

El Rol del Estrés en la Fisiopatología de las Psicodermatosis

AUTORES:

Daniela Vanessa Fuenmayor Ledesma

Fabián Santiago Cruz Murillo

Oswaldo Patricio Freire Murgueytio



**El Rol del Estrés en la Fisiopatología de las
Psicodermatosis**

El Rol del Estrés en la Fisiopatología de las Psicodermatosis

Daniela Vanessa Fuenmayor Ledesma

Fabián Santiago Cruz Murillo

Oswaldo Patricio Freire Murgueytio

IMPORTANTE

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado.

Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

ISBN: 978-9942-680-07-5

DOI: <http://doi.org/10.56470/978-9942-680-07-5>

Una producción © Cuevas Editores SAS

Agosto 2024

Av. República del Salvador, Edificio TerraSol 7-2

Quito, Ecuador

www.cuevaseditores.com

Editado en Ecuador - Edited in Ecuador

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice:

Índice:	5
Prólogo	6
Mecanismos moleculares de las patologías psicodermatológicas: Revisión narrativa	9
Daniela Vanessa Fuenmayor Ledesma	9
Fabián Santiago Cruz Murillo	9
Oswaldo Patricio Freire Murgueytio	9

Prólogo

Las interacciones entre el estrés y la piel son un reflejo profundo de cómo las emociones y los procesos fisiológicos están intrínsecamente conectados. Mecanismos fisiopatológicos del estrés y las psicodermatosis aborda de manera clara y concisa cómo el estrés puede desencadenar o agravar diversas afecciones dermatológicas, integrando conocimientos de dermatología, neurociencia y psiquiatría.

Esta obra ofrece una comprensión integral y multidisciplinaria de los mecanismos que subyacen en las psicodermatosis, proporcionando a los profesionales de la salud herramientas esenciales para el diagnóstico y tratamiento efectivo de estos trastornos.

Índice de Autores

Autora Principal

Daniela Vanessa Fuenmayor Ledesma

Médica General por la Universidad Nacional de Chimborazo

Magíster en Salud y Seguridad Ocupacional con Mención en Prevención de Riesgos Laborales por la Universidad de los Hemisferios

Médico Residente en Ministerio de Salud Pública del Ecuador

Fabián Santiago Cruz Murillo

Médico Cirujano por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Residente Tercer Año Universidad UTE

Diplomaturas CILAD

Dermatoscopia

Estética

Dermatopatología

Dermato Pediatría

Oncología Dermatológica

Oswaldo Patricio Freire Murgueytio

Médico Dermatólogo

Especialista en Dermatología

Magíster en Administración de Centros Hospitalarios

Jefe de Servicio de Dermatología Hospital IESS 20 años

Academia Americana de Dermatología AAD. Colegio

Ibero Latinoamericano de Dermatología CILAD

Sociedad Ecuatoriana de Dermatología SED

**Mecanismos moleculares de las
patologías psicodermatológicas:
Revisión narrativa**

Daniela Vanessa Fuenmayor Ledesma

Fabían Santiago Cruz Murillo

Oswaldo Patricio Freire Murgueytio

La psicodermatología es un campo interdisciplinario que explora las interacciones complejas entre los factores psicológicos y las afecciones de la piel, varios estudios demuestran que el estrés psicológico puede exacerbar varios problemas dermatológicos, como la psoriasis y el eczema (1).

La psicodermatología es un campo de la dermatología relativamente abandonado que abarca la interacción entre la mente y la piel, la psiconeuroinmunología en la causa de los trastornos psicocutáneos y los aspectos psicosociales de las enfermedades de la piel ha cobrado impulso últimamente (2).

Fisiopatología

El cerebro, los nervios y la piel comparten su origen embriológico desde la placa neural en el ectodermo. El modelo neuroinmunocutáneo-endocrino fue propuesto por O'Sullivan para explicar la relación mente-cuerpo. Forma la base de muchas dermatosis cutáneas inflamatorias que son desencadenadas o exacerbadas por factores psicológicos, estos órganos comparten un

lenguaje complejo de neuropéptidos, citocinas, glucocorticoides y otras moléculas efectoras. (3).

El cerebro, los nervios y la piel comparten su origen embriológico desde la placa neural en el ectodermo. El modelo neuroinmuno-cutáneo-endocrino fue propuesto por O'Sullivan para explicar la relación mente-cuerpo. Forma la base de muchas dermatosis cutáneas inflamatorias que son desencadenadas o exacerbadas por factores psicológicos, estos órganos comparten un lenguaje complejo de neuropéptidos, citocinas, glucocorticoides y otras moléculas efectoras. (3).

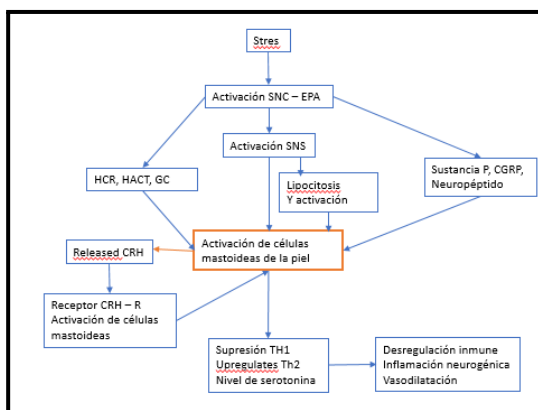


Imagen 1: El estrés y la activación del EHH como desencadenante fisiopatológico de las patologías psicodermatológicas. Elaborado por la autora. Tomado y adaptado (4).

En la imagen 1 se representa un esquema de la interrelación estrés, encéfalo y toda una cascada de mecanismos proinflamatorios. El eje hipotálamo-hipofisario (EHH) responde al estrés psicológico con la regulación positiva de las hormonas del estrés (hormona liberadora de corticotropina, hormona liberadora de adrenocorticotropina, cortisol y prolactina), la activación del sistema nervioso simpático (SNS) que conduce a niveles elevados de catecolaminas y la liberación de neuropéptidos y neuro - mediadores (sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina - PRGC) (5).

Los mastocitos de la piel son un objetivo importante de las hormonas y mediadores clave del estrés, y su activación conduce a una desregulación inmunológica y a diversos trastornos cutáneos (5,6). La piel está exquisitamente bien inervada y tiene su propio sistema neuroendocrino equivalente al sistema de respuesta al estrés local del EHH, que está estrechamente vinculado al eje neuroendocrino sistémico (6).

Un factor estresante en un individuo es percibido por el sistema nervioso central, que a la vez activan el sistema inmunológico, el endocrino y el nervioso. Esta respuesta se considera un mecanismo psicofisiológico de supervivencia evolutivamente adaptativo que permite al individuo reaccionar a un estresor agudo con una respuesta de “lucha o huida” y reaccionar a la exposición al estrés crónico ahorrando (5). Sin embargo, los factores estresantes han cambiado y la connotación actual del estrés no incluye la supervivencia del individuo basada en la supuesta preparación para luchar o evadir a los depredadores, o para ahorrar energía. Los cambios fisiopatológicos asociados con la respuesta al estrés se desvían y sirven como factores agravantes o desencadenantes en la patogénesis de muchas enfermedades, por ejemplo, enfermedades inflamatorias, autoinmunes y alérgicas (5)

La respuesta central al estrés conduce a la activación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, que provoca la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (HLC), ACTH y prolactina (PRL). En la respuesta de la

piel al estrés, los mastocitos ocupan una posición central en el cuadro de mando, ya que son objetivos de los factores desencadenados por el estrés, así como células efectoras que contribuyen a la inflamación neurogénica en la piel (7).

La activación por el estrés psicológico ocurre en principalmente a través del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA), con la consiguiente regulación positiva de las hormonas clave del estrés, como la hormona liberadora de corticotropina (HLC), la ACTH y los glucocorticoides, estas hormonas en conjunto con mediadores adicionales de la respuesta al estrés, como los neuropéptidos o las neurotrofinas, provocan alteraciones profundas a nivel inmunitario (7,8).

Los mastocitos activados por la respuesta al estrés generan una supresión selectiva de la respuesta adaptativa de T helper 1 (Th1) y fomentan un cambio a los Th2, promoviendo la inmunidad humoral a través de IL-4, la activación de los mastocitos también puede

conducir a una inflamación neurogénica de la piel y promover la inmunidad celular, acompañada por el brote de fibras nerviosas positivas a la sustancia P (SP), activación de células endoteliales, fuga vascular y angiogénesis, con la liberación de triptasa por los mastocitos, se activan los receptores activados por proteínasa (RAP), que además mejoran la inflamación neurogénica y la fuga vascular (9).

Varios mediadores, en su mayoría son liberados tras periodos de estrés, actúan como activadores de los mastocitos, su activación posteriormente da como resultado la síntesis o la liberación de mediadores prealmacenados, que pueden desencadenar una gran cantidad de enfermedades dermatológicas (9):

- Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
- Hormona liberadora de corticotropina
- leucotrienos cisteinílicos
- Factor de crecimiento nervioso
- Polipéptido activador del adenilato ciclasa pituitaria
- Prostaglandina D2
- Factor de células madre

- Sustancia P
- Factor de crecimiento transformante- β
- Factor de necrosis tumoral, urocortina
- Factor de crecimiento endotelial vascular
- Péptido intestinal vasoactivo.

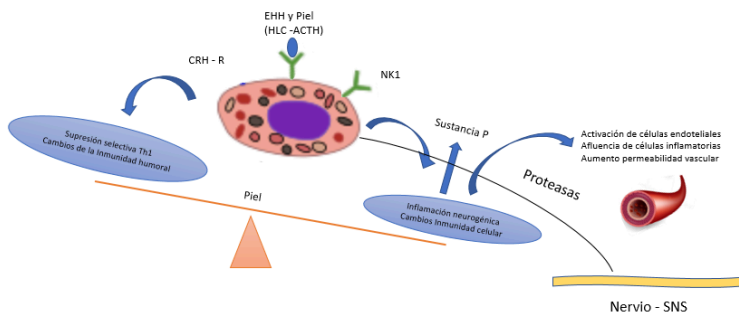


Imagen 2: El mastocito como centro de los mecanismos moleculares en patologías psicodermatológicas. Elaborado por autora Tomado y adaptado (4)

La piel expresa señales neuroendocrinas adicionales relacionadas con el estrés: prolactina, melatonina, catecolaminas, este equivalente intracutáneo del eje HPA sistémico se complementa con actividades neuroendocrinas adicionales de la piel, cuyo papel en las respuestas cutáneas al estrés aún está por determinar. La

piel y los folículos el cuero cabelludo expresan PRL, otra señal neuroendocrina clave cuyo nivel aumenta bruscamente durante las respuestas al estrés psicológico (9,10).

En modelos de laboratorio se ha demostrado un daño o un aumento de la apoptosis de las células madres del folículo piloso relacionados al estrés, con aumento de un proceso inflamatorio local representados principalmente por macrófagos activados que tienen cualidades destructivas, esto pone al folículo piloso en riesgo de sufrir daños irreversibles por la inducción de la eliminación programada del órgano del folículo piloso (11).

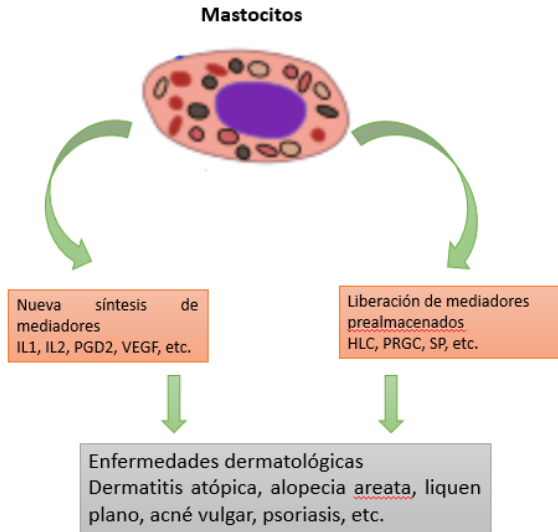


Imagen 3: Papel de los mastocitos en patologías dermatológicas. Elaborada por la autora Tomado y adaptado (4).

Clasificación

Los trastornos psicodermatológicos pueden clasificarse sobre la base del complejo de síntomas clínicos o de la fisiopatología de la enfermedad psiquiátrica subyacente.

El enfoque clínico es útil porque el conocimiento de las manifestaciones psicopatológicas (ansiedad, depresión, psicosis o trastorno obsesivo compulsivo) permite al

clínico elegir el agente psicofarmacológico más apropiado. Harth y coll, afirma que el diagnóstico de las condiciones psiquiátricas subyacentes en psicodermatología involucra varias dimensiones y evaluar cada una de ellas proporciona al psicodermatólogo más oportunidades para desarrollar un tratamiento efectivo (12).

Sobre la base de la fisiopatología subyacente, las psicodermatosis se pueden clasificar ampliamente en cuatro categorías, a saber, trastornos psiquiátricos primarios, trastornos psiquiátricos secundarios, disestesias psicógenas y trastornos psicofisiológicos.

Los trastornos psiquiátricos primarios

Hace referencia a los pacientes que sin ninguna condición cutánea subyacente y las lesiones cutáneas en estos casos son inducidas por el paciente. Una amplia variedad de trastornos psiquiátricos puede presentarse con quejas cutáneas. Los trastornos delirantes como el delirio de parasitosis, los trastornos obsesivo-compulsivos como la tricotilomanía y el

trastorno de arrancarse la piel, y los trastornos de síntomas somáticos como la alopecia areata pueden presentarse con hallazgos cutáneos(13).

Tabla 1: Enfermedades que se exacerban con estrés

Enfermedades que se exacerban con estrés
Psoriasis
Acné
Alopecia areata
Rosácea
Urticaria
Vitíligo vulgaris

Nota: Patologías relacionadas a trastornos psiquiátricos primarios. Elaborado por Ferreira B. (2)

Los trastornos psiquiátricos secundarios

Se describen en pacientes con una enfermedad cutánea subyacente que puede ser potencialmente mortal, desfigurante cosméticamente o producir síntomas molestos que resultan en angustia para el individuo afectado. Estos trastornos incluyen depresión, trastorno de ansiedad por enfermedad (preocupación con la idea

de tener una enfermedad grave) y trastorno de síntomas somáticos (sobreestimación de la gravedad que resulta en niveles extremadamente altos de ansiedad) (14).

Las disestesias psicógenas

Pacientes con quejas puramente sensoriales como prurito, ardor o dolor en ausencia de una afección médica o dermatológica subyacente como síndrome de boca ardiente, escrotodinia idiopática o vulvodinia.

Los trastornos psicofisiológicos

Aquellos en los que un trastorno de la piel se ve exacerbado por factores emocionales, por ejemplo, exacerbación observada en psoriasis, vitiligo, alopecia areata, acné, rosácea, urticaria, dermatitis atópica, efluvio telógeno e infección por herpes mucocutáneo.

Clasificación actual

Se reconocieron dos grupos principales considerando las similitudes fisiopatológicas y fenomenológicas. En ambos grupos, los pacientes pueden presentar trastornos psiquiátricos secundarios, ambos resultantes del impacto

psicosocial de tener una enfermedad de la piel o un trastorno psiquiátrico, las comorbilidades psiquiátricas secundarias no se destacan en la tabla, ya que afectan a los trastornos enumerados en ambos grupos principales y a menudo incluyen depresión, ansiedad y trastornos del sueño (2).

El primer grupo principal se denomina "trastornos primarios de salud mental que afectan a la piel" y debe incluir los trastornos psicodermatológicos que presentan un trastorno psiquiátrico y/o características psicosociales como etiología principal, con síntomas cutáneos secundarios y/o lesiones cutáneas secundarias.

El espectro principal de trastornos psiquiátricos detrás de cada diagnóstico se menciona en la tabla (por ejemplo, "trastornos psicóticos"), aunque también pueden estar involucrados otros trastornos psiquiátricos (por ejemplo, los trastornos de ansiedad también pueden coexistir con trastornos psicóticos y obsesivo-compulsivos y contribuir a empeorar los síntomas). El segundo grupo principal se denomina "trastornos primarios de la piel

vinculados con la salud mental" e incluye trastornos primarios de la piel con etiología multifactorial que implica estrés psicológico y/o comorbilidades psiquiátricas.

Cada grupo principal se subdivide en dos subgrupos teniendo en cuenta la presencia o ausencia de lesiones cutáneas visibles en función de lo que se observa típicamente en cada trastorno, aunque se reconoció que estas características no son rígidas y deben utilizarse como pautas generales para el diagnóstico. Las lesiones cutáneas visibles podrían dividirse entonces en lesiones cutáneas primarias y secundarias, según la clasificación actual en dermatología.

Las lesiones cutáneas primarias son lesiones cutáneas visibles que surgen de novo, caracterizan una enfermedad cutánea primaria y están presentes desde su inicio (como las placas eritematosas en la psoriasis y las vesículas en el herpes zóster). No se observan en los trastornos de salud mental primarios que afectan la piel. A su vez, las lesiones cutáneas secundarias son lesiones

cutáneas visibles que se producen con el tiempo a través de la progresión de la enfermedad, como escamas (p. ej. en la psoriasis), y lesiones que no caracterizan una enfermedad cutánea primaria sino que son resultado de cambios causados por el comportamiento patológico y/o la manipulación traumática de la piel (p. ej. excoriaciones en dermatosis primarias como la dermatitis atópica, pero también en otros trastornos de la piel, como el prurito crónico y el prurigo nodular, y trastornos primarios de salud mental, como la infestación delirante; otro ejemplo es la hipertrichosis adquirida localizada debido a traumatismos/fricciones repetidos en la piel) (2).

Así, a diferencia de las lesiones primarias, las lesiones cutáneas secundarias pueden observarse tanto en trastornos de salud mental primarios que afectan a la piel como en trastornos cutáneos primarios vinculados con la salud mental. En los trastornos de salud mental primarios que afectan a la piel, las lesiones cutáneas secundarias son resultado de cambios causados por la manipulación traumática de la piel, comúnmente excoriaciones,

erosiones, costras, úlceras, cicatrices y liquenificación (por ejemplo, con frecuencia en el contexto de lesiones cutáneas autoinfligidas e infestaciones delirantes).

Trastornos primarios de salud mental que afectan la piel
Se consideraron cinco subgrupos: trastornos psicóticos; trastornos obsesivos relacionados con la conducta (TOC); trastornos adictivos no relacionados con sustancias; trastornos autoinfligidos no suicidas (AINE); síntomas somáticos y trastornos relacionados.

En los "trastornos psicóticos", el ejemplo clásico es el subtipo somático del trastorno delirante, que generalmente se presenta como una infestación delirante.^{4, 22, 24} Se pueden observar excoriaciones, erosiones y úlceras, pero algunos pacientes pueden no presentar lesiones cutáneas autoinfligidas, por lo que este trastorno se colocó en ambos subgrupos de trastornos de salud mental primarios que afectan la piel (con lesiones cutáneas visibles y sin lesiones cutáneas visibles).

En los OCDR, algunos trastornos pueden presentarse con lesiones cutáneas visibles, como los BFRB (con lesiones

cutáneas autoinfligidas), el trastorno dismórfico corporal (TDC) y la tanorexia. En la tanorexia, la hiperpigmentación resulta de un comportamiento patológico relacionado con el bronceado. En el trastorno dismórfico corporal, el arrancarse la piel se diagnostica como una compulsión (y síntoma principal), perteneciente a los criterios diagnósticos del TDC en el DSM-5-TR: 'B. En algún momento durante el curso del trastorno, el individuo ha realizado comportamientos repetitivos (p. ej., mirarse al espejo, acicalarse excesivamente, arrancarse la piel, buscar tranquilidad) o actos mentales (p. ej., comparar su apariencia con la de los demás) en respuesta a las preocupaciones por la apariencia. Otros OCD, como el trastorno de referencia olfativa, y también algunos pacientes con TDC no presentan lesiones cutáneas visibles (secundarias); por lo tanto, estos trastornos son ejemplos de la segunda columna (sin lesiones cutáneas visibles).

La tanorexia y las lesiones cutáneas autoinfligidas también se identificaron como parte del grupo de "trastornos adictivos no relacionados con sustancias", ya

que los pacientes pueden presentar características de adicciones conductuales.

Los trastornos de conducta asociados a la adicción se han reconocido como parte de los trastornos de conducta asociados a la adicción, cuando se presentan lesiones autoinfligidas debidas a un "comportamiento no negado/no ocultado". Algunos de estos trastornos también pueden incluirse en el grupo de "trastornos adictivos no relacionados con sustancias". Todos estos trastornos pueden presentarse con lesiones secundarias (p. ej., liquenificación en la tricoteiromanía; cabellos rotos a diferentes niveles, tricoptilosis y costras hemorrágicas en la tricotilomanía).

Las lesiones cutáneas autoinfligidas también pueden formar parte de los trastornos autoinfligidos de la personalidad. El síntoma principal de los trastornos autoinfligidos de la personalidad es el daño autoinfligido intencional que se produce durante cinco o más días durante el último año y que se espera que sirva para aliviar sentimientos o pensamientos negativos, resolver

problemas interpersonales o crear un estado de ánimo positivo.

Las lesiones cutáneas autoinfligidas en los NSSID se dividieron en dos subgrupos: 'conducta no negada/no oculta'; 'conducta negada u ocultada'. El primero incluiría los siguientes subgrupos: pacientes con conducta impulsiva (p. ej., quemaduras, cortes); pacientes que presentan el deseo de obtener un impedimento físico (trastorno de la integridad de la identidad corporal). El segundo incluiría los siguientes subgrupos: pacientes que presentan el rol de enfermo sin beneficios tangibles inmediatos, donde el diagnóstico debería ser 'trastornos facticios'; pacientes que muestran una motivación por incentivos externos, donde el diagnóstico debería ser 'simulación'. El síndrome de Munchausen y el síndrome de Munchausen por poderes se destacan como ejemplos de trastornos facticios. Excoriaciones, erosiones, úlceras, cicatrices, cambios en el cabello y las uñas (p. ej., onicolisis semilunar) debido a la manipulación traumática podrían observarse en esos trastornos(4).

Siguiendo en "trastornos primarios de salud mental que afectan la piel", se incluyó el grupo "trastornos somáticos y trastornos relacionados" para los siguientes trastornos: síndromes disestésicos (síndrome de boca ardiente, vulvodinia, penoescrotodinia), prurito psicógeno y trastorno de ansiedad por enfermedad. Los primeros tres ejemplos también podrían ser ejemplos de "trastornos primarios de la piel vinculados con la salud mental" si se pudieran encontrar etiologías somáticas. En ausencia de etiologías somáticas, deberían mencionarse como "trastornos de síntomas somáticos"; por lo tanto, podría preferirse esta última terminología cuando se observa un estrés psicológico significativo, sin etiologías dermatológicas/somáticas obvias.

Trastornos primarios de la piel relacionados con la salud mental

Este grupo principal incluye los trastornos cuya fisiopatología se relaciona con una disfunción cutánea primaria, involucrando estrés psicológico en su fisiopatología y/o comorbilidades psiquiátricas

secundarias. Se dividió en dos subgrupos: dermatosis primarias y trastornos funcionales de la piel.

"Dermatosis primarias" fue el término atribuido a las enfermedades cutáneas primarias; por lo tanto, siempre se observaron lesiones cutáneas primarias visibles y podrían estar presentes lesiones secundarias, dependiendo de las características particulares de la dermatosis y su evolución. En las dermatosis primarias, las lesiones secundarias podrían ser el resultado de una manipulación traumática (p. ej., excoriaciones debidas al prurito), pero también lesiones que podrían aparecer con el tiempo a través de la evolución de la enfermedad, como se describe anteriormente. Las dermatosis primarias se dividieron en dos subgrupos: dermatosis potencialmente empeoradas o desencadenadas por el estrés y también asociadas con comorbilidades psiquiátricas secundarias (p. ej., alopecia areata y dermatitis atópica); y dermatosis generalmente no empeoradas o desencadenadas por el estrés que pueden causar comorbilidades psiquiátricas secundarias (p. ej., liquen escleroso). Se proporcionó una lista de todos los

trastornos que podrían colocarse en cada subgrupo considerando la evidencia científica disponible de un posible vínculo fisiopatológico con el estrés.

"Trastornos funcionales de la piel" fue el término atribuido a los trastornos en los que una disfunción del procesamiento del prurito y/o del dolor podría estar presente como el principal mecanismo fisiopatológico. Cuando hubiera lesiones cutáneas visibles, habría lesiones secundarias (p. ej., excoriaciones y liquenificación). El liquen simple, el prurigo nodular, el prurito idiopático crónico y el prurito crónico en trastornos sistémicos (p. ej., en la enfermedad renal terminal y la diabetes mellitus) serían ejemplos de trastornos funcionales de la piel con lesiones cutáneas secundarias. El síndrome de boca ardiente, la vulvodinia y la penoescrotodinia serían ejemplos de trastornos funcionales de la piel sin lesiones secundarias, junto con algunos casos de prurito crónico (tanto idiopático como en trastornos sistémicos) y otros trastornos sensoriales de la piel (p. ej., síndrome de piel sensible y otros síndromes de dolor cutáneo)(2).

Clasificación actual de las patologías psicodermatológicas					
Trastornos primarios de salud mental que afectan la piel		Trastornos primarios de la piel relacionados con la salud mental			
Lesiones cutáneas visibles (lesiones cutáneas secundarias)	No hay lesiones cutáneas visibles	Lesiones cutáneas visibles (lesiones cutáneas primarias ± lesiones cutáneas secundarias)	± Lesiones cutáneas visibles (Lesiones cutáneas secundarias)		
Trastornos psicóticos		Dermatosis primarias		Trastornos funcionales de la piel	
Trastorno delirante subtipo somático (p. ej. infestación delirante)	Trastorno delirante subtipo somático (p. ej. infestación delirante)	Dermatosis potencialmente empeoradas o desencadenadas por el estrés y también asociadas con comorbilidades psiquiátricas secundarias	Dermatosis no empeoradas ni desencadenadas por el estrés que pueden causar comorbilidades psiquiátricas secundarias	Con lesiones cutáneas visibles	No hay lesiones cutáneas visibles
Síntomas somáticos y trastornos relacionados					
	Síndrome de boca ardiente Vulvodinia Peno-escrotodinia Prurito psicógeno	Aché Alopecia areata Dermatitis atópica Urticaria crónica espontánea Dermatomiositis Hiperhidrosis Enfermedades infecciosas: virus del herpes, verrugas.	Alopecia androgénica Dermatosis ampoliosas autoinmunes Alopecias cicatriciales Genodermatosis Hidradenitis supurativa Liquen escleroso Síndrome de Stevens-Johnson Necrolisis epidérmica tóxica	Liquen simple Prurigo nodular Prurito crónico de origen desconocido Prurito crónico en trastornos sistémicos	Síndrome de boca ardiente Vulvodinia Peno-escrotodinia Prurito crónico de origen desconocido Prurito crónico en trastornos sistémicos Disestesia cutánea
Trastornos obsesivo-compulsivos y trastornos relacionados					
Trastorno dismórfico corporal Tanorexia Conductas repetitivas centradas en el cuerpo (lesiones cutáneas autoinfligidas)	Trastorno dismórfico corporal Trastorno de referencia olfativa	Liquen plano Lupus eritematoso Pénfigo vulgar Psoriasis Rosácea Esclerodermia Dermatitis seborreica Efluvio telógeno Vitiligo			

Nota: Clasificación actual de las patologías psicodermatológicas. Elaborado por Ferreira B(2).

Alopecia areata y el estrés

La alopecia areata (AA) es una enfermedad dermatológica autoinmune con etiología multifactorial caracterizada por la pérdida reversible del cabello en parches, estrechamente relacionada con el estrés emocional e influenciada por factores psicológicos como parte de su fisiopatología; sin embargo, su etiología sigue siendo predominantemente desconocida (15).

Los neuropéptidos, que se secretan en respuesta al estrés psicológico, como sustancia P (SP) y la hormona

liberadora de corticotropina (CRH), participan en la inducción de AA. Como neurotransmisor y neuromodulador que envía señales inflamatorias y de dolor, SP inicia la respuesta nerviosa al estrés. Además, está involucrado en el inicio de señales inmunoestimulantes y en el control de reacciones inflamatorias, proliferación celular y apoptosis. Aunque no está claro cómo el estrés psicológico estimula la secreción de mediadores del estrés por el sistema nervioso central, se ha confirmado a partir de estudios previos que este estímulo regula positivamente el nivel de SP en el sistema nervioso periférico de varios órganos, incluido el cuero cabelludo humano(16,17).

Los ratones expuestos a estrés psicológico mediante restricciones a corto plazo (sosteniendo la cola durante 1 minuto) exhibieron mayores niveles de inmunorreactividad similar a SP en la región gris periacueductal del cerebro, los ratones expuestos al estrés de inmovilización durante 20 minutos exhibieron un aumento pronunciado en la liberación de SP dentro de la amígdala. La liberación de SP regulada positivamente

induce la inflamación de HF y la destrucción del filamento intermedio de HF; además, se ha observado que SP secretada de la terminación nerviosa sensorial cutánea inhibe el crecimiento del cabello y causa dermatitis neurogénica, que induce catágena prematura (17,18).

Estudios recientes han demostrado que los niveles séricos de SP aumentan en pacientes con AA. Además, el análisis inmunohistoquímico reveló que la expresión de SP, el receptor SP y el receptor de neuroquinina-1 (NK1R) fue mayor en el cuero cabelludo de pacientes con AA. En ratones C3H/HeJ en las etapas iniciales del desarrollo de AA, se determinó que el número de fibras nerviosas inmunorreactivas a SP intra/subepidérmicas y dérmicas era significativamente mayor que en ratones no afectados. Además, el tratamiento con SP da como resultado un aumento en la expresión de granzima B en células CD8⁺ y, por lo tanto, puede conducir a un aumento correspondiente en los niveles de actividad citotóxica presente en la piel afectada por AA, especialmente dentro del epitelio HF (16).

HLC es una hormona neuropeptídica que es secretada por el hipotálamo y se libera en respuesta a un estrés psicológico inesperado. Su función principal es promover la síntesis y secreción de hormonas adrenocorticotrópicas (ACTH) a través de la glándula pituitaria. La ACTH promueve la síntesis de glucocorticoides, como el cortisol, por la corteza suprarrenal; estos glucocorticoides exhiben efectos extensos en la homeostasis inmunometabólica en todo el cuerpo (19).

Se ha observado un aumento significativo en el número de células inmunorreactivas a CRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) en ratas sometidas a estrés de restricción durante 2 h diarias durante 15 días; además, esta regulación positiva de CRH persistió durante un período considerable, incluso después de 25 días sin este estrés. Además, se observó que la expresión de los genes CRH, CRHR1 y c-Fos era mayor en el PVN, el hipocampo y la amígdala de ratas sometidas a estrés leve crónico. Se ha entendido que este aumento de

CRH desregula el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) y las respuestas inflamatorias en el cerebro (20).

Además de transmitir señales de estrés a través del EHH, CRH promueve la maduración de mastocitos y la secreción de gránulos en tejidos periféricos, estimulando aún más el desarrollo de AA. Al observar la expresión del receptor CRH en la piel de pacientes con AA después de estrés emocional agudo, se demostró que la expresión del receptor beta tipo 2 de CRH aumenta significativamente en la piel que rodea los HF en aquellos con AA. En general, se demostró que la expresión de CRH, ACTH y la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH) fueron significativamente mayores en la epidermis del cuero cabelludo y las HF de pacientes con AA. Estos resultados indican que un sistema de señalización defectuoso en el eje HPA cutáneo está involucrado en la patogénesis de la AA (21).

El NK1R es el receptor con mayor afinidad por el SP. Los NK1R están ampliamente distribuidos por todo el

cuerpo humano. En concreto, está presente en los sistemas nerviosos central y periférico, vasos sanguíneos, músculos, pulmones, tiroides y diversas células inmunes. La señal del SP se secreta al final del nervio periférico; luego, cuando el SP se une al NK1R, amplifica la señalización a través de transportadores secundarios, como el AMP cíclico (cAMP), para regular la transcripción selectiva de cada célula del tejido (21).

La SP y la CRH son dos moléculas de señalización que actúan como iniciadores clave del desarrollo de la apoptosis. SP regula negativamente la inmunorreactividad a la quinasa del receptor de tropomiosina A (TrkA) y regula positivamente el receptor de neurotrofina p75 (p75NTR), induciendo así la apoptosis. Alternativamente, CRH promueve directamente la apoptosis a través de la vía de señalización del factor de necrosis tumoral (TNF). Además, el factor de crecimiento nervioso (NGF) se sintetiza en el HF cuando la concentración de SP aumenta por los nervios periféricos cercanos. NGF, un factor neurotrófico que controla la proliferación celular y

la apoptosis, se secreta de los HF y se une a los receptores de la superficie celular, como TrkA y p75NTR, dentro de este folículo. Tras la unión, TrkA y p75NTR transmiten señales intracelulares que determinan si promover la proliferación celular y la apoptosis, respectivamente. TrkA, el receptor primario del NGF, media la supervivencia, el crecimiento de las neuritas, el fortalecimiento de las sinapsis y la diferenciación cuando se une al NGF. Las vías de señalización pro-supervivencia que se activan por TrkA incluyen las vías de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAP) Ras, la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/proteína quinasa B (PKB o AKT) y la fosfolipasa C-gamma (PLC- γ) (22).

Por el contrario, la señalización p75NTR inicia la apoptosis, la retracción/inhibición del crecimiento de las neuritas y el debilitamiento de las sinapsis, tras la unión a su ligando correspondiente, NGF. La apoptosis se activa por diversas vías de señalización de p75NTR, entre ellas la esfingomielinasa/ceramida, las caspasas 3, 6 y 9, la fosforilación de c-Jun y las vías de la quinasa

N-terminal de c-Jun (JNK). Cuando se expresa poco o nada de TrkA en sistemas de cultivo celular, p75NTR normalmente media la apoptosis. Estos procesos finalmente culminan en el desarrollo de AA (20).

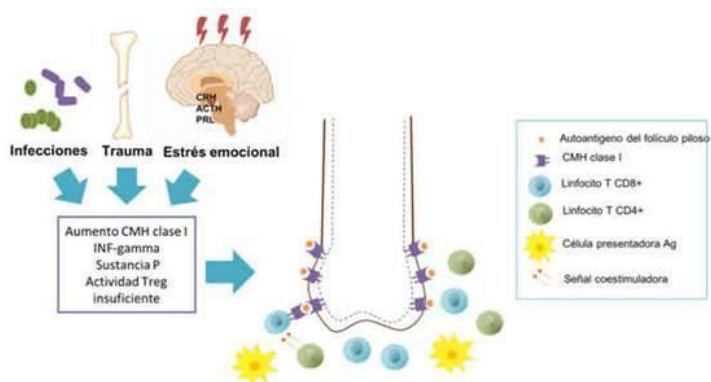


Imagen 4: Factores desencadenantes y moléculas implicadas en la alopecia areata. Extraído de Colapso del inmunoprivilegio y estrés emocional en Alopecia Areata y elaborado por Sandoval D(23).

Vía autoinmune

Las terminales nerviosas periféricas de las neuronas sensoriales y las capas epidérmica y dérmica de la piel interactúan estrechamente, y ambos órganos secretan compuestos que apoyan la regulación del otro. Se ha sugerido que la SP y la CRH son secretadas por los

nervios sensoriales en la dermis cuando un individuo está bajo estrés psicológico; además, estos neuropéptidos están asociados con el desarrollo de varias enfermedades autoinmunes. Este conocimiento ha llevado a la hipótesis de que la SP y la CRH inician una vía autoinmune en el desarrollo de la AA (24).

Las sustancias asociadas con las vías autoinmune; SP y la CRH estimula la degranulación de los mastocitos, lo que produce una inflamación neurogénica cerca de los HF. Además, se ha demostrado anteriormente que la CRH estimula las células dendríticas plasmocitoides, que pueden segregar interferón (IFN)- α . Además, cuando la CRH activa las células T CD8⁺ al inducir la liberación de citocinas inflamatorias neurogénicas a través de la desgranulación de los mastocitos, las células T CD8⁺ pueden provocar un cambio de un fenotipo inmunosupresor a uno inflamatorio, ya que se auto activan a través de la retroalimentación positiva entre la interleucina (IL)-15 y el IFN- γ . En última instancia, esto puede provocar el colapso de la IP de los HF, que es un punto crítico en el desarrollo de la AA (25).

La desgranulación de los mastocitos induce inflamación neurogénica a través de varias moléculas de señalización, como la histamina. La inflamación neurogénica altera el crecimiento del cabello al promover la progresión de HF a la fase catágena en un punto de tiempo más temprano que el de los HF anágenos normales. Además, se encontró que SP promueve el desarrollo de una morfología catágena en HF anágenos humanos cultivados en órganos. Después del tratamiento de papilas dérmicas con SP, se ha observado que el área de queratinocitos proliferantes que contienen el antígeno Ki-67, un marcador celular de proliferación, disminuye; además, se han observado núcleos de células apoptóticas positivos para el etiquetado de extremos de mella de dUTP de desoxinucleotidil transferasa terminal (TUNNEL) después de este tratamiento (21,24).

Psoriasis y ansiedad

La psoriasis es una enfermedad cutánea autoinmune inflamatoria crónica de etiología complicada que se desarrolla debido a factores tanto internos (genéticos)

como externos. Algunos investigadores sugieren que la psoriasis es una enfermedad sistémica que afecta no sólo a la piel, sino también a varios sistemas y órganos(25,26).

El trastorno de ansiedad es un trastorno psiquiátrico caracterizado por una ansiedad duradera no causada por objetos o situaciones. Puede estar presente el miedo irracional a una enfermedad o a un accidente, así como algunos otros temores y recelos. Existen tendencias a la fluctuación y cronificación de la enfermedad con el fin de desvelar posibles vías moleculares comunes en psoriasis y los trastornos de ansiedad, realizamos una búsqueda de moléculas proteicas que sufren un cambio cuantitativo durante ambas enfermedades (27).

Las moléculas secretoras participan en diversos procesos intracelulares incluyendo la regulación del metabolismo, la homeostasis neuronal y las respuestas inmunes. Los mismos patrones de cambios cuantitativos aumentan en la psoriasis y los trastornos de ansiedad en comparación con los estados normales, con la excepción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), cuya

concentración disminuye en la psoriasis y los trastornos de ansiedad (26).

1. Estos péptidos pueden dividirse en otros grupos según el tipo de procesos en los que intervienen
2. Catabolismo: hormona del crecimiento 1 (GH1) y leptina (LEP);
3. Homeostasis neuronal: BDNF
4. Respuesta inmunitaria: quimioquina(C-C) ligando 2 (CCL2) y factor de necrosis tumoral (TNF)
5. Reacciones conductuales: hormona liberadora de corticotropina (CRH).

Entre todos los péptidos hallados en este estudio, el más prometedor es la CRH, que es una hormona del estrés que se libera en caso de ansiedad, miedo o estrés. La exposición prolongada a la CRH induce depresión, ansiedad e insomnio. Una mayor concentración de este péptido en la psoriasis y los trastornos de ansiedad puede ser una prueba de similitudes en su patogénesis. El papel proinflamatorio se reporta en muchos estudios, algunos de los cuales demuestran un aumento de la expresión de

CRH y su receptor en la piel afectada de pacientes con psoriasis (28).

Una característica distintiva de los péptidos reguladores es la pleiotropía o capacidad de afectar a varias funciones fisiológicas diferentes. Por otra parte, muchas funciones fisiológicas experimentan cambios similares bajo la influencia de varios péptidos reguladores similares bajo la influencia de varios péptidos reguladores. Además, los péptidos son capaces de regular mutuamente su expresión. Por ejemplo, la expresión de la CRH puede ser activada por el TNF, BDNF y LEP. Por su parte, la CRH regula la expresión del TNF, la expresión del BDNF y la liberación de GH1. Existen relaciones similares entre otras proteínas estudiadas(27,28).

Estrés y acné

El acné vulgar es un trastorno inflamatorio cutáneo común que afecta a más del 85% de los adolescentes en todo el mundo. Su patogenia es multifactorial, uno de estos factores es el estrés, que influye en varios

trastornos dermatológicos. Un estudio intervencionista encontró que los pacientes tuvieron una mejoría en su acné en comparación con los controles al recibir entrenamiento de biorretroalimentación, entrenamiento de relajación y técnicas de reducción del estrés (29,30).

Muchos factores han sido implicados como agravantes del acné, incluyendo cambios hormonales en la sangre y la premenstruación, calor y humedad excesivos, sudoración, uso de maquillaje y productos cosméticos, y el uso de productos grasos para el cabello. También, se sabe que el uso de corticosteroides tópicos y exprimir los granos aumentan las lesiones de acné. El calor y la humedad excesivos fueron el único factor agravante significativo en nuestro estudio. Se postula que el calor y la humedad hacen que sea más favorable para *Propionibacterium acnes* colonizar la hiperplasia ductal (31).

Hay una serie de mecanismos propuestos de por qué el estrés agrava el acné. En mujeres adultas con acné, el estrés crónico aumenta la secreción de andrógenos

suprarrenales y da como resultado hiperplasia sebácea. La activación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA) es la principal respuesta adaptativa al estrés sistémico. En respuesta al estrés emocional, el eje HPA activa mayores niveles de liberación de cortisol (30).

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es el elemento más proximal del eje HPA. CRH actúa como un coordinador central para las respuestas neuroendocrinas y conductuales al estrés. CRH estimula la producción de lípidos de las glándulas sebáceas y la esteroidogénesis, lo que contribuye al acné. Los estudios también han demostrado un aumento de la expresión de CRH en las glándulas sebáceas de la piel afectada por el acné, en comparación con una baja expresión en la piel normal. Esta regulación positiva de la expresión de CRH en la piel afectada por acné puede influir en los procesos inflamatorios que conducen a las lesiones de acné inducidas por estrés. CRH también induce la producción de las citocinas IL-6 e IL-11 en los queratinocitos, lo que contribuye a la inflamación, que se

considera un componente clave en la patogénesis del acné (32,33).

Los nervios periféricos liberan el neuropéptido sustancia P o péptido vasointestinal en respuesta al estrés. La sustancia P estimula la proliferación y diferenciación de las glándulas sebáceas y regula positivamente la síntesis de lípidos en las células sebáceas. Además, el estrés psicológico podría retrasar la cicatrización de heridas hasta en un 40%, lo que podría afectar la reparación de las lesiones de acné (32).

Vitiligo y estrés

El paciente con vitiligo experimenta una disminución de su capacidad de alostasis, la cual involucra un complejo sistema autorregulado, mediante el cual el organismo responde a los cambios diarios, si estos cambios implican experiencias estresantes, se evidenciará una proliferación de cambios neuronales, fisiológicos, conductuales, cognitivos y emocionales recursivos que aumentarán la vulnerabilidad a trastornos psiquiátricos como los trastornos de ansiedad y depresión que suelen

manifestar con mucha frecuencia los pacientes con vitíligo; el cerebro percibe y determina qué es amenazante y elabora las respuestas fisiológicas y conductuales para responder al estresor que no solo promueven la adaptación sino que contribuyen a la fisiopatología o carga alostática (34).

Otros estudios señalan al estrés psicológico como un factor precipitante en el desarrollo del vitíligo, el cual puede estar correlacionado con el género, resultado compatible con estudios que indican que las mujeres con vitíligo tienen peor calidad de vida al compararse con hombres que poseen el diagnóstico, igualmente las mujeres casadas en comparación con mujeres solteras (35).

La enfermedad, también está asociada a ciertos rasgos de la personalidad como la cavilación y la rumiación que prevalecen en el individuo con vitíligo. La evidencia científica tributa que el estrés psicológico es más común en el vitíligo que en otras enfermedades psicodérmicas. El estrés agudo y crónico puede causar un desbalance en

los circuitos neuronales que intervienen en funciones cognitivas como la toma de decisiones, acelerar los niveles de ansiedad y los cambios de humor, generando un desbalance que afecta la fisiología del sistema neuroendocrino, autónomo, inmune y metabólico (36).

En cuanto a la actividad bioquímica en la enfermedad del vitíligo, el estrés psicológico y la actividad hormonal están interconectados; los estudios revisados ayudan a comprender mejor los mecanismos de neuroendocrinos e inflamatorios en el vitíligo, encontraron niveles séricos de factor neurotrófico derivado del cerebro(BDNF) significativamente más bajos en pacientes con vitíligo, quienes encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de BDNF entre los grupos de vitíligo y controles sanos. El papel del BDNF en el mantenimiento neuronal, la supervivencia neuronal, la plasticidad y la regulación de los neurotransmisores, actualmente se sugiere que niveles anormales de BDNF pueden deberse al estado inflamatorio crónico del cerebro en ciertos trastornos, esta neuroinflamación afecta varias vías de señalización relacionadas con BDNF (37).

Este hallazgo, se ha intentado argumentar desde la teoría neurohumoral, la cual postula que las alteraciones en el sistema nervioso, central o periférico podrían causar destrucción de los melanocitos, como causa de los niveles elevados de ciertos neuromediadores y neuropéptidos que son liberados por las terminaciones neurales y que desencadenan procesos inflamatorios y destructivos en la piel, se han encontrado altos niveles séricos de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), es válido recordar que el estrés desencadena la liberación de hormonas, especialmente CRH, siendo esta última promotora de la respuesta al estrés (38).

En efecto correlacionaron de manera positiva los niveles de cortisol y el estrés percibido; se entiende que el cortisol suprime la actividad del hipotálamo y la glándula pituitaria anterior y estimula la producción de epinefrina y norepinefrina por las glándulas suprarrenales en grandes concentraciones y como consecuencia se desencadena una respuesta inmunitaria en la piel. Otra explicación subyace en la sobrecarga alostática que se genera por el efecto acumulativo en el

cuerpo y el cerebro de agentes estresores ambientales, lo cual provoca alteraciones en los sistemas del organismo y puede ser la causa en el desarrollo de enfermedades somáticas y psiquiátricas, una revisión afirma que esta carga alostática está siendo identificada a través de marcadores biológicos como el cortisol, la dihidroepiandrosterona (DHEA), la epinefrina, la norepinefrina, el colesterol, la hemoglobina glicosilada, la presión de sangre sistólica y diastólica, el índice de masa corporal, y la proporción de la cintura-cadera (39).

El vitíligo es un trastorno de pigmentación adquirido de origen desconocido y la causa más frecuente de despigmentación, causando una prevalencia estimada entre 0,5 y 2% en todo el mundo. Aunque el vitíligo no afecta la supervivencia de los pacientes, puede traer presión social y causar trastornos psicológicos, que interfieren en gran medida con la calidad de vida de los pacientes. En las últimas décadas, numerosos estudios han intentado ilustrar la patogénesis detrás del vitíligo, incluyendo la teoría degenerativa, los factores genéticos,

el estrés oxidativo, la hipótesis autoinmune y los mecanismos de desprendimiento celular (40).

Estudios recientes demostraron además que es probable que la inmunidad innata funcione como puente entre el estrés oxidativo y la autoinmunidad. Varios investigadores han evaluado la influencia de la alopecia areata y/o la enfermedad tiroidea autoinmune en el vitíligo utilizando los biomarcadores. Parece que los pacientes con vitíligo tienen un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes. Sorprendentemente, incluso los fibroblastos han demostrado desempeñar un papel esencial en la patogénesis del vitíligo. Sin embargo, estas teorías son insuficientes para explicar la patogénesis del vitíligo individualmente, y la contribución de cada hipótesis aún está en debate(40).

La hipótesis del estrés oxidativo mostró que las especies reactivas de oxígeno (ROS) son inducidas por múltiples factores y deterioran las defensas antioxidantes, rompiendo la homeostasis redox de los melanocitos, lo

que puede contribuir a la aparición del vitíligo. La producción excesiva de ROS conduce al desequilibrio del sistema antioxidante en los melanocitos y, finalmente, al daño celular. Un estudio proporcionó evidencia de que el indicador de estrés oxidativo sérico (capacidad antioxidante total (TAC), malondialdehído (MDA) y 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG)) puede indicar la actividad y la gravedad en pacientes con NSV. A pesar de las diferentes teorías de patogénesis, el daño de los melanocitos es el resultado coincidente en el vitíligo (37,41).

Bibliografía

1. Langan EA, Millington GWM. Psychodermatology—A special edition of Skin Health and Disease. *Skin Health and Disease* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Aug 11];2(4):e192. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ski2.192>
2. Ferreira BR, Vulink N, Mostaghimi L, Jafferany M, Balieva F, Gieler U, et al. Classification of psychodermatological disorders: Proposal of a new international classification. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Jul 21];38(4):645–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.19731>
3. Slominski A, Pisarchik A, Zbytek B, Tobin DJ, Kauser S, Wortsman J. Functional activity of serotonergic and melatonergic systems expressed in the skin. *J Cell Physiol* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2024 Jul 21];196(1):144–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.10287>
4. Bewley A, Taylor RE. Psychodermatology. *Rook's Textbook of Dermatology* [Internet]. 2024 Mar 19 [cited 2024 Aug 11];1–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/9781119709268.rook084>

5. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters EMJ, Paus R. Neuroimmunology of Stress: Skin Takes Center Stage. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006 Aug 1;126(8):1697–704.
6. Suárez AL, Feramisco JD, Koo J, Steinhoff M. Psychoneuroimmunology of Psychological Stress and Atopic Dermatitis: Pathophysiologic and Therapeutic Updates. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Jul 21];92(1):7. Available from: /pmc/articles/PMC3704139/
7. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews Immunology* 2005 5:3 [Internet]. 2005 Mar [cited 2024 Jul 21];5(3):243–51. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri1571>
8. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2024 Jul 21];20(Volume 20, 2002):125–63. Available from: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.immunol.20.082401.104914>
9. Katsarou-Katsari A, Singh LK, Theoharides TC. Alopecia areata and affected skin CRH receptor upregulation induced by acute emotional stress. *Dermatology* [Internet]. 2001 [cited 2024 Jul 21];203(2):157–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11586016/>
10. Sonino N, Navarrini C, Ruini C, Fallo F, Boscaro M, Fava GA. Life events in the pathogenesis of hyperprolactinemia. *Eur J*

- Endocrinol [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2024 Jul 21];151(1):61–5. Available from: <https://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1510061>
11. Panteleyev AA, Jahoda CAB, Christiano AM. Hair follicle predetermination. *J Cell Sci* [Internet]. 2001 [cited 2024 Jul 21];114(Pt 19):3419–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11682602/>
 12. Jaworek AK, Wojas-Pelc A, Pastuszczyk M. [Aggravating factors of rosacea]. *Przegl Lek* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2024 Jul 21];65(4):180–3. Available from: <https://europepmc.org/article/med/18724544>
 13. Manolache L, Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2024 Jul 21];21(7):921–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1468-3083.2006.02106.x>
 14. Shulman LH, DeRogatis L, Spielvogel R, Miller JL, Rose LI. Serum androgens and depression in women with facial hirsutism. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Aug 1;27(2):178–81.
 15. Song H, Fang F, Tomasson G, Arnberg FK, Mataix-Cols D, De La Cruz LF, et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA* [Internet]. 2018 Jun 6 [cited 2024 Jul 21];319(23):2388. Available from: </pmc/articles/PMC6583688/>

16. Kalner S, Vergilis I. Reversal of Stress-Associated Alopecia. *J Drugs Dermatol*. 2023 Mar 1;22(3):300–1.
17. Abo Alela EGAA, Elgmal E, Hashem O. Comparative Study between The Efficacy and Safety of Topical Immune Therapy with Diphenylcyclopropanone versus Anthralin in The Treatment of Resistant Alopecia Areata. *International Journal of Medical Arts* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Aug 11];6(5):4460–9. Available from: https://ijma.journals.ekb.eg/article_356807.html
18. Cuthrell KM, Jiménez LA. Alopecia Areata's Psychological Impact on Quality of Life, Mental Health, and Work Productivity: A Scoping Review. *Int Neuropsychiatr Dis J* [Internet]. 2024 Feb 17 [cited 2024 Aug 11];21(1):48–58. Available from: <https://journalindj.com/index.php/INDJ/article/view/420>
19. Curtis KL, Stubblefield O, Lipner SR. Alopecia Areata Is Associated with Posttraumatic Stress Disorder and Alcohol Use in a Case-Control Study of 4,785 Patients. *Skin Appendage Disord* [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 11];1–4. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000539424>
20. Peterle L, Sanfilippo S, Borgia F, Cicero N, Gangemi S. Alopecia Areata: A Review of the Role of Oxidative Stress, Possible Biomarkers, and Potential Novel Therapeutic Approaches. *Antioxidants* 2023, Vol 12, Page 135 [Internet]. 2023 Jan 6 [cited 2024 Aug 11];12(1):135. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/1/135/htm>

21. Shi Y, Wan S, Song X. Role of neurogenic inflammation in the pathogenesis of alopecia areata. *J Dermatol* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Aug 11];51(5):621–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1346-8138.17227>
22. Ahn D, Kim H, Lee B, Hahm DH. Psychological Stress-Induced Pathogenesis of Alopecia Areata: Autoimmune and Apoptotic Pathways. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol 24, Page 11711 [Internet]. 2023 Jul 20 [cited 2024 Aug 11];24(14):11711. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/14/11711/htm>
23. Paus R, Ito N, Takigawa M, Ito T. The hair follicle and immune privilege. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2003;8(2):188–94.
24. Salhab O, Khayat L, Alaaeddine N. Stem cell secretome as a mechanism for restoring hair loss due to stress, particularly alopecia areata: narrative review. *J Biomed Sci* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Aug 11];29(1):1–11. Available from: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-022-00863-6>
25. Torales J, Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A, Almirón-Santacruz J, Barrios I, O'Higgins M, et al. Alopecia areata: A psychodermatological perspective. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Aug 11];21(6):2318–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.14416>

26. Wu M, Dai C, Zeng F. Cellular Mechanisms of Psoriasis Pathogenesis: A Systemic Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2023 Sep 14 [cited 2024 Aug 11];16:2503–15. Available from: <https://www.dovepress.com/cellular-mechanisms-of-psoriasis-pathogenesis-a-systemic-review-peer-reviewed-fulltext-article-CCID>
27. Yang L, Tian J. Deciphering the Molecular Mechanisms Underlying the Psoriasis and T2D: A Systems Biology Approach Using Microarray Data Analysis. 2023 Jun 13 [cited 2024 Aug 11]; Available from: <https://www.researchsquare.com>
28. Liang Y, Wang Y, Peng A, Li J, Zhang K. Molecular mechanisms and drug therapy of metabolism disorders in psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment* [Internet]. 2024 Dec 31 [cited 2024 Aug 11];35(1):2375580. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2024.2375580>
29. Akl EM, Ibrahim SE, Fouad NA, Mowafy EA. Etiopathogenesis of Acne Vulgaris. *Benha Journal of Applied Sciences* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2024 Aug 11];9(7):7–10. Available from: https://bjas.journals.ekb.eg/article_366415.html
30. Layton AM, Zouboulis CC, Whitehouse H. Acne. *Rook's Textbook of Dermatology* [Internet]. 2024 Mar 19 [cited 2024 Aug 11];1–91. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/9781119709268.rook088>

31. Vasam M, Korutla S, Bohara RA. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochem Biophys Rep.* 2023 Dec 1;36:101578.
32. Siddiqui I, Rais U, Al S, Tahir M. Exploring Stress-Induced Mechanisms in Acne Pathogenesis. 2024 May 29 [cited 2024 Aug 11]; Available from: <https://www.researchsquare.com>
33. Su L, Wang F, Wang Y, Qin C, Yang X, Ye J. Circulating biomarkers of oxidative stress in people with acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Aug 11];316(4):1–11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00403-024-02840-5>
34. Lastre-Meza KS, Barceló Martínez EA, Lastre-Meza KS, Barceló Martínez EA. vitiligo, estrés psicológico y bioquímica del cerebro: Una revisión sistemática desde la neurociencia. *Psicogente* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Aug 11];26(50):153–72. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-01372023000200153&lng=en&nrm=iso&tlng=es
35. Daniel SR, Gandhi K, Anastassopoulos KP, Pandya AG, Sikirica V, Patel R, et al. Impact of nonsegmental vitiligo on patients' health-related quality of life in the United States. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited

- 2024 Aug 11];187(4):603–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.21672>
36. Goldstein NB, Koster MI, Jones KL, Gao B, Hoaglin LG, Robinson SE, et al. REPIGMENTATION OF HUMAN VITILIGO SKIN BY NBUVB IS CONTROLLED BY TRANSCRIPTION OF GLI1 AND ACTIVATION OF β -CATENIN PATHWAY IN THE HAIR FOLLICLE BULGE STEM CELLS. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Aug 11];138(3):657. Available from: </pmc/articles/PMC6135256/>
37. Xie B, Zhu Y, Shen Y, Xu W, Song X. Treatment update for vitiligo based on autoimmune inhibition and melanocyte protection. *Expert Opin Ther Targets* [Internet]. 2023 Mar 4 [cited 2024 Aug 11];27(3):189–206. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14728222.2023.2193329>
38. Namazi MR. Neurogenic dysregulation, oxidative stress, autoimmunity, and melanocytorrhagy in vitiligo: can they be interconnected? *Pigment Cell Res* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2024 Aug 11];20(5):360–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0749.2007.00408.x>
39. Essien KI, Katz EL, Strassner JP, Harris JE. T regulatory cells require CCR6 for skin migration and local suppression of vitiligo. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024

- Aug 11];142(12):3158. Available from: [/pmc/articles/PMC10198248/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3158248/)
40. Tanwar S, Thakur V, Bhatia A, Parsad D. Catecholamines' accumulation and their disturbed metabolism at perilesional site: a possible cause of vitiligo progression. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Aug 11];315(2):173–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00403-022-02333-3>
41. Hojman L, Cabrera R, Karsulovic C, Tempio F, Perez C, López M. The Role of CXCL10 and IL-18 as Markers of Repigmentation Response in Nonsegmental Vitiligo Treated with Narrowband UVB Phototherapy: A Prospective Cohort Study. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Aug 11];141(7):1833-1836.e1. Available from: <http://www.jidonline.org/article/S0022202X21000105/fulltext>