figura 4. Representación de la psoriasis guttata (44).

La psoriasis pustular es de las más raras. Aparece como pústulas blancas, llenas de pus y llegan a ser dolorosas (Figura 5). Las pústulas llenas de pus no son infecciosas, esto significa que no son contagiosas. Se llega a presentar con fiebre, artralgias e hipocalcemia y suele presentarse en casos de reactivación de psoriasis donde el tratamiento usado fue agresivo. Esta psoriasis aparece solamente en ciertas áreas del cuerpo, como lo son las manos y pies. La pustulosis palmo-plantar y la acrodermatitis continua o de Hallopeau donde las pústulas inflamatorias son concentradas en falanges distales de dedos, manos y pies son otras de las formas clínicas en que se llega a presentar (35).

Es de las menos frecuentes en adultos y tiene cuatro formas de presentación distintas las cuales serían: La psoriasis pustulosa anular, es la de mayor frecuencia, la psoriasis pustulosa palmo-plantar, la acrodermatitis pustulosa de Hallopeau y la psoriasis pustulosa generalizada (Figura 5) comúnmente presentada en forma de eritrodermia generalizada y pústulas difusas por la superficie (44).



Figura 5. Representación de brotes en psoriasis pustulosa. La imagen de la izquierda muestra un brote de psoriasis pustulosa generalizada en zona de rodillas y piernas. A la derecha se muestra la psoriasis pustulosa con pus en el área del talón. Tomada de (46).

La psoriasis eritrodérmica es la más rara de todas, siendo considerada una variante extraña de la psoriasis vulgar (Figura 6). Puede presentar enrojecimiento que provoca un intenso desprendimiento de las capas de la piel en grandes laminas. Es la diseminación de una psoriasis preexistente, por algún tratamiento local inadecuado. A menudo afecta todo el cuerpo, llega a ocupar el 90% de la superficie corporal y puede ser potencialmente mortal. Produce dolor y picazón intenso, fiebre de hasta 39-40° C, leucocitosis, así como cambios en la frecuencia cardíaca, debe de ser atendida con inmediatez debido a su gravedad (35).



Figura 6. Representación de Psoriasis eritrodérmica con afectación a lo largo de la espalda es de las formas más graves presentadas (47)

2.1.5 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA PIEL PSORIÁSICA

Las lesiones causadas por psoriasis presentan alteraciones histológicas epidérmicas y dérmicas. A nivel epidérmico, la capa córnea formada por corneocitos, se caracterizan por sobreexpresar la proteína queratina, lo cual se conoce como paraqueratosis, y la capa granulosa formada por queratinocitos presentan hiperproliferación; lo cual origina papilas dérmicas. Tanto la síntesis exagerada de queratina por parte de los corneocitos como la hiperproliferación de los queratinocitos tienen como concomitante un aumento en el grosor de la epidermis, conocida como Acanthisis. En la dermis también se aumenta la vascularización debido a factores angiogénicos, como el factor de crecimiento vascular (FCEV). También se presentan pústulas Espongiformes de Kogoj caracterizadas por un infiltrado inflamatorio constituido por abundantes leucocitos polimorfonucleares que comprometen la dermis y epidermis (33)(35)(48). La Figura 7 representa los cambios histológicos más representativos en piel psoriásica y normal.

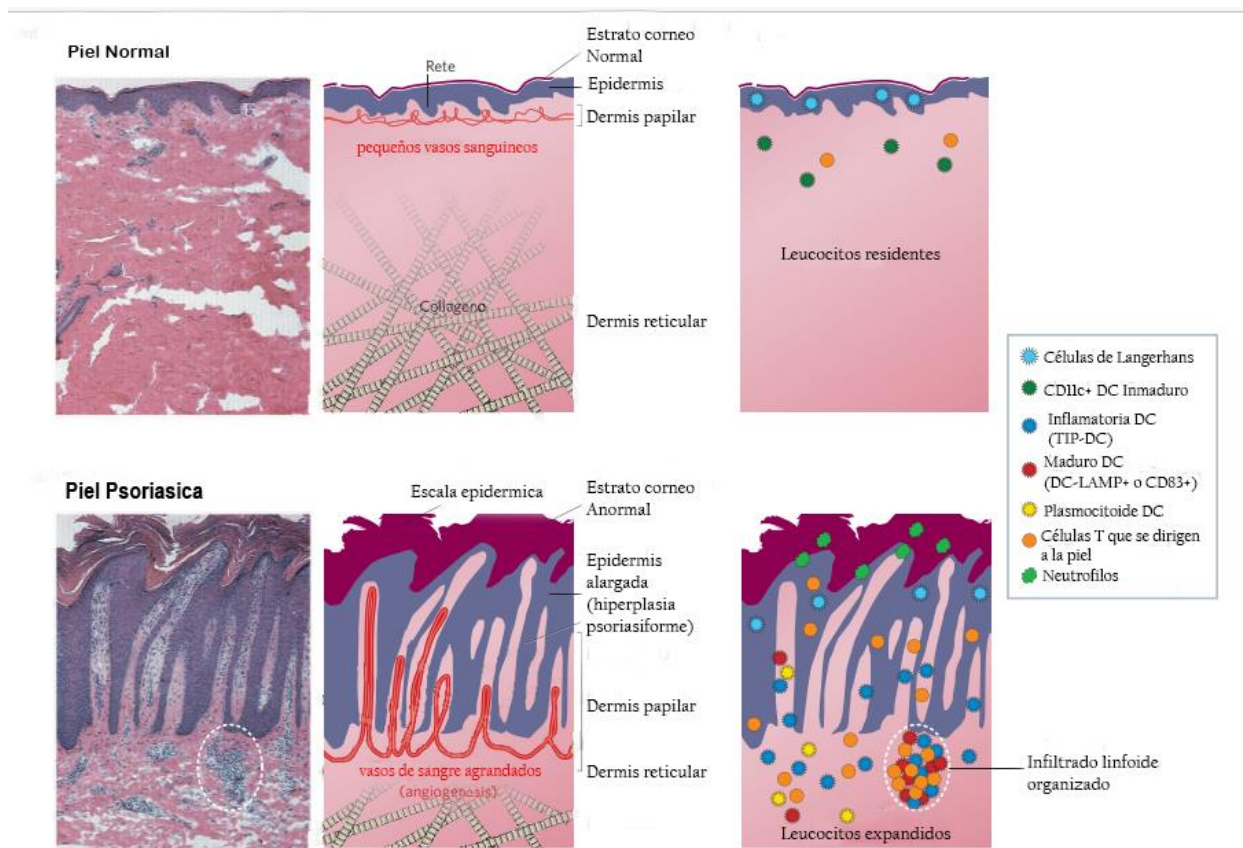


Figura 7. Cambios histológicos presentados entre una piel normal y una placa psoriásica madura. Puede apreciarse hiperplasia, un tamaño anormal del estrato córneo donde las

células se van apilando esto lleva a la formación de escamas, vasos sanguíneos en la dermis se han engrandecido y hay reducción del colágeno (1).

2.1.6 FISIOPATOLOGÍA

En la fisiopatología de la psoriasis no ha sido identificado algún agente patógeno dentro de las placas psoriásicas, por esto se considera una enfermedad de base autoinmune proinflamatoria (49). Se cree que es producto de factores ambientales y genéticos, incluidas determinadas variantes génicas de HLA. Desafortunadamente no se conocen los antígenos responsables, pero parece ser que poblaciones sensibilizadas de linfocitos CD4+ Th1 y Th17 y linfocitos T CD 8+ efectores citotóxicos entran en la piel y se acumulan en la epidermis. Estos linfocitos T pueden crear un microambiente anómalo, al estimular la secreción de citocinas y factores de crecimiento que inducen la proliferación del queratinocito. Las interacciones entre los linfocitos T CD4+, los linfocitos T CD8, las células dendríticas presentadoras de antígeno, macrófagos, los neutrófilos, las natural killer (35)(35) y los queratinocitos originan una mezcla de citocinas como la IL12, IL-23, IL-8, IL17A, IL17F, el interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF). Además los linfocitos también producen factores de crecimiento que estimulan la proliferación de los queratinocitos psoriásicos comparativamente a los normales (7-10 días vs. 28-50 días) que pueden contribuir al espesor epidérmico (33) (Figura 7). Todo esto estimula la generación de quimiocinas (CXCL y CCL) por parte de los queratinocitos, con el consecuente reclutamiento de más inmunocitos en la piel, lo que perpetúa la enfermedad (33) (Figura 8).

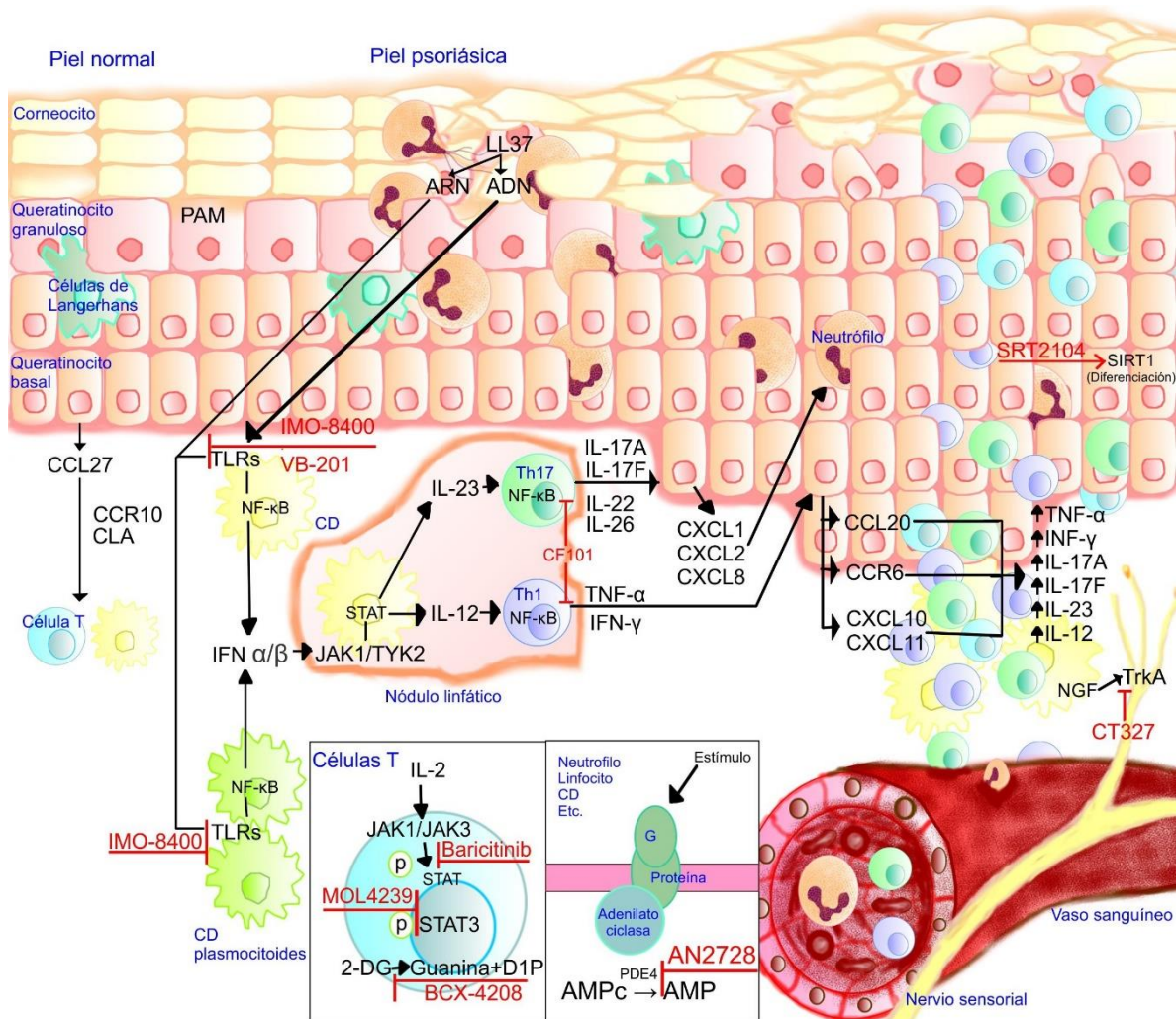


Figura 8. Transición de la piel normal a la piel psoriásica. Tomado de (33)

2.1.7 EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA PSORIASIS

Por lo general la evaluación de la psoriasis necesita determinar su severidad para proponer un esquema terapéutico adecuado o bien conocer el éxito terapéutico de los medicamentos existentes. Para evaluar la severidad se tienen en cuenta factores como el grado de actividad de la enfermedad, la aparición de nuevas lesiones o la expansión de las lesiones ya existentes, así como también la recurrencia de las lesiones después del tratamiento (35).

Para poder definir la gravedad de la enfermedad hoy en día se usan diversas escalas como: el *Psoriasis Area Severity Index* (PASI), *Body Surface Area* (BSA), *Physicians Global Assessment* (PGA), *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *Nail Psoriasis Severity Index* (NAP-SI) (44). El índice más utilizado es el PASI que permite evaluar la severidad

determinando el grado de eritema, infiltración, presencia de escamas, descamación de las lesiones existentes con relación al porcentaje de la extensión de la afectación hacia 4 áreas corporales las cuales son: cabeza, tronco, miembros superiores y miembros inferiores (42).

Debido a que esta clasificación es la de mayor uso también es la que tomaremos como referencia para la evaluación de la severidad de la psoriasis en el modelo que empleamos ya que para fines de evaluación e investigación del tratamiento médico se utiliza el PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). El PASI realiza la evaluación según 3 criterios: los signos clínicos y su gravedad, la región que presente afectaciones, así como el porcentaje de piel que resulta afectado. Los signos clínicos de lesiones de psoriasis son descamación, induración y eritema (Tabla 1). La evaluación que se le da es de 0-72 puntos. La meta de cualquier tratamiento consiste en reducir el PASI al mínimo posible (50).

TABLA 1. Evaluación del PASI según la hoja de aplicación de la Asociación Británica de Dermatólogos (50).

Características	Puntuación	Región Corporal			
		Cabeza	Brazos	Tronco	Piernas
Eritema	0= Ninguno				
Induración	1= Leve				
Descamación	2= Moderado				
	3= Severo				
	4= Muy severo				
	Suma A				
Área afectada	0= 0%				
	1= 1-9%				
	2= 10-29%				
	3= 30-49%				
	4= 50-69%				
	5= 70-89%				
	6= 90-100%				
	Suma B				
	Suma C	(A)(B)(0.1)	(A)(B)(0.2)	(A)(B)(0.3)	(A)(B)(0.4)
Puntaje Final	Suma D	(C1 + C2+ C3+ C4)			

Otro índice muy usado es la determinación del área de superficie corporal afectado con psoriasis BSA (*Body Surface Area*), este consiste en un cálculo de la superficie de piel corporal afectada, para esto se usa la evaluación de la regla de los 9% (muy usada en la evaluación de quemaduras). Mediante esta evaluación se determina que cuando el BSA es menor o igual al 3% se considera una psoriasis leve, mientras que si se encuentra entre el 3 al 10% se considera moderada y si se encuentra mayor al 10% se considera que se trata

de una psoriasis severa (42). Existe un índice adicional que sirve para valorar la calidad de vida de pacientes con psoriasis conocido como el “*Dermatology Life Quality Index (DLQI)*”. Este índice consiste de 10 preguntas para considerar la repercusión de la dermatosis en la vida cotidiana en la semana previa a consulta del paciente que la padece (42).

El DLQI fue el primer instrumento usado para valorar la calidad de vida en individuos afectados de enfermedades dermatológicas. Además de la psoriasis ha sido usado en más de 40 condiciones dermatológicas diferentes, se encuentra disponible en más de 80 países y está disponible en 90 idiomas distintos para su evaluación. El mayor objetivo de DLQI es determinar cuánto le afecta al paciente sus problemas en la piel con su vida cotidiana durante los últimos 7 días. Las preguntas involucran el grado de severidad del cuadro clínico, problemas psico-sociales y sexuales, limitaciones en el tratamiento que se esté aplicando. Se tratará de una psoriasis leve si se obtiene una puntuación menor de 10 en los tres instrumentos de medida (PASI, BSA, DLQI) mientras que será una psoriasis de moderada a grave si el puntaje es mayor a 10 (50).

También sería importante definir otros factores para determinar el grado de severidad de la enfermedad considerando también el grado de respuesta a tratamientos, la afectación de las áreas, así como la presencia y ausencia de síntomas o si es requerido para ello algún tratamiento sistémico, así como también tener en cuenta la actividad de la enfermedad (Figura 9). La aparición de nuevas lesiones o expansión de las lesiones ya existentes antes y después de un tratamiento da una idea de severidad como respuesta a las terapias (35).



Figura 9. Nivel de severidad de la psoriasis. *La imagen de la izquierda muestra psoriasis eritrodérmica con eritema severo que se extiende por casi toda la totalidad de la pared abdominal. El lado derecho muestra un caso de psoriasis pustular generalizada en color rojo intenso.*

2.1.8 TRATAMIENTOS ANTIPSORIÁSICOS

Los tratamientos en la psoriasis suelen ser muy diversos, pues en la actualidad los tratamientos van muy dirigidos a controlar las manifestaciones de la enfermedad y no la cura de la misma (35). Los tratamientos incluyen agentes antiinflamatorios y antiproliferativos tópicos, fármacos inmunosupresores sistémicos. De manera más actual se han utilizado agentes biológicos que actúen contra estructuras moleculares que intervengan en la patogenia de la enfermedad (37). El tratamiento en psoriasis leve, principalmente se basa en el uso de agentes tópicos y emolientes (42). **El tratamiento tópico** brinda una mejoría adecuada de los síntomas en este tipo de psoriasis y puede emplear un tópicos solo o utilizarse una terapia combinada con fototerapia y tratamiento sistémico (35).

Los fármacos más frecuentes son los esteroides tópicos, así como también los análogos de la vitamina D ya que estos actúan como antiproliferativos sobre los queratinocitos. Unos ejemplos de los más usados serian el calcitriol, calcipotriol y el tacalcitol los cuales resultan menos beneficiosos, pero de menor riesgo que los esteroides. La combinación de ambos a resultado muy beneficiosa y con buenos resultados (35).

Los emolientes e hidratantes controlan de manera principal el prurito y la descamación. También se pueden usar como coadyuvante en la mañana y noche. En casos leves de la enfermedad los emolientes e hidratantes pueden ser suficientes evitando la sobreexposición a más fármacos (44).

Los retinoides tópicos modulan la diferenciación epidérmica, tienen un efecto anti proliferativo, estos son de elección en tratamiento de placas de psoriasis con hiperqueratosis, usados como monoterapia o como terapia combinada en uso conjugado con corticoides tópicos. También se ha demostrado buena eficacia al combinarlos junto a fototerapia (42).

Los fármacos queratolíticos principalmente son usados en psoriasis en placas donde se presente un gran componente escamoso, su mayor función se basa en disminuir la unión intercorneocitaria lo cual aumenta la velocidad en que se elimina una escama, con acción bacteriostática, fungicida y fotoprotectora (42). Los más usados son la urea y el ácido salicílico. Resultan muy útiles en cuero cabelludo y placas y es muy usado en niños que presenten hiperqueratosis en cabello (44).

Los corticoides tópicos son piedra angular en el tratamiento psoriásico, la eficacia es dependiente de la capacidad de penetrar la piel, por lo cual estos medicamentos se pueden ordenar de acuerdo a su potencia (42). Como se mencionó son los más utilizados en tratamiento por su efecto antiinflamatorio, antipruriginoso y antiproliferativo. Es el tratamiento de elección en casos de psoriasis en placa leve. En la zona inguinal, pliegues y cara se deben de usar corticoides de baja potencia, mientras que el resto de zonas se pueden usar corticoides de mediana a alta potencia, pero nunca se debe emplear por un largo tiempo el uso es limitado debido a los efectos adversos que pueden llegar a presentar (44).

Análogos de vitamina D: Actúan contra la diferenciación de queratinocitos, inhiben la proliferación de la epidermis y tienen un efecto antiinflamatorio. Para varios autores resulta el tratamiento de elección ya sea solos o en combinación de corticoides tópicos. Resulta un tratamiento eficaz que es bien tolerado e inclusive tiene buena aceptación estética las únicas limitaciones que llega a presentar son la cantidad aplicada y que resulta irritante en cara y pliegues, la irritación se puede ver disminuida en combinación con corticoides tópico (44).

La **fototerapia** es otro tratamiento muy extendido en la psoriasis. La terapia lumínica se basa en el empleo de luz solar o en ocasiones luz ultravioleta artificial, pero en excesos de luz solar se puede llegar a empeorar la psoriasis por lo cual esta opción en ocasiones resulta no muy conveniente para todos los pacientes. Usada en casos de psoriasis moderadamente severa y que no responde solo a un tratamiento tópico solo.

Para esta terapia se debe de tener en cuenta la posibilidad del paciente, pues el tratamiento se lleva a cabo de 2 o 3 veces por semana, La fototerapia de radiación ultravioleta B con longitud de onda de 311 a 313 nm es considerada la de primera elección a la hora que se prescribe un medicamento de terapia lumínica en la psoriasis. Está contraindicada en pacientes con riesgo de desarrollar neoplasias cutáneas como el síndrome de nevo, lupus, que cursan con trastornos en los mecanismos de reparación del ADN (xenoderma pigmentoso) (42). La fototerapia puede inducir a las células T reguladoras supresoras para poder también eliminar las células T patológicas. Su uso después de la administración de un fotosensibilizador es altamente efectivo (35).

Este tipo de terapia resulta de gran utilidad en los adultos, pero en niños existen opiniones a favor y en contra debido a los posibles efectos adversos. Únicamente es indicada en

casos de niños que el tratamiento tópico no responda favorablemente o en casos donde las lesiones sean muy extensas para realizar el tratamiento tópico. Se utiliza la UV B de banda estrecha, los efectos adversos como fotoenvejecimiento y fotocarcinogénesis son muy difíciles de predecir, pero se debe informar a los padres sobre estos posibles efectos (44).

Los **tratamientos sistémicos** y la fototerapia de preferencia estarán indicados en psoriasis moderadas-severas. En los adultos se ha establecido que una psoriasis moderada-grave se considera cuando tenga PASI mayor o igual que 10 o BSA > 10, DLQI > 10. Los pacientes que requieran tratamiento sistémico deben ser remitidos también a unidades dermatológicas que tengan experiencia en psoriasis (44). El tratamiento sistémico incluye: a) tratamientos clásicos: retinoides, metotrexato, ciclosporina; b) tratamientos biológicos: eteenecep, infliximab, adalimumab, ustekinumab.

El metotrexato es un antimetabolito análogo del ácido fólico. Es considerado la primera opción junto a un tratamiento de fototerapia, más cuando se asocia a la artritis psoriásica. La vía de administración más utilizada para el MTX es la oral (42).

Las ciclosporinas son usadas también para inhibir a los linfocitos T CD4, y son muy usadas como terapia de inducción, pero no como terapia de mantenimiento prolongado debido a que puede ocasionar fallo renal y cáncer de piel en pacientes que hayan sido expuestos con anterioridad a fototerapia.

Retinoides. Es el tratamiento sistémico mayormente empleado y más aún si el paciente se encuentra en edad pediátrica. Los efectos adversos son los que han limitado más su uso en pediatría ya que se trata de medicamentos teratógenos que están contraindicados en gestación y lactancia (44).

Los agentes biológicos son generados de manera genética o biotecnológica, estos actúan de manera molecular compensando el desequilibrio que se ha generado en el sistema inmune. Dentro de estos tratamientos encontramos a los inhibidores de TNF (infliximab, etanercept y adalimumab), así como inhibidores de la IL-12/IL-23 e IL-17 (44).

Es común también que el médico cambie la terapia o combine diversas terapias pues se trata de encontrar la que mejor funcione para cada paciente y su grado de psoriasis. En ocasiones lo que funcione por un periodo de tiempo podría dejar de funcionar, por lo cual sería indispensable optar por nuevas terapias e intentar nuevos tratamientos lo cual puede llegar a ser un poco frustrante para el paciente pudiendo ocasionar otros problemas adicionales a la psoriasis.

2.2 MODELOS ANIMALES USADOS PARA ESTUDIAR LA PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad humana, por lo que no es reproducida al 100% por ningún modelo animal. En la medicina experimental, el ratón resulta de mucha utilidad ya que es un organismo considerado como modelo que ofrece muchas ventajas en comparación con otros modelos genéticos como lo es la mosca *Drosophila melanogaster*, el nemátodo *Caenorhabditis elegans* o incluso en la rata usada como modelo de estudio, ya que representa varias ventajas. Dentro de los beneficios de su uso se encuentra el que se trata de un mamífero lo cual implica que gran parte de sus procesos bioquímicos sean muy similares a los del hombre, aunque esto no quiere decir que necesariamente sean iguales. Además, su tiempo gestacional es muy corto, son prolíficos y estos se adaptan con rapidez a un bioterio, lo cual permite poder controlar otras variables durante la experimentación. Al igual que el hombre, los ratones comparten la característica de ser las especies de mamíferos más estudiados desde un punto de vista genético (51).

Para este tipo de modelos existe un número abundante de anticuerpos y sondas cDNA por lo cual se han construido bibliotecas genómicas y de cDNA para cada cepa de ratón. El costo de un ratón en comparación a otros modelos usados es relativamente barato y su mantenimiento es relativamente sencillo (52)

El ratón como modelo ha contribuido a avances en el área dermatológica, inmunología y cáncer, ya que estos modelos han realizado grandes aportaciones en carcinogénesis química empleados en piel de ratón. De manera general los modelos murinos utilizados para simular la psoriasis son: a) Modelos provenientes de mutaciones espontáneas o inducidas; b) Modelos generados por transgénesis; c) modelos de xenotransplatación y d) modelos de inducción por fármacos.

Para el descubrimiento y desarrollo de fármacos antipsoriásicos, los modelos animales apropiados deberían reflejar suficientemente la psoriasis humana, ser predictivos, económicos, reproducibles, fáciles de manejar y deberían permitir experimentos de alto rendimiento. Desafortunadamente, ninguno de los modelos disponibles actualmente cumple con todos estos criterios, por lo que es necesario el uso de diferentes modelos según el propósito específico que se pretenda estudiar.

2.2.1 MUTACIONES ESPONTÁNEAS EN RATONES CON FENOTIPO PSORIASIFORME

Estas mutaciones aparecieron de manera espontánea en el ratón y existen alrededor de 1500, y en la rata 200. En gran parte de estas mutaciones se traducen en un fenotipo patológico, también a este tipo de mutaciones se les conoce como mutaciones tradicionales.

Los primeros modelos de psoriasis descritos fueron mutaciones espontáneas en ratones, que se asociaron a un fenotipo más o menos parecido a la psoriasis en determinados antecedentes genéticos y mutaciones alélicas (53). Las mutaciones espontáneas con un fenotipo psoriasiforme incluyen ratones homocigotos para la mutación asebia (*Scd1ab / Scd1ab*), dermatitis proliferativa crónica (*Sharpin^{cpdm} / Sharpin^{cpdm}*) y piel escamosa (*Ttc7fsn / Ttc7fsn*) (54)(55). La mutación del ratón asebia presenta acantosis epidérmica moderada, aumento de la vascularización, así como un infiltrado dérmico compuesto por macrófagos y mastocitos, pero sin estar mediado ni por linfocitos T ni por neutrófilos (53)(19). En contraste, tanto la dermatitis proliferativa crónica como los ratones con piel escamosa exhiben hiperproliferación epidérmica, un infiltrado inflamatorio mixto con acumulación de neutrófilos en microabscesos epidérmicos y un aumento de la vascularización dérmica con vasos sanguíneos dilatados. Los retrocruces con diferentes cepas de ratones sugirieron que varios genes modificadores afectan el fenotipo, incluida la composición del infiltrado inflamatorio. El fenotipo de piel escamosa es muy complejo y comprende aspectos que no están presentes en la psoriasis. La mutación *Sharpin^{cpdm} / Sharpin^{cpdm}* da como resultado un fenotipo igualmente complejo, que afecta a varios sistemas de órganos. Ambos fenotipos, la dermatitis proliferativa crónica y la piel escamosa, parecen desarrollarse independientemente de las células T, y ambos trastornos no responden adecuadamente a algunas terapias antipsoriásicas, por lo que no resultan completamente predictivos de lo que ocurre en la enfermedad (56).

2.2.2 ANIMALES MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

Se pueden realizar estudios de genotipo-fenotipo más específicos en animales transgénicos donde se ha realizado alguna modificación genética específica. Este enfoque se ha empleado para investigar el papel de numerosas moléculas de adhesión, citocinas, factores de transcripción y otros mediadores en la patogénesis de los trastornos cutáneos inflamatorios hiperproliferativos como la psoriasis (53). Un enfoque utilizado con frecuencia es la sobreexpresión epidérmica de moléculas de interés bajo el control de promotores que actúan en los queratinocitos basales (por ejemplo, queratina 14) o suprabasal (por ejemplo,

involucrina o queratina 10). Entre las moléculas diana estudiadas en tales enfoques transgénicos se encuentran el factor de crecimiento transformante (TGF)- α , interleucina (IL) -6, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), IL-1 α , latente TGF β humano, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), interferón (IFN) - γ , proteína morfogénica ósea (BMP) -6, Tie2 relacionado con la angiogénesis, anfirregulina, p40 (la subunidad común de las citocinas proinflamatorias IL-12 e IL-23), IL-20, colagenasa, MEK1 (una MAP quinasa aguas arriba de Erk), o subunidades de integrina α 2, α 5 y β 1 humanas. Se siguió la estrategia opuesta, es decir, la eliminación (o disminución) de moléculas clave putativas, para estudiar las integrinas β 2 de los leucocitos (CD18) (en una mutación hipomórfica en ratones PL / J), IL-1, IRF-2 o integrina α E. Además, en este tipo de modelos también se persigue el estudio del papel de la transducción de señales en la inflamación cutánea psoriasisiforme mediante la eliminación del inhibidor del factor nuclear (NF)- κ B-cinasa 2 (IKK2), transductor de señales y activador de la transcripción 3 (Stat3), o proteínas Jun dentro de la epidermis (57)(58).

2.2.3 MODELOS DE XENOTRANSPLANTACIÓN

Los modelos de xenotransplatación consisten en trasplantar en un ratón modificado genéticamente un trozo de piel psoriásica procedente de un paciente o, alternativamente, un equivalente de piel producido en laboratorio. En estos modelos se realiza una “humanización de ratones”, aunque el uso de piel humana trasplantada puede no ser un modelo animal en el sentido estricto de la palabra. La humanización de animales para estudiar la psoriasis comprende el xenotrasplante de piel humana y de células inmunes en animales inmunodeficientes (Figura 10).

En estos modelos de xenotransplatación se usan ratones inmunodeficientes para estudiar la psoriasis. Entre estos modelos indicamos el uso de ratones desnudos atímicos, ratones inmunodeficientes combinados graves (SCID) y el modelo AGR129 espontáneo (59). La principal diferencia entre cada modelo es el potencial del sistema inmunológico. De hecho, los ratones desnudos atímicos no tienen timo y, por lo tanto, no tienen células T, mientras que el modelo de ratón inmunodeficiente combinado grave carece de células T y B, pero muestra neutrófilos funcionales y células asesinas naturales (NK) maduras con actividad normal (60). Finalmente, los ratones AGR129 también carecen de células T y B pero, a diferencia de los ratones inmunodeficientes combinados graves, todavía tienen células NK inmaduras consideradas como menos citotóxicas que las células NK maduras (61).

La idea de usar un modelo animal con un sistema inmunológico más débil permitiría el soportar los trasplantes de piel durante más tiempo que en un ratón normal. Es así como el rechazo de trasplantes se reduce en el modelo AGR129 en comparación con los demás. De hecho, la piel psoriásica humana no lesionada injertada en ratones AGR129 es capaz de desarrollar placas psoriásicas de forma espontánea sin la inyección de ninguna célula inmunitaria activada o cualquier otro factor exógeno (61). Hoy día se reconoce que el xenotrasplante de piel humana pre-psoriásica en ratones inmunodeficientes y el desencadenar su conversión en una placa psoriásica es el mejor modelo para diseccionar los mecanismos que ocurren durante el desarrollo de la psoriasis humana (62).

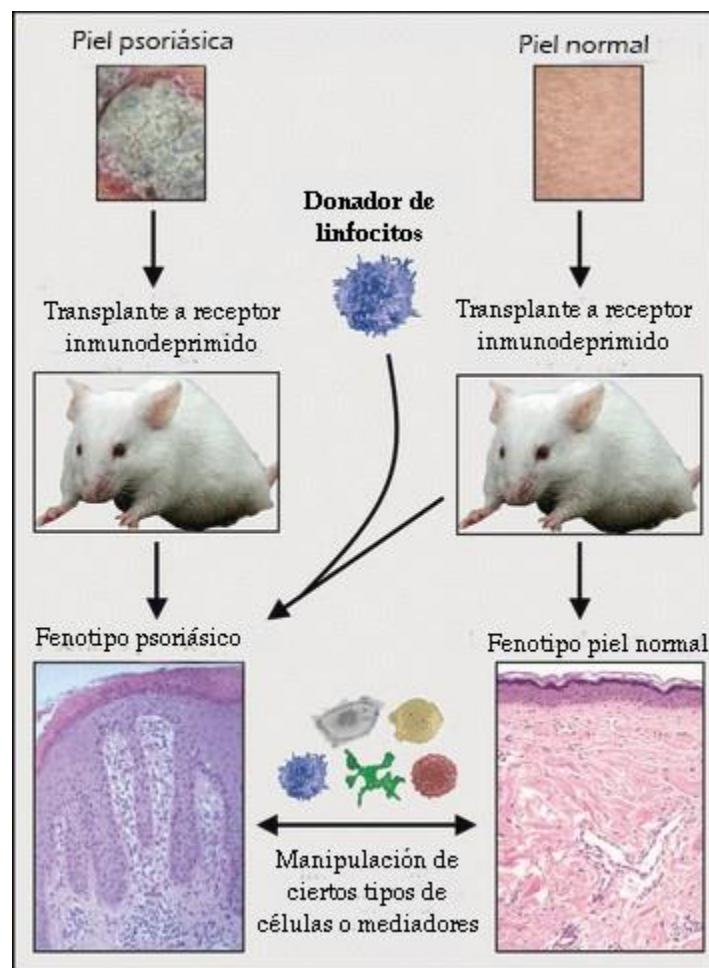


Figura 10. Representación de un modelo de psoriasis por xenotransplatación. Tomado de (53).

2.2.4 MODELO DE PSORIASIS INDUCIDA CON IMIQUIMOD

Este modelo pertenece a los bien llamados “modelos de psoriasis inducidos por fármacos”. Como bien se ha mencionado la psoriasis también puede ser provocada por la exposición a medicamentos, ya sea porque el medicamento provoque la psoriasis o el medicamento agrave las lesiones preexistentes, esta exacerbación puede disminuir tras la interrupción del fármaco implicado. El modelo de psoriasis inducido por imiquimod se usa cada vez con más frecuencia debido a que se trata de un modelo más rápido y económico que tiene función en múltiples cepas murinas (63). El modelo surge en 2009 y es considerado hoy día como el modelo de ratón más utilizado en estudios preclínicos de psoriasis (64).

El imiquimod es un modificador de la respuesta biológica que posee actividad antiviral, antitumoral e inmunomoduladora. Los efectos del imiquimod sugieren múltiples aplicaciones terapéuticas en modelos de animales de cáncer el imiquimod ha sido usado como un potente adyuvante en la erradicación tumoral. Fue aprobado en 1997 por la Food and Drug Administration (FDA) para tratar infecciones relacionadas al papiloma virus y posteriormente para el tratamiento de queratosis actínicas no hiperqueratósicas ni hipertróficas y carcinomas basocelulares superficiales (65). El imiquimod puede exacerbar la psoriasis en pacientes que la padecen y se encuentre controlada y con tratamiento, esto ocurre tanto en el área tratada, así como también en lugares distantes en piel que con anterioridad no estaba afectada (15).

El modelo en sí mismo consiste en inducir inflamación mediante la aplicación tópica de la crema imiquimod al 5% (Aldara™®) en oído o piel de ratón previamente rasurada (con frecuencia ratones BALB/c ó C57BL/ 6) durante 7 días consecutivos sin tomar descanso entre días. El fenotipo de esta piel muestra muchas similitudes con la psoriasis en piel humana en particular la dependencia del eje IL-17/23 que se asemejan y parecen reflejar a la psoriasis humana. Por esta razón este modelo goza de gran popularidad para poder comprender el mecanismo de la psoriasis (63).

En los casos de psoriasis inducida por imiquimod se observan características importantes como la infiltración de células dendríticas plasmocitoides (pDC) y actividad del interferón tipo I. En este modelo también se aprecia una rápida afluencia de células dendríticas plasmocitoides. Otra ventaja del modelo de ratón inducido por IMQ es la respuesta inflamatoria cutánea relativamente rápida y reproducible. Dentro de las 12 a 24 horas posteriores a la aplicación de IMQ, la inducción de múltiples marcadores inflamatorios (S100A8/A9 e IL-23) ocurre así como alteraciones microscópicas en la epidermis

(integridad epidérmica comprometida, apoptosis de queratinocitos, y microabscesos de Munro) (66). Después de 2 a 3 días, los ratones comienzan a desarrollar signos de inflamación cutánea aguda caracterizada por eritema, descamación y engrosamiento/induración de la piel, que empeora gradualmente con el tratamiento continuo. Se observan hallazgos similares cuando se aplica IMQ a las orejas de ratones. Otro beneficio del IMQ aplicado tópicamente es que se puede combinar fácilmente con cepas de ratón modificadas genéticamente nuevas o existentes (64). El imiquimod produce la migración de células de Langerhans además de estimular los queratinocitos y aumentar las citocinas, por esto el modelo de imiquimod proporciona un modelo genuino pues representa la mayoría de las características de la psoriasis humana ya que la dermatitis en ratones es muy parecida a las lesiones en psoriasis humana (15).

2.2.5 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LOS MODELOS ANIMALES USADOS PARA ESTUDIAR LA PSORIASIS

Los modelos de roedores mencionados anteriormente han abordado una serie de cuestiones importantes en la investigación de la psoriasis, y se puede decir que gracias a ellos se han hecho hallazgos han contribuido a la resolución de problemas importantes para los pacientes aquejados con esta enfermedad. Varios de los roedores mutantes espontáneos o modificados genéticamente presentan una vascularización y angiogénesis aumentada y alterada, que es una parte integral del fenotipo psoriásico, como parte de su fenotipo inflamatorio. En consecuencia, se reconoce que los algunos modelos transgénicos han servido para aclarar si los factores relacionados con la angiogénesis eran suficientes para iniciar la inflamación psoriasiforme (67). Los modelos animales también ayudaron a establecer el papel clave de los linfocitos T en la patogénesis de la enfermedad. De hecho, la transferencia de células T fue suficiente en algunos modelos animales para inducir un trastorno cutáneo similar a la psoriasis sin anomalías epiteliales primarias (68)(69).

El papel del sistema inmunológico innato en la patogénesis de la psoriasis es sugerido no solo por varias líneas de evidencia experimental sino también por algunos modelos animales que corroboraron la noción de que los componentes del sistema inmunológico innato contribuyen de manera destacada a la patogénesis de la psoriasis como el caso del modelo de ratón hipomórfico CD18 que contiene grandes cantidades de TNF producido a partir de los macrófagos (70).

Sin embargo, los modelos animales aún no han respondido a la pregunta central en la investigación de la psoriasis, a saber, si la psoriasis se basa en un defecto intrínseco dentro

de la piel o es efectivamente un trastorno autoinmunitario primario. De toda evidencia el trabajo con estos modelos posee varias limitaciones. La primera de ellas se relaciona con la homogeneidad de estos vs. la heterogeneidad de la psoriasis humana. Las mutaciones dirigidas de genes individuales de ratón generalmente se introducen en animales con antecedentes genéticos homogéneos. Además, la mayoría de estos animales se mantienen en condiciones controladas (por ejemplo, condiciones libres de patógenos específicos). Estas características por sí solas son bastante diferentes de la situación en los seres humanos, donde el espectro clínico de la psoriasis es bastante amplio (53). Los niveles de expresión de los transgenes pueden influir grande e impredeciblemente en el fenotipo en algunos modelos animales, como lo ejemplifican los ratones transgénicos IL-1 α , que mostraron un fenotipo más severo en animales con niveles más altos de expresión del transgén y que en consecuencia no reprodujeron con exactitud el fenotipo psoriasiforme (71).

Quizá la limitación más importante del uso de modelos animales en la psoriasis consiste en las diferencias de la piel humana con la piel murina. Existen varias diferencias anatómicas y fisiológicas considerables que pueden tener un impacto profundo en el fenotipo de cualquier trastorno que se asemeje a la psoriasis. Estas diferencias inherentes incluyen, por nombrar solo algunas, el grosor y la arquitectura de la epidermis (2-3 capas en ratones en comparación con > 6 en humanos), la presencia o ausencia de crestas epidérmicas, la densidad y longitud de los folículos pilosos, el patrón de expresión de antígeno en la epidermis folicular versus interfolicular, la presencia constitutiva de ciertos tipos de células inmunes (por ejemplo, células T epidérmicas dendríticas o células dendríticas CD8 +), el tiempo de recambio epidérmico, el grosor de la dermis o la presencia de un panículo carnoso en ratones, que es inexistente en humanos (60).

En cuanto al modelo de psoriasis inducida por imiquimod, algunas de sus limitaciones radican en que el comportamiento de acalamiento y rascarse de los roedores teniendo como consecuencia una excoiación y un engrosamiento significativos de la epidermis. Como consecuencia de su accesibilidad y facilidad de uso, el IMQ se está aplicando a cientos de combinaciones de modelos de ratones transgénicos para generar grandes cantidades de información fenotípica. Aunque la información generada a partir de estos experimentos ha demostrado ser informativa con respecto a la inflamación cutánea inducida por IMQ, la mayoría de los datos experimentales no se han validado en tejidos humanos, lo que limita la posibilidad de generalizar esta información. El mecanismo por el cual el IMQ

induce la inflamación aguda de la piel en ratones es poco conocido. Su efecto principal en la piel no puede deberse únicamente a la activación de los receptores TLR, dado que los queratinocitos carecen de expresión de TLR7/8. Varios estudios han subrayado las respuestas independientes de TLR7 en la piel después del tratamiento con IMQ tópico, incluido el desarrollo de acantosis en ratones knockout para TLR7 (72), la activación del inflammasoma de queratinocitos por el propio vehículo de IMQ (Aldara 5% 250 mg) y características histológicas variables entre diferentes marcas de crema IMQ (73). Estos estudios destacan el mecanismo multifactorial de la inflamación cutánea inducida por IMQ. Una limitación sustancial del modelo inducido por IMQ es que no tolera el tratamiento prolongado. A diferencia de los humanos, los ratones tratados con IMQ tópico desarrollan una respuesta inflamatoria sistémica sólida y son particularmente propensos a la deshidratación. La administración de líquidos subcutáneos puede mitigar temporalmente los efectos de la deshidratación, aunque la mayoría de los ratones tratados con IMQ diario durante períodos superiores a 2 semanas mueren. La incapacidad para mantener la inflamación crónica de la piel en este modelo de ratón dificulta el estudio de comorbilidades importantes de la psoriasis, como artritis psoriásica, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. Hasta donde sabemos, las condiciones comórbidas observadas en la psoriasis humana no se ha estudiado en ratones tratados con IMQ (64). Otra limitación que se ha señalado a este modelo inducido por IMQ es que el mismo depende en gran medida de una población prevalente de células TCR γ δ , una población menor de células T que se encuentra en la piel humana sana y psoriásica (74).

2.3 FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

El dolor ha sido definido por la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) como una sensación desagradable y una experiencia emocional asociadas con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de tal daño. Por lo que también se puede decir que el dolor es individual y subjetivo, el dolor que llega a padecer cada individuo es resultado de múltiples variables biológicas, psicológicas, sociales e incluso culturales (75).

También de otra manera más sencilla se puede describir el dolor como una sensación desagradable que se encuentra asociada a una parte del organismo. El dolor se produce por procesos donde existe una lesión y genera un estímulo, a estos estímulos se les denominan *nocivos* y son detectados por receptores de sensibilidad conocidos también como *nociceptores* (76). Desde un punto de vista neurofisiológico, el dolor tiene la participación del sistema nervioso periférico (SNP) y del sistema nervioso central (SNC)

desencadenando una serie de reacciones en ambos sistemas permitiendo la percepción del dolor (Figura 11) (77).

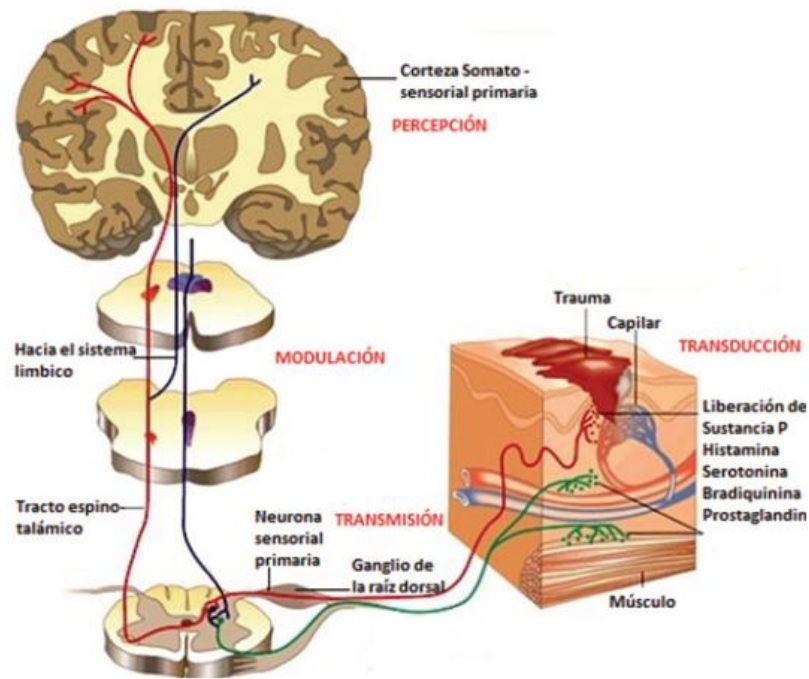


Figura 11. Fisiopatología del dolor nociceptivo. Liberación de desencadenantes del dolor en el sitio de trauma o lesión (78).

El dolor es descrito como una sensación no placentera que se encuentra asociado a una parte en específico del cuerpo. Es producido por procesos que pueden dañar los tejidos. Llega a ser un signo de una enfermedad y es el motivo por el que la gran mayoría de pacientes acuden a consulta médica. La función de este sistema de percepción es de proteger al cuerpo y conservar la homeostasis para lograr identificar los elementos nocivos para los tejidos (79).

En su mayoría los nociceptores tienen la propiedad de aumentar su respuesta frente a una estimulación repetida, a esto se le conoce como sensibilización periférica y puede ser de dos tipos: autosensibilización debida al acomodo de la membrana o heterosensibilización la última de estas se debe a sustancias químicas como serotonina, bradicinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos y sustancia P que normalmente se encuentra en la zona de la lesión a los cuales también se le conoce como “sopa inflamatoria”. La sensibilización debida a estas sustancias llega a causar hiperalgesia. Se clasifica como hiperalgesia primaria cuando la sensibilización ocurre en el sitio del daño tisular y esta mediada por

mecanismos de inflamación periféricos. Se conoce como secundaria cuando el aumento de la sensibilidad va más allá del daño además de que esta mediada por hiperactividad central (80).

También se ha definido la **alodinia** como una sensación dolorosa que es provocada por distintas intensidades de estimulación que en condiciones normales no provoca dolor. Mientras que la **hiperalgesia** se le conoce al aumento de la sensibilidad al dolor a estímulos que ya resultan dolorosos. Alodinia e hiperalgesia se pueden producir después de ocurrida una lesión. La hiperalgesia secundaria ocurre por estímulos mecánicos nocivos, estos se perciben de manera exagerada en un sitio lejano al de la lesión primaria, por lo cual se entiende que la hiperalgesia secundaria se detecta en zonas adyacentes distantes al sitio donde ocurrió la lesión inicial (81).

Un mecanismo del cual aún no se conoce con exactitud es el cómo se produce la hiperalgesia secundaria, se cree que la excitabilidad neuronal en la médula espinal y el cerebro juegan un papel importante en la generación de hiperalgesia secundaria también conocido como sensibilización central, La actividad del área de hiperalgesia primaria es necesaria en el desarrollo del mantenimiento de la hiperalgesia (81).

Los cambios bioquímicos dan lugar a la transmisión o modulación del dolor pudiéndolo agrupar en tres niveles:

- Periférico: Estímulos capaces de excitar los receptores periféricos.
- Medular: transmisión y modulación en la asta posterior.
- Central: Neurotransmisores implicados en la percepción cerebral y medular del dolor (77).

2.3.1 CLASIFICACIÓN DEL DOLOR Y TERMINOLOGÍA

Existen varios tipos de dolor clínico con el cual 4 categorías se relacionan de manera estrecha y es necesario definir: Nocicepción, dolor, sufrimiento y conductas de dolor.

Dolor nociceptivo: Es desencadenado debido a la acción de estímulos nocivos en el organismo con el fin de mantener la integridad del cuerpo y desencadenar una respuesta la cual se traduce a una sensación dolorosa. Su función principal es la de diferenciar un estímulo inocuo de un estímulo lesivo (77). La nocicepción permite percibir el dolor. El dolor como ya se ha mencionado es la percepción que un individuo experimente, el dolor es el resultado de una actividad nociceptiva, pero puede haber dolor sin nocicepción esto quiere

decir que no hay la presencia del estímulo nocivo, pero si habrá presencia de una lesión. El sufrimiento es la reacción afectiva que es negativa inducida por varios estados psicológicos como son el dolor, miedo, ansiedad y estrés. No necesariamente el sufrimiento es causado por dolor, pero en medicina comúnmente el dolor y sufrimiento se describen de la misma manera. Por último las conductas de dolor son las que surgen después de experimentar dolor o sufrimiento. Estas conductas de dolor aunado a la historia clínica del paciente y un examen físico ayudan a precisar la existencia de nocicepción, dolor y sufrimiento (75). Cabe mencionar que el dolor únicamente se puede evaluar de manera descrita en la especie humana ya que se puede determinar una escala mediante lo expresado por quien lo padece, mientras que en los animales lo que se permite evaluar es el fenómeno fisiológico, a esto se le conocería como la nocicepción.

El dolor que experimentan los animales se trata de una experiencia sensorial aversiva que es causada debido a lesiones reales o potenciales que provocan la protección motora, esto resulta en un comportamiento de evitación aprendido que se puede modificar según la especie que se trate, en algunos casos puede manifestarse con agresividad. Existiendo varias alternativas o métodos para evaluar el dolor en animales, principalmente en roedores, uno de estos mide la latencia de una respuesta motora a un estímulo que sea doloroso, como lo son pruebas en cola, placa caliente, retroceso, salto, pellizco de la cola o compresión de la pata. La palabra nocicepción sería preferible aplicar en lugar de dolor en lo que respecta a los estudios realizados a animales (82). El dolor se clasifica en varios tipos, siendo la clasificación principal en agudo y crónico en función a la duración de los síntomas (80).

El dolor agudo es la consecuencia de la activación inmediata de los nociceptores, aparece por una estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos. Los síntomas psicológicos son muy escasos y tienen la función de protección biológica (79). Es de instalación reciente no mayor a 3 meses de duración (83). El dolor agudo se da por una percepción biológica de peligro y es necesario para la supervivencia y mantener integro el organismo de un ambiente potencialmente hostil (80).

El dolor crónico no posee una función de protección, este resulta persistente y puede prolongarse por un largo tiempo después de ocurrida una lesión o incluso en ocasiones cuando no existe una lesión (79).

El dolor crónico se puede prolongar por más de tres meses. El aspecto más importante para su diagnóstico es la relación del dolor crónico a aspectos cognitivos y conductuales. En el dolor crónico se produce una constelación de signos secundarios como ansiedad y depresión lo cual también disminuye la calidad de vida de quien lo padece. Deja de tener el papel de protector para el individuo convirtiéndose en una enfermedad que involucra todas las facetas del paciente como la familiar social y laboral (80). Los estados de dolor crónico, de manera habitual son de origen inflamatorio o neuropático, existe mayor percepción del dolor al estímulo nociceptivo también conocido como hiperalgesia, y la percepción de estímulos nuevos que resultan inocuos y que son dolorosos también conocido como alodinia. Los estados de dolor crónico son dependientes de la sensibilización de la médula espinal, la activación de vías nociceptivas proyectadas en lugares medulares y del mesencéfalo, así como la activación de sistemas facilitadores de dolor descendentes (76).

Es de gran importancia distinguir de qué tipo de dolor se trata ya que la fisiopatología del dolor agudo y crónico es muy distinta, por lo que si un dolor crónico se quiere tratar como un agudo se desencadena a un fracaso terapéutico (83).

Existen múltiples clasificaciones de dolor. Para englobar al dolor en una forma simple, Woolf lo clasifica en tres grandes grupos: a) dolor nociceptivo, b) dolor inflamatorio y c) dolor patológico (84). (Figura 12). El **dolor nociceptivo** es el que se experimenta al tocar algo demasiado caliente, frío o punzante que se traduce en un sistema protector fisiológico de alerta temprana, fundamental para detectar y minimizar el contacto con estímulos dañinos o nocivos. Debido a que este dolor está relacionado con la detección de estímulos nocivos, se denomina dolor nociceptivo, un dolor de umbral alto que solo se activa en presencia de estímulos intensos. El aparato neurobiológico que genera dolor nociceptivo evolucionó a partir de la capacidad del sistema nervioso más primitivo para señalar daños tisulares inminentes o reales a partir de estímulos ambientales. Su función protectora exige atención y acción inmediatas, que se producen en virtud del reflejo que se activa, el malestar intrínseco de la sensación suscitada y la angustia emocional que provoca. El dolor nociceptivo se presenta a sí mismo como algo que se debe evitar ahora, y cuando se activa, el sistema anula la mayoría de las otras funciones neuronales (84).

El **dolor inflamatorio** por su parte también es adaptativo y protector. Al aumentar la sensibilidad sensorial después de un daño tisular inevitable, este dolor ayuda a reparar la parte del cuerpo lesionada al crear una situación que desalienta el contacto físico y el movimiento. La hipersensibilidad al dolor, o sensibilidad, reduce el riesgo adicional de daño

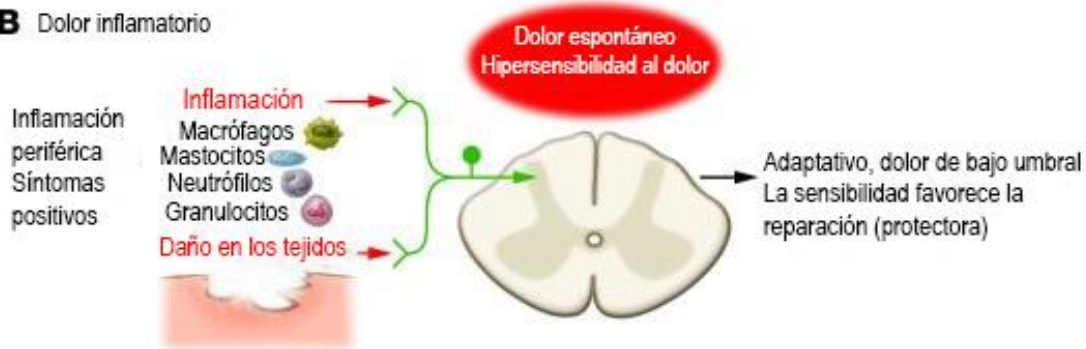
y promueve la recuperación, como sucede después de una herida quirúrgica o en una articulación inflamada, donde los estímulos normalmente inocuos ahora provocan dolor. Este dolor es causado por la activación del sistema inmunológico por una lesión o infección tisular, de ahí su nombre como dolor inflamatorio. De hecho, el dolor es una de las características cruciales de la inflamación. Si bien este dolor es adaptativo, aún debe reducirse en pacientes con inflamación continua, como con la artritis reumatoide o en casos de lesiones graves o extensas (84).

Finalmente, está el **dolor patológico** que no es protector, sino desadaptativo, que resulta del funcionamiento anormal del sistema nervioso. Este dolor patológico, que no es síntoma de algún trastorno sino más bien un estado patológico del sistema nervioso, puede ocurrir después de un daño al sistema nervioso (dolor neuropático), pero también en condiciones en las que no existe tal daño o inflamación (dolor disfuncional). Las condiciones que provocan dolor disfuncional incluyen fibromialgia, síndrome del intestino irritable, cefalea tensional, enfermedad de la articulación temporomandibular, cistitis intersticial y otros síndromes en los que existe dolor sustancial, pero sin estímulos nocivos y patología inflamatoria periférica mínima o nula. El dolor patológico es en gran parte la consecuencia de señales sensoriales amplificadas en el sistema nervioso central y es un dolor de umbral bajo. Por analogía, si el dolor fuera una alarma de incendio, el tipo nociceptivo se activaría apropiadamente solo por la presencia de calor intenso, el dolor inflamatorio se activaría por temperaturas cálidas y el dolor patológico sería una falsa alarma causada por un mal funcionamiento del propio sistema. El efecto neto en los tres tipos de dolor previamente descritos es la sensación que llamamos dolor. Sin embargo, debido a que los procesos que impulsan a cada uno son bastante diferentes, los tratamientos deben dirigirse a los distintos mecanismos responsables (84).

A Dolor Nociceptivo



B Dolor inflamatorio



C Dolor patológico

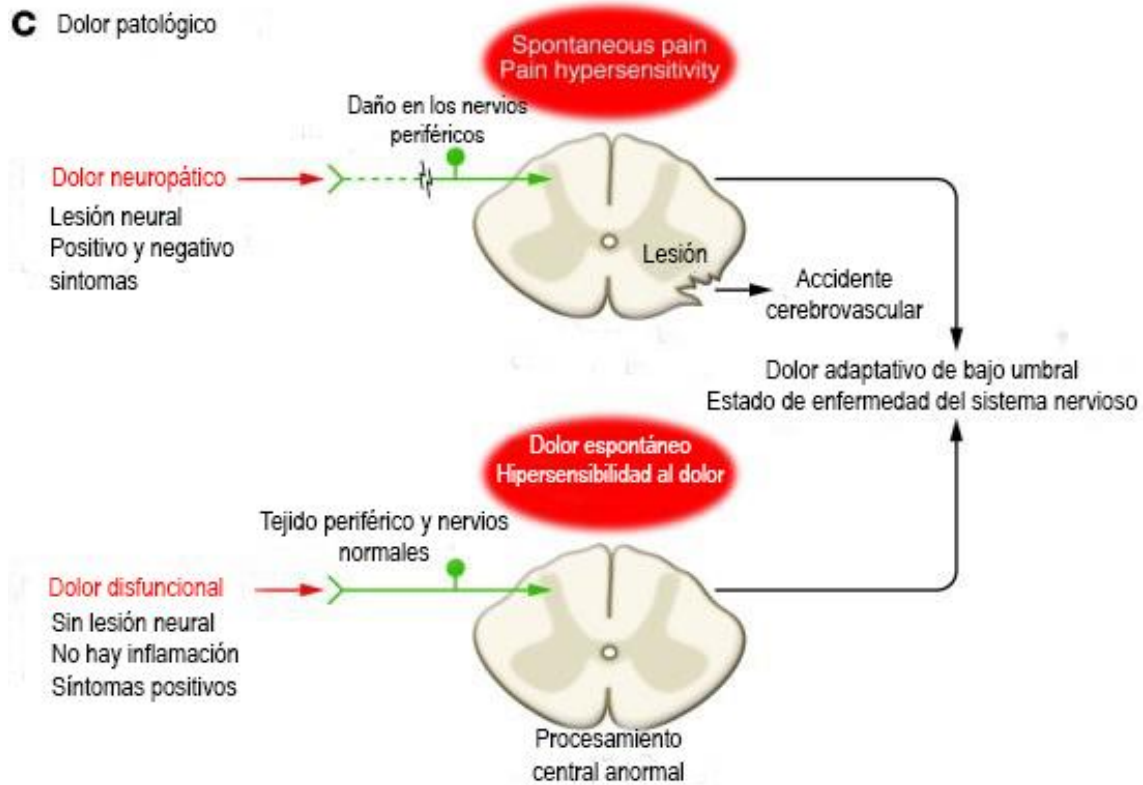


Figura 12. Clasificación del dolor según Woolf. Tomado de (84).

El dolor se puede dividir ampliamente en tres clases. (A) El dolor nociceptivo representa la sensación asociada con la detección de estímulos nocivos potencialmente dañinos para los tejidos y es protector. (B) El dolor inflamatorio se asocia con daño tisular y la infiltración de células inmunitarias y puede promover la reparación al causar hipersensibilidad al dolor hasta que se produzca la curación. (C) El dolor patológico es un estado patológico causado por daño al sistema nervioso (neuropático) o por su función anormal (disfuncional).

Otros autores clasifican al dolor como dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor disfuncional e inflamatorio. **El dolor nociceptivo** es originado como se describió previamente por la estimulación del nociceptor periférico, provocando que el mensaje nociceptivo sea transmitido y percibido como una sensación dolorosa (85). Se traduce una señal en impulso electroquímico que es transmitido al sistema nervioso central. Esta clasificación a su vez se clasifica en dolor *somático* y *visceral* donde el dolor somático es originado en la piel y el aparato locomotor, este dolor es característico debido a que se encuentra localizado. En el dolor visceral al contrario del anterior se encuentra mal localizado en ocasiones alejado de la zona de la lesión (80).

El dolor neuropático es originado por una actividad neuronal anormal normalmente ocasionado por una lesión del sistema nervioso central o periférico (80). Es muy característico ya que se trata de un dolor prolongado, severo, quemante y constante con paroxismos. Este tipo de dolor tiene tres subgrupos:

- 1.- El generado periféricamente como las radiculopatías cervical o lumbar, lesiones en los nervios espinales, las plexopatías braquial o lumbosacra.
- 2.- El dolor generado centralmente, implica una lesión en el sistema nervioso central a nivel de médula espinal.
- 3.- Síndrome doloroso regional complejo (SDRC) también conocido como distrofia simpática refleja o causalgia. Es característico porque existe una alteración autonómica localizada en el área afectada (80).

Otras clasificaciones de dolor incluyen al dolor disfuncional,

El **dolor disfuncional** se presenta en un significativo número de síndromes dolorosos clasificados por la Sociedad Internacional para el Estudio del Dolor conocidos como síndrome de dolor con etiología disfuncional, la principal característica de estos síndromes es la presencia de dolor como signo principal (86). Dichos síndromes se caracterizan por percibirse sin déficit neurológico a alguna anomalía periférica (87).

El **dolor inflamatorio**, como se describió previamente es desencadenado por lesiones tisulares y estas lesiones dan lugar a una respuesta inflamatoria que a su vez se encuentra estimulando directamente a los nociceptores (75). Las células del sistema inmune y las células lesionadas liberan mediadores químicos también conocidos en conjunto como sopa inflamatoria (88) Varias de estas sustancias liberadas durante la sopa inflamatoria sensibilizan a los nociceptores, mientras que otras los activan de manera directa. Las prostaglandinas, los leucotrienos y Sustancia P son sensibilizadores. Por otra parte, los iones K^+ , la serotonina, la bradisinina y la histamina son activadores. Tiempo después de la lesión cutánea la piel lesionada permanece enrojecida e hipersensible a estímulos dolorosos, conocido como hiperalgia primaria o local. En el área lesionada hay vasodilatación y el umbral para estímulos dolorosos se encontrará disminuido teniendo una respuesta al dolor exagerada y, puede llegar a prolongarse por varios días. Alrededor de la zona puede presentarse otra zona de hiperalgia, conocida como ya se ha mencionado como hiperalgia secundaria extendiéndose más allá de la zona de la lesión (75).

En la **sensibilización periférica** se presenta un fenómeno de disminución del umbral de activación y las respuestas de los nociceptores se ven amplificadas. Como ya se ha visto la hiperalgia primaria se trata del resultado de sensibilización en células aferentes primarias. Después de ocurrida una lesión las terminales periféricas responden liberando diversas sustancias como Sustancia P, Bradisinina, iones potasio y prostaglandinas (85). La liberación de sustancia P y CGRP potencia a su vez a la liberación de más mediadores inflamatorios, La sopa inflamatoria induce a su vez a la transcripción genética neuronal originando la expresión de los canales de Na^+ y estos a su vez provocan potenciales de acción ectópicos en la terminal nerviosa o el ganglio de la raíz dorsal. Estas señales ectópicas incluso se descargan sin que antes exista un estímulo en la membrana del axón o de la neurona que los descarga, disminuyendo el umbral de excitación creando un aumento de la señal frente a estímulos pequeños (89).

Por otra parte la **sensibilización central** se refiere al proceso en el cual se encuentra en estado hiperexcitado el sistema nervioso central asociado con la presencia de dolor y la amplificación del umbral receptivo, aumentando el área donde se siente el dolor incluso más allá de donde el tejido se encuentre lesionado, habiendo presencia de alodinia, hiperalgia y dolor crónico (90)(91) (92). Las neuronas aferentes primarias terminan en el asta dorsal de la médula espinal, siendo el primer sitio de transferencia sináptica y su

participación llega a ser importante en la modulación descendente, los cambios a nivel médula espinal son importantes y parte integral de la generación del dolor (88).

Existen varios estudios tanto conductuales como electrofisiológicos que señalan y proponen que los fenómenos de alodinia e hiperalgesia no son solo del resultado de sensibilización central o periférica (90), sino de un proceso alterado que depende de la facilitación descendente en médula rostral ventromedial, aunque inicialmente fueron considerados como inhibidores de la entrada de estímulos nociceptivos a nivel médula espinal, se ha demostrado en diversos estudios que su activación en sitios supra espinales también facilita su transmisión nociceptiva espinal (93) (94).

La activación del sistema descendente ocurre a través de receptores específicos opioides. Se activa alrededor de la sustancia gris del mesencéfalo. Estas neuronas son proyectadas a formación reticular medular y locus ceruleus donde es producida la serotonina y norepinefrina siendo proyectadas hasta el funiculus dorsolateral de la médula espinal (79). Las neuronas moduladoras descendentes tienen como función liberar neurotransmisores en la médula espinal, activar interneuronas liberadores de opioides e inhiben el orden celular en la transmisión del dolor (79).

2.3.2 TIPOS DE NOCICEPTORES

Los nociceptores son receptores que están especializados en la detección de estímulos que resulten nocivos para el sistema. Son terminaciones nerviosas libres de fibra mielínicas y amielínicas que su función es como transductores biológicos (95). Los nociceptores se encuentran en todo el cuerpo, pero con mayor localización en periostio, pared arterial, dientes, superficie articular, bóveda craneana. Son terminaciones nerviosas libres (79).

La principal función de los nociceptores es diferenciar los estímulos inocuos de los lesivos, de esta manera ignora los estímulos de baja intensidad y codificando el estímulo lesivo dentro de un grado de intensidad para posteriormente transmitirlo al sistema nervioso central (SNC) (77).

La clasificación de los nociceptores según su función se da como: mecano-nociceptores, termo-nociceptores y polimodales. Estos tres tipos de nociceptores son encontrados en piel y en vísceras, incluso uno de ellos se ha identificado como canales de membrana.

Los mecano-nociceptores son fibras A δ (delta) que se activan por una presión intensa que genera el estímulo la señal se transmite a través de fibras mielínicas. Las fibras A δ

corresponden a los termo-nociceptores, estos son activados por la temperatura, cuando esta supera los 45°C o son inferiores a 5°C. Los **nociceptores polimodales** corresponden a las fibras C estos se activan por varias sustancias químicas, estímulos mecánicos intensos y temperaturas extremas. Este tipo de receptores a su vez se dividen en dos grupos de fibras. Las primeras contienen fosfatasa acida resistente a fluoruro, mientras que el otro grupo sintetiza péptidos como la sustancia P o péptido relacionado con el gen de calcitonina (75).

Las sustancias químicas que suelen ser liberadas debido a un proceso inflamatorio son la bradicinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos, acetilcolina, serotonina y sustancia P estas actúan sobre los nociceptores modulando la transmisión del dolor (96). Son clasificados como fibras A δ , A β y C. Las fibras A δ y A β transmiten estímulos dolorosos lo cual quiere decir que son nociceptoras. Las fibras A δ son mielinizadas y estas a su vez se clasifican en cuatro subgrupos más: alfa, beta, gamma y delta. Mientras las fibras C no contienen mielina (80).

En su mayoría los nociceptores tienen la propiedad de disminuir su umbral o incluso aumentar su respuesta cuando son sometidos de manera repetitiva a un estímulo, a esto se le conoce como sensibilización periférica que puede dividirse en dos clases: *autosensibilización* que ocurre cuando es debida a acomodación de la membrana del nociceptor, o *heterosensibilización*, ocurre cuando hay acción de sustancias químicas en la zona de la lesión (75). Para entender de manera correcta el dolor es necesario conocer la nocicepción a lo cual se le conoce como los mecanismos moleculares, celulares y sistémicos, su amplificación o depresión por lo que existen mecanismos pronociceptivos y antinociceptivos de la modulación de estos dependerá la cantidad de dolor y la presencia de dolor del paciente. Son 4 procesos básicos en la producción del dolor: Transducción, conducción, modulación y percepción (83).

2.3.3 AFERENCIAS NOCICEPTIVAS AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Existen tres tipos de fibras que son sensoriales en el sistema nervioso central, estas son: Fibras A β , A δ y C su diferencia radica en el neurotransmisor que liberan, por el canal y receptor en el que se expresan así como también por su velocidad de conducción (79).

Una vez han sido activados los nociceptores estos transmitirán la información hasta las neuronas del asta posterior de la médula espinal liberando ahí los neurotransmisores como el glutamato, sustancia P, serotonina, catecolaminas entre otras. En este mismo sitio el

estímulo es transmitido a través de vías ascendentes a diversas regiones del sistema nervioso central (SNC) (96) Los axones de las neuronas medulares llegan a cruzar la línea media ascendiendo por el cuadrante anterolateral de la médula formando las vías nociceptivas ascendentes, no todas las fibras llegan a cruzar la línea media ya que otras ascienden por el mismo lado de la médula (80).

Muchas áreas del sistema nervioso central resultan ser activadas por estímulos nociceptivos, inhibiendo o facilitando la transmisión del estímulo nociceptivo a nivel del asta dorsal (97). La transmisión del dolor en médula espinal es modulada por un mecanismo en astas dorsales, donde el mecanismo de control viene dado por las fibras aferentes donde la actividad en la fibra $A\beta$ inhibe la transmisión (cerrando la compuerta), mientras que las fibras nociceptivas $A\delta$ y C facilitan la transmisión (abren la compuerta) (80).

2.3.4 MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LOS NOCICEPTORES

Para la transmisión de dolor es importante las condiciones en que se encuentre el nociceptor, este desencadena dos tipos de respuestas: la primera de esta es fisiológica ya que se activa ante los estímulos mientras que la otra es de sensibilización que es la que origina hiperalgesia (77).

La activación de un nociceptor da lugar a la generación de un potencial de acción, que a su vez induce la liberación de neurotransmisores en la asta dorsal de la médula espinal (75). Para la activación de los nociceptores se necesita del proceso que conocemos como transducción en este proceso se recibe un estímulo nociceptivo y se convierte en señal eléctrica en los nociceptores. Estos nociceptores dan respuesta a diferentes noxas térmicas y mecánicas o químicas, pero no tienen respuesta frente a estímulos no nociceptivos. Existe la liberación de un neurotransmisor el cual origina cambios periféricos que serán reconocidos como un indicador de dolor los cuales normalmente son: enrojecimiento, hinchazón, tersura (79).

La señal eléctrica producida es conducida por fibras nerviosas de tipo $A\delta$ y C, aunque también pueden encontrarse fibras de tipo $A\beta$. Cuando el estímulo llega a astas posteriores, entra el proceso de modulación, en este proceso se involucra a las neuronas inhibitorias gabaérgicas y las células de glía que son excitatorias. En este proceso la señal puede ser modulada de manera en que se atenúa o se aumenta y la señal resultante se encontrará viajando por tractos espinotalámicos hasta el tálamo y otros núcleos (83).

Cuando los nociceptores constantemente son sensibilizados se obtiene una respuesta más vigorosa dando lugar a lo conocido como hiperalgesia. Ante el estímulo los nociceptores se despolarizan en una relación que es directa con la intensidad del estímulo y la frecuencia con que este es aplicado. La despolarización es transmitida a través de la membrana del receptor hasta alcanzar un umbral en la unión receptor-axón al que esté conectado generando una despolarización de tipo todo o nada que es propagada a través de la membrana del axón (80).

Una vez producida una inflamación tisular se desencadena la liberación de sustancias inflamatorias sensibilizantes o excitadores de los nociceptores conocidas también como una sopa inflamatoria donde se encuentran: iones K^+ y H^+ , serotonina, bradicinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos y sustancia P (75).

Una vez están sensibilizados y activados los nociceptores transmiten la información a las neuronas de la asta posterior de la médula espinal, en esta zona es liberado el neurotransmisor como glutamato que actúa a nivel local en los receptores de tipo AMPA y NMDA así como diferentes neuropéptidos que actúan a nivel local y pueden activar neuronas alejadas del lugar de liberación. Otros neurotransmisores también intervienen en el proceso como lo son la sustancia P, serotonina, catecolaminas y péptidos opiáceos endógenos que intervienen en la modulación de la señal. A través del tálamo se transmite la información nociceptiva a la corteza cerebral donde es procesado el estímulo doloroso (96).

El glutamato además de activar y actuar sobre NMDA, activa otros receptores AMPA, KAMPA, y mGlu. El mGlu va generando un aumento de manera lenta y sostenida niveles intracelulares de calcio, la sustancia P por su parte activa al receptor NK-1 que a través de segundo mensajero activa la proteína Cinasa A aumentando a su vez los niveles de calcio. Por diferentes vías y con distintos neurotransmisores se activan y aumentan los niveles de calcio intracelular potenciando las vías pronociceptivas incrementando la expresión de los canales de sodio, de calcio y receptores de glutamato (83).

Desde la médula espinal se transmite el estímulo por la vía ascendente y viaja a diferentes regiones del SNC, en su gran mayoría llegando al tálamo a través de los haces espinotalámico, espinoreticular y cervicotalámico. Desde el tálamo esta información será transmitida a la corteza cerebral aquí ocurre el procesamiento final de la sensación dolorosa (96).

2.3.5 MEDIADORES DE LA ACTIVACIÓN DE LOS NOCICEPTORES

La primera sinapsis en la nocicepción se encuentra en la médula espinal y los núcleos sensoriales de los pares craneales. La asta dorsal se comprende de 6 capas histológicas las cuales fueron nombradas como lámina I a la más superficial, hasta la VI, asignado para la más profunda. Las neuronas nociceptivas de segundo orden se localizan en las láminas conocidas como láminas de Rexed (75).

Las neuronas son distribuidas en diez capas o láminas conocidas como láminas de Rexed de la lámina I a la VI y se encuentran en la asta posterior, Las láminas VII y IX se encuentran en la asta anterior mientras que la última de ellas la X rodea al canal central. Las neuronas se clasifican en dos las primeras de ellas son conocidas como nociceptivas específicas y solo responden ante un estímulo doloroso o de rango dinámico amplio. Las neuronas somáticas reciben señales exclusivas de piel y del aparato locomotor. Aún no ha sido demostrado la existencia de neuronas con aferencia visceral. La existencia de neuronas viscerosomáticas provoca la convergencia de señales (80).

Los axones de las neuronas medulares cruzan la línea media y posteriormente ascienden por el cuadrante anterolateral de la médula de esta manera se forman las vías nociceptivas ascendentes. Se han identificado cinco vías: tracto espinotalámico, el espinorreticular, espinomesencefálico, el cervicotalámico y el de la columna dorsal postsináptico (75).

En el segundo estadio de la señal nociceptiva la información es transmitida a la médula espinal para posteriormente transmitirla al tálamo y finalmente llegue a la corteza cerebral. La transmisión se da mediante neuronas nociceptivas aferentes primarias: las fibras C o también conocidos como nociceptores polimodales C y las fibras A delta las cuales ya han sido mencionadas con anterioridad (79).

Como ya se mencionó la mayoría de fibras somatosensoriales son procedentes de la médula espinal o del complejo trigeminal, estas terminan en la porción ventral posterior de las masas nucleares del tálamo. No se llega a conocer aun con gran certeza la función realizada por el tálamo en el procesamiento de la información nociceptiva en el humano, pero si existe evidencia de que esta información nociceptiva es recibida por el tálamo. Como resultado de la estimulación eléctrica y algunas lesiones en el tálamo o también lo conocido como síndrome talámico permiten plantear que este mismo es fundamental para la percepción del estímulo doloroso (75).

Los nociceptores aferentes transmiten la señal mediante la liberación de neurotransmisores asociados al dolor como: glutamato, sustancia P, siendo el glutamato el neurotransmisor más importante que interacciona con los receptores aminoácidos excitatorios: N metil D aspartato (NMDA). La sustancia P a su vez interacciona con los receptores dobles de la proteína G. el haz espingotalámico es la vía más importante para el ascenso de señales aferentes del dolor de la médula hacia la corteza y este a su vez se divide en dos: neoespinalámico y paleoespinalámico. La vía primaria del dolor rápido es el neoespinalámico, mientras que el haz peleoespinalámico transmite el dolor lento, crónico donde la sustancia P es el neurotransmisor más importante de esta vía. Las neuronas de segundo orden poseen la capacidad de cambiar el patrón de respuesta debido a descargas sostenidas de las fibras aferentes esto conduce a la sensibilización que a su vez la sensibilización central contribuye a los fenómenos comúnmente conocidos y anteriormente explicados como alodinia e hiperalgesia (79).

2.4 SISTEMA SEROTONINÉRGICO Y DOLOR

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) fue descubierta en el año 1948 por Rapport et al, y está asociada a un gran número de trastornos psiquiátricos. Las neuronas que contienen serotonina tienen mayor concentración en la línea media de la protuberancia y bulbo, así como en los núcleos dorsales (98). La serotonina es un neurotransmisor del grupo de las aminas biógenas (monoaminas), es sintetizado en el sistema nervioso central a partir de L-triptófano el cual es de los aminoácidos esenciales en la dieta (Figura 13) (99).

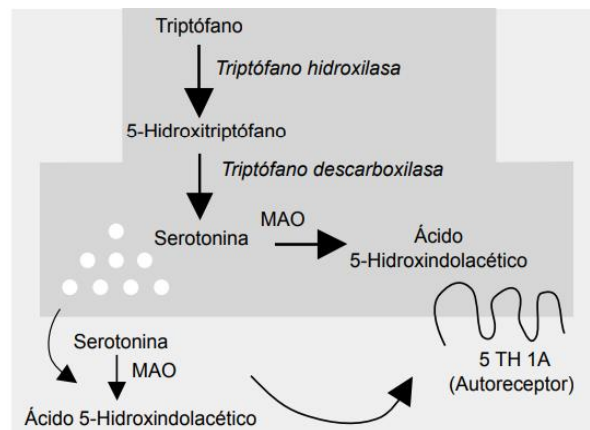


Figura 13. Fisiología normal de la liberación sináptica de serotonina (98).

Se ha adjudicado a la serotonina (5-HT) directamente en el sistema neurotransmisor, aunque se encuentra en concentraciones importantes de serotonina en las células entero

cromafines de la mucosa gastro intestinal, en el cerebro y las plaquetas. Su acción a nivel tejido se realiza a través de receptores en específico ligada a diferentes funciones entre las más importantes es la vinculación del dolor (100).

Existen varios tipos de receptores, presinápticos y postsinápticos que interactúan con la serotonina y solamente una proteína, el transportador de la serotonina (5-HTT) el cual es el responsable de la recaptación del neurotransmisor y a su vez determina la magnitud y duración de las respuestas serotoninérgicas (96).

El dolor resulta la respuesta a un estímulo nociceptivo y se toma como índice de respuesta que está influenciada por los mecanismos de la serotonina (5-HT) y los signos manifestados por la manipulación general de los sistemas 5-HT se deben interpretar con precaución (82). El síndrome serotoninérgico es el resultado de la estimulación excesiva de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} y 5-HT₂ debido al aumento de disponibilidad de serotonina, pudiendo elevar estos niveles por muchas razones como: Aumento de la síntesis de L-Triptófano, aumento de la liberación debida a alguna droga (anfetaminas, NMDA, cocaína etc); por disminución de la recaptación principalmente por antidepresivos; disminución del metabolismo y estimulación directa de los receptores (LSD, L-Dopa, litio) (Figura 14) (98).

La primera vez que fue utilizado el término de síndrome serotoninérgico en humanos fue en una publicación científica del año 1982 por Insel en la *American Journal of Psychiatry* con el título “Possible development of the serotonin syndromen in man” (98).

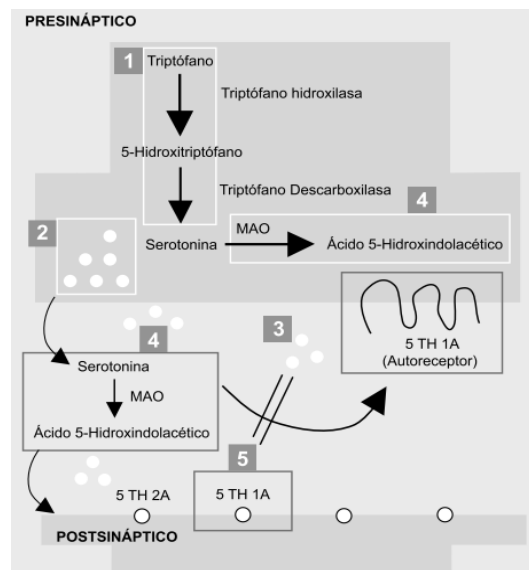


Figura 14. Causas por las que puede llegar a existir un aumento en los niveles de serotonina (98).

Los síntomas característicos del síndrome serotoninérgico se podrían dividir en tres grupos como; cambios del estado mental, cambios neuromusculares y cambios autonómicos. Los síntomas abarcan desde diaforesis, hipertermia, hipertensión hasta taquicardia, taquipnea y náuseas en rara vez llegando a presentar hipotensión (98).

2.4.1 LA SEROTONINA: SÍNTESIS Y METABOLISMO

La serotonina, ha sido conocida como un neurotransmisor y neuromodulador muy importante en los estados de ánimos, en el humano la alteración en este sistema está implicada en trastornos conductuales y neurológicos, así como los alimenticios, depresión, epilepsia, esquizofrenia y ansiedad.

Las células serotoninérgicas del cerebro y de la médula espinal parecen contener todos los precursores, enzimas y cofactores necesarios para la síntesis y el catabolismo del neurotransmisor (101). El primer paso en la síntesis de serotonina implica la captación y 5-hidroxilación donde es indispensable el triptófano, reacción que es catalizada por la enzima triptófano hidroxilasa, dando como producto de aminoácidos el 5-hidroxitriptófano que a su vez es descarboxilado por la enzima aromática aminoácido descarboxilasa formando 5-hidroxitriptamina mejor conocida como serotonina (5-HT) (Figura 15) (101).

Otra manera de explicar la producción de serotonina se da a nivel central en los núcleos localizados en el tallo cerebral y a nivel periférico es producida en las células entero cromafines intestinales. El precursor de la serotonina es el L-triptófano que es ingerido en la dieta habitual del individuo, este entra a neurona donde posteriormente ocurre una hidroxilación y una descarboxilación y es convertido finalmente en serotonina que es almacenada en vesículas para posteriormente poder liberarla en la hendidura sináptica donde se recaptura a través de autorreceptores presinápticos donde puede ser almacenada o degradada por la monoaminoxidasa (MAO) y convertirla en ácido-5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (98).

La serotonina es liberada por células tisulares (plaquetas o mastocitos) o por fibras nerviosas terminales aferentes, produce sensibilidad química de los receptores periféricos por lo conocido como nociceptivo, por esta razón en numerosos estudios es asociada al dolor y trastornos psiquiátricos. La serotonina (5-HT) es transportada y almacenada en cuerpos densos o gránulos delta de los mastocitos y plaquetas las cuales se encuentran regulando su liberación a través del sistema de transporte de la serotonina (5-HT transportador) a través de la membrana plasmática mediante la fosforilación es liberada a

torrente sanguíneo a su vez junto a la histamina en la degradación inducida por sustancia P o neuropéptido Y (99).

La serotonina se encuentra almacenada intracelularmente y su liberación o sinapsis en el cerebro se da después de la estimulación eléctrica, una vez liberadas algunas de las moléculas sinápticas de serotonina llegan a ser absorbidas de nuevo por terminales nerviosas presinápticas y son desaminadas, se oxidan mediante la enzima monoamino oxidasa para que se forme el metabolito inactivo ácido 5-hidroxiindolacético (101).

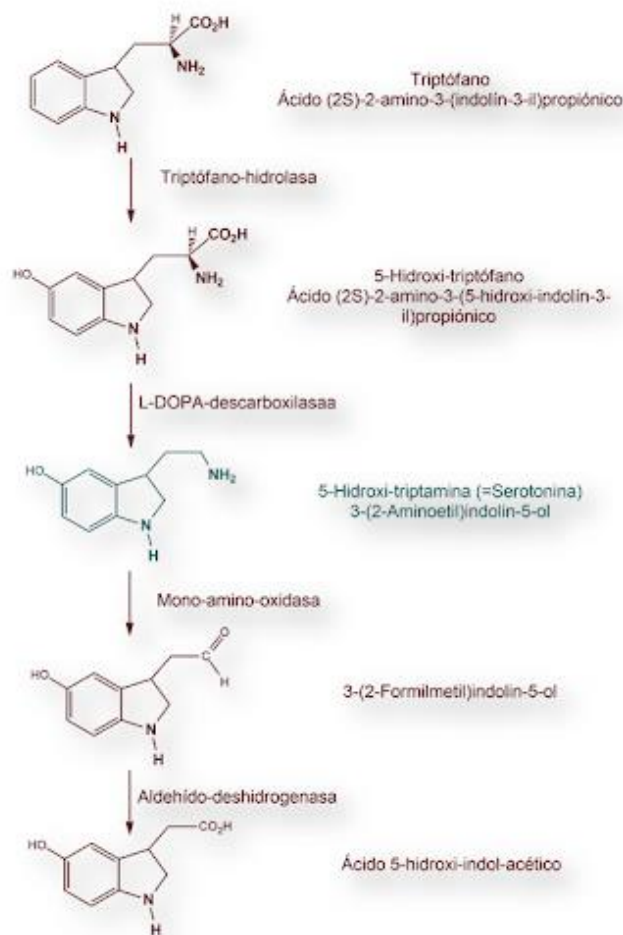


Figura 15. Síntesis y catabolismo del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (Serotonina). Paso inicial es la 5-hidroxiación del aminoácido L-triptofano catalizada por la enzima triptófano hidroxilasa (TH) dando como producto L-5-hidroxitriptofano (5-HTP) que será descarboxilado por la enzima aromática L-aminoácido descarboxilasa (L-DOPA-

descarboxilasa) para transformarse en el neurotransmisor de interés la serotonina. Una vez liberadas en sinapsis las moléculas resultan desaminadas por la enzima monoamino oxidasa (MAO) y oxidadas por la enzima aldehído deshidrogenasa (ADH) para producir un metabolito inactivo conocido como ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA).

2.4.2 RECEPTORES MÁS IMPORTANTES A NIVEL PERIFÉRICO

Se han descrito al menos siete tipos de receptores de 5-HT a nivel presináptico y postsináptico cada uno con varios subtipos designados como: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇. Por primera vez se habló sobre ellos debido a Gaddum y Picarelli en 1957, basando sus estudios en las contracciones inducidas en íleon de cobayo gracias a la 5-HT (102).

Estudios llegan a sugerir que los diferentes subtipos de receptores de 5-HT desempeñan diferentes papeles en el dolor o la regulación del mismo, también llegando a describir el efecto opuesto. Estos diferentes receptores pueden producir una respuesta nociceptiva que se vea aumentada o disminuida dependiendo del receptor 5-HT que resulte estimulado (103).

Han sido identificados diversos receptores que son participes en la modulación de dolor a nivel espinal como los receptores 5-HT₁-5-HT₄ aunque su rol aún no está definido. Debido a que aún existe mucha incertidumbre en el papel que desempeñan los receptores 5-HT en la nocicepción a nivel espinal, resulta complejo definir el sistema serotoninérgico, la mayoría de estudios para definir la nocicepción es usado en pruebas de comportamiento con calor nocivo, mecánico o químico para así determinar el estímulo (104).

Los cambios en el sistema 5-HT llegan a afectar el comportamiento de los animales, llegan a influir en la conducta del animal, mediante la estimulación mecánica (presión de la pata) térmica (inmersión de la cola, movimientos y placa caliente) o química (formalina) un ejemplo es en la administración de un agonista 5-HT_{1A} (2R)-Bromhidrato de 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT) que puede provocar movimientos espontáneos en la cola de la rata (104).

Los receptores 5-HT, 5-HT₂, 5-HT₃ tienen diferentes distribuciones anatómicas que son importantes para el efecto que ejerce cada receptor sobre el dolor primario aferente y central (105). Muchos de los receptores 5-HT y los inhibidores de recaptación de serotonina han sido usados para el tratamiento de bastantes síndromes del dolor. Los receptores específicos para serotonina están divididos en varios subtipos: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, y 5-

HT_{1D}. Los diferentes tipos de receptores 5-HT llegan a desempeñar diferentes funciones en el dolor como son la regulación (103).

Receptores 5-HT₁

Estos receptores son activados por la capacidad de respuesta nociceptiva, normalmente son medidos en estudios de pruebas de comportamiento con la ayuda de un estímulo, como lo serían las pruebas de movimiento de cola, placa caliente induciendo una sensibilidad o efectos nociceptivos de capacidad de respuesta. Diversos estudios como el realizado en 1993 (103) indica que la estimulación del receptor 5-HT₁ inhibe la transmisión de información nociceptiva a nivel espinal. Por lo tanto los receptores de subtipo 5-HT₁ de médula espinal llegan a inhibir la transmisión nociceptiva (103). Este receptor corresponde a algunos receptores “D” y sitios de unión 5-HT₁ dividiéndose también en diferentes subtipos como: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} (antes 5-HT_{1Db}) y 5-HT_{1D} acoplados negativamente a la adenilato ciclasa (106).

Receptores 5-HT₂

Estos receptores se han sugerido en múltiples ocasiones que aumentan la transmisión del estímulo nociceptivo a nivel espinal e inclusive el efecto de este receptor pueda estar mediado en la transmisión y liberación de SP de terminales presinápticas. Sus subtipos funcionales llegan a ser 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}; estos están acoplados positivamente a la fosfolipasa C (106).

Receptores 5-HT₃

Estos receptores parecen desempeñar un papel en la transmisión de la información nociceptiva a nivel periférico. Recientemente se han proporcionado datos de acuerdo a estos, donde indican que los receptores 5-HT₃ que se encuentra ubicados en la médula espinal pueden mediar la antinocicepción (103). Los receptores 5-HT₃ llevan a un rápido aumento de la concentración de Calcio induciendo la movilización de sus reservas y la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos como glutamato, colecistoquinina, acetilcolina, GABA, sustancia P y serotonina. La serotonina contribuye a la excitación de los axones nociceptivos activando los receptores 5-HT₃. Estos receptores reducen la nocicepción aguda inducida por carragenina, serotonina o formalina, se ha encontrado que el bloqueo de estos receptores resulte útil en el dolor inflamatorio (107).

Este receptor equivale a los neurotrópicos “M” es el único receptor que forma parte del canal de Na⁺ y K⁻ por lo que activa de manera directa a los segundos mensajeros (106).

Receptor 5-HT₄

Fue el primero en caracterizarse en el sistema nervioso central, su perfil farmacológico es distinto al de los receptores 5-HT₆ y 5-HT₇ con bastantes efectos fisiológicos de activación (108). está acoplado con efecto positivo sobre la adenilato ciclasa (106).

Receptor 5-HT₅

Se han encontrado en ratones dos subtipos de este receptor el 5-HT_{5A} y el 5-HT_{5B} sus vías de transducción aún no se han establecido del todo (109) el cual incluye los subtipos 5-HT_{5A} (acoplado de preferencia a proteínas Gi/o, también podría acoplarse a canales del K⁺. acoplado a la adenilato ciclasa de manera negativa (106).

Receptor 5-HT₆

Están presentes en las fibras aferentes primarias así como también se encuentra implícito en la transmisión nociceptiva (105). se acopla con efecto positivo sobre el adenilato ciclasa (106).

Receptor 5-HT₇

Estos receptores se encuentran distribuidos a través del sistema nervioso central, encontrándolo en mayor magnitud en el tálamo, corteza, hipocampo y núcleo de rafe dorsal. Es capaz de prevenir y revertir la alodinia e hiperalgesia mecánicas secundarias crónicas se acopla con efecto positivo sobre el adenilato ciclasa (106).

2.4.3 LA SEROTONINA EN EL DOLOR Y LA ANALGESIA

En los últimos años ha sido muy estudiada la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) ya que tiene un papel muy relevante en el sistema neurotransmisor (100). La vía serotoninérgica ha sido considerada como el sistema primario de modulación del dolor. La serotonina (5-HT) produce efectos antinociceptivos tanto esta como la noradrenalina se han visto implicadas en la modulación de los mecanismos analgésicos endógenos a través de vías inhibitorias del dolor en cerebro y médula espinal. Cuando existe un desequilibrio entre estos mecanismos inhibitorios contribuyen a lo que se conoce como “sensibilización central” y la “hiperexcitabilidad” en vías de transmisión del dolor supra espinal y espinal lo cual da lugar al dolor persistente (97).

La serotonina se encuentra en grandes concentraciones en células entero-cromafines de la mucosa gastrointestinal, en nivel cerebro y las plaquetas su acción se ve regulada a través de receptores específicos donde se les liga a diversas funciones entre ellas el dolor. A la serotonina son asociados al menos dos acciones importantes: efecto modulador a nivel del sistema nervioso central y un efecto alogénico en nervios periféricos (100).

A nivel central la serotonina potencia la analgesia debida a endorfinas actuando como inhibidor del dolor en médula. Produce hiperalgesia sobre una acción directa en los receptores 1A (5-HT_{1A}) y participa también en la mediación del dolor espontáneo de tejidos periféricos inflamados conocido también como mialgia (99). Hay evidencias que apoyan el efecto alogénico de la serotonina a través de los receptores cutáneos 5HT. Al producirse el daño local es liberada la serotonina desde los mastocitos y plaquetas produciendo dolor transitorio y ligero por activación de las neuronas aferentes, de igual manera se sensibilizan también los nociceptores 5HT a nivel visceral (100).

El sistema nervioso central es el encargado de modular y controlar el paso de la información nociceptiva a través de los axones descendentes que modulan, facilitan y atenúan la señal nociceptiva dependiente a la importancia biológica requerida. La modulación central de la aferencia nociceptiva es realizada por el tracto de fibras descendentes serotoninérgicas que estimulan interneuronas con capacidad de inhibir la transmisión del dolor (100). La base del tratamiento del dolor crónico está basada en bloquear al neurotransmisor y vías excitatorias como lo son glutamato, sustancia P, CGRP, péptidos, canales de calcio. Otra de las vías importantes para el tratamiento de dolor crónico sería potenciar las vías inhibitorias del dolor como lo son Serotonina, noradrenalina, GABA, glicina, opioides y endocannabinoides.

2.5 PSORIASIS Y DOLOR

Si bien los signos físicos han sido el centro de la mayoría de las investigaciones sobre psoriasis, existe un interés creciente en la experiencia de los pacientes con los síntomas sensoriales (110). El progreso y reconocimiento de la calidad de vida y la investigación sobre el manejo de los síntomas, ha llevado a la aceptación de la percepción y autoinforme de los pacientes como el estándar de oro para estudiar los síntomas propios de la enfermedad. De hecho, los estudios de calidad de vida han demostrado que más del 90% de los pacientes con psoriasis informa síntomas físicos de la piel, siendo el dolor uno de los más limitantes.

La prevalencia del dolor en la piel manifestado por la psoriasis así como el mecanismo molecular responsable de ocasionar dolor en la psoriasis aún siguen sin estar claros (3). Algunos pacientes describen sentir un dolor, que causa picor y puede ser caliente/ardiente con calambres y pulsante (4). En varios estudios mediante un cuestionario los pacientes indicaban que experimentaban dolor. El picor se presentaba en aproximadamente el 60-90% de los adultos con psoriasis manifestando que en compañía de este síntoma también existía dolor, ambos síntomas reducen significativamente la calidad de vida del paciente (111).

En una encuesta sobre enfermedades de la piel en la práctica general, 25% de los pacientes con psoriasis informaron sentir dolor (112). Otro estudio enfocado en el análisis de la calidad de vida encontró que los pacientes con psoriasis presentan dolor en forma comparable a las de los pacientes con problemas cardíacos y diabetes (113). Además, los pacientes con psoriasis que eran mujeres, mayores (114) o tenían menos educación, comorbilidades crónicas, psoriasis más grave y psoriasis de mayor duración reportaron sentir más dolor (115). En un estudio ulterior exploratorio, descriptivo y transversal con 139 pacientes se investigó la prevalencia y las características del dolor en la psoriasis. Los resultados mostraron que el 42.6% de los pacientes sentían dolor, mientras que el 36.7% refirió molestias en la piel. La puntuación de intensidad de los síntomas (escala de calificación numérica de 0 a 10) fue 4.4 para dolor y 3.5 para malestar. Los síntomas fueron descritos como desagradables, causando sensibilidad, picazón, calor y ardor. Además, los pacientes refirieron presentar problemas de sueño, la intensidad de los síntomas fue correlacionada con una mayor severidad de la enfermedad (116). En otro estudio realizado con 100 pacientes con psoriasis se determinó que el 18 % cursaban con dolor (111). Dado que el término "dolor" es un término amplio y elusivo que se utiliza para describir una variedad de situaciones físicas incómodas ligadas a la enfermedad no resulta tan sencillo estimar con precisión el número de individuos aquejados con este síntoma en la psoriasis. A pesar de la carga que representa el dolor cutáneo, su naturaleza muy subjetiva e inespecífica hace que sea un desafío medirlo y abordarlo adecuadamente.

Unos pocos estudios han tenido como objetivo explicar los mecanismos que subyacen al dolor cutáneo en la psoriasis, siendo la máxima relevancia de estas investigaciones generar terapias avanzadas que se dirijan a tratar este síntoma. Clásicamente, el dolor experimentado en la piel se clasifica como neuropático o inflamatorio. El dolor inflamatorio, que puede describirse como agudo, doloroso y de carácter pulsátil que se debe a la

inflamación y al daño tisular local que provocan una actividad aberrante de las vías neurales (117). En contraste, el dolor neuropático es causado por daño a los nervios y se manifiesta como hiperalgesia y alodinia (9). En los últimos años, se ha especulado y comprobado que la psoriasis se caracteriza por la presencia de una inflamación neurogénica subyacente que genera una forma de dolor nociceptivo con una base tanto inmunológica como neurológica. Este mecanismo involucra a los nociceptores aferentes periféricos que liberan neuropéptidos que regulan la desgranulación de los mastocitos dérmicos para generar una respuesta inmune innata (118).

Los primeros estudios que sugirieron la participación de este mecanismo en la psoriasis encontraron niveles elevados de sustancia P en las fibras nerviosas epidérmicas de las lesiones psoriásicas, un neuropéptido que juega un papel clave en la transmisión sináptica del dolor (119). También se han reportado niveles elevados de péptido intestinal vasoactivo (VIP), en las placas psoriásicas (120). El factor de crecimiento nervioso neurotrofina (NGF), que se sabe que es liberado por las neuronas para su supervivencia y mantenimiento, también se ha encontrado sobreexpresado en la piel psoriásica inflamada (121).

La evidencia más reciente ha intentado explicar el mecanismo de inflamación neurogénica en la psoriasis. La liberación de neuropéptidos por las fibras nerviosas cutáneas está mediada por proteasas, incluidas la quimasa y la triptasa, de los mastocitos dérmicos. Se ha descubierto que la quimasa se inactiva parcialmente durante el desarrollo de placas psoriásicas, lo que conduce a una disminución de inactivación de la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo liberados a partir de los nervios cutáneos. La sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo se une a los receptores de neuroquinina-1 en los mastocitos para inducir la degranulación y la liberación de productos proinflamatorios (22). Por otro lado, la triptasa está sobre-expresada en la piel psoriásica e induce la activación del receptor 2 activado por proteínasa (PAR2), lo que conduce a una mayor activación de los mastocitos a través de la estimulación paracrina y autocrina (22). La activación de PAR2 señala hacia la sensibilización de los canales del potencial receptor transitorio (TRP) presentes tanto en los mastocitos dérmicos como en las fibras cutáneas que contiene a la sustancia P(122) lo que conduciría a un incremento de la liberación de la sustancia P y al dolor (22).

En el contexto de la respuesta inmune adaptativa, la psoriasis se ha caracterizado históricamente como una enfermedad mediada por Th1. Esto se debe a que se ha descubierto que los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF), interferón gamma (IFN- γ) e interleucina-12 (IL-12), que son citocinas proinflamatorias, están elevados tanto en las

lesiones cutáneas como en las de la piel y sangre periférica de pacientes con psoriasis (123). Sin embargo, más recientemente, también se han descubierto el papel etiopatogénico de los linfocitos Th17 y citocinas relacionadas en la enfermedad. Las células cutáneas Th17 son desarrolladas y mantenidas por la IL-23 que se produce por las células dendríticas dérmicas. Un estudio, que utilizó un modelo de psoriasis inducida por imiquimod en ratón, encontró que una gran proporción de neuronas sensoriales nociceptivas muy cerca de las células dendríticas dérmicas productoras de IL-23. La ablación de estos nociceptores condujo a un fallo en la producción de IL-23 y la consiguiente disminución del reclutamiento de citocinas y células inflamatorias en la piel tratada con imiquimod (124), lo que sugiere que la inflamación inducida por IL-23 puede estar asociada con sensaciones cutáneas nociceptivas.

En conclusión, la literatura nos proporciona una información limitada acerca de los mecanismos involucrados en el dolor en la psoriasis, por lo que otras investigaciones deben realizarse para comprender mejor los mecanismos patogénicos involucrados e identificar posibles mediadores que conlleven al desarrollo de nuevas terapias para controlar las sensaciones de dolor en la piel de los pacientes aquejados.

2.5.1 IMPACTO DEL DOLOR EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON PSORIASIS

Para los pacientes con psoriasis, la reducción del dolor cutáneo es una de las cualidades más deseables para el manejo exitoso de la enfermedad. En un estudio, la reducción de la sensación de ardor y dolor en la piel fueron objetivos importantes del tratamiento en el 70.6% y el 60.6% de los pacientes, respectivamente (125). Además, los pacientes que se clasifican a sí mismos con psoriasis moderada a grave reportan significativamente más dolor, ardor, escozor, dolor, e irritación que aquellos que se auto-categorizan con psoriasis leve (126).

Un análisis retrospectivo de una base de datos encontró que los pacientes con psoriasis que informan más sensaciones de irritación, ardor y escozor tienen una mayor superficie corporal (BSA) afectada con la enfermedad. En cambio, los pacientes sin dolor cutáneo tenían en promedio un 8% de afectación del BSA, mientras que aquellos con dolor moderado a severo tenían un 15% de afectación de BSA (126). También se ha demostrado que la afectación de áreas corporales pequeñas pero sensibles, específicamente el cuero cabelludo, las regiones acrales y los genitales, también pueden provocar dolor y deterioro más subjetivos. Por ejemplo, los pacientes con psoriasis palmoplantar experimentan más

dolor, ardor e irritación que los pacientes con una participación mucho mayor superficie corporal afectada con la psoriasis (127). Otras poblaciones con mayor incidencia de dolor cutáneo son las mujeres (127) y los pacientes menores de 41 años (126). Además, los pacientes con títulos universitarios o superiores tienen más probabilidades de autoinformar que tienen psoriasis leve en lugar de moderada o grave (126), lo que puede implicar que el nivel educacional impacta en la percepción y la tolerancia hacia el dolor cutáneo.

Los pacientes con psoriasis experimentan una reducción en la calidad de vida comparable a la experimentada en otros trastornos crónicos como la diabetes y la cardiopatía isquémica (128). La literatura que analiza el efecto del dolor psoriásico sobre el deterioro de la calidad de vida no diferencia claramente el dolor cutáneo de otras formas de dolor. No obstante, los estudios que hacen la distinción apoyan que el dolor cutáneo genera una carga significativa. Los pacientes con psoriasis con dolor cutáneo tienen una mayor interferencia con el estado de ánimo, el sueño, la actividad física y las relaciones interpersonales en comparación con los que no presentan este tipo de dolor (124)(126). De hecho, la alteración del sueño media parcialmente la relación entre el dolor cutáneo y la calidad de vida relacionada con la salud. La productividad laboral también disminuye en pacientes con síntomas de dolor cutáneo, así como el tiempo efectivo de trabajo conllevando al deterioro de la actividad laboral y al ausentismo en relación directa con la gravedad del dolor (126).

Aunque el dolor cutáneo se reporta con menos frecuencia que la comezón y la descamación por personas con psoriasis, es el síntoma que presenta la asociación más fuerte con afecciones psiquiátricas en pacientes con psoriasis (126). Los pacientes con dolor cutáneo leve poseen unas tasas más altas de depresión y ansiedad comórbidas en comparación con aquellos sin dolor cutáneo. Además, los pacientes con psoriasis y depresión comórbida informan síntomas del espectro de dolor más severos, como dolor, ardor, dolor y sensibilidad, que los que no padecen dolor (129). Aunque tanto el dolor cutáneo como la angustia psicológica se correlacionan con una calidad de vida deteriorada, se ha encontrado que las asociaciones son independientes; y se ha demostrado que el dolor de piel no causa angustia mental con impacto en la calidad de vida (130). Más bien, la angustia psicológica que se deriva de otros síntomas físicos relacionados con la psoriasis, así como los aspectos sociales y emocionales de la enfermedad, pueden exacerbar el dolor cutáneo. Además, los pacientes con psoriasis con dolor cutáneo moderado y severo tienen mayor probabilidad de comorbilidades fisiológicas, particularmente hiperlipidemia, hipertensión, diabetes y artritis psoriásica (126)(131).

En resumen, el dolor es uno de los síntomas menos analizados en estudios clínicos de psoriasis, pero parece ser que es uno de los más correlacionados con la presencia de comorbilidades como la depresión y decremento de la calidad de vida de los pacientes aquejados con esta enfermedad.

2.6 SISTEMA SEROTONINÉRGICO Y PSORIASIS

El papel exacto de la serotonina en la psoriasis falta por ser determinado, sin embargo, algunos hallazgos sugieren que esta desempeñaría un papel en su patogénesis. Se ha documentado que los niveles de serotonina están disminuidos en el suero de los pacientes con psoriasis vs el de pacientes sanos (102.68 ± 25.44 frente a 154.17 ± 20.90 ; $p < 0,001$), y que estos niveles correlacionan negativamente en forma significativa con el estrés evidenciado por estos individuos (132) ($r = -0.366$; $p = 0.016$). Otros estudios han descrito que la disminución de la serotonina provocaría un aumento en la producción de mediadores inflamatorios como TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8 que llevarán a cabo la activación del factor nuclear Kappa B e inducirán la activación de los queratinocitos, desencadenado su hiperproliferación y el empeoramiento de los síntomas de la psoriasis. Además de esto se ha demostrado que el uso de antidepresivos del tipo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina puede ser beneficioso en el tratamiento de la psoriasis (133), asociándose con una menor necesidad de tratamiento sistémico para el manejo terapéutico de la enfermedad.

A nivel cutáneo la serotonina se expresa en las capas de células suprabasales en el 26.3% de las lesiones psoriásicas positivas y en las capas basal y suprabasal en el 68.4% de los casos positivos. La inmunorreactividad suprabasal podría relacionarse con un papel activo en la diferenciación de queratinocitos, lo que se suma a su papel conocido en la proliferación (134). Investigación adicional utilizando métodos inmunohistoquímicos han demostrado que existe una expresión diferencial de los receptores de la serotonina en las estructuras epiteliales y anexas de la piel psoriásica en comparación con la piel normal, con menos receptores 5-HT_{1A} y más receptores 5-HT_{2A} que se expresan en las células cutáneas psoriásicas (27). Se sabe que el receptor 5-HT_{1A} está implicado en la inhibición de la inflamación, mientras que los receptores de tipo 2 han demostrado estar implicados en el reclutamiento mediado por serotonina de linfocitos T CD4 + a focos inflamatorios, siendo proinflamatorios (28). Más recientemente, Morita et al. han demostrado que el receptor 5-HT₇, presente en la piel, también es un mediador clave del prurito agudo y crónico (30). Además, se ha reportado que el receptor 5-HT₃ parece mediar la respuesta al prurito debido

a la inyección intradérmica de 5-HT (135). Estos resultados sugieren que estos receptores pudieran ser posibles dianas para la terapéutica antiinflamatoria en la psoriasis (27).

En la piel psoriásica se ha reportado una mayor expresión de la proteína transportadora de serotonina (SERT) en comparación con la piel psoriásica no lesionada y la piel normal. En la dermis psoriásica son mayoritariamente los mastocitos y los linfocitos los que tienen la mayor expresión de SERT (136)(137). Los transportadores de serotonina son proteínas integrales de membrana capaces de recaptar este neurotransmisor desde el espacio sináptico hacia el interior de las células. Este fenómeno celular, se relaciona con casos de cuadros depresivos y variados trastornos neurológicos. En la psoriasis se ha observado una correlación positiva entre el número de células dendríticas positivas para SERT en la epidermis de la piel psoriásica afectada, el nivel de severidad de la enfermedad (136) y el estrés crónico de los pacientes. Estos resultados refuerzan la teoría de que el sistema serotoninérgico puede estar involucrado en la inflamación crónica evidente en la piel psoriásica, aunque otros estudios se requieren para dilucidar con mayor exactitud el papel de la serotonina en la inflamación y su interacción con otros componentes del sistema inmune.

3. JUSTIFICACIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica incurable que cursa con dolor en el 42% de los pacientes, impactando negativamente en su calidad de vida. En los últimos años se ha postulado que esta enfermedad se caracteriza por la presencia de una inflamación neurogénica subyacente que genera una forma de dolor inflamatorio con una base tanto inmunológica como neurológica que no está bien comprendida. La serotonina es un mediador clave en la modulación del dolor y en la psoriasis parece que estaría involucrada en la producción de mediadores inflamatorios, la hiperproliferación de los queratinocitos y el agravamiento de los síntomas de la enfermedad, aunque su papel en el dolor en conexión con su acción sobre sus receptores es desconocido. El modelo de psoriasis inducida por imiquimod ha sido uno de los más empleados en los últimos años para dilucidar la importancia de mediadores involucrados la patogénesis de la enfermedad, y podría ser utilizado como una herramienta para estudiar el dolor en la psoriasis y su relación con el sistema serotoninérgico, aspecto que hasta el momento no ha sido analizado en la literatura científica. Dado que el receptor 5-HT_{1A} está disminuido en la piel psoriásica y posee un papel en la disminución de la inflamación, se analizó la acción de un agonista de este receptor sobre el dolor en el modelo de psoriasis inducida con imiquimod con vistas a identificarlo como una posible diana terapéutica para modular este síntoma en pacientes aquejados con psoriasis.

4. HIPÓTESIS

La dermatitis psoriasiforme generada por la aplicación de imiquimod tópico en ratones causa alodinia e hiperalgesia secundarias y disminución de la concentración sérica de serotonina, modulable por agentes antiinflamatorios y el uso de un agonista sobre el receptor 5-HT_{1A}.

5. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el desarrollo y mantenimiento de alodinia e hiperalgesia mecánicas secundarias en un modelo de psoriasis inducida por imiquimod y estudiar su modulación por agentes antiinflamatorios, serotonina y un agonista selectivo sobre el receptor 5-HT_{1A}.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar el establecimiento del fenotipo psoriásico a nivel macroscópico e histopatológico en un modelo murino de psoriasis inducida con imiquimod (IMQ).

Determinar la presencia de alodinia e hiperalgesia en este modelo.

Determinar la concentración sérica de la serotonina.

Determinar si la nocicepción inducida por el imiquimod puede ser modulada por el tratamiento con agentes antiinflamatorios y un agonista del receptor 5-HT_{1A}.

7. METODOLOGÍA

En este estudio se utilizaron ratones macho de la cepa C57BL/6 de 9 a 11 semanas de edad (en un rango de peso de 25-30 g) provenientes del Bioterio del Instituto de Neurobiología de la UNAM, Querétaro. Los animales tuvieron acceso libre a alimento y agua antes de los experimentos. Todos los experimentos siguieron las regulaciones del IASP (*International Association for the Study of Pain*) (138) y se llevaron a cabo siguiendo la guía de los Institutos Nacionales de Salud para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (NIH Publication No.80-23, revisada en 1996) (139) y la normativa mexicana sobre el uso de animales de experimentación (NOM-062-ZOO-1999-220801) (140). Los experimentos se realizaron con la aprobación de la coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana (CIC/UMSNH 15-2019).

7.1 INDUCCIÓN DE LA PSORIASIS Y DETERMINACIÓN DEL PASI

Los animales de los grupos experimentales fueron tratados con crema que contiene un 5% IMQ (3.125 mg) (Aldara®) (Meda AB, Solna, Suecia), mientras que el grupo control fue tratado con vaselina (5 mg) en su espalda afeitada cada 24 horas durante 7 días consecutivos como se describió previamente (15). Para evaluar la gravedad de las lesiones cutáneas inducidas por IMQ, se utilizó una puntuación modificada basada en el índice de psoriasis y el índice de gravedad (PASI) teniendo en cuenta los siguientes criterios de eritema, escala y grosor de la piel evaluados de manera independiente: 0 = ninguno; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = grave; 4 = extremadamente grave. Se cuantificó una puntuación PASI acumulativa (eritema más escala más engrosamiento) según una calculadora (www.pasi.corti.li) que sirvió como una medida de la gravedad de las lesiones de psoriasis inducidas por IMQ (18).

7.2 HISTOLOGÍA

Después del tratamiento con IMQ, los ratones fueron anestesiados mediante el uso de pentobarbital sódico (PiSA, Hidalgo, México) a 75 ml/Kg. Las pieles dorsales fueron incubadas con 4% de formaldehído (Hycel, Zapopan, México) en una solución amortiguada de fosfatos (PBS). Las pieles obtenidas del ratón fueron deshidratadas con una serie de solventes como etanol calificado, aclarado en dimetil benceno, e incrustado en parafina (Leica Biosystems, Nussloch, Alemania). Se cortaron secciones (5 µm) y fueron desparafinadas con inmersión en dimetil benceno y rehidratadas. La tinción de hematoxilina y eosina (H&E) se realizó de acuerdo con los protocolos estándar (141).

7.3 EVALUACIÓN DE LA ALODINIA E HIPERALGESIA

Los ratones del grupo control y los que recibieron IMQ fueron colocados en una malla metálica elevada para tener acceso libre a las plantas de sus patas traseras (141;142). Los cursos temporales de sensibilización inducida por IMQ se construyeron evaluando el comportamiento en los días 0, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18 y 21 después de la administración de IMQ. Sin embargo, para experimentos posteriores, el comportamiento se evaluó el séptimo día porque, en este momento, el comportamiento nociceptivo de la alodinia y la hiperalgesia ya estaba establecido y no se observaban variaciones (144). Esta evaluación se llevó a cabo en ambas patas traseras (145).

La frecuencia de retirada de pata se determinó sobre la estimulación con filamentos de von Frey. Los animales fueron colocados en cajas acrílicas en una malla metálica elevada durante unos 30 minutos para permitirles acostumbrarse al entorno de pruebas. Se utilizaron dos filamentos von Frey, uno de ellos ejerciendo una fuerza de 10 mN (1 g) y el otro con una fuerza de 250 mN (26 g) (Stoelting Co., Wood Dale, IL, USA). Se realizaron tres rondas de 10 estimulaciones cada una con cada filamento en la base del tercer dedo de la superficie plantar del ratón para obtener un promedio del número de respuestas de retirada de patas (145). Se sabe que la fuerza de 10 mN no activa los nociceptores de la piel (146); por lo tanto, en condiciones normales, se considera un estímulo inofensivo. En consecuencia, una respuesta a este filamento se consideró un indicador de alodinia, mientras que la fuerza de 250 mN activa nociceptores cutáneos y en animales de control, se consideró un estímulo nocivo. Una mayor respuesta a este estímulo indicó hiperalgesia (146). Así, la respuesta positiva (retirada de patas) a los filamentos de 10 y 250 mN en el sitio alejado del sitio donde se administró el IMQ fue interpretada como alodinia e hiperalgesia mecánicas secundarias.

7.4 EVALUACIÓN DE LA ALODINIA E HIPERALGESIA CON TRATAMIENTO ANTINFLAMATORIO

Para saber si el tratamiento con moléculas antiinflamatorias que tienen diferentes mecanismos de acción podría modular la alodinia y la hiperalgesia en psoriasis inducida por IMQ, varios compuestos fueron administrados 30 minutos antes de la administración de IMQ, durante 7 días: Ketorolaco (un AINE) 15 mg/kg i.p. (146; 147; 148), Compuesto 48/80, 10 mg/kg s.c. (un degranulador de mastocitos) (7;149) y Adalimumab (un anticuerpo antagonista TNF- α) 10 mg/kg i.p. (150; 151; 152) o su vehículo (buffer PBS). Más tarde,

fueron probados con filamentos von Frey para evaluar la alodinia mecánica secundaria y la hiperalgesia inducida por IMQ como se describió anteriormente.

7.5 DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE SEROTONINA EN SUERO

Como la serotonina está implicada en el procesamiento del dolor y la modulación, sus concentraciones se determinaron en el suero de los animales del grupo control y fueron comparadas con los de los grupos tratados con IMQ y con el compuesto 48/80. Los niveles de serotonina se midieron con un kit ELISA competitivo disponible comercialmente (MyBioSource, San Diego, CA, EE.UU.), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Todas las muestras se ejecutaron en duplicados.

7.6 EVALUACIÓN DE LA ALODINIA E HIPERALGESIA DESPUÉS DE TRATAMIENTO CON UN AGONISTA ESPECÍFICO SOBRE 5-HT_{1A}

Para evaluar el posible papel del receptor 5-HT_{1A} en el desarrollo y mantenimiento de alodinia e hiperalgesia secundaria de larga duración en la psoriasis inducida por IMQ, se administró un agonista completo selectivo de receptor 5-HT_{1A}, el hidrobromuro de (2R)-(+)-8-Hydroxy-2-(di-n-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT, Abcam, Cambridge, MA, EE.UU.) se administró a 1 mg/kg i.p.(154)(155)(156) 30 minutos antes de la administración de IMQ durante 7 días. Después de este tiempo, la alodinia e hiperalgesia fueron evaluadas como se describió anteriormente en los días 0, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18 y 21 posteriores a la administración.

8. RESULTADOS

8.1 ESTRUCTURA DE LA PIEL Y DETERMINACIÓN DEL NIVEL DE SEVERIDAD DE LA PSORIASIS

La Figura 16 muestra la apariencia de la piel de los ratones tratados con IMQ en comparación con el control. Después de aproximadamente tres días posteriores a la administración, los ratones que recibieron IMQ muestran lesiones cutáneas caracterizadas por inflamación, descamación y enrojecimiento. Estas lesiones fueron similares a las descritas para los casos de psoriasis. Por el contrario, en el grupo de control, no se detectaron lesiones visibles en la piel como se muestra en las fotografías (Figura 16).

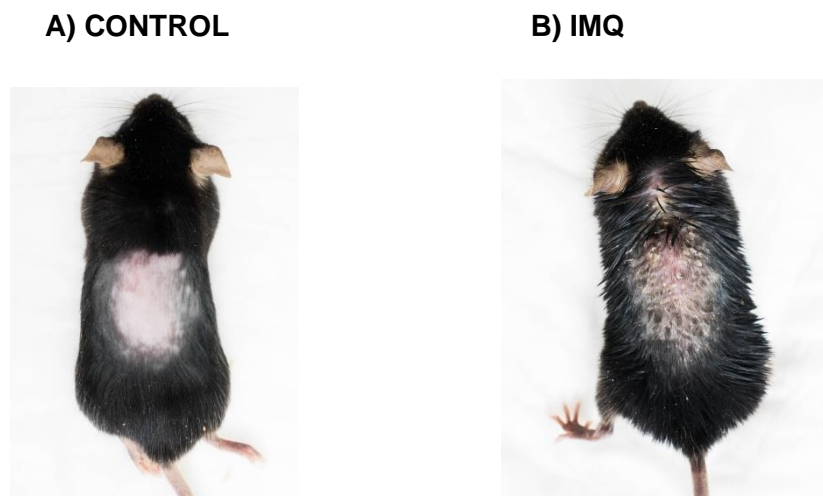


Figura 16. Presentación fenotípica de las pieles en ratones control y tratados con Imiquimod (IMQ). *Piel similar a la psoriasis inducida por IMQ. Los ratones C57BL/6 fueron tratados diariamente con IMQ o vaselina todos los días durante 7 días en su piel de espalda afeitada. A) Piel normal, B) Piel con eritema, grosor y escamas, características de la psoriasis. La foto fue tomada el día 6 post-administración. No se observó el desarrollo de ninguna enfermedad dermatológica en el grupo de control.*

El curso temporal de la evaluación de la puntuación PASI con respecto a la presencia de eritema, grosor y escamas se presenta en las Figura 17 A, B y C respectivamente, mientras que la puntuación acumulada se muestra en la Figura 17 D. Las diferencias estadísticamente significativas en el eritema se pueden observar desde el tercer día después de la primera aplicación, mientras que el grosor y las escalas fueron más

pronunciados desde el cuarto día de aplicación. La evaluación del PASI al final del tratamiento demostró que los ratones desarrollaron una psoriasis moderada.

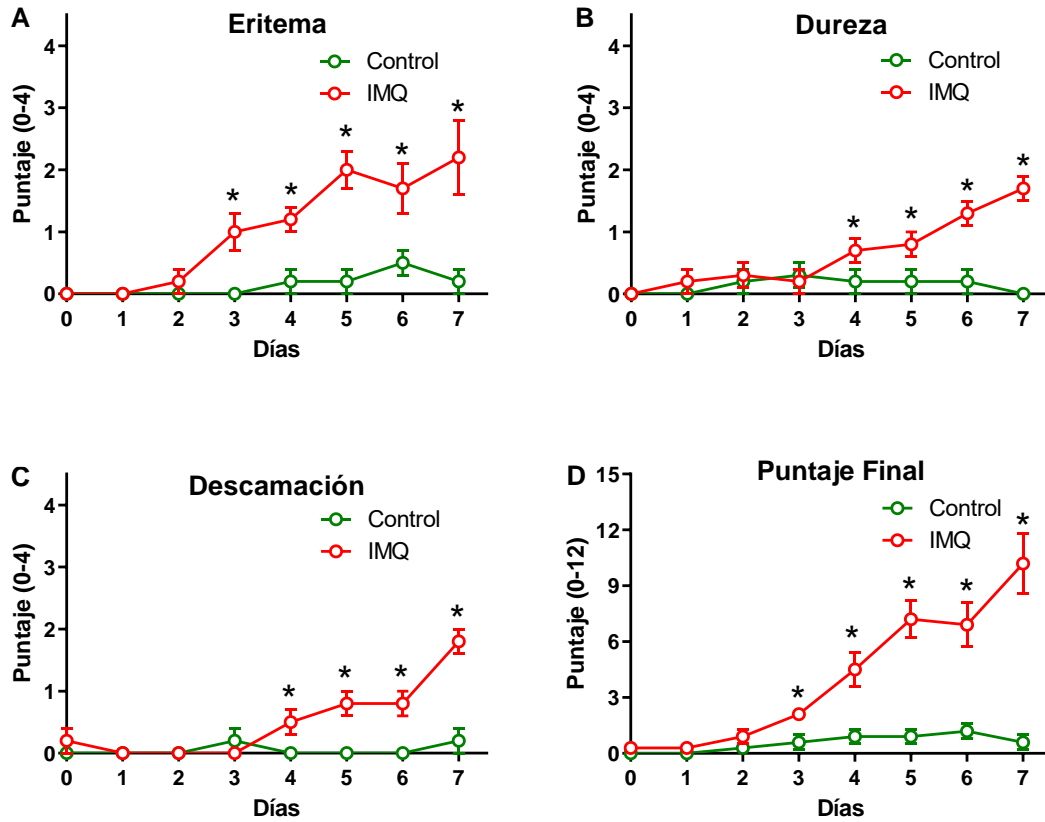


FIGURA 17. Registro acumulado de la gravedad de las lesiones similares a la psoriasis inducida por IMQ en términos de eritema, grosor y descamación de acuerdo con la puntuación PASI. Cada punto representa la media \pm error estándar (media \pm SEM) de experimentos *in vivo* en 6 ratones por grupo de tratamiento, * $p < 0,05$ (prueba *T* emparejada) se consideró estadísticamente significativo.

8.2 ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO

La Figura 18 muestra el análisis histológico de la piel desde el control y los ratones tratados con IMQ. La piel normal muestra una apariencia normal del estrato corneo, epidermis viable, dermis y glándulas sebáceas y sudoríparas, con ausencia de leucocitos polimorfonucleares (Figura 18 A). En contraste, la piel tratada con IMQ presenta rasgos histopatológicos asociados con lesiones psoriásicas, caracterizado por el engrosamiento del estrato córneo (hiperqueratosis); paraqueratosis caracterizado por la presencia de un núcleo en los

corneocitos; acantosis debida a hiperplasia epidérmica; elongación de papilas dérmicas, un mayor número de vasos sanguíneos en la dermis y en pústulas espingoformes de Kogoj caracterizadas por una infiltración inflamatoria que consiste en abundantes leucocitos polimorfonucleares. (Figura 18 B).

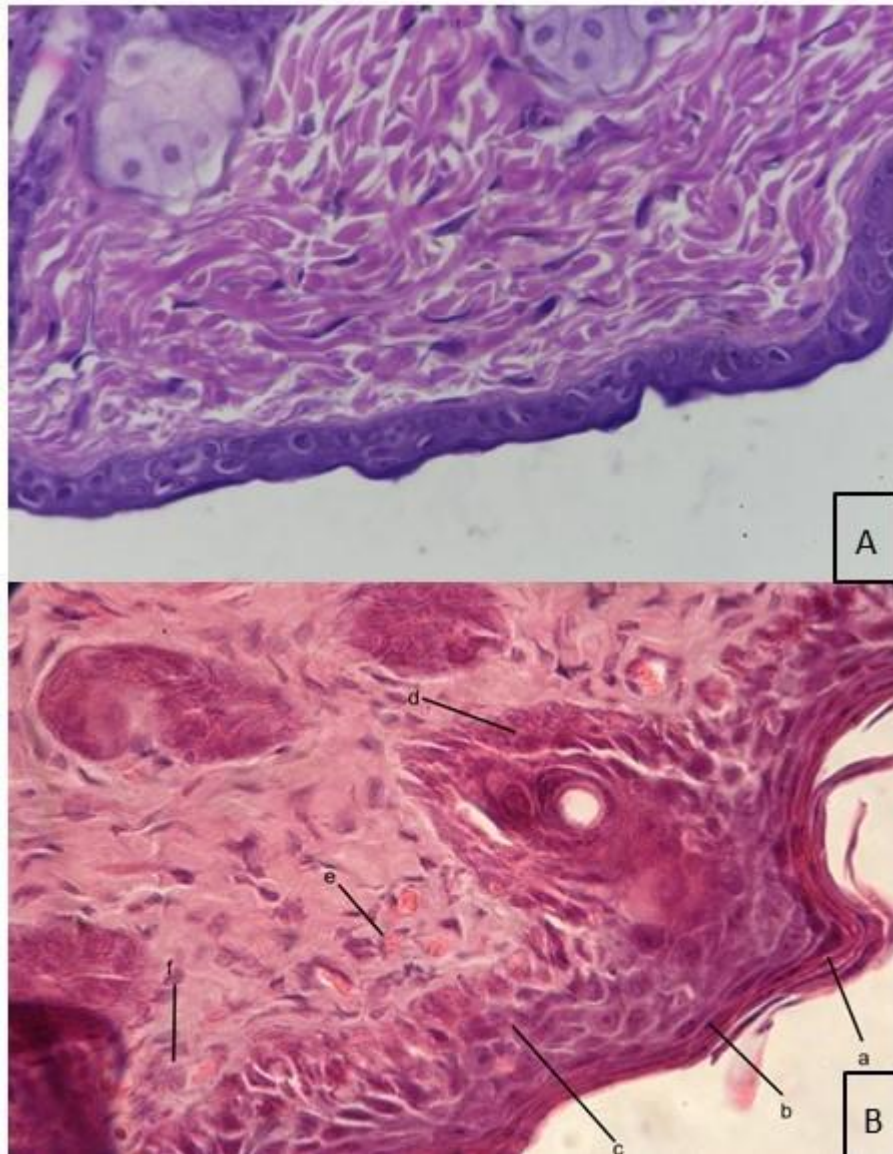


Figura 18. Secciones histológicas de la piel normal (A) y psoriásica (B). H&E. (Magnificación 40 X). *En comparación con la piel normal (A), los ratones que recibieron la administración tópica de IMQ (B) mostraron características similares a la psoriasis como: a) Hiperqueratosis; (b) paraqueratosis; c) acantosis; (d) elongación de papilas dérmicas, (e) aumento del número de vasos sanguíneos dérmicos, y f) pústulas espongiiformes de Kogoj.*

8.3 EVALUACIÓN DE LA ALODINIA E HIPERALGESIA

La evaluación de la alodinia y la hiperalgesia mecánica secundaria tanto en los controles como en ratones tratados con IMQ se presenta en la Figura 19. Un aumento bilateral de las respuestas de retirada de patas a la aplicación de filamentos von Frey (10 y 250 mN) fue estadísticamente significativo a partir del tercer día en que los ratones recibieron IMQ y duró al menos 21 días (* $p < 0.05$) después de la administración del IMQ (5%). Considerando que el IMQ se administró en la parte posterior de la región dorsal en los animales, mientras que los signos de comportamiento nociceptivo se determinaban en las patas izquierda y derecha, los comportamientos evocados se consideraron secundarios. Las diferencias entre grupos en el curso temporal de la alodinia y la hiperalgesia secundaria se consideraron estadísticamente significativas (* $p < 0.05$).

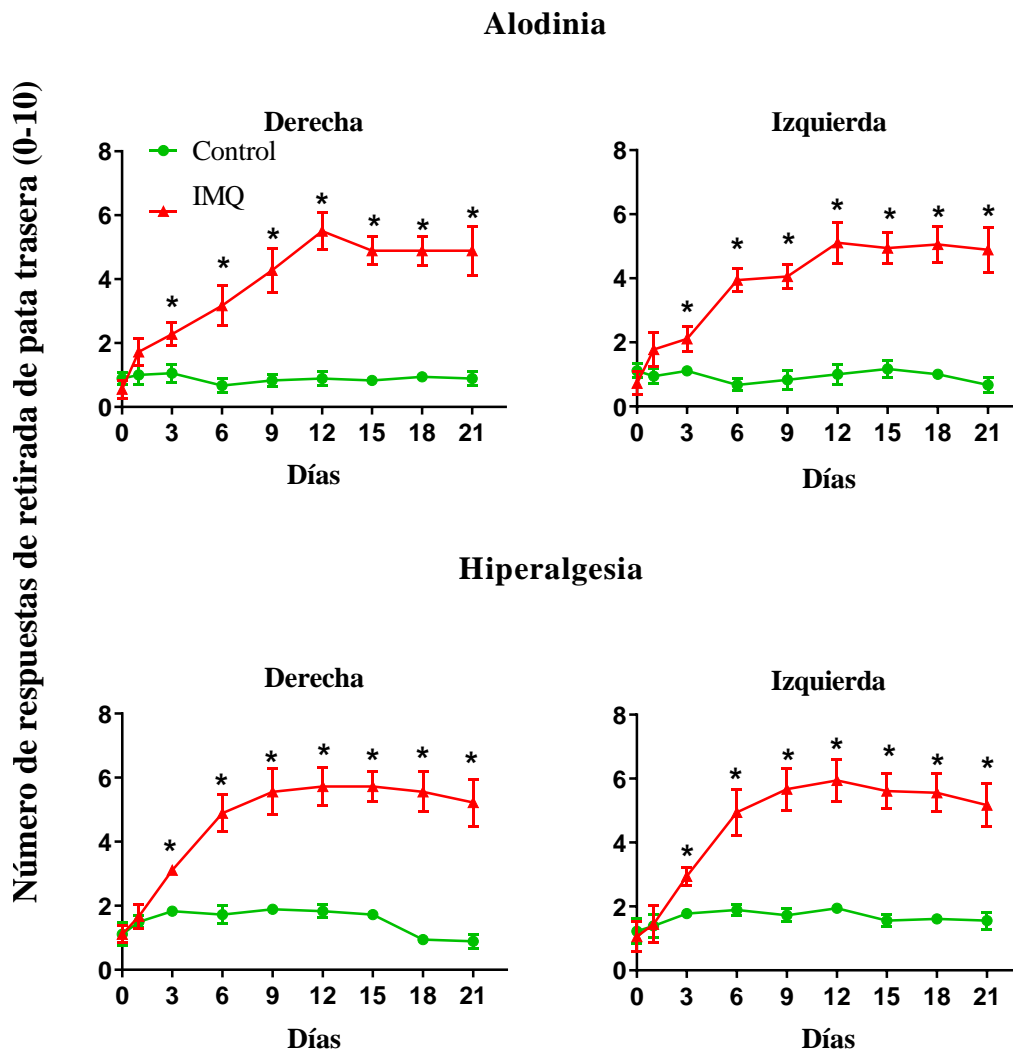


Figura 19. Evaluación de la alodinia y la hiperalgia mecánica secundaria en ratones tratados con IMQ. Los datos representan el curso temporal de la media ($n=5$) \pm SEM de retirada de patas (derecha e izquierda) en 10 aplicaciones de filamentos von Frey de dos fuerzas de flexión diferentes, 10 mN (alodinia) y 250 mN (hiperalgesia), evaluados con el tratamiento control (línea verde), o después de la administración del IMQ al 5% (línea roja) evaluada con ANOVA de dos vías seguida de la prueba Student-Newman-Keuls. $*p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

8.4 ALODINIA E HIPERALGESIA CON EL TRATAMIENTO ANTINFLAMATORIO

El Ketorolaco es un inhibidor no selectivo de las isoformas ciclooxigenasas, que están involucradas crucialmente en la inflamación. Su administración (15 mg/kg i.p.) provocó una disminución de los comportamientos nociceptivos crónicos inducidos por IMQ (Figura 18 A y B). De hecho, en el séptimo día de este tratamiento, la alodinia mecánica y la hiperalgia disminuyeron significativamente en comparación con el grupo que sólo recibió IMQ.

El compuesto 48/80 es un activador clásico de los mastocitos que, después de 7 días de ser administrado 30 minutos antes del tratamiento con IMQ (10 mg/kg s.c.), fue capaz de prevenir significativamente el desarrollo de la alodinia e hiperalgia en comparación con el grupo control (Figura 20 C y D). Esto sugiere que los mastocitos y su contenido contribuyen significativamente al desarrollo y mantenimiento de comportamientos nociceptivos duraderos.

El anticuerpo anti-TNF- α adalimumab (10 mg/kg i.p) inhibió significativamente el desarrollo de la alodinia e hiperalgia mecánica secundaria inducida por el IMQ (Figura 20 E y F), 7 días después de la administración ($*p<0.05$). La intención de probar los efectos de diferentes agentes antiinflamatorios fue el poder dilucidar el mecanismo de acción por el cual las lesiones psoriásicas inducidas por el IMQ generan alodinia e hiperalgia crónicas.

Los resultados mostrados en la Figura 20 muestran que efectivamente el compuesto 48/80 posee efectos más pronunciados que el ketorolaco y el adalimumab al prevenir la alodinia y la hiperalgia inducida por el IMQ. Es bien sabido que este compuesto está involucrado en la liberación de serotonina de los mastocitos. Teniendo en cuenta estos datos, así como la evidencia existente con respecto a la participación de la serotonina en el dolor (14)(157), se investigó el contenido de serotonina en el suero de los grupos tratados con IMQ y en el control, así como en animales que recibieron el compuesto 48/80.

Alodinia

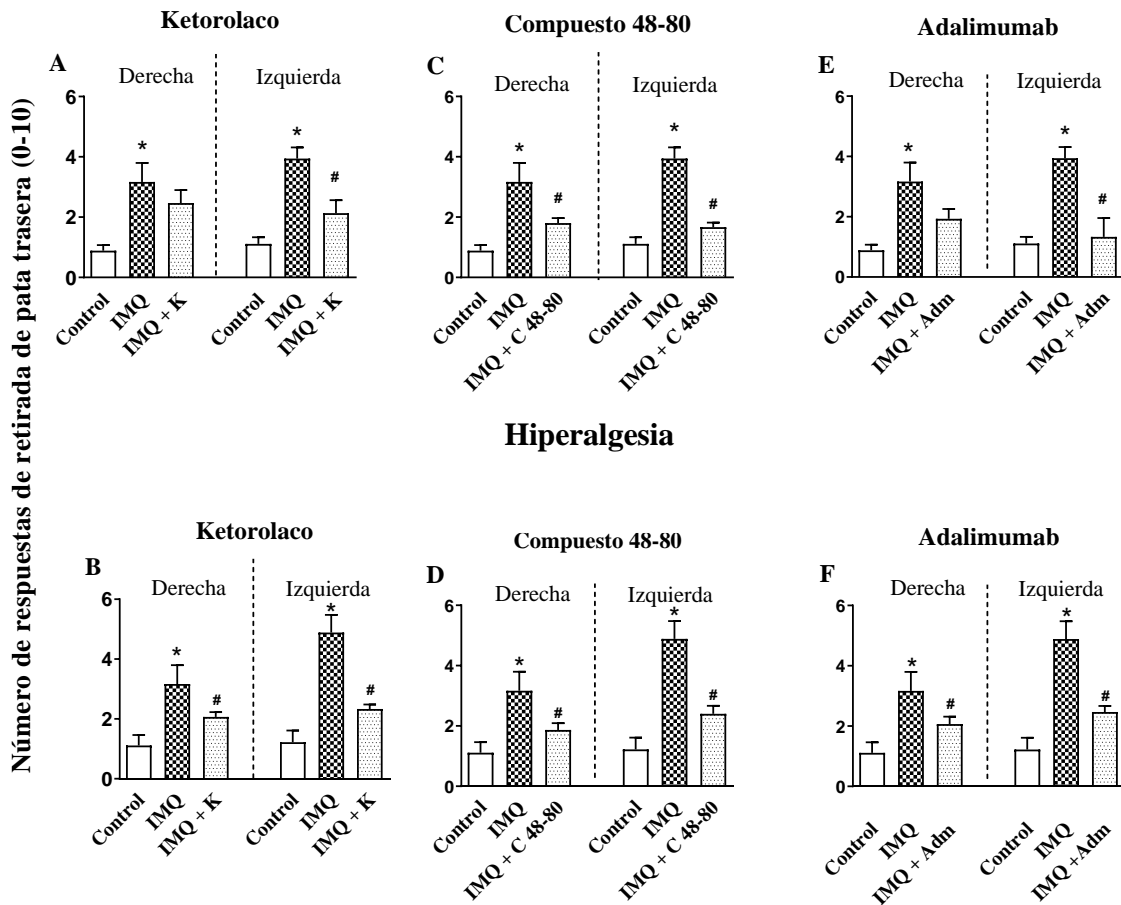


Figura 20. Efecto de agentes antiinflamatorios en la alodinia e hiperalgnesia secundarias inducida por IMQ. *Ketorolaco (K)*, 15 mg/kg i.p. (A y B); *compuesto 48/80 (C 48/80)*, 10 mg/kg s.c. (C y D); *Adalimumab (Adm)* 10 mg/kg i.p. (C y D). # $P < 0.05$ vs grupo IMQ y * $p < 0.05$ vs el Grupo control. ANOVA de una vía seguido por la prueba Student–Newman–Keuls.

8.5 DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE SEROTONINA

La Figura 21 muestra el contenido de serotonina en los sueros de los grupos de control y tratados con el IMQ y el compuesto 48/80. Los animales tratados sólo con IMQ mostraron una disminución significativa en los niveles de serotonina con respecto al grupo control. En contraste, se observó un aumento de la serotonina en el grupo tratado con IMQ + compuesto 48/80. Estos hallazgos sugieren que los bajos niveles de serotonina podrían

estar relacionados con el desarrollo y mantenimiento de los comportamientos nociceptivos de la alodinia y la hiperalgesia crónicas en ratones tratados con IMQ.

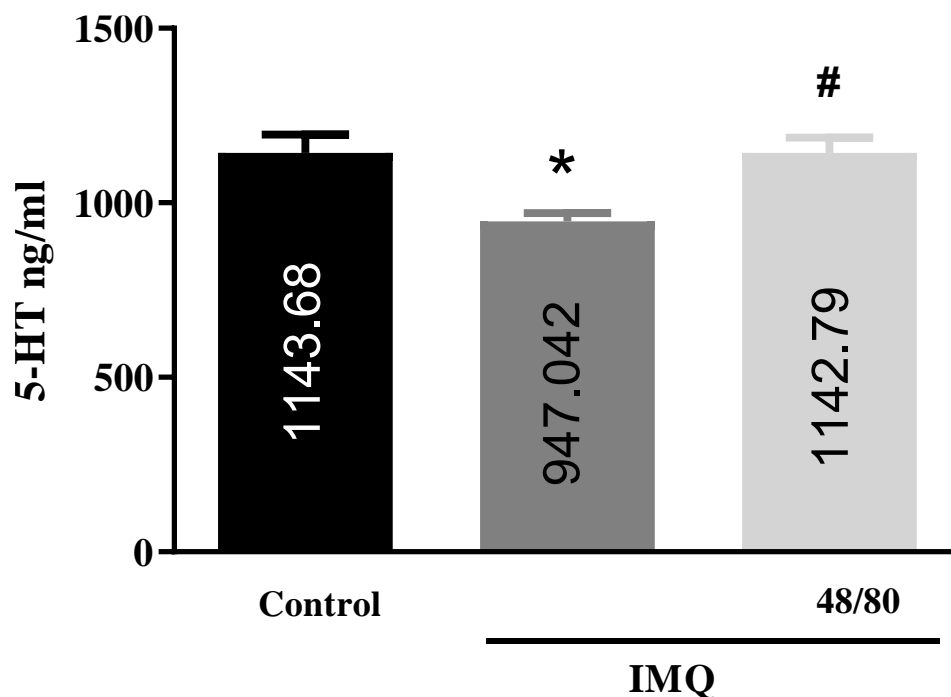


FIGURA 21. Cuantificación de los niveles de serotonina en suero en el grupo control y en ratones tratados con IMQ y el compuesto 48/80. La *cuantificación de serotonina fue realizada por ELISA*. # $P < 0.05$ vs grupo IMQ y * $P < 0.05$ vs Grupo control. ANOVA de una vía seguida de la prueba Student-Newman-Keuls.

8.6 ALODINIA E HIPERALGESIA CON EL AGONISTA SELECTIVO SOBRE EL RECEPTOR 5-HT_{1A}

Teniendo en cuenta que el IMQ produjo una piel con características similares a las de la psoriasis y también produjo una alodinia e hiperalgesia secundaria (Figura 17) y contemplando la disminución de los niveles de serotonina en el suero de estos animales, investigamos si los efectos del 8-OH-DPAT, un agonista selectivo del receptor 5-HT_{1A}, podrían revertir la alodinia y la hiperalgesia en este modelo experimental. El tratamiento (30 min) con 8-OH-DPAT 1 mg/kg i.p. antes de la administración de IMQ durante 7 días disminuyó (* $p < 0.05$) la alodinia e hiperalgesia secundaria en ambas patas (Figura 19). Este

hecho se constató durante 21 días desde el inicio del tratamiento, lo que demuestra que 14 días después de suspender la administración de fármacos, los comportamientos nociceptivos de alodinia y la hiperalgesia mecánica secundaria se mantuvieron disminuidos con respecto al grupo que solo recibió IMQ.

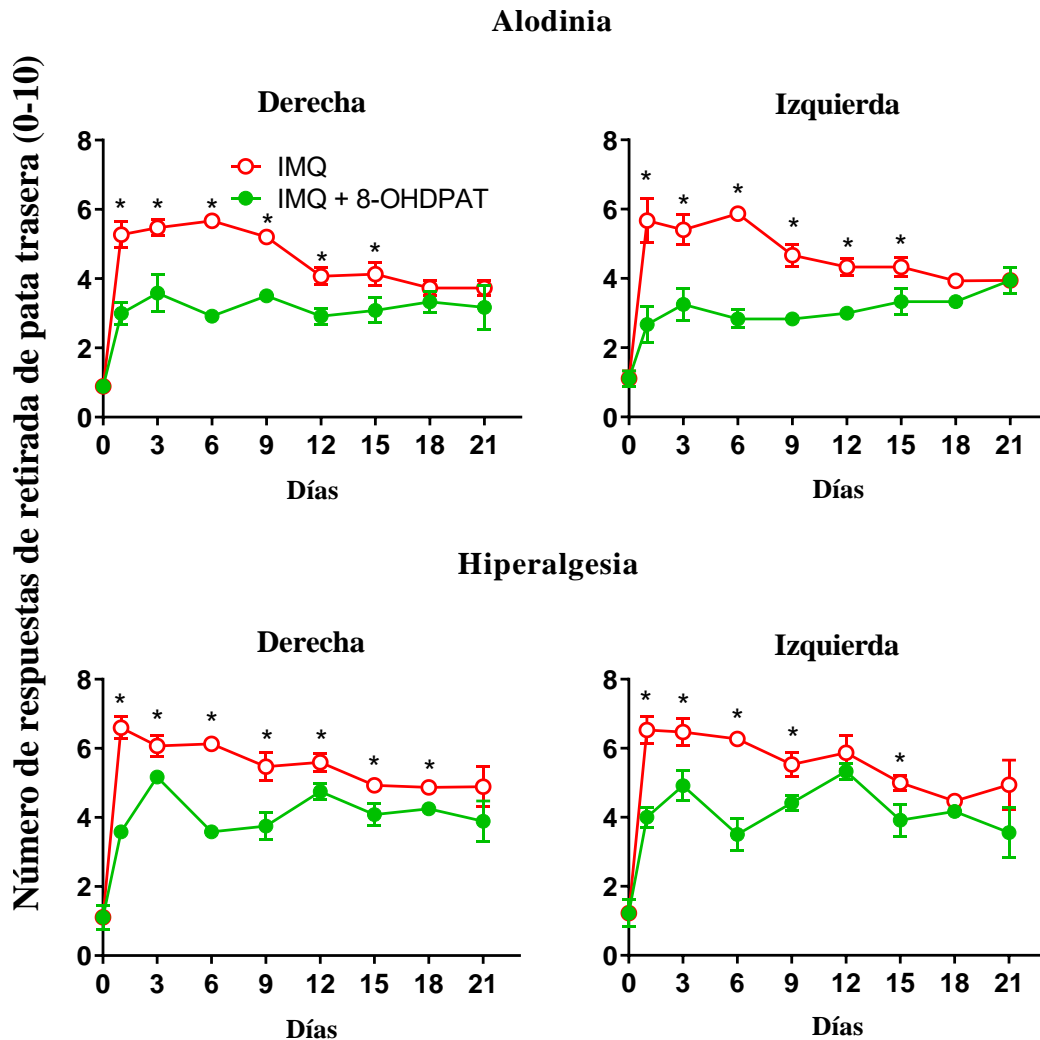


FIGURA 22. Efecto del 8-OH-DPAT, un agonista 5-HT_{1A}, sobre alodinia secundaria de larga duración e hiperalgesia en psoriasis inducida por IMQ. Los animales fueron pretratados con 8-OH-DPAT (1 mg/kg i.p) 30 min antes de la administración con IMQ durante 7 días, después de este tiempo la alodinia e hiperalgesia fueron evaluadas durante 21 días. Los datos representan el curso temporal del número medio (n=5) ± SEM de retiro de pata (derecha e izquierda) en 10 aplicaciones de filamentos von Frey de dos fuerzas de flexión diferentes, 10 mN (alodinia) y 250 mN (hiperalgesia), evaluados en ratones que recibieron

*el 8-OH-DPAT (1 mg/kg i.p) 30 minutos antes de la administración de IMQ (línea verde), o 5% administración IMQ (línea roja) evaluado por ANOVA de dos vías seguido de la prueba Student-Newman-Keuls. * $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.*

En conjunto, estos datos sugirieron que la psoriasis inducida por IMQ causa alodinia e hiperalgesia secundarias crónicas, debido a un proceso inflamatorio que involucra al sistema serotoninérgico. La disminución de la serotonina en el suero de animales tratados con IMQ podría estar relacionada con una reducción en la activación del receptor 5-HT_{1A}, favoreciendo así la nocicepción.

9. DISCUSIÓN

El modelo murino de psoriasis inducida por IMQ se ha utilizado ampliamente para simular la inflamación cutánea característica de la psoriasis humana, ya que se asemeja mucho no sólo a las características fenotípicas e histológicas de las placas psoriásicas, sino también al desarrollo de las lesiones (15). Los resultados aquí presentados muestran que la administración tópica de IMQ generó una piel en ratones C57BL/6 similar a la observada en la psoriasis caracterizada por eritema, engrosamiento de la piel, descamación y proliferación de los queratinocitos. Estas características son similares a las reportadas en la literatura para este modelo (15). La evaluación de la gravedad de las lesiones cutáneas se cuantificó mediante el Índice de severidad del área de psoriasis (PASI), un instrumento utilizado por los dermatólogos en la práctica clínica para medir la evolución de esta enfermedad. Los resultados obtenidos muestran que las lesiones cutáneas aparecieron después de 2-3 días de tratamiento con el IMQ, tal y como se ha reportado previamente (158).

Asimismo, el análisis histopatológico de ratones tratados con IMQ muestra algunas características distintivas de la psoriasis como la hiperqueratosis, la paraqueratosis, la acantosis y la presencia de papilas dérmicas. En la dermis, también se constató un elevado número de vasos sanguíneos, y pústulas espongiformes de Kogoj; caracterizadas por una infiltración inflamatoria compuesta por abundantes leucocitos polimorfonucleares (159).

Además, el tratamiento tópico con IMQ generó alodinia e hiperalgesia mecánicas secundarias sostenidas. El tratamiento con varios agentes antiinflamatorios y el compuesto 48/80 inhibió el desarrollo de la psoriasis y los comportamientos nociceptivos de larga duración. Los mecanismos subyacentes a los efectos antinociceptivos del adalimumab (un antagonista del TNF- α) y el ketorolaco (un inhibidor de las COX-1 y 2) son ampliamente conocidos en la literatura científica (160)(161). Teniendo en cuenta que el compuesto 48/80, una sustancia que promueve la liberación de serotonina de los mastocitos, inhibió el dolor inducido por IMQ y conociendo la relación entre la serotonina y el desarrollo y mantenimiento de la alodinia y la hiperalgesia secundarias (26), se decidió cuantificar la concentración de serotonina en el suero de animales control y aquellos tratados con IMQ y el compuesto 48/80. El grupo tratado con IMQ tuvo una concentración significativamente menor de serotonina sérica que el grupo control, en contraste, los ratones que recibieron IMQ + el compuesto 48/80 tuvieron una concentración cercana a la del grupo control. Este

resultado sugirió que el sistema serotoninérgico podría estar involucrado en la alodinia e hiperalgesia en el modelo de psoriasis inducida por IMQ.

La activación de los receptores 5-HT_{1A} produce una inhibición significativa de comportamientos nociceptivos de corta y larga duración (157)(161), por esta razón, se probó un agonista selectivo de este receptor (8-OH-DPAT). Este compuesto atenuó el desarrollo de conductas nociceptivas de larga duración presentes en nuestro modelo. Hasta donde sabemos, este es el primer trabajo de investigación sobre el efecto pronociceptivo del IMQ y la participación del sistema serotoninérgico en este proceso.

El modelo animal de psoriasis inducido con IMQ es ampliamente utilizado ya que reproduce adecuadamente la hiperproliferación celular, inflamación, descamación e irritación de la piel psoriásica (15; 157). Sin embargo, los mecanismos subyacentes al dolor crónico en la psoriasis no se han estudiado hasta la fecha. Como agonista de los receptores TLR7 y TLR8, el IMQ activa al factor de transcripción NF- κ B induciendo así la síntesis de mediadores proinflamatorios (ICAM-1, CXCL8, IL-1, IL-6, IL-12 y TNF-alpha), lo que resulta en la activación de células presentadoras de antígeno y otros componentes celulares de la inmunidad innata (162)(163). Todo esto implica un estado de inflamación capaz de desarrollar comportamientos de dolor crónico, similar al generado por sustancias proinflamatorias como la formalina, carragenina, y el adyuvante de Freund. Aunque hay reportes en la literatura científica acerca del dolor en la psoriasis (31)(111), no se ha realizado un estudio exhaustivo centrado en los posibles mecanismos del dolor crónico en esta enfermedad. Nuestro estudio coincide con investigaciones anteriores que relacionan la inflamación de la piel en la psoriasis con la comezón y el dolor (111)(164). Nuestros resultados también proporcionan evidencias sobre cómo un estímulo inflamatorio agudo, como la administración de IMQ durante 7 días, conduce al desarrollo de alodinia e hiperalgesia durante más de 14 días, por lo que puede considerarse un dolor crónico teniendo en cuenta la vida de los ratones (165).

El IMQ indujo la aparición de psoriasis, así como alodinia e hiperalgesia mecánica secundaria en ambas patas y estos comportamientos duraron durante todo el período de evaluación (21 días). Dado que este es el primer trabajo relativo a los comportamientos nociceptivos inducidos por IMQ, planteamos la hipótesis de que podría deberse a la inflamación después de su administración tópica. El desarrollo de la alodinia y la hiperalgesia, evaluada en la pata trasera de ratones, considerados como sitios alejados de la administración del IMQ que ocurrió en la región dorsal, podrían compararse con los

efectos evocados por la inyección de estímulos químicos como el adyuvante de Freund, la carragenina, el veneno de abeja, la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la formalina que producen nocicepción en lugares remotos al lugar de inyección (14)(166)(167)(168). Esto indica que diferentes agentes inflamatorios pueden inducir comportamientos nociceptivos secundarios, independientemente de las variaciones en su composición química. El principal mecanismo por el que se produce este fenómeno es la sensibilización central, una forma de plasticidad que amplifica la señalización del dolor y puede ser iniciada por la activación de potenciales de acción y la presencia de mediadores inflamatorios liberados, tanto en la periferia como a nivel central (médula espinal) (169).

Una posible explicación sobre la larga duración de los comportamientos nociceptivos, incluso cuando se suspendió la aplicación IMQ, podría estar relacionada con los cambios a largo plazo en la neurotransmisión inducidos por la sensibilización central a través de la activación de células gliales (microglía y astrocitos) que conducen a la liberación de citoquinas como la IL-6, IL-1 β y TNF- α y los mediadores del dolor incluyendo a la serotonina (170)(171). Una investigación anterior muestra que un agente inflamatorio como la formalina promueve la liberación de ATP en la médula espinal, que a su vez une receptores purinérgicos P2X en la microglía espinal (172) desencadenando la activación microglial y la liberación de citoquinas proinflamatorias lo que finalmente se traduce en un incremento de la transmisión nociceptiva (173)(174).

En nuestro estudio, el pretratamiento con ketorolaco disminuyó significativamente la alodinia e hiperalgesia mecánica secundaria inducida por IMQ. En la piel psoriásica se ha encontrado una concentración significativa de diversos prostanoides y leucotrienos (175). Lo mismo se ha observado en el modelo murino de psoriasis inducida por IMQ (15). En la psoriasis, la prostaglandina E2 promueve el desarrollo de la enfermedad induciendo la síntesis de la IL-23 y IL-17, dos citoquinas crucialmente implicadas en la patogénesis de esta patología (175). El Ketorolaco es un potente analgésico con excelente solubilidad acuosa que ejerce principalmente sus efectos a través de la inhibición de las isoformas COX-1 y 2, con una mayor afinidad por COX-1. La inhibición de las COX disminuye la producción de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina a partir del ácido araquidónico. Las prostaglandinas (PGs) están involucradas en la vía nociceptiva sensibilizando a los nervios aferentes (175) (176). Asimismo, como no es selectivo para ninguna de las isoformas, inhibe tanto la formación de PGs proinflamatorias sobre los nociceptores periféricos como la producción de PGs "protectoras". Este fenómeno explica muchos de los

efectos adversos secundarios a su administración (147)(176). Actualmente, se están elaborando diversas preparaciones con ketorolaco para el tratamiento de enfermedades inflamatorias dolorosas crónicas como la artritis y la psoriasis cuyos principales objetivos son reducir sus efectos adversos y prolongar su vida media para facilitar la administración en los pacientes (177).

Los inhibidores del TNF son reconocidos como uno de los tratamientos más eficaces para controlar la psoriasis (178), por lo que el adalimumab fue considerado como una herramienta farmacológica relevante para evaluar el impacto del TNF en las conductas nociceptivas inducidas por el IMQ. El pretratamiento con adalimumab (10 mg/kg i.p) disminuyó significativamente la alodinia e hiperalgesia. El TNF- α está sobreexpresado en piel psoriásica y sus cantidades en la circulación se correlacionan directamente con la actividad y gravedad de la psoriasis (179). En el contexto de esta enfermedad, el TNF- α es producido por varios tipos de células como linfocitos T, células dendríticas, neutrófilos, mastocitos, macrófagos, fibroblastos y queratinocitos (180). Para ejercer sus efectos proinflamatorios, el TNF se une a sus receptores de membrana (p55 y p75), lo que conduce a la formación de las citoquinas inflamatorias, dañando en consecuencia los tejidos circundantes (181). El adalimumab es un anticuerpo monoclonal prescrito para la artritis reumatoide grave, psoriasis, artritis psoriásica y enfermedades inflamatorias intestinales (151)(159). Se une con alta afinidad al TNF en sus formas soluble y membranaria, evitando así su interacción con sus receptores y bloqueando su potente efecto proinflamatorio (151)(182). La disminución significativa de la alodinia e hiperalgesia resultantes de la administración de adalimumab (10 mg/kg i.p) puede explicarse por su efecto inhibitorio en la acción del TNF (10 mg/kg i.p) (183). Esto teniendo en cuenta que investigaciones previas han demostrado la participación de esta citoquina en el desarrollo y mantenimiento de la alodinia y la hiperalgesia a largo plazo en roedores (184)(185)(186).

Mucho se conoce sobre los efectos de las citoquinas en el desarrollo y mantenimiento de la psoriasis y la alodinia e hiperalgesia crónicas. Sin embargo, otras sustancias inflamatorias procedentes de las células del sistema inmunitario podrían estar implicadas en estos comportamientos nociceptivos. Los mastocitos son células granulocíticas que regulan químicamente la proliferación, maduración, migración, función y supervivencia de varias células del sistema inmunitario (24)(187). Contienen varios mediadores de dolor e inflamación, incluyendo histamina y serotonina (188). El compuesto 48/80 se utiliza con frecuencia para causar degranulación de las aminas biogénicas que contienen los

mastocitos. En este trabajo, se utilizó para evaluar los efectos de la degranulación a nivel periférico.

Este compuesto inhibió casi por completo la alodinia mecánica secundaria y la hiperalgesia inducida por el IMQ. En el contexto de psoriasis, el compuesto 48/80 causa un aumento en el tiempo de rascado, pero no mejora la inflamación a largo plazo o enrojecimiento, posiblemente debido al agotamiento de los mastocitos (189). Nuestros resultados coinciden con los descritos por Oliveira y colaboradores (6) que encontraron que el dolor neuropático inducido por lesión quirúrgica fue bloqueado con la administración anterior del compuesto 48/80 (6). El compuesto 48/80 también impidió el desarrollo y mantenimiento de la alodinia y la hiperalgesia crónica inducidas por formalina (7).

En este estudio, los animales tratados con IMQ tuvieron una disminución significativa en los niveles séricos de serotonina con respecto al control, y este efecto se revirtió con la administración del compuesto 48/80. Se ha observado una disminución de serotonina en suero en varios estudios de dolor crónico realizados con modelos animales (190)(191)(192). Nuestros resultados muestran que existe una relación importante entre la liberación de serotonina y el desarrollo y mantenimiento de los comportamientos nociceptivos inducidos por el IMQ, que están de acuerdo con estudios anteriores que encontraron una disminución en la concentración sérica de la 5-HT derivada del establecimiento de dolor a largo plazo (190)(192). La disminución de la serotonina del suero se ha asociado con el bloqueo de la enzima triptófano hidroxilasa, responsable de la síntesis de serotonina (191). Curiosamente, estudios realizados con pacientes con psoriasis han demostrado que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina mejoran los síntomas tópicos de la psoriasis, incluyendo el prurito y la inflamación, lo que sugiere que existe una asociación importante entre la psoriasis y la serotonina que merece una exploración adicional (193)(194).

En general, estos resultados podrían sugerir que la activación de los mastocitos en las primeras etapas de la inflamación inducida por IMQ, puede conducir a su agotamiento, evitando así que los mediadores pro-nociceptivos liberados de estas células permanezcan disponibles en el tiempo para mantener el dolor. Además, también apoyan la idea de que la serotonina que está involucrada en la nocicepción inducida por IMQ proviene, al menos parcialmente, de células del sistema inmunitario innato como los mastocitos. Se deben realizar más estudios para confirmar el papel de estas células en el desarrollo y mantenimiento del dolor de psoriasis. Teniendo en cuenta que la serotonina está involucrada en la nocicepción y dado el hecho de que su disminución contribuye al

desarrollo y mantenimiento del dolor crónico en la psoriasis inducida por IMQ, hipotetizamos que posiblemente la activación de algunos de sus receptores podría estar involucrada en la inhibición de la alodinia y la hiperalgesia. Por lo cual se sugiere seguir evaluando los receptores de serotonina como en este caso se realizó con el receptor 5-HT_{1A} para el tratamiento clínico del dolor, utilizando los de carácter inhibitorio como en el caso del presentado en este proyecto.

Los receptores de la serotonina incluyen 15 miembros ubicados en diversos tejidos y con diferentes funciones, dentro de ellos, la familia de receptores 5-HT₁ ha sido ampliamente estudiada en varios modelos animales y como tratamiento clínico del dolor en humanos (195). En la piel, el receptor 5-HT_{1A} se distribuye en la parte superior de la epidermis, en las paredes de los vasos sanguíneos, melanocitos, mastocitos, queratinocitos, y en los terminales neuronales periféricos (27). Durante el desarrollo de la psoriasis, el receptor 5-HT_{1A} reduce su expresión en comparación con la piel normal, lo que podría relacionarse con el aumento de la nocicepción (195). Se ha reportado que la estimulación del receptor 5-HT_{1A} produce efectos antialodínicos (196)(14)(109). Estos estudios coinciden con nuestros resultados ya que el pretratamiento con el agonista selectivo del receptor 5HT_{1A} (8-OH-DPAT) redujo significativamente el desarrollo y mantenimiento de la alodinia y la hiperalgesia mecánica secundaria en ratones tratados con IMQ. Este efecto se mantuvo al menos durante dos semanas tras la interrupción del tratamiento.

En conjunto, nuestros resultados confirman la presencia de comportamientos nociceptivos crónicos en el modelo murino de psoriasis inducida por IMQ y demuestran la implicación del sistema serotoninérgico a través de la activación del receptor 5-HT_{1A} en la prevención del dolor en esta enfermedad.

10. CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos podemos afirmar que se obtuvo un modelo de psoriasis mediante la administración tópica de Imiquimod (IMQ) en ratones pertenecientes a la cepa C57BL/6 debido a que estos presentaron lesiones histológicas típicas de esta patología. Así mismo, se observó una mayor sensibilidad al dolor caracterizada por la presencia de comportamientos nociceptivos crónicos secundarios como alodinia e hiperalgesia, lo que se asemeja a lo observado en humanos. Además, pudo constatarse la disminución de la concentración sérica de serotonina en el grupo que desarrolló los rasgos psoriasiformes y se demostró por vez primera la implicación del sistema serotoninérgico en el dolor, así como el impacto de la activación del receptor 5-HT_{1A} en la prevención de la alodinia e hiperalgesia. Lo anterior sugiere que este receptor pudiera representar una nueva diana farmacológica que debería ser explorada para modular el dolor en esta patología. Pensamos que dada la novedad de los resultados estos podrían servir como base para una mejor comprensión de este síntoma que afecta a la calidad de vida de los pacientes aquejados por esta enfermedad.

11. PERSPECTIVAS

Es necesario realizar más estudios para poder comprender y conocer las vías de señalización que están implicadas en el dolor en conexión con el sistema serotoninérgico en la psoriasis. El desarrollo de estrategias terapéuticas destinadas a activar el receptor $5HT_{1A}$ y otros miembros de esta familia de receptores podría explorarse en el futuro en modelos animales y en humanos para modular el dolor en individuos con psoriasis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445(7130):866–73.
2. Chanussot C, Arenas R. Psoriasis. Estudio descriptivo y comorbilidades en 114 pacientes. *Dermatologia Cosmet Medica y Quir*. 2015;13(1):20–3.
3. Patrino C, Napolitano M, Balato N, Ayala F, Megna M, Patri A, et al. Psoriasis and skin pain: Instrumental and biological evaluations. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):432–8.
4. Ljosaa TM, Bondevik H, Halvorsen JA, Carr E, Wahl AK. The complex experience of psoriasis related skin pain: A qualitative study. *Scand J Pain*. 2020;20(3):491–8.
5. Cervantes Durán C, Velázquez Hernández M-E, Valentín Escalera J, Bartolomé Camacho M-C, Rodríguez Orozco A-R, García Pérez ME. Small molecules under development for psoriasis: on the road to the individualized therapies. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2020;312(9):611–27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02056-3>
6. Oliviera SM, Drewes CC, Silva CR, Trevisan G, Boschen SL, Moreira CG, et al. Involvement of mast cells in a mouse model of postoperative pain. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2011;672(1–3):88–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.10.001>
7. Cervantes-Durán C, Pineda-Farias JB, Bravo-Hernández M, Quiñonez-Bastidas GN, Vidal-Cantú GC, Barragán-Iglesias P, et al. Evidence for the participation of peripheral 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, and 5-HT_{2C} receptors in formalin-induced secondary mechanical allodynia and hyperalgesia. *Neuroscience*. 2013;232:169–81.
8. Merskey H, Watson GD. The lateralisation of pain. *Pain*. 1979;7(3):271–80.
9. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: Clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014;13(9):924–35. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70102-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70102-4)

10. Schwartz ES, Lee I, Chung K, Chung JM. Oxidative stress in the spinal cord is an important contributor in capsaicin-induced mechanical secondary hyperalgesia in mice. *Pain*. 2008;138(3):514–24.
11. Andersen HH, Lo Vecchio S, Gazerani P, Arendt-Nielsen L. Dose-response study of topical allyl isothiocyanate (mustard oil) as a human surrogate model of pain, hyperalgesia, and neurogenic inflammation. *Pain*. 2017;158(9):1723–32.
12. Hall OM, Broussard A, Range T, Carroll Turpin MA, Ellis S, Lim VM, et al. Novel Agents in Neuropathic Pain, the Role of Capsaicin: Pharmacology, Efficacy, Side Effects, Different Preparations [Internet]. Vol. 24, *Current Pain and Headache Reports*. 2020. p. 1–12. Available from: <https://doi.org/10.1007%2Fs11916-020-00886-4>
13. Beko K, Koványi B, Gölöncsér F, Horváth G, Dénes Á, Környei Z, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(1):42–9.
14. Cervantes-Durán C, Rocha-González HI, Granados-Soto V. Peripheral and spinal 5-HT receptors participate in the pronociceptive and antinociceptive effects of fluoxetine in rats. *Neuroscience*. 2013;252:396–409.
15. van der Fits L, Mourits S, Voerman JSA, Kant M, Boon L, Laman JD, et al. Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis. *J Immunol*. 2009;182(9):5836–45.
16. Bubna AK. Imiquimod - Its role in the treatment of cutaneous malignancies. *Indian J Pharmacol* [Internet]. 2015;47(4):354. Available from: <https://doi.org/10.4103%2F0253-7613.161249>
17. Sun J, Dou W, Zhao Y, Hu J. A comparison of the effects of topical treatment of calcipotriol, camptothecin, clobetasol and tazarotene on an imiquimod-induced psoriasis-like mouse model. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2014;36(1):17–24.
18. El Malki K, Karbach SH, Huppert J, Zayoud M, Reißig S, Schüler R, et al. An alternative pathway of imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in the absence of interleukin-17 receptor a signaling. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):441–51.

19. Jabeen M, Boisgard AS, Danoy A, Kholti N El, Salvi JP, Boulieu R, et al. Advanced characterization of imiquimod-induced psoriasis-like mouse model. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):1–18.
20. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth*. 2001;87(1):3–11.
21. Boehncke W-H, Menter A. Burden of disease: Psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(5):377–88.
22. Gupta K, Harvima IT. Mast cell-neural interactions contribute to pain and itch. *Immunol Rev*. 2018;282(1):168–87.
23. Wirz S, Molderings G. A Practical Guide for Treatment of Pain in Patients with Systemic Mast Cell Activation Disease. *Pain physician*. *Am Soc Interv Pain Physicians* [Internet]. 2017;6:849–61. Available from: <https://doi.org/10.36076%2Fppj.20.5.e849>
24. Nakae S, Suto H, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cells enhance T cell activation: Importance of mast cell-derived TNF. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(18):6467–72.
25. Cervantes-Durán C, Vidal-Cantú GC, Barragán-Iglesias P, Pineda-Farias JB, Bravo-Hernández M, Murbartián J, et al. Role of peripheral and spinal 5-HT_{2B} receptors in formalin-induced nociception. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2012;102(1):30–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2012.03.015>
26. Neugebauer V. *Handbook of Behavioral Neuroscience Serotonin—pain modulation*. 2020. 309–320 p.
27. Nordlind K, Thorslund K, Lonne-Rahm S, Mohabbati S, Berki T, Morales M, et al. Expression of serotonergic receptors in psoriatic skin. *Arch Dermatol Res*. 2006;298(3):99–106.
28. Laberge S, Cruikshank W, Beer D, Center D. Secretion of IL-16 (lymphocyte chemoattractant factor) from serotonin-stimulated CD8⁺ T cells in vitro. *J Immunol*. 1996;156:310–5.
29. Martins AM, Ascenso A, Ribeiro HM, Marto J. Current and Future Therapies for Psoriasis with a Focus on Serotonergic Drugs. *Mol Neurobiol*. 2020;57(5):2391–419.

30. Morita T, McClain SP, Batia LM, Pellegrino M, Wilson SR, Kienzler MA, et al. HTR7 Mediates Serotonergic Acute and Chronic Itch. *Neuron* [Internet]. 2015;87(1):124–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.044>
31. Eskeland S, Halvorsen JA, Tanum L. Antidepressants have anti-inflammatory effects that may be relevant to dermatology: A systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(8):897–905.
32. Cedeño I, Ríos Yuil JM. Psoriasis: Conceptos Actuales. *Rev Médico Científica* [Internet]. 2004;18(1):34–40. Available from: <http://www.revistamedicocientifica.org/uploads/journals/1/articles/100/public/100-356-1-PB.pdf>
33. Esquivel-García R, Estévez-Delgado G, Rodríguez-Orozco AR, Ochoa-Zarzosa A, García-Pérez ME. La psoriasis: De la investigación básica y clínica al desarrollo de nuevos tratamientos. *Gac Med Mex*. 2018;154(4):502–8.
34. Buendía Eisman A, Mazuecos Blanca J, Camacho Martínez FM. Manual de dermatología. *J Am Med Assoc*. 1947;135(4):258.
35. Alfonso-Valdés ME. Inmunopatogenia de la psoriasis. Impacto en las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la enfermedad. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2012;28(4):357–73.
36. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(SUPPL. 2):18–23.
37. Ríos Yuil JM, Yuil de Ríos E. PSORIASIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: MECANISMOS INMUNOLÓGICOS Y MOLECULARES. *Rev Med Cient*. 2012;24(1):33–41.
38. Kaplan MJ. Cardiometabolic risk in psoriasis: Differential effects of biologic agents. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(6):1229–35.
39. Gelfand MJ, Neimann LA, Shin BD, Wang X, Margolis JD, Troxel BA. Risk of myocardial infarction in patients with rhinosinusitis. *Atherosclerosis*. 2013;226(1):263–8.
40. Fernández NC, Fernández GP. Psoriasis : una enfermedad que afecta a la piel n. carballo fernández & g. pousada fernández. *REBIGO*. 2004;1:51–9.

41. National Psoriasis Foundation [Internet]. What Is Psoriasis? Journal of Psoriasis. Available from: <https://www.psoriasis.org/>
42. Martínez M, Nicola A, Levrero P, Carusso R, Morales C, Arretche V, et al. Psoriasis Vulgar moderada y severa: opciones terapéuticas (tratamientos convencionales). Arch Med Interna. 2013;35(3):93–100.
43. De la Rosa DN, Nakandakari MD, Bryson W, Arias J. Psoriasis vulgar en placa extensa. Rev Medica Hered. 2016;27(4):264.
44. Asunción V. Psoriasis en la infancia. An Pediatr Contin [Internet]. 2014;12(6):348–54. Available from: <https://doi.org/10.1016%2Fs1696-2818%2814%2970216-1>
45. Syed D, Zain U, Khachemoune A. Psoriasis inversa presentacion de un caso. Am J Clin Dermatol. 2011;1(12(2)):143–6.
46. Neila J, Carrizosa A, Ceballos C, Camacho FM. Alopecia areata y terapias biológicas. Presentación de un caso asociado a adalimumab. Actas Dermosifiliogr. 2011;102(10):827–8.
47. Niklitschek L S. Manual de dermatologia. Psoriasis. 2016. p. <https://www.sergioniklitschek.com/psoriasis>.
48. Abbas Aster K. Robbins & Cotran Pathologic basic of disease. 1392 p.
49. Nickoloff BJ, Qin JZ, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. Clin Rev Allergy Immunol. 2007;33(1–2):45–56.
50. Velásquez Flores JS. PSORIASIS : PRESENTACIÓN DE UN CASO. REV MED HONDUREÑA. 2017;85(3 y 4):103–7.
51. Benavides FJ, Guénet J-L. Los roedores de laboratorio como modelos de enfermedades humanas. In: Manual de Genética de Roedores de Laboratorio. 2003. p. 263–97.
52. Meraz Ríos MA, Sánchez Torres C. Animales Modificados Genéticamente. La Herramienta del Futuro. Rev Digit Univ UNAM [Internet]. 2001;1(3). Available from: <http://www.revista.unam.mx/vol.1/num3/art3/>
53. Schon MP. Animal models of psoriasis: a critical appraisal. Exp Dermatol. 2008;17(8):703–12.

54. Atochina O, Harn D. Prevention of psoriasis-like lesions development in fsn/ fsn mice by helminth glycans. *Exp Dermatol*. 2006;15(6):461–8.
55. Beamer WG, Pelsue SC, Shultz LD, Sundberg JP, Barker JE. The flaky skin (fsn) mutation in mice: Map location and description of the anemia. *Blood*. 1995;86(8):3220–6.
56. Sundberg JP, Dunstan RW, Roop DR, Beamer WG. Full-thickness skin grafts from flaky skin mice to nude mice: Maintenance of the psoriasiform phenotype. *J Invest Dermatol*. 1994;102(5):781–8.
57. Pasparakis M, Courtois G, Hafner M, Schmidt-Suprian M, Nenci A, Toksoy A, et al. TNF-mediated inflammatory skin disease in mice with epidermis-specific deletion of IKK2. *Nature*. 2002;417(6891):861–6.
58. Shepherd J, Little MC, Nicklin MJH. Psoriasis-like cutaneous inflammation in mice lacking interleukin-1 receptor antagonist. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2004;122(3):665–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22305.x>
59. Raychaudhuri SP, Sanyal M, Raychaudhuri SK, Dutt S, Farber EM. Erratum: Severe combined immunodeficiency mouse-human skin chimeras: A unique animal model for the study of psoriasis and cutaneous inflammation (*British Journal of Dermatology* (2001) 144 (931-939)). *Br J Dermatol*. 2001;145(4):689.
60. Gudjonsson JE, Johnston A, Dyson M, Valdimarsson H, Elder JT. Mouse models of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2007;127(6):1292–308.
61. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous Development of Psoriasis in a New Animal Model Shows an Essential Role for Resident T Cells and Tumor Necrosis Factor- α . *J Exp Med*. 2004;199(5):731–6.
62. Di Domizio J, Conrad C, Gilliet M. Xenotransplantation model of psoriasis. *Methods Mol Biol*. 2017;1559:83–90.
63. Flutter B, Nestle FO. TLRs to cytokines: Mechanistic insights from the imiquimod mouse model of psoriasis. *Eur J Immunol*. 2013;43(12):3138–46.
64. Hawkes JE, Gudjonsson JE, Ward NL. The Snowballing Literature on Imiquimod-Induced Skin Inflammation in Mice: A Critical Appraisal. *J Invest Dermatol* [Internet].

2017;137(3):546–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.10.024>

65. Allevato MA, Marini MA. IMIQUIMOD “estimula y acierta bien” Prof. Educ Contin. 2005;28:374.
66. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE. Dual Inhibition of TNFR1 and IFNAR1 in Imiquimod-Induced Psoriasiform Skin Inflammation in Mice. J Immunol. 2015;194(11):5094–102.
67. Detmar M, Brown LF, Schön MP, Elicker BM, Velasco P, Richard L, et al. Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice. J Invest Dermatol. 1998;111(1):1–6.
68. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human β 2m: An animal model of HLA-B27-associated human disorders. Cell. 1990;63(5):1099–112.
69. Breban M, Fernández-Sueiro JL, Richardson JA, Hadavand RR, Maika SD, Hammer RE TJ. T cells, but not thymic exposure to HLA-B27, are required for the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats. J Immunol. 156(2)(PMID: 8543835.):794–803.
70. Bullard DC, Scharfetter-Kochanek K, McArthur MJ, Chosay JG, McBride ME, Montgomery CA, et al. A polygenic mouse model of psoriasiform skin disease in CD18-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(5):2116–21.
71. Rauschmayr T, Groves RW, Kupper TS. Keratinocyte expression of the type 2 interleukin 1 receptor mediates local and specific inhibition of interleukin 1-mediated inflammation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(11):5814–9.
72. Walter A, Schäfer M, Cecconi V, Matter C, Urosevic-Maiwald M, Belloni B, et al. Aldara activates TLR7-independent immune defence. Nat Commun. 2013;4:1–13.
73. Luo DQ, Wu HH, Zhao YK, Liu JH, Wang F. Original Research: Different imiquimod creams resulting in differential effects for imiquimod-induced psoriatic mouse models. Exp Biol Med. 2016;241(16):1733–8.
74. Matos T, O'Malley J, Lowry E, Hamm D, Kirsch I RH. Shared TCR CDR3 sequences among pathogenic T cell clones in psoriasis. J Invest Dermatol. 2015;136:S9.
75. Moreno C, Prada DM. Fisiopatología del dolor clínico. Asoc Colomb Neurol.

2004;2(2):9–21.

76. Vanderah TW. Dirección electrónica: vanderah@u.arizona. SAUNDERS Med Clin N Am [Internet]. 2007;91:1–12. Available from: <http://zl.elsevier.esel15/12/2014.Copiaparausopersonal,seprohíbelatransmisióndees tedocumentoporqualquiermediooformato>.
77. Romera E, Perena M, Perena M, V I S I Ó N RE. Neurofisiología del dolor. Rev Soc Esp Dolor Supl II. 2000;7(1):11–7.
78. Pabón-Henao T, Pineda-Saavedra L-F, Cañas-Mejía Ó-D. Fisiopatología, evaluación y manejo del dolor agudo en pediatría. Salut Sci Spiritus. 2015;1(2):25–37.
79. Zegarra Piérola JW, López UG. Bases fisiopatológicas del dolor perioperatorio. Rev Mex Anesthesiol. 2005;28(2):105–8.
80. Pedrajas Navas JM, Molino González Á. Bases neuromédicas del dolor. Clín salud. 2008;19(3):277–93.
81. Cervero F, Laird JMA, García-Nicas E. Secondary hyperalgesia and presynaptic inhibition: An update. Eur J Pain. 2003;7(4):345–51.
82. Le Bars D. Serotonin and Pain. In: Antidepressant and pain management. 1990. p. 305–25.
83. García-Andreu J. Manejo básico del dolor agudo y crónico. Anest en México. 2017;29(1):77–85.
84. Woolf CJ. What is this thing called pain? J Clin Invest. 2010;120(11):3742–4.
85. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002;5(11s):1062–7.
86. Hauser W, Turp J, Lempa M, Wesselmann U, Derra C. Functional somatic pain syndromes-nomenclature. Schmerz. 2004;18(18):98–103.
87. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. Ann Intern Med. 2004;140:441–51.
88. Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96:7723–30.
89. Caviedes BE, Herranz JL. Avances en la fisiopatología y en el tratamiento del dolor

- neuropático. *Rev Neurol.* 2002;1035–48.
90. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature.* 1983;306:686–8.
 91. Yunus MB. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:481–97.
 92. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J pain Off J Am Pain Soc.* 2009;10:895–926.
 93. Porreca F, Ossipov MH, F GG. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci.* 2002;25:319–25.
 94. Urban MO, Gebhar GF. Spinal contributions to hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:7687–92.
 95. Benarroch EE, al Benarroch C, reciente D. Canales iónicos en nociceptores Desarrollo reciente Canales iónicos en nociceptores. *Neurology [Internet].* 2015;84:31–42. Available from: <http://www.neurology.org/content/suppl/2015/11/02/WNL.0000000000001382.DC1/benarroch.pdf>
 96. Armero P, Muriel C, Santos J, Sánchez-Montero FJ, Rodríguez RE, González-Sarmiento R. Bases genéticas del dolor. *Rev la Soc Esp del Dolor.* 2004;11(7):444–51.
 97. Pliego LA. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina en el manejo del dolor de la neuropatía diabética. *Neurol Argentina.* 2010;2(3):180–8.
 98. Cortés HM, Rueda AV. Síndrome serotoninérgico. *Med UNAB.* 2004;7(20):144–50.
 99. Terán AA, González LE, Millán Mendoza B, Rincón T. JA. Niveles de serotonina en pacientes con dolor orofacial. *Rev Odontológica Los Andes.* 2009;4(1):14–22.
 100. Altamirano J, Montano S. Serotonina y dolor. *Rev Neuropsiquiatr.* 1996;59:180–5.
 101. Messing RB, Lytle LD. Serotonin-containing neurons: their possible role in pain and analgesia. *Pain.* 1977;4(C):1–21.
 102. Gaddum JH, Picarelli ZP. Two kinds of tryptamine receptor. *Br J Pharmacol.*

1997;120(4 SUPPL.):134–9.

103. Eide PK, Hole K. The role of 5–hydroxytryptamine (5–HT) receptor subtypes and plasticity in the 5–HT systems in the regulation of nociceptive sensitivity. *Cephalalgia*. 1993;13(2):75–85.
104. Liu FY, Xing GG, Qu XX, Xu IS, Han JS, Wan Y. Roles of 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor subtypes in the inhibitory effects of 5-HT on C-fiber responses of spinal wide dynamic range neurons in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;321(3):1046–53.
105. Zemlan FP, Behbehani MM, Murphy RM. Serotonin receptor subtypes and the modulation of pain transmission. *Prog Brain Res*. 1988;77(C):349–55.
106. Sánchez-López A, Centurión D, Lozano-Cuenca J, Muñoz-Islas E, Cobos-Puc LE, Villalón Herrera CM. Role of serotonin receptors in vascular tone in the pithed rat | Receptores de la serotonina que inhiben el tono simpático vasopresor en la rata descerebrada y desmedulada. *Arch Cardiol Mex*. 2009;79(SUPPL. 2):83–94.
107. Bravo-Hernández M, Cervantes-Durán C, Pineda-Farias JB, Barragán-Iglesias P, López-Sánchez P, Granados-Soto V. Role of peripheral and spinal 5-HT 3 receptors in development and maintenance of formalin-induced long-term secondary allodynia and hyperalgesia. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2012;101(2):246–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2012.01.013>
108. Boess FG, Martin IL. Review Molecular Biology of 5-HT Receptors. 1994;33(3):275–317.
109. Avila-Rojas SH, Velázquez-Lagunas I, Salinas-Abarca AB, Barragán-Iglesias P, Pineda-Farias JB, Granados-Soto V. Role of spinal 5-HT_{5A}, and 5-HT_{1A/1B/1D}, receptors in neuropathic pain induced by spinal nerve ligation in rats. *Brain Res*. 2015;1622:377–85.
110. Pithadia DJ, Reynolds KA, Lee EB, Wu JJ. Psoriasis-associated cutaneous pain: etiology, assessment, impact, and management. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(5):435–40.
111. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak Ł. Influence of itch and pain on sleep quality in atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(2):175–80.
112. Verhoeven EWM, Kraaimaat FW, Van De Kerkhof PCM, Van Weel C, Duller P, Van

- Der Valk PGM, et al. Prevalence of physical symptoms of itch, pain and fatigue in patients with skin diseases in general practice. *Br J Dermatol*. 2007;156(6):1346–9.
113. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. Health survey manual and interpretation guide. Boston: New England Medical Center; 1993. 2000 p.
114. Sampogna F, Tabolli S, Söderfeldt B, Axtelius B, Aparo U, Abeni D. Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36. *Br J Dermatol*. 2006;154(5):844–9.
115. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: Results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:1–12.
116. Ljosaa TM, Rustoen T, Mørk C, Stubhaug A, Miaskowski C, Paul SM, et al. Skin pain and discomfort in psoriasis: An exploratory study of symptom prevalence and characteristics. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(1):39–45.
117. Nicholson B. Differential diagnosis: Nociceptive and neuropathic pain. *Am J Manag Care*. 2006;12(SUPPL. 9):256–62.
118. Chiu IM, Von Hehn CA, Woolf CJ. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nat Neurosci* [Internet]. 2012;15(8):1063–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3144>
119. Naukkarinen A, Nickoloff BJ, Farber EM. Quantification of cutaneous sensory nerves and their substance P content in psoriasis. Vol. 92, *Journal of Investigative Dermatology*. 1989. p. 126–9.
120. Eedy DJ, Johnston CF, Shaw C, Buchanan KD. Neuropeptides in psoriasis: An immunocytochemical and radioimmunoassay study. Vol. 96, *Journal of Investigative Dermatology*. 1991. p. 434–8.
121. Bull HA, Leslie TA, Chopra S, Dowd PM. Expression of nerve growth factor receptors in cutaneous inflammation. *Br J Dermatol*. 1998;139(5):776–83.
122. Yang P, Feng J, Luo J, Madison M HH. A Critical Role for TRP Channels in the Skin. Boca Fraton, FL: CRC Press, Taylor & Francis Group. In: *Neurobiology of TRP Channels*. 2018.

123. Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2012;9(4):302–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2012.15>
124. Riol-Blanco L, Ordovas-Montanes J, Perro M, Naval E, Thiriot A, Alvarez D, et al. Nociceptive sensory neurons drive interleukin-23-mediated psoriasiform skin inflammation. *Nature* [Internet]. 2014;510(7503):157–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature13199>
125. Blome C, Gosau R, Radtke MA, Reich K, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(2):69–78.
126. Korman NJ, Zhao Y, Li Y, Liao M, Tran MH. Clinical symptoms and self-reported disease severity among patients with psoriasis - Implications for psoriasis management. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(6):514–9.
127. Sampogna F, Gisondi P, Melchi CF, Amerio P, Girolomoni G, Abeni D. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004;151(3):594–9.
128. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3):401–7.
129. Ermertcan A, Bilac D, Deveci A, Horasan G, Bilac C. The relationship between symptoms and patient characteristics among psoriasis patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(5):551.
130. Ljosaa TM, Mork C, Stubhaug A, Moum T, Wahl AK. Skin pain and skin discomfort is associated with quality of life in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2012;26(1):29–35.
131. Griffiths CEM, Jo SJ NL. A multidimensional assessment of the burden of psoriasis: Results from a multinational dermatologist and patient survey. *Br. J Dermatol*. 2018;
132. Wardhana M, Windari M, Puspasari N, Suryawati N. Role of serotonin and dopamine in psoriasis: A case-control study. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(7):1138–42.
133. Young M, Matthews J. Serotonin regulation of T-cell subpopulations and of

- macrophage accessory function. *J Immunol.* 1995;84((1)):148–52.
134. Younes SF, Bakry OA. Immunohistochemical evaluation of role of serotonin in pathogenesis of psoriasis. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(10):EC05–9.
 135. Weisshaar E, Ziethen B, Gollnick H. Can a serotonin type 3 (5-HT₃) receptor antagonist reduce experimentally-induced itch? *Inflamm Res.* 1997;46(10):412–6.
 136. Thorslund K, Amatya B, Dufva AE, Nordlind K. The expression of serotonin transporter protein correlates with the severity of psoriasis and chronic stress. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(2):99–104.
 137. Thorslund K. Serotonergic mechanisms in psoriasis. Inst för medicin, Solna - PhD thesis. 2012. 1–41 p.
 138. IASP. IASP Guidelines for the Use of Animals in Research. IASP Guidelines for the Use of Animals in Research. p. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?l>.
 139. Research, National Research Council (US) Institute for Laboratory Animal Academies Press (US) W (DC).) Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 1996.
 140. Nacional P. DOF - Diario Oficial de la Federación DOF - Diario Oficial de la Federación. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=762506&fecha=22/08/2001. 2015. p. 1–48.
 141. Santos Vidal S. Tinción Hematoxilina-Eosina. UNED Fac Ciencias [Internet]. 2017;50. Available from: http://e-spacio.uned.es/fez/eserv/bibliuned:master-Ciencias-CyTQ-Ssantos/Santos_Vidal_Sara_TFM.pdf
 142. Wheeler-Aceto H, Cowan A. Standardization of the rat paw formalin test for the evaluation of analgesics. *Psychopharmacology (Berl).* 1991;104(1):35–44.
 143. Rocha-González HI, Meneses A, Carlton SM, Granados-Soto V. Pronociceptive role of peripheral and spinal 5-HT₇ receptors in the formalin test. *Pain.* 2005;117(1–2):182–92.
 144. Ambriz-Tututi M, Rocha-González HI, Castañeda-Corral G, Araiza-Saldaña CI, Caram-Salas NL, Cruz SL, et al. Role of opioid receptors in the reduction of formalin-induced secondary allodynia and hyperalgesia in rats. *Eur J Pharmacol* [Internet].

- 2009;619(1–3):25–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.08.001>
145. Fu KY, Light AR, Maixner W. Relationship between nociceptor activity, peripheral edema, spinal microglial activation and long-term hyperalgesia induced by formalin. *Neuroscience*. 2000;101(4):1127–35.
 146. Joong Woo Leem, Willis WD, Weller SC, Jin Mo Chung. Differential activation and classification of cutaneous afferents in the rat. *J Neurophysiol*. 1993;70(6):2411–24.
 147. Zapata-Morales JR, Aragon-Martinez OH, Adriana Soto-Castro T, Alonso-Castro AJ, Castañeda-Santana DI, Isiordia-Espinoza MA. Isobolographic Analysis of the Interaction Between Tapentadol and Ketorolac in a Mouse Model of Visceral Pain. *Drug Dev Res*. 2016;77(4):187–91.
 148. Jin-Woo S, Kyu-Sam H, Yoo-Kyung K, Jeong-Gill L, Cheong L.) Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Suppress Pain-Related Behaviors, but Not Referred Hyperalgesia of Visceral Pain in Mice. *Anesth Analg*. 2006;102:195–200.
 149. Park HJ, Stokes JA, Pirie E, Skahen J, Shtaerman Y, Yaksh TL. Persistent hyperalgesia in the cisplatin-treated mouse as defined by threshold measures, the conditioned place preference paradigm, and changes in dorsal root ganglia activated transcription factor 3: The effects of gabapentin, ketorolac, and etanercept. *Anesth Analg*. 2013;116(1):224–31.
 150. Chakraborty S, Kar N, Kumari L, De A, Bera T. Inhibitory effect of a new orally active cedrol-loaded nanostructured lipid carrier on compound 48/80-induced mast cell degranulation and anaphylactic shock in mice. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:4849–68.
 151. Arnoult C, Brachet G, Cadena Castaneda D, Azzopardi N, Passot C, Desvignes C, et al. Crucial Role for Immune Complexes but Not FcRn in Immunization against Anti-TNF- α Antibodies after a Single Injection in Mice. *J Immunol*. 2017;199(2):418–24.
 152. Borghi SM, Fattori V, Ruiz-Miyazawa KW, Miranda-Sapla MM, Casagrande R, Pinge-Filho P, et al. Leishmania (L). amazonensis induces hyperalgesia in balb/c mice: Contribution of endogenous spinal cord TNF α and NF κ B activation. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2017;268(L):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2017.02.009>

153. Oberoi R, Schuett J, Schuett H, Koch AK, Luchtefeld M, Grote K, et al. Targeting tumor necrosis factor- α with adalimumab: Effects on endothelial activation and monocyte adhesion. *PLoS One*. 2016;11(7).
154. Fasmer OB, Berge OG, Post C, Hole K. Effects of the putative 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-2-(di-n-propylamino)tetralin on nociceptive sensitivity in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1986;25(4):883–8.
155. Nunes-De-Souza RL, Canto-De-Souza A, Da-Costa M, Fornari R V., Graeff FG, Pelá IR. Anxiety-induced antinociception in mice: Effects of systemic and intra- amygdala administration of 8-OH-DPAT and midazolam. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;150(3):300–10.
156. Yamada J, Sugimoto Y, Horisaka K. The behavioural effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) in mice. *Eur J Pharmacol*. 1988;154(3):299–304.
157. Cortes-Altamirano JL, Olmos-Hernandez A, Jaime HB, Carrillo-Mora P, Bandala C, Reyes-Long S, et al. Review: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ and 5-HT₇ Receptors and their Role in the Modulation of Pain Response in the Central Nervous System. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(2):210–21.
158. Chen H, Lu C, Liu H, Wang M, Zhao H, Yan Y, et al. Quercetin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice via the NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2017;48(March):110–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2017.04.022>
159. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* [Internet]. 2015;386(9997):983–4. Available from: <https://doi.org/10.1016%2Fs0140-6736%2814%2961909-7>
160. Grosser T, Theken KN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase Inhibition: Pain, Inflammation, and the Cardiovascular System. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):611–22.
161. Wu J, Wang Y, Cui W, Zhou W, Zhao X. 5-HT_{1A} receptor-mediated attenuation of heat hyperalgesia and mechanical allodynia by chrysin in mice with experimental mononeuropathy. *Reg Anesth Pain Med*. 2020;45(8):610–9.
162. Gilliet M, Conrad C, Geiges M, Cozzio A, Thürlimann W, Burg G, et al. Psoriasis Triggered by Toll-like Receptor 7 Agonist Imiquimod in the Presence of Dermal

Plasmacytoid Dendritic Cell Precursors. *Arch Dermatol* [Internet]. 2004;140(12). Available from: <https://doi.org/10.1001%2Farchderm.140.12.1490>

163. Malan M, Xuejingzi W, Quan S. Nuclear Factor- κ B (NF- κ B) Activation Gene Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) Associated with the Risk of Psoriasis in Chinese Han People of Wuhan. *Hubei Prov*. 2020;3:46–55.
164. Yuan J, Ni G, Wang T. Genital warts treatment: Beyond imiquimod. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2018;14:1815–9.
165. Dutta S, Sengupta P. Men and mice: Relating their ages. *Life Sci* [Internet]. 2016;152:244–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2015.10.025>
166. Bileviciute I, Lundeberg T, Ekblom A, Theodorsson E. Substance P-, neurokinin A-, calcitonin gene-related peptide- and neuropeptide Y-like immunoreactivity (-LI) in rat knee joint synovial fluid during acute monoarthritis is not correlated with concentrations of neuropeptide-LI in cerebrospinal fluid and pl. *Neurosci Lett*. 1994;167(1–2):145–8.
167. Donaldson LF, Seckl JR, McQueen DS. A discrete adjuvant-induced monoarthritis in the rat: effects of adjuvant dose. *J Neurosci Methods*. 1993;49(1–2):5–10.
168. Shenker N, Haigh R, Roberts E, Mapp P, Harris N, Blake D. A review of contralateral responses to a unilateral inflammatory lesion. *Rheumatology*. 2003;42(11):1279–86.
169. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618–25.
170. Suzumura A. Neuron-microglia interactions in neuroinflammation. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2015;6(3):225–31.
171. Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, Loo G. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *EMBO Mol Med*. 2019;11(6):1–16.
172. Skaper SD, Debetto P, Giusti P. P2 Receptors in Neurological and Cardiovascular Disorders. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2009;2009(Figure 1):1–13.
173. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: A driving force for pathological pain. *Trends Neurosci*. 2001;24(8):450–5.
174. Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, et

- al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature*. 2003;424(6950):778–83.
175. Honda T, Kabashima K. Prostanoids and leukotrienes in the pathophysiology of atopic dermatitis and psoriasis. *Int Immunol* [Internet]. 2019;31(9):589–95. Available from: <https://doi.org/10.1093%2Fintimm%2Fdx087>
176. Vadivelu N, Chang D, Helander EM, Bordelon GJ, Kai A, Kaye AD, et al. Ketorolac, Oxymorphone, Tapentadol, and Tramadol: A Comprehensive Review. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(2):e1–20.
177. Banerjee S, Butcher R. Pharmacological Interventions for Chronic Pain in Pediatric Patients: A Review of Guidelines. 2020. 1–19 p.
178. Shah V V., Lee EB, Reddy S, Lin EJ, Wu JJ. Comparison of guidelines for the use of TNF inhibitors for psoriasis in the United States, Canada, Europe and the United Kingdom: a critical appraisal and comprehensive review. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2018;29(6):586–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2018.1428723>
179. Chima ML. TNF inhibitors for psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* [Internet]. 2018;37:134–42. Available from: <https://doi.org/10.12788/j.sder.2018.039>.
180. Schottelius AJG, Moldawer LL, Dinarello CA, Asadullah K, Sterry W, Edwards CK. Biology of tumor necrosis factor- α - Implications for psoriasis. *Exp Dermatol*. 2004;13(4):193–222.
181. Díaz-Lagares C, Belenguer R, Ramos-Casals M. Revisión sistemática del uso de adalimumab en enfermedades autoinmunes. Eficacia y seguridad en 54 pacientes. *Reumatol Clin*. 2010;6(3):121–7.
182. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents – Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine* [Internet]. 2018;101:56–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.014>
183. Kaymakcalan Z, Sakorafas P, Bose S, Scesney S, Xiong L, Hanzatian DK, et al. Comparisons of affinities, avidities, and complement activation of adalimumab, infliximab, and etanercept in binding to soluble and membrane tumor necrosis factor.

Clin Immunol [Internet]. 2009;131(2):308–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.01.002>

184. Fang-Hu, Zhang HH, Yang BX, Huang JL, Shun JL, Kong FJ, et al. Cdk5 contributes to inflammation-induced thermal hyperalgesia mediated by the p38 MAPK pathway in microglia. *Brain Res* [Internet]. 2015;1619:166–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2015.01.056>
185. Sud R, Spengler RN, Nader ND, Ignatowski TA. Antinociception occurs with a reversal in α 2-adrenoceptor regulation of TNF production by peripheral monocytes/macrophages from pro- to anti-inflammatory. *Eur J Pharmacol*. 2008;588(2–3):217–31.
186. Murata Y, Onda A, Rydevik B, Takahashi I, Takahashi K, Olmarker K. Changes in pain behavior and histologic changes caused by application of tumor necrosis factor-alpha to the dorsal root ganglion in rats. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(5):530–5.
187. Navi D, Saegusa J, Liu FT. Mast cells and immunological skin diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;33(1–2):144–55.
188. Irman-Florjanc T, Erjavec F. Compound 48/80 and substance P induced release of histamine and serotonin from rat peritoneal mast cells. *Agents Actions*. 1983;13(2–3):138–41.
189. Kaur G, Singh N, Jaggi AS. Mast cells in neuropathic pain: An increasing spectrum of their involvement in pathophysiology. *Rev Neurosci*. 2017;28(7):759–66.
190. Sprott H, Franke S, Kluge H, Hein G. Pain treatment of fibromyalgia by acupuncture. *Rheumatol Int*. 1998;18(1):35–6.
191. Sakai K, Sanders KM, Youssef MR, Yanushefski KM, Jensen L, Yosipovitch G, et al. Mouse model of imiquimod-induced psoriatic itch. *Pain*. 2016;157(11):2536–43.
192. Du HX, Chen XG, Zhang L, Liu Y, Zhan CS, Chen J, et al. Microglial activation and neurobiological alterations in experimental autoimmune prostatitis-induced depressive-like behavior in mice. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:2231–45.
193. Thorslund K, Svensson T, Nordlind K, Ekblom A, Fored CM. Use of serotonin reuptake inhibitors in patients with psoriasis is associated with a decreased need for systemic psoriasis treatment: A population-based cohort study. *J Intern Med*.

2013;274(3):281–7.

194. Derme AM, Zanieri F, Campolmi E, Santosuosso U, Betti S, Agnoletti AF, et al. Therapeutic implications of adding the psychotropic drug escitalopram in the treatment of patients suffering from moderate-severe psoriasis and psychiatric comorbidity: A retrospective study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28(2):246–9.
195. Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behav Pharmacol.* 2011;22(5–6):390–404.
196. Aira Z, Buesa I, Salgueiro M, Bilbao J, Aguilera L, Zimmermann M, et al. Subtype-specific changes in 5-HT receptor-mediated modulation of C fibre-evoked spinal field potentials are triggered by peripheral nerve injury. *Neuroscience* [Internet]. 2010;168(3):831–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.032>