

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i6.10192>

## Psiconeuroinmunoendocrinología y piel

### *Psychoneuroimmunoendocrinology and skin.*

Raúl Ortega Pérez,<sup>1</sup> Linda García Hidalgo<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La psiconeuroinmunoendocrinología es el estudio de la relación entre el aparato psíquico, neural, sus respuestas inmunitarias y el sistema endocrino. Consiste en el estudio de diferentes estímulos ambientales y de factores genéticos y epigenéticos a través de diversas vías y ejes corporales.

**OBJETIVOS:** Informar e insistir en la relación entre la psiconeuroinmunoendocrinología, los diversos ejes que la conforman y sus implicaciones en el campo de la Dermatología como promotores de nueva investigación básica y clínica para la solución futura de enfermedades interrelacionadas.

**METODOLOGÍA:** Búsqueda en la base de datos de PubMed. Se escogieron artículos con hincapié en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades cutáneas y su relación con la psiconeuroinmunoendocrinología y sus vertientes, publicados entre los años 2000 y 2023 en español e inglés. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de la bibliografía fueron: *psiconeuroinmunoendocrinología, psiconeuroendocrinología-piel, neuroendocrinología-piel, neuroinmunología-piel.*

**RESULTADOS:** Se encontraron 294 artículos relacionados y se escogieron 31 por su relevancia.

**CONCLUSIONES:** El efecto psicológico en los diferentes ejes endocrinos e inmunológicos se manifiesta en enfermedades de la piel. Se abre la cuestión de si las intervenciones psicosociales pueden favorecer el pronóstico de enfermedades de la piel agudas y crónicas.

**PALABRAS CLAVE:** Neuroendocrinología; respuestas inmunitarias; enfermedades de la piel; intervenciones psicosociales.

#### Abstract

**BACKGROUND:** *The psychoneuroimmunoendocrinology is the study of the relationship among the psyche, neurological system, its immune responses and the endocrine apparatus. It consists of the study of different environmental stimuli and genetic and epigenetic factors, by means of diverse pathways and body axis, concluding in diverse diseases.*

**OBJECTIVE:** *To inform and emphasize the relationship between psychoneuroimmunoendocrinology, its axis, and its implications in the field of Dermatology, as innovators of basic and clinical research.*

**METHODOLOGY:** *A search in the PubMed database was done. Articles which emphasized on diagnosis and treatment of skin diseases and its relationship with psychoneuroimmunoendocrinology and its variants, done from 2000 to 2023 in Spanish and English, were chosen. The keywords used for this search were: Psychoneuroimmunoendocrinology, psychoneuroendocrinology-skin, psychology-skin, neuroendocrinology-skin, neuroimmunology-skin.*

**RESULTS:** *We found 294 articles, and 31 were chosen for their relevance to the search topic. We excluded 263 articles due to lack of relevance.*

**CONCLUSIONS:** *The psychological effect on different endocrine and immunological axis is manifested in skin diseases. Question if psychosocial interventions may favor prognosis of acute and chronic skin diseases.*

**KEYWORDS:** *Neuroendocrinology; Immune responses; Skin diseases; Psychosocial interventions.*

<sup>1</sup> Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 1A Dr. Rodolfo Antonio de Mucha Macías, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Médico adscrito al Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

**Recibido:** marzo 2023

**Aceptado:** agosto 2023

#### Correspondencia

Raúl Ortega Pérez  
raulortega21@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Ortega-Pérez R, García-Hidalgo L. Psiconeuroinmunoendocrinología y piel. *Dermatol Rev Mex* 2024; 68 (6): 795-805.

## ANTECEDENTES

La psiconeuroinmunoendocrinología es el estudio de la relación entre el aparato psíquico, neural, sus respuestas inmunitarias y el sistema endocrino. Consiste en el estudio de diferentes estímulos ambientales y factores genéticos y epigenéticos, a través de diversas vías y ejes corporales, que resultan en múltiples enfermedades.<sup>1</sup>

La psiconeuroinmunoendocrinología fue descrita en 1936, aunque en 1975 Ader y Cohen estudiaron los efectos del estrés en el sistema inmunitario. Se ha encontrado que el estrés, la ansiedad y la depresión afectan no sólo el factor inmunitario, sino también su función autorreguladora.<sup>1</sup>

La psiconeuroinmunoendocrinología estudia la relación de sus diversos componentes psíquicos, neuronales, inmunitarios y endocrinos por medio de dos vías: cambios en las funciones neuronales y endocrinas que alteran las respuestas inmunitarias, o la estimulación de las respuestas inmunitarias que modifican el estímulo de las respuestas endocrinas y del sistema nervioso central.<sup>1</sup>

Los receptores celulares permiten la interacción entre los diversos sistemas por medio de mensajeros químicos que, en condiciones normales, buscan alcanzar la homeostasia y el adecuado estado de protección inmunitaria. La pérdida del equilibrio entre estos sistemas genera estados patológicos.<sup>1</sup>

El sistema nervioso se divide en central, periférico y simpático. Este último es el principal encargado de la respuesta al estrés pues, al percibir una amenaza, las neuronas simpáticas preganglionares de la médula espinal se activan y transmiten su estímulo a los ganglios paravertebrales y a órganos terminales, como la médula suprarrenal; ésta libera adrenalina y noradrena-

lina, que preparan al encéfalo para la respuesta de "lucha o huida".<sup>2</sup>

El estrés puede generar enfermedades por medio de cambios en las vías de liberación de hormona liberadora de corticotrofina. La activación del eje hipotálamo-hipófisis adrenal modula la liberación de cortisol por parte del hipocampo. Luego, las interacciones entre cortisol y citocinas generan cambios en los sistemas inmunitario y nervioso central, lo que causa enfermedad.<sup>1</sup>

La piel inervada funciona como barrera contra el ambiente, responde a cambios circulatorios y emocionales y se conecta con el sistema nervioso central por vías eferentes o células inmunitarias o marcadores humorales. A su vez, el sistema nervioso periférico participa en la homeostasia y la enfermedad de la piel.<sup>3</sup>

## METODOLOGÍA

Búsqueda en la base de datos de PubMed. Se escogieron artículos con insistencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades cutáneas y su relación con la psiconeuroinmunoendocrinología y sus diferentes vertientes. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de la bibliografía fueron: *Psiconeuroinmunoendocrinología*, *psiconeuroendocrinología-piel*, *neuroendocrinología-piel*, *neuroinmunología-piel*. Se incluyeron artículos publicados entre 2000 y 2023, en idioma español e inglés.

## RESULTADOS

Se encontraron 294 artículos relacionados con las palabras clave, de los que se excluyeron 263 por falta de relevancia, por lo que se seleccionaron 31, de los que ponderamos lo siguiente.

Las fibras autonómicas en la piel se derivan de neuronas simpáticas y parasimpáticas. La distribución de fibras autonómicas se restringe a la dermis, inervando vasos sanguíneos, anasto-

mosis arteriovenosas, vasos linfáticos, músculos piloerectores, glándulas y folículos pilosos.<sup>3</sup>

Los nervios sensoriales y autonómicos influyen en diversos procesos fisiológicos: vasoconstricción, vasodilatación, temperatura corporal, función de barrera, secreción, diferenciación celular y funciones como inflamación, defensas inmunitarias, apoptosis o proliferación celular.<sup>3</sup>

Los nervios sensoriales pueden dividirse en cuatro grupos: fibras A alfa (12-22 mm), mielinizadas, de conducción rápida (70-120 m/s); fibras A beta, moderadamente mielinizadas (6-12  $\mu\text{m}$ ) y sirven como receptores de presión; fibras A delta con una capa delgada de mielina (1-5  $\mu\text{m}$ ), conducción de velocidad intermedia (4-30 m/s); y fibras C de conducción lenta (0.5-2 m/s), pequeñas (0.2-1.5  $\mu\text{m}$ ) y no mielinizadas.<sup>3</sup> **Cuadro 1**

Las fibras A delta y las fibras C responden a diversos estímulos físicos (traumatismo, calor, frío, cambios osmóticos, distensión, estimulación mecánica, luz ultravioleta) y químicos (agentes tóxicos, alérgenos, proteasas, microorganismos).<sup>3</sup>

La piel está innervada por fibras somáticas aferentes con fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas, que transmiten estímulos sensoriales por las raíces ganglionares dorsales y la médula espinal hacia el encéfalo, lo que causa la percepción de síntomas como dolor, ardor o prurito. Esta conexión permite la comunicación

al sistema nervioso central del estado periférico de la piel vía nerviosa.<sup>3</sup>

Por ejemplo, la sensación de prurito causa en el sistema nervioso central la activación de la corteza cingulada anterior, área motora suplementaria y lóbulo parietal inferior. Entonces, se activan las áreas motoras y se desencadena la acción inconsciente de "rascado", lo que completa el ciclo piel y sistema nervioso central.<sup>3</sup>

La piel también cuenta con innervación autonómica, que deriva del sistema nervioso simpático (colinérgico) y parasimpático. Su distribución se concentra en la dermis, donde innervan vasos sanguíneos, anastomosis arteriovenosas, vasos linfáticos, músculos piloerectores, glándulas ecrinas y apocrinas y folículos pilosos. Participan en la regulación de la circulación, función linfática y en el funcionamiento de anexos cutáneos.<sup>3</sup>

Esta innervación y sus correspondientes receptores cutáneos participan en diversas funciones inmunológicas. La inflamación y el traumatismo inducen la activación o sensibilización de nociceptores y, durante la inflamación crónica, dolor o prurito, hay activación crónica de nociceptores que perpetúan la estimulación nerviosa.<sup>3</sup>

La innervación cutánea es relevante al hablar de la teoría de la inflamación neurogénica, que postula que el proceso inflamatorio es mediado exclusivamente por nociceptores C aferentes quimiosensibles. Los mediadores del reflejo axónico antidrómico son liberados de terminaciones

**Cuadro 1.** Clasificación de las fibras nerviosas<sup>3</sup>

Tipo de fibra	Características
Fibras A alfa (12-22 mm)	Mielinizadas, de conducción rápida (70-120 m/s)
Fibras A beta	Moderadamente mielinizadas (6-12 $\mu\text{m}$ ) y sirven como receptores de presión
Fibras A delta con una capa delgada de mielina (1-5 $\mu\text{m}$ )	Conducción de velocidad intermedia (4-30 m/s)
Fibras C de conducción lenta (0.5-2 m/s)	Pequeñas (0.2-1.5 $\mu\text{m}$ ) y no mielinizadas

nerviosas aferentes y no de las fibras sensoriales, en respuesta al estrés.<sup>3</sup>

El término estrés se refiere a la capacidad adaptativa e inespecífica del cuerpo para adaptarse a perturbaciones en su estado basal. Éstas pueden ser fisiológicas o psicológicas y de la fuente del estrés dependen su nivel de gravedad, la percepción del individuo ante éste y los recursos disponibles para solucionarlo. A la suma del esfuerzo psicológico para compensarlo se le llama carga alostática. Ésta puede medirse a través de cambios en la presión arterial, frecuencia cardíaca, porcentaje de grasa corporal, razón cintura-cadera o cambios en las concentraciones en diversas sustancias, como las catecolaminas, observados, incluso, en eventos traumáticos.<sup>2</sup>

Como parte del estudio de la psiconeuroinmunoendocrinología se valora el antecedente de eventos traumáticos tempranos en la vida del individuo. En 2010 la OMS determinó que hasta el 39% de la población global había padecido un evento traumático temprano y concluyó que la separación de los padres, el abuso infantil o padecer enfermedades orgánicas se relacionan con la gravedad del evento y el nivel de trauma y riesgo de enfermedades crónicas en la vida adulta.<sup>4</sup>

Los individuos con eventos traumáticos tempranos tienen mayores niveles de inflamación, infiltración tisular de leucocitos y marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva y disminución de citocinas antiinflamatorias, lo que correlaciona los eventos traumáticos tempranos con la carga alostática.<sup>4</sup>

Aunque al inicio la carga alostática tiene objetivo de homeostasia, al verse sobrepasada por el evento estresante pueden sobrevenir enfermedades crónico-degenerativas, mentales y cutáneas. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha encontrado un biomarcador confiable y veraz para la medición del estrés crónico.<sup>2</sup>

En años recientes se ha incrementado el estudio del cabello para identificar compuestos relacionados con el trauma, como el cortisol. Desde 2007 se han practicado experimentos que demuestran correlación entre la concentración de cortisol en cabello y las concentraciones en suero y orina. Se ha establecido una concentración de 1.7-153.2 pg/mg, con media de 46.1 pg/mg, con una correlación significativa ( $r = 0.333$ ,  $p < 0.04$ ). Se observó que las concentraciones en cabello suelen ser mayores que en otras partes del cuerpo por aumento de la actividad de la 11-B-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 en el bulbo capilar.<sup>2</sup>

Existen múltiples ventajas del uso de cortisol en cabello, como el crecimiento predecible del mismo de aproximadamente 1 cm por mes. Al ser la porción de 1 cm más cercana a la piel cabelluda la más reciente, puede establecerse relación de temporalidad. Además, permite identificar un valor basal de cortisol capilar en momentos en los que no hubo estresores identificables, sin necesidad de tomar en cuenta la liberación en pulsos y que se presenta en el cortisol sérico.<sup>2,5</sup>

En otros artículos se ha mencionado la relación entre el eje hipotálamo-hipófisis adrenal y la depresión con la administración de corticosteroides tópicos. Por ejemplo, Cotter y su grupo examinaron la respuesta vasoconstrictora de la beclometasona en pacientes con depresión. Compararon el efecto de blanqueamiento en sujetos con depresión y controles sanos y luego compararon el mismo efecto del corticosteroide posterior a una prueba de supresión con dexametasona. El objetivo era determinar el efecto del corticosteroide con base en la premisa de que en los pacientes con depresión hay disminución en la sensibilidad o muestran anomalías en los receptores de glucocorticoides porque previamente se había descrito que la sensibilidad individual a la dexametasona en pacientes depresivos es la mitad de la de controles sanos.<sup>6</sup>

Se administró betametasona en cuatro dosis diferentes a 22 sujetos con trastorno depresivo mayor y sus controles pareados por edad y sexo. Se demostró una disminución significativa en la vasoconstricción en comparación con los controles ( $p = 0.0001$ ), sin diferencia en la prueba de supresión con dexametasona. Estos hallazgos sugieren que la función periférica de receptores de glucocorticoides es anormal en depresión, pero la disminución en la vasoconstricción no es necesariamente un efecto secundario de hipercortisolemia o hiperactividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.<sup>6</sup>

En respuesta al dolor, por ejemplo por quemaduras, las citocinas se liberan para intentar restablecer la homeostasia, la activación del eje hipotálamo-hipófisis adrenal y la liberación de neuropéptidos como la oxitocina, que puede expresarse en la piel en los fibroblastos dérmicos y queratinocitos. Entonces, la oxitocina participa en la inmunorregulación bidireccional hacia el sistema nervioso central. Esto lo confirmó el estudio de Von Loey y su grupo.<sup>7</sup>

El estado de estrés físico y emocional puede modificar la velocidad y calidad de la curación de heridas en la piel, no sólo en quemaduras. La piel tiene tres etapas de curación de heridas: un proceso inflamatorio, uno de proliferación y uno de remodelado. En modelos murinos se ha observado que el estrés reduce la infiltración de leucocitos, que son la fuente de citocinas, hacia el sitio de lesión, lo que disminuye el proceso proinflamatorio esperado.<sup>8</sup>

El estrés crónico reduce la celularidad en el sitio de lesión y retrasa el cierre de la herida, efecto mediado por el aumento de cortisol circulante secundario al estrés. Esto puede generar aumento de la proliferación de microorganismos e infección clínica. Por lo tanto, mejorar el ambiente del individuo y reducir el estrés desde su esfera biológica hasta emocional debe mejorar el proceso de curación y facilitar la correcta evolución de la lesión.<sup>9</sup>

## DISCUSIÓN

Enfrentamos muchos retos en la práctica actual, como la adecuada educación del paciente en prevención, que, a su vez, repercute en cambios saludables del estilo de vida y actividad física, que podrían aliviar los trastornos del ánimo y reducir la carga de cortisol que propicia la aparición de ciertas enfermedades de naturaleza inmunitaria.<sup>1</sup>

Un concepto importante en el contexto de la interacción entre los diversos sistemas en el procesamiento y respuesta a situaciones estresantes es la coherencia de respuesta. Esto significa que el estresor inicial (y la percepción del estímulo como tal) causa una respuesta coordinada en la experiencia emocional subjetiva, conductual, fisiológica y endocrina.<sup>10</sup>

El primer modelo que trató de explicar estas relaciones fue el modelo biopsicosocial del estrés. Éste se enfocaba en la interacción de los procesos cognitivos (evaluación de una situación) y las consecuencias fisiológicas. Mencionaba que el estrés activaba los ejes del sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. De acuerdo con el modelo, si un individuo se enfrenta a una situación en la que el evento sobrepasa sus recursos emocionales disponibles para solucionarlo, se incrementa la liberación de cortisol y catecolaminas. Si el evento puede ser resuelto por el individuo, se libera cortisol sin catecolaminas, y lo toma como un reto a superar y no como estresor. Por último, al terminar el evento, se normalizan las concentraciones de cortisol y catecolaminas.<sup>9</sup>

Algunas limitaciones de este modelo son que no toma en consideración las variaciones naturales de liberación de cortisol, que puede no liberarse la misma cantidad de cortisol en un individuo en comparación con otro y que la respuesta de la persona ante el evento puede variar de acuerdo con sus características cognitivas y recursos disponibles de los individuos.<sup>5</sup>

Entre los modelos más recientes está el de calibración adaptativa. Éste postula que las diferencias individuales son el resultado de un proceso de adaptación o de la capacidad de un organismo de cambiar su trayectoria, la cual está guiada por factores ambientales y la competencia del individuo ante la sociedad. Las respuestas ante el estrés provienen de respuestas aprendidas durante la infancia. Se han hecho múltiples estudios para probar la veracidad de estos modelos con hallazgos prometedores desde el punto de vista teórico.<sup>9</sup>

Algunas razones de esta falta de asociación significativa pueden consistir en la falta de relación entre la percepción subjetiva de una situación estresante y la activación de los ejes hormonales y la difícil interpretación emocional de un individuo ante el estrés, lo que resulta en percepciones distorsionadas y alteradas alejadas de lo esperado.<sup>2</sup>

Los diversos ejes y su interacción con la piel y sus receptores neuronales permiten modular la inflamación, respuestas inmunitarias, el dolor y el prurito. La comunicación bidireccional entre piel y sistema nervioso actúa como unidad para mantener la homeostasia durante estados patológicos.<sup>3</sup>

El control fisiológico de las respuestas celulares sobre los estímulos inflamatorios requiere regulación a diferentes niveles. Por ejemplo, la regulación de los mastocitos ocurre a nivel transcripcional y postranscripcional por medio de síntesis de citocinas. En otros casos, en los receptores, influyen las interacciones receptor-ligando, amplificación de señales por segundos mensajeros, endocitosis o falta de enlace en los receptores que, al perder su equilibrio, generan procesos inflamatorios importantes, como inflamación neurogénica con manifestaciones como permeabilidad vascular, hiperalgesia, anestesia o prurito.<sup>3</sup>

Todos estos procesos se reflejan en diversas enfermedades de la piel como urticaria, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, reacciones de hipersensibilidad, eritromelalgia, prurigo y prurito, así como en la reparación de heridas.<sup>3</sup> **Cuadro 2**

Hay activación de mastocitos por medio de neuropéptidos y su posterior liberación de citocinas de fase temprana, como la histamina, y de inflamación crónica y tardía, como el TNF- $\alpha$ . En algunos casos se activan los receptores de frío y calor que, a su vez, activan canales de iones expresados por los mastocitos, que participan en la urticaria crónica.<sup>3</sup>

Se ha implicado una relación autoinmunitaria entre la urticaria crónica idiopática y los procesos autoinmunitarios, como las enfermedades tiroideas autoinmunitarias. Tienforti y su grupo llevaron a cabo una revisión sistemática de la relación entre la existencia de anticuerpos antiperoxidasa en pacientes con y sin urticaria crónica. Documentaron anticuerpos positivos en 14,351 pacientes con urticaria y 12,404 en controles sanos. Se calculó una razón de momios acumulada de 5.18 (IC95% 3.27-8.22, p

**Cuadro 2.** Modelos que intentan integrar las experiencias subjetiva, conductual, fisiológica y endocrina

Modelo	Hipótesis postulada
Biopsicosocial del estrés	Interacción de los procesos cognitivos (evaluación de una situación) y las consecuencias fisiológicas, como liberación de cortisol y catecolaminas frente al estrés <sup>9</sup>
Calibración adaptativa	Las diferencias individuales son el resultado de un proceso de adaptación ante el ambiente durante la infancia <sup>9</sup>
Control fisiológico	Control fisiológico de las respuestas celulares sobre los estímulos inflamatorios <sup>3</sup>
Enfoque multisistémico	Integración de los diferentes ejes endocrinos e inmunitarios con su respuesta en la piel <sup>10</sup>

< 0.00001), con heterogeneidad entre estudios  $I^2 = 62\%$ ,  $p$  para heterogeneidad = 0.0002. Esto concluye que los pacientes con urticaria crónica tienen 5 veces más riesgo de tener estos anticuerpos, por lo que se sugiere que se realice un tamizaje de autoinmunidad a todos los pacientes.<sup>11</sup>

En la revisión sistemática de Ben-Shoshan y colaboradores, a pesar de la gran heterogeneidad de los estudios sobre urticaria que se incluyeron y analizaron, sugieren la existencia de factores psicológicos hasta en un 50% de los pacientes en su prevalencia estimada (46.21%, IC: 44.21-48.20%), lo que indica una posible correlación entre la enfermedad y posibles marcadores de pronóstico, como los psicológicos.<sup>12</sup>

Entonces, la existencia de mecanismos biológicos complejos, incluido el factor psicológico y neural, que pueden dificultar el tratamiento de la urticaria con únicamente fármacos, como antihistamínicos, resalta la importancia de la atención integral biopsicosocial del paciente.<sup>10</sup>

Estos avances en el entendimiento de la fisiopatología de la urticaria han permitido el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento. La histamina y la IgE siguen siendo los principales objetivos en el tratamiento del prurito, principalmente en urticaria crónica. Hace poco se investigó el bloqueo de citocinas asociadas con células inmunitarias tipo 2, incluida la interleucina (IL) 4, IL-13 e IL-31 y las citocinas derivadas de epitelio, como la IL-33 y la linfopoyetina estromal tímica, lo que ha revolucionado el tratamiento de otras enfermedades, como la dermatitis atópica y el prurigo nodular. También están en desarrollo fármacos contra el receptor de histamina 4, janus cinasas, receptores opioides kappa, receptores de neurocinina 1 y fosfodiesterasa 4; aunque aún faltan más avances para demostrar algún fármaco revolucionario.<sup>13</sup>

Está bien descrito que la urticaria es un padecimiento importante en todo el mundo que afecta

la calidad de vida de las personas, lo que amerita profundizar más en su fisiopatología para identificar alternativas de tratamiento eficaces.<sup>14</sup>

La psoriasis tiene un componente neurogénico, por ejemplo, la liberación de neuropéptidos inflamatorios en la piel traumatizada o escoriada ocasiona placas iguales al padecimiento, lo que se conoce como fenómeno de Koebner. Se han observado concentraciones elevadas de neuropéptidos y activación de fibras sensoriales en piel afectada.<sup>3</sup>

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria común. El entendimiento de sus mecanismos inmunitarios ha contribuido al desarrollo de herramientas terapéuticas contra sus manifestaciones. Es una enfermedad mediada principalmente por la actividad de linfocitos T, con activación de células inmunitarias innatas y células T patogénicas que resultan en inflamación cutánea e hiperproliferación celular. Recientemente se profundizó en la actividad de los linfocitos B en este padecimiento pues se cree que liberan IL-10, que funciona como antiinflamatorio, y aminoran la actividad de psoriasis en la piel.<sup>15</sup>

La unión entre psoriasis y estrés es complicada. En un artículo de Rousset y su grupo observaron que del 13 al 88% de casos de psoriasis se desencadenaba por un evento estresante. Además, hubo mayor incidencia de psoriasis en sujetos que tuvieron un evento traumático reportado en el año previo al brote de psoriasis. Varios estudios controlados han tratado de demostrar que diferentes técnicas para el control del estrés: relajación, hipnosis, *biofeedback* y manejo del estrés cognitivo-conductual, pueden ser efectivas en los pacientes con psoriasis.<sup>16</sup>

La psoriasis también se asocia con depresión y ansiedad: hasta el 43% de estos pacientes manifiestan síntomas de ansiedad y del 20 al 30% de los casos, de depresión. Estos trastornos psiquiátricos favorecen la liberación de citocinas

proinflamatorias y resistencia al cortisol, lo que genera la inflamación sistémica que, a su vez, desencadena un brote de psoriasis. En la depresión hay elevación de citocinas hasta del 30% en comparación con sujetos sanos.<sup>17,18</sup>

Se especula que la administración de inmunoreguladores biológicos, como los anti-TNF- $\alpha$ , disminuye la carga de citocinas del cuerpo y favorece efectos positivos en el estado de ánimo y el estado cognitivo. Estos fármacos pueden mejorar la situación psicosocial de los pacientes con psoriasis y aliviar los trastornos del ánimo coexistentes.<sup>17</sup>

En lesiones agudas y crónicas de dermatitis atópica se ha observado aumento de la actividad de fibras nerviosas y neuropéptidos, con la tríada clínica de la inflamación neurogénica.<sup>3,19,20</sup> A pesar de esto, Buske-Kirschbaum y su grupo han encontrado diferencias no significativas en la hiperactividad de los ejes en procesos inflamatorios afectados por células Th1 y Th2.<sup>21,22</sup>

Los pacientes muestran múltiples estresores relacionados con la enfermedad. Éstos causan secundariamente otros padecimientos psicológicos, como trastornos del sueño o del ánimo, disminuyen la autoestima e interfieren con las relaciones interpersonales. Se recomienda psicoeducación del paciente y la familia, consejería individualizada, terapia centrada en los hábitos de sueño y tratamiento del estrés.<sup>23</sup>

Se han usado técnicas psicológicas para complementar el tratamiento médico de la dermatitis atópica. Por ejemplo, Chida y colaboradores hicieron una revisión sistemática y metanálisis de diferentes intervenciones psicológicas: aromaterapia, terapia breve, terapia cognitivo-conductual, control del estrés, control de estímulos y programas educativos, aunque con resultados no significativos.<sup>24</sup>

Hace poco se estudió la administración del dupilumab, que es un anticuerpo monoclonal

anti-receptores de IL-4 $\alpha$ , que inhibe la señal de IL-4 e IL-13, importantes en la patogenia de enfermedades inflamatorias, como la dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica y alergias a alimentos. Cork y su grupo analizaron los resultados de los ensayos clínicos SOLO 1 y SOLO 2 y concluyeron que el dupilumab aliviaba considerablemente el prurito al día 2 ( $p < 0.05$ ) en comparación con los controles sin el fármaco. También reducía la ansiedad y depresión para la semana 2 y sus beneficios persistían para la semana 16 ( $p < 0.0001$ ). En esa semana se reportó mejoría en la escala SCORAD de prurito y alivio de los trastornos del sueño, sin dolor o incomodidad física ( $p < 0.0001$ ). Entonces, el dupilumab tuvo efecto positivo en los síntomas de la dermatitis atópica (prurito, sueño, dolor, ansiedad y depresión) y mejoró la calidad de vida de pacientes adultos.<sup>25,26</sup>

El eccema atópico, la rinitis alérgica y el asma representan la tríada de enfermedades características de atopia en todo el mundo; es prevalente en el 30% de la población de occidente.<sup>27,28</sup>

Se han efectuado estudios en los que ciertos datos epidemiológicos han establecido una relación de asociación, más no causalidad, entre el eccema y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Los niños con eccema tienen 1.5 veces más riesgo de este trastorno que los controles sanos, mientras que la población con trastorno por déficit de atención e hiperactividad atribuible a eccema es del 10%.<sup>27</sup>

Se desconocen los mecanismos inmunopatológicos de esta relación, pero se han propuesto diversos modelos de enfermedad, como la liberación de citocinas inflamatorias causada por la reacción alérgica o los niveles elevados de estrés de la enfermedad crónica, que intervienen en la maduración de la corteza prefrontal y el sistema de neurotransmisores que intervienen en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.<sup>27</sup>

El eccema tiene repercusión biopsicosocial; por ejemplo, al encontrarse en manos, genera efecto en la calidad de vida (medido por las escalas DQLI y Skindex), tiene consecuencias laborales, aumento del ausentismo y requiere capacitación laboral.<sup>28</sup>

Los pacientes con eccema tienen una importante carga psicológica, frecuentemente causada y exacerbada por el prurito crónico y el ciclo prurito-rascado. En una revisión de la bibliografía de Oska y su grupo se observó que las intervenciones psicoterapéuticas, junto con el tratamiento médico estándar, son más benéficas que el tratamiento médico solamente.<sup>29</sup>

La unión del sistema nervioso y la piel también se observa en la curación de heridas cutáneas. Algunas enfermedades que afecten al sistema nervioso, como lepra, diabetes mellitus o lesiones medulares, retrasan el proceso de curación y favorecen la aparición de úlceras de difícil control, lo que resalta la importancia de la inervación cutánea. Los neuropéptidos participan en la inmunomodulación, reclutamiento, proliferación y diferenciación celular, que se relacionan con la recuperación de la barrera cutánea.<sup>3</sup>

El acné tiene gran importancia en la apariencia, autoestima, autoconcepto y funciones diarias del individuo. El estrés juega un papel importante en su aparición porque puede llevar a excoriaciones que desencadenan mayor inflamación, cicatrices, hiperpigmentación y ansiedad asociada con la apariencia física. Esto se origina por estimulación adrenérgica y colinérgica y activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, así como liberación de enzimas, aumento en la producción hormonal y de citocinas proinflamatorias. Por lo tanto, el estrés emocional o los episodios de ansiedad pueden condicionar brotes nuevos de acné o exacerbarlos.<sup>30</sup>

## CONCLUSIONES

El efecto psicológico en los diferentes ejes endocrinos e inmunológicos se manifiesta en enfermedades de la piel. Por este motivo, se abre la cuestión de si las intervenciones psicosociales pueden favorecer el pronóstico de enfermedades de la piel agudas y crónicas, al haberse estudiado previamente qué elementos, como la resiliencia, la función cognitiva y el control del estrés, pueden mejorar la evolución de tales enfermedades.<sup>31</sup>

## REFERENCIAS

1. González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Elizondo-Villarreal B, Monge-Ortega OP. Psychoneuroinmunoendocrinology: clinical implications. *World Allergy Organ J* 2017; 10: 19. doi: 10.1186/s40413-017-0151-6
2. Russell E, Koren G, Rieder M, Van Uum S. Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37 (5): 589-601. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.09.009
3. Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev* 2006; 4: 1309-79. doi: 10.1152/physrev.00026.2005
4. Elwenspoek MMC, Kuehn A, Muller CP, Turner JD. The effects of early life adversity on the immune system. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 82: 140-154. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.012
5. Gray NA, Dhana A, Van Der Vyver L, Van Wyk J, et al. Determinants of hair cortisol concentration in children: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 87: 204-214. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.10.022
6. Cotter PA, Mulligan OF, Landau S, Papadopoulos A, Lightman SL, Checkley SA. Vasoconstrictor response to topical beclomethasone in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 4: 475-87. doi: 10.1016/s0306-4530(01)00065-8
7. Van Loey NE, Hofland HWC, Vlig M, Vandermeulen E, et al. Associations between traumatic stress symptoms, pain and bio-active components in burn wounds. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 96: 1-5. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.037
8. Detillion CE, Craft TK, Gasper ER, Prendergast BJ, DeVries AC. Social facilitation of wound healing. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 8: 1004-11. doi: 10.1016/j.psyneuen.2003.10.003

9. Andres J, Ali N, Pruessner JC. Reflections on the interaction of psychogenic stress systems in humans: the stress coherence/compensation model. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 947-961. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.02.010
10. Broom BC. A reappraisal of the role of 'mindbody' factors in chronic urticaria. *Postgrad Med J* 2010; 86 (1016): 365-70. doi: 10.1136/pgmj.2009.096446
11. Tienforti D, Di Giulio F, Spagnolo L, Castellini C, Totaro M, et al. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a meta-analysis of case-control studies. *J Endocrinol Invest* 2022; 7: 1317-1326. doi: 10.1007/s40618-022-01761-2
12. Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy* 2013; 68 (2): 131-41. doi: 10.1111/all.12068
13. Erickson S, Heul AV, Kim BS. New and emerging treatments for inflammatory itch. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 1: 13-20. doi: 10.1016/j.anai.2020.05.028
14. Tawil S, Irani C, Kfoury R, Abramian S, et al. Association of chronic urticaria with psychological distress: A multicentre cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2023; 14: 103. doi: 10.2340/actadv.102.2939
15. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current developments in the immunology of psoriasis. *Yale J Biol Med* 2020; 93 (1): 97-110.
16. González-Parra S, Daudén E. Psoriasis and depression: The role of inflammation. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2019; 110 (1): 12-19. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.05.009
17. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *Int J Dermatol* 2018; 57 (10): 1165-1172. doi: 10.1111/ijd.14032
18. Torales J, Echeverría C, Barrios I, García O, et al. Psychodermatological mechanisms of psoriasis. *Dermatol Ther* 2020; 33 (6): e13827. doi: 10.1111/dth.13827
19. Buske-Kirschbaum A., Hellhammer, D.H. Endocrine and immune responses to stress in chronic inflammatory skin disorders. *Ann NY Acad Sci* 2003; 992: 231-240.
20. Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S1-S12.
21. Buske-Kirschbaum A, Ebrecht M, Kern S, Hellhammer DH. Endocrine stress responses in TH1-mediated chronic inflammatory skin disease (psoriasis vulgaris)--do they parallel stress-induced endocrine changes in TH2-mediated inflammatory dermatoses (atopic dermatitis)? *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31 (4): 439-46. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.10.006
22. Suárez AL, Feramisco JD, Koo J, Steinhoff M. Psychoneuro-immunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates. *Acta Derm Venereol* 2012; 92 (1): 7-15. doi: 10.2340/00015555-1188
23. Barilla S, Felix K, Jorizzo JL. Stressors in atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1027: 71-77. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0\_7
24. Chida Y, Steptoe A, Hiraoka N, Sudo N, Kubo C. The effects of psychological intervention on atopic dermatitis. A systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 1: 1-9. doi: 10.1159/000101940
25. Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, Armstrong A, Barbarot S, Puig L, et al. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2. *J Dermatolog Treat* 2020; 31 (6): 606-614. doi: 10.1080/09546634.2019.1612836
26. Kage P, Simon JC, Treudler R. Atopic dermatitis and psychosocial comorbidities. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 2: 93-102. doi: 10.1111/ddg.14029
27. Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, Romanos M, et al. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38 (1): 12-23. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.09.017
28. Halioua B. Hand eczema: disability and impact. *Ann Dermatol Venereol* 2014; 141 (Suppl 1): S111-6. doi: 10.1016/S0151-9638(14)70148-6
29. Oska C, Nakamura M. Alternative Psychotherapeutic Approaches to the Treatment of Eczema. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2022; 15: 2721-2735. doi: 10.2147/CCID.S393290
30. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16 (10): 1185-1194. doi: 10.1111/ddg.13664
31. Smirnova J, von Kobyletzki LB, Lindberg M, Svensson Å, et al. Atopic dermatitis, educational attainment and psychological functioning: a national cohort study. *Br J Dermatol* 2019; 3: 559-564. doi: 10.1111/bjd.17330

## EVALUACIÓN

1. Es el principal componente regulador encefálico del sistema nervioso:
  - a) sistema nervioso simpático
  - b) sistema nervioso parasimpático
  - c) sistema nervioso periférico
  - d) sistema nervioso central
2. Modula la liberación de adrenalina y noradrenalina y se encarga del efecto de "lucha o huida":
  - a) sistema nervioso simpático
  - b) sistema nervioso parasimpático
  - c) sistema nervioso central
  - d) sistema nervioso periférico
3. Hormona medible en el cabello como indicador de autoinmunidad:
  - a) cortisol
  - b) adrenalina
  - c) noradrenalina
  - d) desmopresina
4. Inmunomoduladores que se especula disminuyen cargas de citocinas y mejoran el estado de ánimo:
  - a) anticomplemento
  - b) anti-janus cinasa
  - c) tocilizumab
  - d) anti-TNF
5. Interleucina producida por células B que se especula puede aminorar la actividad de la psoriasis:
  - a) IL-5
  - b) IL-10
  - c) anti-TNF- $\alpha$
  - d) anti-TNF- $\beta$
6. Trastorno cognitivo relacionado con el ecema crónico:
  - a) depresión
  - b) ansiedad
  - c) trastorno por déficit de atención e hiperactividad
  - d) abuso de sustancias
7. ¿Cuál es el componente faltante en la tríada clínica y de evolución de autoinmunidad que incluye dermatitis atópica y rinitis alérgica?
  - a) psoriasis
  - b) urticaria crónica
  - c) asma
  - d) prurigo nodular
8. Principal trastorno psiquiátrico relacionado con psoriasis:
  - a) trastorno por déficit de atención e hiperactividad
  - b) abuso de sustancias
  - c) anorexia nerviosa
  - d) depresión
9. Técnica psicológica demostrada útil en el tratamiento de la dermatitis atópica:
  - a) terapia cognitivo conductual
  - b) terapia existencialista
  - c) psicodinamia
  - d) psicoanálisis
10. ¿Cuál es el principal elemento que reduce la celularidad en el sitio de lesión y retrasa el cierre de la herida?
  - a) estrés crónico
  - b) aplicación crónica de hidrocoloides
  - c) aplicación crónica de alginatos
  - d) aplicación crónica de hidrogeles